

# Darmerkrankungen und Immundefekte



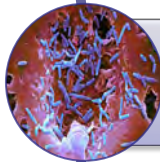
PD Dr. Carsten Posovszky  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm  
Universitätsklinikum Ulm



# Der Magen-Darm-Trakt



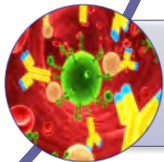
## Darmimmunologie



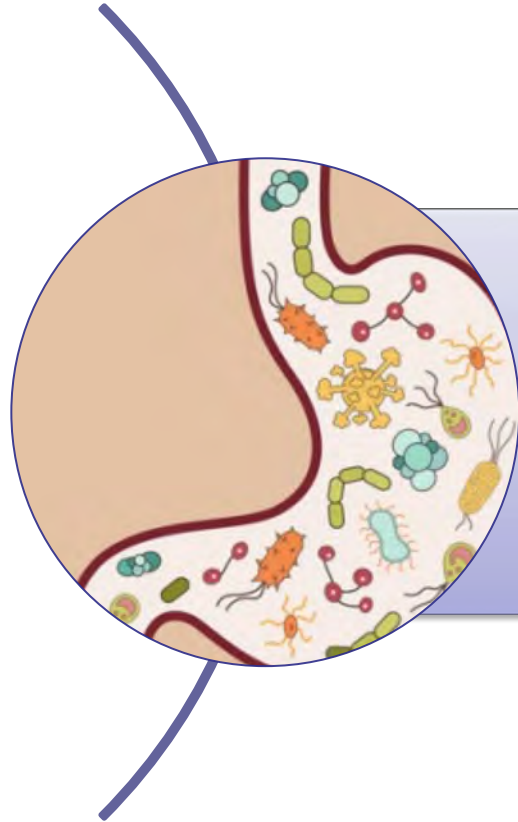
## Pathophysiologie



## Mikrobiom



## Immundefekte



# Der Magen- Darm-Trakt

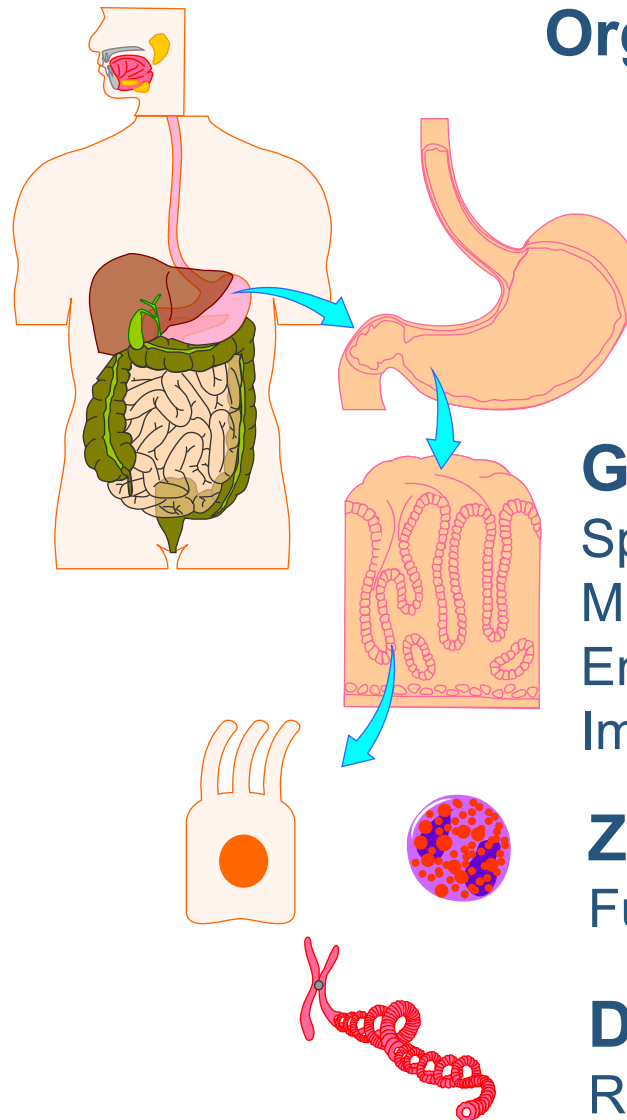
# Der Gastrointestinaltrakt

## Orale Zufuhr

Nährstoffe, Antigene,  
Irritanzien, Toxine,  
Pathogene

## Aufgaben

Verdauung  
Nahrungsaufnahme  
Darmmotilität  
Ausscheidung  
Appetitregulation  
Glukosehomeostase  
Infektionsabwehr



## Organe

Mund  
Speiseröhre  
Magen  
Dünndarm  
Dickdarm

## Gewebe

Spez. Gewebeverband  
Mukosale Barriere  
Endokrine, neurokrine,  
Immunologische Reaktion

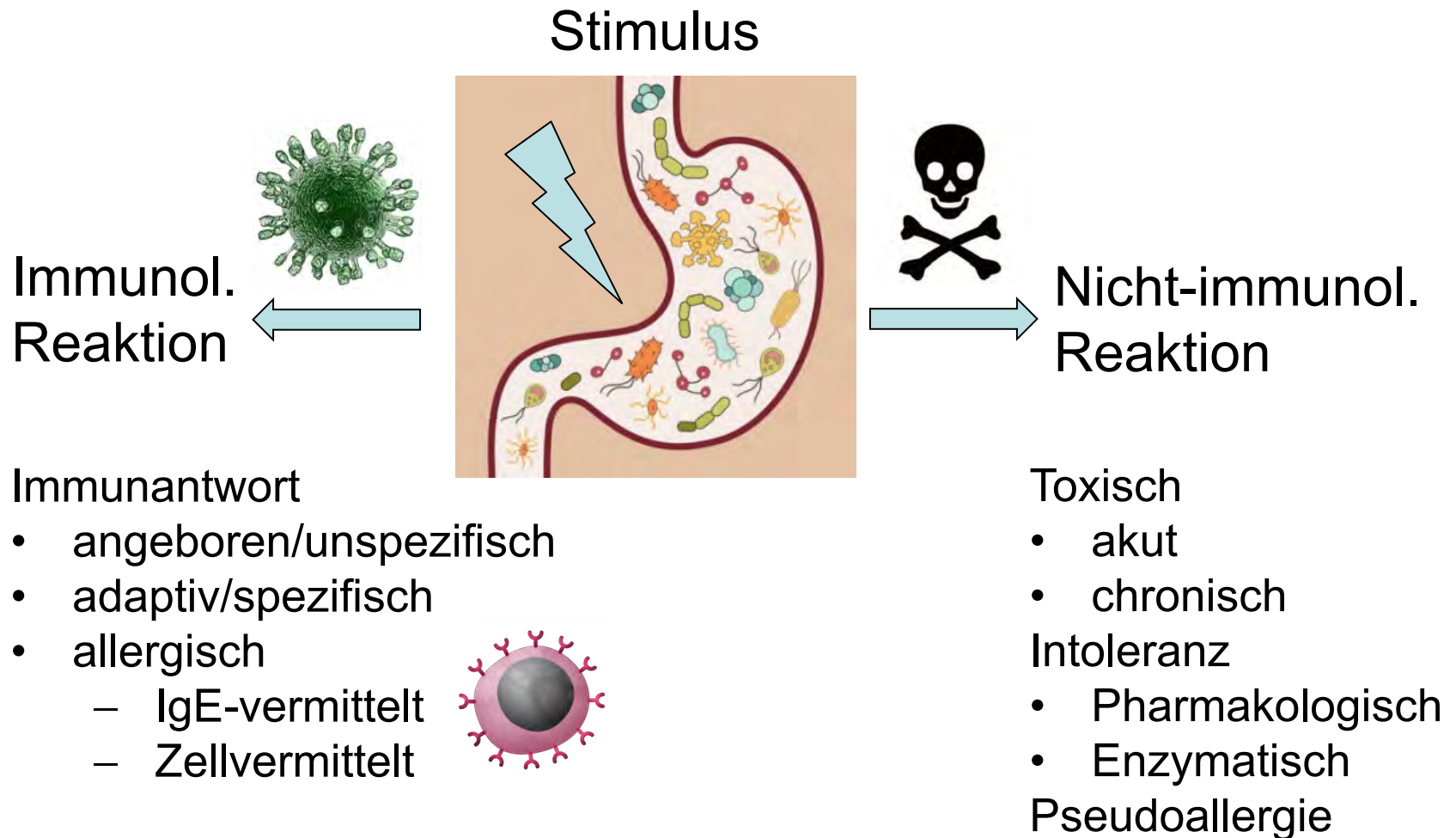
## Zellen

Funktionale Einheit

## DNA/Gene

Regulieren Zellfunktion

# Darmerkrankungen - Pathophysiologie





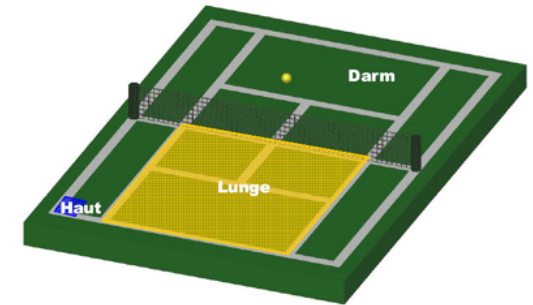
# Darmimmunologie

# Der Darm - ein Immunorgan!

## Mukosa:

- Riesige Grenzfläche, mukosale Barriere (Zellen, Mukus, Defensine...)

-> **Angeborene Darmabwehr**

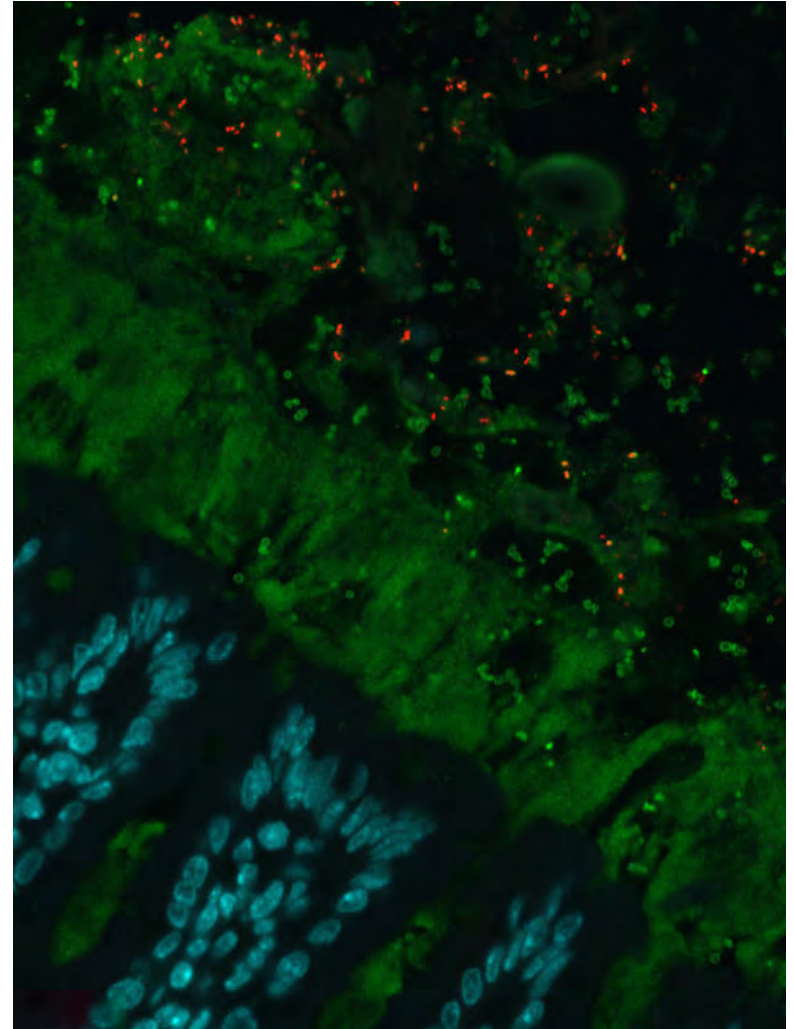
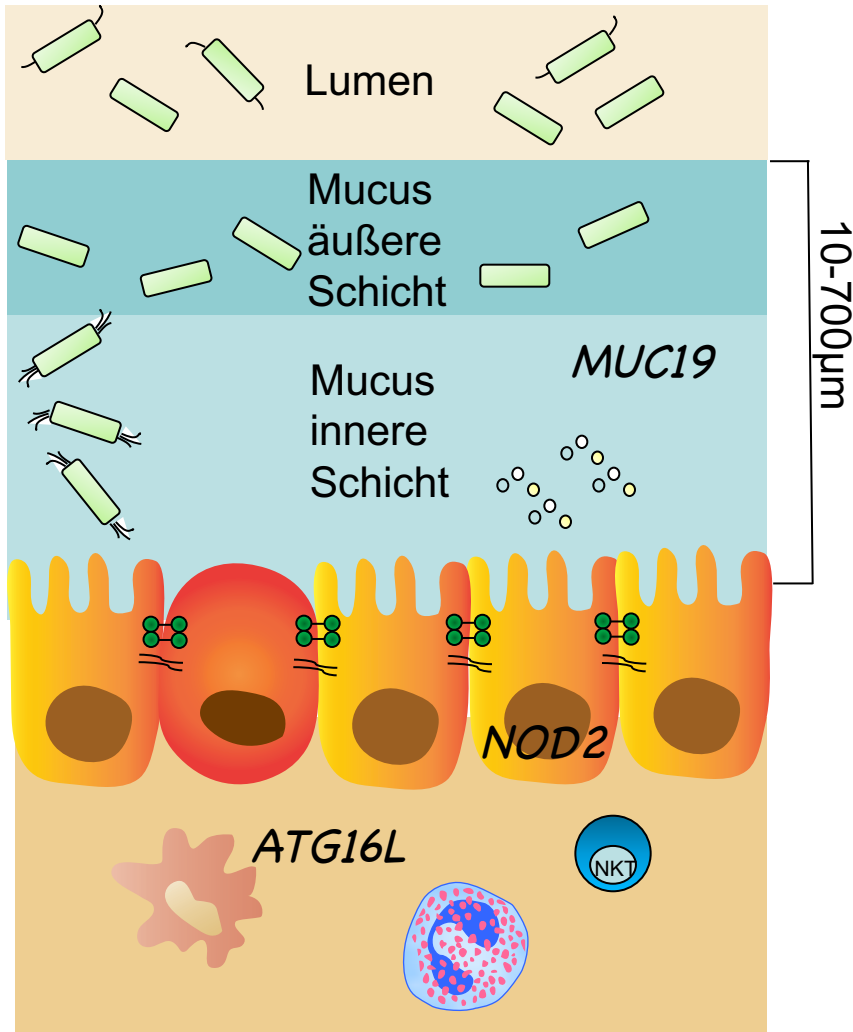


## Lymphoides Gewebe:

- GI-assoziiertes lymphatisches Gewebe ist das größte immunologische Kompartiment im Körper
- T Zellen im Dünndarm > 60% des Gesamtlymphozytenpools des Körpers

-> **Adaptive Immunität**

# Unspezifische Abwehr und Darmbarriere



Modifiziert: Nature Reviews Immunology 10, 159-169 (March 2010)

Bild: Dirk Haller, TUM



# Unspezifische Abwehr – Toll-like Rezeptoren (TLRs)



# Anatomie der spezifischen Darmabwehr

## Organisierte Gewebe

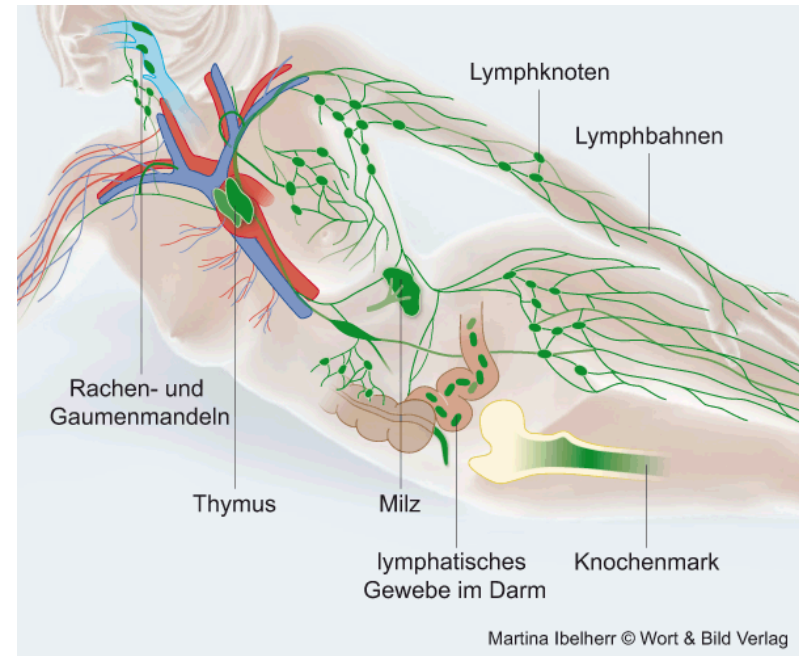
Im DARM:

Folliculi lymphatici solitarii

Folliculi lymphatici aggregati  
(Peyersche Plaques)

Appendix vermiformis

Mesenteriale Lymphknoten



## Diffuse Gewebe

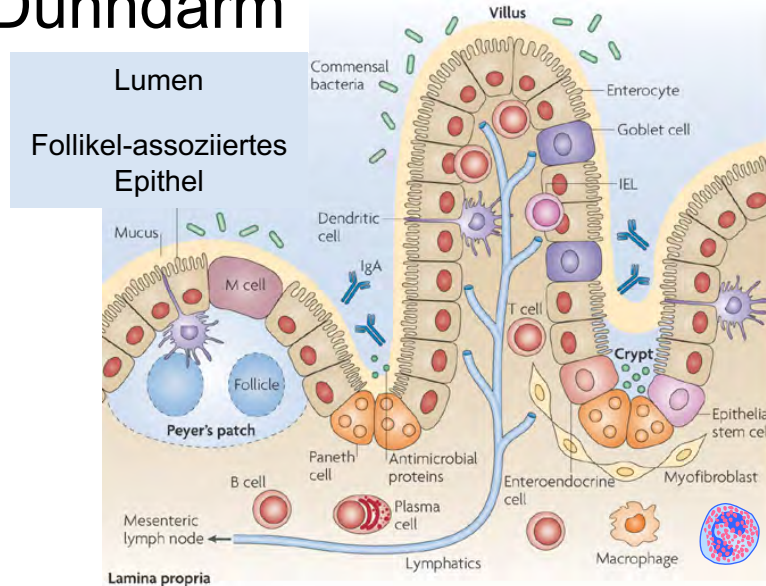
Intraepitheliale Lymphozyten (IEL) = T-Zellen (CD8 $\gg$ CD4+CD8+ od. CD4-CD8-)

Lamina propria Lymphozyten (LP) = NK-T-Zellen, Plasmazellen,  $\alpha\beta$ T-Zellen

# Eigenschaften des mukosalen Immunsystems

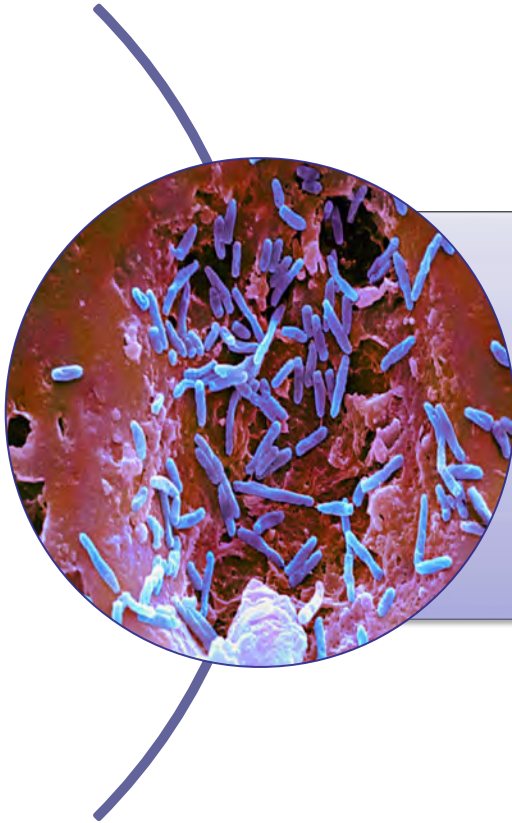
<b>Anatomische Eigenschaften</b>	Enge Interaktion zwischen Mukosa und lymphoiden Gewebe.
	Diskrete Kompartemente und organisierte Strukturen, wie Peyer's Plaques, lymphoide Follikel und Mandeln.
	Spezialisierte Antigen Mechanismen, wie M-Zellen.
<b>Effektormechanismen</b>	Aktivierte / Memory T-Zellen prädominieren auch, wenn keine Infektion vorliegt.
	Natürliche Effektor / Regulatorische T-Zellen, welche nicht spezifisch aktiviert werden.
<b>Immunregulatorische Maßnahmen</b>	Aktive Eindämmung der Immunantworten.
	Inhibierende Makrophagen und Toleranz induzierende dendritische Zellen.

## Dünndarm



## Kolon



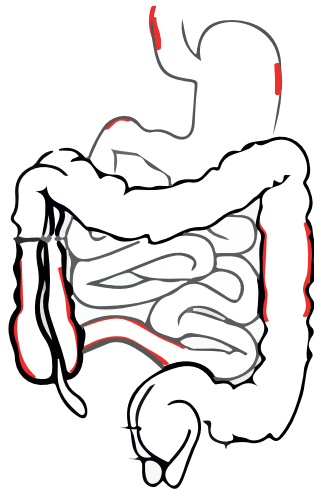


# Pathophysiologie entzündlicher Darmerkrankungen

# Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

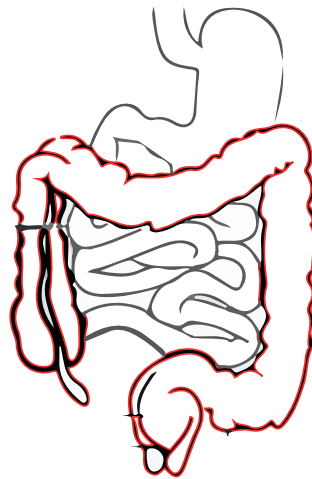
= chronische Erkrankung des gastrointestinalen Traktes durch eine **chronisch-entzündliche Immunantwort auf intestinale Bakterien** in einem **genetisch-determinierten anfälligen Wirt**

Morbus Crohn



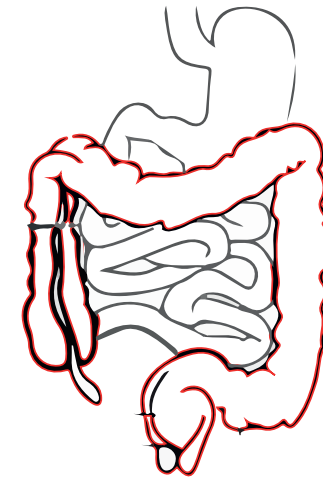
transmural, diskontinuierlich  
fistelnd, fibrosierend

nicht-klassifizierbar



4-30%

Colitis ulcerosa



oberflächlich ulzerierend  
kontinuierlich von distal

# Krankheitstheorien:

Infektionshypothese

Hygienehypothese

Umwelteinflüsse

Barrieredefekt-  
hypothese

Genetik-  
hypothese

Mikrobiom  
CED

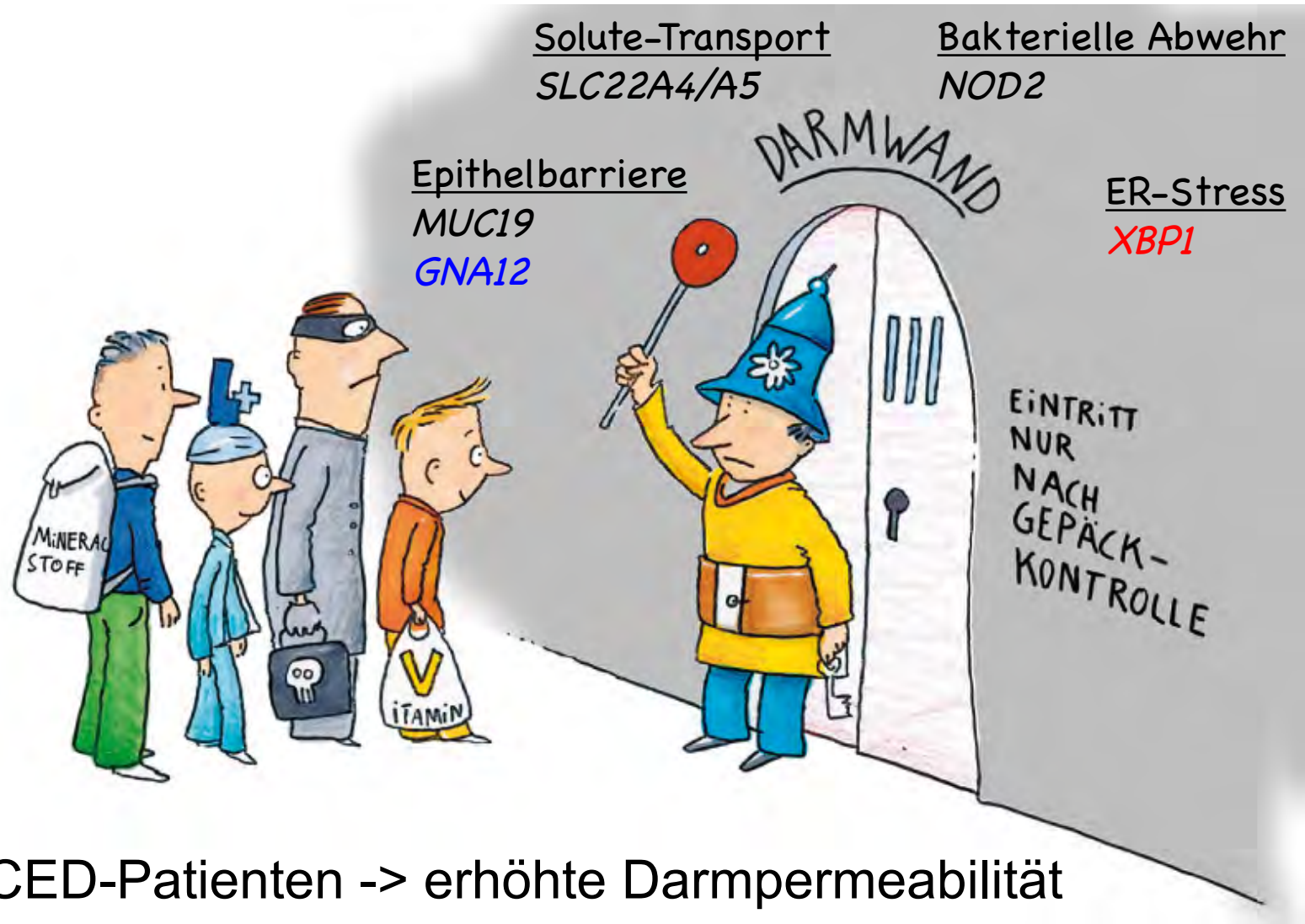
Immunregulation

Genetische  
Prädisposition

Immun-  
dysregulations-  
hypothese

Immundefekthypothese

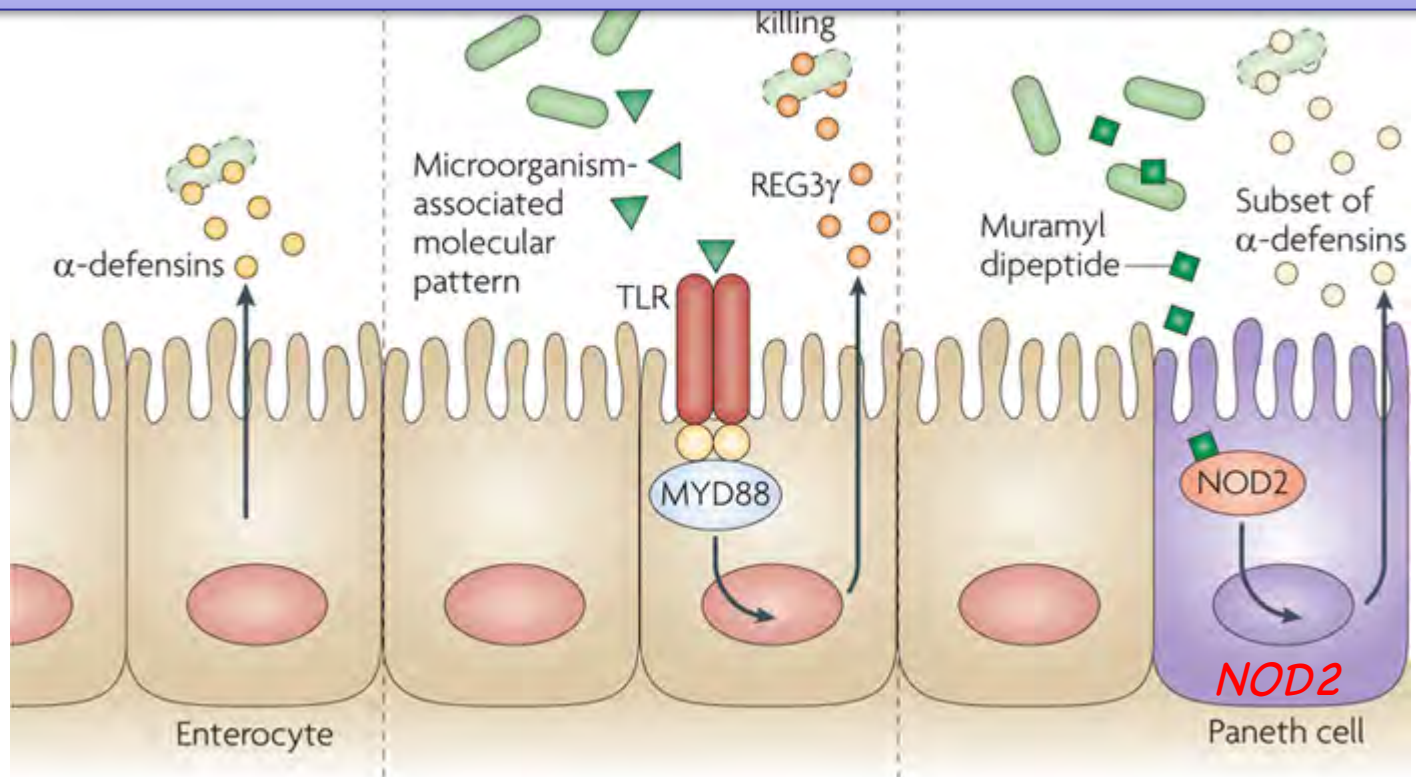
# Intestinale Flora und intestinale Barriere



CED-Patienten -> erhöhte Darmpermeabilität

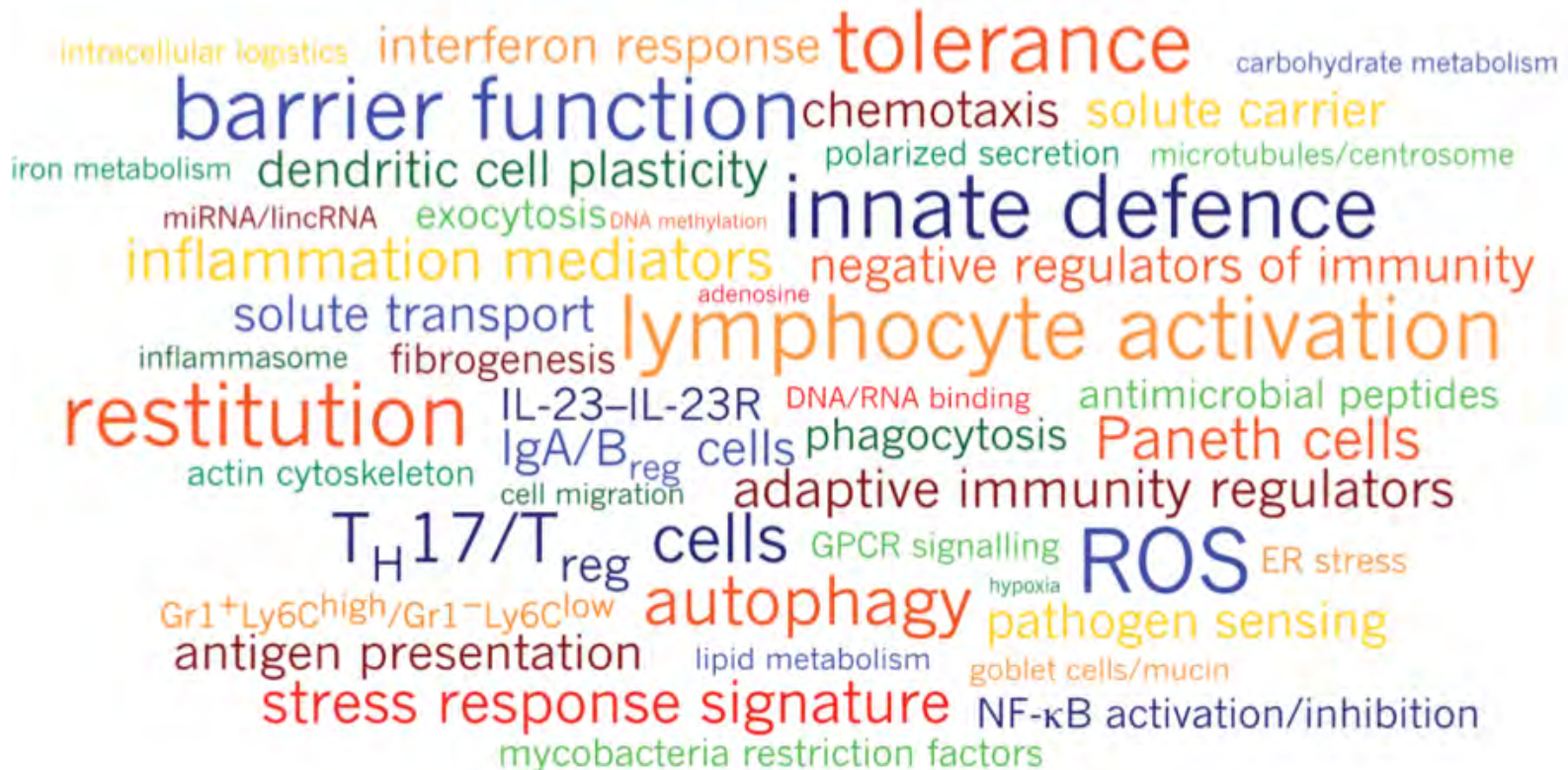
# Bakterielle Erkennung und Prozessierung

Kommensale Mikrobiota ist notwendig für eine optimale Induktion der antibakteriellen Aktivität



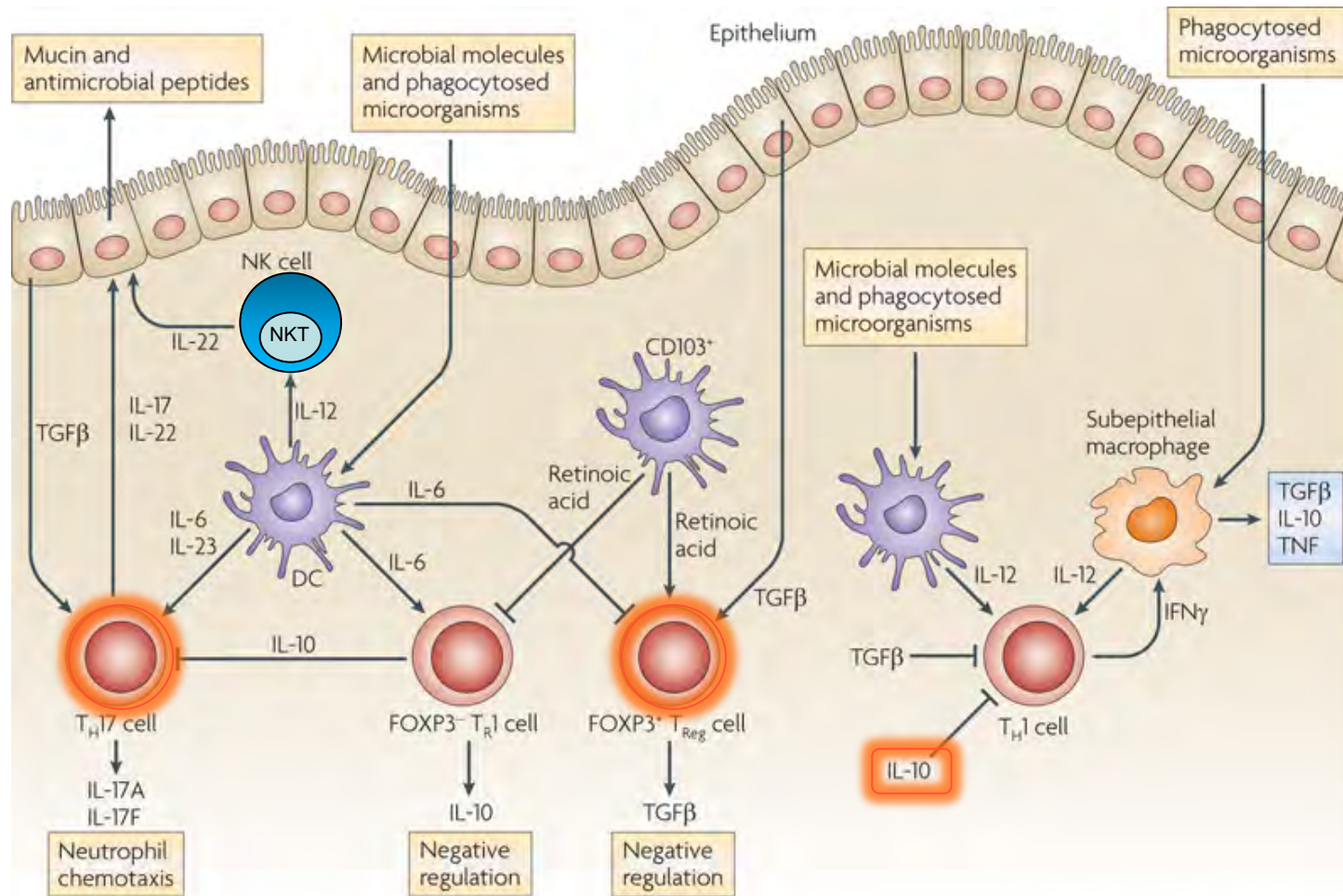


# Pathophysiologie aus Sicht der molekularen Epidemiologie: involvierte biologische Prozesse

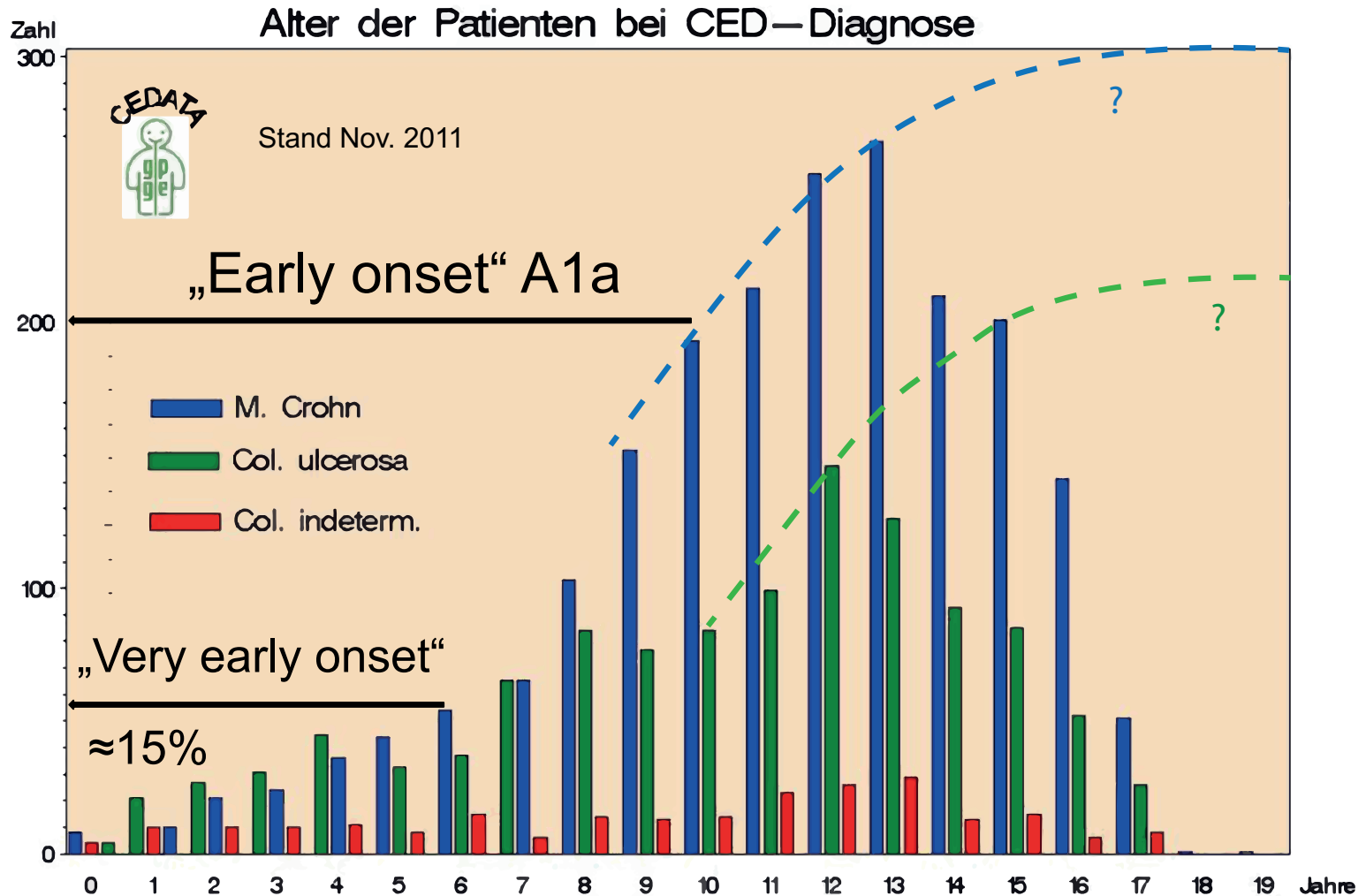


# CED-relevante Prozesse

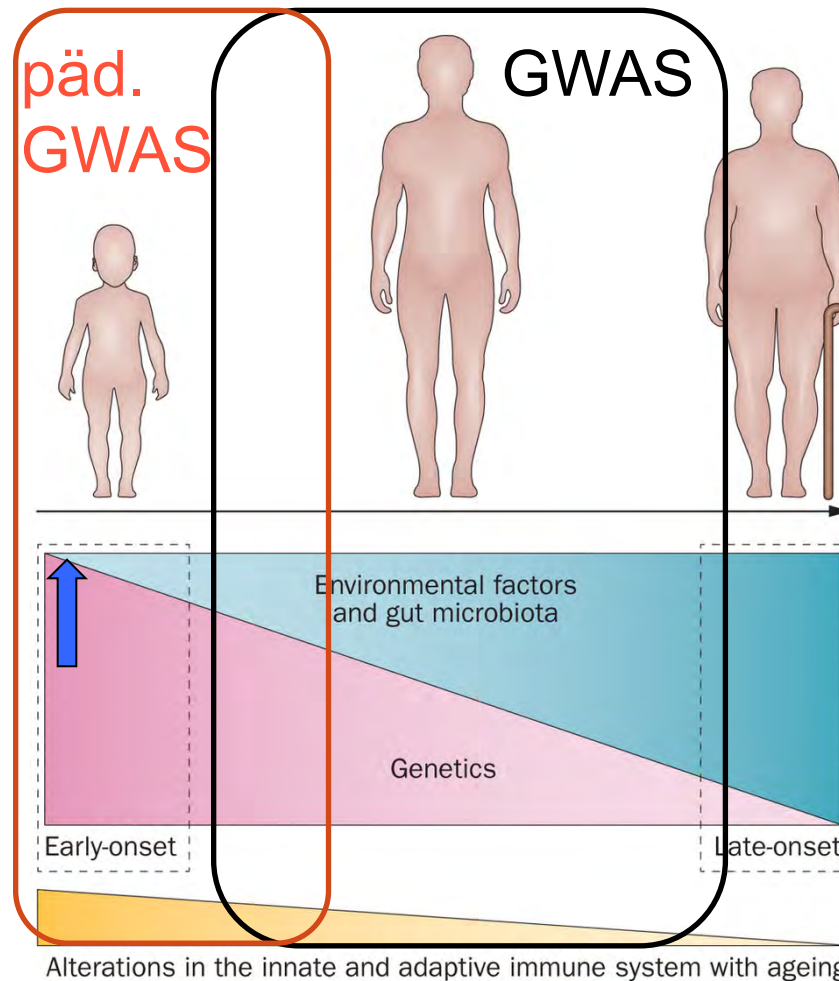
## Lymphozytenaktivierung, Toleranz, TH17, Treg



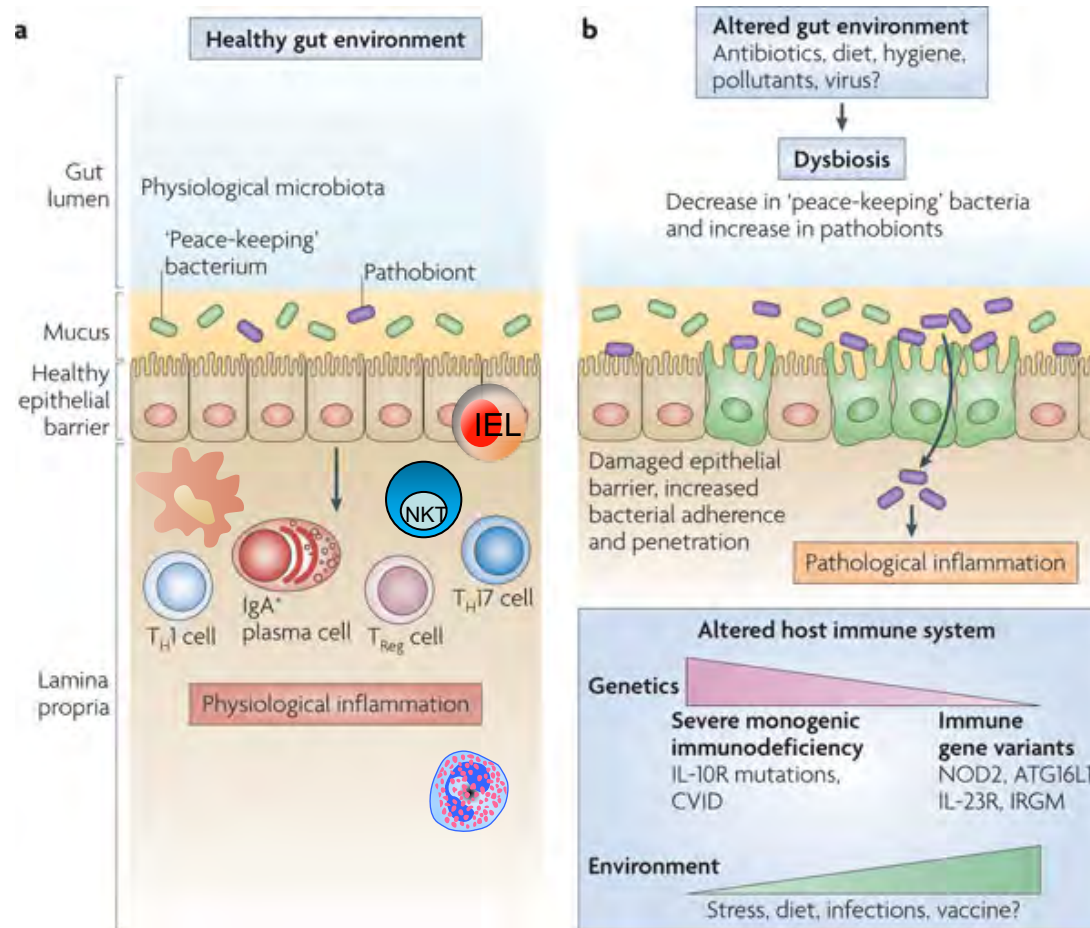
# Alter bei Erstdiagnose CED in Deutschland

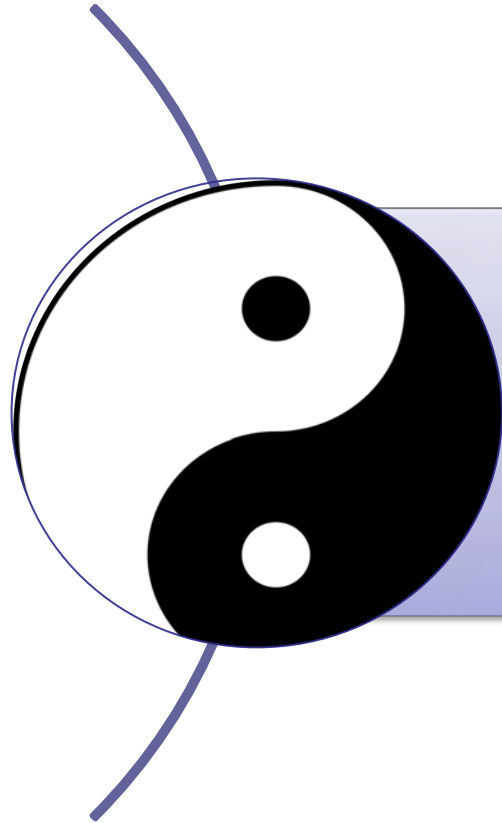


# Handelt es sich bei pädiatrischer CED um die gleiche Krankheit?



# Zusammenfassung CED





# Mikrobiom & Immunsystem

# Ying & Yang part 1: Outside-in



**unsteril**  
**normales Mikrobiom**

Induziert isolierte Lymphfollikel  
Gleichgewicht von Effektor-  
und Regulatorischen T-Zellen



**keimfrei**  
**Fehlendes Mikrobiom**

Keine isolierten Lymphfollikel  
kein sekretorisches IgA  
keine CD8 $\alpha\beta$  IEL

# Ying & Yang part 2: Inside-out

**Normales Immunsystem  
normales Mikrobiom**



angeborenes und adaptive  
Immunsystem kontrolliert  
Mikrobiom (Komposition,  
Diversität, Lokalisation)

**Gestörtes Immunsystem  
Dysbiose**



Fehlende angeborene oder  
erworbene Abwehr ->  
gestörte Komposition ->  
Inflammation



# Stuhltransplantation:

**Normales Immunsystem  
normales Mikrobiom**



**Gestörtes Immunsystem  
Dysbiose**

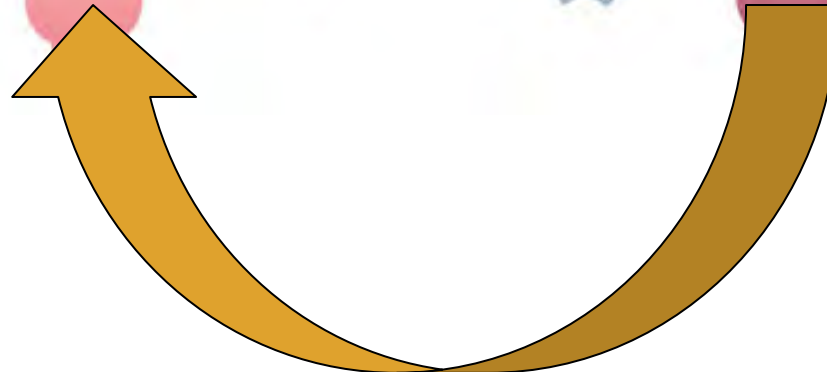
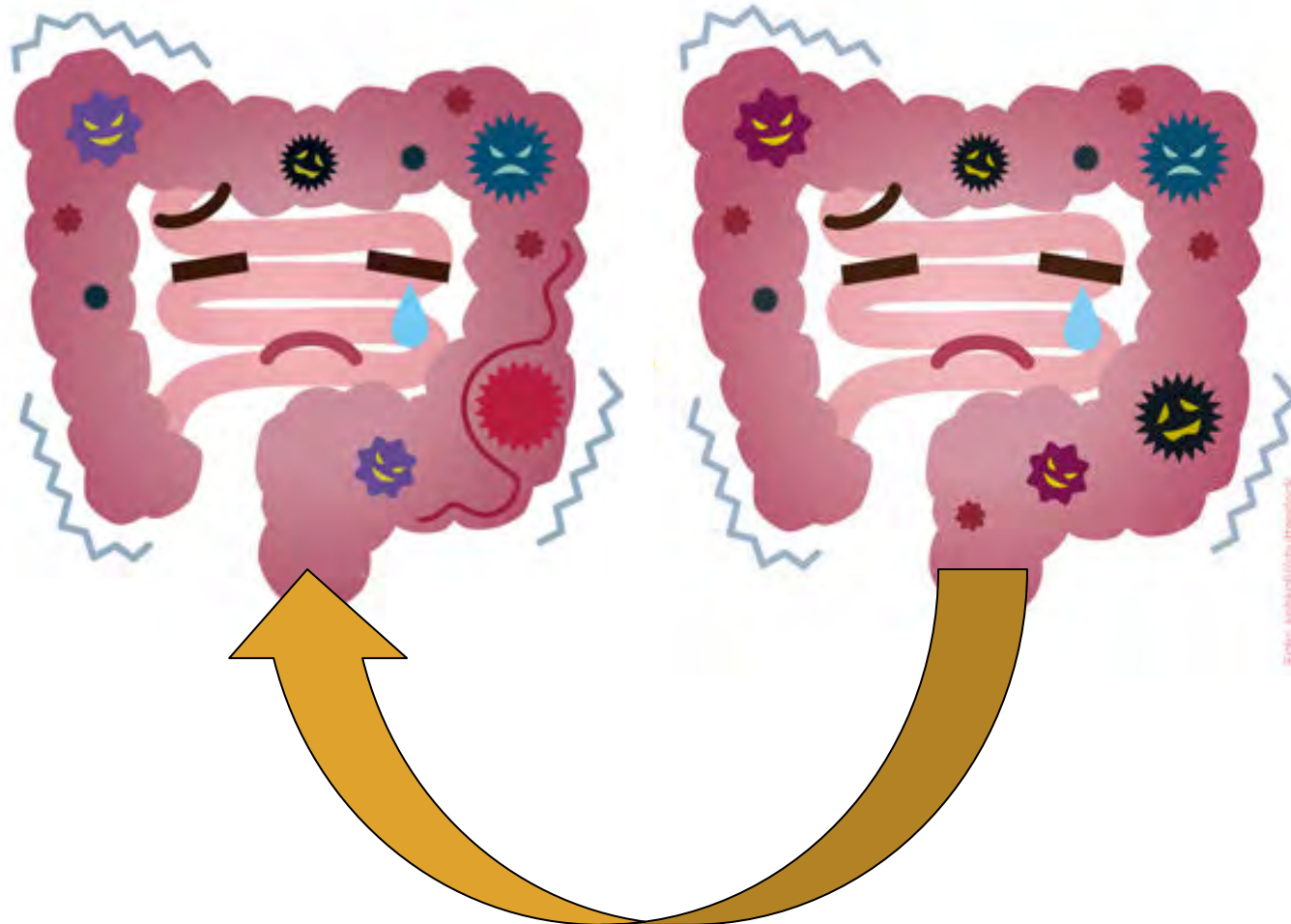


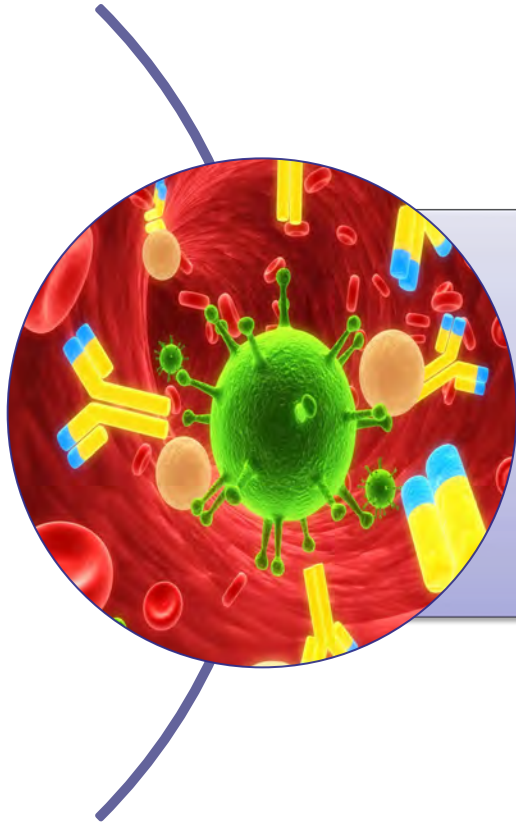
Foto: Kabuki/Shutterstock

# Stuhltransplantation:

**Normales Immunsystem  
Dysbiose & Inflammation**

**Gestörtes Immunsystem  
Dysbiose**



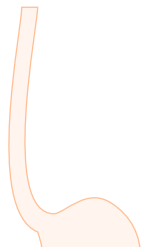


# Immundefekte

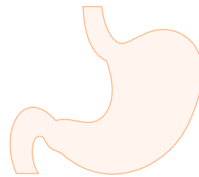
# Autoimmunenteropathie (AIE)

= heterogene Gruppe einer sehr seltenen **Autoimmun-erkrankung** des Dünndarmes mit Nachweis von **Autoantikörpern** gegen Enterozyten, Becherzellen oder enteroendokrine Zellen, sie ist mit **monogenen Immundefekten** assoziiert (IPEX, APECED, APS-2)

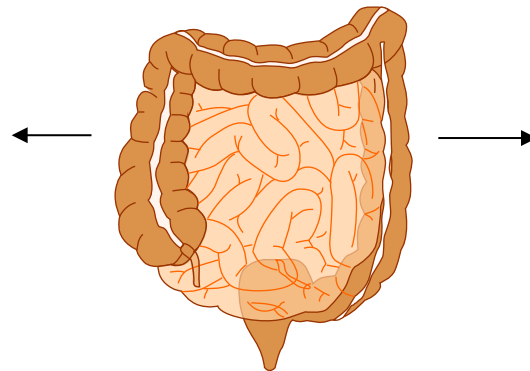
AI-Ösophagitis



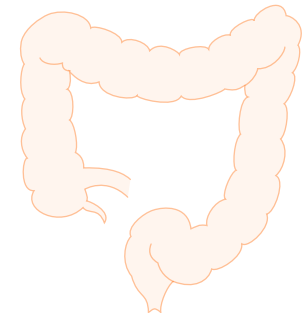
AI-Gastritis



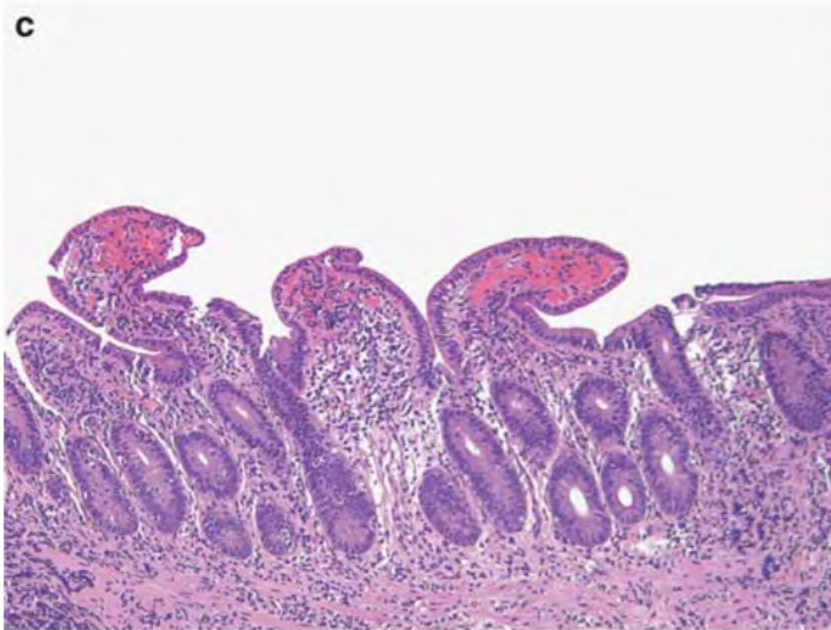
AI-Enteropathie



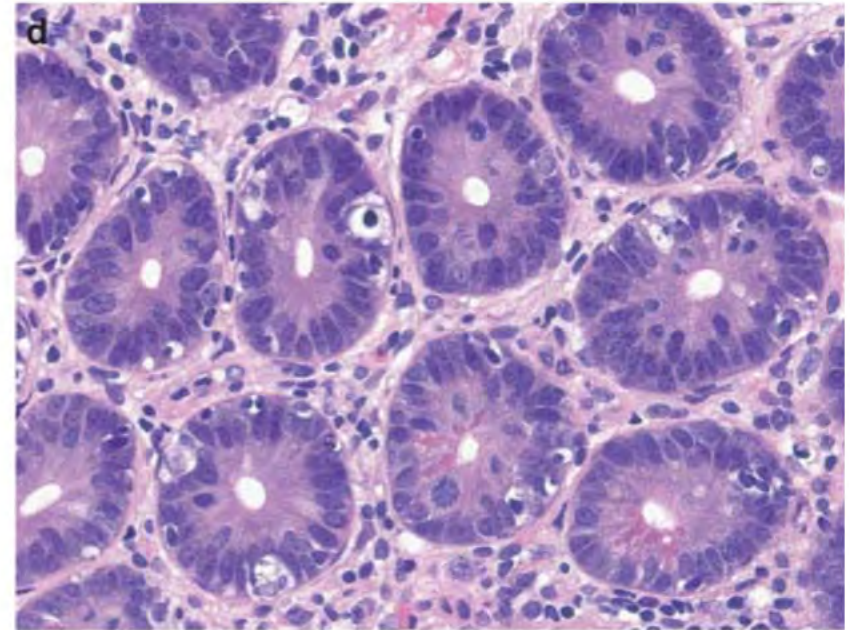
AI-Kolitis



# Autoimmunenteropathie (AIE): Histologie



- Variables histol. Bild
- Plumpe Zotten
- Lymphozytäres Infiltrat

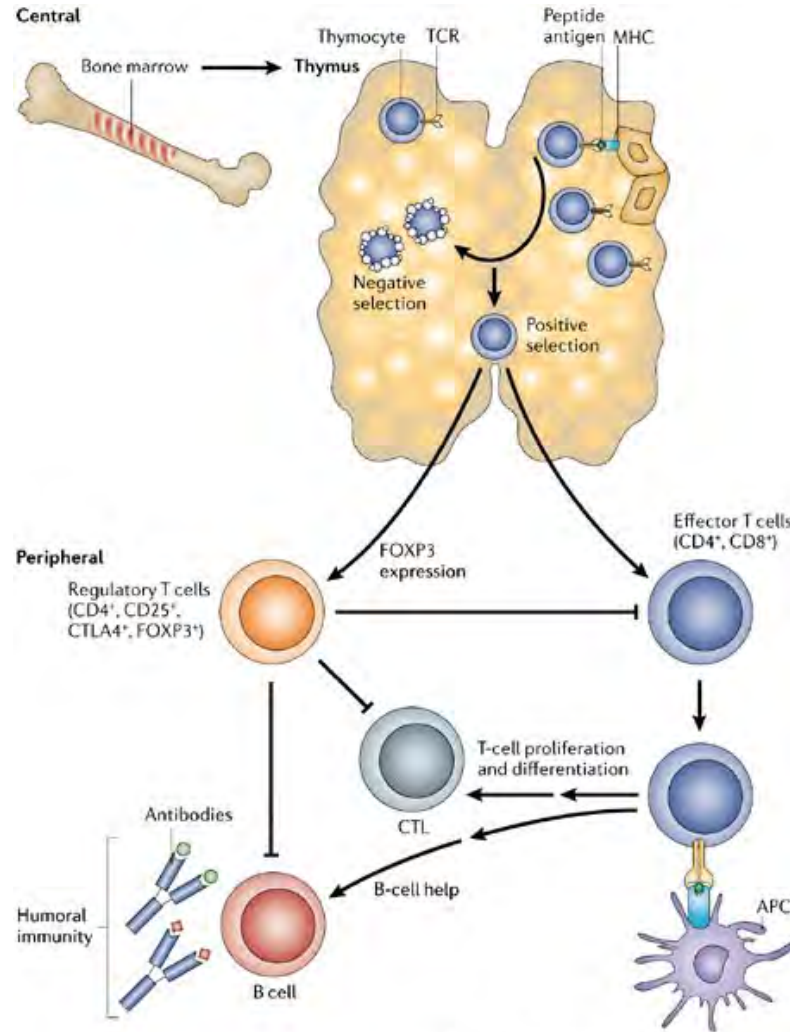


- Kryptenbetonte Apoptose
- Becherzellverlust

# Defekte der zentralen und peripheren Toleranz

Zentral

Peripher



**APECED (APS1)**  
Autoimmun-Polyendokrinopathie,  
Candidiasis,  
Ektodermale Dystrophie  
**(AIRE)**

**IPEX**  
Immundysregulation,  
Polyendocrinopathie,  
Enteropathie,  
X-linked  
**(foxp3)**

# 1. Fallvignette:

Deutsches Mädchen, nicht konsanguiner Eltern

1. LJ Fieberepisoden

2. LJ Autoimmunhepatitis, **mukokutane Candidiasis**

4. LJ chronisch intermittierender Durchfall, Obstipation, Steatorrhö, **Hypoparathyreoidismus, Morbus Addison**

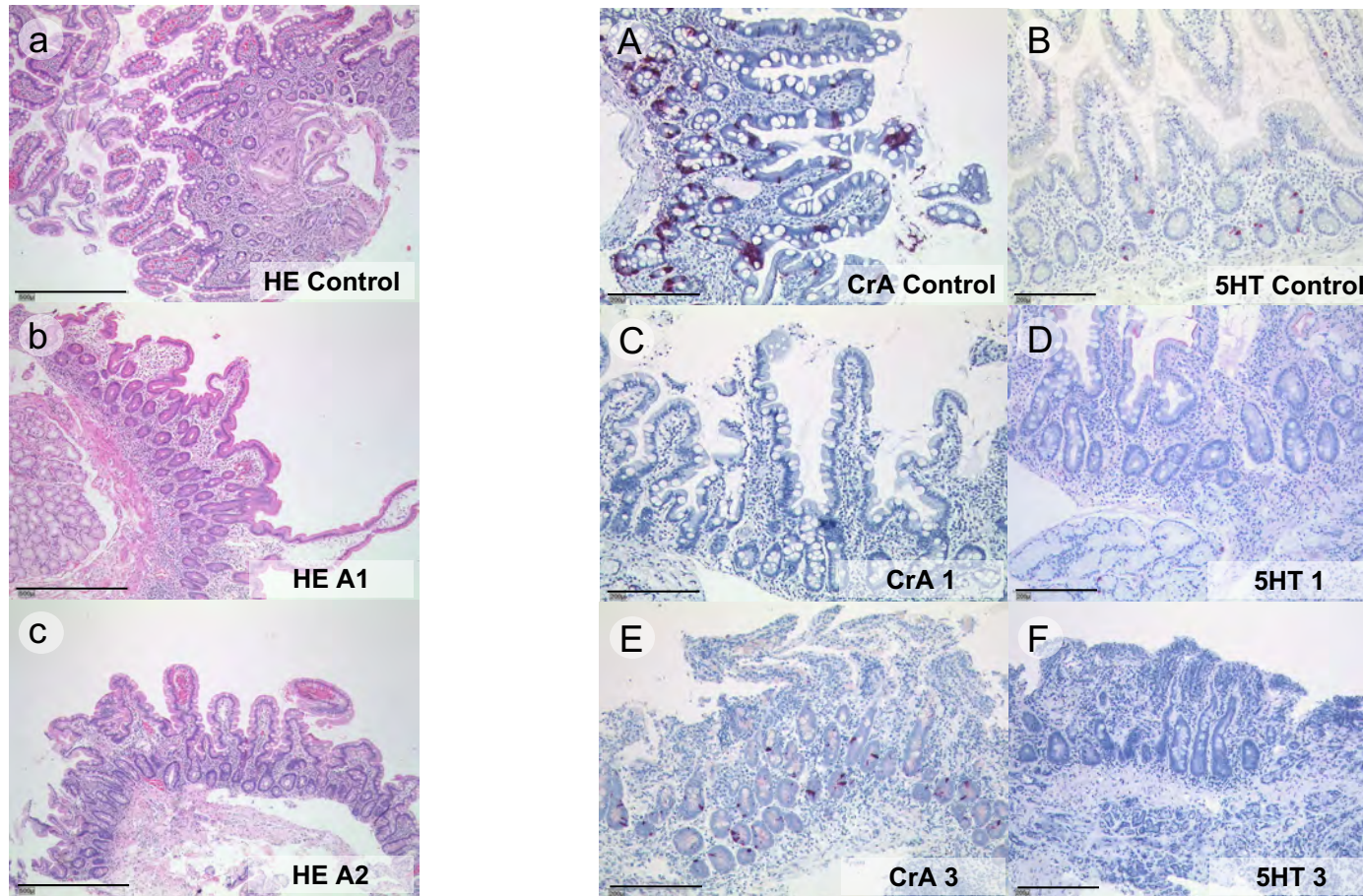
**Diagnose: Autoimmun-Polyendokrinopathie-  
Candidiasis-ektodermale-Dystrophie Syndrom  
(APECED, APS 1) :**

homozygote Mutation im Autoimmun-Regulator-Gen  
(*AIRE*)

-> gestörte zentrale Toleranzinduktion

-> Antikörper hauptsächlich gegen endokrine Organe

# Verlust der enteroendokrinen Zellen im Duodenum bei APECED Patienten





## 2. Fall:

Reif geborener Junge syrischer nicht kosanguiner Eltern

**Neonataler Diabetes** -> Insulinpumpe

Molekulargenetische Panel Diagnostik bei neonatalem Diabetes

9.LW Acinetobacter Iwoffii **Sepsis**

**Autoimmunhämolytische Anämie**

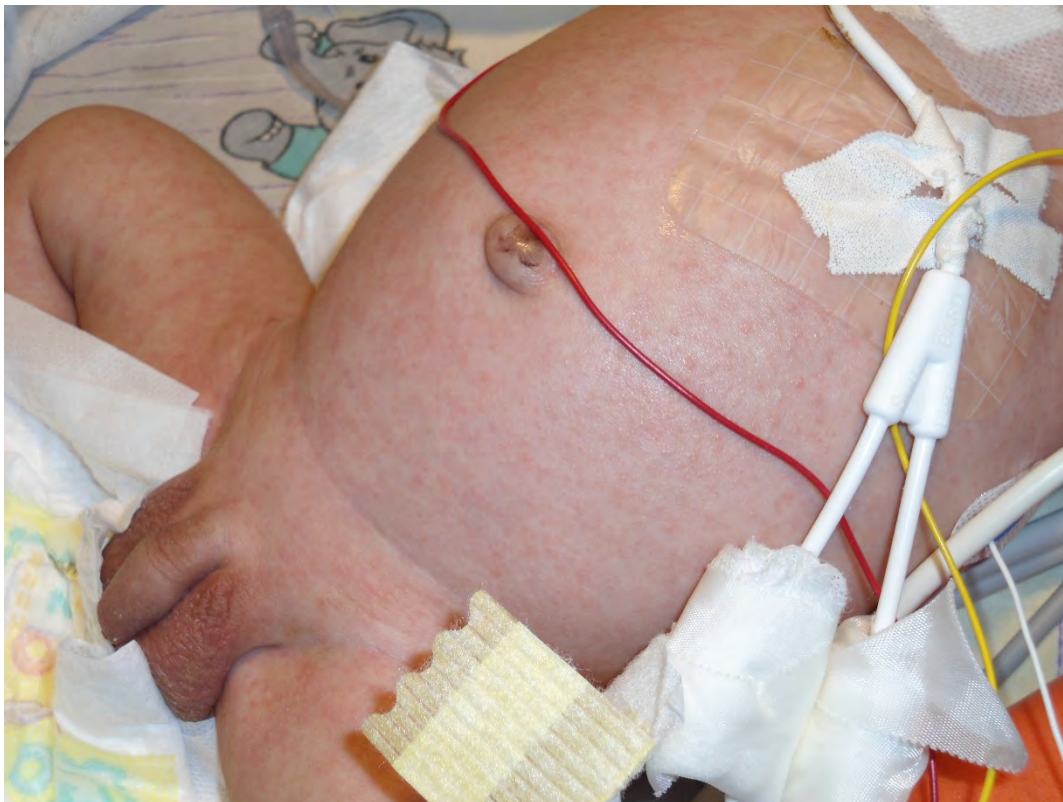
**Dystrophie** (3. Perzentile f. Gewicht, Länge, Kopfumfang)

**Malabsorptive Durchfälle** 7-10 x/d, Bikarbonatverlust, Hypoproteinämie, Hypokaliämie -> aktuell enterale Ernährung mit Neocate

11.LW Z.n. Rota- und Adenovirusnachweis enteral

12.LW **Ekzem**

## 2. Fall:

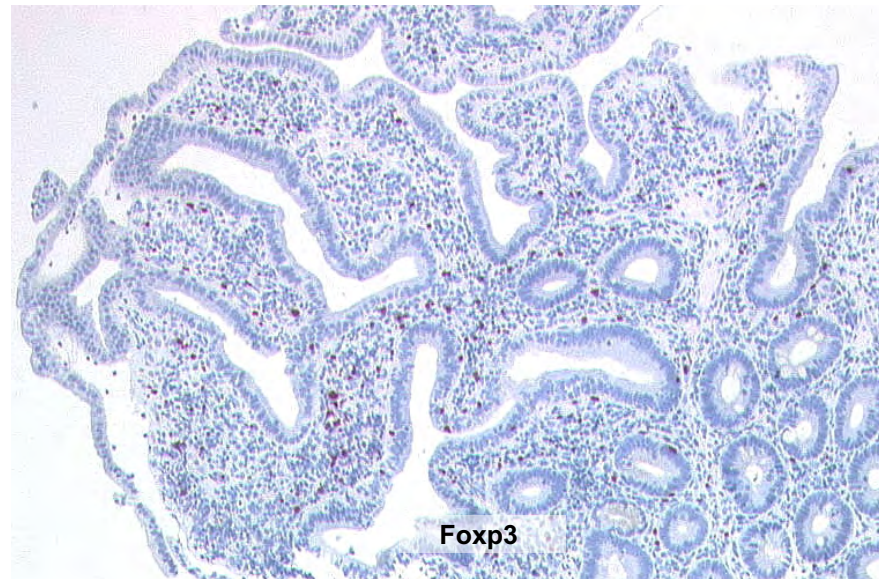


## 2. Fall:

Ergebnis Panel Diagnostik bei neonatalem Diabetes

➤ Mutation im Foxp3 Gen

**IPEX:** Immundysregulation, Polyendokrinopathie,  
Enteropathie, X-linked



### 3. Fall:

15 jährige türkische Patientin kosanguiner Eltern

Wachstumsretardierung, Pubertas tarda.

**Juveniler Diabetes** seit 3. LJ, danach Hypothyreose

Massive **Lymphopenie** und **Immunglobulinmangel**

**Rezidivierend gastrointestinale Infektionen** (Noro-, Adeno, EPEC, Kryptosporidien, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumonia, E. coli)

Mit 10 Jahren Zottenatrophie (MARSH IIIb)

Glutenfreie-Diät und Immunsuppressive Therapie ohne Effekt

Molekulargenetischer Ausschluss von Polyendokrinopathie-Syndromen wie IPEX und APECED

## 4. Fall:

türkischer Junge kosanguiner Eltern (Cousin-Cousine I.Grades), 5. Kind  
2 Schwestern mit V.a. Immundefekt verstorben (Meningitis, Salmonellose  
40LT; CED mit rectovaginaler Fistel, Dermatitis Gedeihstörung,  
Pneumonie, chron. Mastoiditis 4.LJ akutes Abdomen)

Erste Lebenswoche **Stomatitis aphosa**

6. LWo **Fieber, blutige Diarrhö** (Durchfall 10x/d mit Blutbeimengung)  
Ausgeprägte Proktitis, entzündliche Analstenose -> Bougierung  
Impetigo im Gesicht, **ekzematöse Dermatitis** (gluteal, inguinal, Rücken,  
OS)

Verminderter Zinkspiegel -> V.a. Acrodermatitis enteropathica -> Zink

12. LMo **Gedeihstörung** (< 3.Perz Länge u. Gewicht), Stuhlgang 4-5x/d

Granulozytenfunktion: Verminderter oxidativer-Burst, normale Phagozytose

Molekulargenetik: homozygote NCF-2 Gen-Mutation -> **Septische  
Granulomatose**

## Fall 4: IL10-R2 Defekt

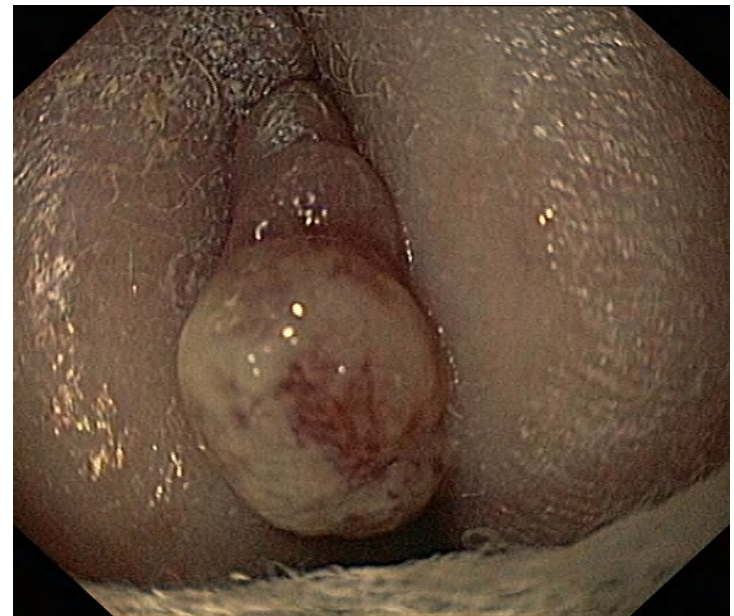
### Molekulargenetik:

Homozygote Mutation im IL10RB—Gen  
Auch bei der verstorbenen Schwester  
nachweisbar

Große, gestielte entzündliche Mariske:  
Apikal granulomatöse Veränderungen



Aphthoide Läsionen im Kolon:  
uncharakteristische Entzündung



## Klinische Identifizierung monogenetischer Formen „YOUNG AGE MATTERS MOST“

**Junges Alter** bei Krankheitsbeginn

**M** ehrere Familienangehörige betroffen oder Konsanguinität der Eltern

**A** utoimmunität

**T** ut nicht wachsen (**T**hriving deficiency)

**T** herapieresistent

**E** ndokrine Erkrankungen

**R** ecurrente Infektionen oder nicht erklärbares Fieber

**S** chwerer perianaler Befall

**M** acrophagen Aktivierungs Syndrome und lymphohistiozytäre  
Hämophagozytose

**O** bstruktion oder Atresie des Darmes

**S** eltsame Haut, Haar oder Zahnanomalien (**S**kin abnormalities)

**T** umore

# Immundefekte

**Table 4**

Defects of the immune system affecting the intestine.

Disease	OMIM	Genes, inheritance and incidence	Mechanism of diarrhoea
<b>Defects of tolerance induction/regulatory T-cells</b>			
Autoimmune-candidiasis-polyendocrinopathy-ectodermal-dystrophy (APECED)/APS1	240300	<i>AIRE</i> ; AR, (AD in one family) frequent in Finland	Osmotic
Immundeficiency, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX)	304790	<i>FOXP3</i> ; X-linked (autosomal) very rare	Mixed, Inflammatory
IPEX-like syndrome		Very rare	Secretory, Autoimmune, Infectious
CD25 deficiency		<i>CD25</i> ; AR	
STAT5b deficiency		<i>STAT5b</i> ; AR	
STAT1 gain of function		<i>STAT1</i> ; AD	
ITCH deficiency		<i>ITCH</i> ; AR	
<b>Immune regulation defects</b>			
Early-onset IBD (IBD28)	613148	<i>IL10RA</i> , AR very rare	Secretory, Inflammatory
IL10R1 deficiency			
Early-onset IBD (IBD25)	612567	<i>IL10RB</i> , AR very rare	Secretory, Inflammatory
IL10R2 deficiency			
IL10 deficiency		<i>IL10</i> , AR very rare	Inflammatory
<b>Defect in epithelial barrier &amp; response</b>			
X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency	300291	<i>IKBK</i> ( <i>NEMO</i> ), X-linked recessive, very rare	Secretory Inflammatory
TTC7A deficiency	243150	<i>TTC7A</i> , AR very rare	Mixed
ADAM17 deficiency	614328	<i>ADAM17</i> , AR very rare	Osmotic
Kindler syndrome	173650	<i>KIND1</i> , AR	Inflammatory
<b>Dysfunction of neutrophil granulocytes, phagocytes and neutropenia</b>			
Chronic granulomatous disease (CGD)		1:250.000, rare	Secretory
X-linked, p91 <sup>phox</sup>	306400	<i>CYBB</i> , AR	Inflammatory CD-like
AR cytochrome b negative	233690	<i>CYBA</i> , AR	
AR cytochrome b positive type I	233700	<i>NCF1</i> , AR	
AR cytochrome b positive type II	608515	<i>NCF2</i> , AR	
AR cytochrome b positive type III	613960	<i>NCF4</i> , AR	
Leucocyte adhesion deficiency (LAD1)	116920	<i>ITGB2</i> , AR	
Glycogen storage disease I b (GSD1b)	232220	<i>SLC37A4</i> , AR	Inflammatory
Severe congenital neutropenia 4	612541	<i>G6PC3</i> , AR	Inflammatory



Disease	OMIM	Genes, inheritance and incidence	Mechanism of diarrhoea
<b>Combined T-cell, B-cell and antibody defects</b>			
SCID		1:100.000 <i>RAG1/2, JAK3, PTPRC, CD3D/E/Z chain, ZAP79, CORO 1A, DCLRE1 C, LIG 4, NHEJ1, IL-2RG, IL-7RA, ADA, PNP, AK2</i>	
Wiskott–Aldrich Syndrome (WAS)	301000	<i>WASP</i> , X-linked recessive	Mixed
<b>B-cell and antibody defects</b>			
Selective IgA deficiency (IGAD)			Secretory, Inflammatory
IGAD 1	137100	<i>Chr.6p21, AR, IC, AD</i>	
IGAD 2	609529	<i>TNFRSF13B</i>	
Agammaglobulinemia			Secretory, Inflammatory, IBD-like
X-linked (XLA)	300755	<i>BTK, XLR</i>	
AR (AGM1-6)	601495	<i>μ heavy chain, λ5, Igα, Igβ, BLNK</i>	
Hyper-IgM syndrome			Secretory, Inflammatory, IBD-like
HIGM1	308230	<i>CD40L, XLR</i>	
HIGM2	605258	<i>AICDA, AR</i>	
HIGM3	606843	<i>CD40, AR</i>	
HIGM5	608106	<i>UNG, AR</i>	
CVID		1:25.000–1:50.000	Secretory, Inflammatory, IBD/celiac-like
CVID type 1	607594	<i>ICOS, AR</i>	
CVID type 2	240500	<i>TNFRSF13B, AR, AD</i>	
CVID type 3	613493	<i>CD19, AR</i>	
CVID type 4	613494	<i>BAFFR, AR</i>	
CVID type 5	613495	<i>CD20, AR</i>	
CVID type 6	613496	<i>CD81, AR</i>	
CVID type 7	613497	<i>CD21, AR</i>	
CVID type 8	614700	<i>LRBA, AR</i>	
<b>Hyper- and auto-inflammatory defects</b>			
Mevalonat kinase deficiency (MKD)		<i>MVK, AR</i>	
Hyper-IgD syndrome (HIGD)	260920		
Mevalonat aciduria (MEVA)	610377		
Familial Mediterranean fever (FMF)	249100	<i>MEFV, AR</i>	Inflammatory
X-linked lymphoproliferative syndrome type 2 (XLP-2)	300635	<i>XIAP, X-linked</i>	Inflammatory
<b>Hermansky–Pudlak syndrome (HPS)</b>			
HPS-1	203300	<i>HPS-1, AR</i>	
HPS-2	614073	<i>HPS-2, AR</i>	
HPS-6	614075	<i>HPS-6,</i>	



Immundefekt führen zu Darmerkrankungen  
auch unabhängig von Infektionen und Antibiotika

# FAZIT

Entzündliche Darmerkrankungen:

- gestörte Darmbarriere
- immunologische Dysregulation
- gestörtes Mikrobiom
- zahlreiche Effektoren (Eosinophile, T-Zellen,...)

Pathophysiologie: komplexes Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition

Genetik: Suszeptibilitätsgene z.B. für Zöliakie, CED  
zahlreiche monogenetische Immundefekterkrankungen  
zahlreiche biologische Prozesse involviert

Kinder: altersabhängige Manifestation, Klinik & Verlauf  
monogenetische Formen „young age matters most“

Diagnostik: Anamnese & klinische Untersuchung  
Immunologische Basis- und Spezialdiagnostik  
Histologie  
Molekulargenetik

