



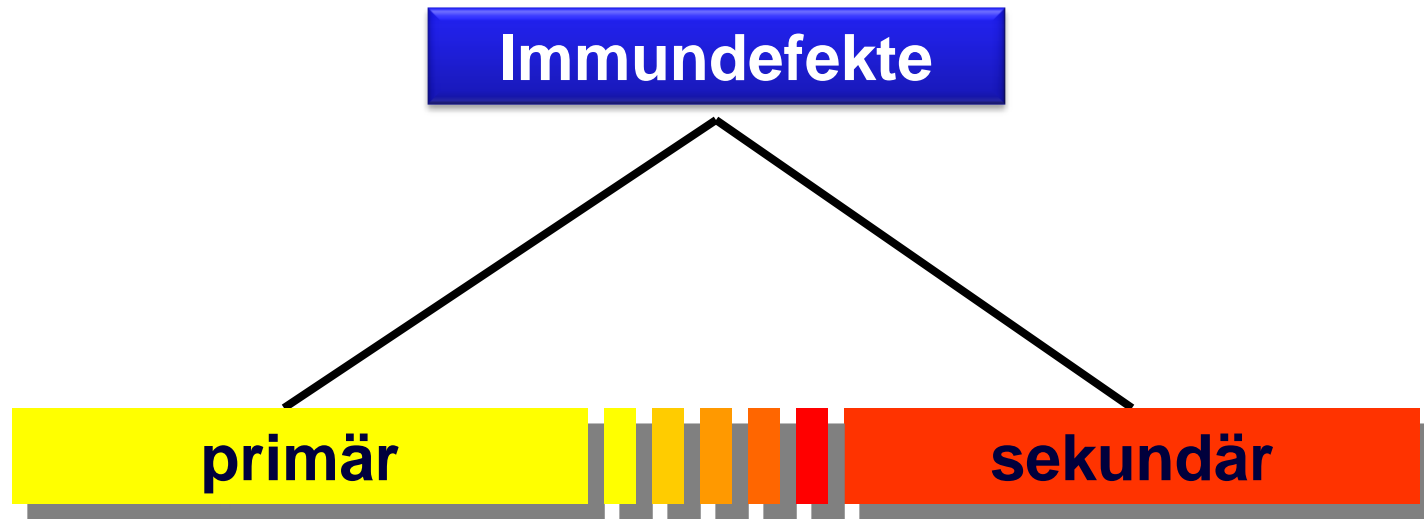
# Häufige Infektionen – Diagnostik und Therapie

Samstag, 28. November 2015

## Wann ist an einen Immundefekt zu denken?

**Univ. Prof. Dr. med. Georg Pongratz**

Poliklinik, Funktionsbereich & Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Rheumazentrum Rhein-Ruhr



- genetische Veränderungen
- vererbt oder spontan
- meist frühe Manifestation
- viele subklinische Verläufe

- in Folge einer Erkrankung die (auch) das Immunsystem beeinträchtigt

# Übersicht Immundefekte

## sekundäre Immundefekte

- Malnutrition (Entzündung, Anorexie, OP, ...)
- metabolisch (Diabetes, Schwangerschaft, Cushing, Leberzirrhose, Urämie)
- hämatologisch (Leukämie, Plasmozytom, ...)
- infektiös (HIV)
- medikamentös (Steroide, andere Immunsuppressiva, Chemo)
- Eiweißverlust (Nephritis, Colitis, Verbrennungen, ...)
- sonstiges (z.B. Alter, Trauma, radioaktive Strahlung, UV-Licht, ...)

# Übersicht Immundefekte

## primäre Immundefekte

- 23 kombinierte Immundefekte (z.B. SCID X, ADA Mangel, ...)
- 28 Antikörpermangel Syndrome (IgA-Mangel, CVID, ...)
- 30 Phagozytosedefekte (z.B. septische Granulomatose, ...)
- 26 Defekte im Komplementsystem (z.B. C1-Esterase Mangel, ...)
- 17 Störungen der Immunregulation (Chediak-Higashi-Syndrom, Hyper IgD ...)
- 19 definierte Syndrome (z.B. Wiscott-Aldrich, Hyper IgE, ...)

# Primäre Immundefekte

- ca. 40 000 Patienten in Deutschland
  - ca. 2000 davon diagnostiziert (5%)
- 
- ca. 40 000 000 Patienten weltweit

## ELVIS-Kriterien

- E** rreger (opportunistische Infektionen)
- L** okalisation (polytope, invasive, untypische)
- V** erlauf (AB schlecht wirksam, chronisch, rezidivierend)
- I** ntensität (schwere Verläufe)
- S** umme (>8 Minorinfekte, >2 Majorinfekte/Jahr)

## Minor-Infekte? Major-Infekte?

- **Minor:** Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, oberflächliche Hautabszesse,...
- **Major:** Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis, invasive Abszesse, systemische Mykosen,...

→ intravenöse Antibiose nötig

# Primäre Immundefekte - Erregerspektrum

	Komplement	Phagozytose	Antikörpermangel	Kombinierter Immundefekt z.B. SCID
Viren			Enteroviren	v.a. CMV, RSV, EBV, PIV 3
Protozoen			Gardia lamblia	Pneumozystis Toxoplasmen Cryptosporidien
Bakterien	Wie Ak Mangel + Neisserien	Staph. aureus Pseudomonas Nocardien Salmonellen	Pneumokokken Hämophilus Pseudomonas Neisserien Mycoplasmen	Wie Ak Mangel + Salmonellen Listerien
Mykobakterien		atypische + BCG		atypische + BCG
Pilze		Candida Aspergillus		Candida Aspergillus Cryptococcus Histoplasmen



## GARFIELD-Kriterien

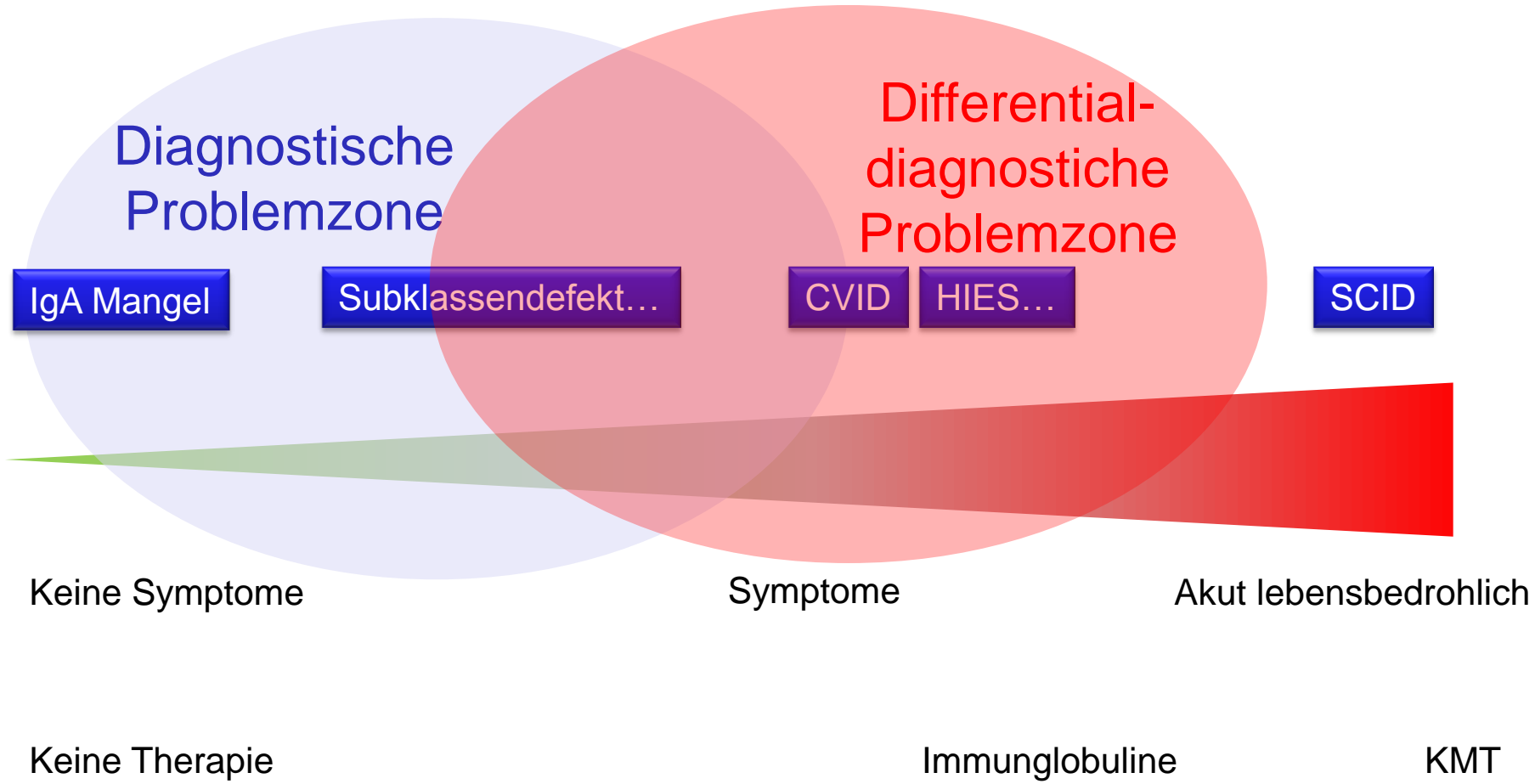
**G** ranulome  
**A** utoimmunität  
**R** ezidivierendes **F**leber  
**E** kzeme  
**L** ymphome  
**D** armentzündung

Tabelle 2: Auswahl möglicher Symptome bei primärer Immundefizienz

Autoimmunität / Fieber	Defizienz: MHC I, ADA, STAT5b, CD25, Ca++Kanal, Isotypenmangel (mind. 2), CVID, WAS, Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie), chronische mukokutane Kandidose, Syndrome mit Autoimmunität (ALPS, APECED, IPEX, Defizienz: CD25, CD95, CD95 Ligand, Caspase10, Caspase8, N-Ras), familiäres Mittelmeerfieber, TRAPS, Hyper IgD, familiäres Kälte Autoinflammationssyndrom, NOMID, PAPA, Blau Syndrom, Majeed Syndrom, DIRA, Komplementdefekte (C1q, C1r, C1s, C2 und C4-8, MASP2)
(schwere) bakterielle Infekte	Defizienz: IRAK4, MyD88, STAT1, IL-12-Rezeptor $\beta$ 1Kette, IL12p40, INF- $\gamma$ Rezeptor I und II, DOCK8, Isotypenmangel (alle + B-Zell Magel), CVID, WAS, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität, PMS2 Defizienz), Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Comel-Netherton Syndrom, Hyper-IgE Syndrome (AD und AR HIES), Dyskeratosis congenita, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Lymphoproliferative Syndrome, Anhidrotische ektodermale Dysplasie, Komplementdefekte (C3, C5-9, I, D, Properdin, MBP, MASP2, Ficolin3 Defizienz)
Hautauffälligkeiten	Defizienz: Winged helix, Ca++ Kanal, P14, STAT5b, Omenn Syndrom, WAS, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität, PMS2 Defizienz), Comel-Netherton Syndrom, Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Immundefizienz mit Hypogammaglobulinämie (HIGM1, HIGM2, HIGM3), Hermansky-Pudlak), Lymphoproliferative Syndrome, Leukozytenadhäsionsdefizienz Typ I, Anhidrotische ektodermale Dysplasie, TRAPS, Muckle-Wells Syndrom, familiäres Mittelmeerfieber, Blau Syndrom, Majeed Syndrom
Dysmorphie/Mikrozephalie	DNA Reperaturdefekte (Ligase IV Defekt, Nijmegen, Bloom, Fanconi Anämie), Thymus Defekt (DiGeorge Anomalie), Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie), Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Dyskeratosis congenita, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Blau Syndrom
Lymphoproliferation/ Splenomegalie	Defizienz: PNP, Omenn Syndrom, CVID, Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Nijmegen, Bloom), hepatische Venookklusion, Syndrome mit Autoimmunität (Defizienz: N-Ras), Muckle-Wells Syndrom, Caspase8, N-Ras)
GI-, Nieren-, Leberauffälligkeiten	Defizienzen: CD25, CD95, CD95 Ligand, Caspase10, Caspase8, N-Ras), hepatische Venookklusion, Syndrome mit Autoimmunität (Defizienz: N-Ras), Muckle-Wells Syndrom, Komplementdefekte (Faktor I, H, Cd46)
Neurologische Auffälligkeiten	Defizienz: STAT1, IL-12-Rezeptor $\beta$ 1Kette, IL12p40, INF- $\gamma$ Rezeptor I und II, CD40, Isotypenmangel (mind.2), DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität), hepatische Venookklusion, Ataxia teleangiectatica), M. Kostmann, Leukozytenadhäsionsdefizienz Typ II, HIGM1, HIGM2, HIGM3, Nijmegen, Bloom, PMS2 Defizienz), Immundefizienz mit Hypogammaglobulinämie (HIGM1, HIGM2, HIGM3), Hermansky-Pudlak), Lymphoproliferative Syndrome, Syndrome mit Autoimmunität (Defizienz: N-Ras), Muckle-Wells Syndrom
Lymphknotenvergrößerung	Defizienz: STAT1, IL-12-Rezeptor $\beta$ 1Kette, IL12p40, INF- $\gamma$ Rezeptor I und II, CD40, Isotypenmangel (mind.2), DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität), hepatische Venookklusion
(schwere) opportunistische Infektionen	Defizienz: STAT1, IL-12-Rezeptor $\beta$ 1Kette, IL12p40, INF- $\gamma$ Rezeptor I und II, DOCK8, WAS, Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Hyper-IgE Syndrome (AR HIES), Anhidrotische ektodermale Dysplasie, WHIM Syndrom, Epidermodyplasia verruciformis, Herpes simplex Enzephalitis, Komplementdefekte (Faktor I, H, Cd46)
Knorpel/ Knochenauffälligkeiten	Defizienz: STAT1, IL-12-Rezeptor $\beta$ 1Kette, IL12p40, INF- $\gamma$ Rezeptor I und II, CD40, Isotypenmangel (mind.2), DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität), hepatische Venookklusion
Pilzinfektionen	Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Schwachmann-Diamond Syndrom, Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie, Schimke Syndrom), Majeed Syndrom, DIRA
Zahnauffälligkeiten	Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Hyper-IgE Syndrome (AD und AR HIES), chronische mukokutane Kandidose, Syndrome mit Autoimmunität (APECED)
Hämolyse	Leukozytenadhäsionsdefizienz Typ I, Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), juvenile Periodontitis, Papillon-Lefevre Syndrom, Komplementdefekte (Paroxysmale nocturnale Hämoglobinurie, Defizienz: Cd59, CD46, Faktor H, I)
Atopie/Allergie	Defizienz: DOCK8, Comel-Netherton Syndrom, C1 Esterase Inhibitor Mangel
asymptomatisch	Isotyp oder Leichtkettendefizienz, spez. AK Defizienz, transienter Isotypenmangel

**Komplexität der Symptomatik und niedrige Prävalenz machen die Diagnose so schwer!**

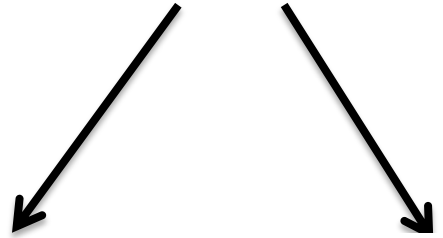
# Problem der Diagnosestellung



# Das Immunsystem

**Zelluläre Immunität**

**biochemische Immunität**



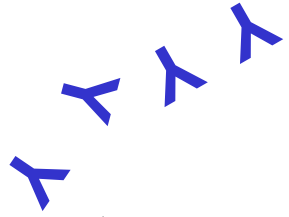
**unspezifisch /  
angeboren**

**Spezifisch / erlernt**

**Komplementsystem**

**Phagozyten  
Granzulozyten**

**T-Zellen  
B-Zellen**



**Blutbild und  
man. Diff. BB**

**Immunglobuline**

**Komplementfaktoren**

## Sinnvolle immunologische Diagnostik bei V.a. PID

- BB, man. Diff.BB
- Immunglobuline + (IgG Subklassen nur bei IgA Mangel)
- Identifikation 80% der Defekte im Erwachsenenalter
- Identifikation 50% der Defekte im Kindesalter
- weiterführende Diagnostik nach Verdachtsdiagnose (sollte vom Spezialisten durchgeführt werden)
- sinnvoll: Versuch der Erregerisolation (CAVE: Serologie)

# Weiterführende immunologische Diagnostik

## LABOR

- IgG Subklassendifferenzierung
- Leukozytendifferenzierung (FACS)
- CH50 Test (testet klassischen Komplementpfad)

## FUNKTIONSTESTS

- delayed-type hypersensitivity test (DTH)
- Bestimmung spez. Antikörper nach Impfung
- Proliferationsassays
- Dihydrorhodamin (DHR) Test (Radikalenbildung)

## MOLEKULARBIOLOGIE

- genetische Analysen (Mutationen, Aberrationen, ...)

# Antikörpermangel Syndrome

- Einteilung in Mangel
  - aller Isotypen (X-linked Agammaglobulinämie)
  - mind. 2 Isotypen (z.B. IgG und IgA oder IgM → CVID)
  - einzelne Isotypen, Leichtketten (sel. IgA Mangel)
  - spez. Antikörper (z.B. Polysaccharid Aks)

Vererbung: 13 AR, 2 XL, 1 AD, 2 spontan, 5 variabel

# Primäre Immundefekte – Antikörpermangelsyndrome

## Selektiver IgA-Mangel

- Prävalenz: 1:500
- Gendefekt meist unbekannt, Vererbung: variabel
- meist keine Symptome
- evtl. Autoimmunerkrankungen (Sprue, SLE, RA, DM, Thyroiditis)
- evtl. GI Symptome (Sprue, CED, Diarrhoe)
- dtl. erniedrigtes IgA bei Personen >4Jahren
- keine Substitution nötig, IVIG (mit IgA) kontraindiziert
- Therapie der Begleiterkrankungen im Vordergrund



# Primäre Immundefekte - Antikörpermangelsyndrome

## **CVID**

**(Common variable immunodeficiency Syndrome)**

- IgG < 5 g/L (7-16), IgA stark reduziert oder fehlend, 80% zeigen IgM Mangel
- Erwachsenen Alter, meist 2-3. Lebensjahrzehnt, ca. 1:10000 – 1:50000
- Erbgang: 80% sporadisch, Defekt: späte B-Zell Reifung, 90% ideopathisch
- rezidivierende bakterielle respiratorische und GI Infekte
- Autoimmunphänomene (z.B. Autoimmun-Zytopenien, Arthritis, Vitiligo, CED)
- Lymphoproliferation (z.B. Splenomegalie)
- CAVE: erhöhte Inzidenz von Malignomen (Lymphome, Magen-Ca)
- Therapie: Immunglobulinsubstitution

## Zugelassene Indikationen bei PID (EMA):



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Agammaglobulinämie

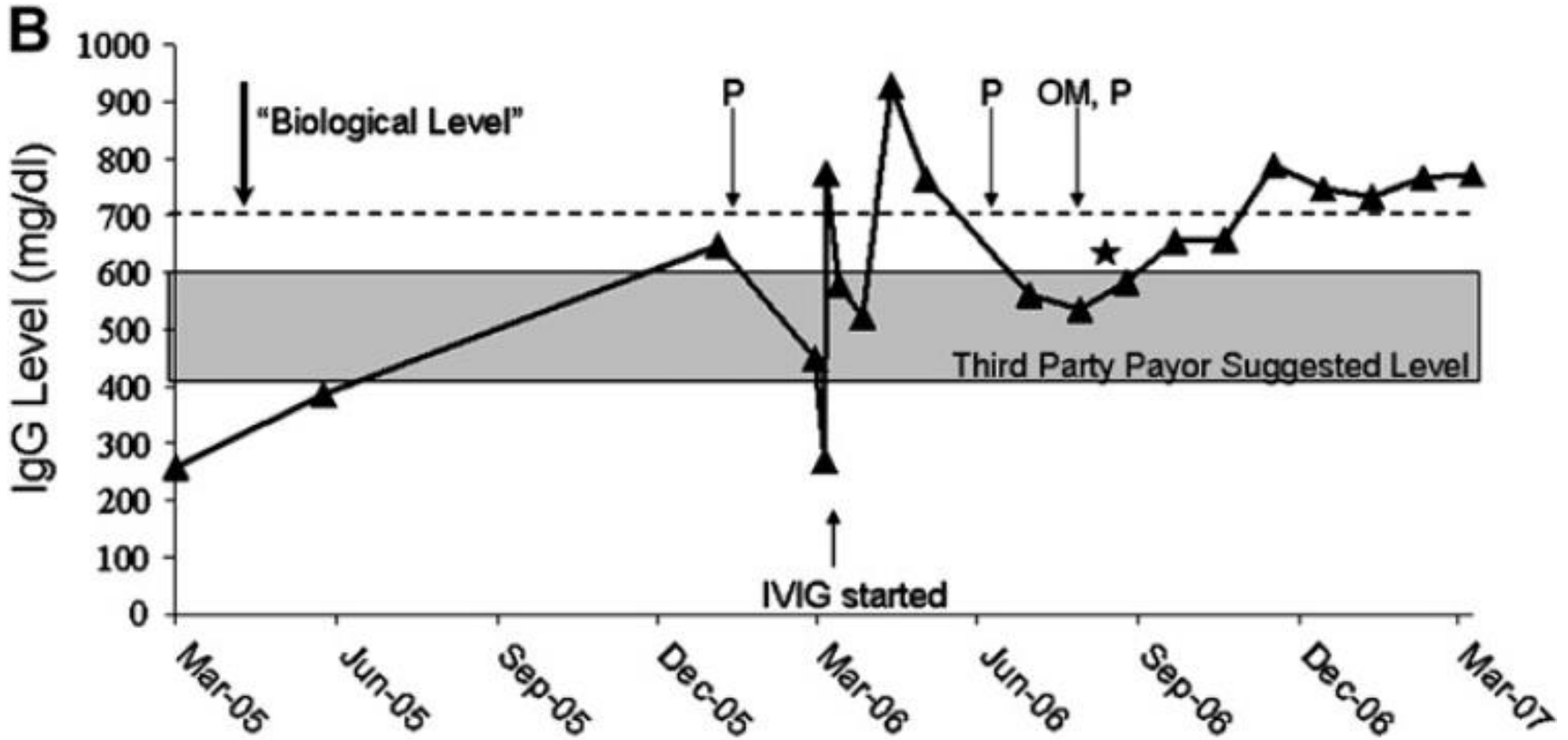
Common variable immunodeficiency (CVID)

Severe combined immunodeficiency (SCID)

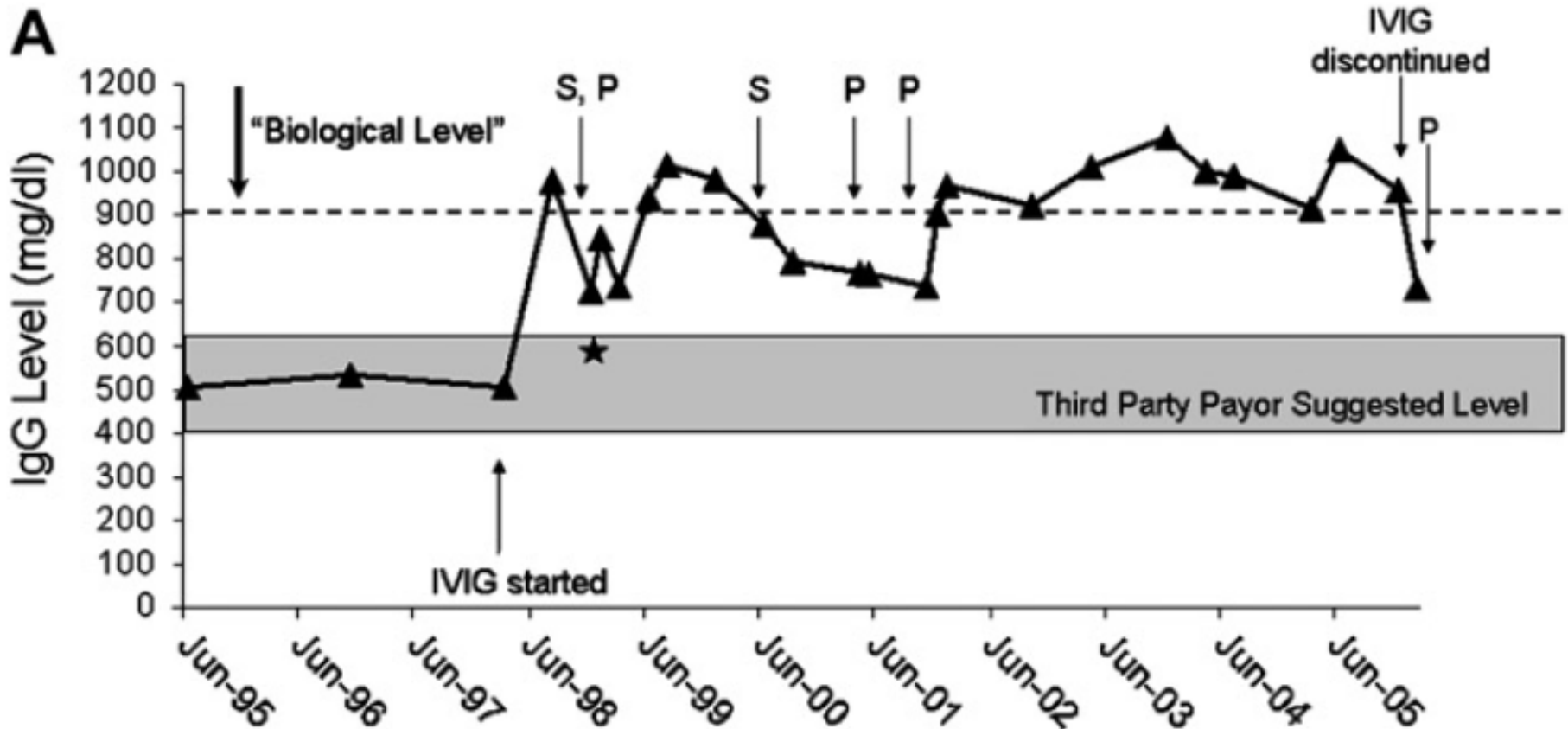
IgG Subklassendefekte mit erhöhter Infektrate

**CAVE: Ein isolierter IgA Mangel ist KEINE Indikation zur Immunglobulingabe!**

# Konzept: „Biologischer IgG Talspiegel“



# Konzept: „Biologischer IgG Talspiegel“



# Primäre Immundefekte - Antikörpermangelsyndrome

## **CVID**

**(Common variable immunodeficiency Syndrome)**

### **Empfohlene Verlaufskontrollen**

- |                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| • BB und man. Diff. BB | 3-6 Monate                     |
| • IgG, IgA, IgM        | immer vor Substitution         |
| • Lufu + Diffusion     | 12 Monate                      |
| • Rö Thx               | 12- 24 Monate                  |
| • Sono Abd             | 12 Monate, ggf. CT+KM oder MRT |
| • ÖGD                  | 24 Monate                      |

## Primäre Immundefekte – erhöhte Immunglobuline?

### Hyper IgE Syndrom (HIES Type I, Job Syndrom)

- < 1:1000000
- STAT3 Mutationen →  $\text{INF}\gamma$  erniedrigt
- Spontanmutation, autosomal dominant
  
- IgE > 2000 IU/ml
- „kalte“ Abszesse (Staphylokokken)
- Pilzinfektionen (Th17 Zellen defekt?)
- Ekzeme
  
- Bindegewebsstörung  
(Skoliose, persistierende Milchzähne,  
breite Nase, weiter Augenabstand)



Kwok JSY, HK J Paediatr 2006

## Primäre Immundefekte – erhöhte Immunglobuline?

### Hyper IgD Syndrom (HIDS)

- ca. 160 Patienten weltweit
- Mevalonatkinase funktioniert nicht
- IgD > 100 IU/ml (+ IgA erhöht)
- Schub kann durch Impfung getriggert werden
- Lymphknotenschwellungen
- Fieberschübe (alle 4-6Wo, Dauer 3-5d)
- Arthralgien, GI-Symptomen, Exantheme



JPH Drenth, NEJM 2001

## Prinzipien der Diagnostik

- Manche Infektionen sind typisch für bestimmte ID - aber **geringe Spezifität** (z.B. Toxoplasmose bei HIV, kalte Lymphknotenabszesse bei septischer Granulomatose, kalte Abszesse bei HIES)
- Diagnose einer PID beruht immer auf einem **Symptomenkomplex** nicht auf Einzelsymptomen; ein sekundärer Immundefekt muss ausgeschlossen sein.
- **Immundefekt muss nicht im Vordergrund** stehen (z.B. neurologische Defizite bei DNA-Reperaturdefekten, AID bei ALPS, Lymphome)
- **Frühzeitige Überweisung zum Spezialisten**



## Take home message

Sinnvoll ist

- der Ausschluss eines sek. Immundefekts
- Erregerisolation

Bei weiterem Verdacht (Überweisung Spezialist):

- Immunglobuline bestimmen, (Subklassen bei IgA Mangel)
- Komplementfaktoren (C3, C4), CH50
- ggf. Immunphänotypisierung
- ggf. genetische Testung