

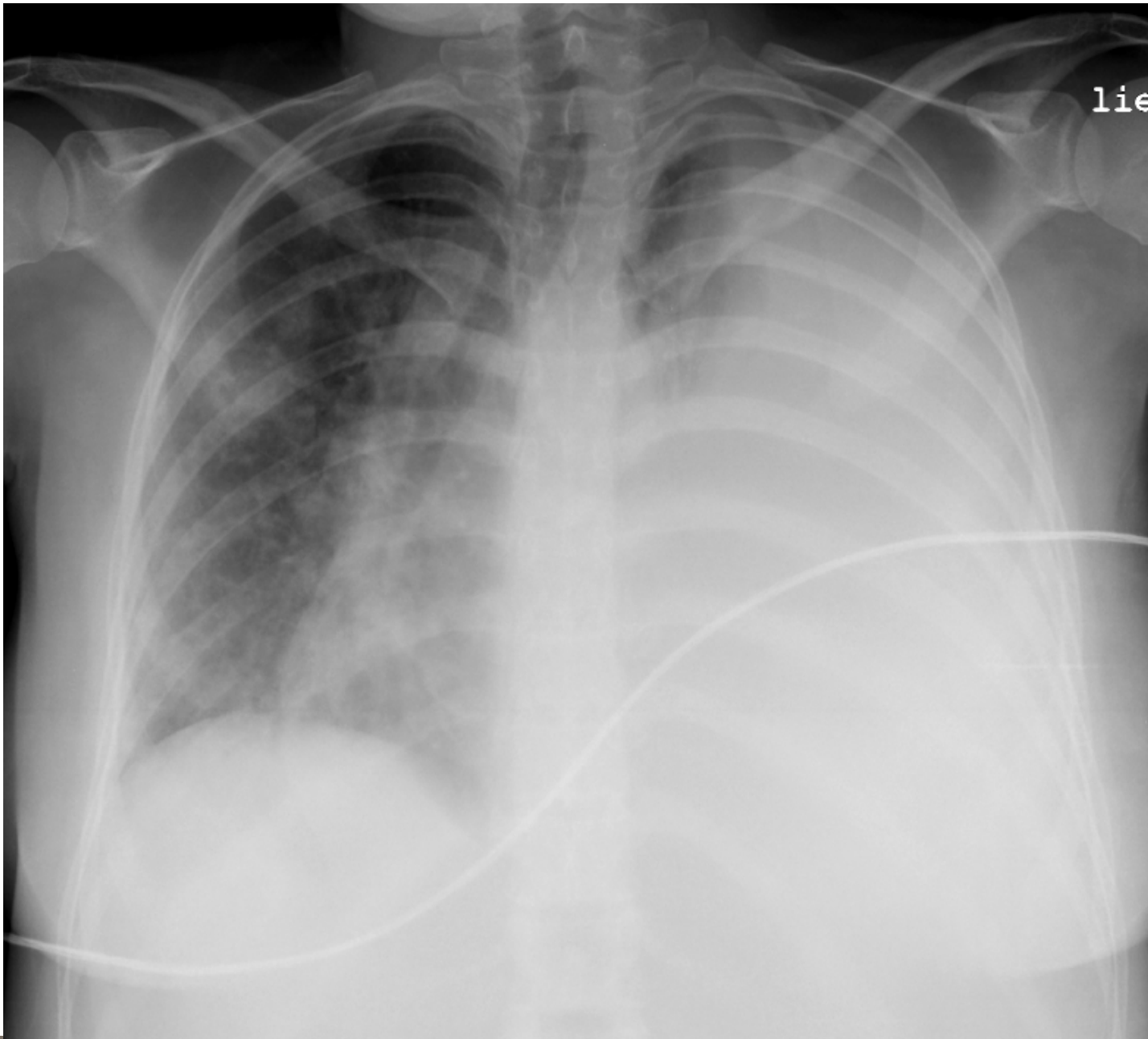
Pulmonale Komplikationen

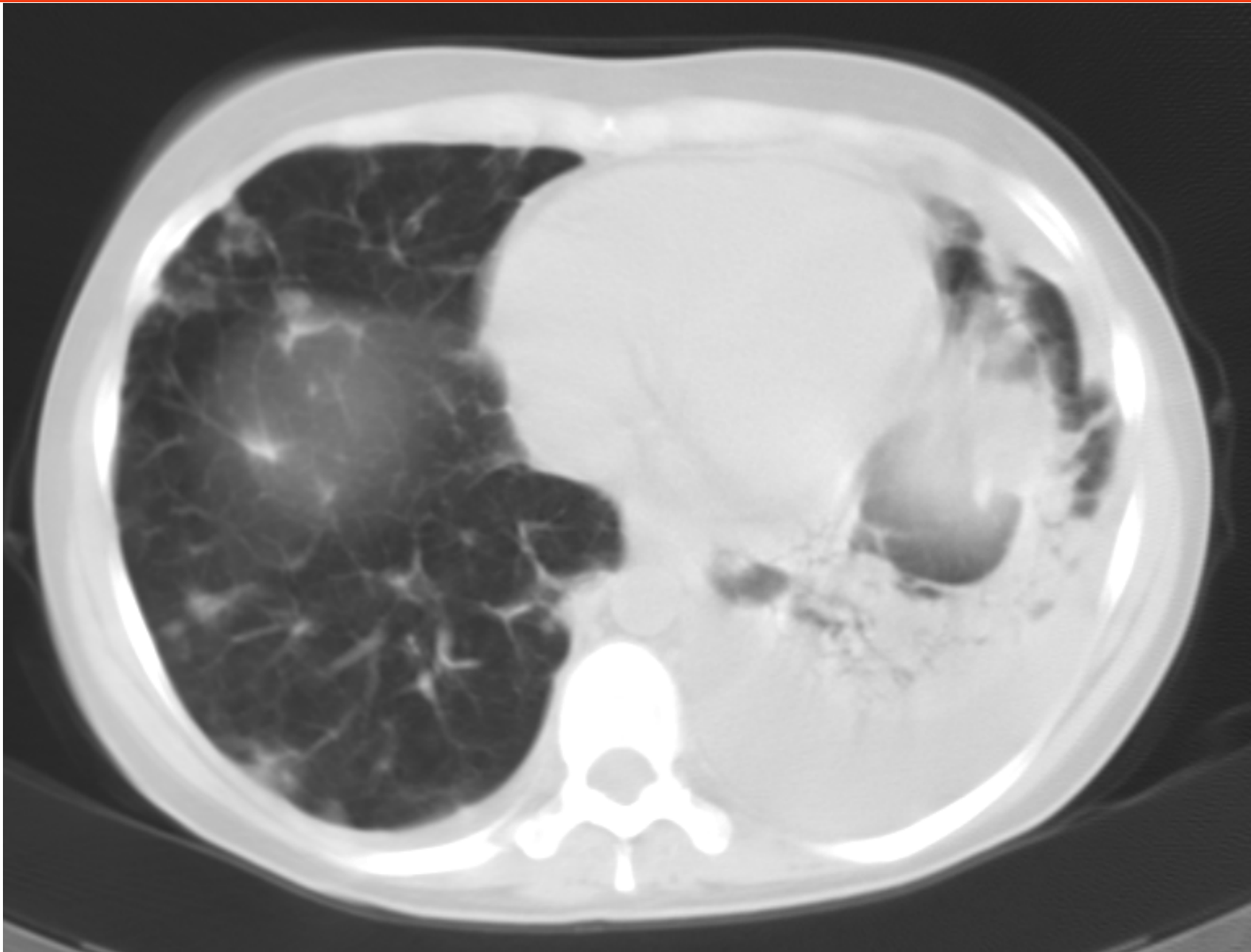


Medizinische Hochschule
Hannover

Fallbeispiel 1

- Schwerkranke Patientin, notfallmäßige stationäre Aufnahme bei Dyspnoe und Fieber
- Wochenlanger Verlauf mit mehrfachen antibiotischen Therapien
- Hohe Entzündungswerte





<u>Test</u>	<u>Ergebnis</u>	<u>Bewertung</u>	<u>Normbereich</u>
IFN-Gamma-Produktion Mitogen stimulierter T-Zellen	0,10 U/ml	negativ	<0,50
IFN-Gamma-Produktion Tuberkulose-spezifischer T-Zellen	0,01 U/ml	negativ	<0.35

Der Test zum Nachweis von IFN-Gamma-Produktion Tuberkulose-spezifischer T-Zellen ist wegen fehlender T-Zell-Stimulierbarkeit nicht auswertbar.

Material: Pleurapunktat

Abnahme: 27.11.2008 / 15:00

Labornr.: v22913

Befunddatum: 02.12.2008

Kulturell keine obligat anaeroben Bakterien nachgewiesen. Die Inkubation auf Anaerobier wird fortgesetzt, Nachricht bei positivem Befund.

[1] Streptococcus pneumoniae

massenhaft

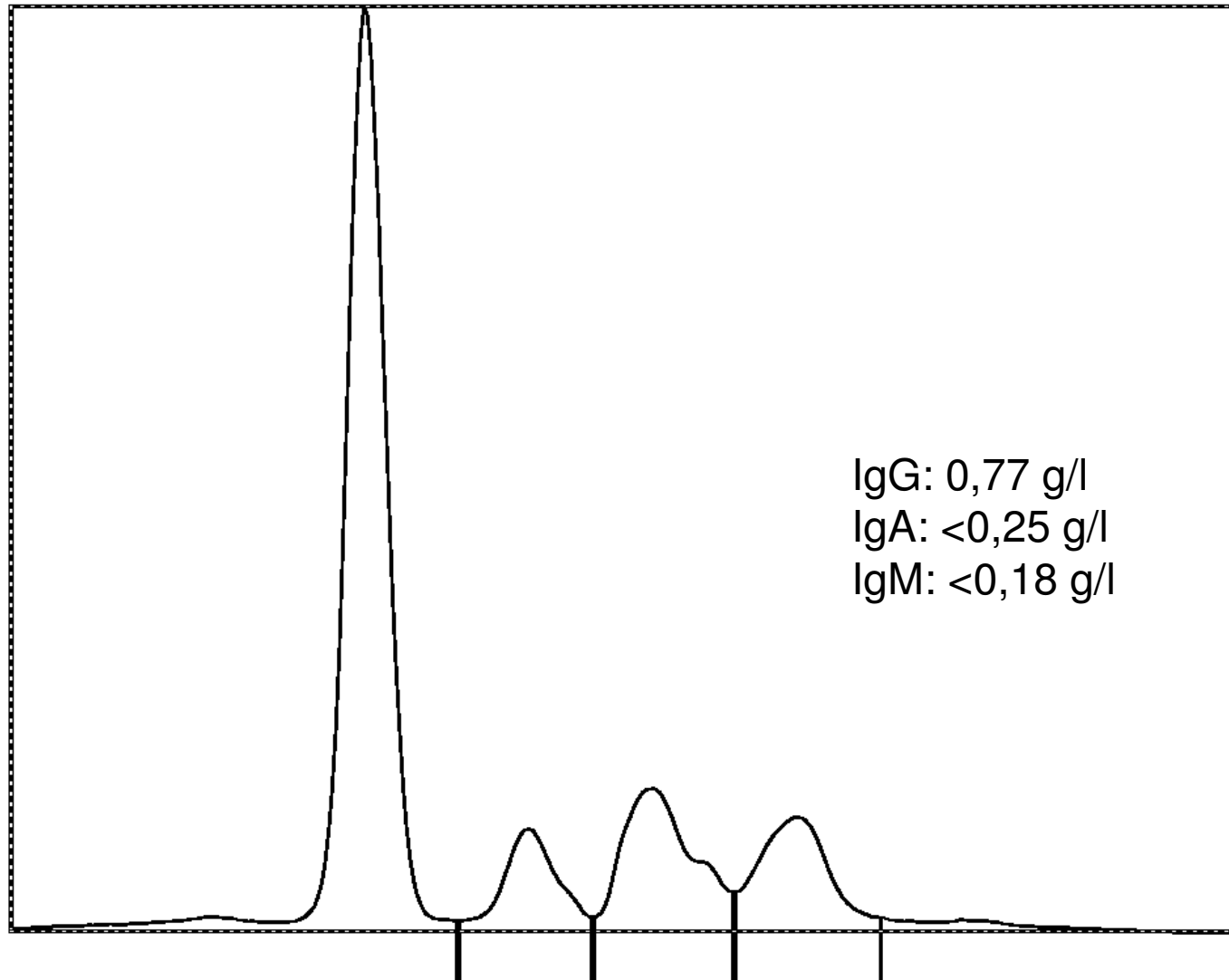
Prüfe: ICD B95.3!, Z22.3, Pneumonie: J13,

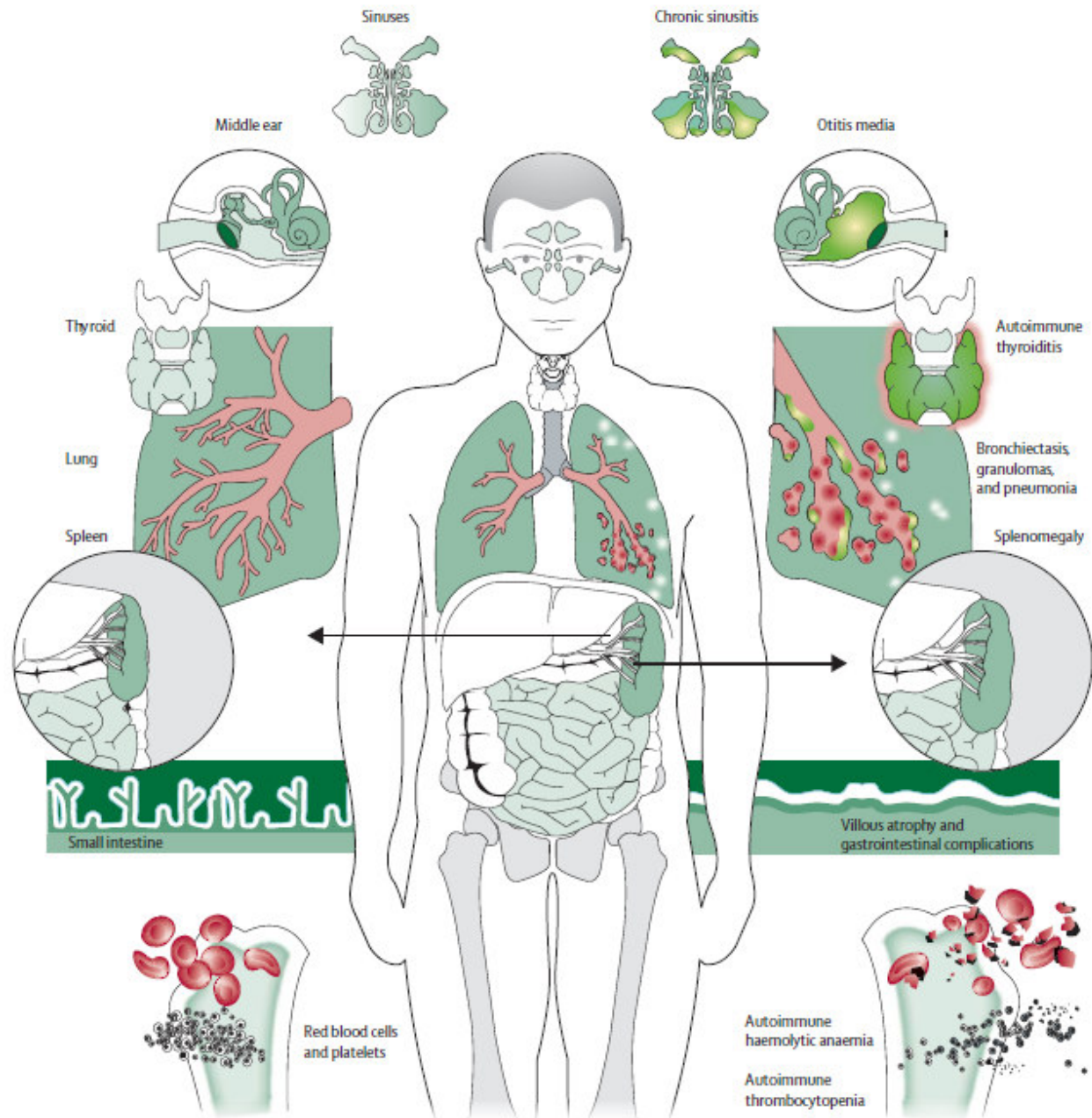
Meningitis: G00.1, Sepsis: A40.3

[1]

Penicillin G	S <=0.0625
Ampicillin	S <=0.125
Amoxicillin/Clavulansäure	S <=0.125
Cefuroxim	S <=0.125
Ceftriaxon	S <=0.125
Erythromycin	S 0.25
Clindamycin	S 0.125
Doxycycline	I 2.0
Ciprofloxacin	S 1.0
Imipenem	S <=0.0625
Co-Trimoxazol	S 2.0

Densitogramm (0158/02 vom 02.12.08)





Park et al. 2008

Infections		
	Number of patients	%
Recurrent bronchitis, sinusitis, otitis	243	98
Pneumonia	190	76.6
Viral hepatitis	16	6.5
History of severe <i>Herpes zoster</i>	9	3.6
<i>Giardia</i> enteritis	8	3.2
<i>Pneumocystis carinii</i> infections	7	2.8
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6	2.4
Chronic mucocutaneous candidiasis	3	1.2
<i>Salmonella</i> diarrhea	3	1.2
Sepsis (<i>Pseudomonas</i> , pneumococcus, <i>H. influenzae</i> , <i>Listeria</i>)	3	1.2
<i>Campylobacter</i> enteritis	3	1.2
Meningitis (<i>H. influenzae</i> , pneumococcus, and <i>pseudomonas</i>)	2	<1
Osteomyelitis	2	<1
Septic arthritis	2	<1
Recurrent parotitis	1	<1
Pyoderma gangrenosum	1	<1
<i>Nocardia</i> brain abscess	1	<1
Anaerobic leg infection leading to amputation	1	<1
HIV infection	1	<1
Cryptococcal lung abscess	1	<1
Viral myocarditis	1	<1
Cytomegalovirus, intestinal infection	1	<1
<i>Microbacterium avium</i> , lung	1	<1
Fatal measles encephalitis	1	<1
<i>Mycoplasma</i> joint infection	1	<1
Psoas abscess (<i>Escherichia coli</i> and <i>Bacteriodes</i>)	1	<1
Pelvic abscess after appendectomy, unknown organism	1	<1

Causes of Death	
Cause of death	Cases
Lymphoma	10
Cor pulmonale	6
Unknown	5
Hepatitis (viral, 4; autoimmune, 1)	5
Respiratory insufficiency, malnutrition	4
Post lung transplant, chronic or acute rejection	3
Carcinoma of stomach	2
Arteriosclerotic heart disease	2
Carcinoma of colon	2
Bone marrow aplasia, malabsorption	1
Fetal measles infection	1
Cerebral vascular accident	1
Suicide	1
Accident	1
Malnutrition	1
Post stem cell transplant	1
Viral meningitis → paraplegia, suicide	1
Cerebral atrophy → neurologic degenerative disease	1
Severe rheumatoid arthritis	1
Bone marrow aplasia	1
Metastatic squamous cell carcinoma of mouth	1
Adenocarcinoma of ovary	1
Anaerobic leg infection 2° steroids for renal disease	1
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia 2° steroids for hypersplenism	1
Lung cancer	1
PML (progressive multifocal leukoencephalopathy)	1
Vasculitis	1

57

Cunningham-Rundles et al. 1999

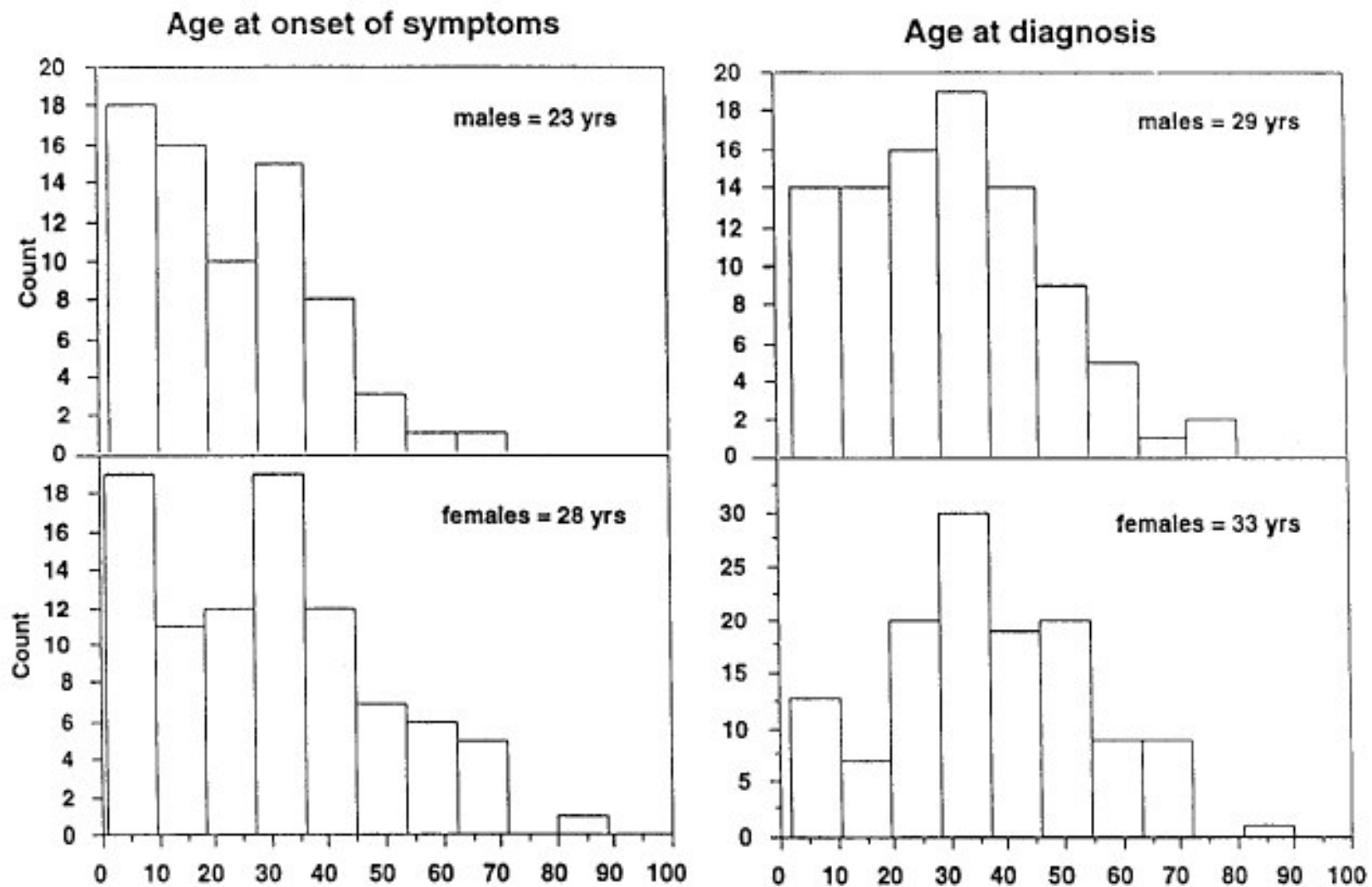
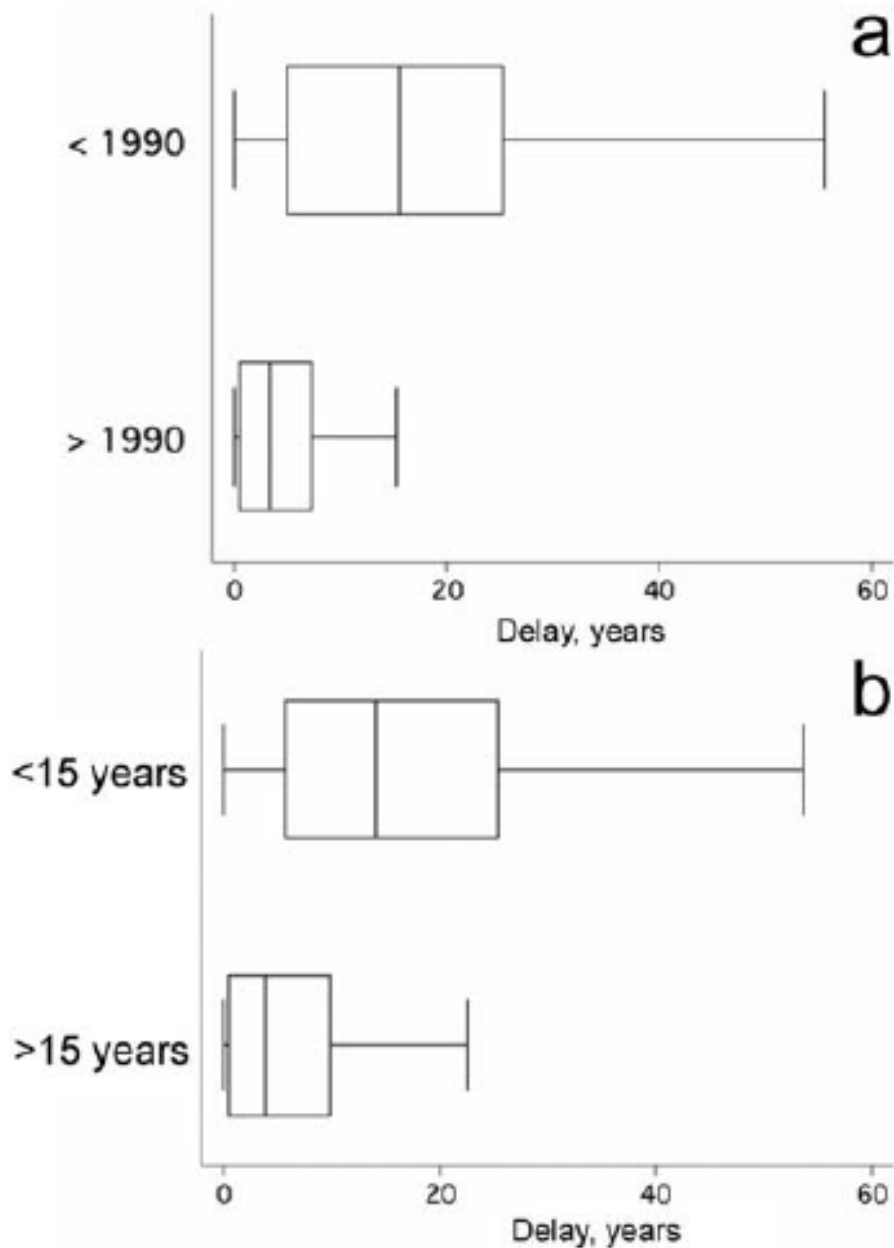


FIG. 1. The age at the onset of clinical symptoms of immunodeficiency and the age at diagnosis for males and females are shown in percentiles. The median ages for males and females for the ages at onset of symptoms and at diagnosis are given.

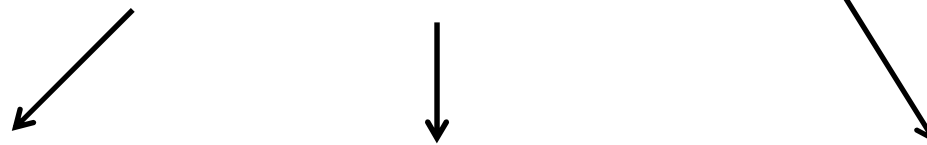
Cunningham-Rundles et al. 1999



Symptom	No. (%) of patients (n = 252)
Respiratory tract infection	212 (84)
Bronchitis	175 (69)
Sinusitis	160 (63)
Bronchiectasis	92 (37)
Pneumonia	147 (58)
Due to <i>Streptococcus pneumoniae</i>	46 (18)
Due to <i>Haemophilus influenzae</i>	17 (7)

Oksenhendler et. Al. 2008

Pulmonale Erkrankung bei CVID



Infektkomplikationen:

Narben
Bronchiektasien

Autoimmune Manifestationen

Fibrose

Granulome



6 Warnzeichen für Immundefekte bei Erwachsenen

1. Mindestens vier antibiotikpflichtige Infektionen (Otitis, Bronchitis, Sinusitis, Pneumonie) pro Jahr
2. Rezidivierende Infektionen oder eine Infektion mit dem Bedarf einer verlängerten Antibiotikatherapie
3. Mindestens zwei schwere bakterielle Infektionen (Osteomyelitis, Meningitis, Septikämie, Gewebsentzündung)
4. Mindestens zwei radiologisch nachgewiesene Pneumonien in 3 Jahren
5. Infektion mit ungewöhnlicher Lokalisation oder ungewöhnlichem Erreger
6. Primärer Immundefekt in der Familie

Pathologische Infektanfälligkeit

- E: Ungewöhnlicher **E**rreger (Opportunisten)
- L: **L**okalisation (atypisch, polytop)
- V: Protrahierter **V**erlauf (Impfkomplikation)
- I: Hohe **I**ntensität (Major-Infekte)
- S: Erhöhte **S**umme (Infekthäufigkeit)

"Infektanfälligkeit": Was tun?

Der infektanfällige Patient

Physiologische
Infektanfälligkeit ?

Pathologische
Infektanfälligkeit ?

Keine Diagnostik

Diagnostik

www.immundefekt.de

Für B-Zellen:
B-Zell-Zahl (CD19 oder CD20)
IgG, IgA, IgM, IgE im Serum
IgG-Subklassen 1-4 (mit Einschränkung bei 2-4-Jährigen, besser erst ab 4 Jahre)
AB Isohämagglutinine
Spezifische Antikörper (ggf. nach Impfung) gegen
Proteine: Z.B. Tetanus, Diphtherie, Masern, Polio
Polysaccharide: Pneumokokken (Impfung nicht im 1./2. LJ), [Hämophilus infl.]
Für T-Zellen:
Oberflächenmarker
T-Zellen + NK-Zellen (CD2)
reife T-Zellen (CD3)
wichtigste Subpopulationen (CD4, CD8)
NK-Zellen (CD3-, CD56+)
HLA-Antigen-Expression
Klasse I: Alle Zellen
Klasse II: B-Zellen, Monozyten
Lymphozytentransformationstest
Mitogene: PHA, anti-CD3, ConA, PWM
Antigene: Tetanus, Candidin, Tuberkulin (PPD)
Für Granulozyten:
Absolute Granulozytenzahl 2x wöchentlich über mindestens 4 Wochen
Ausstrich (Riesengranula? Howell-Jolly-Körperchen bei Asplenie?)
Bei Neutropenie
Suche nach Auto- (Allo-) antikörpern
Ohne Autoantikörper: Knochenmarkspunktion
Bei normaler oder erhöhter Granulozytenzahl
O ₂ -Produktion mit löslichem und partikulärem Stimulus
Adhäsionsproteine (CD11a, CD18, CD15s)
Für Komplement:
CH50, AP50, C1-Inhibitor bei Angioödem

Wahn et al., Immundefekt.de

Sekundäre Immundefekte

- Iatrogen: Zytostatika, Immunsuppressiva, Radiotherapie, Glukokortikoide, Antikonvulsiva, inadäquate Therapie
- Malignome: Lymphome, Leukämien, Plasmozytom
- Infektionen: HIV, EBV, CMV, Masern, Mykobakterien, Kryptokokken
- Systemische entzündliche Erkrankungen: SLE, Sjögrensyndrom, Sarkoidose
- Proteinverlust: enteral: exsudative Enteropathie, intestinale Lymphangiektasie, renal: Glomerulo-/Tubulopathien, Urämie, kutan: Verbrennungen
- andere Ursachen: **Malnutrition**, Asplenie, Sichelzellanämie, Down-Syndrom, Alkohol, Diabetes, Lebererkrankungen, Münchhausen-Syndrom

Risikofaktoren für Infekte der oberen Atemwege bei Erwachsenen

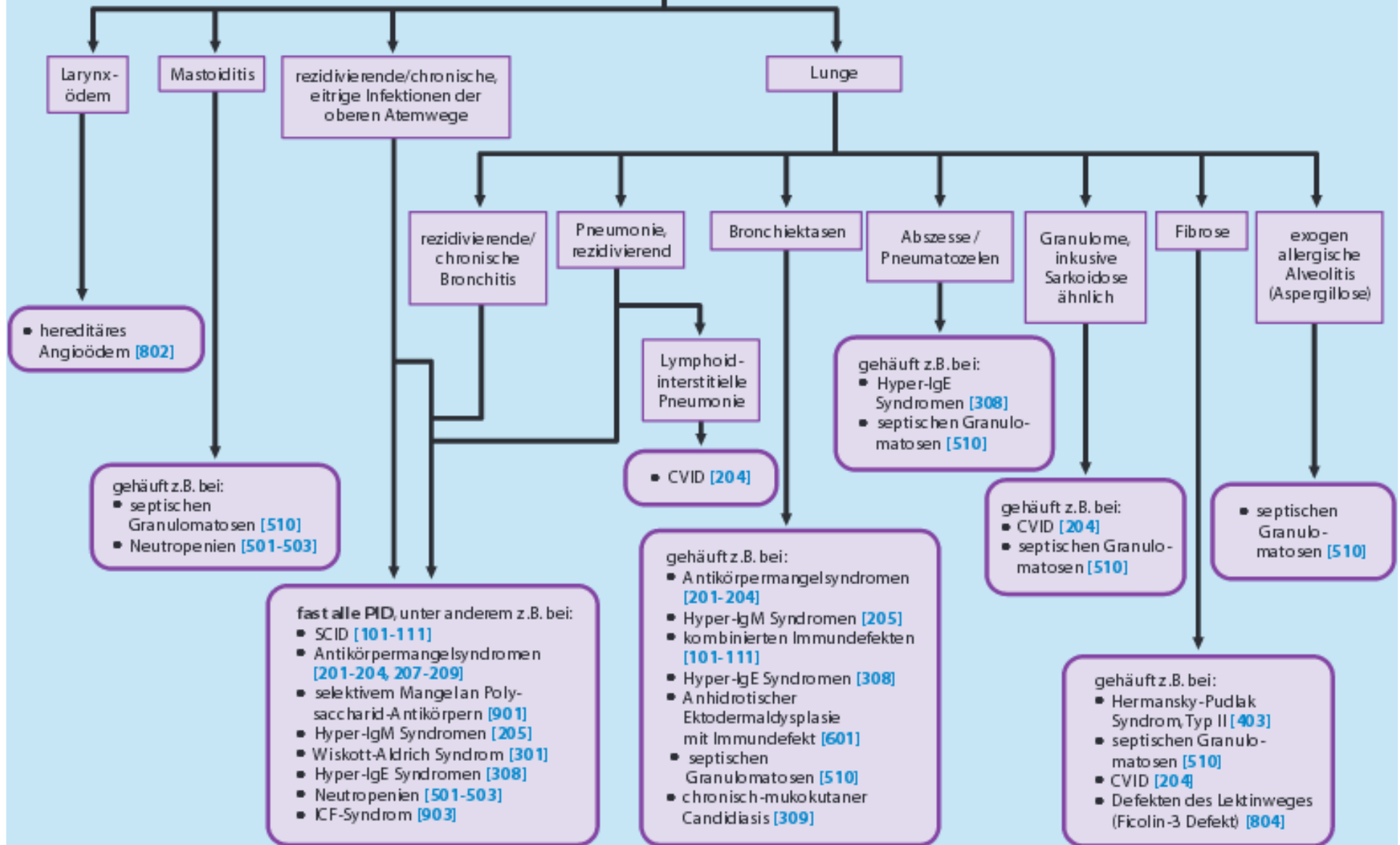
- Kontakt mit Erkrankten im Haushalt OR 2,3
- Kontakt mit Erkrankten außerhalb des Haushalts OR 3,5
- Kinder im Haushalt OR 1,4
- Klimaanlage OR 1,4
- Rauchen OR 4,6

Tab. 3.: Lokale Ursachen für rezidivierende, aber monotopie Infektionen

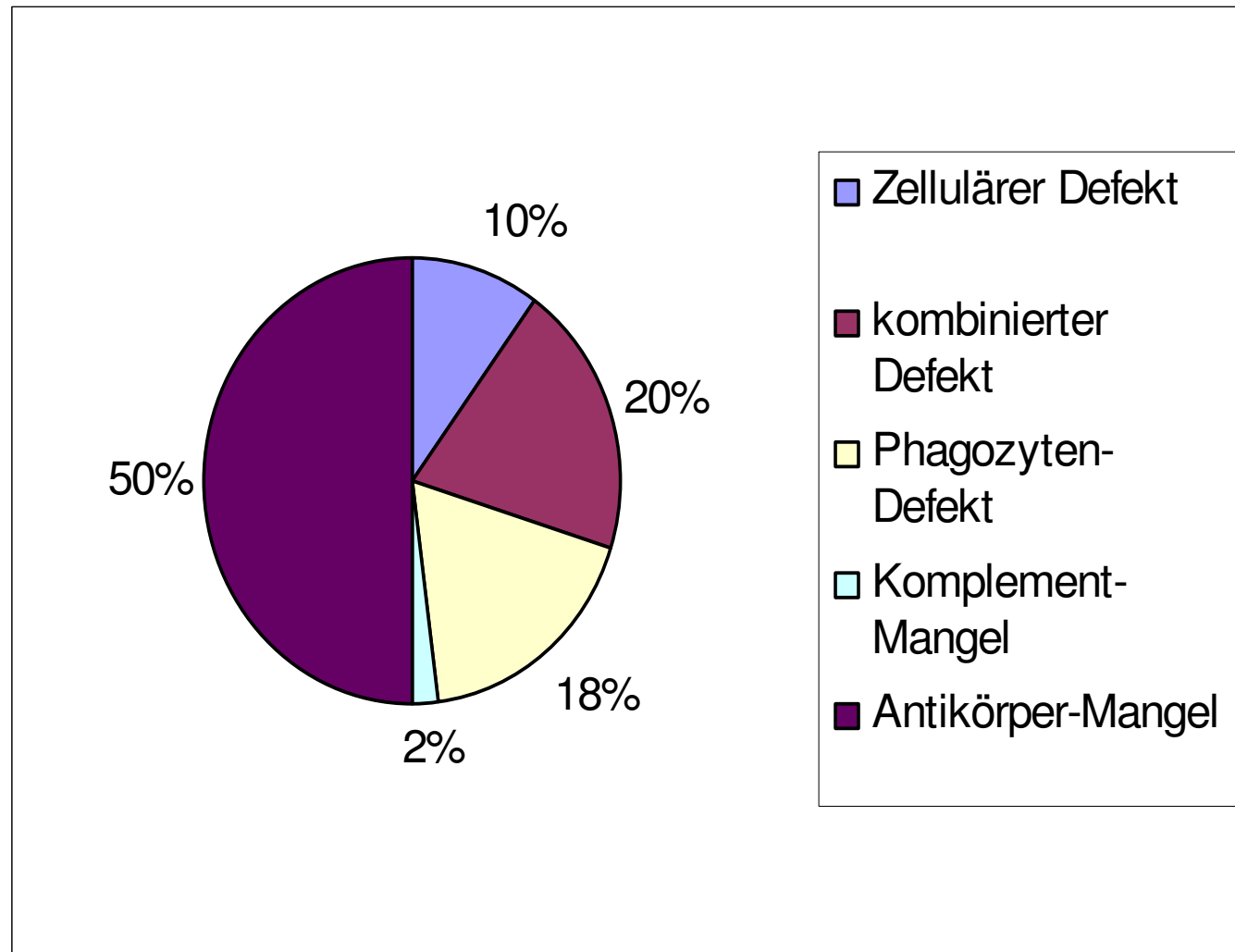
Infektionsort	mögliche Ursache
Haut	Ekzem, Verbrennungen
Atemwege	Cystische Fibrose
	Ziliendyskinesiesyndrom
	Bronchopulmonale Dysplasie
	Asthma bronchiale
	Ösophagotracheale Fistel
	Bronchialfehlbildungen
	Fremdkörperaspiration
Ohren	Adenoide
Meningen	Neuroporus, Liquorfistel
Harnwege	Reflux, Fehlbildungen

Quelle: Wahn et al., Immundefekt.de

Organsystem 5: Respirationstrakt



Relative Häufigkeit primärer Immundefekte



Antikörpermangelsyndrome

Diagnose	IgG	IgG-Subkl.	IgA	IgM	Impf-AK
Bruton	↓		(↓)	(↓)	
CVID	↓		(↓)	(↓)	↓
IgA+subclass.D	↓→	↓	↓		
UAD					
Iso Subclass D.	→	↓	→	→	
Sel. IgA-Mangel	→	→	↓	→	
Sel. IgM-Mangel	→	→	→	↓	
SPAD	→	→	→	→	Pneu. ↓

Übersicht über die Verteilung und Funktion der IgG Subklassen und die Klinik bei entsprechenden Defekten

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 bakterielle Infektionen, klinische Relevanz des isolierten IgG4-Mangels umstritten

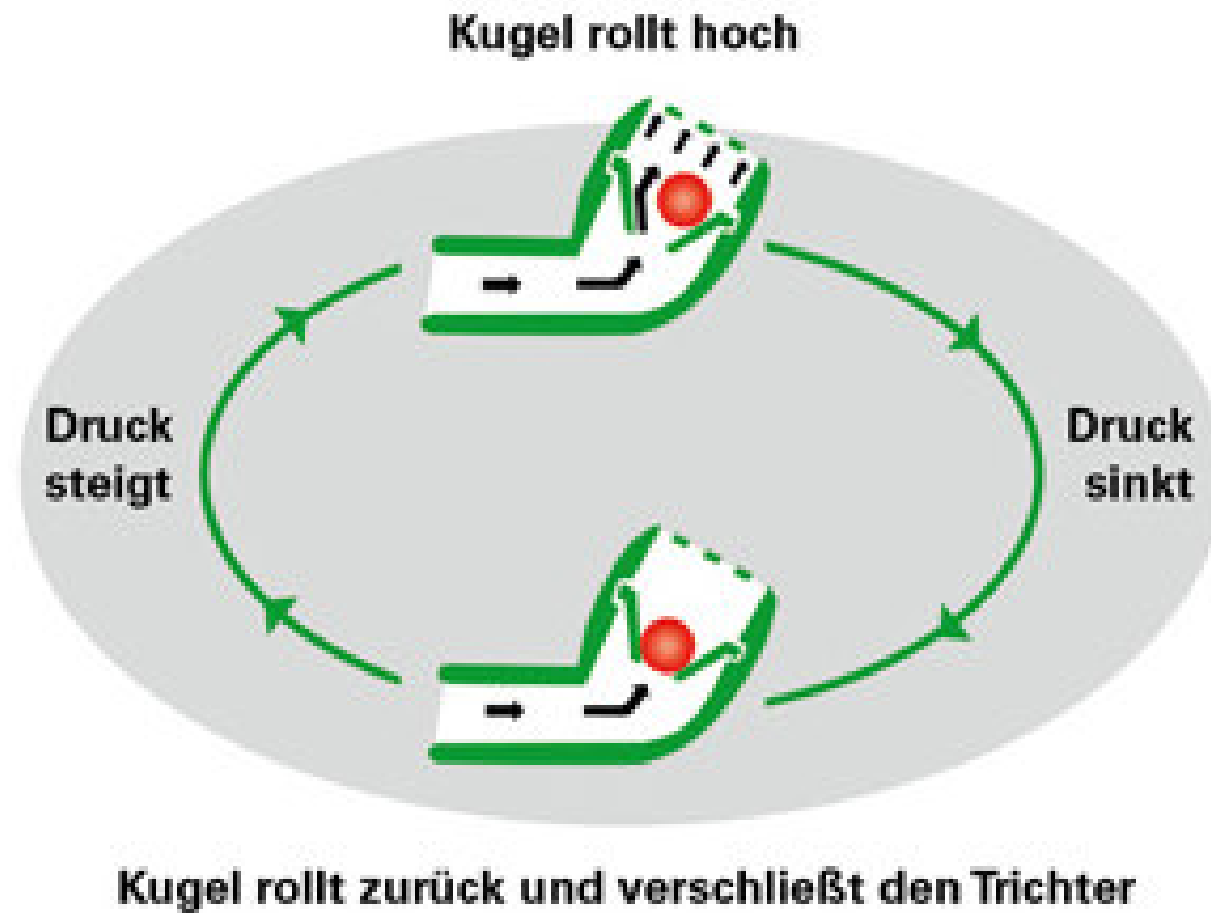
Hubert et al., Immundefekt.de

Bronchiektasien

- **Verbesserung der mukoziliären Clearance/Sekretmobilisation**
(Atemgymnastik, Trinkmenge, hochprozentige NaCl-Inhalation)
- **Infektkontrolle** (Antibiotika ggf. p.i., Impfungen)
- **Antiobstruktive Therapie**
- **Antiinflammatorische Therapie** (Azithromycin, Steroide p.i.)
- **Chirurgie**



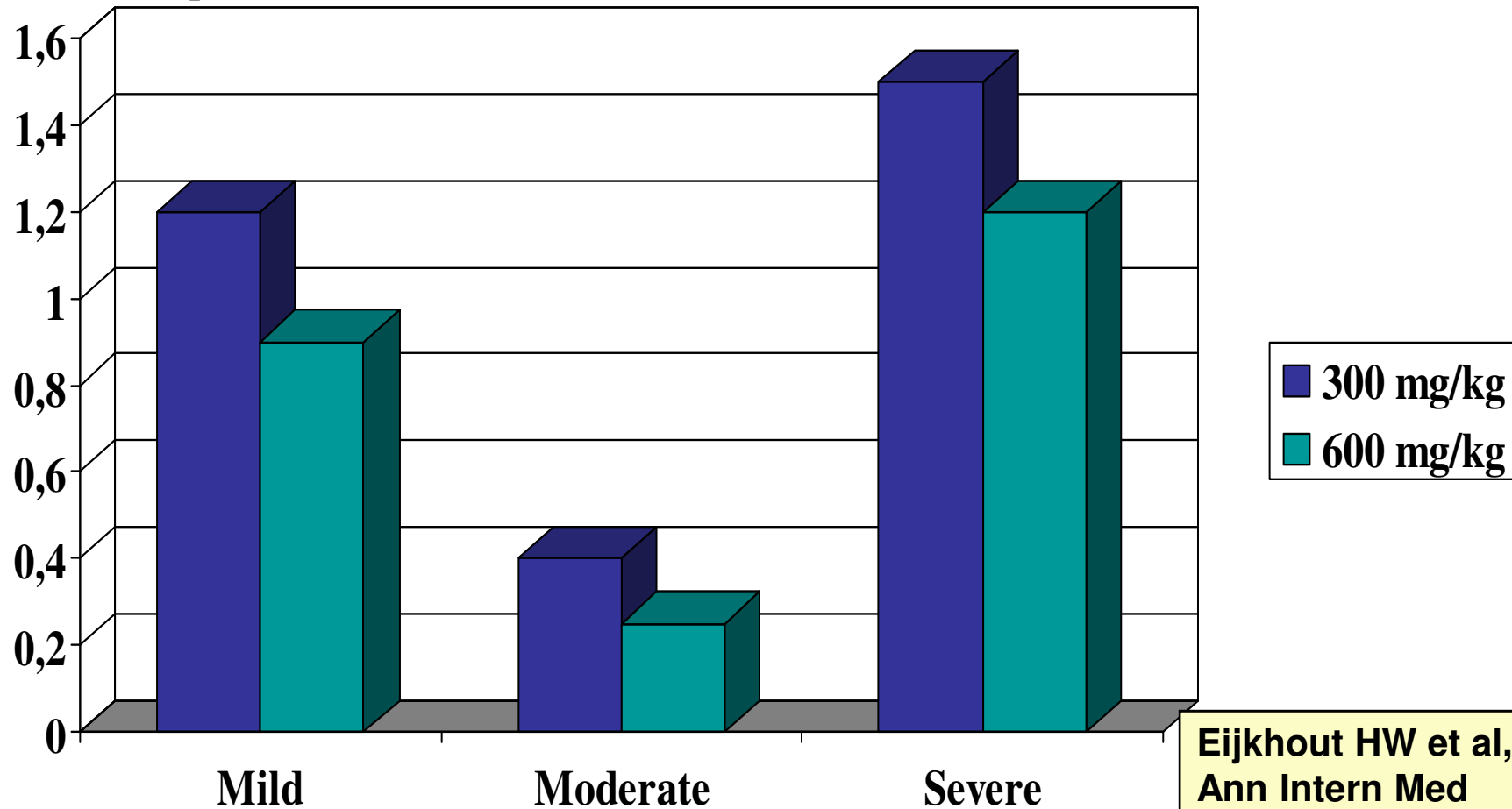
nach: Rademacher et. al 2011



www.pohl-boskamp.de

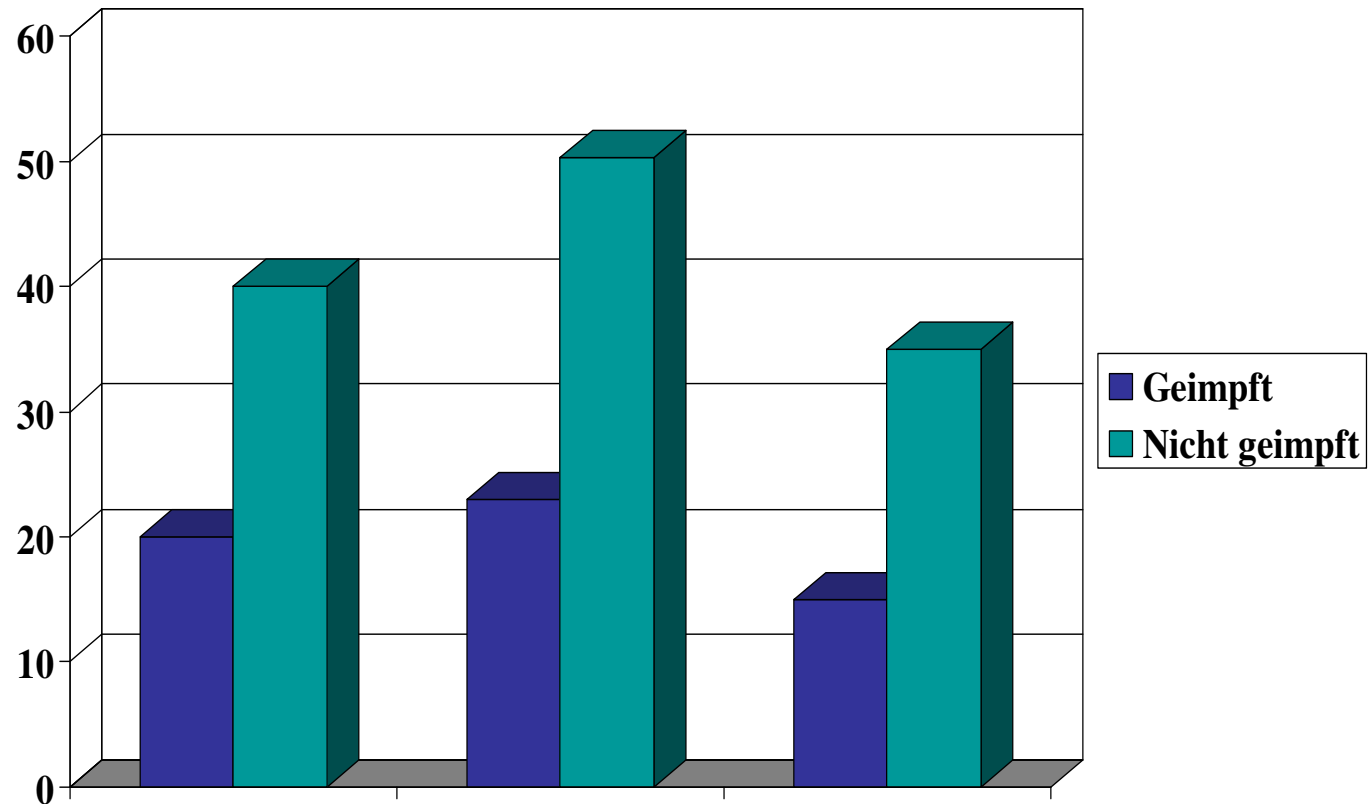
Einfluss der Dosierung der Immunglobulin-substitution auf die Infektrate

Infektionen pro Patient und Jahr



Eijkhout HW et al,
Ann Intern Med
2001

Effizienz der Pneumokokken- und Influenzaimpfung bei > 65 jährigen

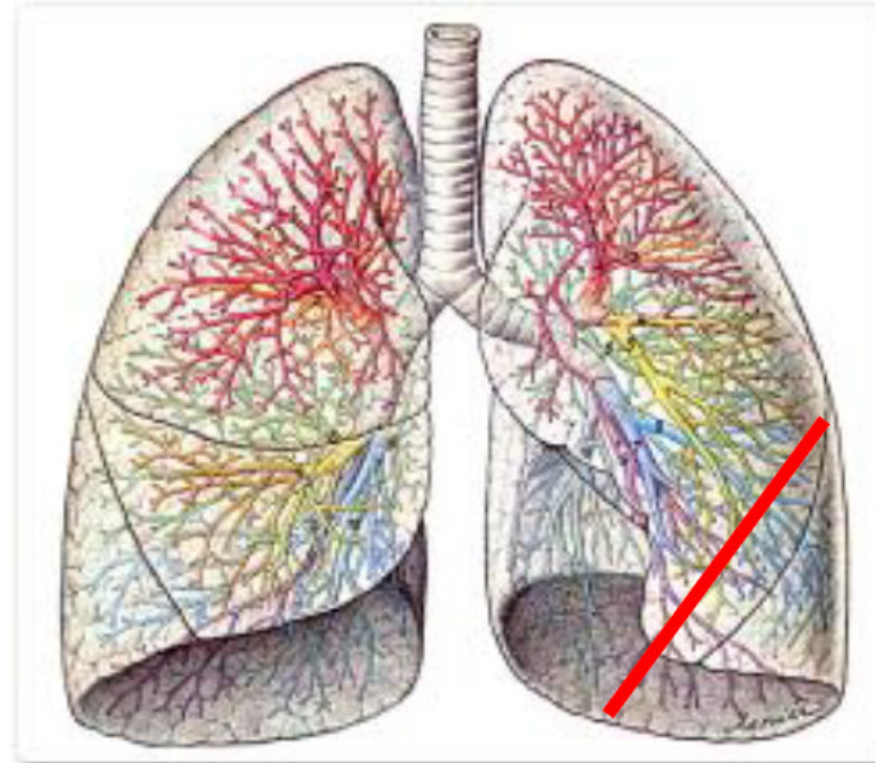
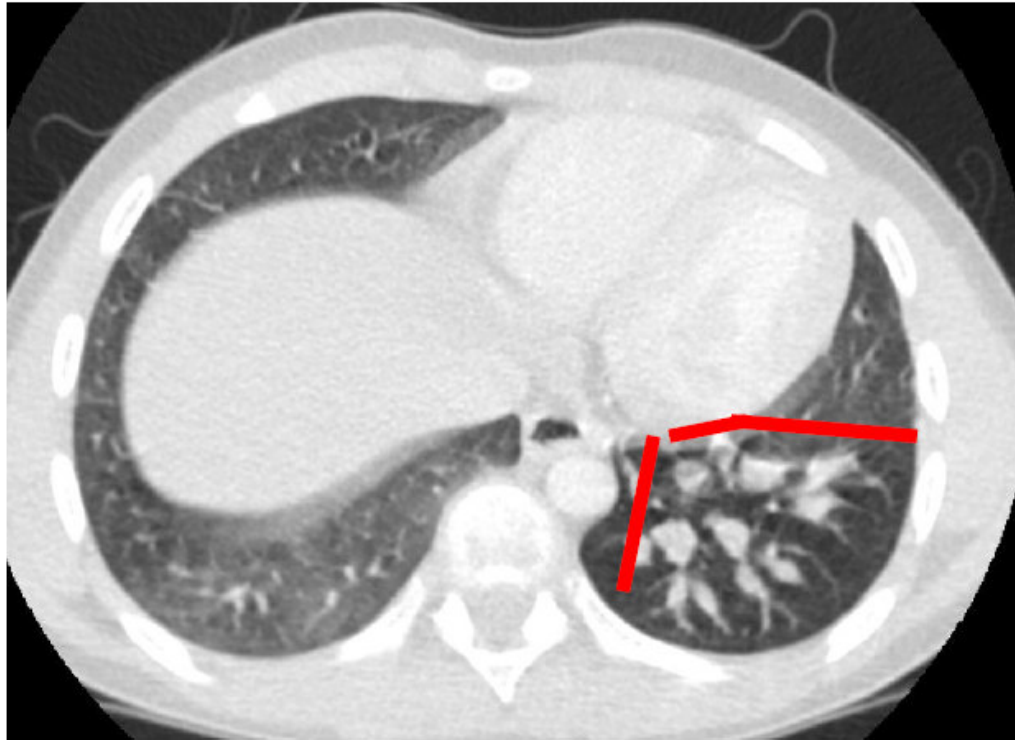


Pneumokokken-
sepsis pro 100.000

Pneumokokkenpneu-
monie pro 100.000

Tod pro 1000
und Jahr

**Christenson et
al, Lancet 2001**



- Unterlappenresektion bei Bronchiektasien im Rahmen eines M. Bruton

Immundefekt

Geschwächtes
Immunsystem



Gestörtes
Immunsystem

Störung der Immunregulation

- **Granulome** (Lunge, LK, Haut, Leber, Darm)
 - z.B. Septische Granulomatose
- **Autoimmunität** (Zytopenien, „SLE“)
 - z.B. CVID, Komplementdefekte
- **Rezidivierendes Fieber**
 - z.B. Zyklische Neutropenie
- **Ekzeme**
 - z.B. Hiob-Syndrom
- **Lymphoproliferation**
 - z.B. CVID
- **Darmentzündung**
 - z.B. CTLA-4-Defizienz

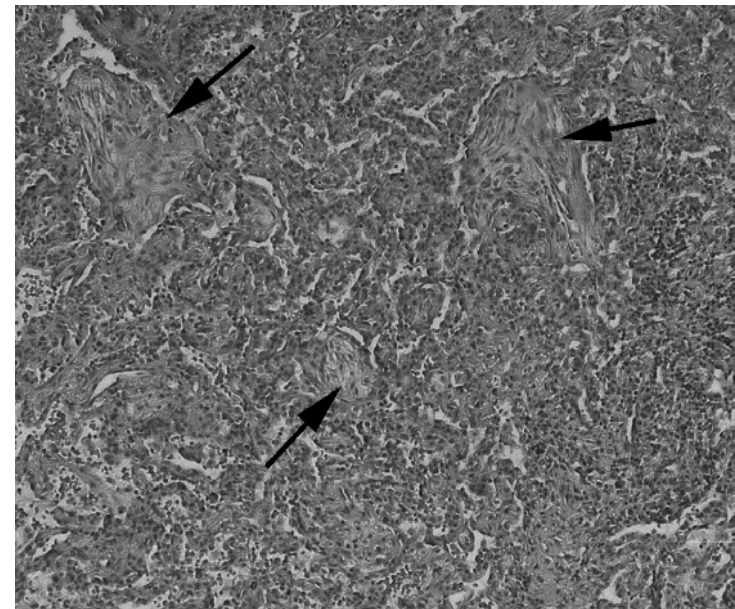
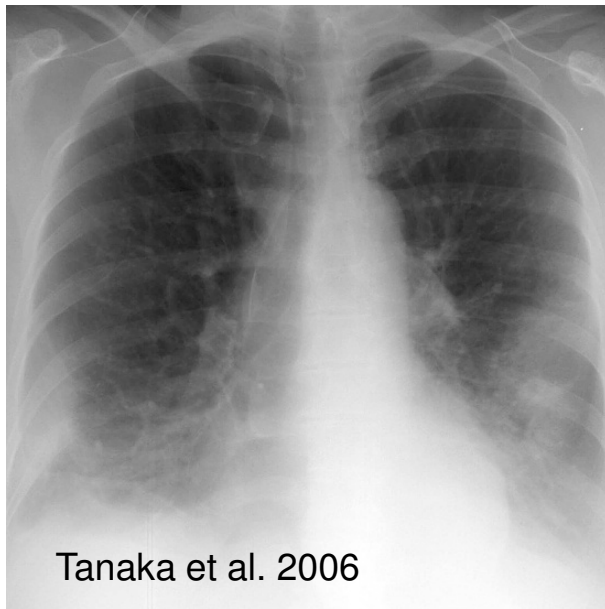
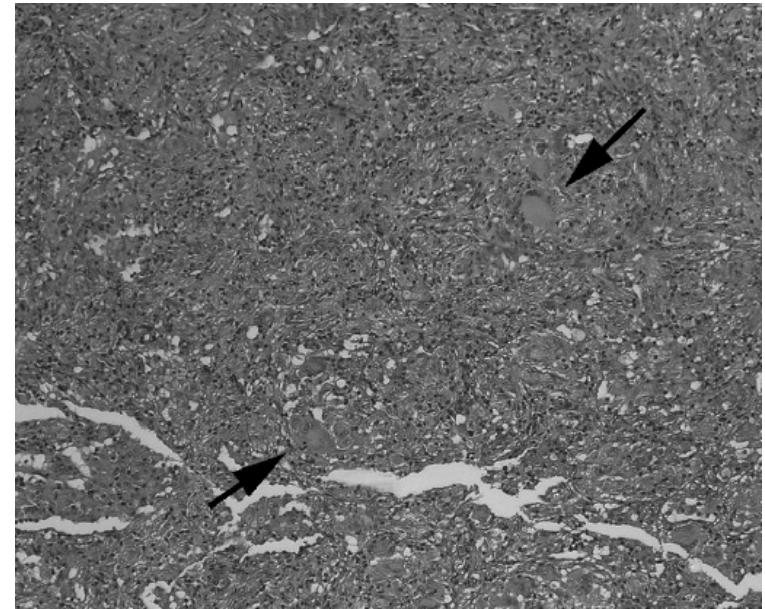
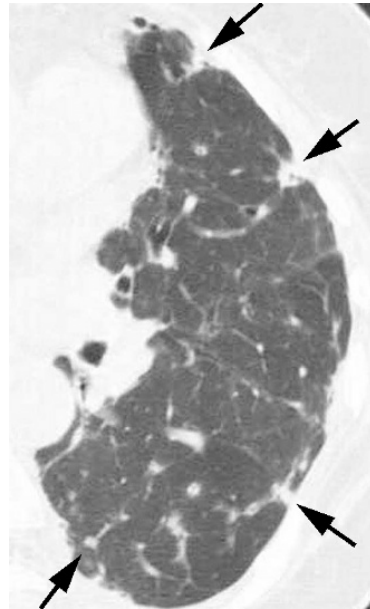
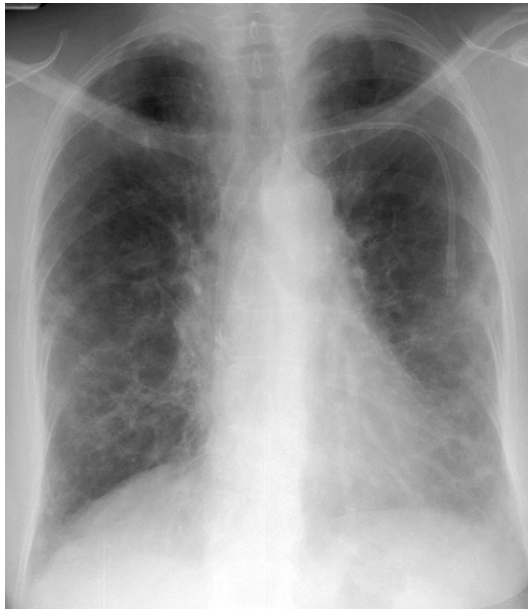
Table 2. Overview of abnormalities found on CXR

	Dukes et al. (17) (n = 55)	Hermans et al. (18) (n = 50), %	Sweinberg et al. (19) (n = 12), %	Kainulainen et al. (11) (n = 22)*, %	Tanaka et al. (3) (n = 35), %	Newson et al. (20) (n = 25)†, %	Obregon et al. (21) (n = 37)†, %	Thickett et al. (1) (n = 33), %	Watts et al. (15) (n = 30), %
Bronchial tree									
Bronchiectasis	38	28	50	14	29	20	32	27	23
Bronchial wall thickening					40		81		
Lobar collapse/consolidation					17		8	3	
Air trapping						0			47
Atelectasis			17				5		
Emphysema								6	
Mucus plugs							13		
Bullae					3		3		27
Parenchymal lesions									
Nodules					29				
Cavity							3	3	
Shadow								6	
Interstitial abnormalities									
Fibrosis			25	86					
GGA					17	4			
Reticulation					29				
Lymphadenopathy					14			0	
Pulmonary artery enlargement					6		11		
Hyperlucency									67
Linear markings									100

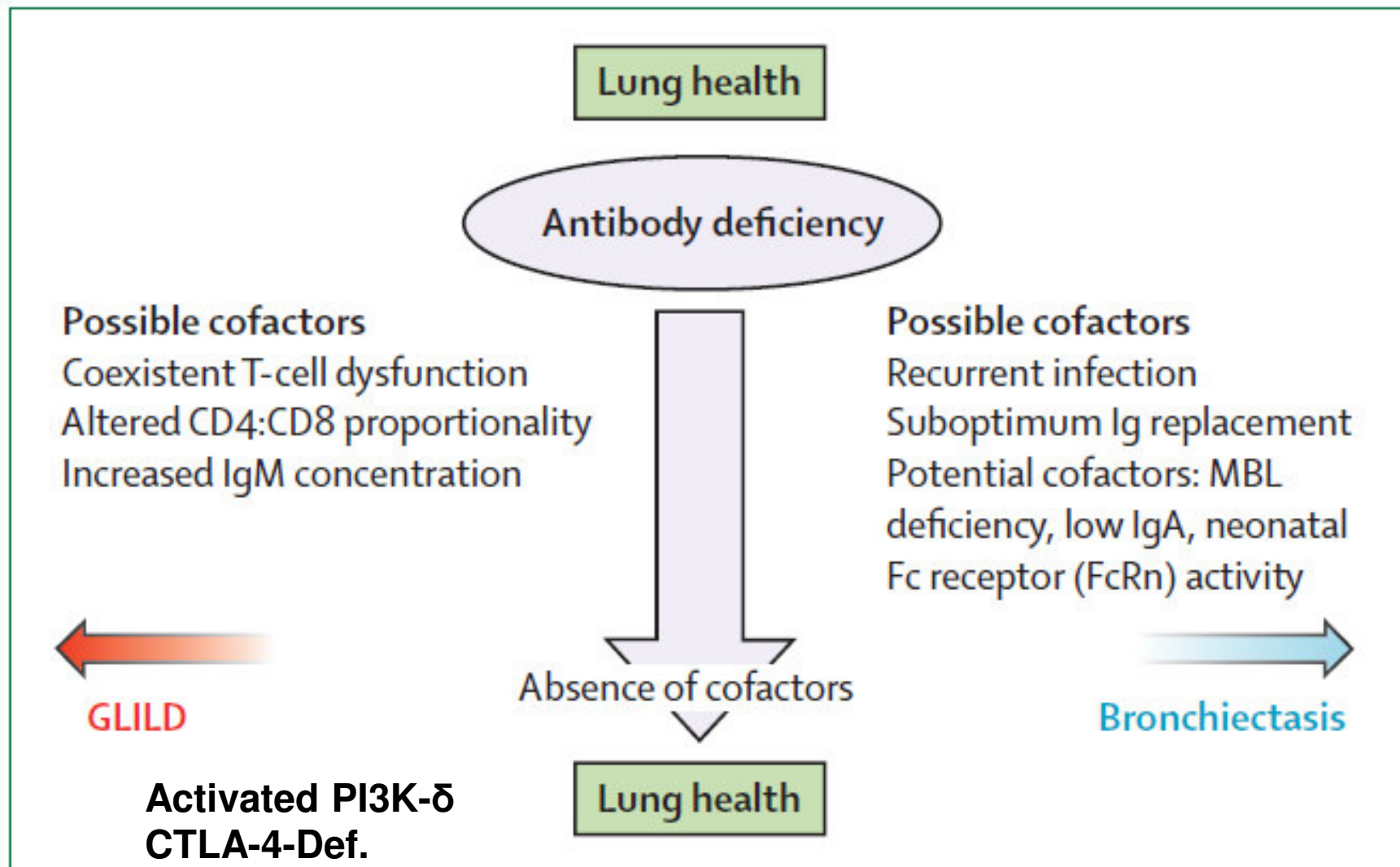
GGA, ground glass appearance; CVID, common variable immunodeficiency; XLA, X-linked agammaglobulinemia; CXR, chest X-ray.

*Patient population with CVID or XLA.

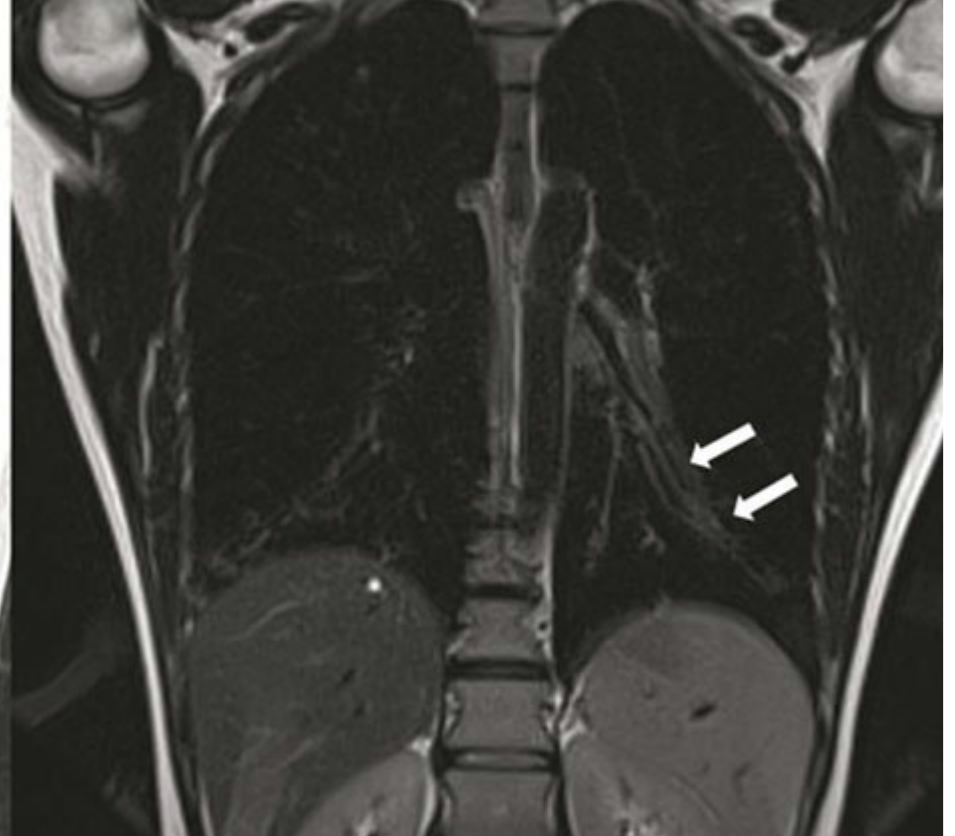
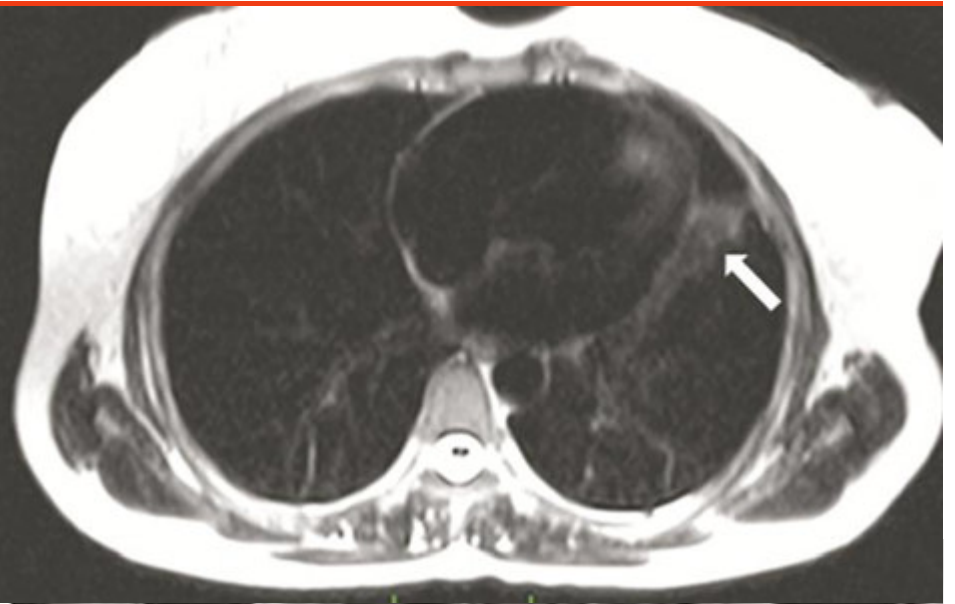
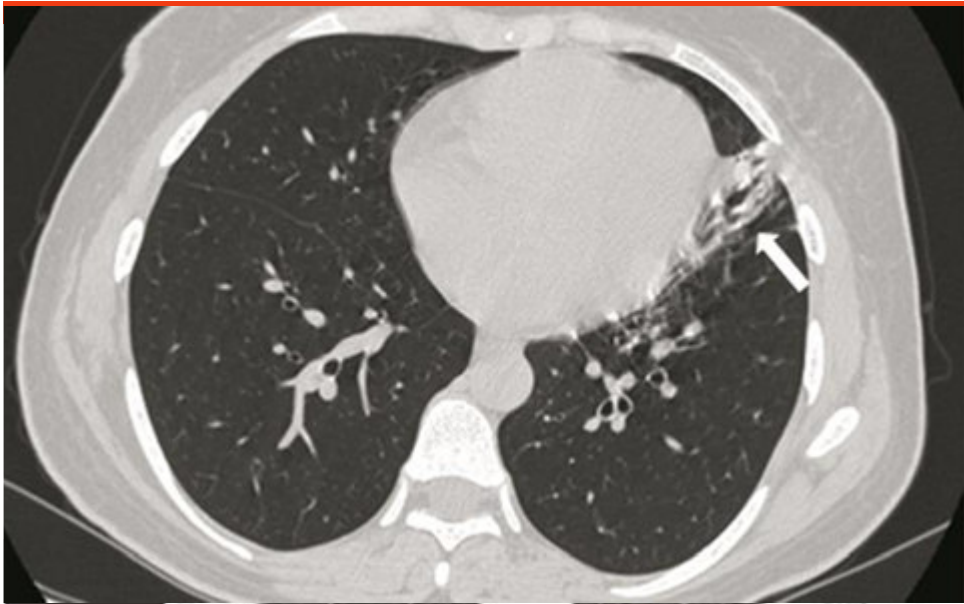
†Patient population included other primary immunodeficiencies in addition to CVID.



Tanaka et al. 2006



Verma et al. 2015

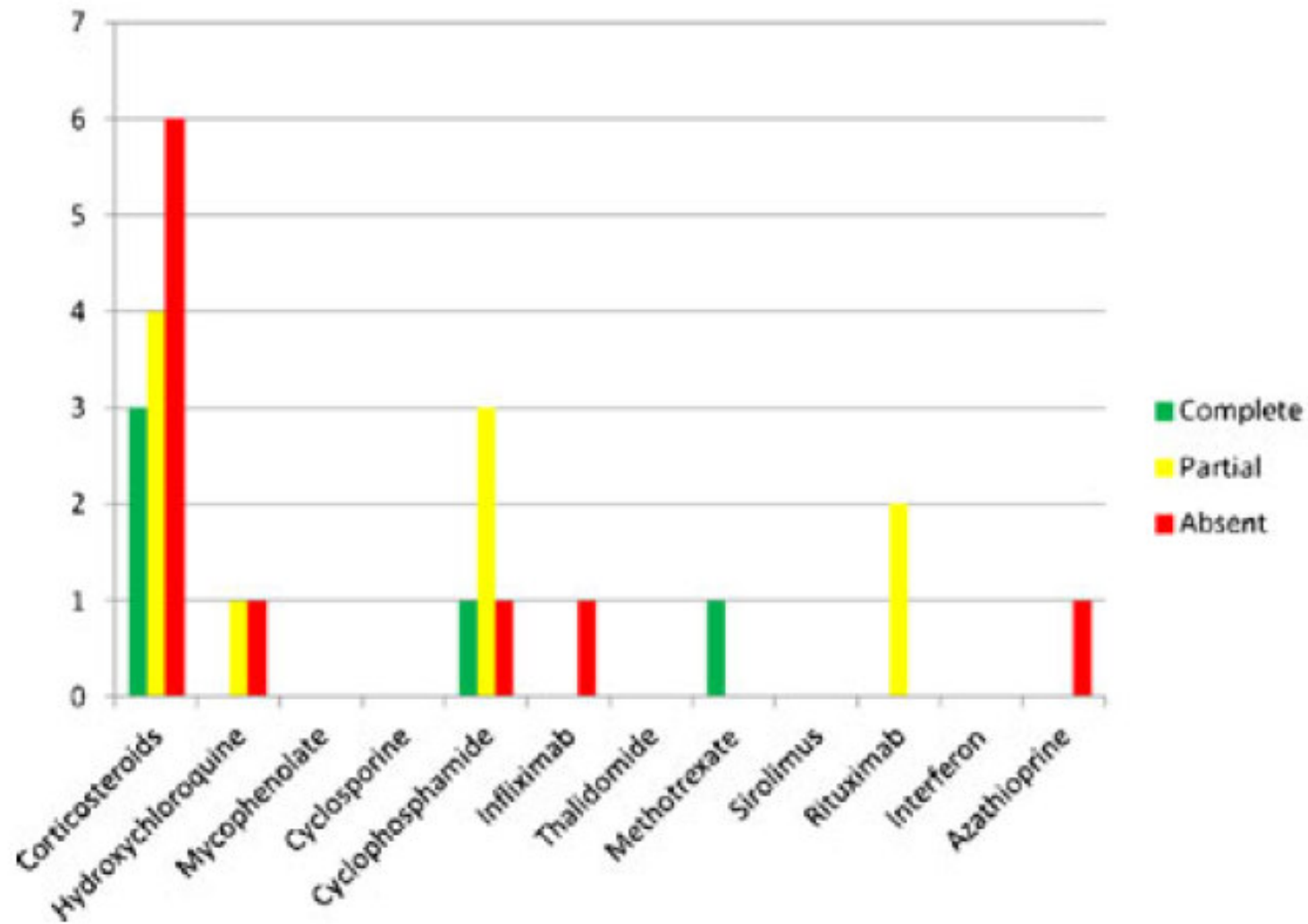


Therapie

Table VII Steroids efficacy in 31 patients with CVID and granulomatous disease

Organ	Number of patients	Remission (%)		
		Complete	Partial	Absent
Liver	17	2 (12)	6 (35)	9 (53)
Lungs	13	3 (23)	4 (31)	6 (46)
Spleen / Lymph nodes	12	5 (42)	5 (42)	2 (16)
GI tract	4	0 (0)	0 (0)	4 (100)
Bone marrow	2	0 (0)	1 (50)	1 (50)
Central nervous system	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)
Skin	2	1 (50)	1 (50)	0 (0)

Boursiquot et al., 2012

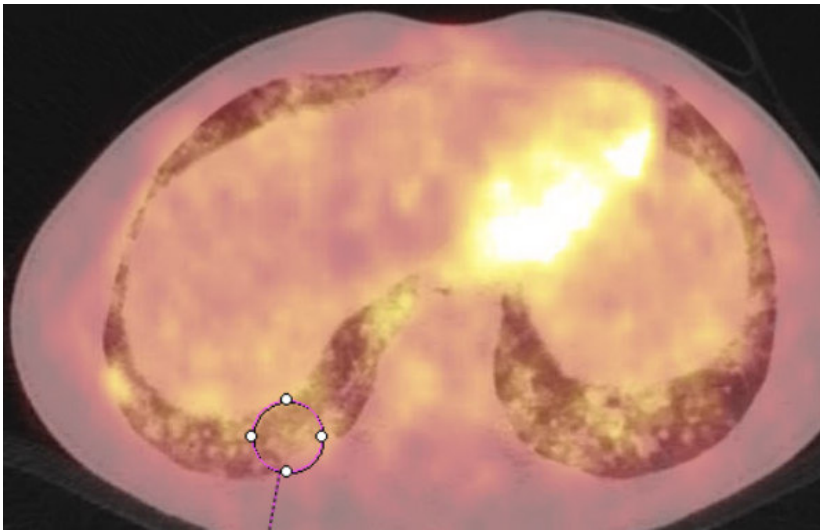
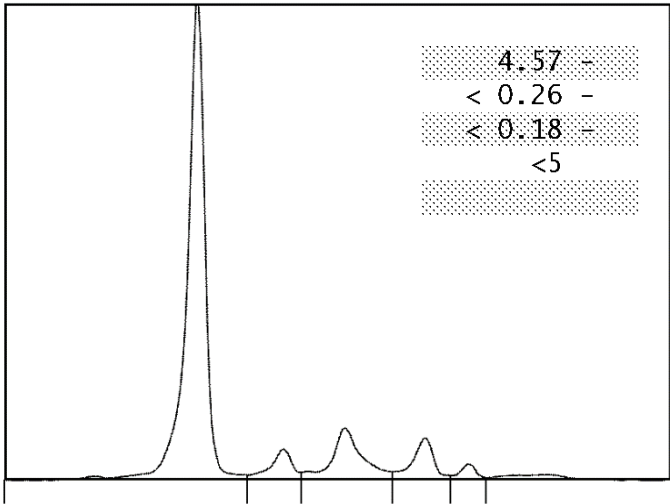


Boursiquot et al., 2012



2003 Idiopathische Thrombopenie
 11/2014 Infekte, LK, Splenomegalie

Elektropherogramm (0878/07 vom 07.07.15)



Pathologisch-anatomische Begutachtung:

Lungenparenchym mit follikulärer lymphatischer Peribronchitis und Peribronchiolitis sowie begleitender interstitieller Pneumonitis, im klinischen Kontext in erster Linie entsprechend dem Bild einer granulomatösen-lymphozytären interstitiellen Lungenerkrankung (GLILD).