



Defektes Immunsystem?
Starke Patientenorganisation!

Das fehlgeleitete Immunsystem
Ein Immundefekt?

Immundefekte – Wann daran denken und wie diagnostizieren?

Univ. Prof. Dr. med. Georg Pongratz

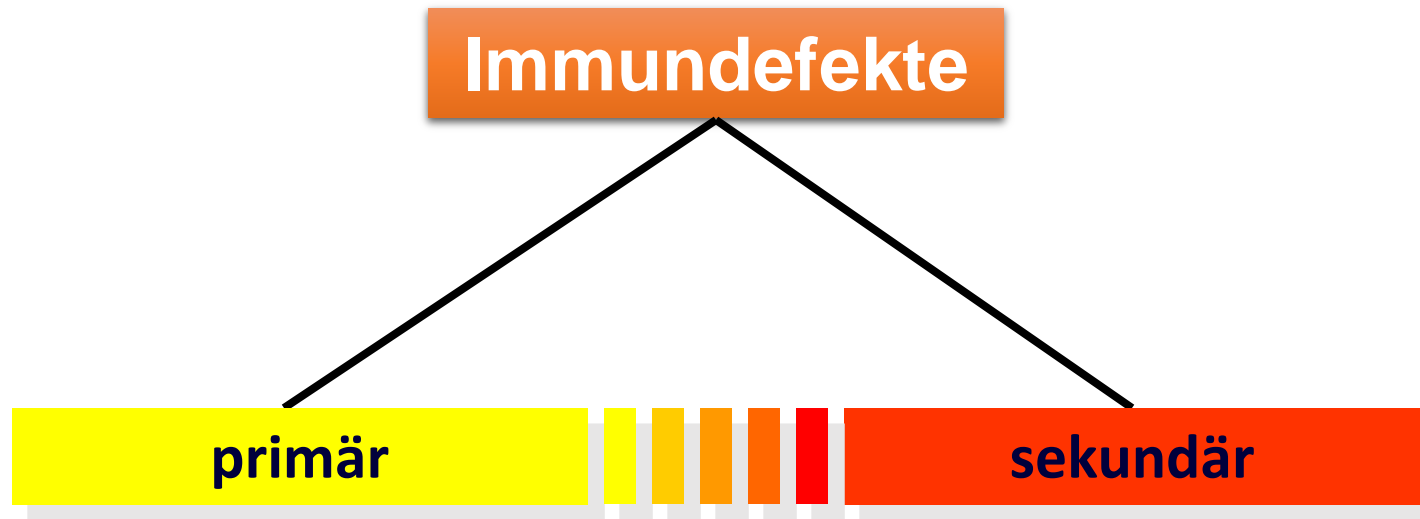
Poliklinik, Funktionsbereich & Hiller Forschungszentrum für Rheumatologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Rheumazentrum Rhein-Ruhr

17. November 2018, Regensburg



Deutsche Gesellschaft
für Rheumatologie e.V.





- genetische Veränderungen
- vererbt oder spontan
- meist frühe Manifestation
- viele subklinische Verläufe

- in Folge einer Erkrankung die (auch) das Immunsystem beeinträchtigt

Übersicht Immundefekte – Sekundäre Formen

- Malnutrition (Entzündung, Anorexie, OP, ...)
- metabolisch (Diabetes, Schwangerschaft, Cushing, Leberzirrhose, Urämie)
- hämatologisch (Leukämie, Plasmozytom, ...)
- infektiös (HIV)
- medikamentös (Steroide, andere Immunsuppressiva, Chemo)
- Eiweißverlust (Nephritis, Colitis, Verbrennungen, ...)
- sonstiges (z.B. Alter, Trauma, radioaktive Strahlung, UV-Licht, ...)

Übersicht primäre Immundefekte (PID)

IUIS-Klassifikation 2015

1. Immundefekte, die zelluläre und humorale Immunität betreffen
(SCID X, ADA Mangel)
2. Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Erscheinungen
(Hyper IgE Syndrom, WAS)
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
(z.B. IgA Mangel, CVID)
4. Erkrankungen mit Immundysregulation
(Hyper-IgD Syndrom, Chediak-Higashi-Syndrom)
5. Angeborene Defekte der Phagozytenzahl und/oder –funktion
(septische Granulomatose)
6. Defekte der intrinsischen oder natürlichen Immunität
(TLR3 Rezeptor Defizienz, IL12/23 Rezeptor Defizienz)
7. Autoinflammatorische Erkrankungen
(Familiäres Mittelmeerfieber, TRAPS)
8. Komplementdefekte
(C1q Defizienz, C4-Defizienz, C1-Esterase Mangel)
9. Phänokopien primärer Immundefekte
(anti-IL6, anti-IFN, anti-C1 Esterase)

>300 verschiedene Erkrankungen!

Primäre Immundefekte

European Society for Immunodeficiencies (ESID-Register 2014)

- ca. 600 000 Patienten in Europa
- 19355 davon diagnostiziert (3,2%)

Bild der
EU Flagge

Region	Europe		
Age group	Expected number of prevalent cases by age at diagnosis ^a	ESID registry	Registry coverage (%)
0-4	66,331	985	1.48 %
5-14	40,569	5,210	12.84 %
15-24	67,126	3,294	4.91 %
25-49	137,721	2,160	1.57 %
50-74	241,637	1,838	0.56 %
75+	84,631	1,838	0.56 %
Total	638,015	13,487	2.11 %

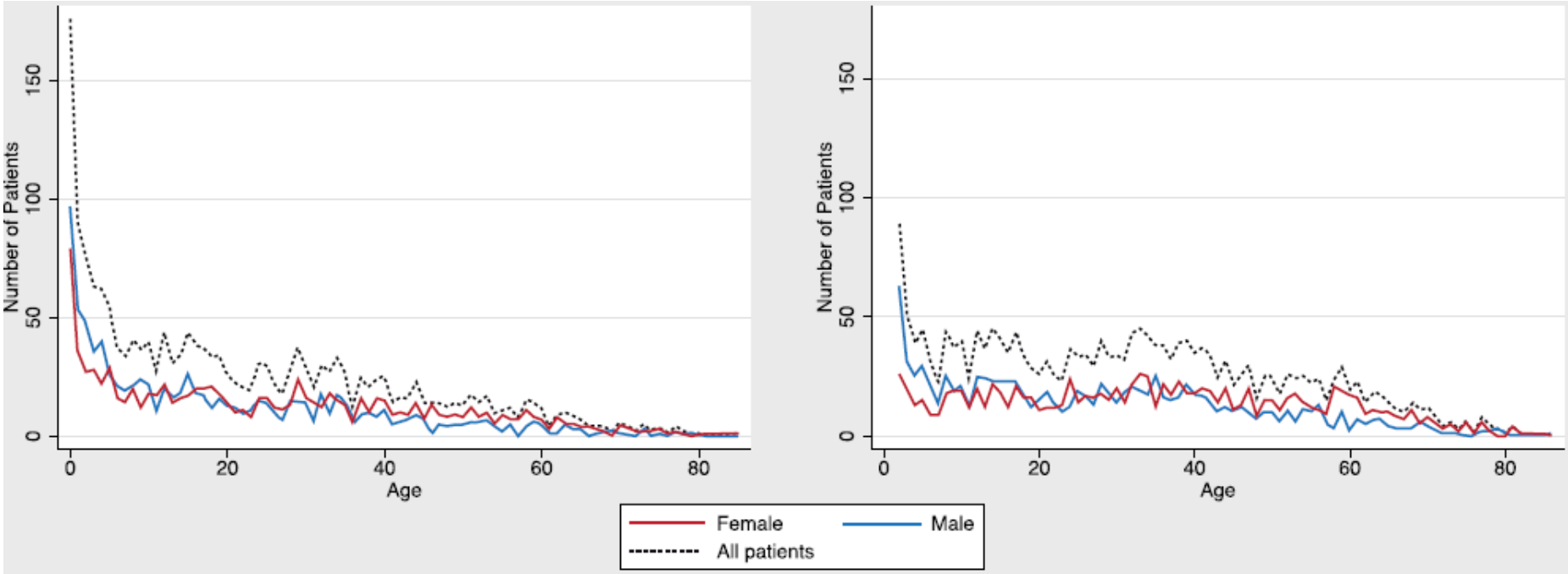
Bousfiha AA et al., *J Clin Immunol* (2013) 33:1-7

Primäre Immundefekte

Symptom



Diagnose



➡ 1,7% höhere Sterblichkeit pro Jahr Diagnoseverzögerung!

Primäre Immundefekte – S2k Leitlinie Diagnostik

publiziert bei:  **AWMF online**
 Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Reg.-Nr. 112-001
 Langversion

Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts
 aktueller Stand 10/2017

AWMF-Register Nr.	112-001	Klasse:	S2k
-------------------	---------	---------	-----

Leitlinie

„Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

- Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren
 Symptomen von primären Immundefekten –

Autoren: Susan Farmand¹, Ulrich Baumann², Horst von Bernuth³, Michael Borte⁴, Stephan Borte⁵, Kaan Boztug⁶, Elisabeth Förster-Waldl⁷, Karsten Franke⁸, Pirmin Habermehl⁹, Fabian Hauck¹⁰, Petra Kapaun¹¹, Gerd Klock¹², Johannes Liese¹³, Reinhard Marks¹⁴, Rainer Müller¹⁵, Tim Niehues¹⁶, Ulrich Sack¹⁷, Ilka Schulze¹⁸, Volker Schuster¹⁹, Klaus Schwarz²⁰, Harald Renz²¹, Klaus Warnatz²², Tobias Welte²³, Torsten Witte²⁴, Stephan Ehl²⁵

ELVIS

und

GARFIELD

Bild von Elvis

Bild von Garfield

Pathologische Infektanfälligkeit

Immundysregulation

ELVIS-Kriterien – Infekthäufigkeit im Vordergrund

- E** rreger (opportunistische Infektionen)
- L** okalisation (polytope, invasive, untypische)
- V** erlauf (AB schlecht wirksam, chronisch, rezidivierend)
- I** ntensität (Major- vs. Minorinfekte)
- S** umme (>8 Minorinfekte, >2 Majorinfekte/Jahr)

Minor-Infekte? Major-Infekte?

- **Minor:** Otitis media, Sinusitis, Bronchitis, oberflächliche Hautabszesse,...
- **Major:** Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis, invasive Abszesse, systemische Mykosen, ...
→ i.d.R. intravenöse Antibiose nötig

Primäre Immundefekte - Erregerspektrum

Erreger/PID	Komplement	Phagozytose	Antikörpermangel	Kombinierter Immundefekt z.B. SCID
Viren			Enteroviren	v.a. CMV, RSV, EBV, PIV 3
Protozoen			Gardia lamblia	Pneumozystis Toxoplasmen Cryptosporidien
Bakterien	Wie Ak Mangel	Staph. aureus Pseudomonas Nocardien Salmonellen	Pneumokokken Hämophilus Pseudomonas Neisserien Mycoplasmen	Wie Ak Mangel + Salmonellen Listerien
Mykobakterien		atypische + BCG		atypische + BCG
Pilze		Candida Aspergillus		Candida Aspergillus Cryptococcus Histoplasmen

Primäre Immundefekte – Immundysregulation im Vordergrund

GARFIELD-Kriterien – Immundysregulation im Vordergrund

G ranulome
A utoimmunität (-inflammation)
R ezidivierendes **Fl**eber
E kzeme
L ymphome
D armentzündung

+ Allergie + X:

DOCK8-Defizienz, WAS, IPEX-Syndrom, DiGeorge Syndrom,
Antikörpermangelkrankungen, CVID

➔ Kardinalsymptom: rezidivierendes Fieber

Autoinflammation

Mutation, die zur dysregulierten Produktion von proinflammatorischen Mediatoren, meist durch Zellen der angeborenen Immunität führt

Die vier wichtigsten Gruppen von autoinflammatorischen Erkrankungen

CAPS → Mutationen im Bereich des NLRP3 Inflammasom

Symptome: Fieber, Urtikaria, Konjunktivitis,
Gelenkbeschwerden, chronische Meningitis, Amyloidose

TRAPS → Mutationen im Bereich des TNFRSF1A (TNF-Rezeptor)

Symptome: 10Tages-Fieber, Arthralgie, Myalgie, Bauchschmerz

HIDS → Mutationen im Bereich des MVK (Mevalonatkinase)

Symptome: 3-7Tages-Fieber, Lymphadenopathie, Bauchschmerz,
Arthralgie, maculopapuläres Exanthem. Bei MA auch
Wachstumsretardierung, Ataxie und kognitives Defizit

FMF → Mutationen im Bereich des MEFV (Pyrin)

Symptome: 1-3 Tages Fieber, Bauchschmerz, Arthralgie, Erysipel-
ähnliches Exanthem der unteren Extremität

Kontinuum immunvermittelter Erkrankungen

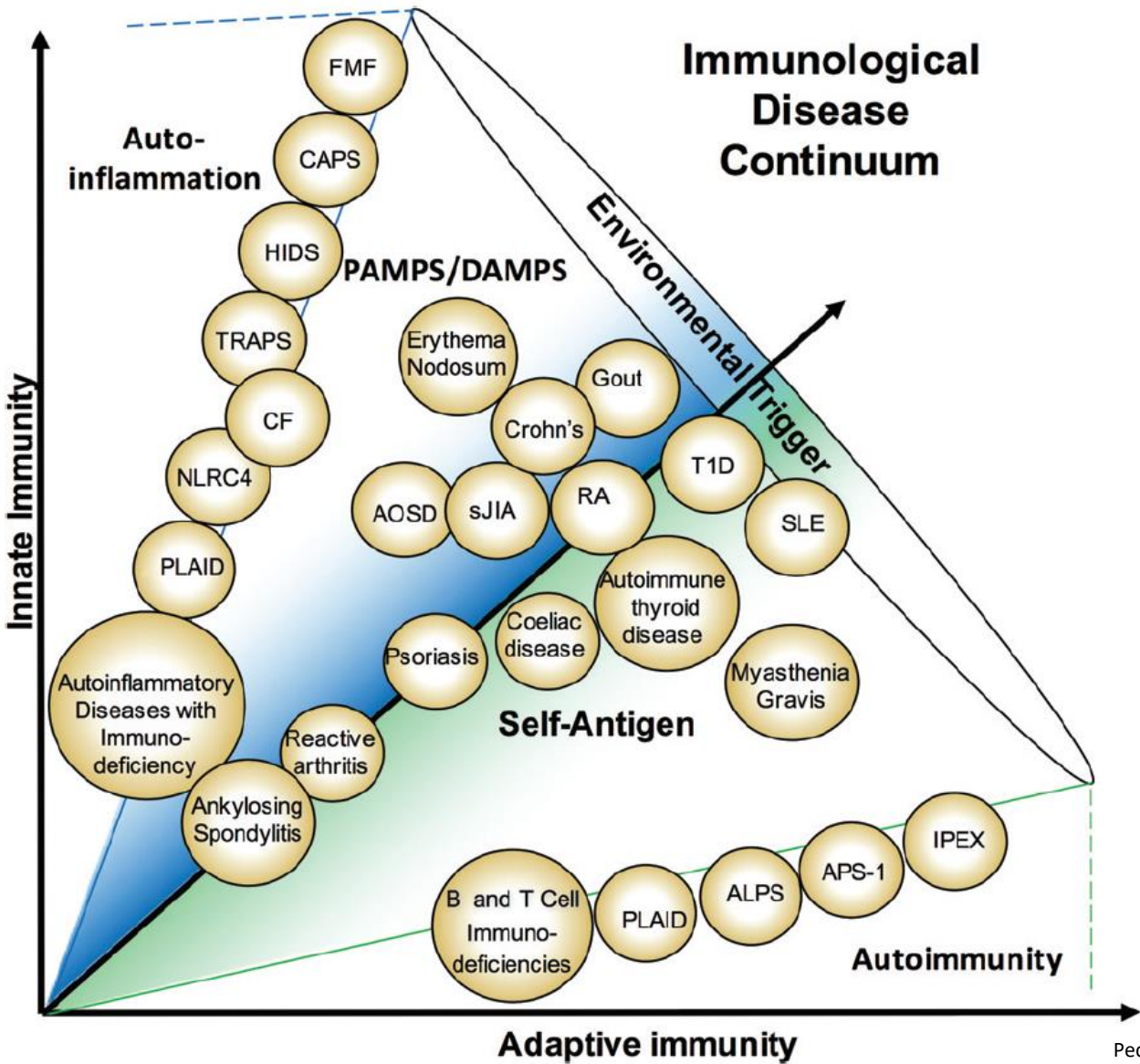
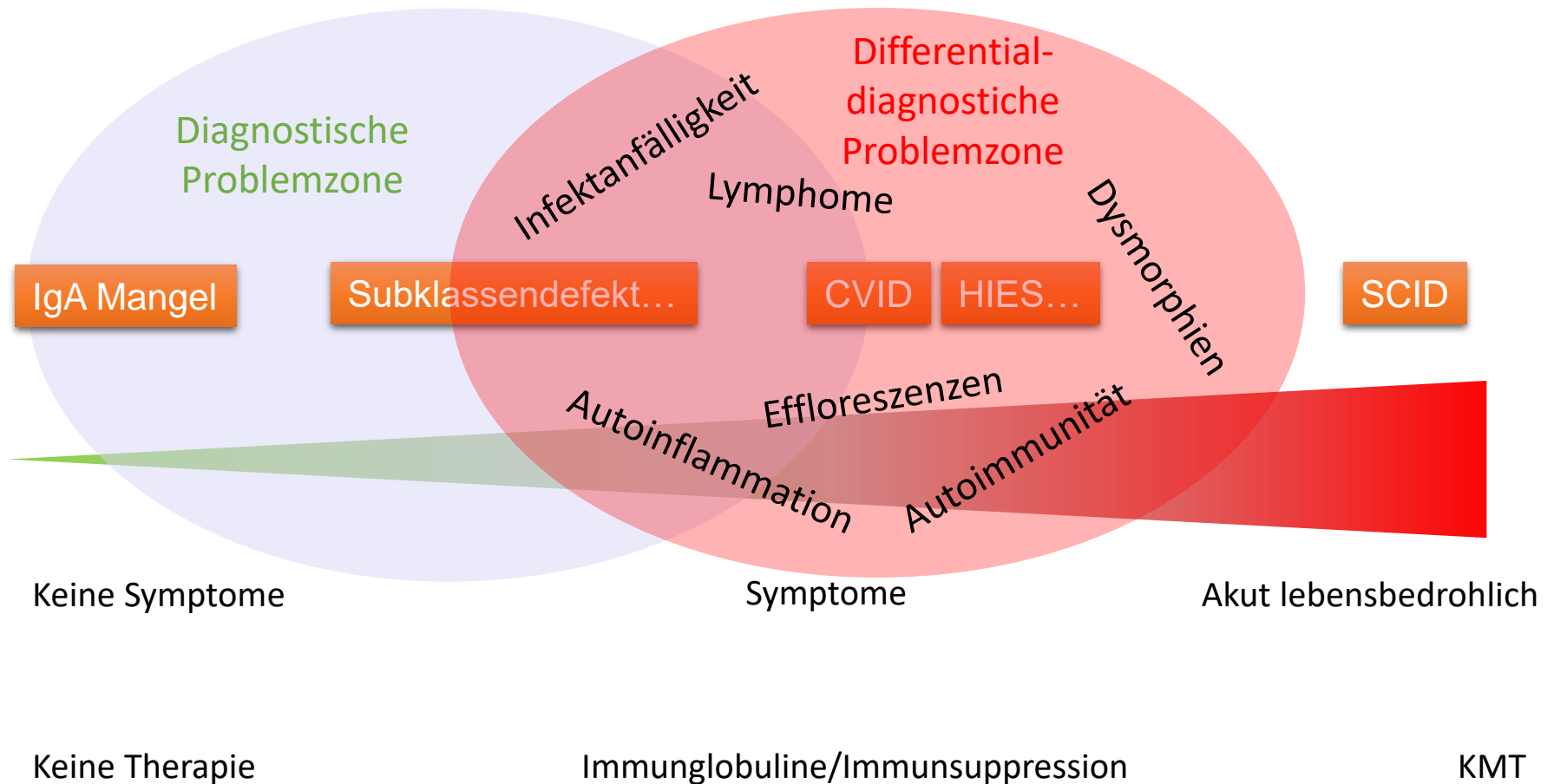


Tabelle 2: Auswahl möglicher Symptome bei primärer Immundefizienz

Autoimmunität / Fieber	Defizienz: MHC I, ADA, STAT5b, CD25, Ca++Kanal, Isotypenmangel (mind. 2), CVID, WAS, Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie), chronische mukokutane Kandidose, Syndrome mit Autoimmunität (ALPS, APECED, IPEX, Defizienz: CD25, CD95, CD95 Ligand, Caspase10, Caspase8, N-Ras), familiäres Mittelmeerfieber, TRAPS, Hyper IgD, familiäres Kälte Autoinflammationssyndrom, NOMID, PAPA, Blau Syndrom, Majeed Syndrom, DIRA, Komplementdefekte (C1q, C1r, C1s, C2 und C4-8, MASP2)
(schwere) bakterielle Infekte	Defizienz: IRAK4, MyD88, STAT1, IL-12-Rezeptor β 1Kette, IL12p40, INF- γ Rezeptor I und II, DOCK8, Isotypenmangel (alle + B-Zell Magel), CVID, WAS, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität, PMS2 Defizienz), Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Comel-Netherton Syndrom, Hyper-IgE Syndrome (AD und AR HIES), Dyskeratosis congenita, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Lymphoproliferative Syndrome, Anhidrotische ektodermale Dysplasie, Komplementdefekte (C3, C5-9, I, D, Properdin, MBP, MASP2, Ficolin3 Defizienz)
Hautauffälligkeiten	Defizienz: Winged helix, Ca++ Kanal, P14, STAT5b, Omenn Syndrom, WAS, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität, PMS2 Defizienz), Comel-Netherton Syndrom, Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Immundefizienz mit Hyper-IgE (HIES), Hermansky-Pudlak), Lymphoproliferative Syndrome, Leukozytenadhäsionsdefizienz Typ I, Anhidrotische ektodermale Dysplasie, TRAPS, Muckle-Wells Syndrom, familiäres Mittelmeerfieber, Blau Syndrom, Majeed Syndrom
Dysmorphie/Mikrozephalie	DNA Reperaturdefekte (Ligase IV Defekt, Nijmegen, Bloom, PMS2 Defizienz), Thymus Defekt (DiGeorge Anomalie), Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie), Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Dyskeratosis congenita, familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose, Blau Syndrom
Lymphoproliferation/ Splenomegalie	Defizienz: PNP, Omenn Syndrom, CVID, WAS, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität, PMS2 Defizienz), Nijmegen, Bloom), hepatische Venookklusion, Syndrome mit Autoimmunität (ALPS, APECED, IPEX, Defizienz: CD25, CD95, CD95 Ligand, Caspase10, Caspase8, N-Ras)
GI-, Nieren-, Leberauffälligkeiten	Defizienzen: CD25, CD95, CD95 Ligand, Caspase10, Caspase8, N-Ras, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität), Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie), hepatische Venookklusion, Syndrome mit Autoimmunität (ALPS, APECED, IPEX, Defizienz: CD25, CD95, CD95 Ligand, Caspase10, Caspase8, N-Ras), Glykogenspeicherkrankheit Typ Ib, Komplementdefekte (Faktor I, H, Cd46)
Neurologische Auffälligkeiten	Defizienz: STAT1, IL-12-Rezeptor β 1Kette, IL12p40, INF- γ Rezeptor I und II, DOCK8, WAS, Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Hyper-IgE Syndrome (AR HIES), Anhidrotische ektodermale Dysplasie, WHIM Syndrom, Epidermodysplasia verruciformis, Herpes simplex Enzephalitis, Komplementdefekte (Faktor I, H, Cd46)
Lymphoproliferation/ Splenomegalie	Defizienz: PNP, Omenn Syndrom, CVID, WAS, DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität, PMS2 Defizienz), Nijmegen, Bloom, PMS2 Defizienz), Immundefizienz mit Hyper-IgE (HIES), Hermansky-Pudlak), Lymphoproliferative Syndrome, Syndrome mit Autoimmunität (Defizienz: N-Ras), Muckle-Wells Syndrom
(schwere) bakterielle Infekte	Defizienz: IRAK4, MyD88, STAT1, IL-12-Rezeptor β 1Kette, IL12p40, INF- γ Rezeptor I und II, DOCK8, WAS, Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Hyper-IgE Syndrome (AR HIES), Anhidrotische ektodermale Dysplasie, WHIM Syndrom, Epidermodysplasia verruciformis, Herpes simplex Enzephalitis, Komplementdefekte (Faktor I, H, Cd46)
opportunistische Infektionen	Defizienz: STAT1, IL-12-Rezeptor β 1Kette, IL12p40, INF- γ Rezeptor I und II, CD40, Isotypenmangel (mind.2), DNA Reperaturdefekte (Zentromeren Instabilität), hepatische Venookklusion
Knorpel/ Knochenauffälligkeiten	Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), Schwachmann-Diamond Syndrom, Immun-ossäre Dsplasien (Knorpel-Haar Hypoplasie, Schimke Syndrom), Majeed Syndrom, DIRA
Pilzinfektionen	Immun-ossäre Dsplasien (Schimke Syndrom), Hyper-IgE Syndrome (AD und AR HIES), chronische mukokutane Kandidose, Syndrome mit Autoimmunität (APECED)
Zahnauffälligkeiten	Leukozytenadhäsionsdefizienz Typ I, Hyper-IgE Syndrome (AD HIES), juvenile Periodontitis, Papillon-Lefevre Syndrom, Komplementdefekte (Paroxysmale nocturnale Hämoglobinurie, Defizienz: Cd59, CD46, Faktor H, I)
Hämolyse	Komplementdefekte (Paroxysmale nocturnale Hämoglobinurie, Defizienz: Cd59, CD46, Faktor H, I)
Atopie/Allergie	Defizienz: DOCK8, Comel-Netherton Syndrom, C1 Esterase Inhibitor Mangel
asymptomatisch	Isotyp oder Leichtkettendefizienz, spez. AK Defizienz, transienter Isotypenmangel

Komplexität der Symptomatik und niedrige Prävalenz machen die Diagnose so schwer!

Probleme bei Diagnosestellung



Die Warnzeichen - Zusammenfassung

Kernempfehlung 5: Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei V.a. primären Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden.		
	Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektionsanfälligkeit „ ELVIS “ E rreger, L okalisation, V erlauf, I ntensität, S umme	
2.	Immundysregulation „ GARFIELD “ G ranulome, A utoimmunität, R ezidivierende F ieber, ungewöhnliche E kzeme, L ymphoproliferation, chronische D armentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)	
5.	Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	
6.	Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte	

CAVE: Lediglich auf Expertenmeinung basierend! Prospektive Studien fehlen. Lediglich als Hilfestellung zur klinischen Meinungsbildung.

Aber.... Die Diagnostik ist eigentlich ganz einfach...

Zelluläre Immunität

**biochemische
Immunität**



spezifisch

Immunglobuline

Komplementsystem

Komplementfaktoren

Blutbild und man. Diff. BB

angeboren

Mac

Sinnvolle immunologische Diagnostik bei V.a. PID

- BB, man. Diff.BB
- Immunglobuline + (IgG Subklassen nur bei IgA Mangel)
- Identifikation 80% der Defekte im Erwachsenenalter
- Identifikation 50% der Defekte im Kindesalter
- weiterführende Diagnostik nach Verdachtsdiagnose (sollte vom Spezialisten durchgeführt werden)
- sinnvoll: Versuch der Erregerisolation (CAVE: Serologie)

Weiterführende immunologische Diagnostik

LABOR

- IgG Subklassendifferenzierung
- Leukozytendifferenzierung (FACS)
- CH50 Test (testet klassischen Komplementpfad)

FUNKTIONSTESTS

- delayed-type hypersensitivity test (DTH)
- Bestimmung spez. Antikörper nach Impfung
- Proliferationsassays
- Dihydrorhodamin (DHR) Test (Radikalenbildung)

MOLEKULARBIOLOGIE

- genetische Analysen (Mutationen, Aberrationen, ...)

Antikörpermangel Syndrome

IgG

- Einteilung in Mangel

Bild
 von
 IgG

- aller Isotypen (X-linked Agammaglobulinämie)
- mind. 2 Isotypen (z.B. IgG und IgA oder IgM → CVID)
- einzelne Isotypen, Leichtketten (sel. IgA Mangel)
- spez. Antikörper (z.B. Polysaccharid Aks)

Vererbung: 13 AR, 2 XL, 1 AD, 2 spontan, 5 variabel

IgM

Bild
 von
 IgM

Primäre Immundefekte – Antikörpermangelsyndrome

Selektiver IgA-Mangel

- Prävalenz: 1:500
- Gendefekt meist unbekannt, Vererbung: variabel
- meist keine Symptome
- evtl. Autoimmunerkrankungen (Sprue, SLE, RA, DM, Thyroiditis)
- evtl. GI Symptome (Sprue, CED, Diarrhoe)
- dtl. erniedrigtes IgA bei Personen >4Jahren
- keine Substitution nötig, IVIG (mit IgA) kontraindiziert
- Therapie der Begleiterkrankungen im Vordergrund
- CAVE: Übergang in CVID 30.-40LJ

Primäre Immundefekte - Antikörpermangelsyndrome

CVID

(Common variable immunodeficiency Syndrome)

- IgG < 5 g/L (7-16), IgA stark reduziert oder fehlend, 80% zeigen IgM Mangel
- Erwachsenen Alter, meist 2-3. Lebensjahrzehnt, ca. 1:10000 – 1:50000
- Erbgang: 80% sporadisch, Defekt: späte B-Zell Reifung, 90% ideopathisch
- rezidivierende bakterielle respiratorische und GI Infekte
- Autoimmunphänomene (z.B. **Autoimmun-Zytopenien**, Arthritis, Vitiligo, CED)
- Lymphoproliferation (z.B. Splenomegalie)
- CAVE: erhöhte Inzidenz von Malignomen (Lymphome, Magen-Ca)
- Therapie: Immunglobulinsubstitution

Primäre Immundefekte - Antikörpermangelsyndrome

CVID

(Common variable immunodeficiency Syndrome)

Empfohlene Verlaufskontrollen

- | | |
|------------------------|--------------------------------|
| • BB und man. Diff. BB | 3-6 Monate |
| • IgG (IgA, IgM) | immer vor Substitution |
| • Lufu + Diffusion | 12 Monate |
| • Rö Thx | 12- 24 Monate |
| • Sono Abd | 12 Monate, ggf. CT+KM oder MRT |
| • ÖGD | 24 Monate |

Primäre Immundefekte – erhöhte Immunglobuline!?

Hyper IgE Syndrom (HIES, Job Syndrom)

- Spontanmutation, autosomal dominant (STAT3)
- IgE > 2000 IU/ml
- „kalte“ Abszesse (Staphylokokken)
- Pilzinfektionen (Th17 Zellen defekt?)
- Ekzeme
- Bindegewebsstörung
(Skoliose, persistierende Milchzähne,
breite Nase, weiter Augenabstand)



Kwok JSY, HK J Paediatr 2006

Hyper IgD Syndrom (HIDS)

- ca. 160 Patienten weltweit
- Mevalonatkinase funktioniert nicht
- IgD > 100 IU/ml (+ IgA erhöht)
- Schub kann durch Impfung getriggert werden
- Lymphknotenschwellungen
- Fieberschübe (alle 4-6Wo, Dauer 3-5d)
- Arthralgien, GI-Symptomen, Exantheme



JPH Drenth, NEJM 2001

Prinzipien der Diagnostik – Take Home Message

- Daran denken! (Warnzeichen)
- Diagnose einer PID beruht immer auf einem **Symptomenkomplex** nicht auf Einzelsymptomen; ein **sekundärer Immundefekt muss ausgeschlossen sein**.
- **Immundefekt muss nicht im Vordergrund stehen** (z.B. neurologische Defizite bei DNA-Reperaturdefekten, AID bei ALPS, Lymphome)
- Basisdiagnostik: Erregerisolation, IgG, IgA, IgM, (IgD), BB, Diff.BB, CH50
- **Frühzeitige Überweisung zum Spezialisten**

PID goes DIGITAL



PID Phenotypical Diagnosis

horiyasoft Medical

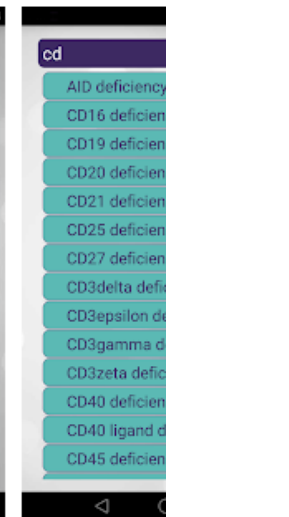
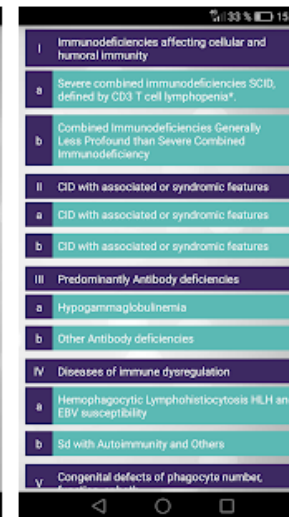
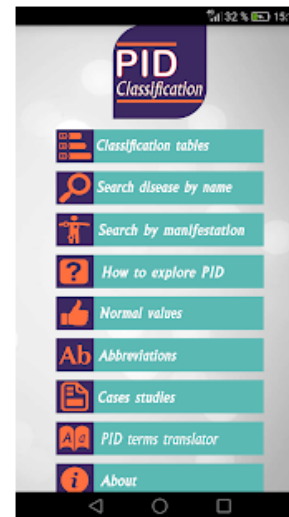
★★★★★ 29

USK: All ages

This app is compatible with all of your devices.

Add to Wishlist

Install



A classification tool for Primary Immunodeficiencies disorders diagnosis based on the IUIS classification (update 2015)

Source : · Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 201



www.find-id.net



www.dsai.de



www.immundefekt.de



www.uniklinik-freiburg.de/ci



www.info4pi.org

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!