



# Patient mit Pneumonie und Anti-IL-6- Antikörpern

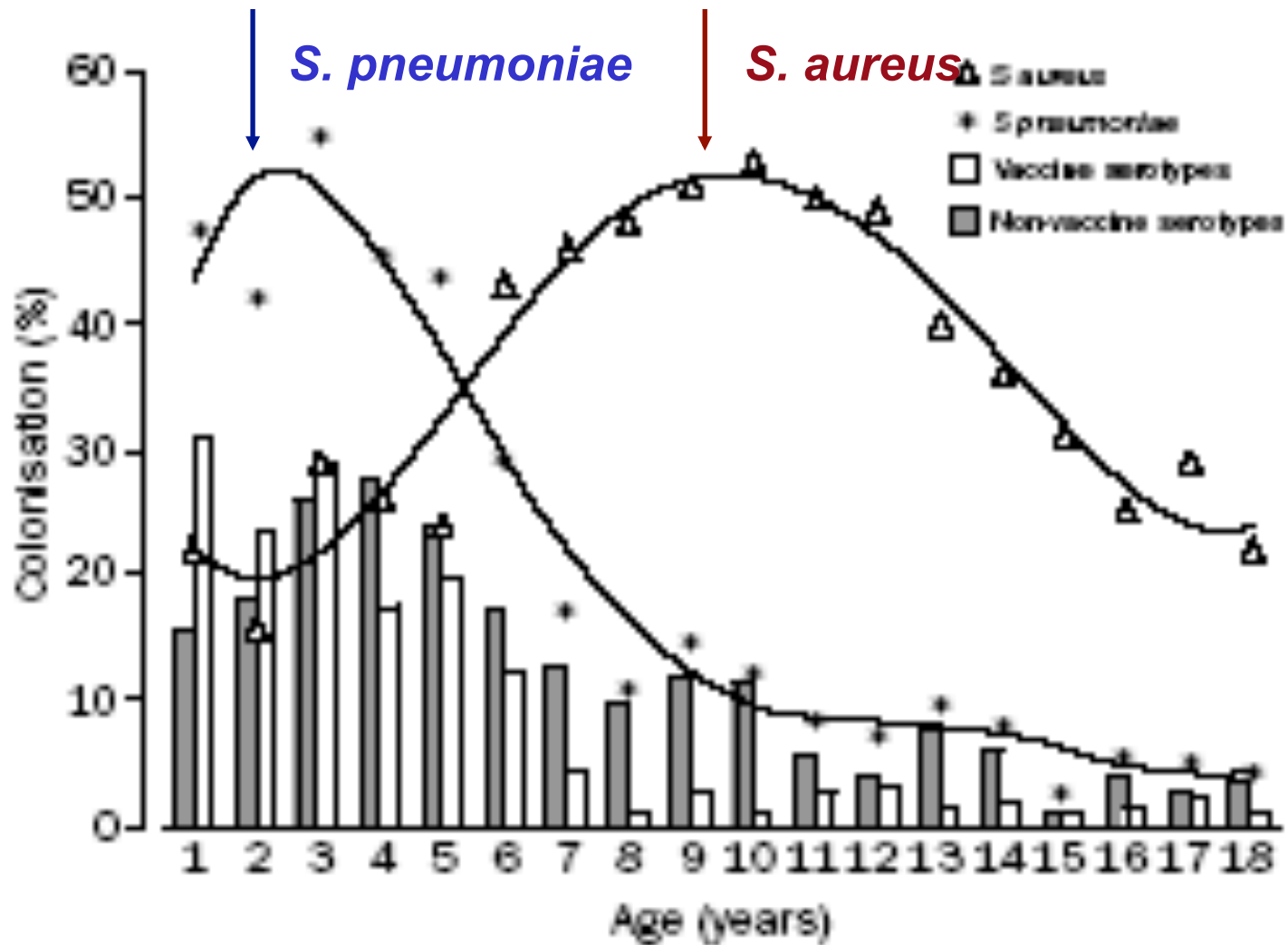
Ärztliche Fortbildung BCRT - 14.2.2015



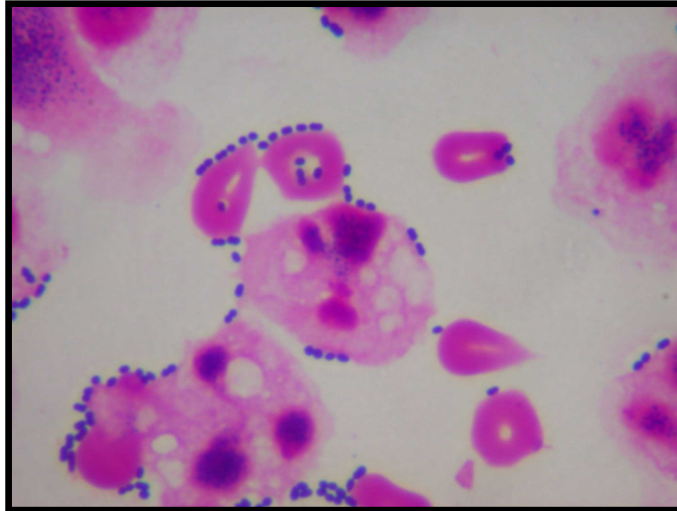
**Horst von Bernuth**

**Kinderklinik m S. Pneumologie/ Immunologie  
Labor Berlin – Charité Vivantes**

# Besiedelung oberer Respirationstrakt mit *S. pneumoniae* und *S. aureus*

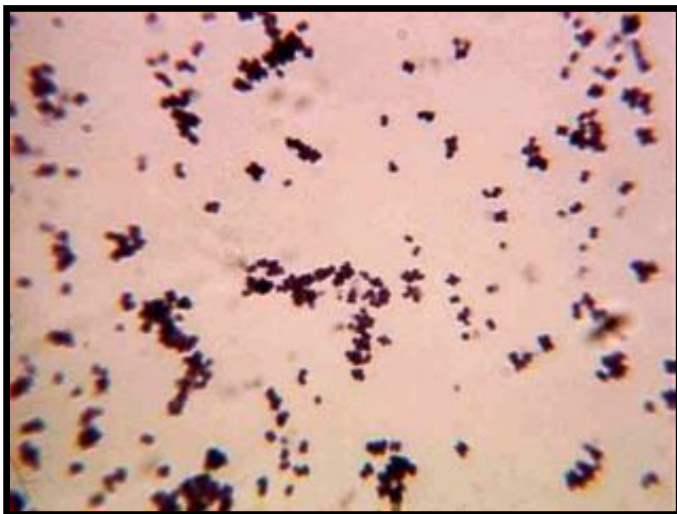


# Schwere bakterielle Infektionen - Immundefekte



## Pneumokokkeninfektionen

- Antikörpermangel
- Complementmangel
- Asplenie
- Defekte der Toll-like, IL-1, TNF Rezeptorsignalwege



## Staphylokokkeninfektionen

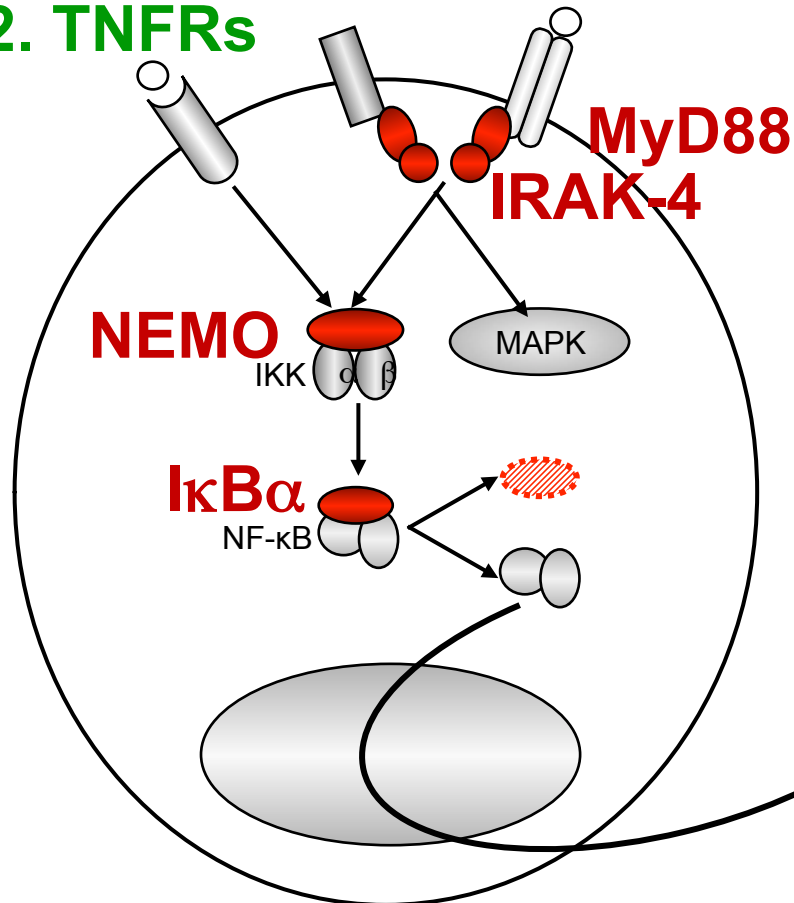
- Neutropenie
- Funktionellen Phagozytendefekte
- Defekte der Toll-like, IL-1, TNF Rezeptorsignalwege

« Idiopathische Infektionen » oder Immundefekte?

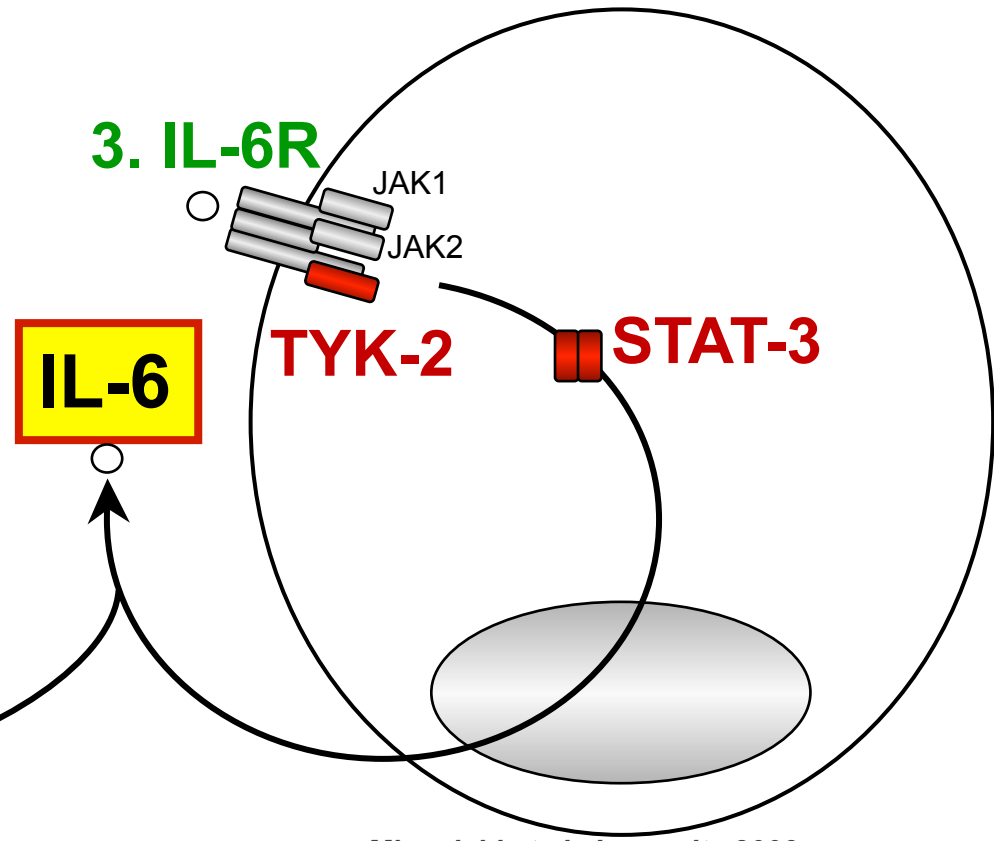
# Toll-like, IL-1R, TNFR und IL-6R abhängige Signalwege

## 1. Toll-like und IL-1 Rezeptoren

## 2. TNFRs



## 3. IL-6R



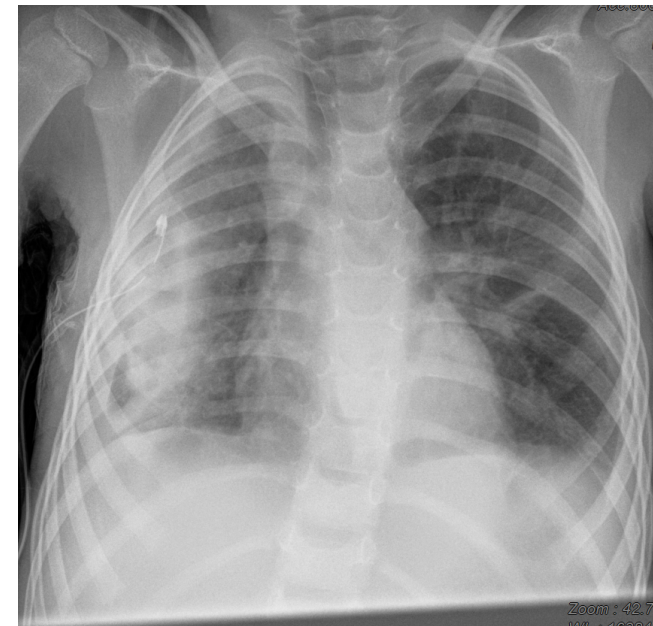
von Bernuth & Ku et al, Pediatrics 2006  
von Bernuth & Ku et al., J Exp Med 2007  
von Bernuth et al, Science 2008

Minegishi et al, Immunity 2006  
Minegishi et al, Nature 2008  
Holland et al, NEJM 2008

# Patient

- ▶ 6 Jahre alt, zuvor gesund, Eltern nicht verwandt
- ▶ Vollständig nach STIKO-Empfehlungen geimpft
- ▶ Pneumonie (Serotyp 19F in BAL)
- ▶ Atelaktase
- ▶ Segmentresektion S3 rechts
- ▶ Maximale Leukozyten 15,8 /nl
- ▶ T 38,5°C, CRP 2,7 mg/l, kein IL-6

**-> Schwere bakterielle Infektion –  
schwache Akut-Phase Reaktion?**



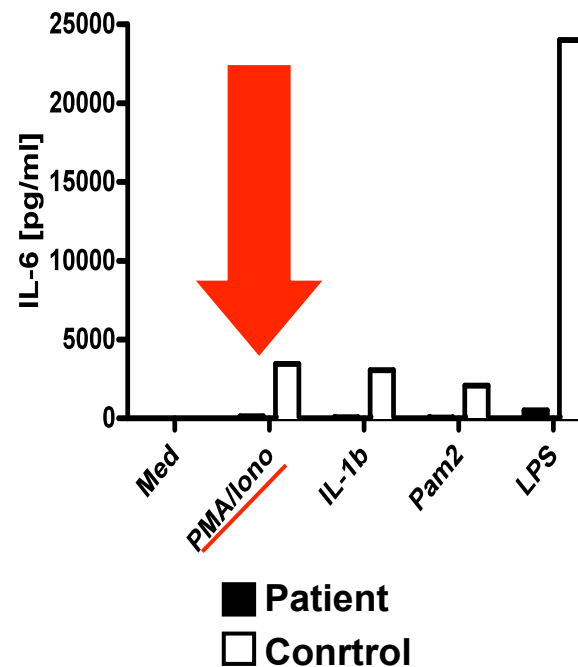
Durmus, Renner, Seliger. Neuburg/ Donau

# Immunologische Diagnostik

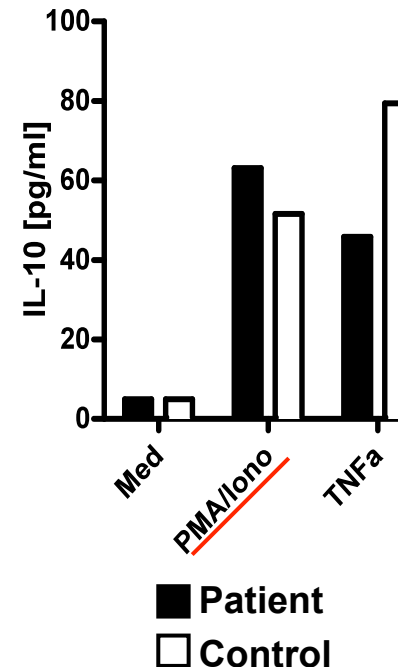
- Normal
  - Großes Blutbild
  - IgG, IgA, IgM
  - Antikörper gegen *Haemophilus influenzae* Typ B und *S. pneumoniae*
  - Antikörper gegen Diphtheria-Toxoid und Tetanus-Toxoid
  - Anzahl der T-, B- and NK-Zellen

# Kein IL-6 nach TLR-Stimulation nachweisbar?

## IL-6 in Vollblut



## IL-10 in Vollblut



Löslicher IL-6 inhibierender Faktor? Uwe Kölsch

# Löslicher IL-6 inhibierender Faktor?

		Leukozyten	
		Patient	Kontrolle
Serum	Patient	— (whole blood)	?
	Kontrolle	?	+ (whole blood)

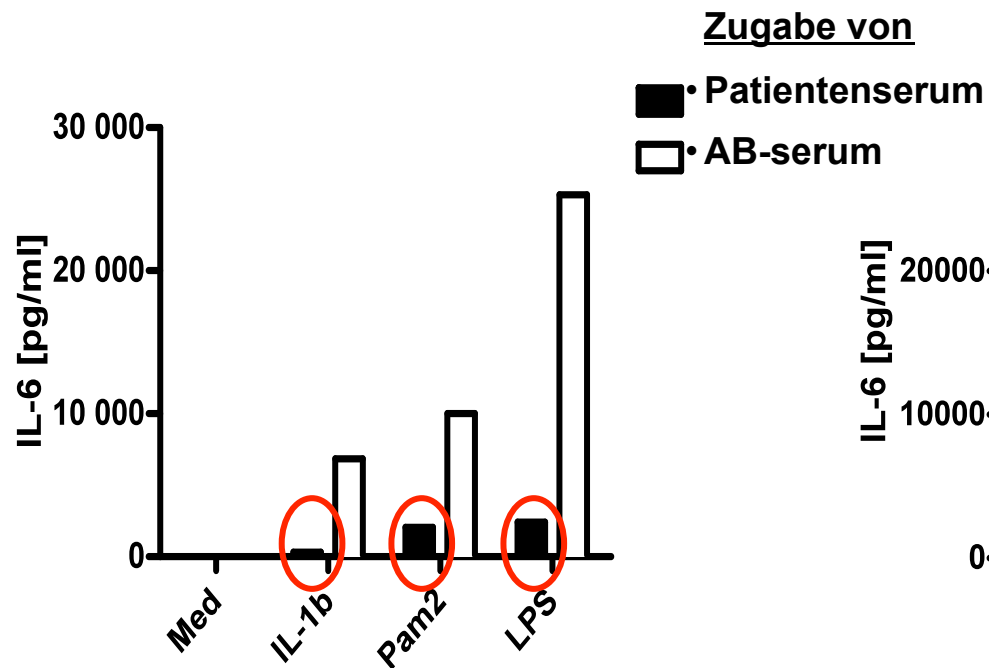
IL-6 nach TLR Stimulation ?

Uwe Kölsch

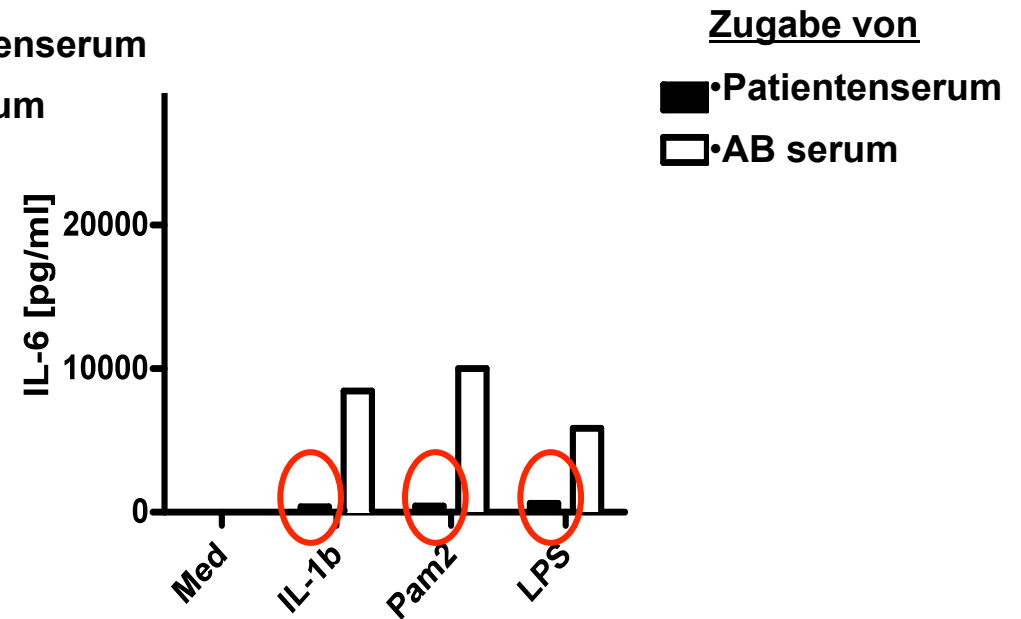


# Leukozyten des Patienten produzieren IL-6 – Serum des Patienten inhibiert IL-6

## Leukozyten des Patient



## Leukozyten eines Kontrollspenders



Uwe Kölsch

# Löslicher IL-6 inhibierender Faktor?

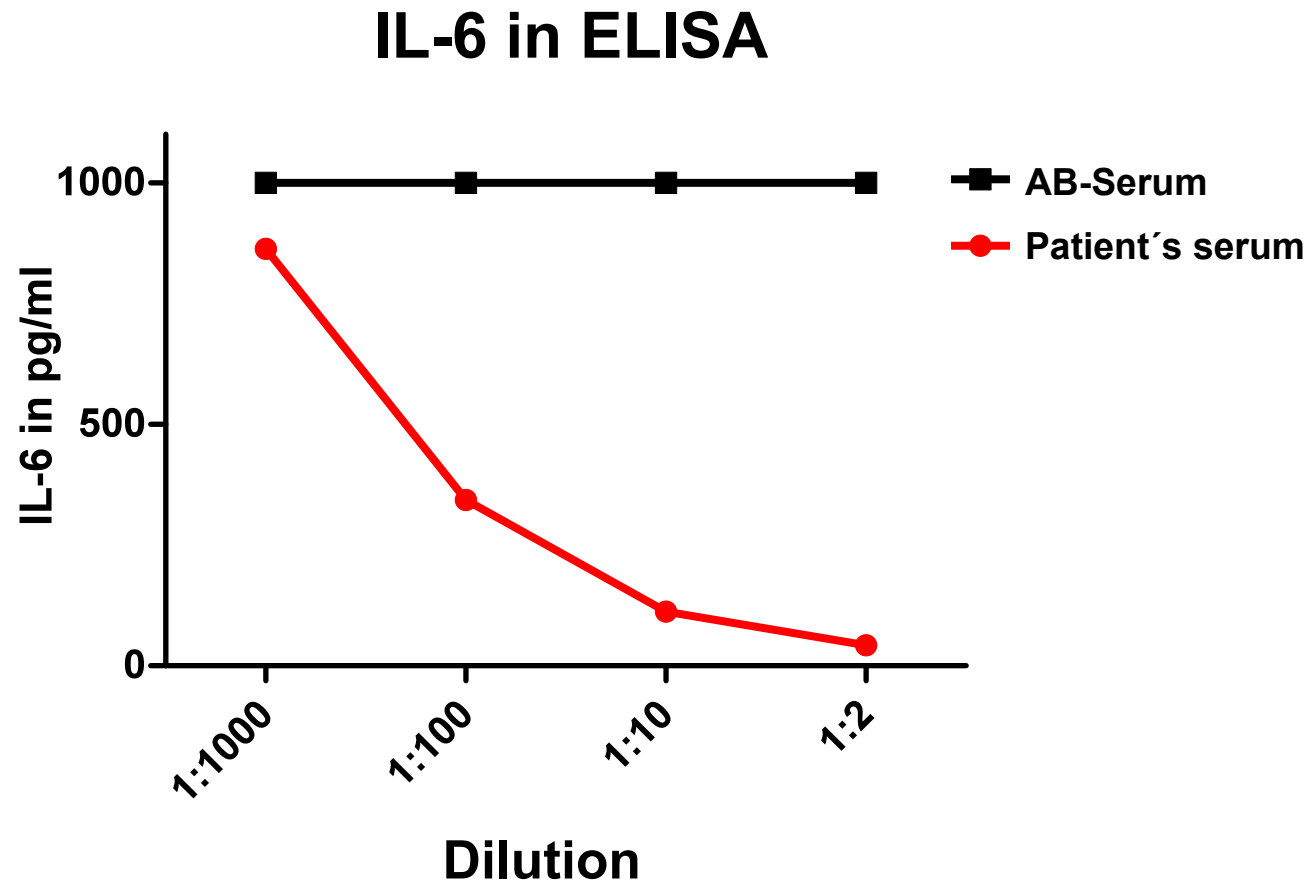
		Leukozyten	
		Patient	Kontrolle
Serum	Patient	-	-
	Kontrolle	+	+

-> 1. Leukozyten des Patienten produzieren IL-6

-> 2. Serum des Patienten inhibiert IL-6

Uwe Kölsch

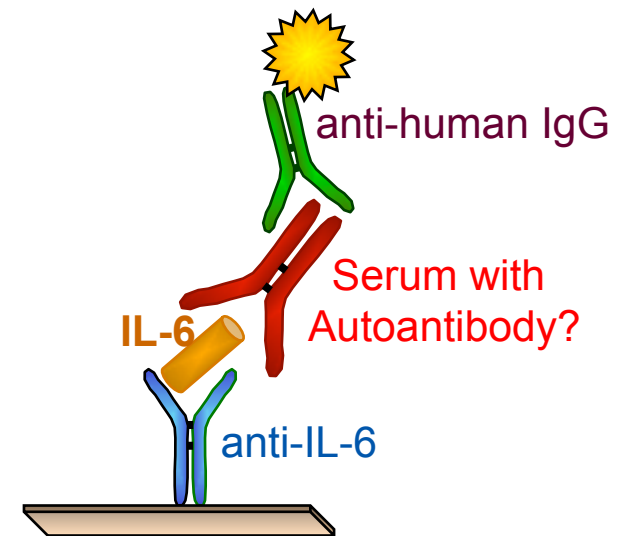
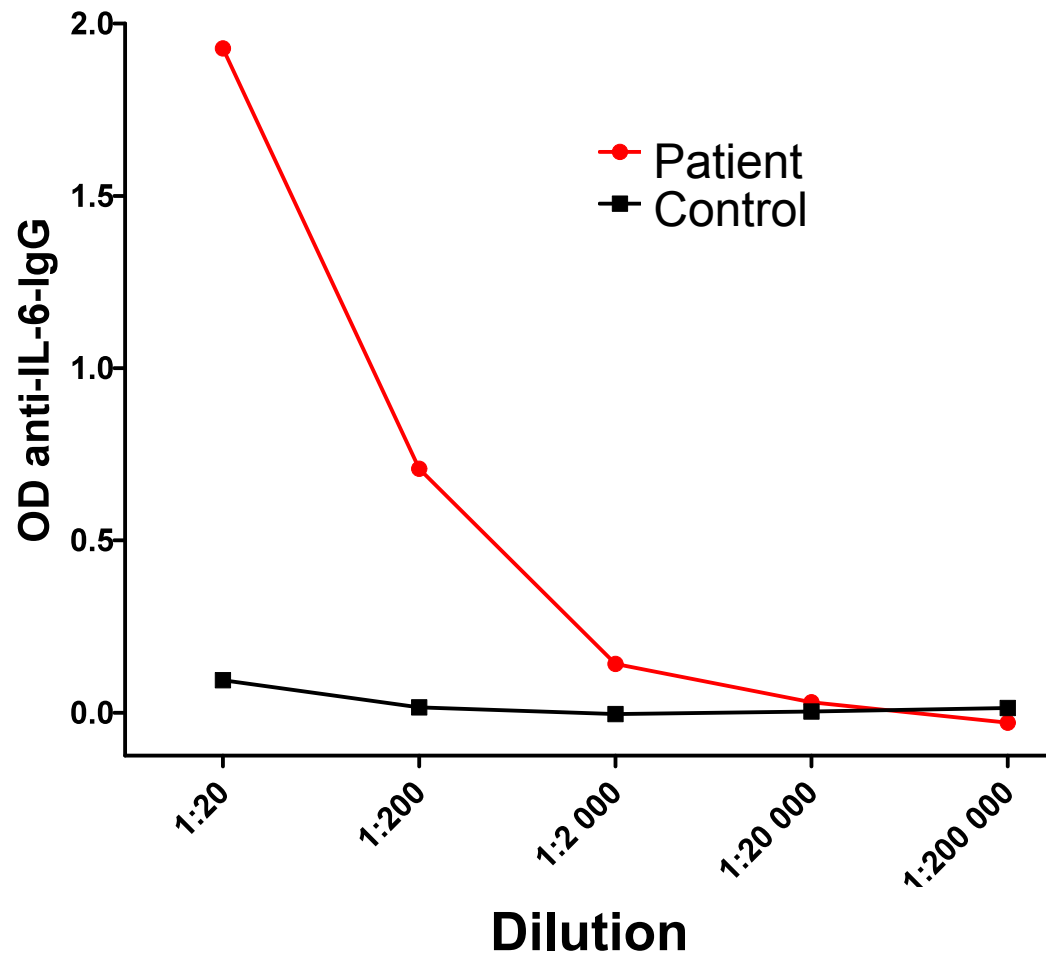
# Inhibition von r IL-6 mit Patientenserum



Lös Autoantikörper gegen IL-6 ?

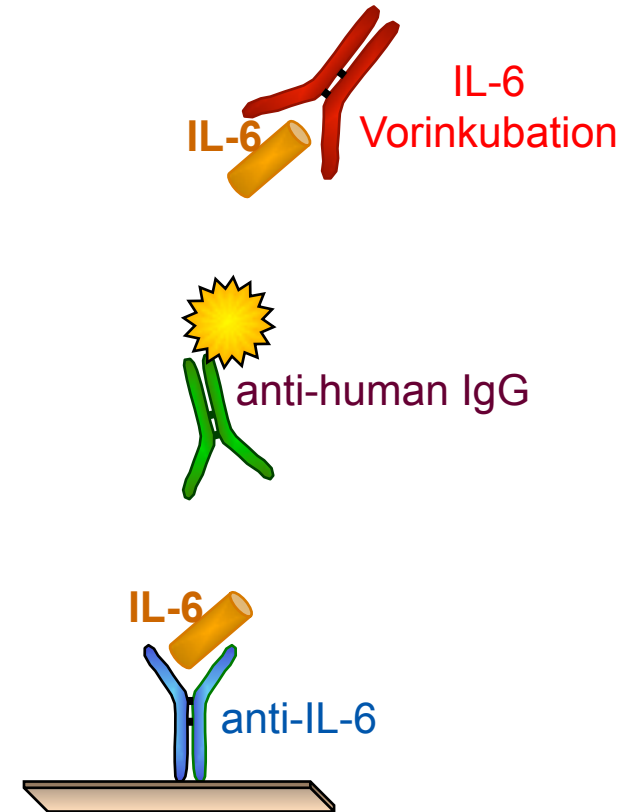
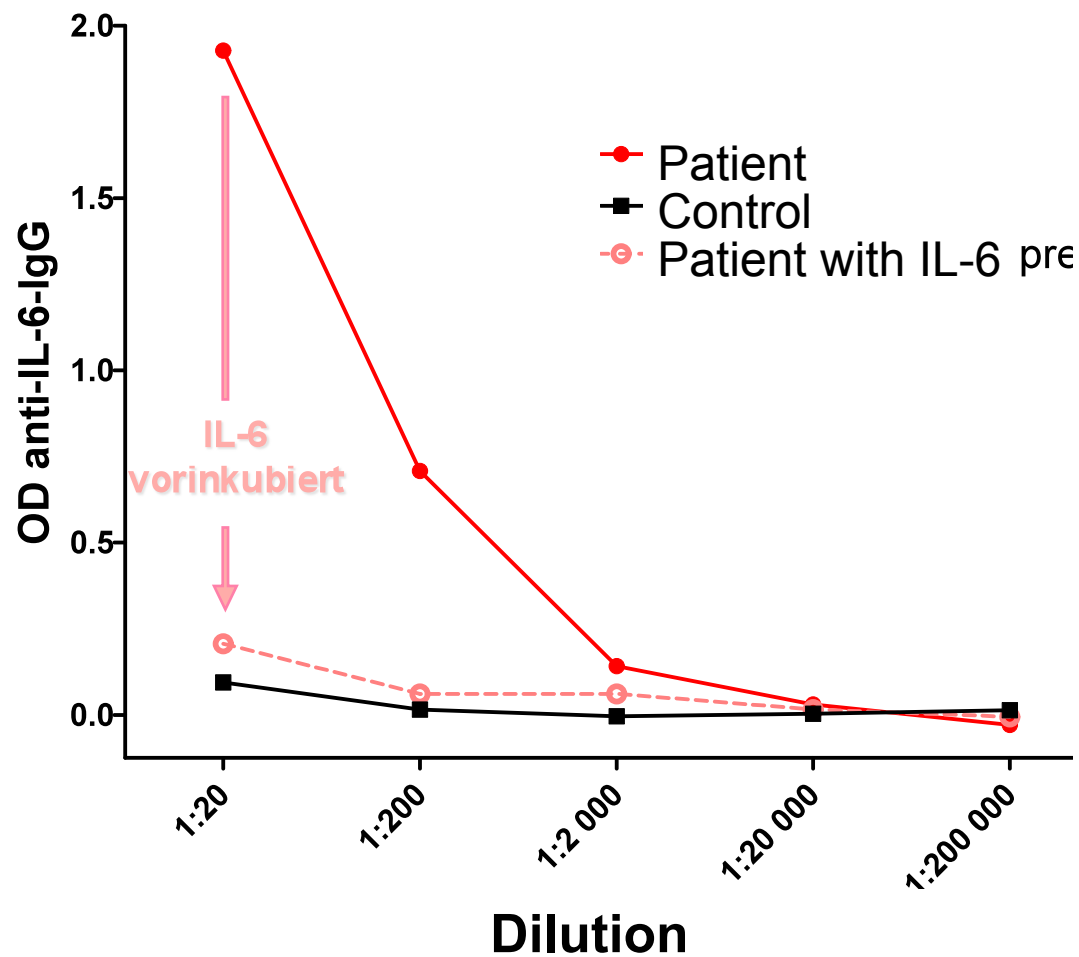
Uwe Kölsch

# Nachweis von anti-IL-6-IgG



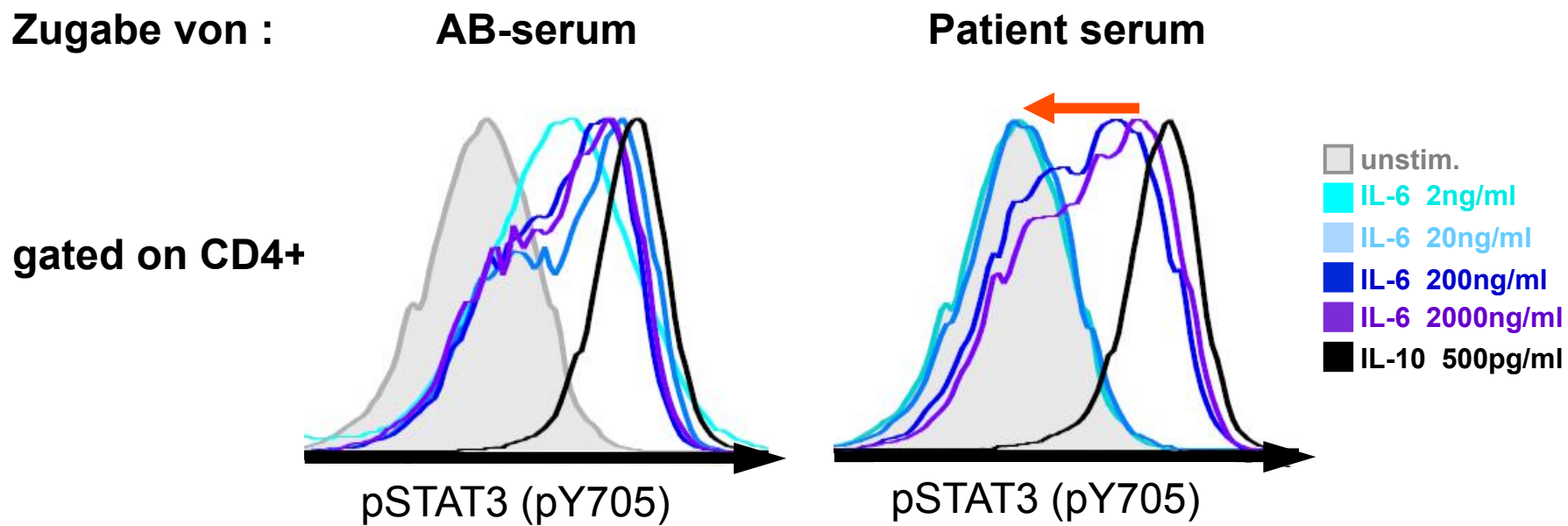
Uwe Kölsch; Nadine Unterwalder, Christian Meisel

# Nachweis von spezifischen anti-IL-6-IgG



Uwe Kölsch; Nadine Unterwalder, Christian Meisel

# Nachweis von wirksamen anti-IL-6-IgG



Uwe Kölsch; Nadine Unterwalder, Christian Meisel

# Nachweis von anti-IL-6 (Auto)- Antikörpern in...

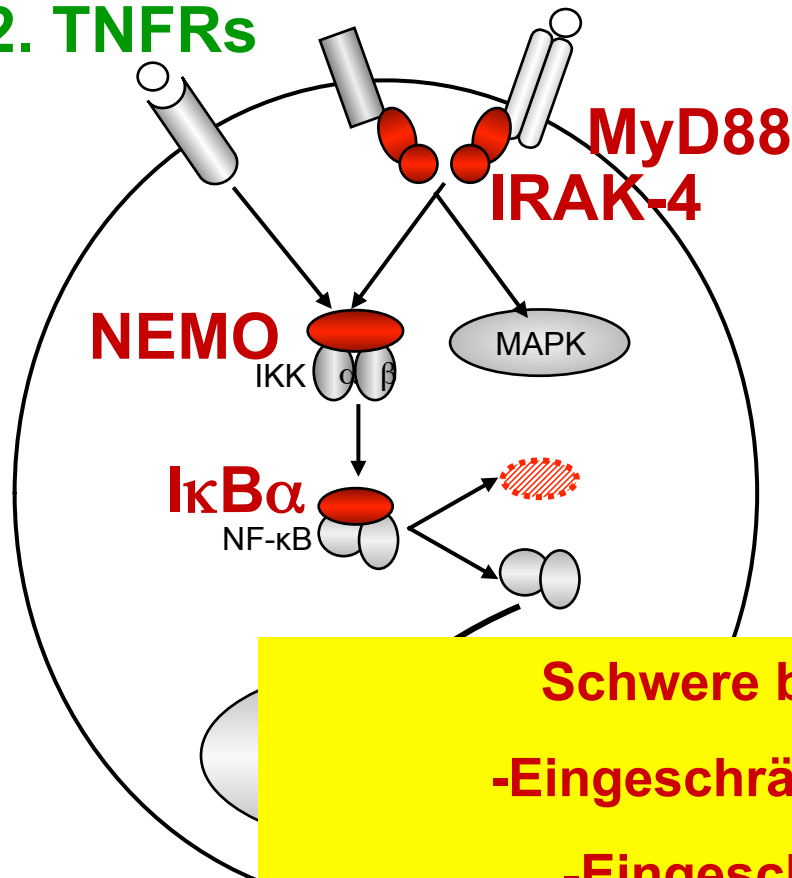
1. 11 Monate, männlich, *S. aureus* Hautabszesse (2 Episoden), kein CRP
2. 67 Jahre, männlich, *E. coli*, *Streptococcus intermedius* – Thoraxempyem, kein CRP
3. 56 Jahre, weiblich, *S. aureus* Hautabszesse, kein CRP

-> Erstbeschreibung von anti- IL-6 bei Pneumonie im Kindesalter?

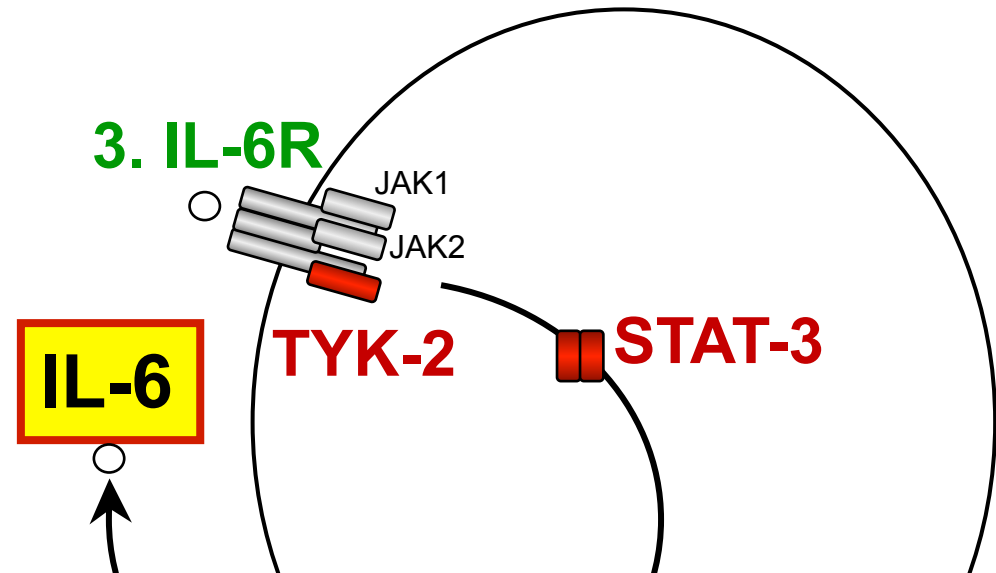
# Toll-like, IL-1R, TNFR und IL-6R abhängige Signalwege

## 1. Toll-like und IL-1 Rezeptoren

## 2. TNFRs



## 3. IL-6R



**Schwere bakterielle Infektionen:**

**-Eingeschränkte IL-6 Produktionen**

**-Eingeschränkte IL-6 Antwort**

**-Blockade von IL-6?**

von Bernuth & K...

von Bernuth & K...

von Bernuth et al, Science 2008

Holland et al, NEJM 2008



# Zusammenfassung

## 1. Schwere bakterielle Infektionen – mögliche Ursachen

1. Antikörpermangel (Pneumokokken)
2. Complementdefekte (Pneumokokken)
3. Asplenie (Pneumokokken)
4. Neutropenie (Staphylokokken)
5. Phagozytenfunktionsdefekte (Staphylokokken)
6. Defekte der Toll-like, IL-1, TNF Rezeptorsignalwege (Pneumokokken und Staphylokokken)
7. **Anti-IL-6 Antikörper?**  
**(Pneumokokken und Staphylokokken)**

# Botschaften für den Alltag

**Erste *schwere* bakterielle Infektion – Immundefekt?**

**Inadäquat niedrige Akut-Phase Antwort – Immundefekt?**

**Immundefekte auch weit jenseits des Kindesalter möglich**

# Dank

Hoptial Necker, Paris

Capucine Picard, Jean Laurent Casanova

Universitätskinderklinik, Rom

Caterina Cancrini

Universitätskinderklinik, Würzburg

Oliver Andres, Johannes Liese

Universitätskinderklinik Erlangen

Holm Schneider

Pädiatrische Immunologie, Charité

**Charlotte Schäfer**

**Sabrina Provinsky**

**Michael Bauer**

**Stephanie Heller**

Klinik für Innere Medizin, Charité

Thomas Stroh

Institut für Transfusionsmedizin, Ulm

Klaus Schwarz

**St. Elisabeth Kliniken Neuburg/ Donau**

**Nilgün Durmus, Thomas Renner, Stephan Seeliger**

Werner Forßmann Klinik, Eberswalde

Dieter Hüsemann

Krankenhaus Berlin Fridrichshain

Hermann Girschik

**Labor Berlin – FB Immunologie**

**Uwe Kölsch**

**Christian Meisel**

**Nadine Unterwalder**

**Christine Seib**

**Hans-Dieter Volk**

Institut für Biochemie, Christian Albrechts, Universität, Kiel

Athena Calaris

Stefan Rose-John

Neuropädiatrie, Charité

Angela Kaindl

Universität Wien

Kaan Boztug

# Geldgeber

Deutsche  
Forschungsgemeinschaft  
**DFG**

