

Häufige Infektionen – Fehler im System?

Ursachenforschung und Behandlungsmöglichkeiten

Infektionen im Kindesalter – was ist zu tun ?

Übersicht

- Was ist normal ?
- Besonderheiten im Kindesalter
- Fehlbildungen und Systemerkrankungen mit Neigung zu rezidivierenden (monotopen) Infektionen
 - „System noch unerprobt“
- Erworbene Zustände mit erhöhter Infektanfälligkeit
 - lokal begünstigende Faktoren
 - sekundäre Immundefekte
- Wann also Verdacht auf Primären Immundefekt (PID) ?
- Diagnostisches Vorgehen

Besonderheiten im Kindesalter

- normale Infektanfälligkeit im Kindesalter bedingt durch

anatomische Besonderheiten

physiologische Besonderheiten

immunologische Besonderheiten

Immunologische Besonderheiten

- diaplazentare Übertragung mütterlicher Ak um die 30 SSW, fehlender/eingeschränkter Nestschutz bei unreifen FG
- „physiologische“ Infektanfälligkeit im Säuglings- und Kleinkindesalter durch Unreife/Unerfahrenheit des Immunsystems
- Unvermögen des Kleinkindes Kohlenhydrat-spezifische Antikörper zu bilden - somit Toleranz gegen Polysaccharid-Kapsel (z.B. Haemophilus influenzae , Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae und andere)

Folgen dieser Besonderheiten

- Invasive Infektionen durch kapselbildende Bakterien (Meningitis, Epiglottitis, Sepsis)
- Otitis media / Bronchitis (im Kindesalter sind sechs bis acht Infekte der oberen Luftwege pro Jahr nicht aussergewöhnlich)
- Sinusitis (in erster Linie Siebbeinzellen, Sinus sphenoidalis nicht vor dem 6 LJ, Sinus frontalis nicht vor dem 10 LJ betroffen)
- stenosierende Laryngitis / Laryngotracheitis
- Pneumonie (lobär/diffus)
- Exsikkose / Dehydratation, Elektrolytentgleisungen

Angeborene Ursachen für rezidivierenden (monotope) Infektionen

- umschriebene anatomische Fehlbildungen, z.B.
 - Ösophagotracheale Fistel
 - Bronchialfehlbildungen
 - Bronchusstenosen, Bronchusmalazie, Bronchogene Zyste
 - Lungensequester
 - Neuroporus
 - Fehlbildungen der ableitenden Harnwegen
 - VUR, Ureterabgangsstenose, Urethralklappen
- Systemerkrankungen, die mit chronischen Infekten einhergehen
 - z.B. Cystische Fibrose
 - z.B. Ziliendyskinesie-Syndrom

Erworbene Zustände mit erhöhter Infektanfälligkeit

- erworbene, lokal begünstigende Faktoren

 - Ekzeme

 - Verbrennungen

 - (chronische) Fremdkörper(aspiration)

 - Adenoide

 - Liquorfistel

- sekundäre Immundefekte

 - neoplastisch (Leukämie)

 - iatrogen (Z.n. Chemo, Bestrahlung, medikamentös nach Tx)

 - durch Proteinverlust (renal, enteral, Verbrennungen)

 - durch Mangelernährung

 - Asplenie

 - durch Virusinfektionen (HIV, passager nach Masern, EBV)

WHO Klassifikation der Immundefekte

1. T- und B-Zell Immundefekte
2. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
3. Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
4. Immundefekte mit Immundysregulation und Immundefekte mit lymphoproliferativer Erkrankung
5. Defekte der Phagozytenzahl und -funktion
6. Defekte der natürlichen Immunität (defects in innate immunity)
7. Autoinflammatorische Syndrome
8. Komplementdefekte

Primäre Immundefekte (PID)

- PID häufiger als bislang angenommen
Ca. 1:2000
(Selektiver IgA-Mangel ca. 1:500)
- Früherkennung aber entscheidend zur Senkung von Morbidität und Letalität
- Wann also Verdacht auf PID ?

Hinweise auf einen möglicherweise bestehenden PID

- positive Familienanamnese für angeborene Immundefekte
- spätes Abfallen des Nabels
- acht oder mehr eitrige Otitiden pro Jahr, zwei oder mehr schwere Sinusitiden pro Jahr, zwei oder mehr schwere Pneumonien in einem Jahr
- adäquate antibiotische Therapie über zwei Monate ohne Effekt
- Impfkomplicationen bei Lebendimpfungen (BCG, Polio(Sabin))
- Gedeihstörungen im Säuglingsalter, mit oder ohne chronische Durchfälle
- rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse
- zwei oder mehr viszerale Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, Arthritis)
- perisitierende Candida-Infektionen der Haut oder Schleimhäute (> 1. LJ)
- GvHD
- rezidivierende systemische Infektionen mit atypischen Mycobakterien

Diagnostik 1

- Infektionsanamnese
- einfache Screening-Untersuchungen
 - Blutbild, Diff.-BB
 - Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) quantitativ, Beurteilung anhand altersentsprechender Normwerte !
- entbehrlich
 - IgG-Subklassenbestimmung (außer bei selektivem IgA-Mangel)

Diagnostik 2

- Lokalisation der Infektionen (monotop, polytop ?)
- Verlauf der Infektionen (leicht/akut, schwer/chron./rezidivierend ?)
- Erregerdiagnostik wegweisend für Verdachtsdiagnose des zugrundeliegenden Immundefektes
 - Bakterien (bekapselt, nicht bekapselt ?)
 - Mykobakterien (typisch, atypisch ?)
 - Viren
 - Pilze
 - Protozoen/Parasiten
- hierzu direkte Erregerdiagnostik erforderlich – immundefiziente Patienten können oft keine Antikörper bilden

Diagnostik 3

- indirekter Erregernachweis

Serologie (IgM \leftrightarrow IgG, Ak-Avidität)

Nachweis erregerspezifischer zellulärer Aktivität
(EliSpot, QuantiFERON)

- direkter Erregernachweis

Mikroskopie

Antigen-Nachweis

DNA- bzw. RNA-Nachweis (Hybridisierung, PCR)

Anzucht (Nährböden, Zellkultur, Tierversuch)

Diagnostik 4

- Bakterien:

B-Zellen, T-Zellen, Phagozyten, Komplement, Störungen der angeborenen Immunität(Resistenz), Milz (Asplenie?)

- Mykobakterien, insbesondere atypische oder BCG-Stamm:

T-Zellen, Phagozyten, angeborene Immunität

- Viren:

T-Zellen, NK-Zellen, NKT-Zellen, angeborene Immunität

- Pilze, Protozoen/Parasiten:

T-Zellen, Phagozyten

Diagnostik 5

- Anhand der nachgewiesenen Erreger kann eine Verdachtsdiagnose gestellt werden. Je nach vermutetem Defekt kann nun eine weiterführende Diagnostik durchgeführt werden bzgl.

B-Zellen

T-Zellen

Phagozyten

Komplement

weiterführende Diagnostik für B-Zellen

- IgG, IgA, IgM, IgE im Serum
- IgG-Subklassen 1-4
- Blutgruppe und AB-Isohämagglutinintiter
- Spezifische Antikörper (ggf. nach Impfung) gegen
 - Proteinantigen
 - Polysaccharide

weiterführende Diagnostik für T-Zellen

BB, Diff.-BB, B-Zell-Diagnostik und zusätzlich

- Oberflächenmarker

CD2+	(T-Zellen und NK-Zellen)
CD3+	(reife T-Zellen)
CD3+/CD4+ und CD3+/CD8+	(T-Zell Subpopulationen)
CD19+	(B-Zellen)
CD3-/CD56+	(NK-Zellen)

- HLA-Antigen-Expression

Klasse I: alle Zellen

Klasse II: B-Zellen, Monozyten

- Lymphozytentransformationstest

Mitogene (z.B. PHA, Il-2)

Antigene (z.B. Tetanus-Toxin)

Diagnostik bei Verdacht auf Phagozyten - Defekt

- zu unterscheiden
 - quantitative Defekte (schwere kongenitale Neutropenie)
 - qualitative Defekte (betreffen Migration, Aktivierbarkeit, Abtötungskompetenz)
- Dokumentation der absoluten Neutrophilen-Zahl 2 x wöchentlich über 6 Wochen zur Erkennung einer zyklischen Neutropenie
- bei Neutropenie:
 - Suche nach Auto-(Allo-)antikörpern
 - falls negativ Knochenmarkspunktion (Reifungsarrest, Hyperregeneration)
- bei normalen oder erhöhten Neutrophilenzahlen
 - Analyse der Sauerstoffburstreaktion (Chronische Granulomatose)
 - Adhäsionsproteine (Leukozytenadhäsionsdefekte, LAD I, LAD II)

Diagnostik bei Verdacht auf Komplementdefekte

- HAE, bakterielle Infektionen (insbesondere invasive Infektionen mit Meningokokken), SLE
- zur Orientierung reichen einfache Globaltest
 - CH50
 - PA50
 - C1-Inhibitor (quantitativ und funktionell)

(S)CID (severe combined immunodeficiency)

- **Funktionsstörung** von B- und T-Zellen (ggf. Zellen der unspez. Abwehr)
 - Defekte des V(D)J-Rearrangements (→ T-B-NK+ SCID)
 - Defekte des Purinstoffwechsels (→ T-B-NK- SCID)
 - Defekte bestimmter Interleukinrezeptoren oder der Signaltransduktion (→ T-B+NK- SCID)
 - Defekte des T-Zell-Rezeptors oder der Signaltransduktion (→ T-B+NK+ SCID)
- Verdacht bei gehäuften, schwer verlaufenden viralen, bakteriellen und opportunistischen Infektionen (z.B. Candida, Pneumocystis jiroveci, Mycobakterien)
- Auftreten mit Verlust des Nestschutzes (in oder gegen Ende der ersten 6 LM)
- häufig kombiniert mit Diarrhö und schwerer Gedeihstörung
- häufig ekzematös veränderte Haut
- Fehlendes lymphatisches Gewebe

(S)CID (severe combined immunodeficiency)

- Diagnostik

 - Lymphopenie (Gesamtlymphozytenzahl $< 1500/\mu\text{l}$)

 - Hypogammaglobulinämie (altersspez. Referenzwerte beachten)

- Procedere

 - unverzögliche Kontaktaufnahme mit einem pädiatrischen Immunologen /
erfahrenen Zentrum

 - Isolierung des Patienten, Chemotherapie von Infektionen, Immunglobulingabe

 - Prophylaxe opportunistischer Infektionen mit oralem AmphoB und Cotrimoxazol

- Therapie

 - einzigste Option stellt die Stammzelltransplantation dar

Zusammenfassung

- angeborenen Immundefekte sind selten
- im Kindesalter sind häufige Infekte die Regel
- lokale Ursachen / mögliche Fehlbildungen beachten
- bei weiter bestehenden Hinweisen auf einen möglichen PID Screening-Diagnostik veranlassen
- bei auf einen Immundefekt hinweisenden Laborbefunden **aber auch bei weiter bestehendem Verdacht auf PID trotz unauffälliger Screening-Diagnostik**
 - unverzügliche Kontaktaufnahme mit einem pädiatrischen Immunologen / erfahrenen Zentrum

Hinweise auf einen möglicherweise bestehenden PID

- positive Familienanamnese für angeborene Immundefekte
- spätes Abfallen des Nabels
- acht oder mehr eitrige Otitiden pro Jahr, zwei oder mehr schwere Sinusitiden pro Jahr, zwei oder mehr schwere Pneumonien in einem Jahr
- adäquate antibiotische Therapie über zwei Monate ohne Effekt
- Impfkomplicationen bei Lebendimpfungen (BCG, Polio(Sabin))
- Gedeihstörungen im Säuglingsalter, mit oder ohne chronische Durchfälle
- rezidivierende tiefe Haut- oder Organabszesse
- zwei oder mehr viszerale Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, Arthritis)
- perisitierende Candida-Infektionen der Haut oder Schleimhäute (> 1. LJ)
- GvHD
- rezidivierende systemische Infektionen mit atypischen Mycobakterien

Vielen Dank !