



**Einmalig lebensbedrohliche Infektion – Hinweis auf  
Immundefekt?**

**Ärztliche Fortbildung 16.2.2019**



**Horst von Bernuth**

**Klinik für Pädiatrie  
m.S. Pneumologie und Immunologie**

# **Aufgaben und Störungen des Immunsystems**

- 1. Unterscheidung von Gefährlich und Ungefährlich**
- 2. Bekämpfung des Gefährlichen und Schonung des Ungefährlichen durch**
  - 1. Erkennung des Gefährlichen**
  - 2. Zeitliche und örtliche Begrenzung der Bekämpfung des Gefährlichen**
  - 3. Friedliche Koexistenz mit dem Ungefährlichen**

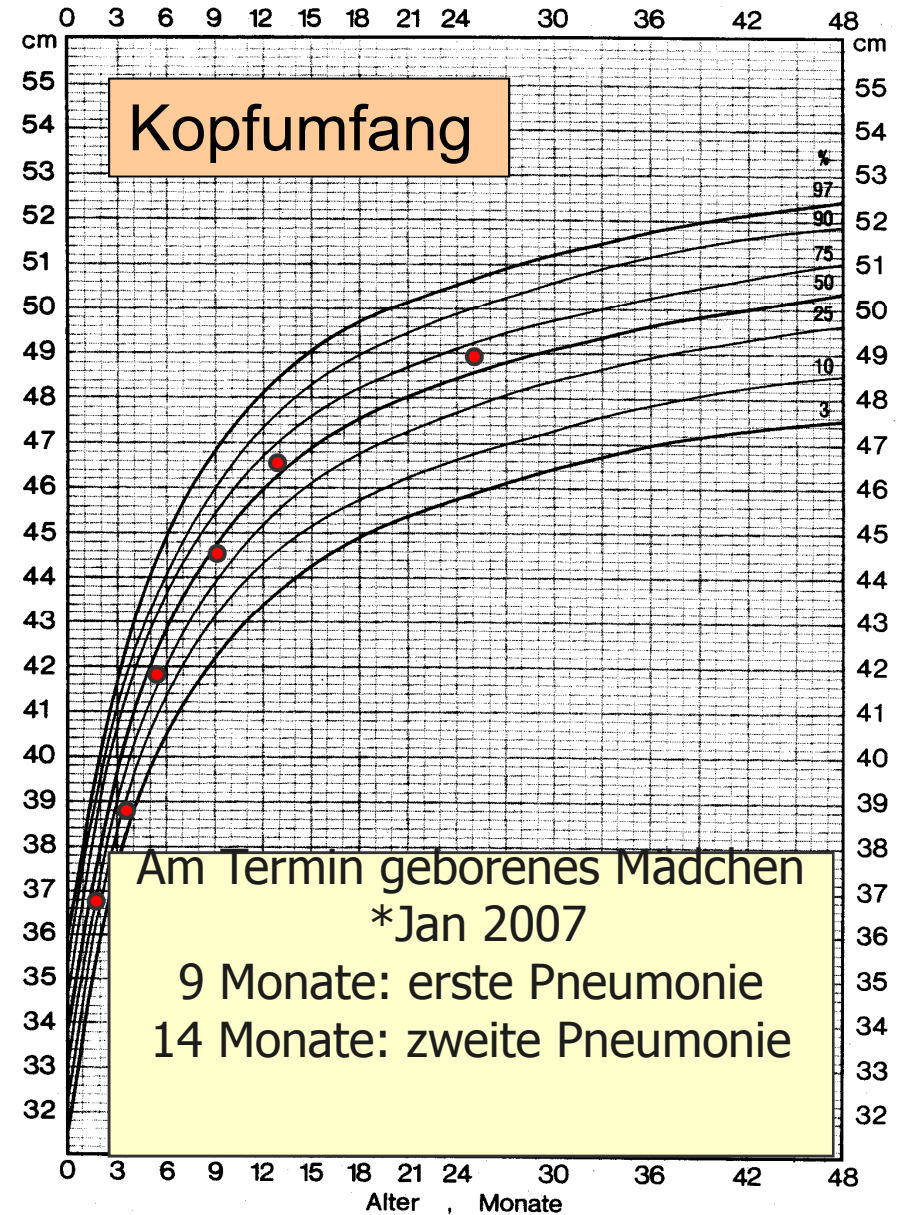
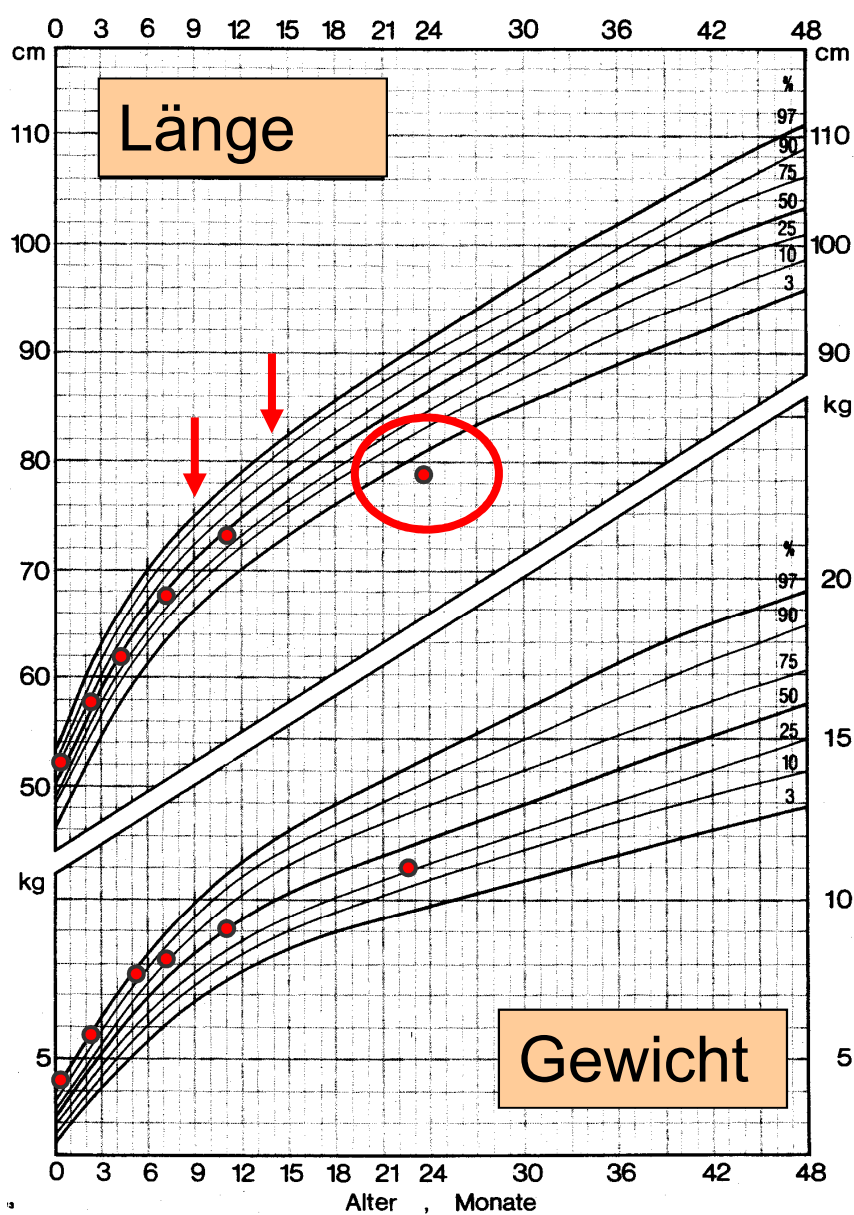
# Wann entsteht eine Infektion?

1. Besonderer Erreger?
2. Besondere Exposition?
3. Besondere Abwehrlage?

# **Agenda**

- 1. Wann an Immundefekt denken – Warnzeichen?**
- 2. Immunologische Basisuntersuchungen**
- 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?**
- 4. Zusammenfassung und Ausblick**

# 1. Wann an Immundefekt denken - Patient 1



# 1. Wann an Immundefekt denken - Patient 1

**Länge: < 3. Perzentile**

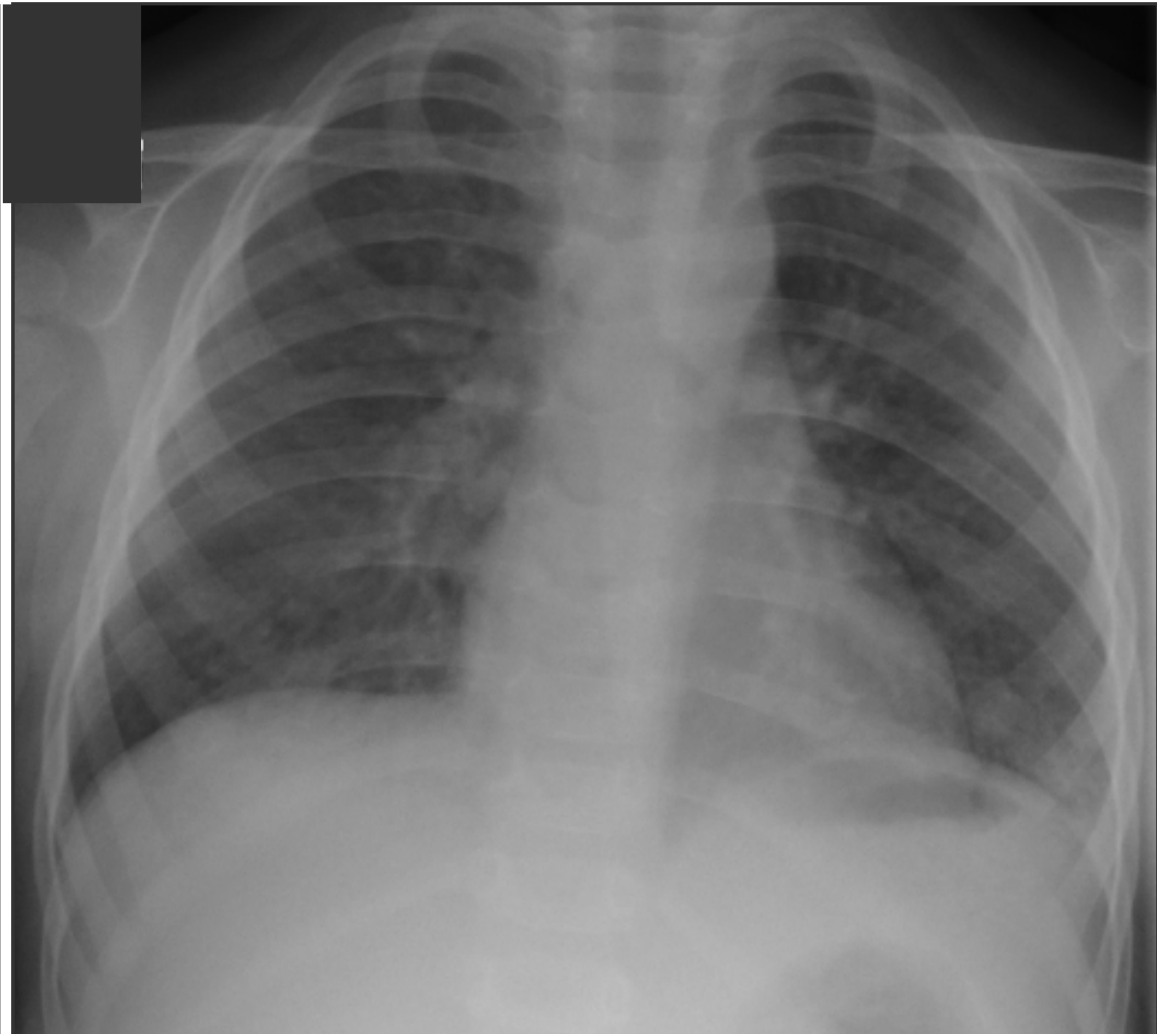
**Mundsoor > 1. LJ**

**Pulmo: Tachypnoe 80/min,**  
Rasselgeräusche und Giemen

**Blutbild: Hb 11,0 mg/dl, Hkt 34%,**  
normale Leukozytenzahl,  
**Lymphopenie 500/ $\mu$ l**

**Radiologie: kein Thymus,**  
**interstitielle**  
**Zeichnungsvermehrung**

**BAL: *Pneumocystis jiroveci***



# Diagnostik - Patient 1

## Immunglobuline

	mg/dl
<b>IgG</b>	1204
<b>IgA</b>	290 +
<b>IgM</b>	117
<b>IgG1</b>	654 +
<b>IgG2</b>	426
<b>IgG3</b>	16
<b>IgG4</b>	16.3
<b>IgE</b>	254

## Impfantikörper

	Titer
<b>Tetanus</b>	<b>0.02</b> (>0,01 IE/ ml)

## Lymphozytenoberflächenmarker

<b>T Zellen CD3+</b>	24 % der Lymphozyten	<b>119 Zellen/µl</b>
<b>T Helferzellen CD4+</b>	18 % der Lymphozyten	<b>89 Zellen/µl</b>
<b>T Zytotoxische Zellen CD8+</b>	7 % der Lymphozyten	<b>35 Zellen/µl</b>
<b>B Zellen CD19+</b>	56 % der Lymphozyten	278 Zellen/µl
<b>NK Zellen CD16CD56+/CD3-</b>	17 % der Lymphozyten	84 Zellen/µl

## Lymphozytenproliferation

Mitogen	cpm Patient	cpm Kontrolle
<b>Ohne Stimulation</b>	29	39
<b>PHA</b>	<b>90</b>	77068
<b>IL-2</b>	765	43404
<b>Anti-CD3</b>	<b>38</b>	43404
<b>PWM</b>	<b>85</b>	20743
<b>SAC</b>	<b>153</b>	1857

*Rossberg et al, Klin Pädiatrie 2009*

# 1. Wann an Immundefekt denken - Warnzeichen

## „Erhöhte Infektanfälligkeit“

### •Zwei oder mehr Lungenentzündungen pro Jahr

- Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen im Jahr
- Acht oder mehr Mittelohrentzündungen im Jahr
- Zwei oder mehr schwere Infektionen, wie z. B. Hirnhautentzündung oder Blutvergiftung

## „Ungewöhnliche Erkrankungen“

- Dauerhafter Pilzbelag an Haut oder Schleimhaut nach dem ersten Lebensjahr
- Erkrankungen durch normalerweise ungefährliche Bakterien (z. B. atypische Mycobakterien)
- Wiederholte Abszesse / Ansammlungen von Eiter unter der Haut oder an inneren Organen
- Unklare chronische Rötungen bei Säuglingen an Händen und Füßen (Graft-vs-Host-Disease)

## „Sonstige Hinweise“

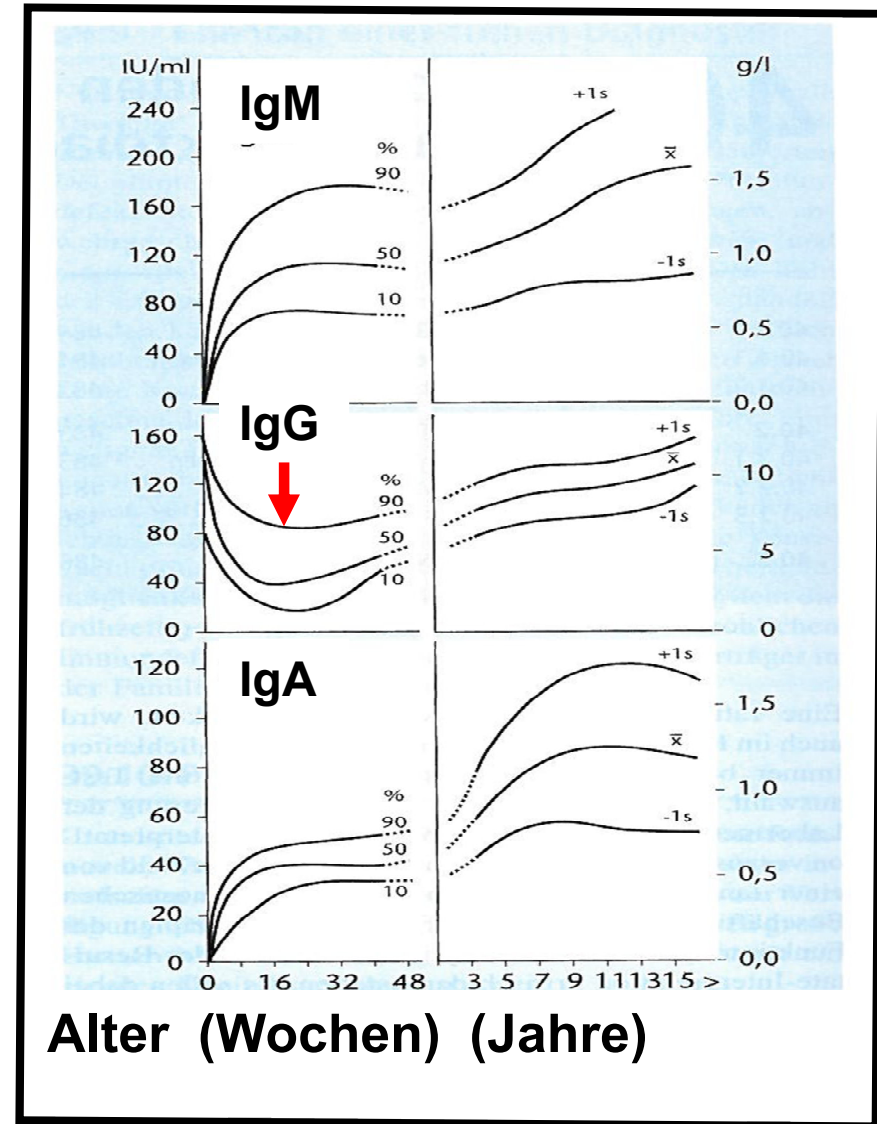
- Antibiotika-Behandlung über mindestens zwei Monate ohne Wirkung
- Komplikationen bei Lebendimpfungen (z. B. Rotavirus, Masern)
- Wachstumsstörungen bei Säuglingen, mit und ohne chronische Durchfälle
- Angeborener Immundefekt in der Familie



## 2. Immunologische Basisuntersuchungen

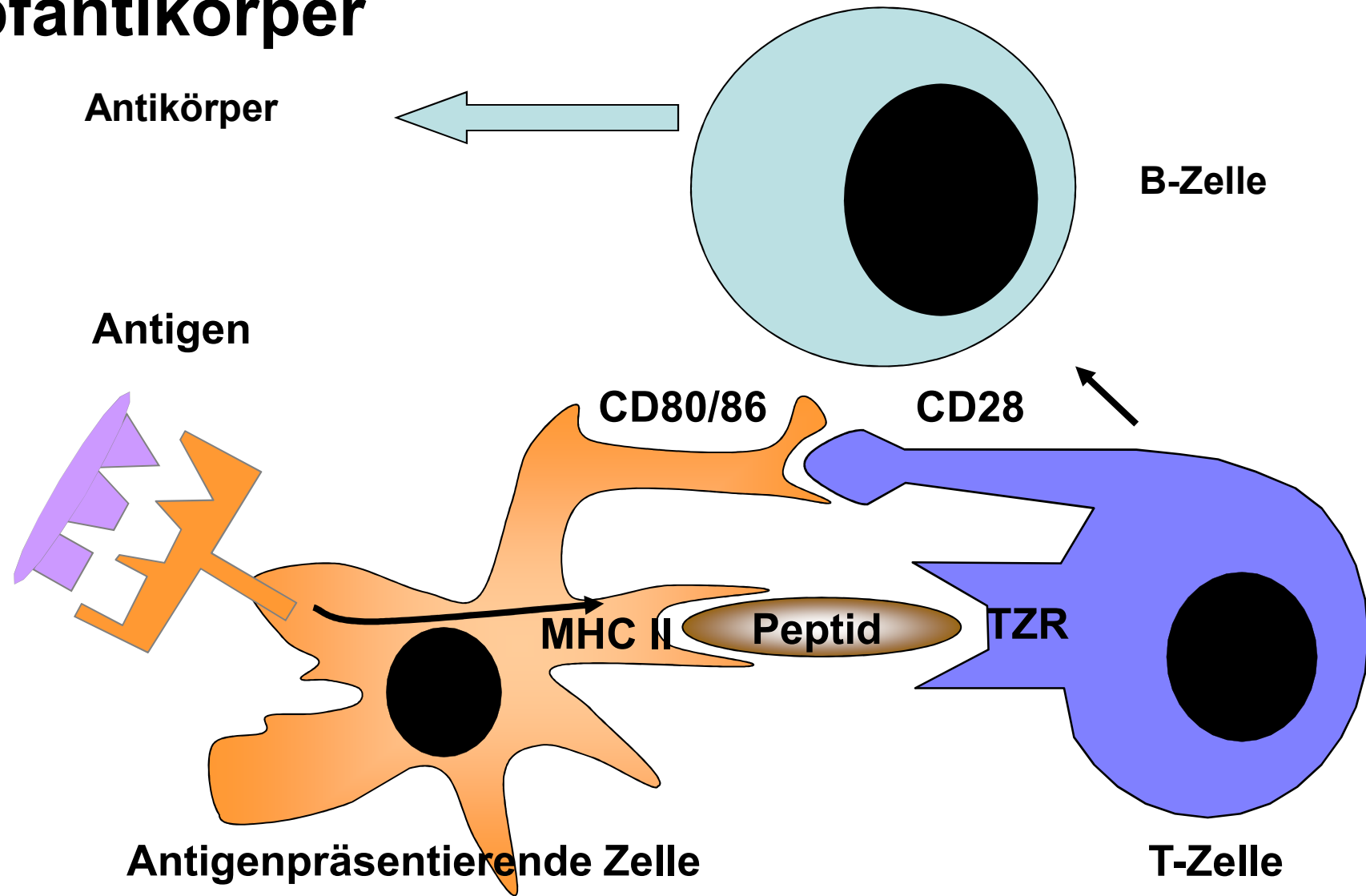
### Immunglobuline

- < 3 SD der Altersnorm ?
- IgG Subklassen erst ab Ende des 2. Lebensjahres informativ
- Impfantikörper gegen Tetanus SEHR informativ!



## 2. Immunologische Basisuntersuchungen

### Impfantikörper



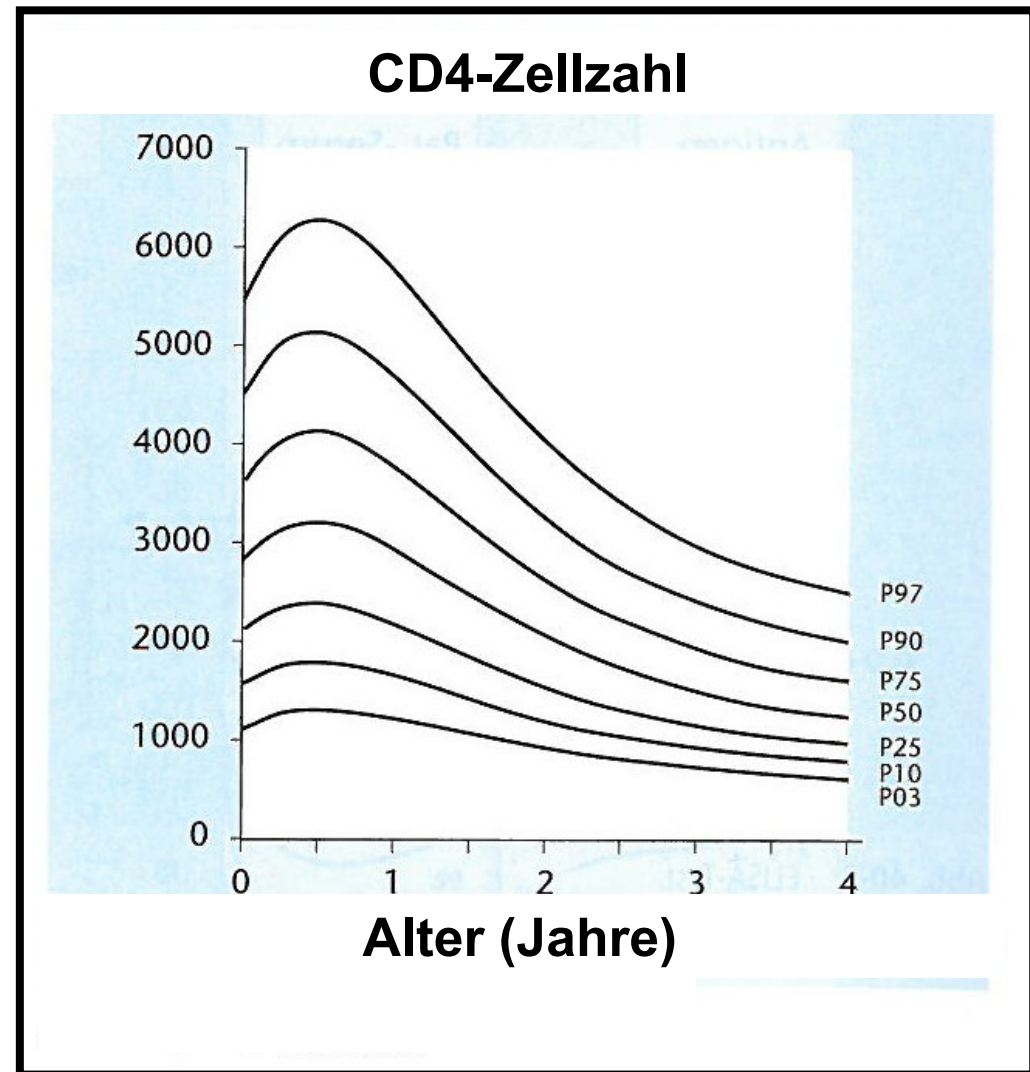
Nach Medzhitov und Janeway: NEJM 343, 338 (2000) modifiziert Wahn/von Bernuth

## 2. Immunologische Basisuntersuchungen Blutbild

**Absolute Lymphozytenzahl?**

**Bei Säuglingen und  
Kleinkindern:**

**Der junge Mensch weist im  
peripheren Blut mehr  
Lymphozyten auf als  
Granulozyten.**



*Wahn, Seeger, Wahn, Holländer, 2005*

## 2. Immunologische Basisuntersuchung

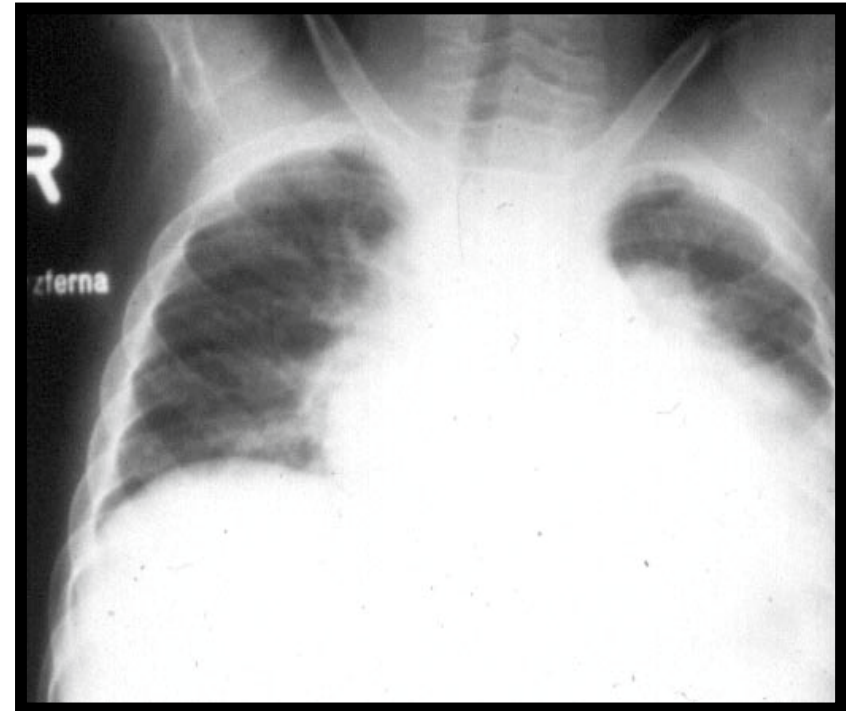
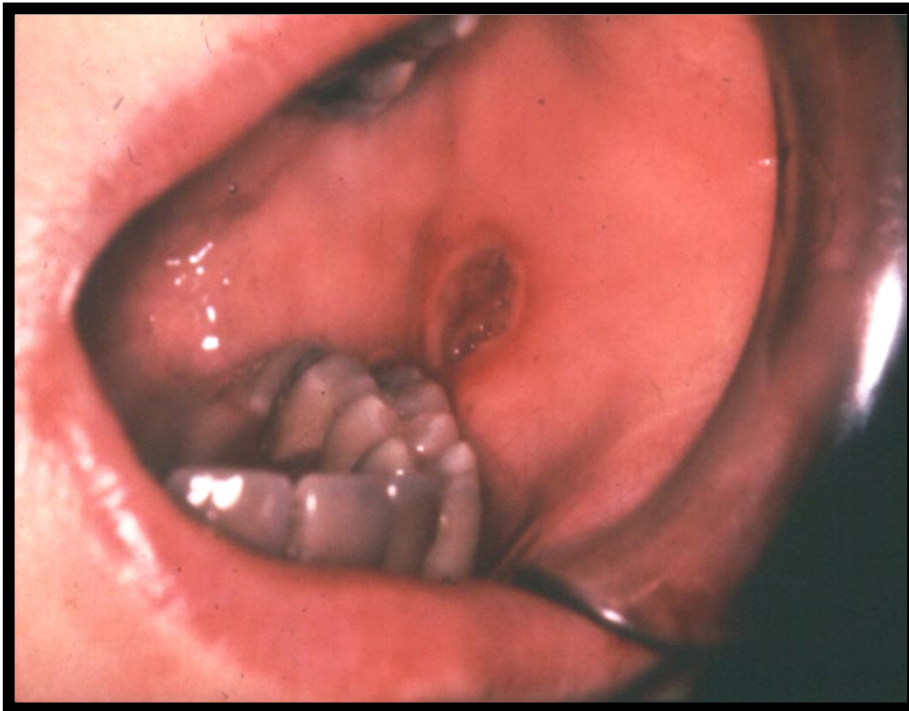
Mikroskopisch differenziertes Blutbild

Immunglobuline (IgA, IgM, IgG, IgE)

Antikörper gegen Impfantigene (Tetanus!)

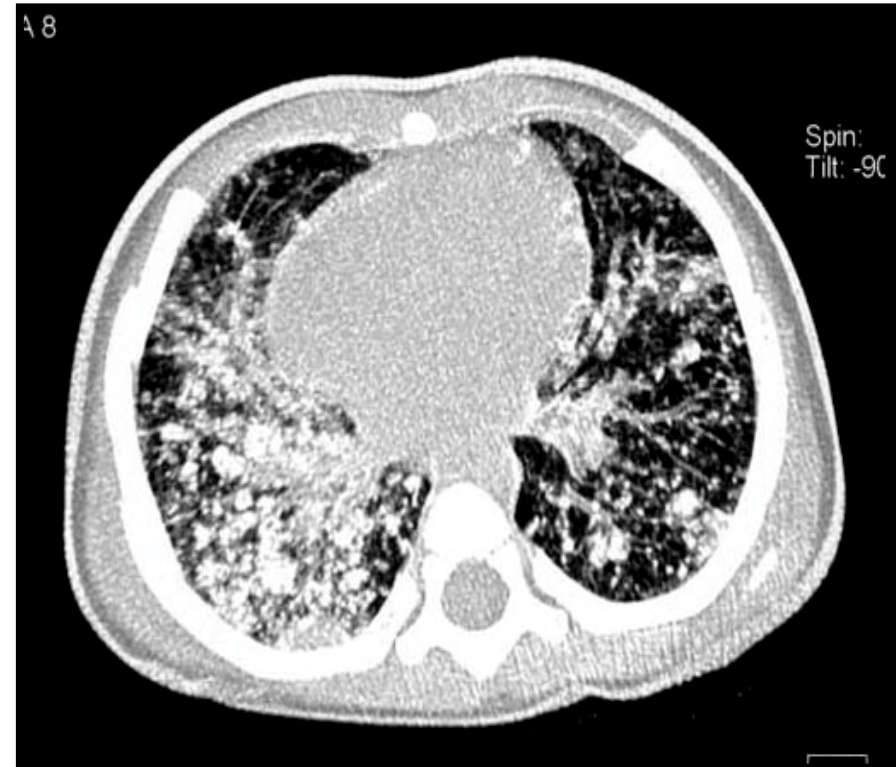
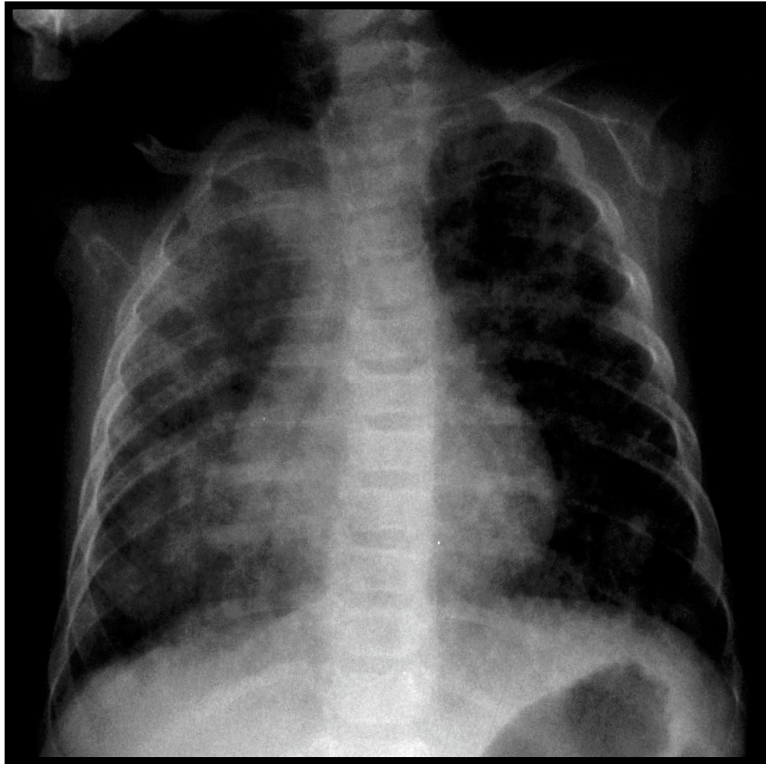
## 2. Immunologische Basisuntersuchungen

### Patient 2: „Neutropenie“



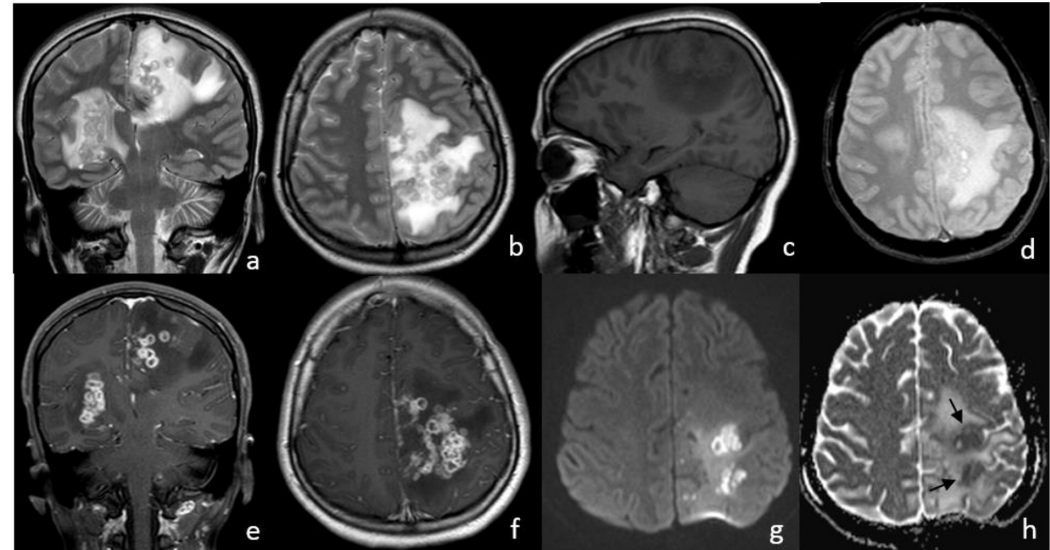
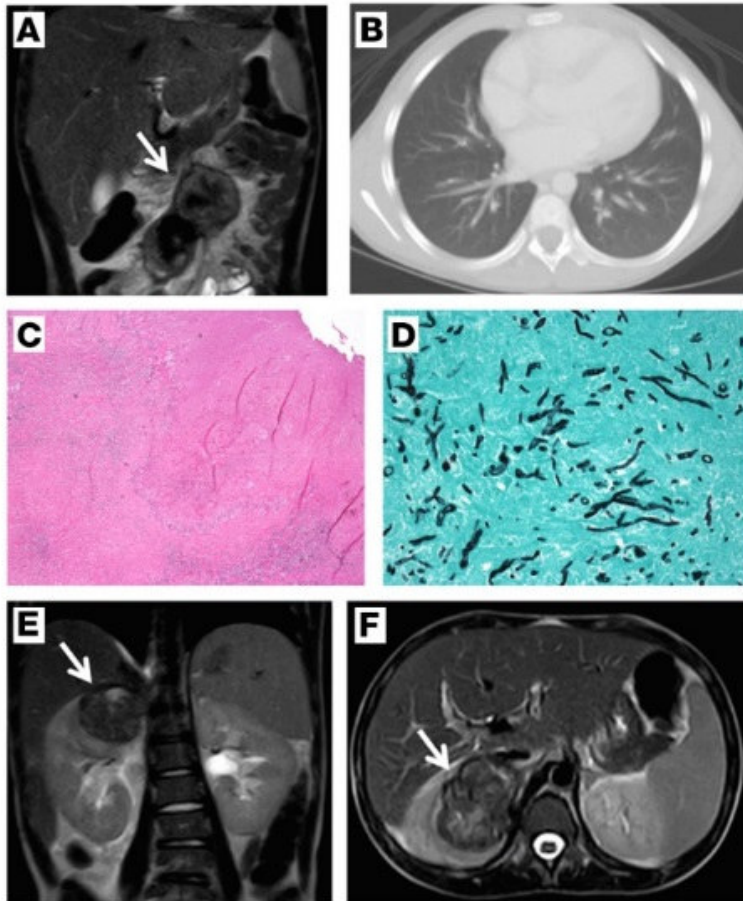
## 2. Immunologische Basisuntersuchungen

### Patient 3: „Agammaglobulinämie“



### 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

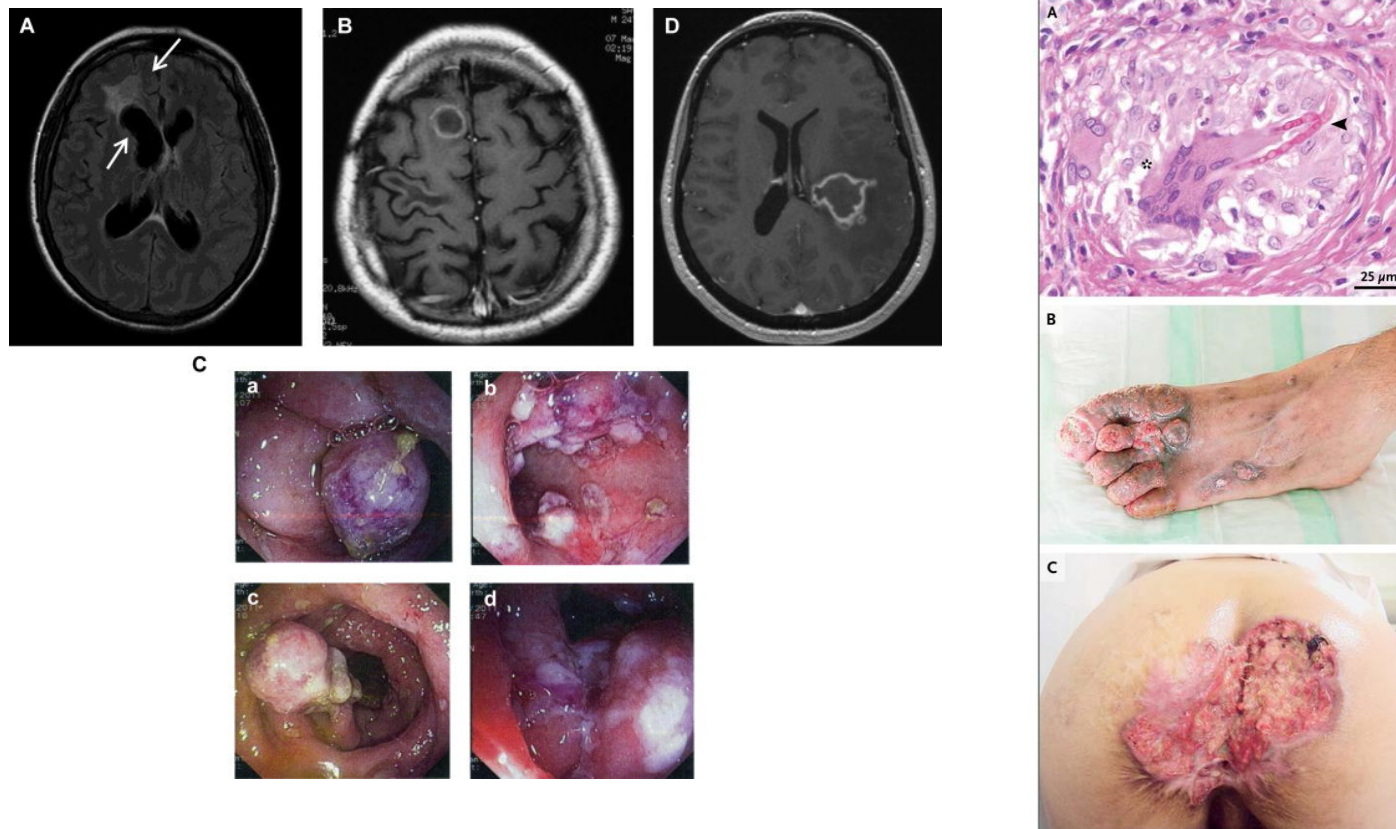
«Invasive Aspergillose, invasive Candidose»



Septische Granulomatose, CARD9-Defekt

### 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

«Invasive Candidose, schwere mucocutane Candidose, schwere Dermatophytheninfektion»

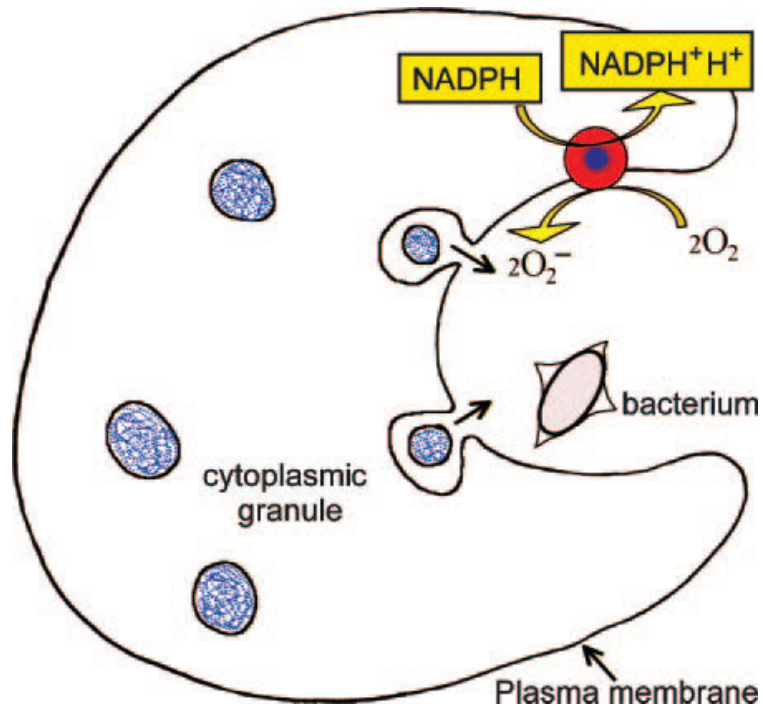


CARD9-Defekt

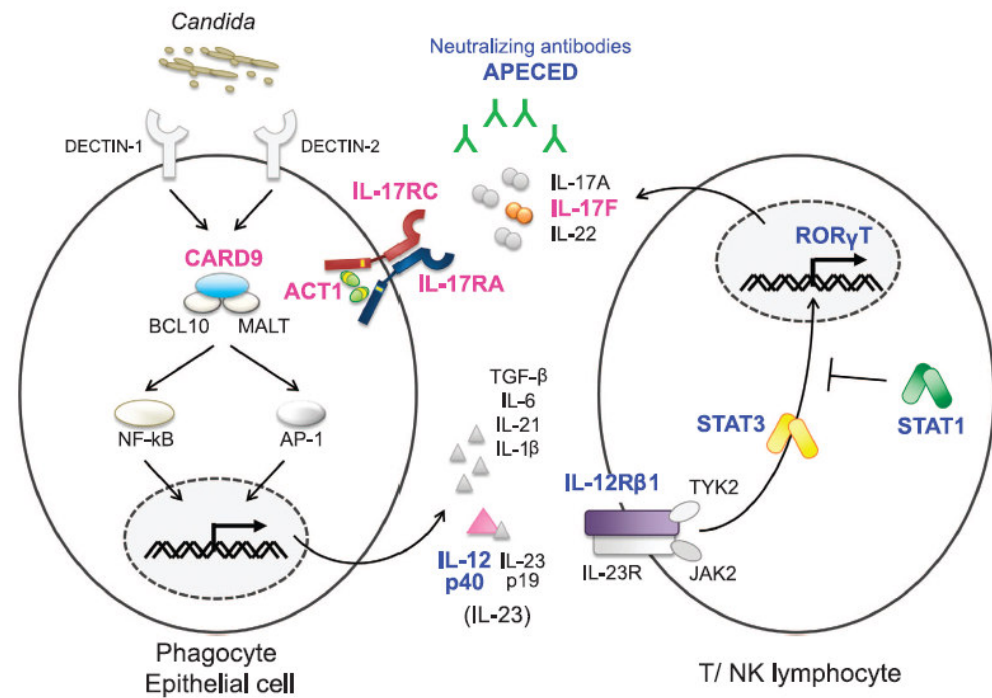


# „Schwere Pilzinfektionen“

«Eingeschränkte Sauerstoffburstreaktion/ Septische Granulomatose»



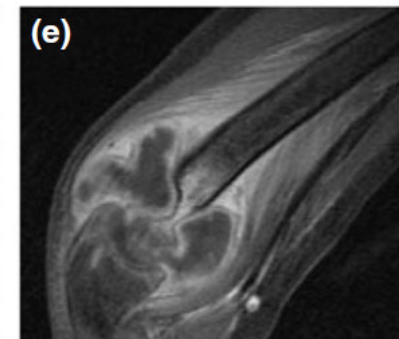
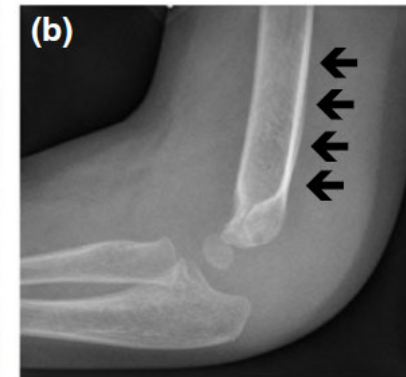
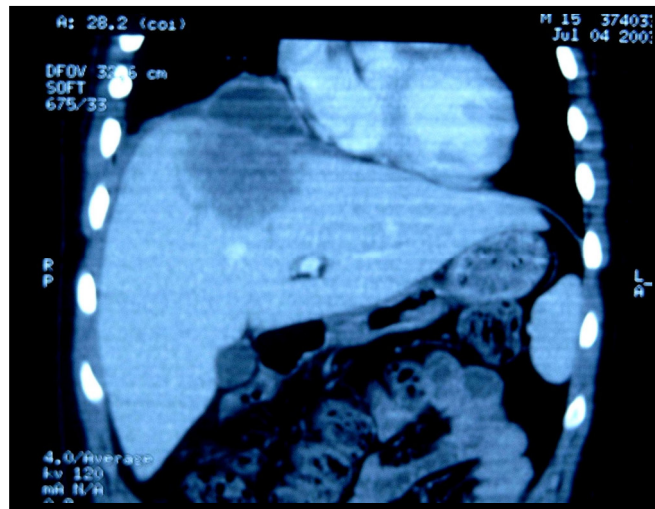
«Eingeschränkte IL-17-Bildung oder IL-17-Antwort/ CARD9-Defekt»



# 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

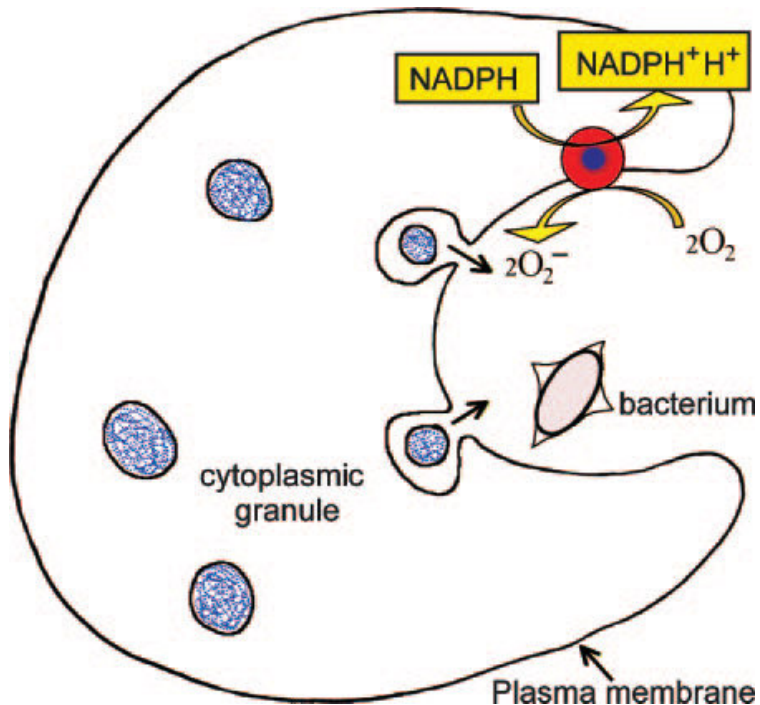
« Invasive bakterielle Infektionen »

« Leberabszess » « Bakterielle Arthritis/ Osteomyelitis »

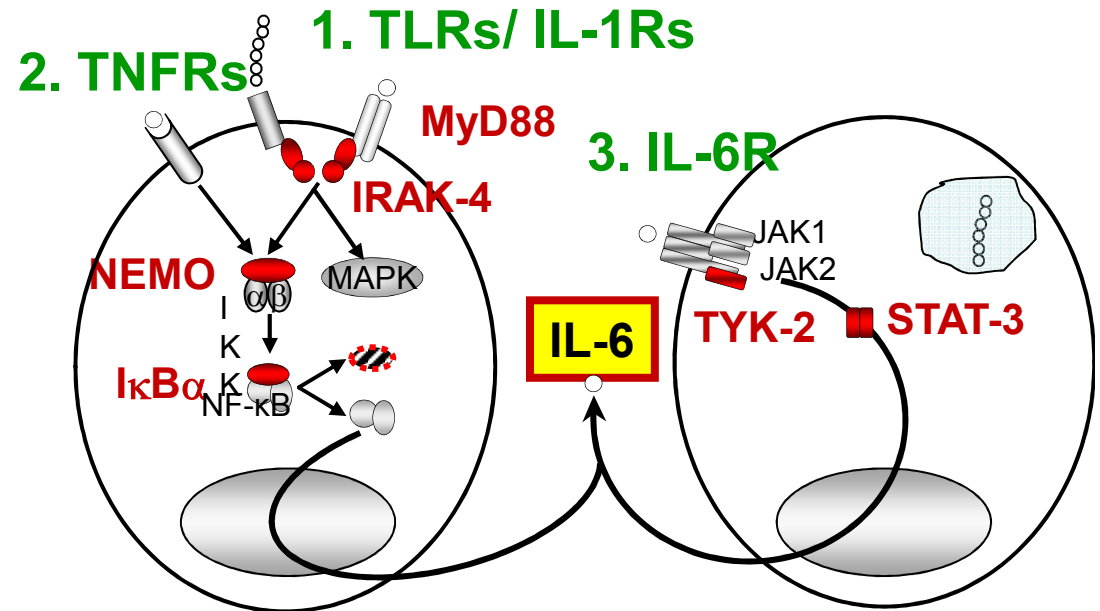


# „Invasive bakterielle Infektionen“

«Eingeschränkte Sauerstoffburstreaktion/ Septische Granulomatose»



«Eingeschränkte Akut-Phase Reaktion/ MyD88/IRAK-4/NEMO // STAT3-Defekte »



### 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

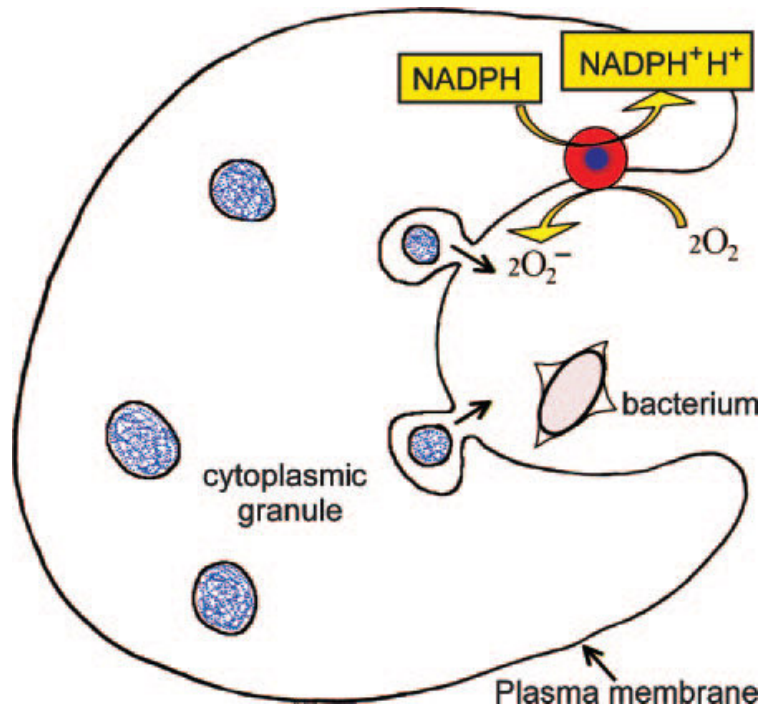
«Late onset sepsis»

Early onset Sepsis durch B-Streptokokken – durch infektiologische Maßnahmen beeinflussbar

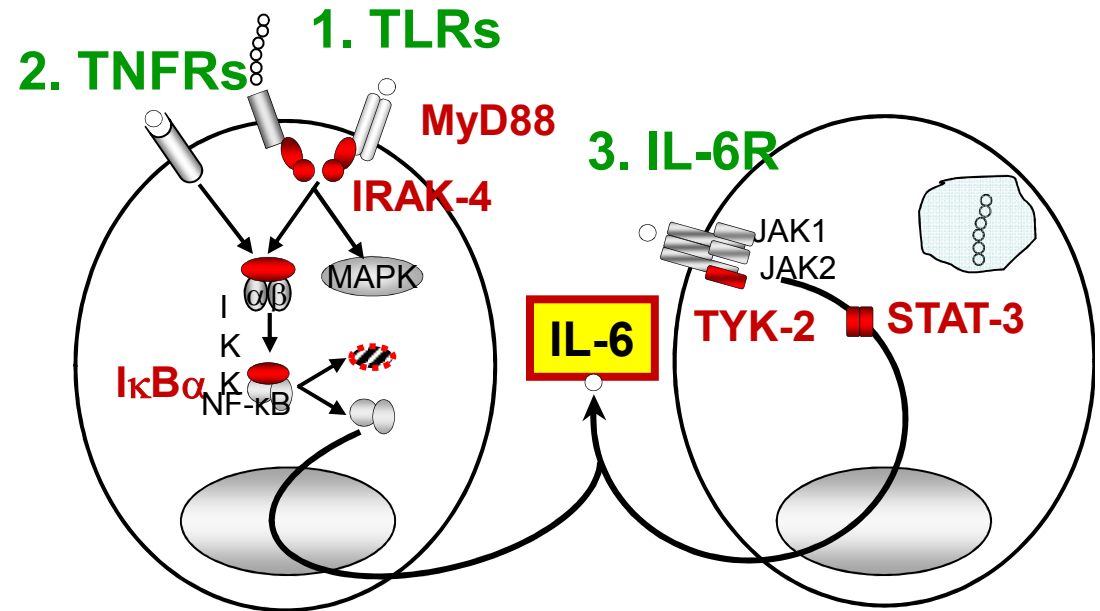
Late onset Sepsis durch B-Streptokokken – durch infektiologische Maßnahmen nicht beeinflussbar UND sehr selten

# «Late onset Sepsis»

«Eingeschränkte Sauerstoffburstreaktion/ Septische Granulomatose»



«Eingeschränkte Akut-Phase Reaktion/ MyD88/IRAK-4/NEMO // STAT3-Defekte»



# 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

## «Herpes Simplex Enzephalitis»

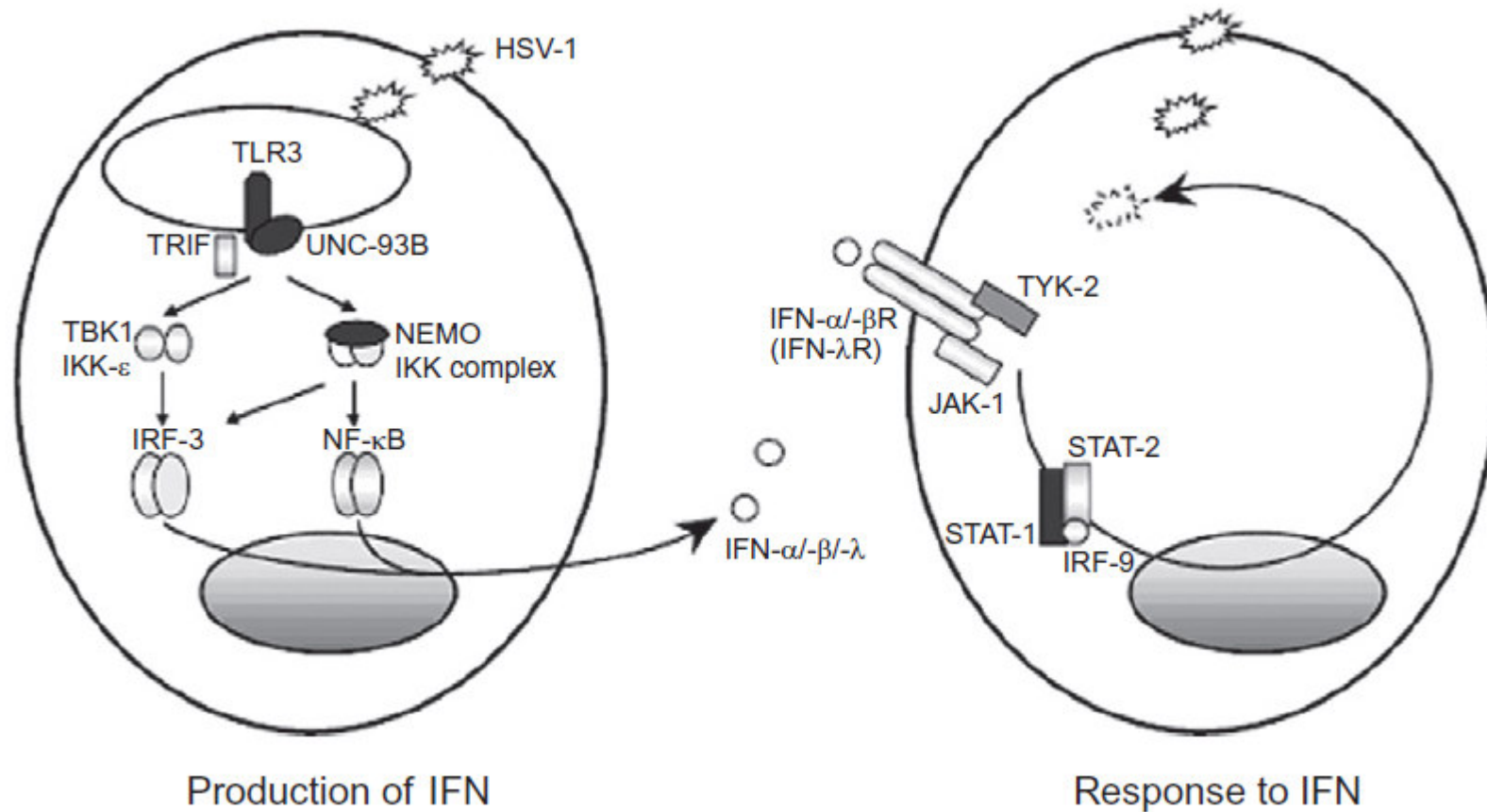
80 – 90 % der Weltbevölkerung sind seropositiv für Herpes simplex Typ 1

Herpes Simplex Typ 1 – „Einmal Herpes Immer Herpes“ - Drei Verläufe

1. Einmal Stomatitis aphthosa – nie Herpes labialis
2. Einmal Stomatitis aphthosa – rezidivierend Herpes labialis
3. Nie Stomatitis aphthosa – nie Herpes labialis – *Herpes Simplex Enzephalitis*

# 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

## «Herpes Simplex Enzephalitis»



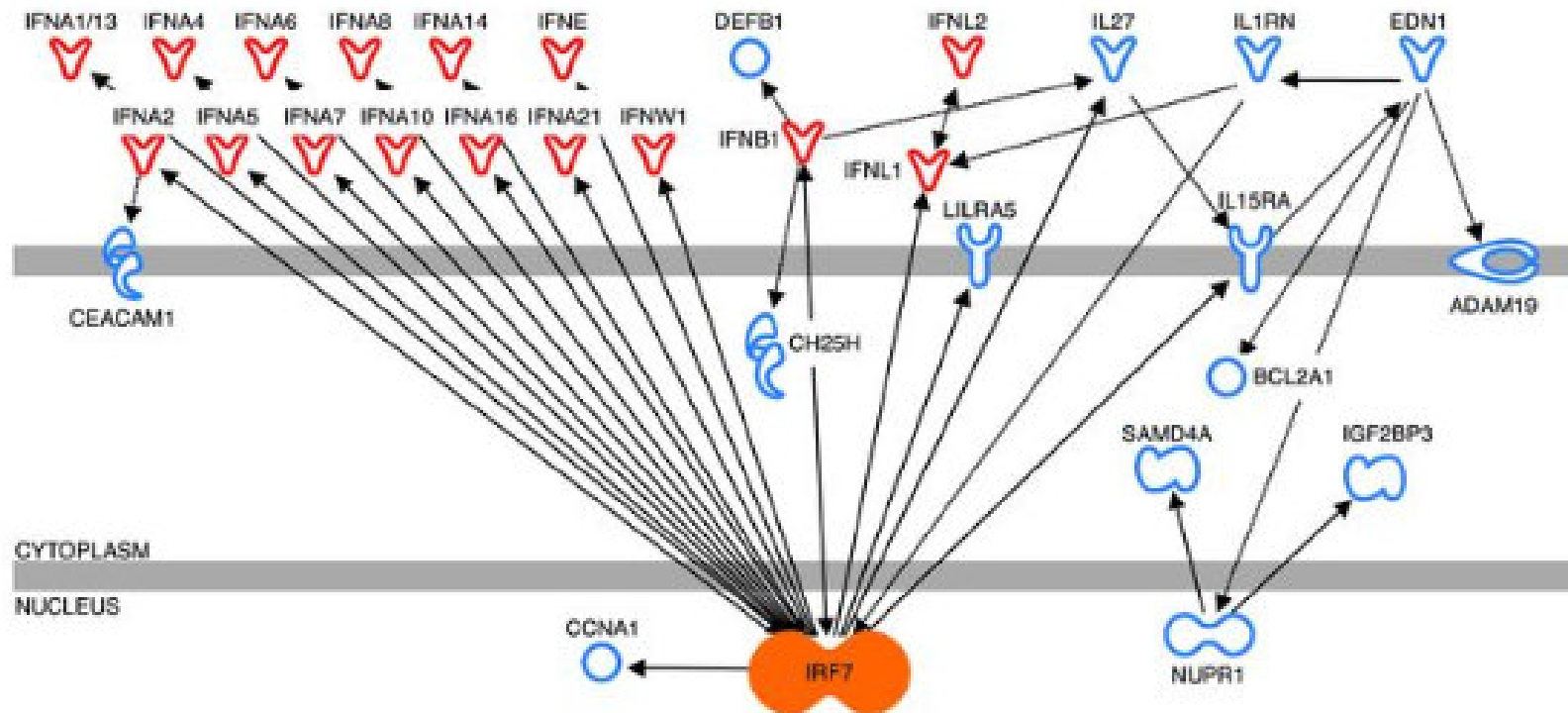
### 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

Infektion	Defekt
HSV1-Enzephalitis	<i>TLR3-abhängige IFN-Produktion</i>
CMV	<i>Defekte der T-Zell Expansion (CID; AD-GOF-PI3K-Syndrome „APDS“; GATA2, CARMIL1, RTEL1....) Defekte der (CMV-spezifischen) T-Zell Zytotoxizität (IRF8, MCM4, ...)</i>
EBV	<i>Defekte der T-Zell Expansion (CID; AD-GOF-PI3K-Syndrome „APDS“; CD70-CD27-ITK-NFKB1; GATA2, CARMIL1, RTEL1; WAS....) Defekte der (EBV-spezifischen) T-Zell Zytotoxizität (XLP1 / XLP2// NFKB1; CD16; STK4; MCM4; ICF-Defekte...)</i>
VZV	<i>RNA-Polymerase III Defekte</i>
HHV8	<i>WAS, IFNGR1, STIM1, TNFRSF4</i>



# 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

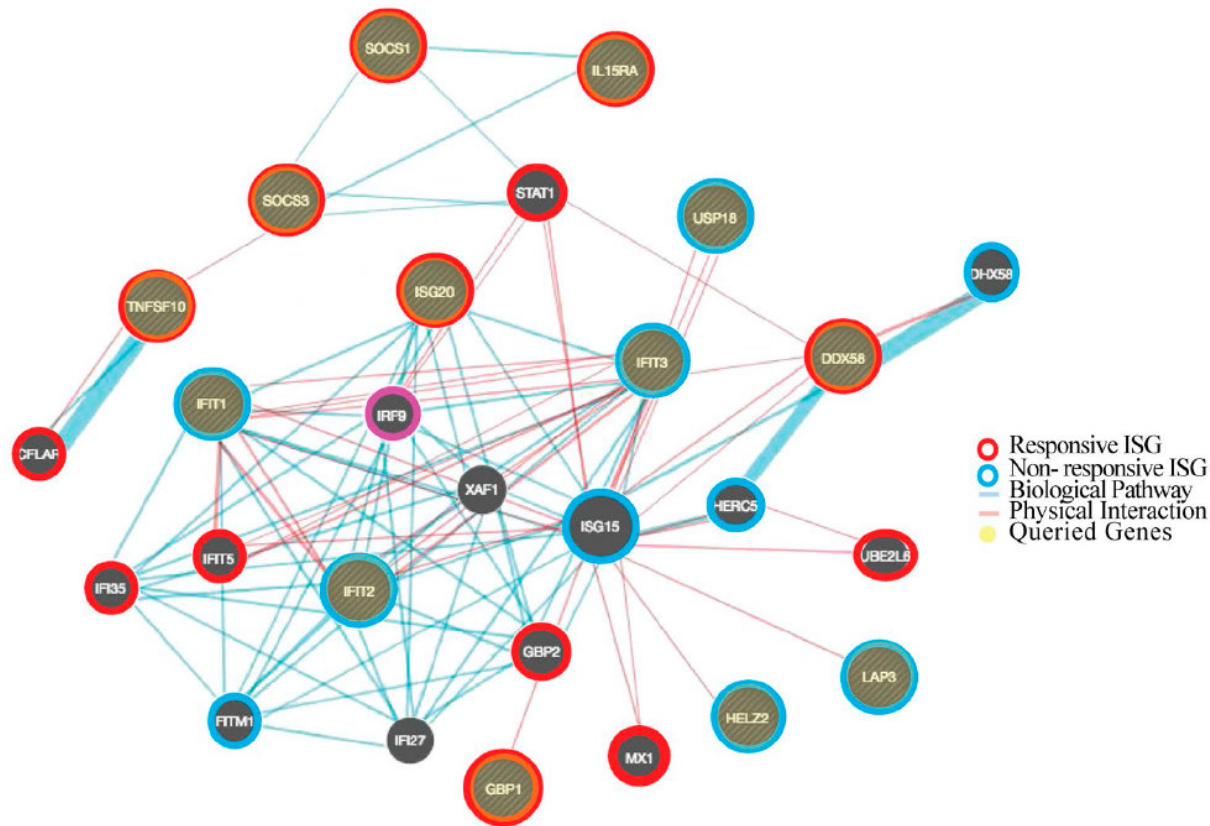
«Lebensgefährliche Influenzainfektion»



«IRF7-Defekt»

# 3. Nur eine schwere Infektion – auch Immundefekt?

«Lebensgefährliche Influenzainfektion»



«IRF9-Defekt»

# 3. Wann an Immundefekt denken - Warnzeichen

## „Erhöhte Infektanfälligkeit“

- Zwei oder mehr Lungenentzündungen pro Jahr
- Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen im Jahr
- Acht oder mehr Mittelohrentzündungen im Jahr
- **Zwei oder mehr schwere Infektionen, wie z. B. Hirnhautentzündung oder Blutvergiftung**

## „Ungewöhnliche Erkrankungen“

- Dauerhafter Pilzbelag an Haut oder Schleimhaut nach dem ersten Lebensjahr
- Erkrankungen durch normalerweise ungefährliche Bakterien (z. B. atypische Mycobakterien)
- Wiederholte Abszesse / Ansammlungen von Eiter unter der Haut oder an inneren Organen
- Unklare chronische Rötungen bei Säuglingen an Händen und Füßen (Graft-vs-Host-Disease)

## „Sonstige Hinweise“

- Antibiotika-Behandlung über mindestens zwei Monate ohne Wirkung
- Komplikationen bei Lebendimpfungen (z. B. Rotavirus, Masern)
- Wachstumsstörungen bei Säuglingen, mit und ohne chronische Durchfälle
- Angeborener Immundefekt in der Familie

# 3. Wann an Immundefekt denken – Warnzeichen mit hohem positiv prädiktivem Wert

## 1. „Schwere Infektionen“

1. Intravenös behandlungspflichtige Infektionen?
2. Invasive Infektionen?
3. Infektion durch außergewöhnlichen Erreger?
4. Rekurrende, hartnäckige Infektionen?
5. **Lebensgefährliche Infektion?**

## 2. Perzentilen?

1. Länge UND Gewicht?
2. Mikrozephalie

## 3. Familienanamnese?

1. Verwandtschaft?
2. Immundefekte oder für Immundefekt verdächtige Ereignisse? SIDS?

# 4. Zusammenfassung und Ausblick

... – (noch) nicht deutlich genug im Lehrbuch?

Immundefekte:

- Altes Konzept „Infektion durch Erreger“ versus Neues Konzept „Infektion durch genetisch determinierte Anfälligkeit des Wirtes“
- selten versus häufig (> 1:3000/ ca 1:2000?)
- meist familiär versus sporadisch
- manifestieren nur im Kindesalter versus auch im Erwachsenenalter
- **opportunistische Infektionen versus lebensbedrohliche Infektionen** und Immundysregulation
- **breite versus selektive Anfälligkeit** (HSV1-Enzephalitis, schwerste Influenza...)
- **rekurrierende Episoden versus nur eine Episode**
- Rezessive Erbgänge versus dominante Erbgänge
- vollständige klinische Penetranz versus unvollständige Penetranz
- Keimbahnmutationen versus somatische Mutationen