

# Immundefekte: Kleiner Fehler – große Wirkung. Schneller Weg zur richtigen Diagnose und Therapie

Torsten Witte  
Klinik für Immunologie und Rheumatologie



Medizinische Hochschule  
Hannover

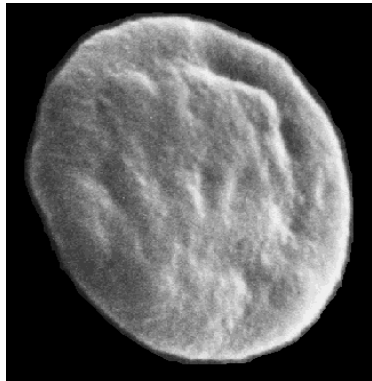
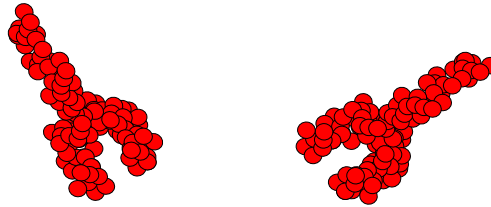
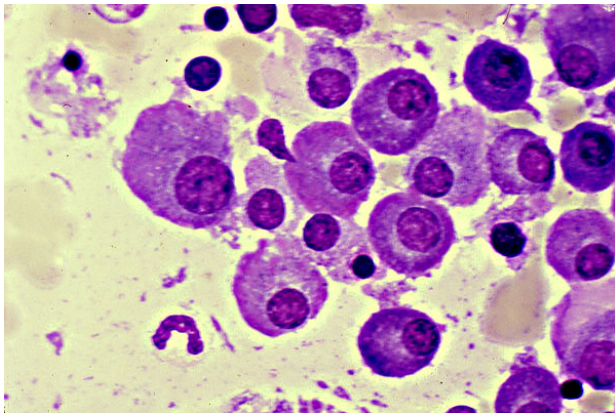
# Fallbericht

- Patientin, Jahrgang 1986
- 2002 3x Bronchitis, ferner Abgeschlagenheit und blaue Flecken, in ärztlicher Abklärung Anämie (Hb 7,1 g/dl) und Thrombopenie (14.000/ $\mu$ l). LDH 530 U/l, Retikulozyten erhöht.
- Weitere Untersuchungen: Coombs-Test positiv, ANA 1:80, Cardiolipin-AK negativ, Gammaglobuline in S-Elektrophorese vermindert (7%)
- Beckenkammbiopsie mit erhöhter Erythro- und Thrombopoese.
- Anti-thrombozytäre Antikörper positiv

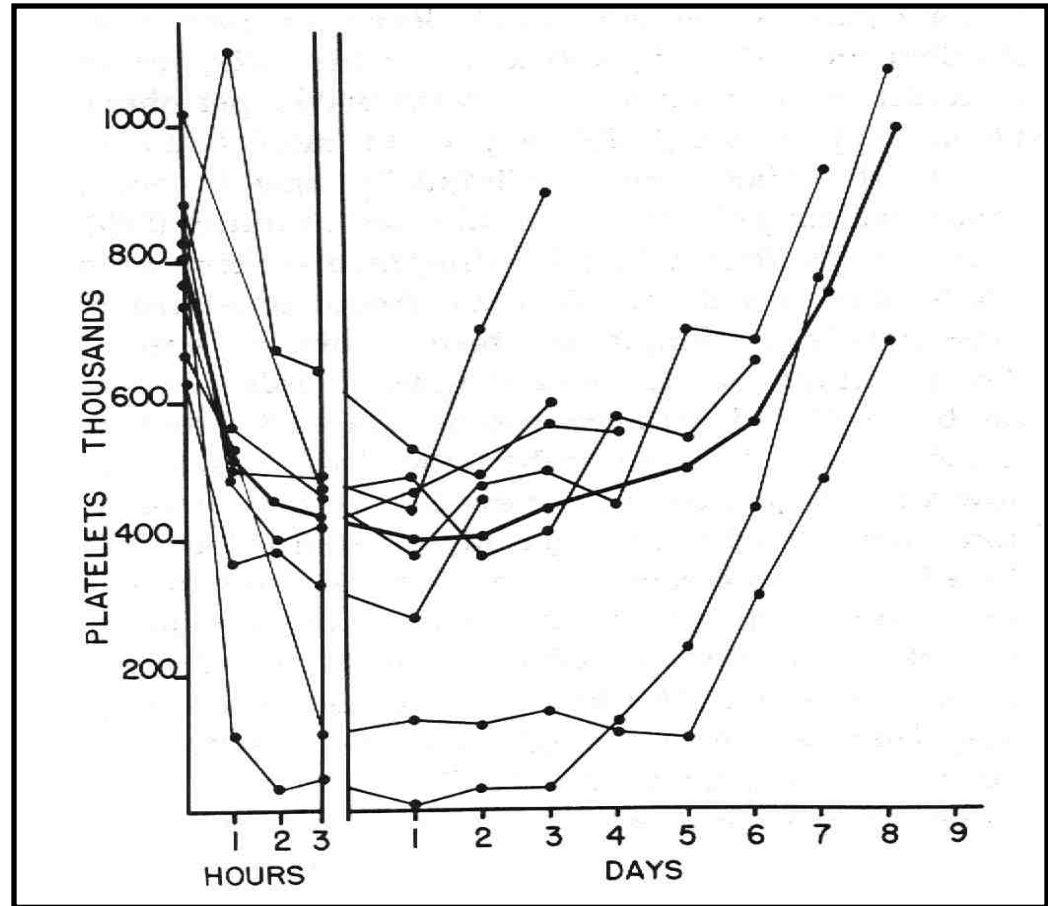
# Fallbericht

- Diagnose: Autoimmunhämolytische Anämie und idiopathische thrombozytopenische Purpura (Evans-Syndrom, nach dem Erstbeschreiber Robert Evans 1949)
- Therapie: Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus, Cortisontherapie, später Splenektomie

# Pathogenese der ITP



# Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)



Harrington, 1951

# Fallbericht

- Ab 2004 rez. Bronchitis mit 5 eitrigen Infektionen pro Jahr, jeweils mit Antibiotikabedarf, mehrfach Fieber pro Jahr
- Vorstellung in MHH unter Verdacht auf Immundefekt

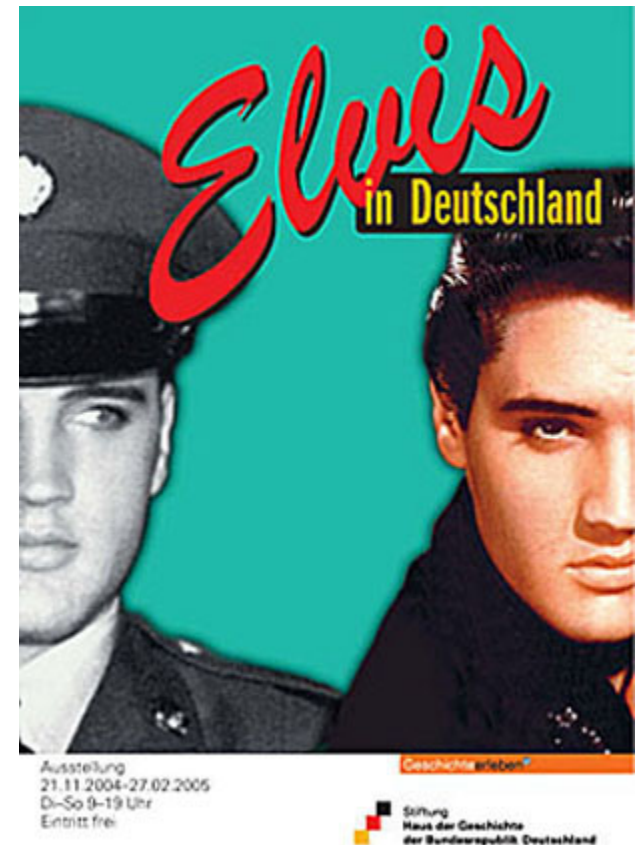
# S2-Leitlinie

## „Diagnostik von primären Immundefekten“

- **Kernaussage 1:** Pathologische Infektanfälligkeit, charakterisiert durch **E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität und **S**umme (**ELVIS**), ist ein Leitsymptom für primäre Immundefekte.

# Pathologische Infektanfälligkeit ELVIS

- **E**rreger
- **L**okalisation
- **V**erlauf
- **I**ntensität
- **S**umme der Infektionen





# Leitsymptome Warnzeichen 2011

## „Infektanfälligkeit“

### „ELVIS - Erreger Lokalisation Verlauf Intensität Summe“

<u>Eigenschaft der Infektionen</u>	<u>Eher kein Immundefekt</u>	<u>Eher Immundefekt</u>
Opportunistische <u>Erreger</u>	nein	ja
Rezidiv mit demselben <u>Erreger</u>	nein	ja
<u>Lokalisation</u>	monotop	polytop
<u>Verlauf</u>	akut	chronisch, rezidivierend
<u>Intensität</u>	leicht	schwer
<u>Intensität (Residuen)</u>	nein	ja
<u>Summe</u>	Max. 8 x Minor/Jahr bis zum Kleinkindesalter	>8 Minor-Infektionen/Jahr

# Respiratory illness in the community

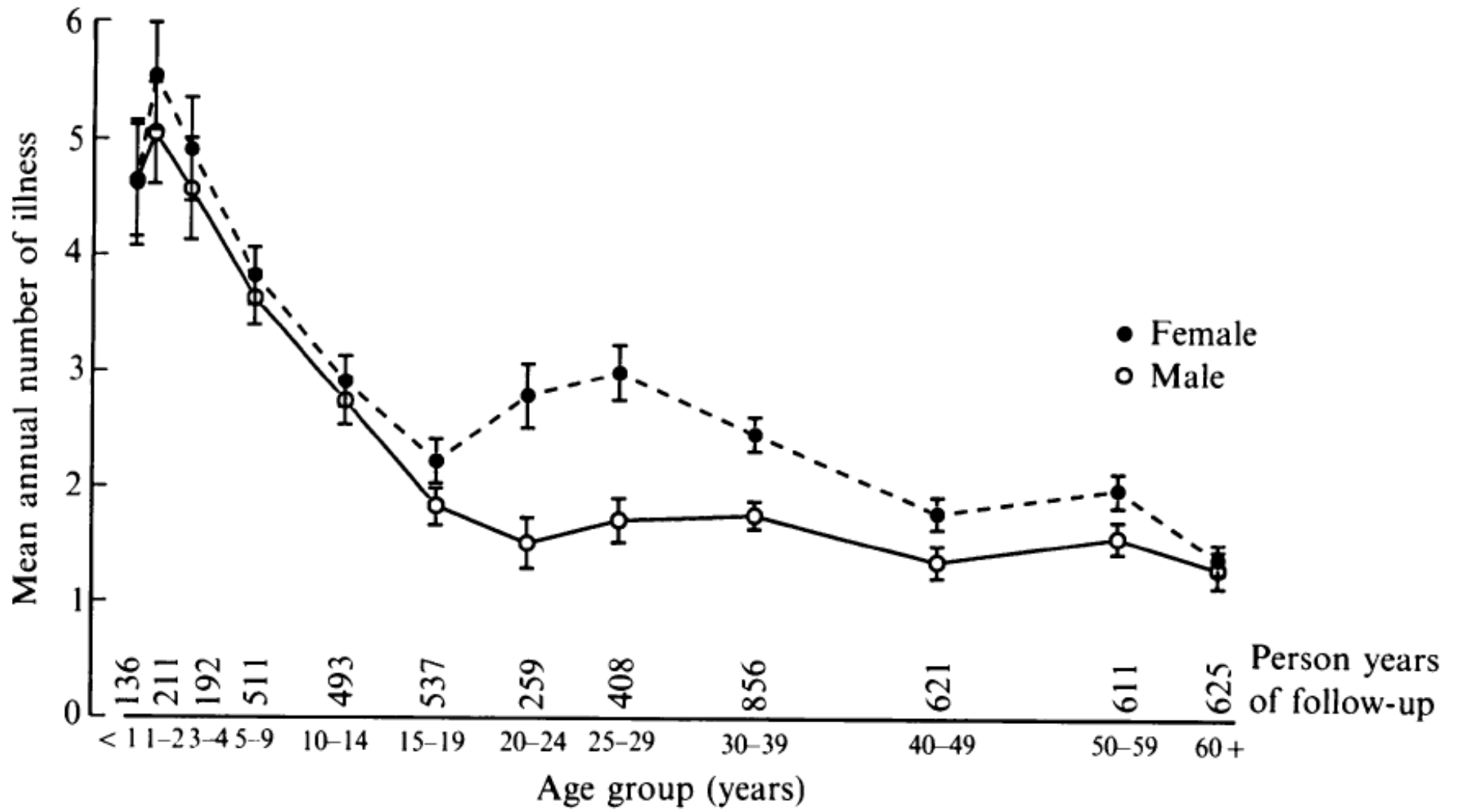


Fig. 1. Mean number of respiratory illnesses (and 95 % confidence intervals) experienced per year by age and sex. Tecumseh Michigan, USA 1976-81.

# Inzidenz von Atemwegsinfekten

- Krankschreibungen (> 3 d) wegen Infekten der oberen Atemwege ca. 15 – 50 % / Jahr
- Pneumonie-Inzidenz ca. 1:100 bis 1:200
- 2x Pneumonie innerhalb von 3 Jahren 1:1000

# Risikofaktoren für Infekte der oberen Atemwege bei Erwachsenen

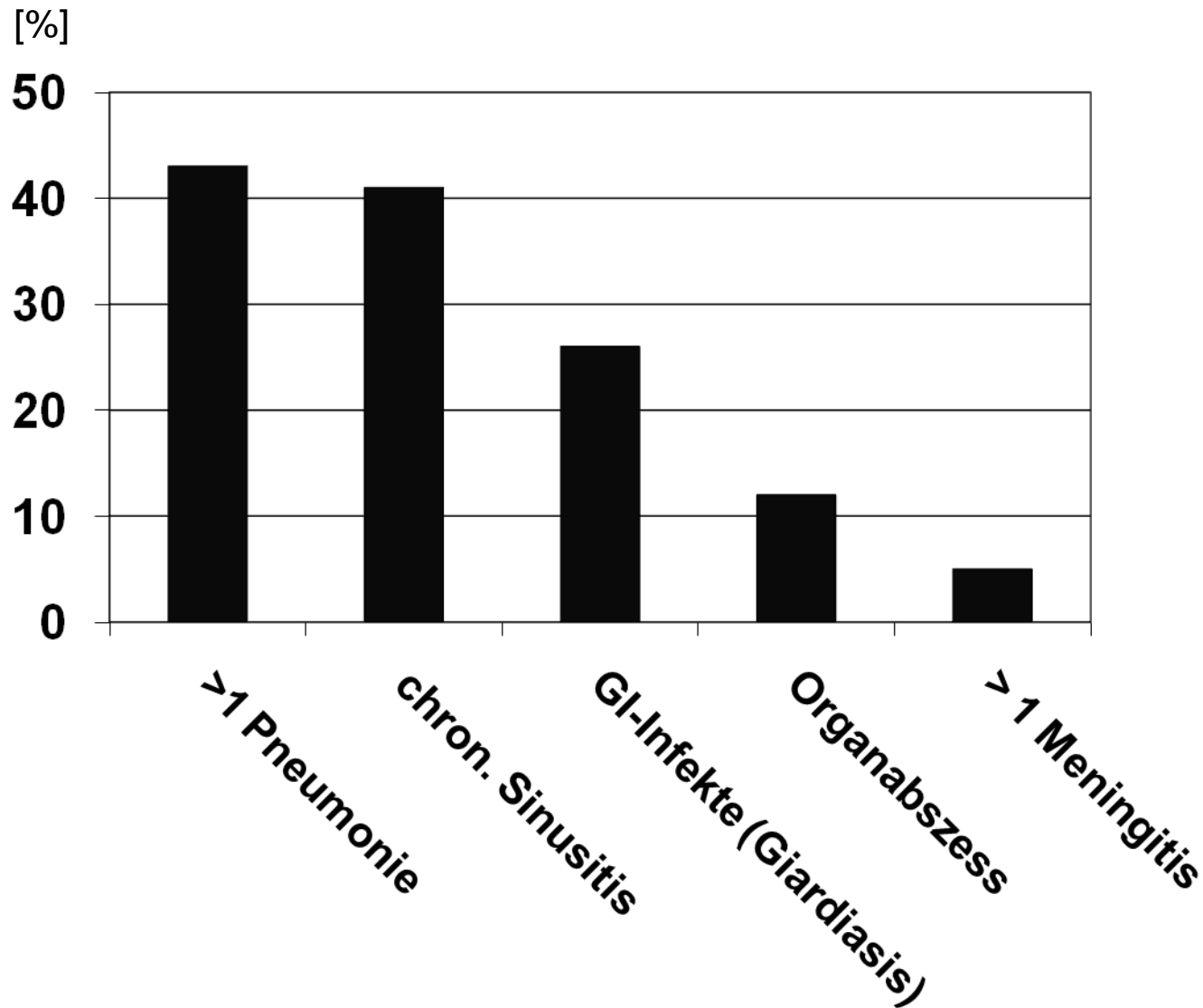
- Kontakt mit Erkrankten im Haushalt OR 2,3
- Kontakt mit Erkrankten außerhalb des Haushalts OR 3,5
- Kinder im Haushalt OR 1,4
- Klimaanlage OR 1,4

# Wie schwäche ich mein Immunsystem?

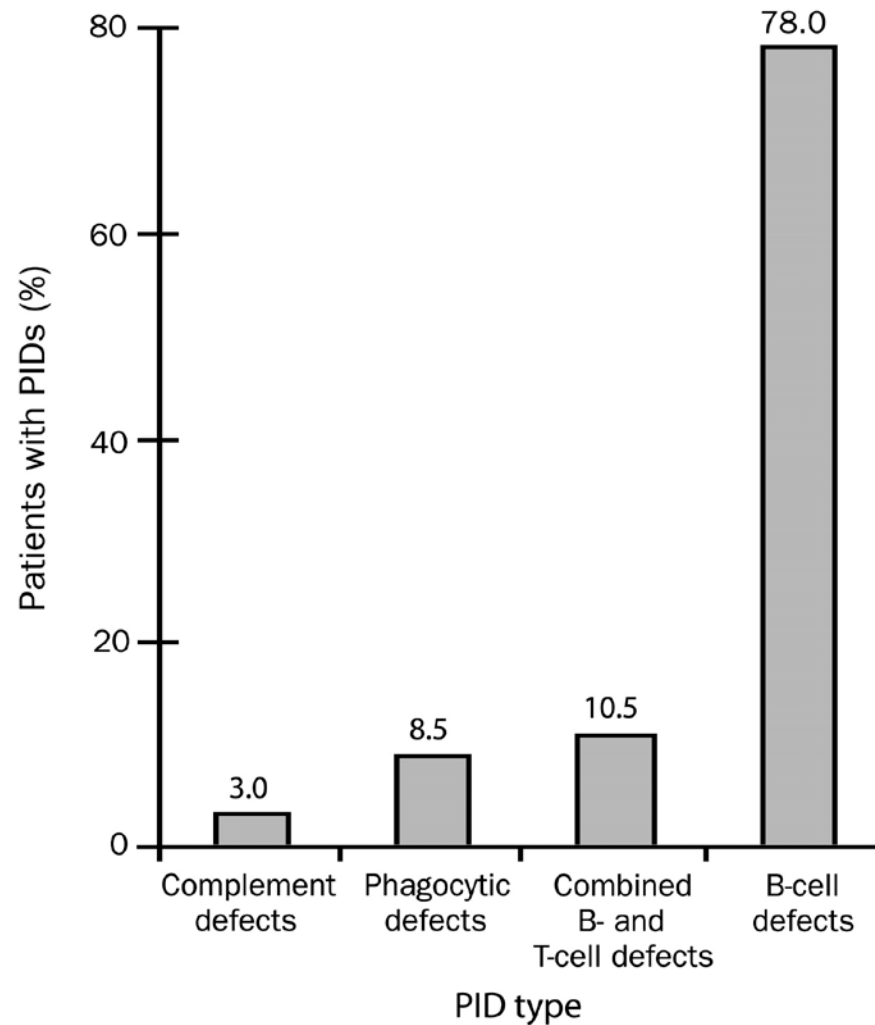


OR = 4,6

# Infekte als Erstmanifestation eines PID



**Overall percentage distribution of various types of primary immunodeficiency diseases (PIDs) in an Olmsted County, Minnesota, cohort from 1976 through 2006.**



Joshi A Y et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:16-22

# 6 Warnzeichen für Immundefekte bei Erwachsenen

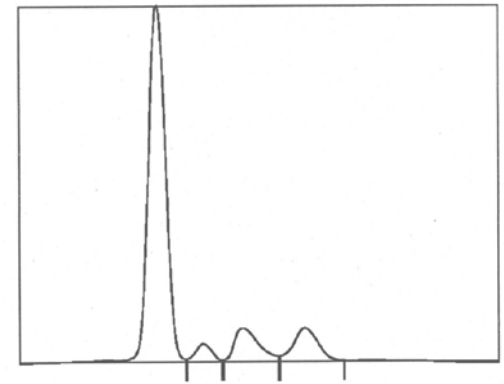
1. Mindestens vier Infektionen (Otitis, Bronchitis, Sinusitis, Pneumonie), die mit Antibiotika behandelt werden mußten, innerhalb eines Jahres
2. Rezidivierende Infektionen oder eine Infektion mit dem Bedarf einer verlängerten Antibiotikatherapie
3. Mindestens zwei schwere bakterielle Infektionen (Osteomyelitis, Meningitis, Septikämie, Gewebsentzündung)
4. Mindestens zwei radiologisch nachgewiesene Pneumonien innerhalb von 3 Jahren
5. Infektion mit ungewöhnlicher Lokalisation oder mit ungewöhnlichem Erreger
6. Primärer Immundefekt in der Familie



# Basislabor



- Diff-Blutbild
- IgG, IgA, IgM, IgE



# DD der Hypogammaglobulinämie

- Medikamente  
Carbamazepin, Steroide  
Gold, Phenytoin,  
Sulfasalazin etc
- Infektionen  
HIV, kongenital Röteln  
+ CMV
- Malignome  
Lymphom,  
Plasmozytom
- Eiweißverlustsyndrome  
nephrot. Syndrom,  
schwere Verbrennung,  
enteraler Verlust
- Genetische  
Erkrankungen  
CVID, XLA, Hyper-  
IgM-Syndrom, IgA-  
Mangel, IgG-Sub-  
klassenmangel, Ataxia  
telangiectasia, SCID

# Erweitertes Basislabor

- S-Elektrophorese
- Immunfixation, Bence-Jones-Protein
- Urinstatus
- HIV-Test
- CH50

# Spezialdiagnostik



- Durchflußzytometrie (T- und B-Zellen)
- IgG-Subklassen
- Großer Immunstatus
- Impf-Antikörper (Tetanus, Pneumokokken)
- KM-Punktion

# Immun-Labor unserer Patientin

IgG 4,1 g/l, IgA < 0,2 g/l, IgM < 0,2 g/l

Keine Antikörper gegen Tetanustoxoid

Keine Antikörper gegen Pneumokokken-Vakzine

Immunphänotypisierung:

CD4+ T-Zellen 450/ $\mu$ l

CD8+ T-Zellen 720/ $\mu$ l

NK-Zellen 310/ $\mu$ l

B-Zellen 180/ $\mu$ l

# Variabler Immundefekt (CVID): Kriterien

- IgG-Verminderung und zusätzlich IgA- und/oder IgM-Verminderung
- Krankheitsbeginn im Alter von mindestens 2 Jahren
- Fehlende Isohämagglutinine und/oder schlechtes Ansprechen auf Impfungen

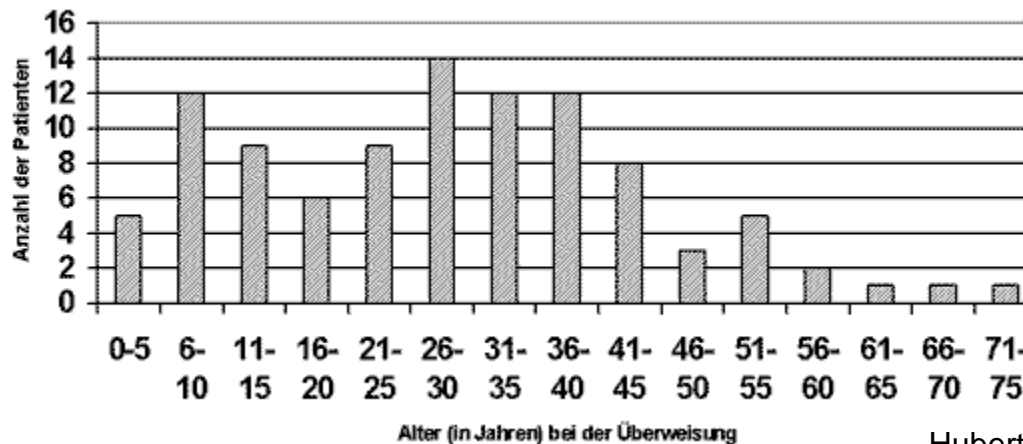
DDs ausschließen

# Prävalenzen von humoralen Immundefekten

- CVID ca. 1:25.000
- Hyper-IgM-Syndrom ca. 3:1.000.000
- IgG-Subklassenmangel ca. 1:10.000
- Agammaglobulinämie ca. 1:100.000
- Selektiver IgA-Mangel ca. 1:500

# CVID: Epidemiologie

- Prävalenz ca. 1:25.000
- Symptome meist in der 2. und 3. Lebensdekade (2 Altersgipfel)
- Familiäre Häufung

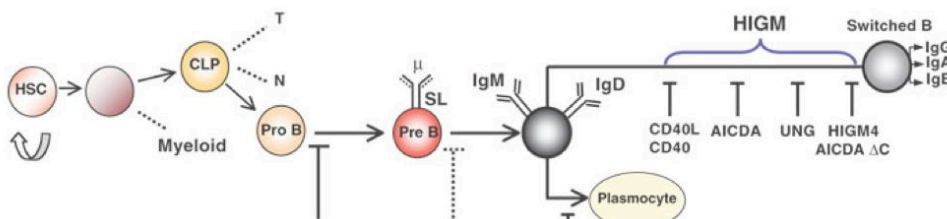


Hubert et al, [www.immundefekt.de](http://www.immundefekt.de)



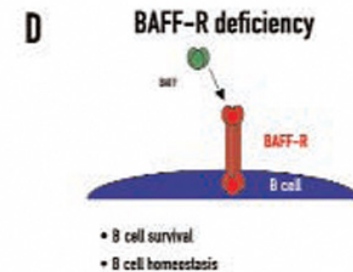
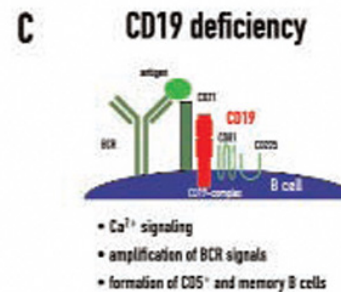
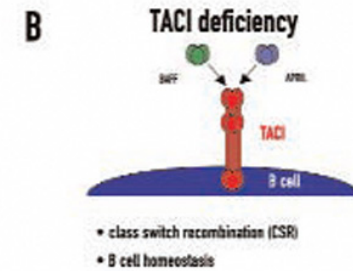
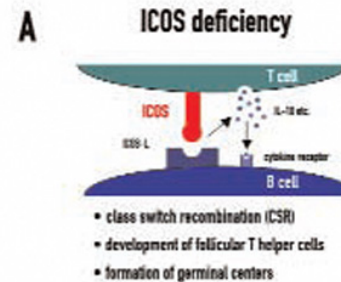
# CVID: Genetische Ursachen (Familienstudien)

## Primary B cell immunodeficiencies

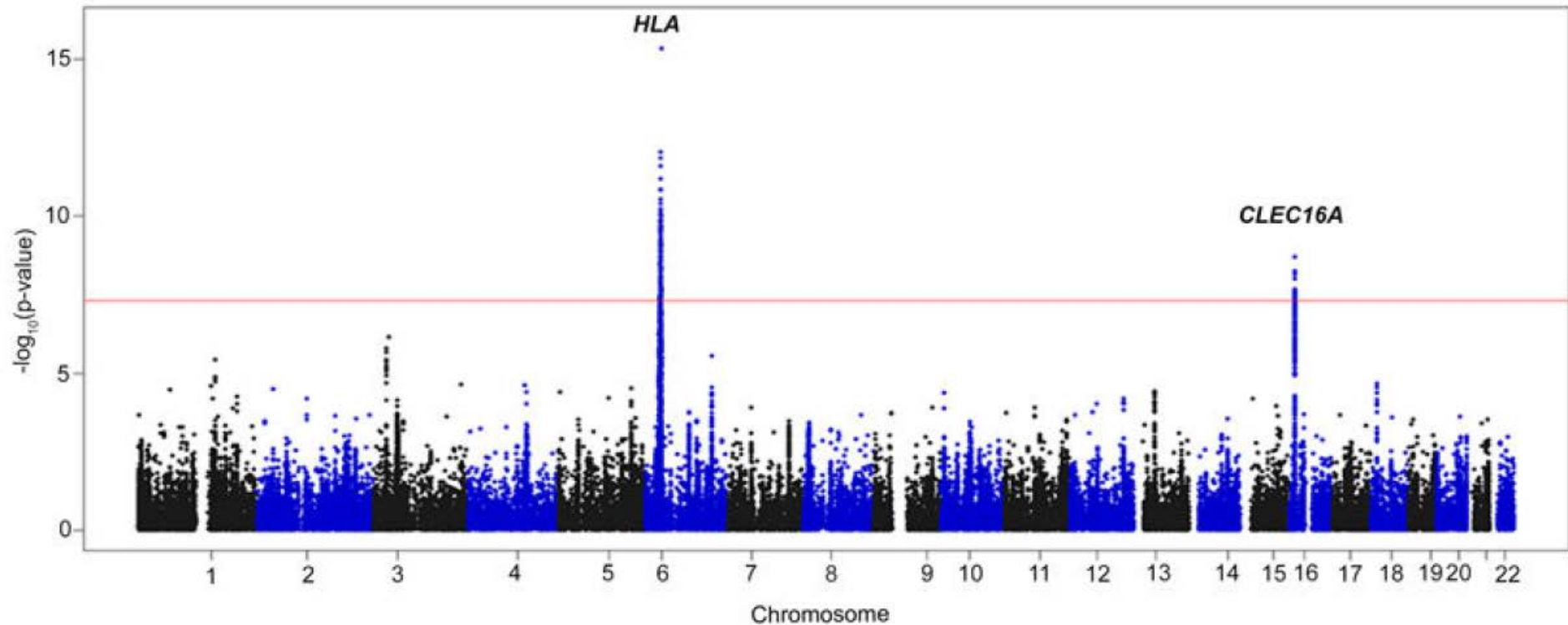


	A.R. Agammaglobulinemia $\mu$ , Ig $\alpha$ , $\lambda$ 5, BLNK	XLA BTK	CVID ICOS	CD40L CD40	AICDA	UNG	HIGM4 AICDA $\Delta$ C	Switched B IgG IgA IgE
Immunoglobulin production								
IgM	0	0 to low	low	N to high	N to high	N to high	N to high	
Mutated IgM	0	0 to low	low	low	0	biased	N	
IgG	0	0 to low	low	0	0	0 to low	0 to low	
IgA	0	0 to low	low	0 <sup>a</sup>	0	0	0 to low	

Fischer et al. Nat Immunol 5:23 (2004)



# Genomweite Suche nach Risikogenen



Li J, ..., Ellinghaus E. Nature Commun 2015;; 6:6804

# Prävalenz von Autoimmunerkrankungen bei COVID

<u>Auswertung MHH (90 Patienten)</u>		<u>International</u>
Autoimmunität	23 %	20-35 %
AIHA	6 %	ca. 5-15 %
ITP	8 %	ca. 5-15 %
Arthritis	11 %	ca. 5-15 %
Perniziöse Anämie	1 %	1-5 %
Myositis	1 %	0-4 %

# CVID: Spektrum der Erkrankungen

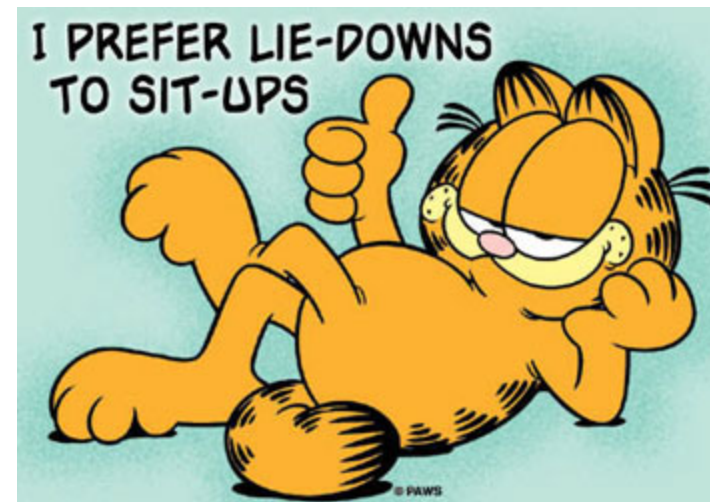
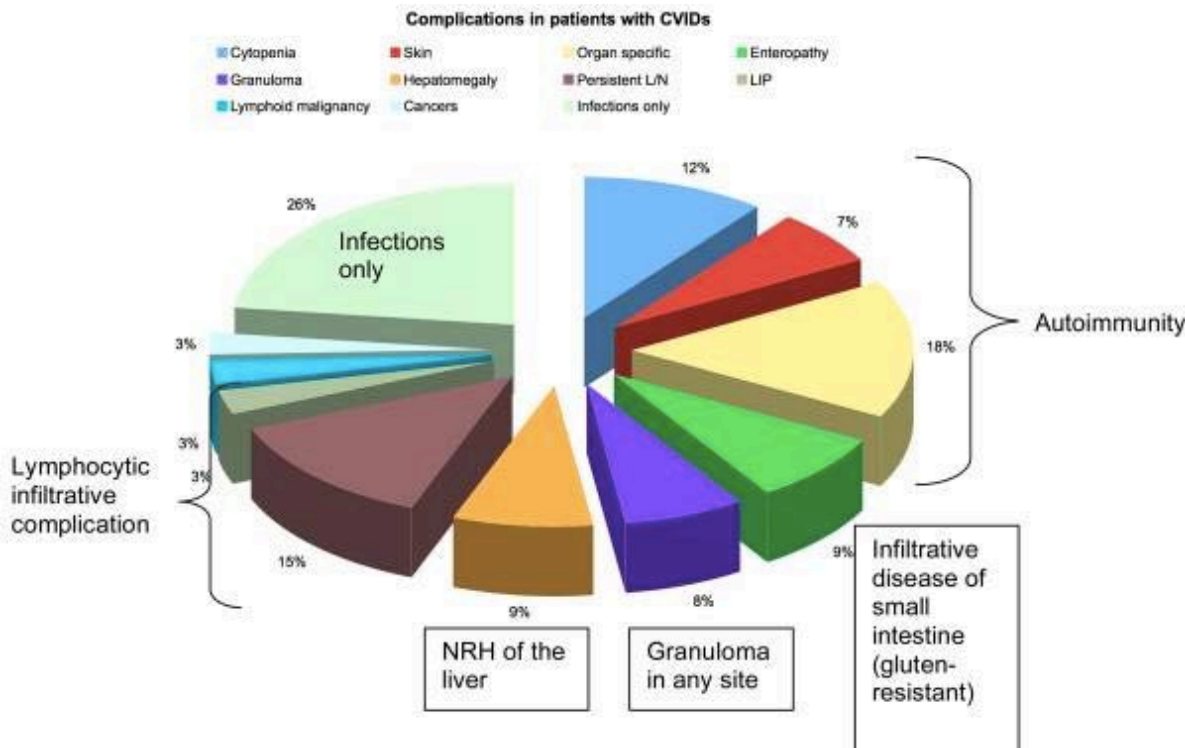
Wiederholte Infektionen	Pneumonie, Bronchitis, Sinusitis, Otitis (bis zu 100%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Giardiasis, nodulär lymphatische Hyperplasie (bis zu 50%)
Autoimmune Manifestationen	ITP, AIHA und andere (bis zu 30%)
Splenomegalie	(bis zu 30%)
Malignome	Lymphome, Magenkarzinom
Sarkoidose ähnliche Granulome	Ca. 15 %

# S2-Leitlinie

## „Diagnostik von primären Immundefekten“

Immundysregulation: „**GARFIELD**“

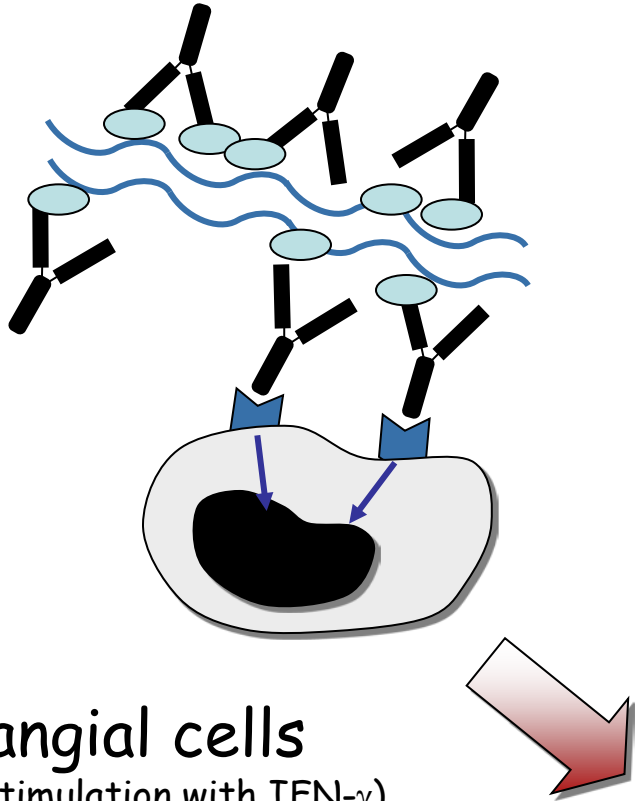
- **G**ranulome, **A**utoimmunität, rezidivierendes **F**ieber, ungewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, chronische **D**armentzündung



# Warum entwickelt ein Patient mit Immundefekt eine Autoimmunerkrankung?

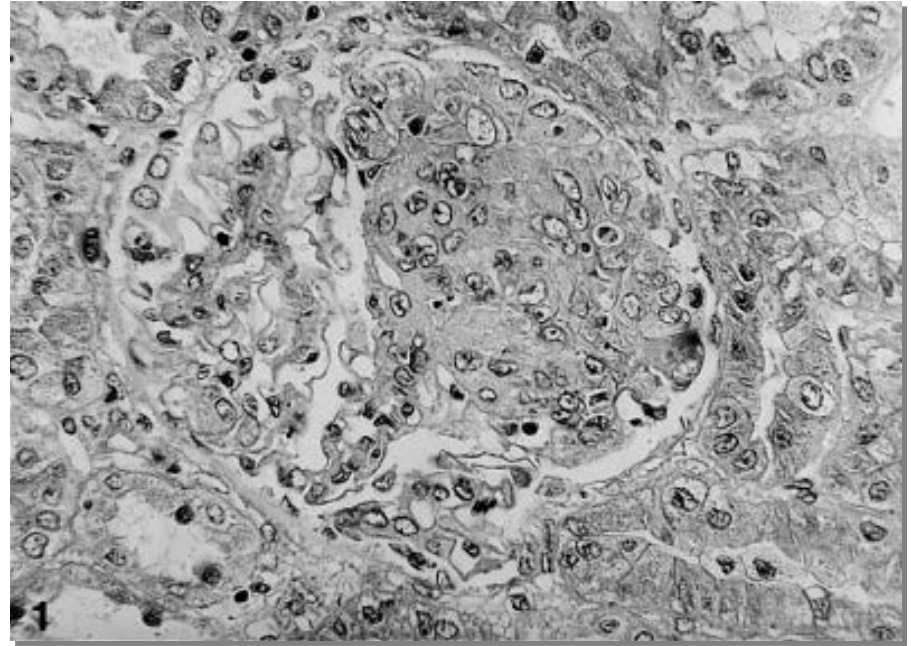
- Gemeinsame Risikogene (z.B. CLEC16a, Li J et al Nat Commun. 2015 Apr 20;6:6804).
- Fehlen von schützenden „natürlichen“ Antikörpern

# Pathogenese der SLE Glomerulonephritis



**Mesangial cells**  
(after stimulation with IFN- $\gamma$ )

Fc $\gamma$ R I, III

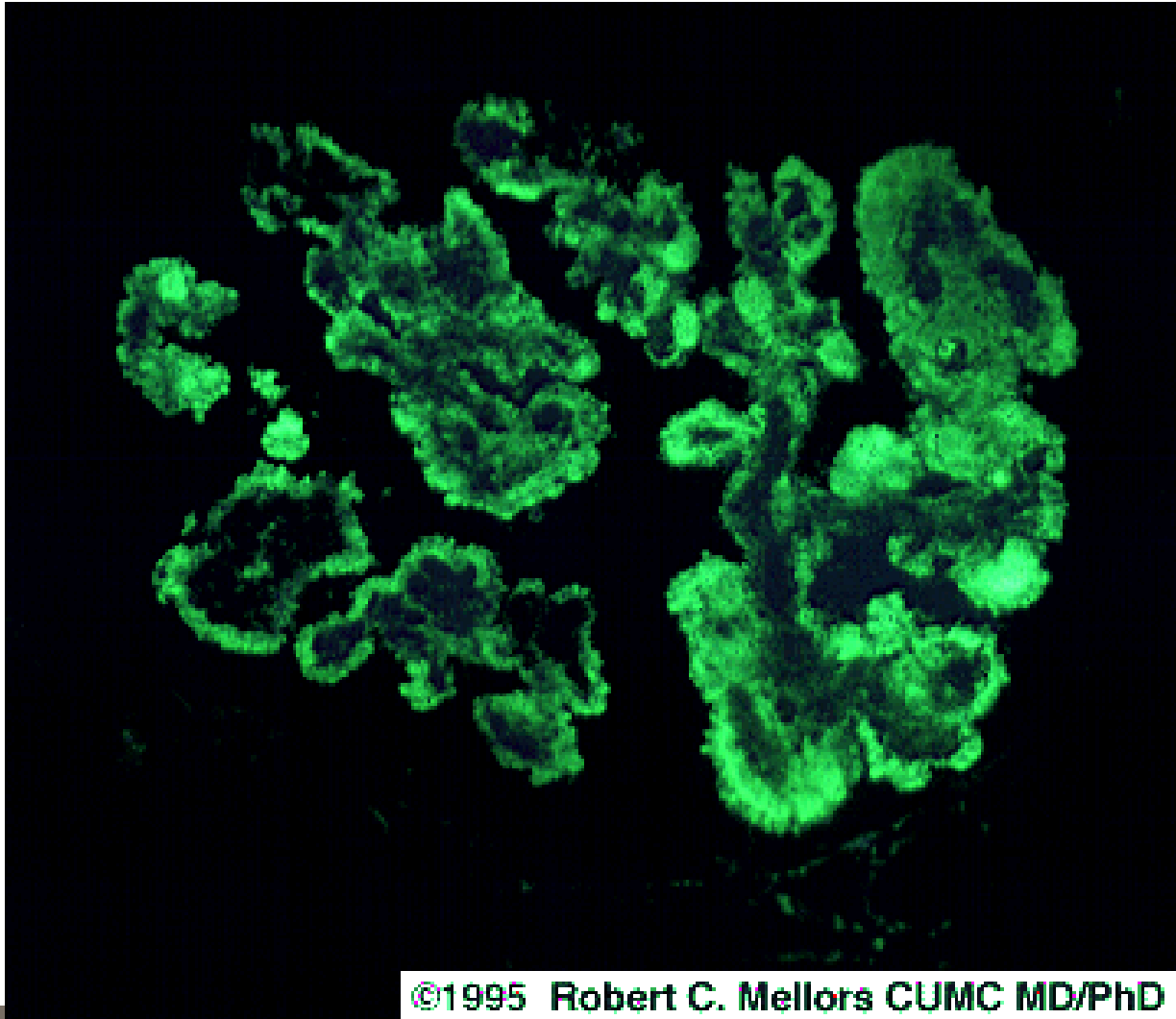


Najafi et al. *Kidney Intern.* 59:2156.

**Proliferation**  
**Cytokines**

- IL-1, IL-6
- MCP-1, M-CSF

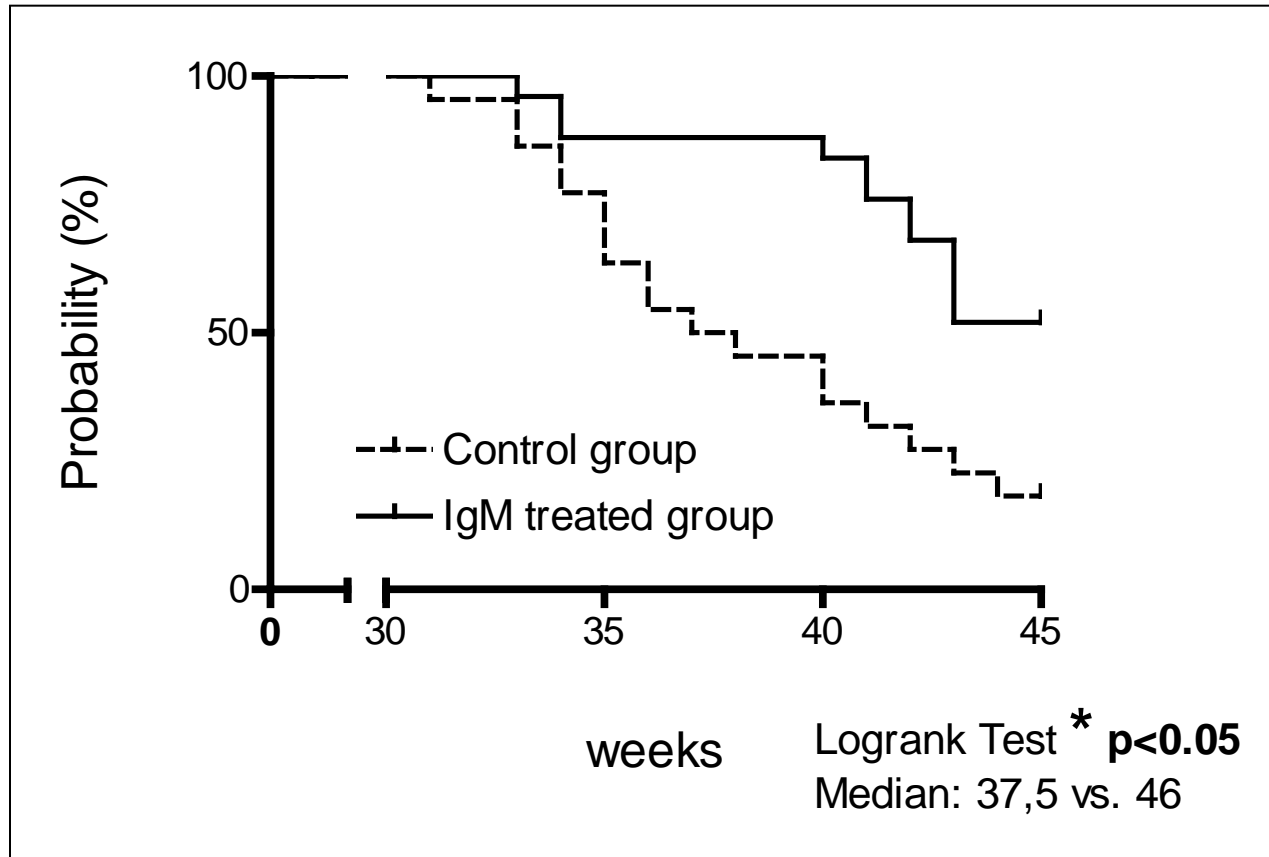
# Glomerulonephritis bei SLE: Nachweis von IgG und von dsDNA



©1995 Robert C. Mellors CUMC MD/PhD



# Behandlung der Glomerulonephritis mit IgM-Antikörpern gegen dsDNA



*Logrank Test: \*  $p < 0.05$   
Median: 37,5 vs. 46 weeks*

Werwitzke S, Trick D, Kamino K, Matthias T, Kniesch K, Schlegelberger B, Schmidt RE, Witte T. Arthritis Rheum. 2005; 52:3629-38.

# Warum entwickelt ein Patient mit Immundefekt eine Autoimmunerkrankung?

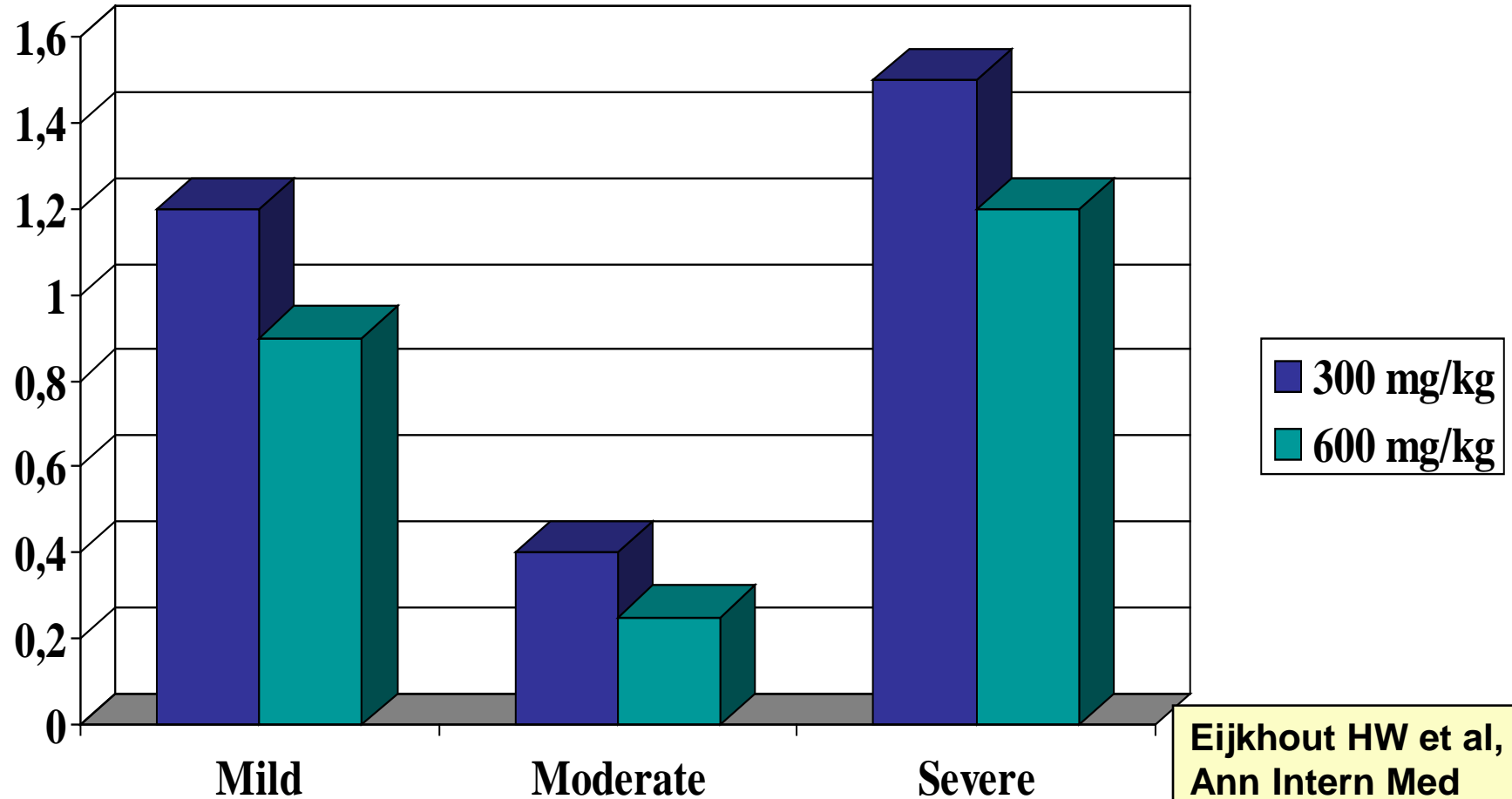
- Gemeinsame Risikogene (z.B. CLEC16a, Li J et al Nat Commun. 2015 Apr 20;6:6804).
- Fehlen von schützenden „natürlichen“ Antikörpern
- Fehlen von Komplementfaktoren („Müllabfuhr“)
- Bildung kreuzreaktiver Antikörper nach Infektionen
- Fehlen von regulatorischen T-Zellen
- Verändertes Mikrobiom?

# Immunglobulinsubstitution: Indikationen

- CVID, Hyper-IgM-Syndrom: Bei 2 schweren Infekten pro Jahr
- Morbus Bruton (X-linked Agammaglobulinemia: Sofort)

# Einfluss der Dosierung der Immunglobulin-substitution auf die Infektrate

Infektionen pro Patient und Jahr



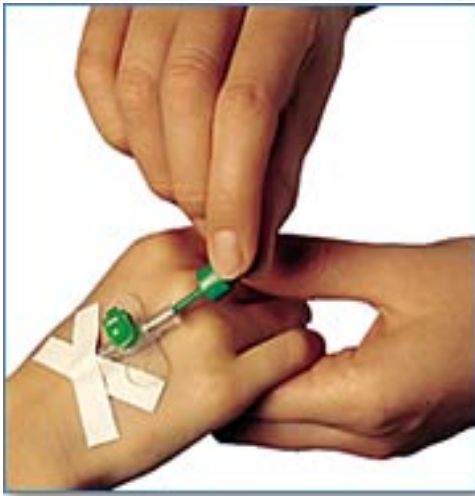
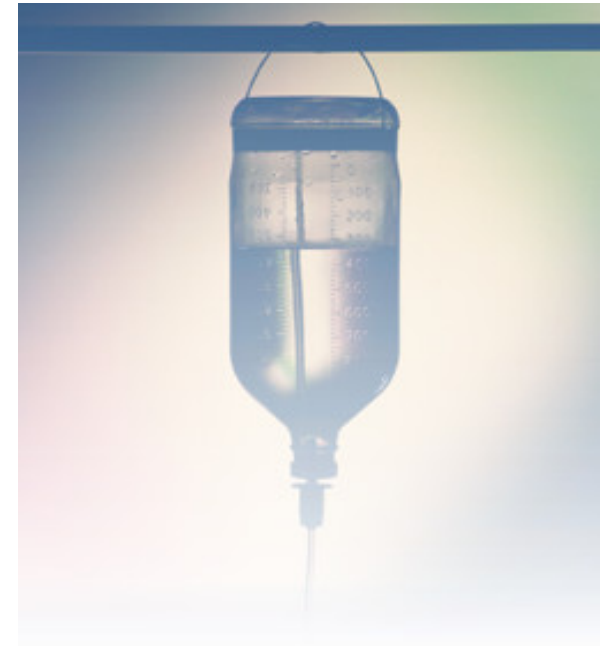
Eijkhout HW et al,  
Ann Intern Med  
2001

# Immunglobulinsubstitution: Dosierungsempfehlungen

- Initialdosis 0,4 - 0,8 g/kg KG
- Erhaltungsdosis 0,4 - 0,5 g/kg KG/Monat
- IgG-Konzentration > 6 g/l (bei Bronchiektasen höher)
- Infusion alle 3 - 4 Wochen oder als s.c. Applikation

Heiken H, Schmidt RE. DMW  
2003; 128:1665-9.

# I.v. Substitution: Die etablierte Applikation

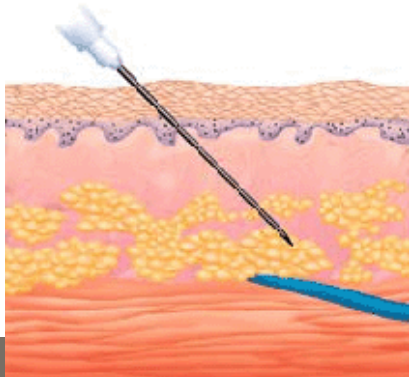


**Bedarf bei Erwachsenen:  
Alle 2 - 4 Wochen 10 - 20 g via  
peripheren venösen Katheter,  
Dauer 1- 6 Stunden**



# Die neue Alternative: s.c. Applikation

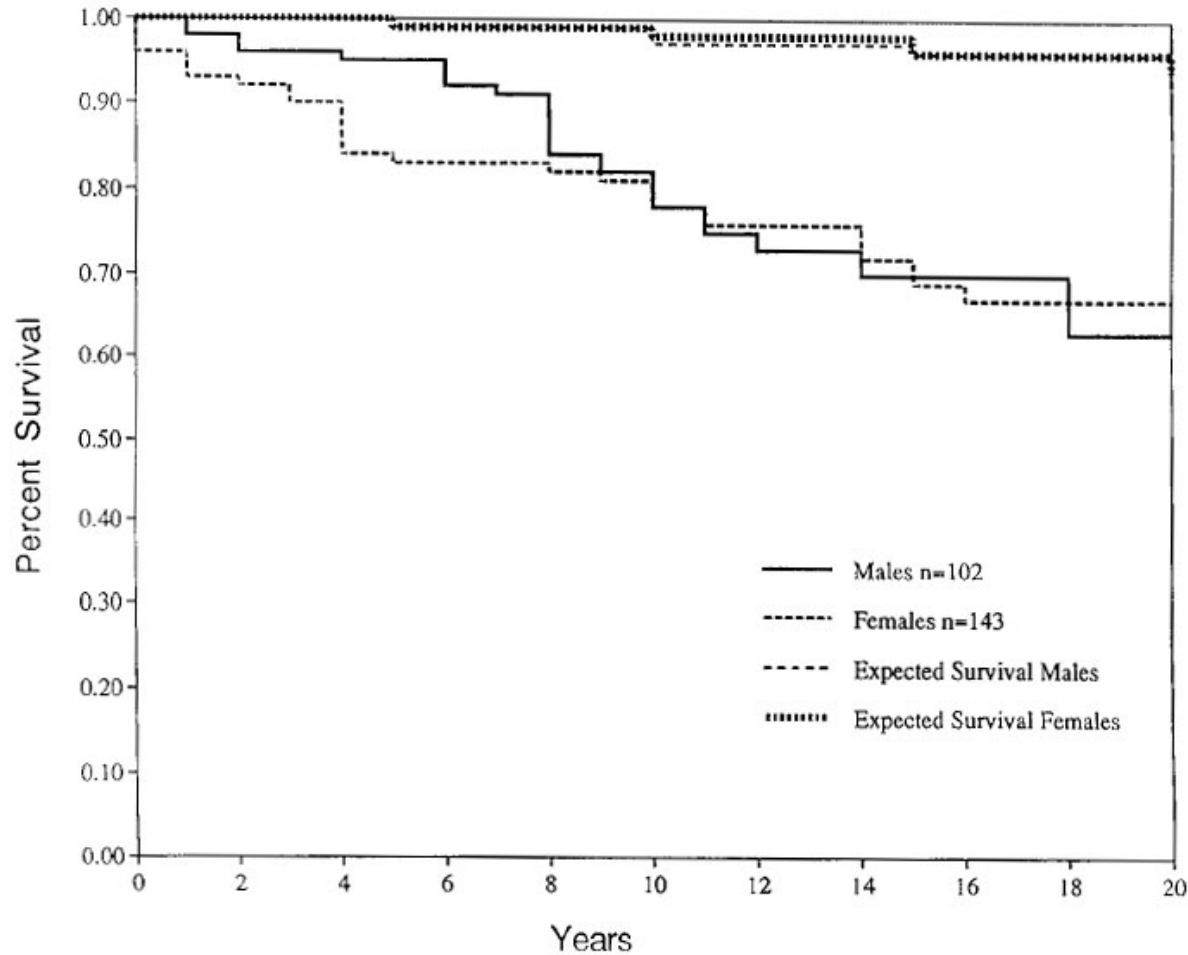
- Häusliche Therapie durch den Patienten.
- Applikation von 10 ml (1,6 g) Ig-Lösung via tragbare Pumpe in subcutanes Fettgewebe.



- **Bedarf: Alle 2 – 5 Tage**
- **Pro Infusion 30 – 60 min**



# CVID: Prognose



Cunningham-Rundles, Bodian C, 1999