

Allgemeine Impfregeln bei hereditärer Immunschwäche sind in Tab. 6 zusammengefasst.

### Impfungen

- **Lebendvirus-Vakzine können gegeben werden bei:**
  - mäßig schweren humoralen Defekten
  - IgA Defizienz (als selektiver Defekt)
  - IgG Subklassen Defekt
  - Common variable ID (CVID)
- **Lebendvirus-Vakzine kontraindiziert bei:**
  - schwereren Formen humoraler Immundefizienz
  - **den meisten Formen** zellvermittelter Immundefizienz
  - allenfalls nachgelagerte Impfung bei schwereren humoralen Defekten wenn intravenöses Ig (IVIg) verabreicht wird.
- **Impferfolgsüberprüfung erforderlich bei leichteren humoralen Defekten:**
  - IgG Subklassen Defekte
  - Common Variable Immunodeficiency (CVID)

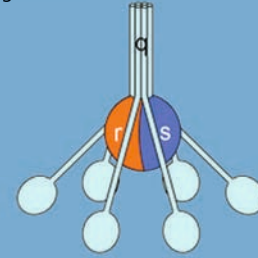
#### • Das hereditäre Angioödem

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist mit einer Prävalenz von 1/10.000 (mit wahrscheinlich erheblicher Dunkelziffer!) ein keineswegs seltener, autosomal dominant vererbter oder durch Neumutation generierter Defekt des Komplementsystems. Er ist Grundlage des idiopathischen QUINCKE-Ödems, welches nach Ausdehnung und Schweregrad (durch Beeinträchtigung der Atemwege) lebensbedrohlich verlaufen kann. Ursache ist eine gesteigerte Bradykinin-freisetzung durch eine pauschale Fehlsteuerung im Komplementsystem auf eine Vielzahl unspezifischer exogener und endogener (auch geringfügiger) Stimuli hin wie Traumata, Stress, medizinische Eingriffe, schwere körperliche Belastung, ACE-Hemmer oder Alkoholkonsum. Durch den Inhibitormangel des Komplementfaktors C1 (C1-INH) kommt es zu einer übermäßigen C1-Aktivierung unter Verbrauch der Komplementfaktoren C3 und C4. Es gibt drei (klinisch nicht unterscheidbare) Formen von HAE:

- ein genetisch bedingter C1-INH-Mangel liegt zu 85% vor (HAE I).
- in 15% besteht eine C1-INH-Dysfunktion trotz normaler C1-INH-Spiegel (HAE II)
- bei der seltenen X-chromosomal dominanten Form werden bei normalem C1-INH-Spiegel und normaler Funktion QUINCKE-Episoden durch exogene pharmakologische und endokrine Faktoren (vorzugsweise bei Frauen) ausgelöst (HAE III).

Das HAE folgt in vieler Hinsicht der sog. „1er-Daumenregel“:  
 C1-Inhibitor niedrig  
 C1q-Spiegel normal  
 11. Chromosome = Krankheitsträger  
 11 Jahre = Erstmanifestationsalter  
 11 Jahre durchschnittlicher klinischer Verlauf vor Stellung der Diagnose

Auch ein erworbenes Angioödem (AAE) kommt (sehr selten) vor - so bei Autoimmun-erkrankungen oder paraneoplastisch bei Malignomen - und ist dann auf C1-Autoantikörper zurückzuführen. Eine schematische Darstellung des C1-Komplementkomplexes mit den C1r bzw. C1s-Untereinheiten und C1q-Fortsätzen zeigt Abb. 1.



Beim hereditären HAE ist der C1q Spiegel normal. Erworbene Angioödeme (AAE) haben niedrige C1q und niedrige C4/C2-Spiegel

#### Welche diagnostischen Schritte sind zu empfehlen?

Die Diagnose der HAE ist essentiell eine Labordiagnose und umfasst nach Tab. 7 die Bestimmung der Komplementfraktionen C1, C2, C4 sowie des C1-Esteraseinhibitors (C1-INH) qualitativ und quantitativ.

| HAE     | C1- INH-Konzentration             | C1-INH -Aktivität    | C2,C4-Konzentration           |
|---------|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Typ I   | niedrig (Ref.-Ber.:1.18-1.32 g/l) | niedrig (Ref.: >60%) | niedrig (Ref.: 0.10-0.30 g/l) |
| Typ II  | normal                            | niedrig              | niedrig                       |
| Typ III | normal                            | normal               | normal                        |

- Therapie der HAE (und AAE)
- Man unterscheidet die Therapie der Anfälle, die Dauertherapie und die Kurzzeitprophylaxe
- Die Anfallstherapie erfolgt mit schwachen synthetischen Androgenen (Danazol®) 200-600 mg/die (leichte Anfälle) und humanem C1-INH Plasmakonzentrat 1000-1500 IE i.v. (Berinert®P) (schwere Anfälle). Antihistaminika, Adrenalin und Kortikosteroide sind nicht wirksam!
- In der Langzeittherapie (bei Anfällen > 1 x monatlich) versucht man mit Danazol die hepatische C1-INH-Syntheseleistung, bzw. durch wiederholte C1-INH-Injektionen den Spiegel zu verbessern. Bei Kindern und Frauen werden Antifibrinolytika bevorzugt.
- In der Kurzzeitprophylaxe (z.B. vor jeder zahnärztlichen Behandlung) werden 1500 IE C1-INH-Konzentrat verabreicht.
- Neuere Therapieansätze zielen auf eine Blockade sekundärer Bradykinineffekte an den Gefäßen durch Bradykininrezeptorenblocker. In Deutschland verfügbar ist hierzu Icatibant. Zugelassen sind inzwischen auch rekombinante C1-INH-Päparationen (Rhucin®)

Dr. W. Frank



A. Schwartzmann



#### Literatur:

##### Immundefizienz

- Schäffer AA, Pfannstiel J et al. Hum Gent (2006) 118:725-729
- Ozkan H, Atlihan F, genel F et al. J Invest Allergol Clin Invest (2005) 15:69-74
- Chong CY, Lee TL, Ho MHK et al. HK J Paediatr (2006) 11:205-209

##### Angioödem

- Reshef A, Leibovich I, Goren A IMAJ (2008) 10:850-855
- Cicardi M, Agostini H Hereditary angioedema N Engl J Med (1996) 334 :1666-7
- Frank MM hereditary angioedema J Allergy Clin Immunol (2008) 121 :S398-401



## Klinik Amsee GmbH

Geschäftsführerin: Dorothea Konrad  
 Ärztlicher Direktor: Dr. Wolfgang Frank  
 Amsee 6 – 17192 Waren (Müritz)  
 Tel.: +49 (0)3991 – 158 0  
 Fax: +49 (0)3991 – 158 427  
 Mail: info@klinikamsee.de

www.lungenklinikamsee.de

Ausgabe: Januar 2010



# R

## Report

### Primäre (hereditäre) Immundefizienz im Erwachsenenalter



Lungenklinik Amsee  
 Das moderne Gesundheitszentrum  
 für Lungen-, Bronchialerkrankungen, Schlafmedizin



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit unserer Reihe „Amsee-Report“ möchten wir Sie über aktuelle Entwicklungen der Pneumologie inklusive Randgebiete sowie über den fachlichen Diskurs bei Veranstaltungen der Lungenklinik zeitnah und anschaulich informieren. Die vorliegende, nunmehr 7. Ausgabe, ist den Ergebnissen unserer letzten Allergie- und immunologischen Konferenzen vom 18.11.09 und vom 21.1.10 in Zusammenarbeit mit dem Allergie-Zentrum der Charité, Berlin (Prof. Karl-Christian Bergmann) gewidmet mit dem Schwerpunkt „Primäre (hereditäre) Immundefizienz im Erwachsenenalter“. Bei diesem von Novartis unterstützten Expertengesprächen gaben, ausgehend von eindrucksvollen Fallbeobachtungen unserer Klinik, Frau Anna Schwartzmann und Chefarzt Dr. Wolfgang Frank (Amsee) eine Übersicht über ausgewählte hereditäre allergologisch-immunologische Krankheitsbilder. Im Mittelpunkt stand zum einen das Krankheitsbild des hereditären Angioödems, zum anderen die immunologischen Grundlagen der häufigsten und praktisch relevantesten hereditären Immundefekte.

## • Hintergrund

Sekundäre Immunsuppression etwa auf dem Boden von Langzeitsteroidmedikation, zytotoxischen und immunsuppressiven Therapien auch bei chronischen Erkrankungen und Diabetes mellitus ist ein internistisch geläufiges Problem. Demgegenüber finden die sicher ungleich selteneren primären Immundefekte zu wenig Beachtung, werden oft überhaupt übersehen oder ignoriert. Primäre (hereditäre) Immunstörungen gelten im Allgemeinen als Domäne von Spezialisten in der Pädiatrie und Immunologie, als extrem selten und zumeist frustriert behandelbar, was in einzelnen Fällen schwergradiger Defizienzen auch zutreffen mag. Indes sind leichtere Formen durchaus nicht selten und in der täglichen Praxis oft der eigentliche Hintergrund gravierender chronisch-rekurrierender, schwer behandelbarer Infekte bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen. Gelegentlich begegnet man ihnen aber auch bei älteren Patienten, mit zunehmendem Alter werden sie darüber hinaus auch als Prädisposition für Autoimmunerkrankungen und Malignome relevant. Die Kenntnis der häufigsten erblichen Immundefektsyndrome kann die gesamte Therapie, Prävention und Prognostik optimieren, oft ist eine kausale Therapie bzw. eine Substitutionsbehandlung aussichtsreich.

Angeborene Immundefekte können

- (1) lange asymptomatisch bleiben und sich erst im Erwachsenenalter manifestieren (adultonset) wie beim selektiven IgA-Mangel oder IgG-Subklassenmangel,
- (2) als verzögerte Manifestation primär pädiatrischer Krankheiten auftreten wie bei der chronischen Granulomatose oder
- (3) sich im Kindesalter manifestieren und im Erwachsenenalter persistieren wie beim Hyper-IgM-Syndrom und diversen Leukozytendefekten.

Immundefekte können nahezu jede Komponente des natürlichen (innate) und des adaptiven Immunsystems betreffen. Praktisch am bedeutendsten sind solche, die die B-Zell-Lymphopoese (Ak-Mangelsyndrome, relative Häufigkeit 50%) und die T-Zell-Lymphopoese (CD4-Helfer- und CD8-zytotoxische Zelldefekte, relat. Häufigkeit 10%) bzw. deren Kombinationen (relat. Häufigkeit 20%) betreffen. B-Zell- und Phagozytendefekte prädisponieren i. A. mehr zu bakteriellen und mykotischen, T-Zelldefekte zu viralen Infektionen. Ferner gilt: je frühzeitiger der Defekt in der jeweiligen Zelldifferenzierungssequenz (Lymphopoese) lokalisiert ist, desto ausgedehnter, schwergradiger und seltener ist das klinische Syndrom. Je später die Störung erfolgt, desto selektiver, leichter und häufiger sind die immunologischen Ausfälle. Eine weitere, relativ große Gruppe hereditärer Immunstörungen stellen die selektiven Leukozyten-(Phagozyten) defekte mit 20% dar. Im weiteren erfolgt eine Fokussierung auf die häufigsten und klinisch relevantesten Krankheitsbilder zwischen denen jedoch wegen genetischer Gemeinsamkeiten auch klinisch fließende Übergänge möglich sind.

## • IgA-Defizienz (IgAD)

Die Kennzeichen des IgAD sind in Tab. 1 zusammengefasst.

### Selektiver IGA-Mangel (IgAD)

- Selektiver IgA Mangel ist die häufigste primäre Immundefizienz mit einer Prävalenz von 1/500 to 1/1000 in der Bevölkerung.
- Die Ursache ist eine Mutation auf Chromosom 16q (D 16S518)
- Die meisten Patienten sind **asymptomatisch**
- Die Patienten haben Serum IgA-Spiegel **< 5 mg/dl** mit normalen Spiegeln anderer Immunglobulinklassen, normale Serum Ak responses, und normale zellvermittelte Immunität
- In ca. 20% zusätzlich IgG-Subklassenmangel
- Bis zu 50% der Patienten mit IgA-Mangel haben **chronische Otitis, Sinusitis, Pneumonie oder Diarrhöe** (IgA ist ein maßgebliches sekretorisches Immunglobulin der SH).
- **Anaphylaxie** nach Bluttransfusion ist möglich (Patienten können Ak gegen IgA haben und IgA ist in transfundiertem Blut enthalten!)
- Generell gehäuft **allergische Symptome** inklusive Urtikaria u. Asthma
- IgA-Mangel ist häufig mit Autoimmunerkrankungen assoziiert
- Das IgA-Mangelsyndrom kann **progredient zu CVID** verlaufen

Tab.1



## • IgG-Subklassendefekte (IgGSD)

Die Charakteristika von IgG-Subklassendefekten sind in Tab. 2 zusammengefasst.

### IgG-Subklassendefekte (IgGSD)

- **Mehrheitlich (zu > 50%) IgG<sub>4</sub>-Defekt**
- **Subklassendefekte solitär oder kombiniert mit IgG<sub>1,3</sub> in bis zu 50% bei chronisch rezidivierenden Infekten**
- **Leitinfektionen (Keime): H. influenzae, S. pneumoniae**
- **Zeichen chron. Lungenschädigung in 23% (Fibrose, Bronchiektasen, Atelektase, BOOP)**
- **Sinobronchiales Syndrom in 8-57%**
- **Bei Bronchiektasie Subklassendefekte in 6-48%**

Typische Muster von kombinierten IgAD und IgG-Subklassendefekten bei 20 Fällen zeigt Tab.3.

| Präsentation                 | Häufigkeit | n: IgAD u. IgGSD                                      |
|------------------------------|------------|---|
| <b>Infektion</b>             |            |   |
| Rezidiv. Pansinusitis        | 10/20      | 3x IgA, IgG <sub>1,2,3,4</sub> z.T. komb.             |
| Cervikalabszess              | 1/20       | IgG <sub>3</sub>                                      |
| Perianalabszess              | 1/20       | IgG <sub>3</sub>                                      |
| Rezidiv. Diarrhoe            | 1/20       | IgA   |
| <b>Allergie</b>              |            |   |
| Schweres Asthma              | 6/20       | 3x IgG <sub>1</sub> , IgG <sub>2,3,4</sub> z.T. komb. |
| Refraktäres Ekzem            | 2/20       | IgG <sub>1,2,4</sub> IgA+IgG <sub>2</sub>             |
| <b>Autoimmunität</b>         |            |   |
| Juvenile idiopath. Arthritis | 1/20       |   |
| Juvenile Dermatomyositis     | 1/20       | IgG <sub>2</sub> +IgG <sub>4</sub>                    |
| Purpura Schönlein-Henoch     | 1/20       | IgA<br>IgG <sub>2</sub>                               |

## • Common variable Immunodeficiency (CVID)

Die wichtigsten Kriterien für CVID sind in Tab. 4 angegeben.

### Tab.4 Common Variable Immunodeficiency (CVID/IgAD)

- Gruppe von Erkrankungen mit eingeschränkter oder defekter Antikörperproduktion
- Gen-locus CVID/IgA auf Chromosom 16q mutiert (D16S518)
- HLA-Haplotypenassoziation: HLA-A1, B8, DR3
- Betrifft gleichermaßen männliches und weibliches Geschlecht
- Manifestiert sich erstmals im Teenager- und Adoleszentenalter nach unspezifischem exogenem Triggerereignis
- Grundlage der variablen Ig-Defizienz inklusive IgA (daher der Name "variable") ist unklar, es besteht aber ein gemeinsamer genetischer **background**
- Patienten sind empfänglich für Infektionen aber auch für Autoimmunerkrankungen, Lymphome u. andere Malignome.
- Prävalenz: 1/10.000 bis 1/50.000
- Substitutionstherapie mit Ig i.v.: 400-500 mg/kg/Monat

## Welche Untersuchungen zur Aufdeckung eines hereditären Immundefekts sind bei entsprechendem Verdacht sinnvoll?

Als „gehäufte“ Infektionen werden in diesem Zusammenhang > 6 obere Atemwegsinfekte und > 3 tiefe Atemwegs- bzw. pleuropulmonale Infektionen pro Jahr definiert.

Ein umfassendes screening-Programm erweitert auf das Gesamtspektrum (inklusive hier nicht dargestellter weiterer seltener) immunologischer Defekte wird in Tab. 5 vorgestellt.

|  |
|--|
| • <b>Antikörper-vermittelte Immunität</b>  |
| □ Protein-Elektrophorese   |
| □ Quantitative Immunglobulin-Spiegel: IgG, IgM, IgA  |
| □ B-Zell Quantifizierung mit monoklonalen Ak (Flowzytometrie).   |
| • <b>Zell-vermittelte Immunität</b>  |
| □ Leukozyten count mit Differential-BB.  |
| □ Gesamt T-Zellen (CD3), T-Zell-Subpopulationen (CD4, CD8) durch Flowzytometrie                              |
| □ Zytotoxische Zellfunktion.   |
| □ Verzögerte Immunität im Hauttest   |
| • <b>Phagozytenaktivität</b>   |
| □ Leukozyten count mit differentieller PMN-Zählung und Morphologie.  |
| □ Nitroblau Tetrazolium (NBT).   |
| □ Flowzytometrie für die quantitative intrazelluläre zytotoxische Aktivität.                                 |
| • <b>Komplementfunktion</b>  |
| Totales haemolytisches Komplement (CH <sub>50</sub> -assay) zur Erfassung der lytischen Komplementaktivität. |

## • Management und Strategien bei hereditären Immundefekten

Das Management zielt, wann immer möglich, auf eine „reparative“ Therapie, die bei humoralen Defekten in der Regel eine intravenöse Substitutionstherapie (IVIg) beinhaltet. Die Präparate weisen bei einem IgG-Anteil von mindestens 96% eine den physiologischen Verhältnissen angenäherte IgG-Subklassenverteilung auf (z.B. IgG1 > 56.9%, IgG2 > 26.6%, IgG3 > 3.4% IgG4 > 1.7%). Im allgemeinen werden 0.2 – 0.4 g/kg KG alle drei bis vier Wochen appliziert. IgA ist allerdings nicht substituierbar, weil kommerzielle Präparate kaum IgA enthalten, injiziertes IgA den physiologischen Schleimhautstandort nicht erreicht, nicht zuletzt aber auch wegen der Gefahr anaphylaktischer Reaktionen. Die Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation ist indiziert bei schweren zellulären Immundefekten. Neben supportiven Maßnahmen im Sinne der bedarfsabhängigen Therapie mit Antibiotika, Antirheumatika und Steroiden spielt die Prävention eine wichtige Rolle, wobei neben den Basisimpfungen auch saisonale Impfungen (Pneumokokken-, Influenza-Vakzine) im Zentrum stehen.