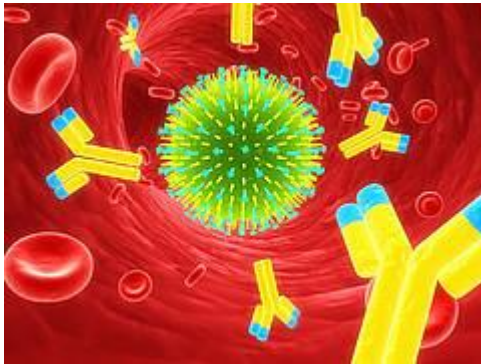


# Immundefekte mit Antikörpermangel

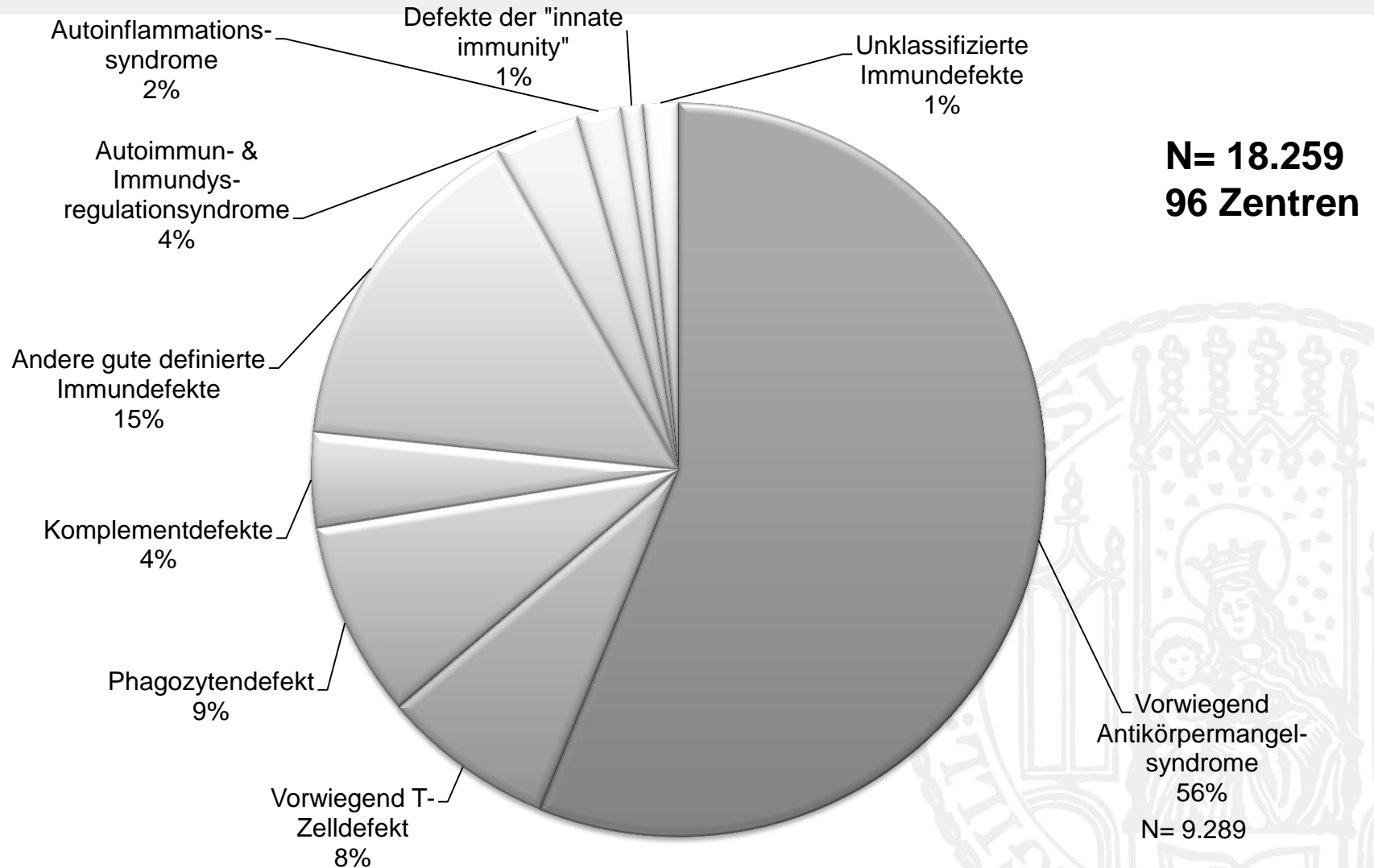


Gundula Notheis  
Immundefekt-Ambulanz  
Haunersches Kinderspital  
dsai Ärztliche Fortbildung 2014

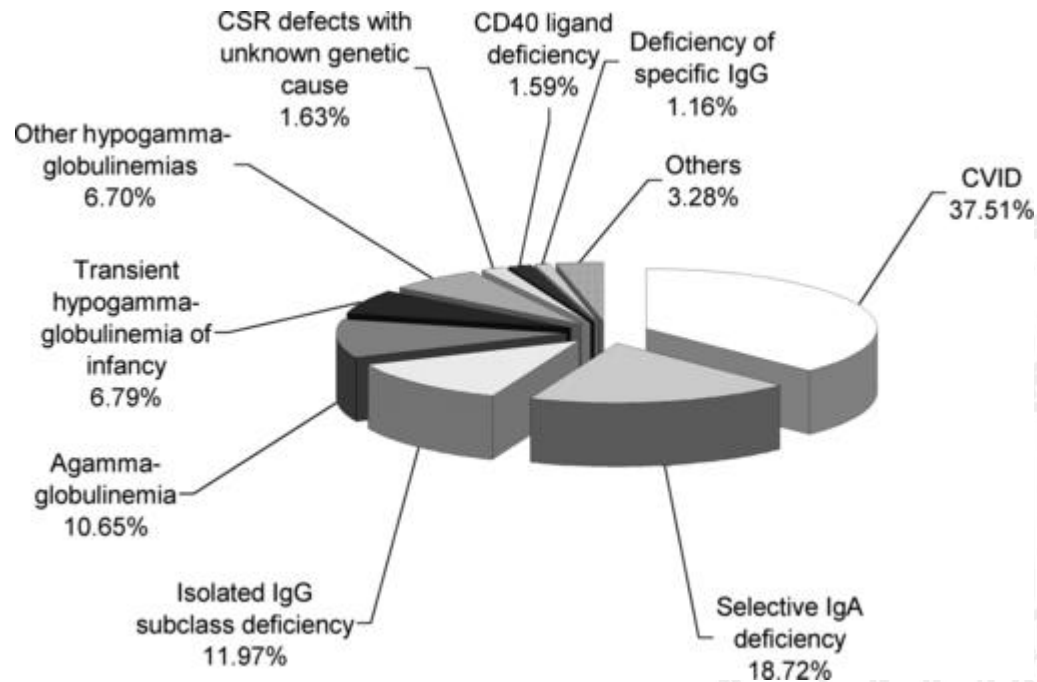


# Immundefekte bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht (PAD)

- **Agammaglobulinämie, keine B-Zellen**  
z.B. XLA (M. Bruton)  
Autosomal-rezessive Agammaglobulinämie  
(mit Mutationen in Genen deren Expression Voraussetzung für die Entwicklung von reifen B-Zellen im KM ist (schwere  $\mu$ -Kette,  $\lambda 5/14.1$  Vorläufer-leichten Kette, Iga (CD79), BLNK, LLRC8)
- **Starke Reduktion von IgG und IgA evtl.auch IgM, B-Zellzahl variabel**  
z.B. Common variable immunodeficiency (CVID)
- **Verminderung von IgG und IgA bei normalem oder erhöhtem IgM, normale B-Zellen**  
**Störung des Immunglobulinklassewechsels („Hyper-IgM-Syndrome)**  
z.B. CD40-Ligand-Mangel, CD40-Mangel, AID-Mangel, UNG-Mangel
- **IgG-Subklassendefekt, selektiver IgA- und IgM-Mangel, normale B-Zellen**
- **Selektive Unfähigkeit zur Bildung spez. AK bei normalen Immunglobulinen**
- **Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings**

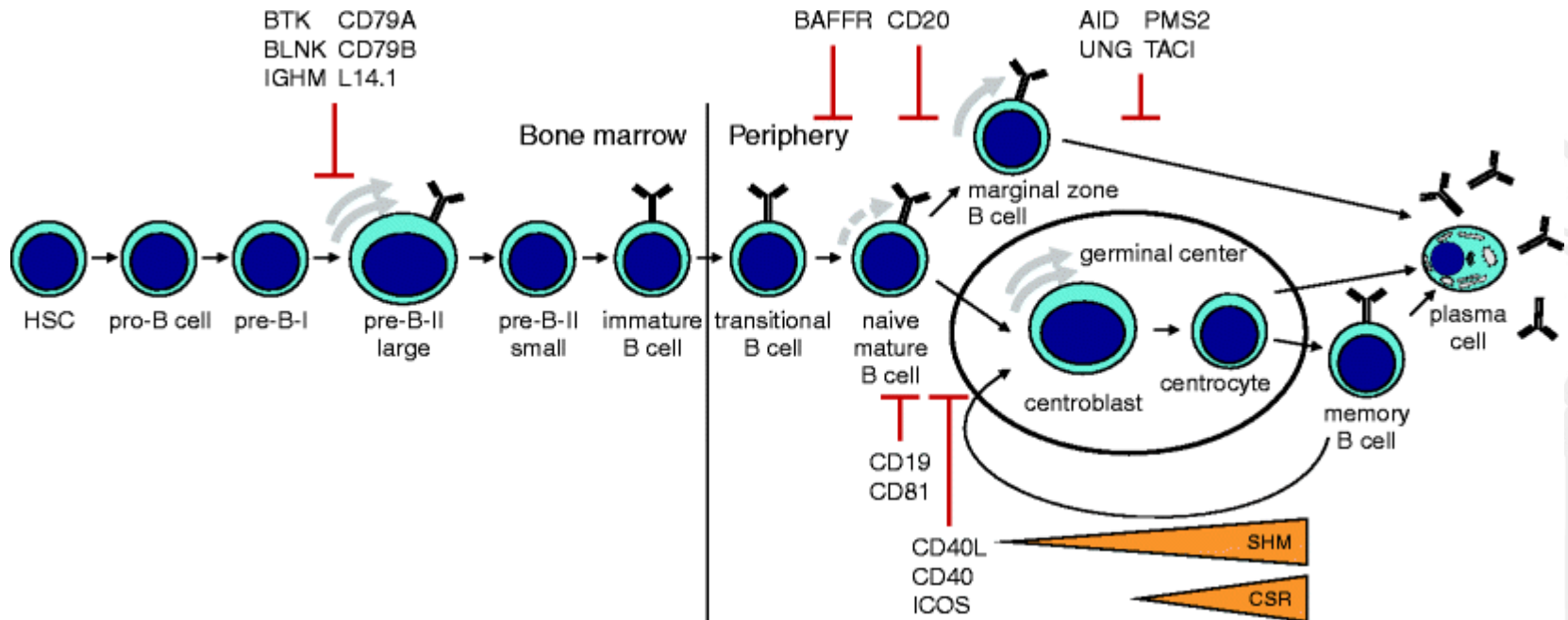


## Verteilung der Erkrankungen mit Antikörpermangel in Europa (ESID 2011)



# B-Zell-Entwicklung im Knochenmark und lymphatischen Gewebe

*Diessen G, van der Burg M. Eur J Pediatr 2011*

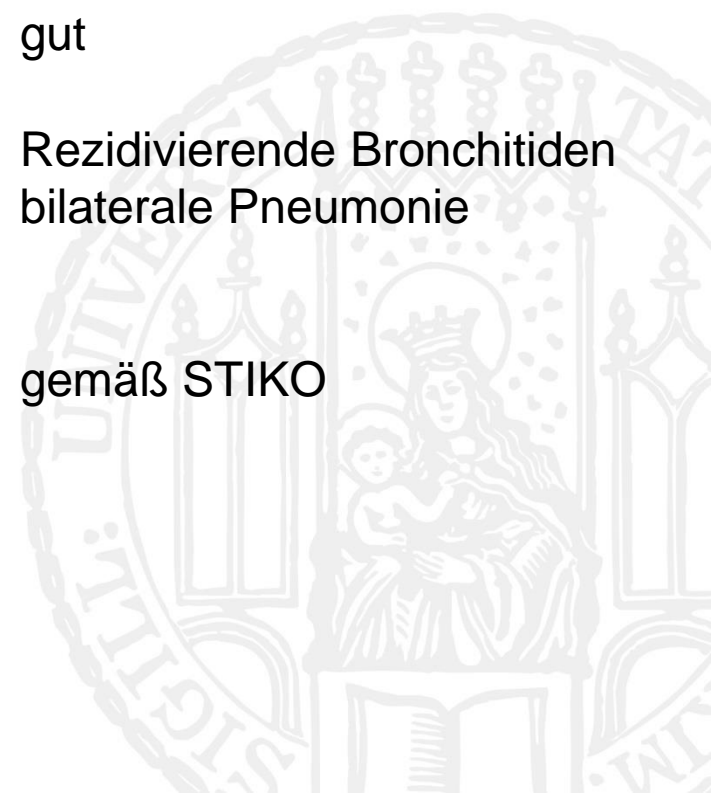


## Benjamin

Alter:	8 Monate
AEZ:	gut
Erkrankungen:	5 x Otitis media
Impfungen:	2xPrevenar + Infanrix

## Andreas

Alter:	13 Monate
AEZ:	gut
Erkrankungen:	Rezidivierende Bronchitiden bilaterale Pneumonie
Impfungen:	gemäß STIKO



# Familienanamnese

## Benjamin

Keine Geschwister

Mutter sei als Kind häufig krank  
gewesen

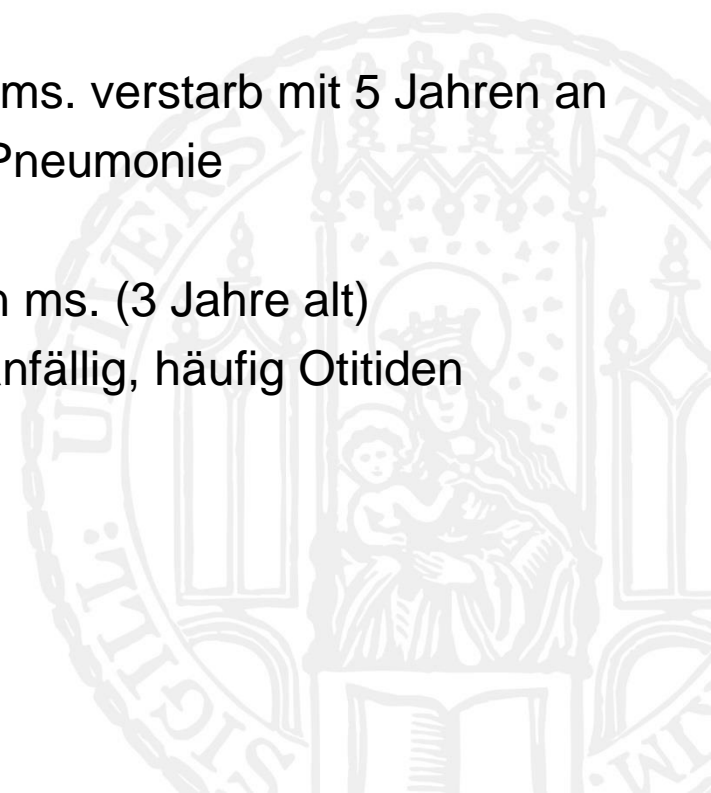
Oma ms. Autoimmunthyroiditis

## Andreas

Bruder gesund

Onkel ms. verstarb mit 5 Jahren an  
einer Pneumonie

Cousin ms. (3 Jahre alt)  
infektanfällig, häufig Otitiden



## Benjamin

IgG: 90,3 mg/dl (NW 206-1027) ↓  
 IgA: 10,5 mg/dl (NW 8-91)  
 IgM: 16,2 mg/dl (NW 26-120) ↓

Impf-AK

Diphtherie: sicherer Schutz

Tetanus: gute Immunität

Lymphozytendifferenzierung:

T-Lymph (CD3): 64% (2620/μl)

B-Lymph (CD19): 28% (1146/μl)

## Andreas

IgG: <60mg/dl ↓↓  
 IgA: <11,4 mg/dl ↓↓  
 IgM: <5 mg/dl ↓↓

Impf-AK

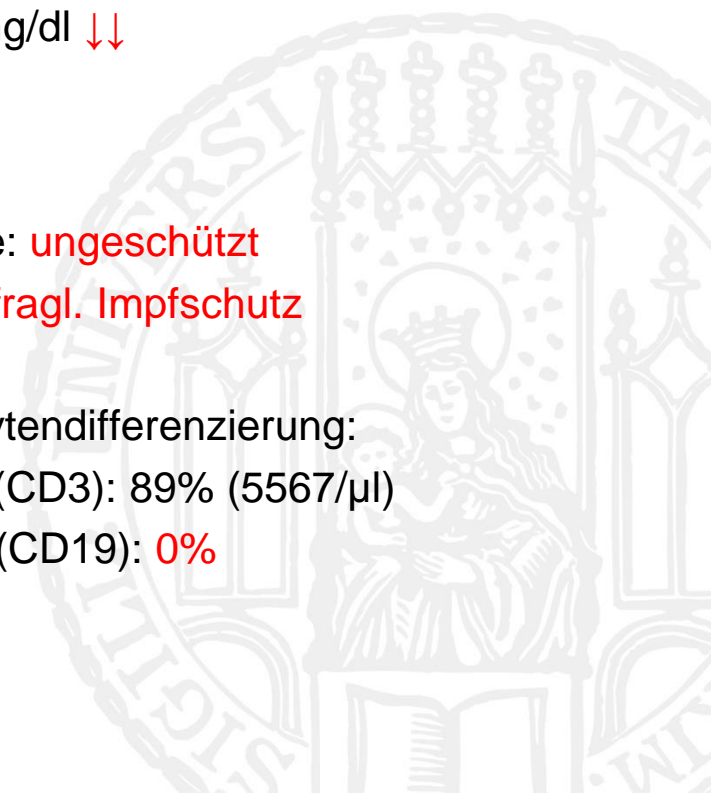
Diphtherie: **ungeschützt**

Tetanus: **fragl. Impfschutz**

Lymphozytendifferenzierung:

T-Lymph (CD3): 89% (5567/μl)

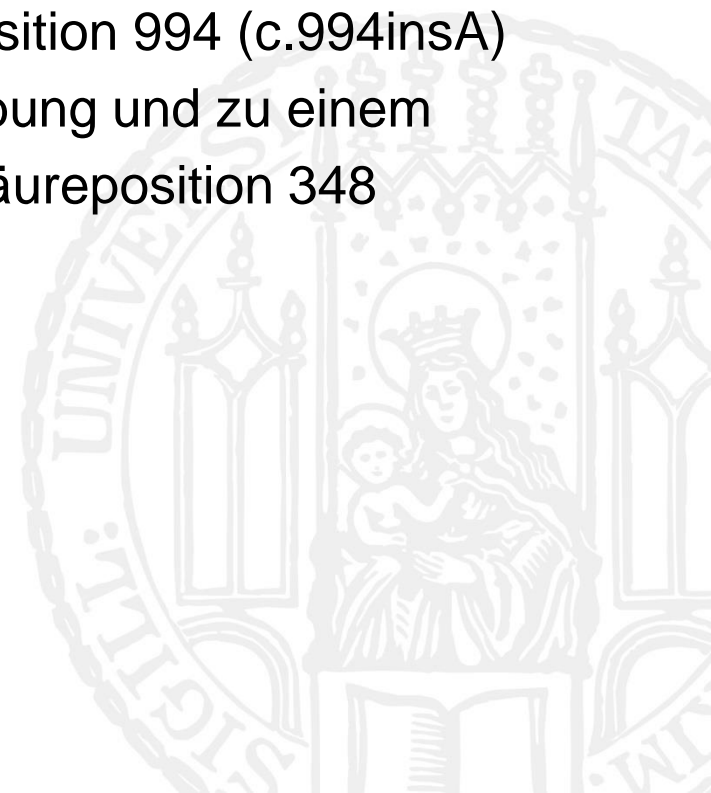
B-Lymph (CD19): **0%**





## Mutation im BTK-Gen

Insertion eines Nukleotids nach der Position 994 (c.994insA)  
Dies führt zu einer Leserasterverschiebung und zu einem vorzeitigen Stoppkodon an der Aminosäureposition 348



# Diagnose und Verlauf

## Benjamin

V.a. transitorische  
Hypogammaglobulinämie  
des Kleinkindes

Normalisierung der  
Immunglobuline bis zum  
24.LM.

Therapie: bei bakteriellen  
Infektionen frühzeitig AB

## Andreas

Agammaglobulinämie Typ  
Bruton (XLA)

Immunglobulinsubstitution  
zunächst intravenös  
400mg/kgKG alle 4 Wochen

Nach 5 Monaten Umstellung  
auf Immunglobuline  
subcutan

# Transitorische Hypogammaglobulinämie des Kleinkindes

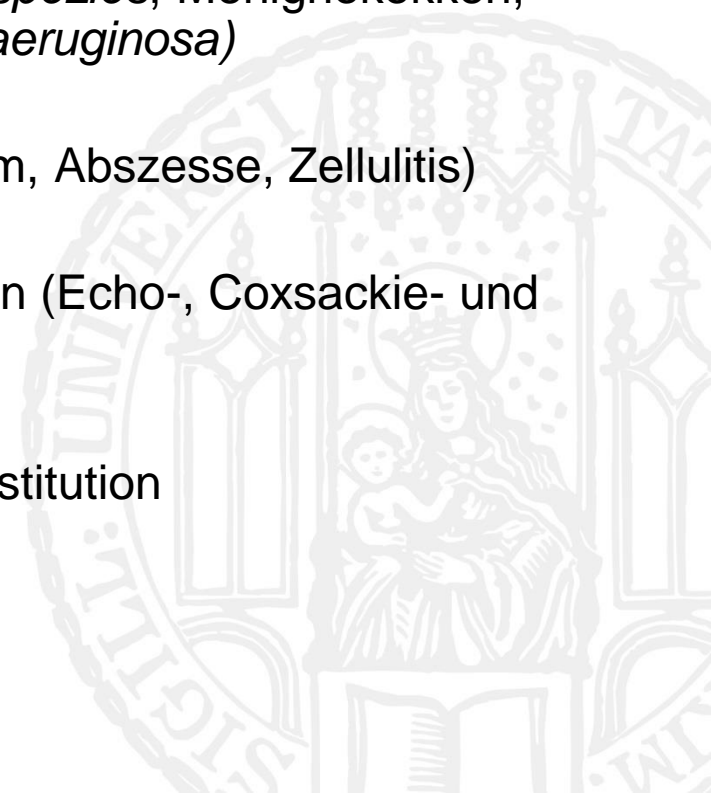
- Erniedrigtes IgG nach dem 6. Lebensmonat (2SD unter dem altersentsprechenden Mittelwert)  
Normales oder vermindertes Serum IgA und IgM  
Normale spezif. Antikörperbildung für Diphtherie und Tetanus
- Meist asymptomatisch, aber auch rezidiv. Otitiden und Infektionen der Atemwege  
selten Sepsis, Meningitis, Diarrhoe, schwer verlaufende Varizellen, prolongierte orale Candidiasis, atopisches Ekzem (*Yasuno T et al. Pediatrics International 2007*)
- Therapie: Immunglobulinsubstitution bei schwerem Verlauf. Führt nicht zur Verlängerung der Hypogammaglobulinämie (*Duse M Int J Immunopathol Pharmacol 2010; Memmedova L et al. Pediatr Rep 2013*)
- Normalisierung meist bis zum 5. Lebensjahr (2/3 bis zum 2. Geburtstag), dann erst definitive Diagnose möglich (*Van Winkle RC et al. J Clin Immunol 2013*)
- Pathophysiologie unbekannt

# XLA klinische Manifestationen

- Rezidivierende, oft therapieresistente bakterielle Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Otitis, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie v.a. durch *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catharralis*)
- Schwere systemische Infektionen (Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis v.a. durch Pneumokokken, *Haemophilus spezies*, Meningokokken, seltener Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*)
- Hautinfektionen (Pyoderma gangraenosum, Abszesse, Zellulitis)
- Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Enteroviren (Echo-, Coxsackie- und Polioviren)

Neutropenie (11%) vor Immunglobulinsubstitution

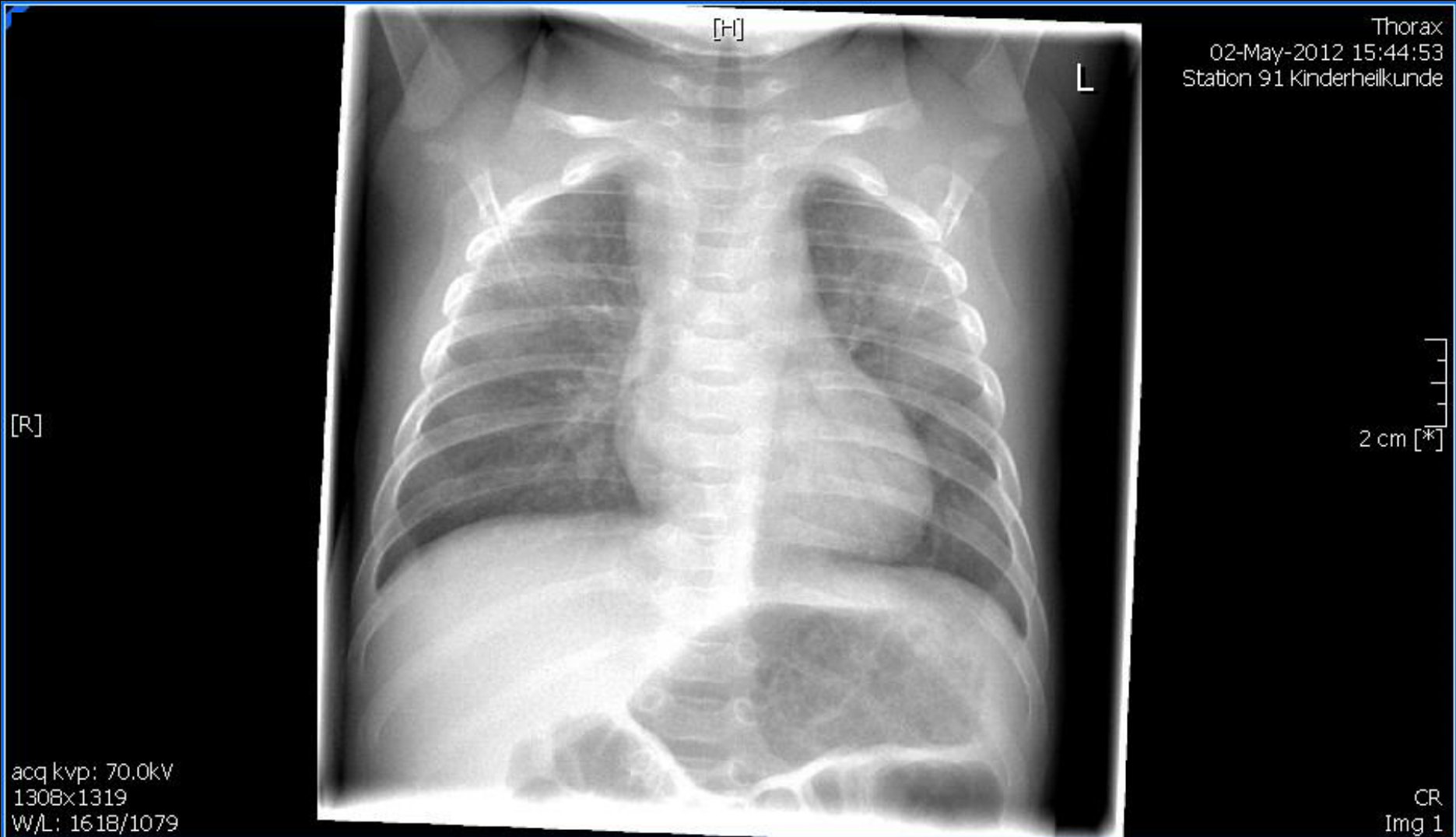
- **Frühes Manifestationsalter (ab 6. LM.)**



- 3 Monate alter Junge in reduziertem AZ, guter EZ.  
Seit 1 Woche Husten im Verlauf zunehmend, abnehmende Trinkleistung, anstoßende Atmung, O<sub>2</sub>-Bedarf  
CRP 2,1mg/l (NW 2,0- 6,8), Leuko10900/μl
- Klinische Verschlechterung mit Verlegung auf Intensivstation und Beatmung
- IgG-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze

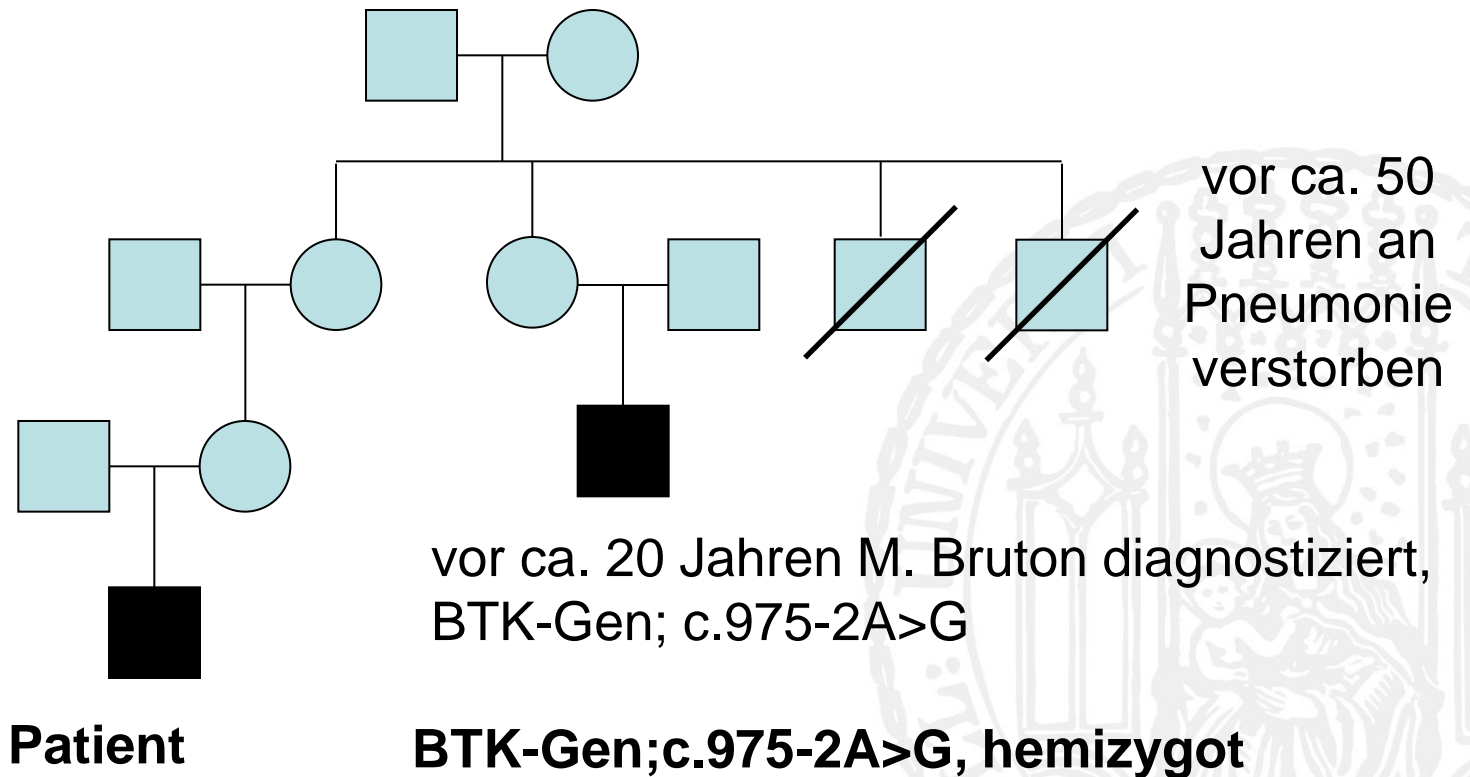


# Pneumocystis jiroveci Pneumonie



- Lymphozytendifferenzierung:  
**Lymphozyten 626/ $\mu$ l (Leukopenie 2600/ $\mu$ l)**  
CD3 (Pan-T-Lymphozyten) 86%; **581/ $\mu$ l** (NW 48-75%; 2300-6500/ $\mu$ l)  
CD4 (Helfer-T-Lymphozyten) 64%; **433/ $\mu$ l** (NW 33-58%; 1500-5000/ $\mu$ l)  
CD8 (Supressor-T-Lymphozyten) 22%, HLA-DR 7%,  
**CD19 (Pan-B-Lymphozyten) 0%**, CD16 (NK-Zellen) 12%
- absoluter Mangel an B-Lymphozyten, T-Zellen erniedrigt → **V.a. schweren kombinierten Immundefekt DD XLA**
- Lymphozyten- Stimulation: größtenteils normal, **außer SAC (T-Zell-unabhängiges B-Zell-Mitogen)**, fehlende Antigenantwort
- RTE (recent thymic emigrants) / Thymusfunktion normal & erniedrigte T-Zellen, aber normaler Anteil naiver T-Zellen → **spricht gegen SCID**

# Familienanamnese





**3 Jungen 10, 5 und 2 Jahre**

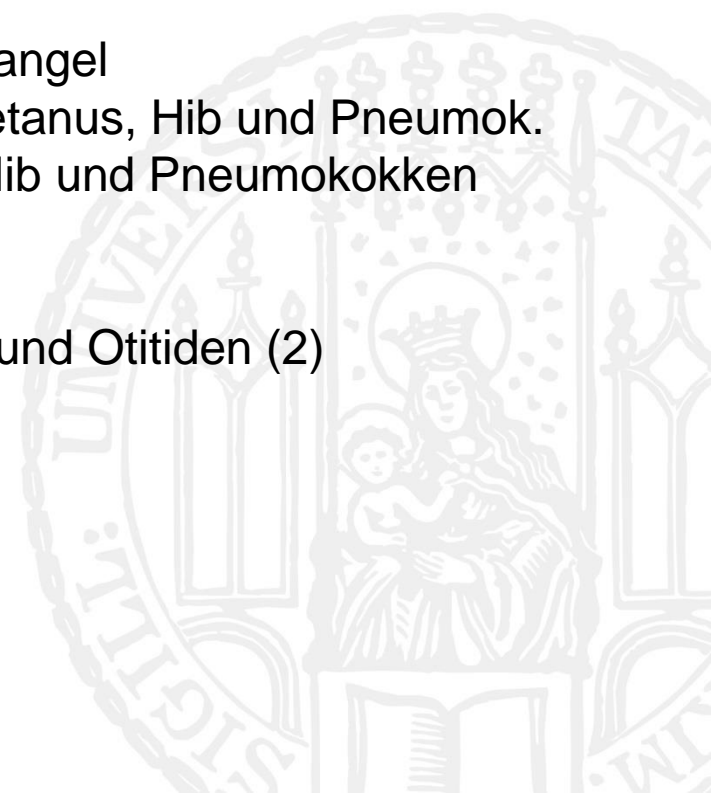
(Leucin<sub>498</sub> (CTG)→Arginin (CGG)-/p.Leu498Arg-/L498R-Substitution)

**Labor:**

- B-Lymphozyten 1-3%
- IgG grenzwertig-normal, IgA- und IgM-Mangel
- IgG2(1)-Mangel, keine Impf-AK gegen Tetanus, Hib und Pneumok.
- IgG3(2)- Mangel, keine Impf-AK gegen Hib und Pneumokokken

**Klinik:**

- Pneumonie, rezidivierende Bronchitiden und Otitiden (2)
- Rezidivierende Otitiden(1)



# CVID

(Common variable immunodeficiency)  
Diagnose

- Signifikanter Mangel an IgG und IgA , IgM variabel
- bei 2/3 der Patienten reduzierte class-switch-memory B-Zellen
- Insuffiziente Bildung spezifischer Antikörper (meist)
- Ausschluss anderer ursächlicher Erkrankungen
- Alter  $\geq 2$  Jahre (34% Diagnosestellung  $<10$  Jahre)

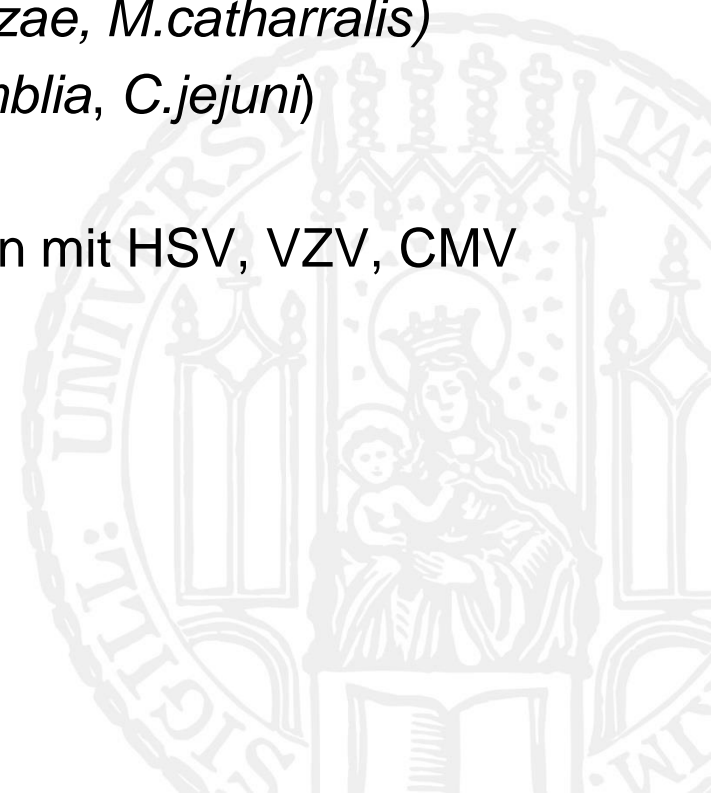
*Conley ME et al. Clin Immunol 1999*

*Gathmann B et al. J Allergy Clin Immunol 2014*

# CVID Klinische Manifestationen

## Infektionen

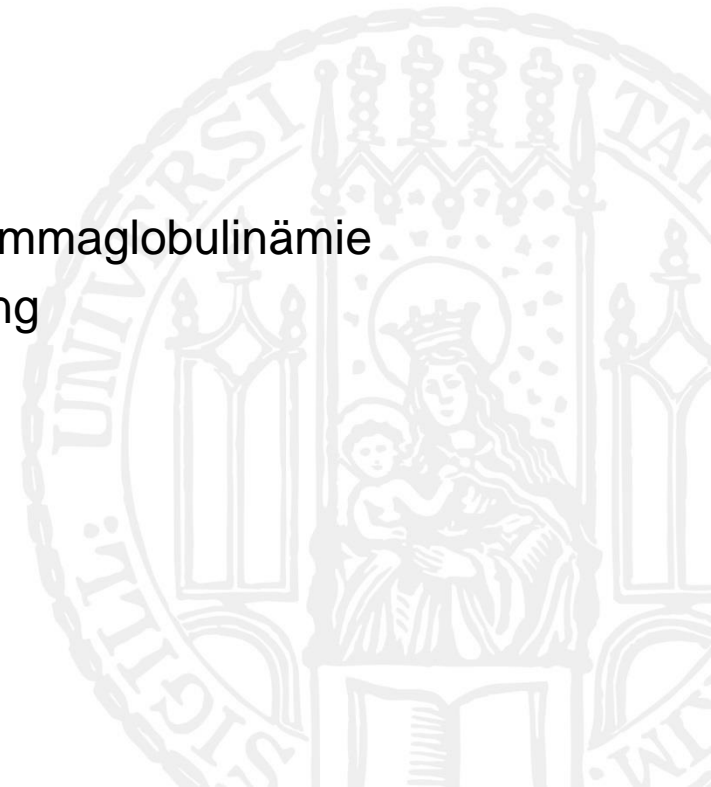
- Rezidivierende bakterielle Infektionen der oberen und unteren Atemwege (Otitis, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie v.a. durch *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catharralis*)
- Gastrointestinale Infektionen (*G.lambli*a, *C.jejuni*)
- Arthritis (v.a. Mykoplasmen)
- Selten Reaktivierung von Infektionen mit HSV, VZV, CMV



## Immunologischen Regulationsstörung

- Autoimmunerkrankungen: z.B. hämolytische Anämie, Autoimmunthrombopenie, Arthritis, CED, Thyreoditis, Vitiligo
- Lymphoproliferation: Splenomegalie, vergr. LK, noduläre lymphoide Hyperplasie im GI-Trakt
- Granulomatöse (Sarkoidose-ähnlich) Entzündung in Lunge, Haut, Leber, ZNS, KM
- Erhöhte Inzidenz von Lymphomen und Magenkarzinomen

- Positive Familienanamnese bei 10%-20% (CVID oder selektiver IgA-Mangel)
- Molekulargenetischer Nachweis eines Gendefektes bei <10%
- Gestörte B-Zell-Aktivierung (CD19, CD20, CD21, CD81)
- Gestörte Co-Stimulation (ICOS)
- Gestörtes B-Zell-Überleben (BAFF-R)
  
- TACI-Defekt verursacht nicht die Hypogammaglobulinämie erhöht die Prädisposition für die Erkrankung



# Hyper-IgM-Syndrome (HIGMS)

## Störung des Immunglobulinklassewechsels

Heterogene Gruppe genetischer Erkrankungen

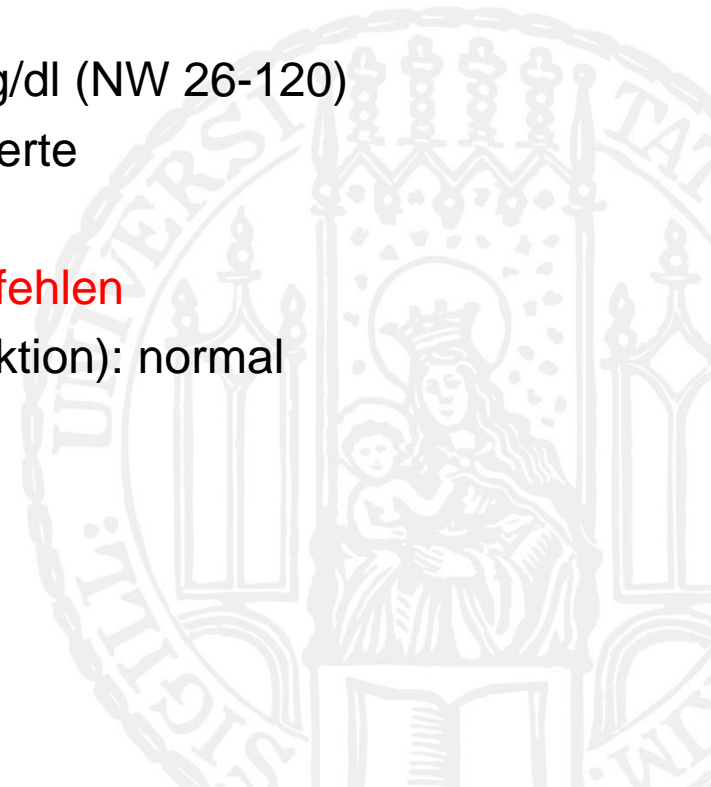
- HIGM1 X-chromosomal, Defekt des CD40-Liganden
- HIGM2 autosomal rezessiv, AID (Activation-induced Cytidine-Deaminase)-Defekt
- HIGM3 autosomal rezessiv, Defekt von CD40
- HIGM4 autosomal rezessiv, PMS2 (postmeiotic segregation increased 2)-Defekt
- HIGM5 autosomal rezessiv, UNG (Uracil-DNA-Glykosylase)-Defekt
- HIGM6 X-chromosomal, NEMO (NF- $\kappa$ B essential Modulator)- Defekt

Verminderung von IgG, IgA und IgE, IgM erhöht oder im Normbereich

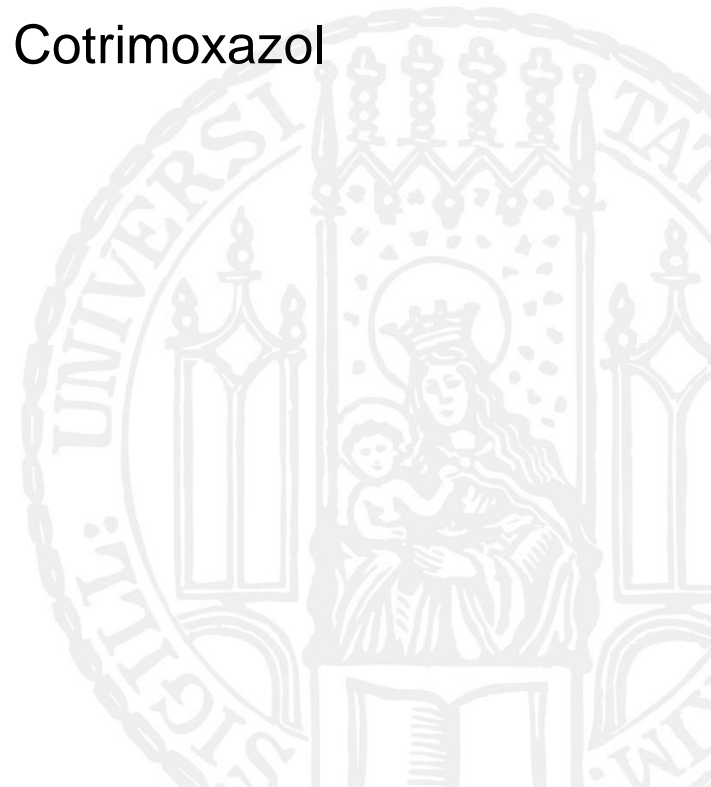
Ursache: Defekt im Isotypenwechsel (Unfähigkeit der B-Zellen von der IgM-Produktion auf z.B. IgG umzuschalten)



- 4 Monate alter Säugling mit Pneumocystis jiruveci Pneumonie
- **Labor:**
  - Leukoz 17.900/ $\mu$ l, **Neutro 6%**, Eos 17%, Mono 2%,  
Lympho 62%,Kernschatten 13%
  - - **IgG<75mg/dl, IgA<15mg/dl**, IgM 30,9mg/dl (NW 26-120)
    - Lymphozytendifferenzierung: Normalwerte
    - B-Lymphozytendifferenzierung:
    - **Switched-Gedächtnis-B-Lymphozyten fehlen**
    - Recent Thymic Emigrants (Thymusfunktion): normal



- CD 40-Ligand 0% der CD4-Zellen
- Mutation im CD40LG
- Therapie: Immunglobulinsubstitution, Cotrimoxazol  
Stammzelltransplantation

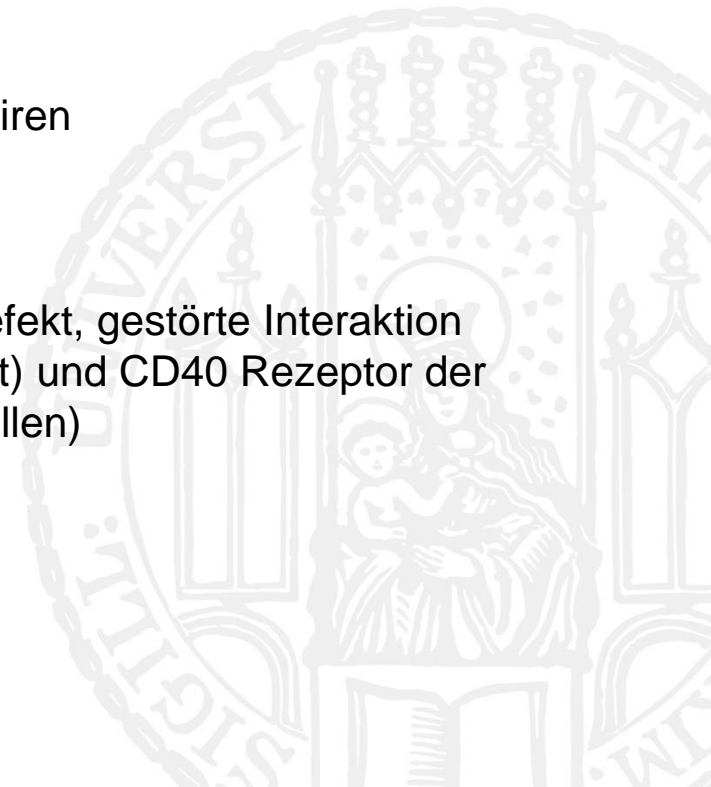




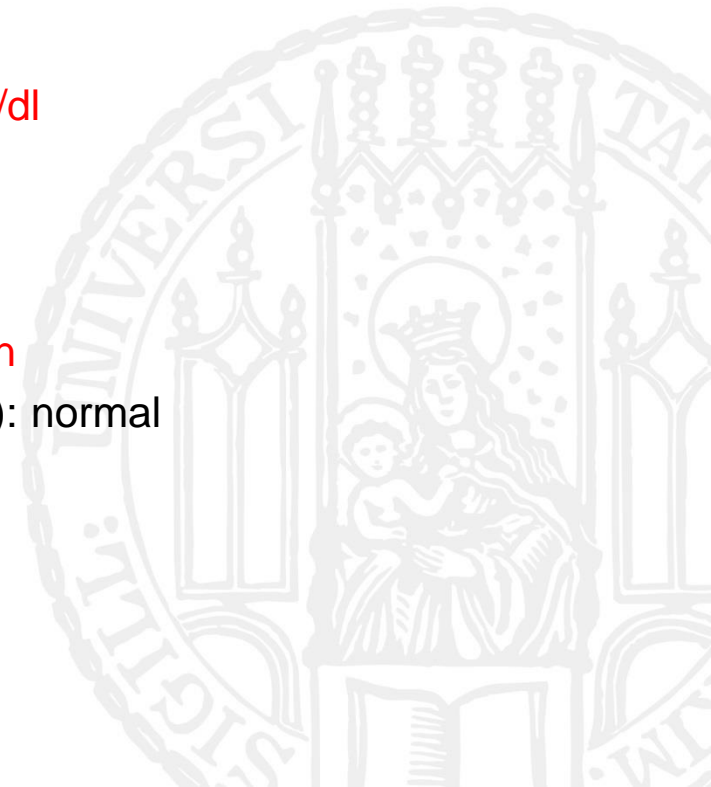
# CD40L und CD40 Defekt

- Opportunistische Infektionen
  - Pneumocystis jiruveci Pneumonie (41%), CMV
  - sklerosierende Cholangits durch *Cryptosporidium parvum*
- Neutropenie
- Bakterielle Pneumonie (80%)
- chronische Meningoenzephalitis durch Enteroviren
- Autoimmunerkrankungen

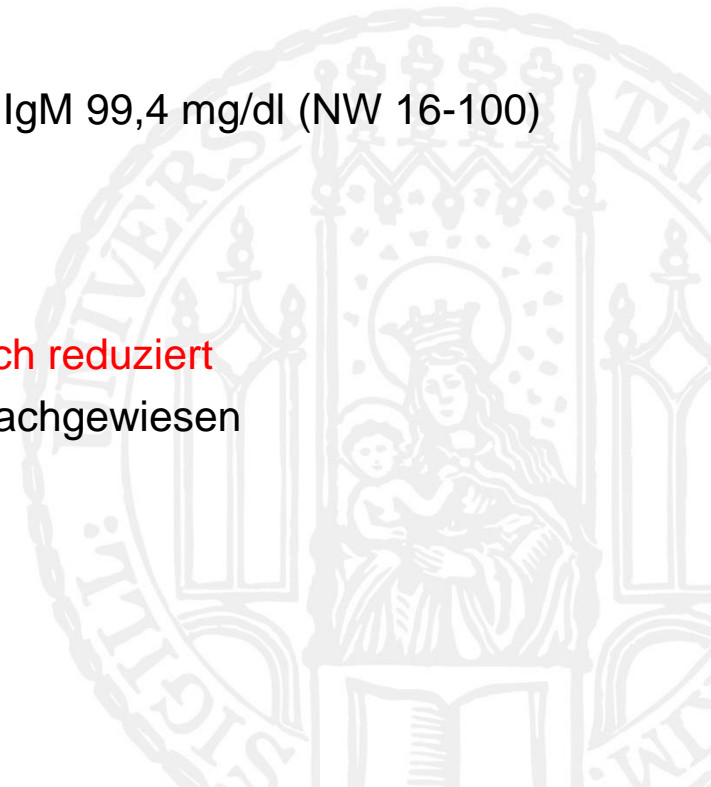
Im Gegensatz zu SCID **kein** numerischer T-Zelldefekt, gestörte Interaktion zwischen CD40 Ligand (wird auf T-Zelle exprimiert) und CD40 Rezeptor der B-Zelle (Makrophagen/Monozyten, dendritische Zellen)



- 7 Jahre alter Junge, seit dem 1. Lebensjahr rezidivierende Atemwegsinfektionen (Otitiden, Pneumonien), Hiläre Lymphadenopathie, leichte Bronchiektasie
  - FA: Eltern konsanguin, 12 Jahre alte Schwester mit Spina bifida, 10 Jahre alter Bruder mit Anämie, 3 Jahre alte Schwester gesund, Mutter im 6. Monat schwanger
  - **Labor:**
    - IgG 174mg/dl, IgA <15mg/dl, IgM 1769 mg/dl
    - BB unauffällig
    - Lymphozytendifferenzierung: Normalwerte
    - B-Lymphozytendifferenzierung:  
**Switched-Gedächtnis-B-Lymphozyten fehlen**
    - Recent Thymic Emigrants (Thymusfunktion): normal
- CD 40-Ligand 74% der CD4-Zellen, normal



- 2 Monate altes Mädchen, 3. fieberhafte late onset Sepsis ohne Erregernachweis (zuvor *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*)
- **Labor:**
  - IgG 165mg/dl (NW173-576), IgA <15mg/dl, IgM 99,4 mg/dl (NW 16-100)
  - BB: Leuko 26,4 G/l, Diff.-BB. unauffällig
  - Lymphozytendifferenzierung: Normalwerte
  - B-Lymphozytendifferenzierung:  
Switched-Gedächtnis-B-Lymphozyten deutlich reduziert
  - Expression von CD40 auf B-Lymphozyten nachgewiesen



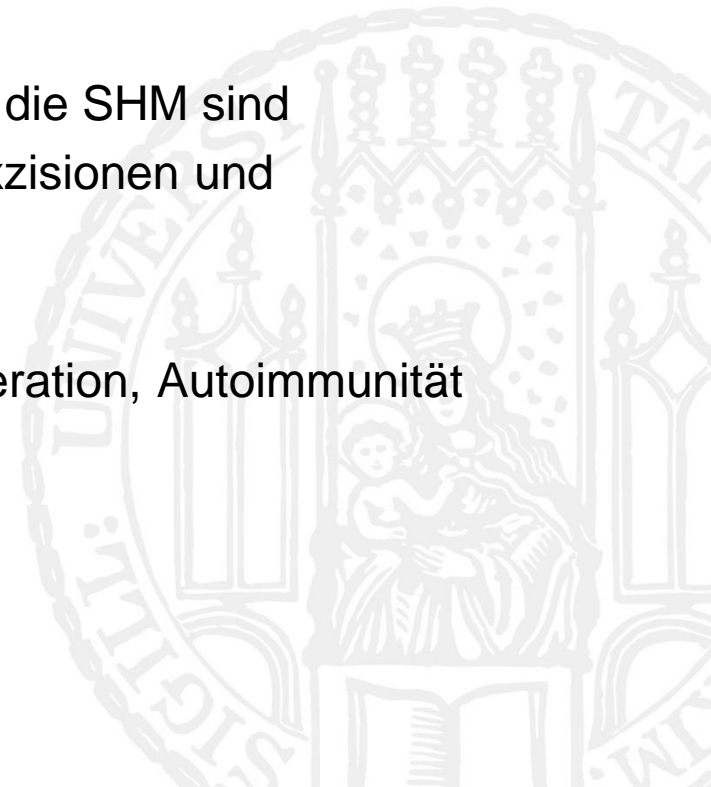
# Hyper-IgM-Syndrom (HIGMS)

- Homozygote Mutation im AID-Gen nachgewiesen
- Diagnose: AID- Defekt (HIGM2)  
autosomal rezessiv (selten dominant)  
AID desaminiert Cytidin zu Uracil

Für den Immunglobulinisotypenwechsel und die SHM sind DNA-Replikation, DNA-Brüche, Nukleotid-Exzisionen und DNA-Reperatur erforderlich

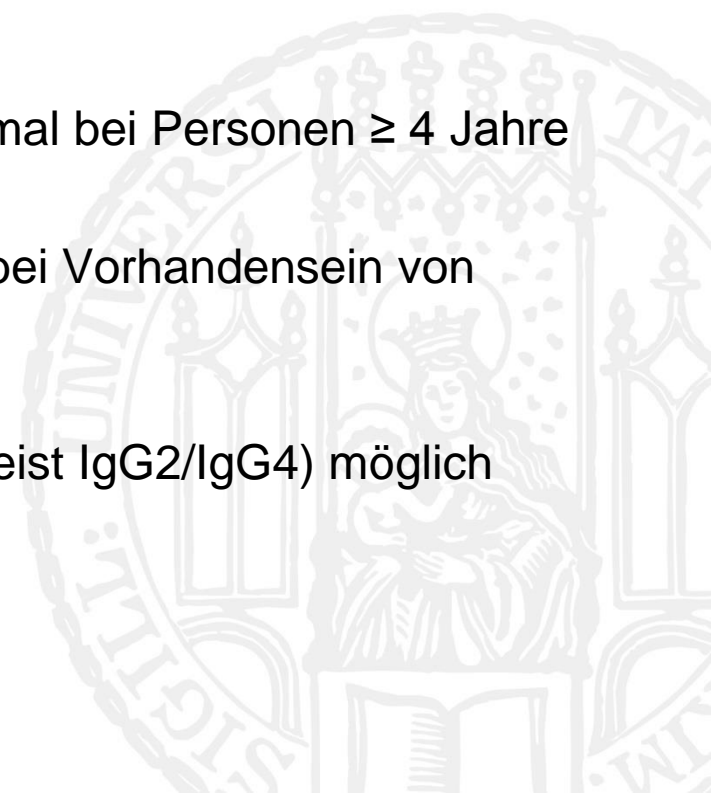
**Klinik:** bakterielle Infektionen, Lymphoproliferation, Autoimmunität

**Therapie:** Immunglobuline



## Selektiver IgA-Mangel

- IgA in großen Mengen vorhanden: im Gewebe, in Sekreten v.a. GI-Trakt, Speichel, Tränen, Muttermilch, aber niedrige Serumspiegel  
Wichtig für Immunität der Schleimhäute und der Entwicklung von Toleranz
- Definition: IgA  $< 0,07$  g/l, IgG und IgM normal bei Personen  $\geq 4$  Jahre
- Seltene Variante: Fehlen des Serum IgA bei Vorhandensein von sekretorischem IgA
- Assoziation mit IgG-Subklassendefekt (meist IgG2/IgG4) möglich



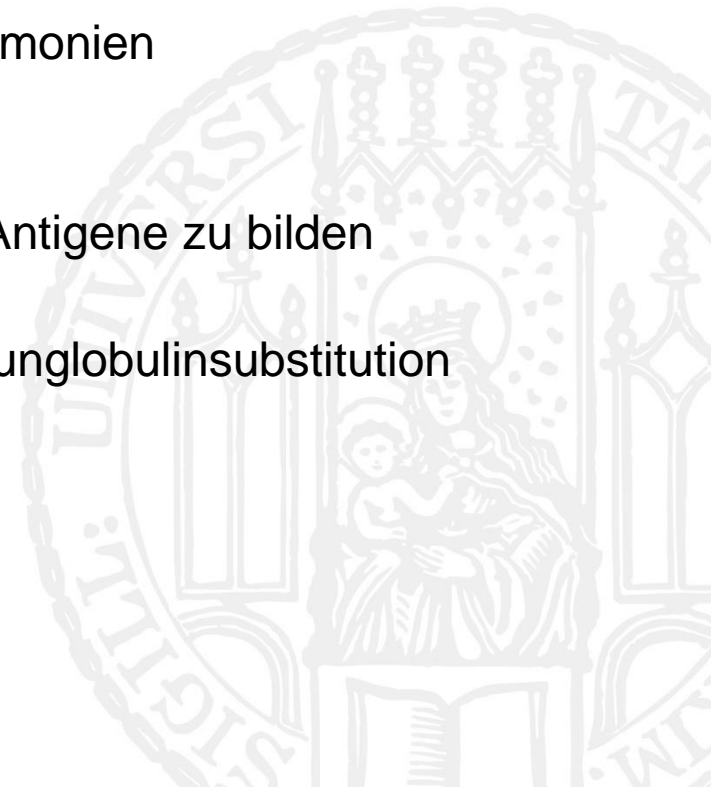
- meist asymptomatisch (65-70%)
- rezidivierende Atemwegs- und/oder gastrointestinale Infektionen
- Allergien (allergische Rhinitis, Atopische Dermatitis, Asthma, Urtikaria)
- Autoimmunität 17% (Zöliakie, Diabetes melitus Typ 1, JIA)  
Gemeinsamer genetischer Hintergrund (MHC und non-MHC Assoziation, besonders 8.1 Haplotyp) führt zur Disposition für sIgA-Mangel und Autoimmunerkrankungen
- Familiär gehäuftes Auftreten, Entwicklung eines CVID möglich

# IgG-Subklassendefekte

IgG-Subklasse	Anteil am Gesamt IgG	Funktion und klinische Manifestation
IgG1	60-65%	Gegen Proteinantigene gerichtet; pyogene Infektionen, isoliert oder kombiniert mit IgG3-Mangel
IgG2	15-25%	Gegen Polysaccharidantigene gerichtet; Infektionen mit bekapselten Bakterien, isoliert oder kombiniert mit IgG4- und/oder IgA-Mangel
IgG3	4-8%	Gegen Proteinantigene gerichtet; rezidivierende virale Infektionen
IgG4	3-6%	Gegen komplexe Antigene gerichtet; rezidivierende Atemwegsinfektionen, klinische Relevanz des isolierten IgG4-Mangels umstritten

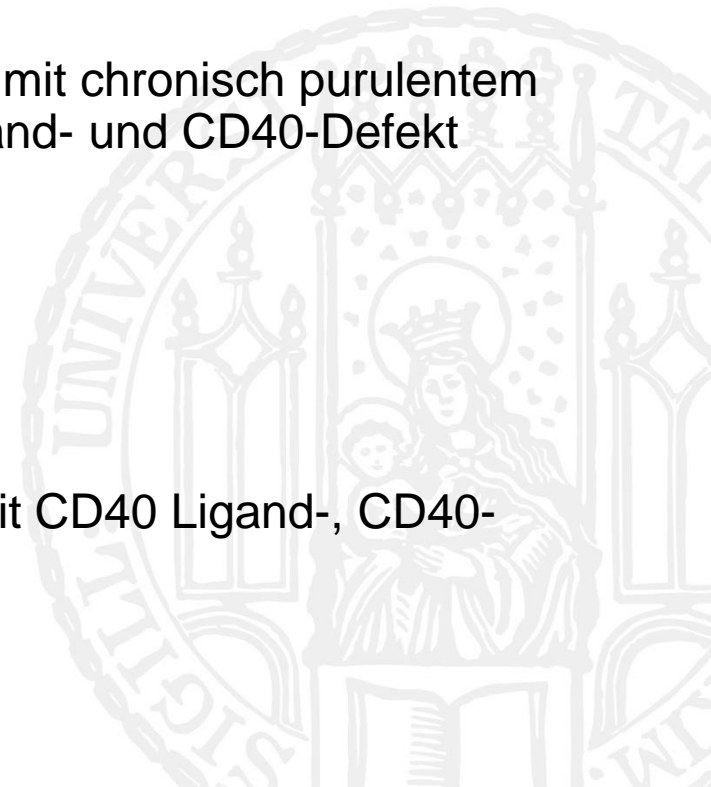
# Spezifische Antikörperbildungsstörung gegen Polysaccharidantigene

- Normale oder erhöhte Immunglobulinspiegel  
Normale Lymphozytensubpopulationen
- Erhöhte Infektionsanfälligkeit
  - rezidivierende Otitiden, Sinusitiden, Pneumonien
  - Septikämien mit Pneumokokken
- Unfähigkeit Antikörper gegen spezifische Antigene zu bilden
- Therapie: Antibiotikaprophylaxe, evtl. Immunglobulinsubstitution



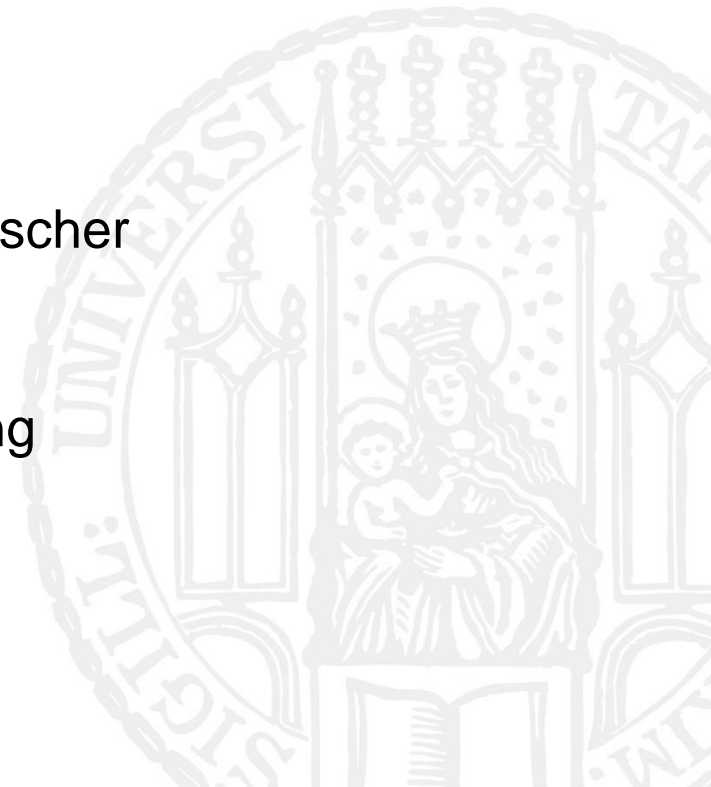


- Immunglobulinsubstitution
- Frühzeitige und ggf. verlängerte antimikrobielle Behandlung von Infektionen, wenn möglich mit Erregernachweis
- Evtl. Antibiotika-Prophylaxe bei Patienten mit chronisch purulentem Sputum, Cotrim-Prophylaxe bei CD40Ligand- und CD40-Defekt
- Physiotherapie
- Behandlung der Begleiterkrankungen
- Stammzelltransplantation bei Patienten mit CD40 Ligand-, CD40-NEMO-Defekt



# Indikationen für Immunglobuline bei primärem Antikörpermangel

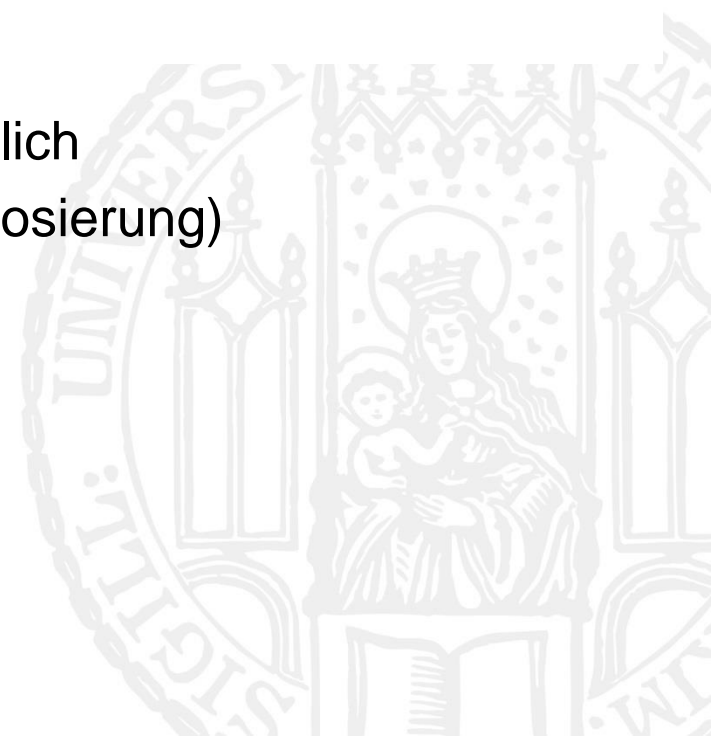
- Agammaglobulinämie (XLA, AR-, sonstige)
- Common variable immunodeficiency (CVID)
- Hyper-IgM-Syndrom
- IgG-Subklassendefekte mit pathologischer Infektionsanfälligkeit
- Spezifische Antikörperbildungsstörung



# Dosierung Immunglobuline

## Primäre Immundefekte

- **IVIg:** 500mg/kg KG (Initialdosis)  
400g-600mg/kg KG (Erhaltungsdosis) alle 3-4 Wochen  
Kontrollen der IgG-Talspiegel
- **SCIG:** 100-150 mg/kg KG wöchentlich  
(1/4 der monatlichen IVIg-Dosierung)



# Therapiestrategie

- IgG-Serum-Talspiegel von 400mg/dl darf nicht unterschritten werden
- Individuelle Faktoren können diesen Wert modifizieren
  - Grundkrankheit: XLA, CVID oder IgG-Subklassendefekt
  - Infektionsfrequenz: ein Patient mit weiterhin schweren Infektionen benötigt mehr als ein Patient ohne Infektionen
  - Bronchiektasen: der Patient mit Bronchiektasen benötigt nach Expertenmeinung mehr, Studien fehlen
- Individuelle Talspiegel bis zum Erreichen einer Infektionsfreiheit können bei >1000mg/dl liegen

- Antikörpermangelsyndrome sind die häufigsten Immundefekte
- Heterogenes Spektrum der PAD von asympt. IgA-Mangel bis schwerer kongenitaler Agammaglobulinämie
- Frühe Diagnose und Behandlung sind wichtig zur Vermeidung von Organschädigung (v.a. chronische Lungenerkrankung)
- CVID → heterogenes Krankheitsbild, bisher nur <10% molekulargenetische Diagnose
- Wesentliche Behandlung ist die Immunglobulinsubstitution
  - IVIG oder SCIG sind gleichwertig bezüglich Effektivität
  - Hauptziel ist die Infektionsfreiheit

## PATIENTENSCHULUNG PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE

## EINTAUCHEN IN DAS IMMUNSYSTEM



### Wann und wo sind Schulungstermine?

14. – 16.3.2014 Leipzig

4. – 6.4.2014 Freiburg

26. – 28.09.2014 Bochum

17. – 19.10.2014 Hannover



### Die Trainer-Teams

#### Leipzig

Dr. M. Falßhauer, Sr. H.  
Ritterbusch, Dipl.-Soz.Päd.  
P. Manzey, Dr. G.  
Schürmann

#### Freiburg

Dr. I. Schulze, Sr. H.  
Ritterbusch, Dipl.-Soz.Päd.  
P. Manzey, Dr. S. Goldacker

#### Bochum

Prof. U. Schauer, Sr. S.  
Schlieben, Dipl.-Psych. N.  
Gebert, Dr. G. Notheis

#### Hannover

Dr. G. Schürmann, Sr. S.  
Schlieben, Dipl.-Psych. N.  
Gebert, Dr. G. Notheis

### Was kostet es?

Die meisten Krankenkassen fördern die Teilnahme an Patientenschulungen. Damit kann der Teilnahmebeitrag auf einen geringen Eigenanteil reduziert werden.

**Eigenanteil:** 100 € pro Patient

50 € pro erwachsener Begleitperson

Darin enthalten sind alle Kosten für Unterkunft, Verpflegung und die Schulung. Für Begleitkinder entstehen Ihnen keine Kosten.

Auf Antrag kann für die Schulung ein **Zuschuss** durch den Veranstalter gewährt werden.

*Wir bitten Sie, die Anreise selbst zu organisieren.*

06.-08.März 2015 München

### Veranstalter

*Arbeitsgemeinschaft Schulung für Patienten mit Primären Immundefekten (AG PID-Schulung) e.V.*

Vorstand: Prof. Dr. U. Baumann (Hannover)  
Dipl.-Psych. N. Gebert (Panketal),  
Dr. V. Umlauf (Aachen)

Sitz des Vereins: Aachen

### Weitere Informationen und Anmeldung

Weitere Informationen erhalten Sie über unsere Homepage

[www.pid-schulung.de](http://www.pid-schulung.de)

oder beim

**Team Schulungsorganisation**

**Tel.: 0228 / 44638610**

**[anmeldung@pid-schulung.de](mailto:anmeldung@pid-schulung.de)**

Die Anmeldung erfolgt über die Homepage oder durch das Einsenden des ausgefüllten Anmeldeabschnitts.

Sie erhalten danach per Post eine Anmeldebestätigung mit weiteren Informationen zur Zahlung des Eigenanteils, Anreise und Kostenübernahme durch Ihre Krankenkasse. Wir bieten Ihnen an, das Antragsverfahren bei Ihrer Krankenkasse zu übernehmen.