

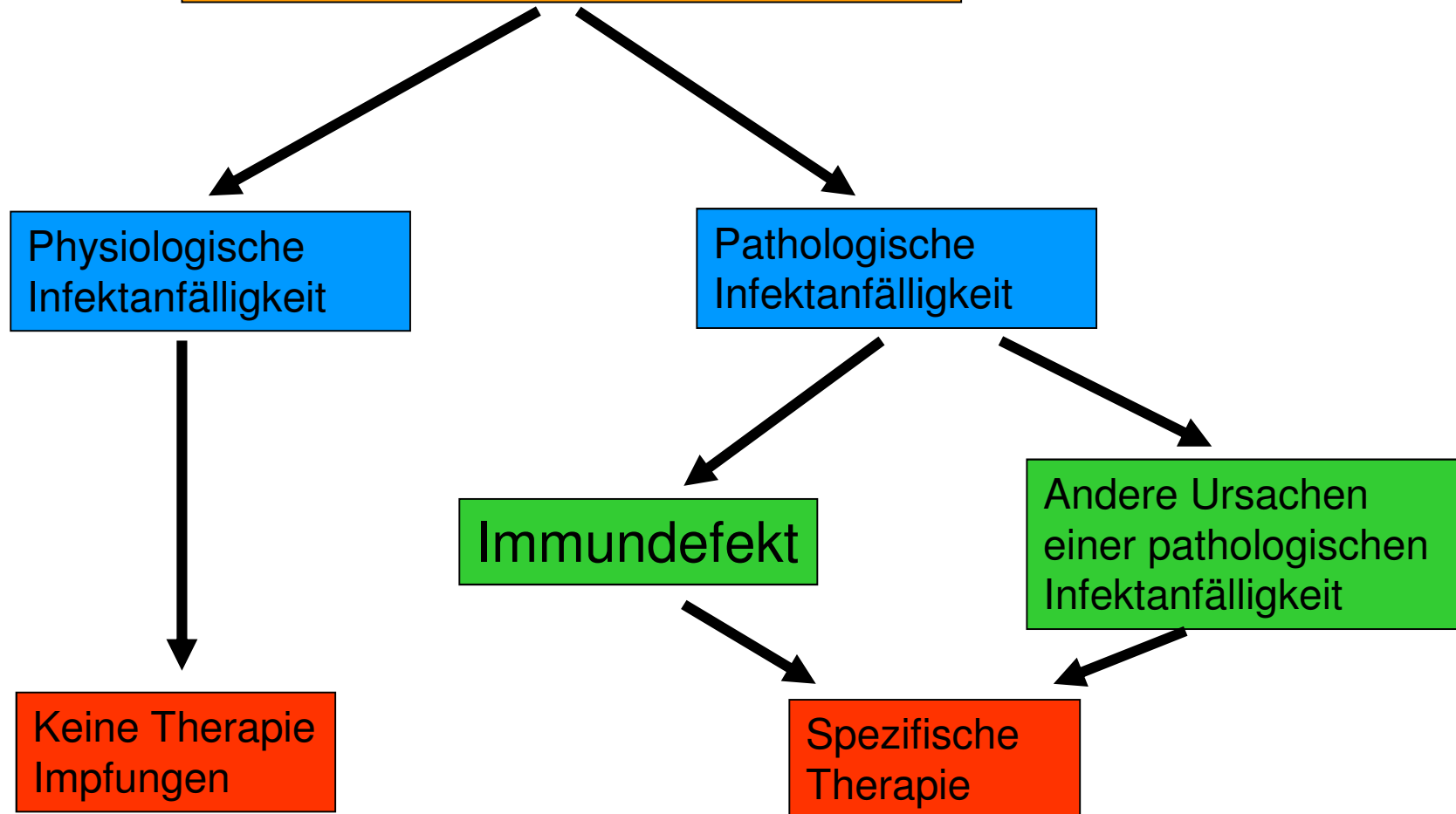
Differentialdiagnose – Infektanfälligkeit oder Immundefekt?

PD Dr. med. Almut Meyer-Bahlburg



**Medizinische Hochschule
Hannover**

Der infektfällige Patient



Wann sollte man an einen Immundefekt denken?

AWMF Leitlinien zu PID Diagnostik: 11 Kernaussagen

- Manifestation von Primären Immundefekten (1-6)
- Empfehlungen zur Labordiagnostik (7-9)
- Definition von immunologischen Notfällen (10)
- Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten (11)

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Kernaussage 1:

Pathologische Infektanfälligkeit, charakterisiert durch **ELVIS** ist ein Leitsymptom für primäre Immundefekte

ELVIS

- **Erreger** ungewöhnlicher (opportunistischer) Erreger
- **Lokalisation** Polytop, untypische Lokalisation
- **Verlauf** Chronisch, rezidivierend
- **Intensität** Schweregrad, Majorinfektion
- **Summe** ≥ 8 Minor, ≥ 2 Majorinfektionen

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Fallbericht: Junge, 12 Monate

7 Monate	Hochfieberhafter Infekt, wenige Tage, spontane Remission
9 Monate	Rezidiv. Otitis media, Dauer 5-6 Wo, mehrfach Antibiotika
12 Monate	MMR-Impfung, Fieber > 40°C nach 5 d Fieber Einweisung, V.a. Pneumonie

Fallbericht: Junge, 12 Monate

7 Monate	Hochfieberhafter Infekt, Dauer wenige Tage
9 Monate	Rezidiv. Otitis media, Dauer 5-6 Wo, mehrfach Antibiotika
12 Monate	MMR, Fieber > 40°C nach 5 d Fieber Einweisung, V.a. Pneumonie li SO ₂ 90% V.a. Fremdkörperaspiration Intubation und Beatmung für 21 Tage Katecholaminpflicht 16 Tage

Fallbericht: Junge, 12 Monate

Labor

Diff.-BB	Leukozyten 18.000/ μ l Neutrophile 12.600/ μ l Lymphozyten 4.300/ μ l
Schweisstest	zu geringe Sammelmenge
Blutkultur	ohne Keimwachstum
IgG	1,2 g/l
IgA	< 0,25 g/l
IgM	< 0,2 g/l

Fallbericht: Junge, 14 Monate

Weitere Diagnostik

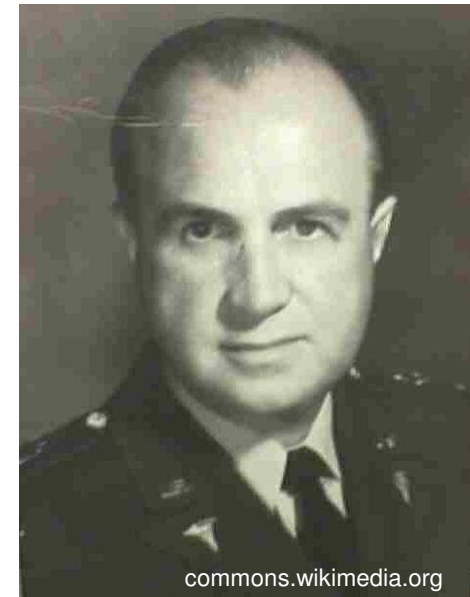
Impfantikörper: auf Bestimmung verzichtet

Analysedatum:	06.11.2012	Leukozyten:	8300	Lymphozyten:	55	% =	4565 Zellen/ μ l
B-Zellen	Verteilung innerhalb der Lymphozyten		Anteil (%) an		Zellen/ μ l		
	CD19 B-Zellen:	B-Zellen	Lymphoz.				
		100.0	0.0		0		

Diagnose Agammaglobulinämie
-> M. Bruton

Morbus Bruton

- X-chromosomal vererbte Agammaglobulinemia (XLA)
- Erste Symptome meist nach dem 6. LM
- Rez. Infekte der Luftwege (einschl. Otitis, Sinusitis)
- Schwere Infektionen (Sepsis, Osteomyelitis, Meningitis)
- Fehlende LK, Tonsillen und Adenoide
- Gastrointestinale Infektionen (*Giardia lamblia*)



Ogden C. Bruton
(1952)

M. Bruton: Diagnose und Therapie

Diagnose:

Mangel an IgG, IgA und IgM

B-Zellen <1% der Lymphozyten

Molekulargenetischer Nachweis

Therapie:

IgG Substitution

Ggf. Antibiotika

Junge, 3 Jahre

- Seit dem Säuglingsalter rezidivierende bakterielle Infekte, häufige antibiotische Therapien
- 2. LJ Lymphadenitis colli; Histo: granulomatöse Entzündung, V.a. atypische Mykobakteriose
- 3. LJ Entzündung des Penis einschl. Skrotum => antibiotische Behandlung über mehrere Wochen
- Im weiteren Verlauf wiederholt Fieber $>40^{\circ}\text{C}$ trotz Antibiose
- Kurz darauf Beginn von Durchfällen
- Zunehmende AZ Verschlechterung

Junge, 3 Jahre – wichtige Befunde

- Ausgeprägte Pneumonie mit fleckförmigen Verschattungen
- In der Milz fleckförmige Läsionen (Sono, CT Abdomen)
- Hepatosplenomegalie

Junge, 3 Jahre – wichtige Befunde

- BB: Panzytopenie
- CrP ↑ 154 mg/l, LDH ↑, Transaminasen ↑, Crea i.N. Hst i.N.
- IgG, IgA, und IgM i.N.
- Stuhl: kein Erreger Nachweis
- Blutkultur und BAL: *Burkholderia cepacia*



Diagnose?

Septische Granulomatose

Symptome

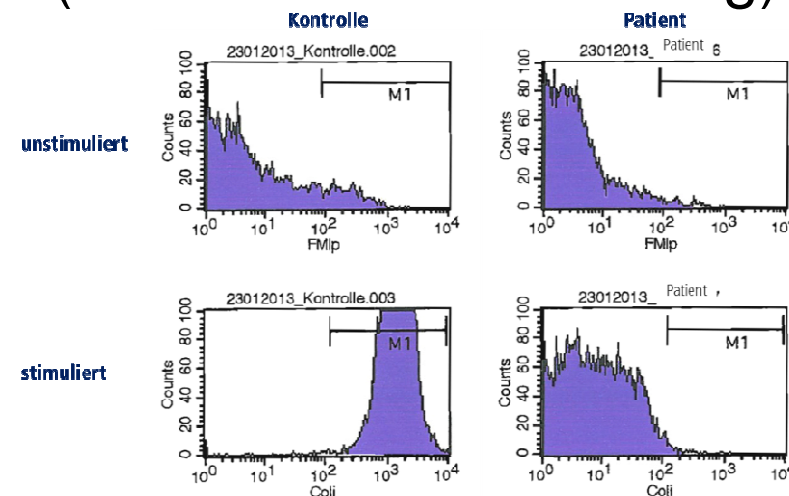
- Schwere Infektionen durch Bakterien und Pilze
 - Rez. Abszesse (Leberabszess!)
 - Granulome
 - Chronische Colitis
-
- Konduktorinnen: Lupus, orale Ulcera, Gelenksbeschwerden

Septische Granulomatose

Diagnostik und Therapie

Diagnostik:

- Granulozytenfunktionstest (Sauerstoffradikalbildung)
- Molekulargenetik



Therapie:

- Antibiotische/ antimykotische Behandlung
- Stammzelltransplantation
- Gentherapie

Kernaussage 1:

Pathologische Infektanfälligkeit, charakterisiert durch **ELVIS** ist ein Leitsymptom für primäre Immundefekte

ELVIS

- **Erreger** ungewöhnlicher (opportunistischer) Erreger
- **Lokalisation** Polytop, untypische Lokalisation
- **Verlauf** Chronisch, rezidivierend
- **Intensität** Schweregrad, Majorinfektion
- **Summe** ≥ 8 Minor, ≥ 2 Majorinfektionen

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Kernaussage 2:

Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Typische Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei PID

GARFIELD

- **G**ranulome
- **A**utoimmunität
- rezidivierendes **F**ieber
- ungewöhnliche **E**kzeme
- **L**ymphoproliferation
- Chronische **D**armentzündung



smashbroslawlorigins.wikia.com

Mädchen, 4 Jahre

Anamnese

- Seit dem 5. LM erhöhte Infektanfälligkeit (Otitis, Pneumonie)
- Leichte Hypogammaglobulinämie (IgG i.N., IgA ↓, IgM ↓)
- B-Zellen ↓
- Impfantikörper für Tetanus und Pneumokokken ↓
- Lymphopenie

Familienanamnese

- zwei Jahre ältere Schwester mit ähnlichen Symptomen (Infektneigung, rez. Durchfall, leichte Hypogamma)

Mädchen, 4 Jahre

Seit 2. LJ chronische Arthritis linkes Knie

Seit 3. LJ Granulome Knie re, Ellenbogen li, Larynx

Chronische Durchfälle ohne Erregernachweis

Arbeitsdiagnose

Kombinierter Immundefekt mit Autoimmunphänomenen

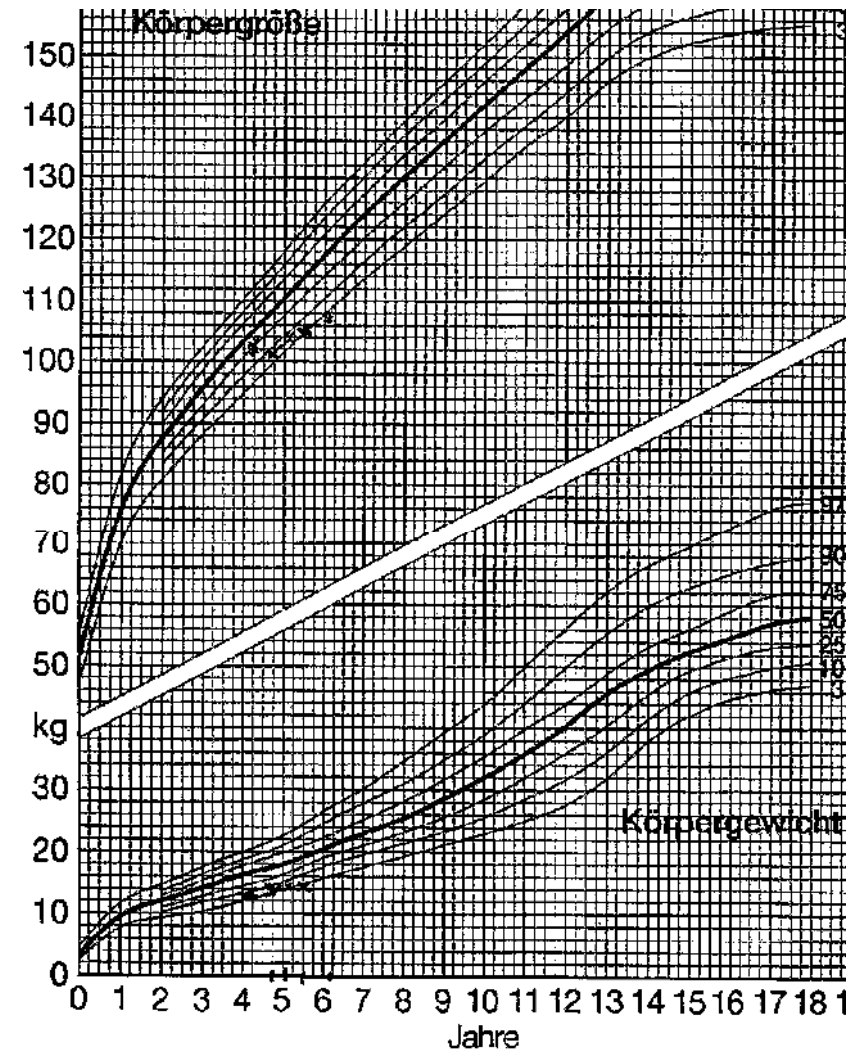
⇒ IgG Substitution

⇒ Immunsuppression



Mädchen - Verlauf

- Immunsuppression (Steroide, MTX, Azathioprin)
- Weiterbestehende Granulome
- Gedeihstörung
- Zunehmende AZ Verschlechterung
- Stammzelltransplantation
- Nach Tx Granulome unverändert
- Respiratorische Insuffizienz
- Unter Bronchoskopie verstorben



Typische Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei PID

GARFIELD

- **G**ranulome
- **A**utoimmunität
- rezidivierendes **F**ieber
- ungewöhnliche **E**kzeme
- **L**ymphoproliferation
- Chronische **D**armentzündung



smashbroslawlorigins.wikia.com

Kernaussage 3:

Primäre Immundefekte können sich auch erst im Erwachsenenalter manifestieren

Häufig:

- Allgemeiner variabler Immundefekt (CVID) (Alter im Median 24J bei ED)

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Allgemeiner variabler Immundefekt (Common variable immunodeficiency- CVID)

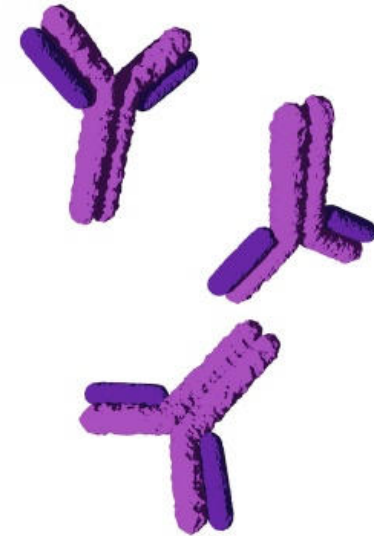
Prim. Antikörperdefizienz:

- IgG ↓ und IgA ↓ oder IgM ↓
- Spezifische Antikörper ↓

Ursache: In <10% monogenetische Ursache bekannt

Symptome:

- Infektneigung
- Granulomatöse Erkrankungen
- Autoimmunerkrankungen
- Malignome



Kernaussage 4:

Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren

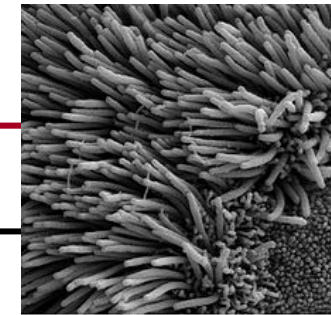


Warnzeichen für primäre Immundefekte		
Kinder	Erwachsene	
1.	Pathologische Infektanfälligkeit: „ ELVIS “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe	
2.	Immundysregulation: „ GARFIELD “ Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)	
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie	

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Kernaussage 5:

Sekundäre Immundefekte und Differentialdiagnosen, die mit einer pathologischen Infektanfälligkeit einhergehen, sind von PID abzugrenzen



Ursache	Erkrankungen
Angeboren	CF, primäre Ziliendyskinesie
Sek. Antikörpermangel	Enteraler/ renaler Eiweißverlust
Infektiös	HIV
Chronische Erkrankungen	Asthma bronchiale, Diab. mellitus
Medikamentös	Therapeutische Immunsuppression
Maligne Erkrankungen	Lymphome, Leukämien

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011



12 Warnzeichen

für eine angeborene Abwehrschwäche

1



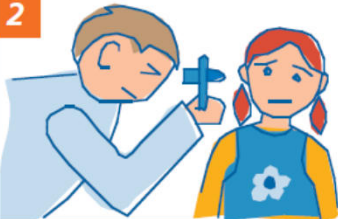
Auftreten von Immundefekten in der Familie

4



Zwei oder mehr Lungenentzündungen innerhalb eines Jahres

2



Acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen pro Jahr

5



Antibiotika-Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt

3



Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen pro Jahr

6



Impfkomplikationen bei Schluckimpfung gegen Kinderlähmung oder Neugeborenen-Impfung gegen Tuberkulose

www.immundefekt.de



7

Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronische Durchfälle



10

Hartnäckige Pilzinfektionen (Candida) an Haut und Schleimhaut (besonders auf der Mundschleimhaut) nach dem 1. Lebensjahr



8

Eiteransammlung tief unter der Haut oder in inneren Organen



11

Bei kleinen Säuglingen: Unklare chronische Rötung am ganzen Körper, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen (Graft-vs.-Host-Reaktion)



9

Zwei oder mehr Infektionen der inneren Organe pro Jahr (u. a. Hirnhautentzündung, Knochenmarkentzündung, Blutvergiftung)



12

Wiederkehrende, ausgedehnte Infektionen des Organismus mit sog. „atypischen Mykobakterien“



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

