

# **Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder variables Immundefektsyndrom?**

Ärztliche Fortbildungsveranstaltung  
Leipzig, 14. November 2009  
Pentahotel Leipzig

Prof. Dr. Gerhard Metzner  
Institut f. Klinische Immunologie  
Johannisallee 30, 04103 Leipzig  
Telefon: 0341 9725905  
Mail: [Gerhard.Metzner@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Gerhard.Metzner@medizin.uni-leipzig.de)

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

1. **Einführung: Falldefinition ESID/PAGID**
2. **Häufigkeit von Magen-Darmproblemen bei CVID-Patienten**
  - 2.1. Eigene Studien
  - 2.2. Ergebnisse aus internationalen Erhebungen
  - 2.3. Resümee
3. **Neuere pathogenetische Vorstellungen zum CVID-Syndrom**
  - 3.1. Betrachtung zur Heterogenität des CVID-Syndroms
  - 3.2. Suche nach neuen Einteilungsprinzipien
    - aufgrund immunologischer Untersuchungen
    - aufgrund von genetischen Untersuchungen
    - aufgrund der Bildung eines Schweregrad-Scores (SoS)
  - 3.3. Fünf klinische Phänotypen des CVID
  - 3.4. Resümee
4. **Diagnostik**
  - 4.1. Labordiagnostik Immunphänotypisierung
  - 4.2. Bildgebende Diagnostik
  - 4.3. Endoskopie, Biopsie, Histologie
5. **Therapie**
  - 5.1. Immunglobuline
  - 5.2. Antibiotika
  - 5.3. Immunsuppressiva
  - 5.4. Neue Ansätze mit Biologika
6. **Zusammenfassung**

# Variabler Immundefekt (CVID)

## (1 : 50.000)

### ESID-Definition ([www.esid.org](http://www.esid.org))

#### ❖ Wahrscheinlich

Männliche und weibliche Personen mit einer **deutlichen Abnahme** ( $\geq 2$  SD vom Mittelwert der Altersgruppe) von mindestens **2 Isotypen** (IgM, IgA, IgG), die zusätzlich noch alle folgende Kriterien erfüllen:

- Beginn nach dem **zweiten Lebensjahr**
- **Fehlen der Isoagglutinine** und/oder fehlende Antwort auf Immunisierung
- Andere Ursachen einer Hypogammaglobulinämie wurden ausgeschlossen.

#### ❖ Möglich

Männliche/weibliche Personen mit einer deutlichen Abnahme **von einem Isotyp** (IgM, IgA, IgG), die zusätzlich noch alle folgende Kriterien erfüllen:

- Beginn nach dem zweiten Lebensjahr
- Fehlen der Isoagglutinine und/oder fehlende Antwort auf Immunisierung
- Andere Ursachen der Hypogammaglobulinämie wurden ausgeschlossen.

## **2. Häufigkeit von Magen-Darmproblemen bei CVID-Patienten**

### **2.1 Eigene Studien**

### **2.2 Ergebnisse aus internationalen Erhebungen**

### **2.3 Resümee**

# Klinik des variablen Immundefektes (CVID)

## Jenaer Patientengruppe, n = 31

### Häufigkeit klinischer Merkmale

Merkmal	CVID n = 31	in %
<b>Sinubronchiale Infekte</b>	<b>31/31</b>	<b>100 %</b>
<b>Pneumonien</b>	<b>21/31</b>	<b>68 %</b>
<b>Bronchiektasen</b>	<b>9/31</b>	<b>29 %</b>
<b>Diarrhoen</b>	<b>15/31</b>	<b>48 %</b>
<b>Salmonellosen</b>	<b>4/31</b>	<b>13 %</b>
<b>M. Crohn</b>	<b>4/31</b>	<b>13 %</b>
<b>Perniziosa</b>	<b>4/31</b>	<b>13 %</b>
<b>Andere Autoimmunkrankheiten</b>	<b>5/31</b>	<b>16 %</b>
<b>Gelenkergüsse</b>	<b>0/31</b>	<b>0 %</b>
<b>Osteopathie</b>	<b>21/23</b>	<b>91 %</b>
<b>Arzneimittel-Eiweißintoleranz</b>	<b>17/31</b>	<b>55 %</b>
<b>Invalidität</b>	<b>10/29</b>	<b>34 %</b>

nach G. Metzner et al., 1989

Leipzig, 14.11.2009

„Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten  
Chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder variables Immundefektsyndrom“

# Klinik des variablen Immundefektes (CVID)

## Leipziger Gruppe (n = 26)

	Anzahl	Prozent
Bronchitis	25	96
Sinusitis	23	88
Pneumonie	17	65
Otitis media	12	46
Allergie sonstige	10	38
Keratokonjunktivitis	9	35
Urethritis	5	19
Meningitis	1	< 10
<b>Diarrhö</b>	<b>10</b>	<b>38</b>
<b>Gastritis</b>	<b>5</b>	<b>19</b>
<b>Enteritis</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
Autoimmunphänomene	5	19
Arthritis	7	27
Psoriasis	2	< 10
Splenomegalie	8	31
Bronchiektasen	7	27
Allergie gegen Antibiotika	7	27
Tumorerkrankungen	3	12

# Klinische Symptomatologie bei CVID-Patienten (Literaturdaten)

## Teheran-Studie, n = 25

Klinische Manifestation	Anzahl	Prozent
Pneumonie	24/25	96
<b>Diarrhoen</b>	<b>20/25</b>	<b>80</b>
Sinusitis	19/25	76
Otitis media	17/25	68
Ekzem	10/25	40
Splenomegalie	11/25	44
Bronchiektasen	10/25	40
Autoimmunität	7/25	28
Maligne Erkrankungen	3/25	12

nach N.Rezaei, et al., 2008

# Klinische Symptomatologie bei CVID-Patienten (Literaturdaten)

## Sao Paulo-Studie, n = 71

Klinische Manifestation	Anzahl	Prozent
Atemwegsinfektionen	55/71	86
Bronchiektasen	39/71	55
<b>Magen-Darminfektionen</b>	<b>46/71</b>	<b>65</b>
Splenomegalie	Keine	Angaben
Autoimmunität	11/71	15
Maligne Erkrankungen	7/71	10

nach C.M. Kokron, et al., 2004

# Klinische Symptomatologie bei CVID-Patienten (Literaturdaten)

## Rom-Studie, n = 60

Klinische Manifestation	Anzahl	Prozent
Atemwegsinfektionen	40/60	67
Bronchopneumonien	30/60	50
<b>Magen-Darminfektionen</b>	<b>23/60</b>	<b>38</b>
Splenomegalie	26/60	43
Autoimmunität	11/60	18

nach W. de Santis, et al., 2006

# Klinische Symptomatologie bei CVID-Patienten (Literaturdaten)

## Siena-Studie

Klinische Manifestation	Prozent
Atemwegsinfektionen	90 - 100
<b>Durchfälle</b> (Giardia lamblia, Salmonellen, Shigellen, Campylobacter, Clostridium difficile)	60
<b>Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen</b> (noduläre Infiltration/Splenomegalie, Malabsorption, Zottenverlust, Histo: fehlende Plasmazellen) <b>Gastritis/Magenkrebs</b> (Helicobacter pylori)	30
Autoimmunität	22
Lymphoproliferative Erkrankungen (NHL, Hodgkin)	7,7
Granulome (assoziiert mit Splenomegalie und Autoimmunität)	8 - 22

nach M. di Renzo, et al., 2004

# Klinische Symptomatologie bei CVID-Patienten (Literaturdaten)

## New York-Studie, n = 248

Klinische Manifestation	Anzahl	Prozent
Infektionen		90 – 100
Autoimmunität (*)	56/248	23
Granulome		7,5 - 10

nach C. Cunningham-Rundles, 2008

(\*) wird noch extra dargestellt

## Klinische Symptomatologie (Literaturdaten)

Autoimmunerkrankungen aus der New York-Studie n = 248

**Generelles Vorkommen 56 / 248 = 22,6 %**

Autoimmunerkrankung	Anzahl	
	Männer	Frauen
Idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP)	8	7
Autoimmune hemolytic anemia (AHA)	6	6
Rheumatoid arthritis	0	5
Juvenile rheumatoid arthritis	2	2
Anti-IgA antibody	1	6
Sicca syndrome	0	2
Primary biliary cirrhosis	1	2
Alopecia totalis	2	2
Pernicious anemia	0	3
Hyperthyroid disease	0	2
Autoimmune neutropenia	1	1
Nephrotic syndrome	2	0
Systemic lupus erythematosus	1	1
Vasculitis	2	1
<b>65 autoimmune diseases in 56 patients</b>	<b>26</b>	<b>40</b>

nach C.Cunningham-Rundles et al., 1999

# Häufigkeit von Magen-Darmproblemen bei CVID-Patienten

## 2.3. Resümee

Im Magen-Darmkanal treten sowohl **Infektionen** als auch Manifestationen mit **autoimmunem Hintergrund** bei CVID-Patienten auf.

# 3. Neuere pathogenetische Vorstellungen zum CVID-Syndrom

3.1 Bemerkungen zur **Heterogenität des CVID-Syndroms** und die Bildung von Subgruppen

3.2 **Subgruppen auf der Basis**

Immunphänotypisierung: CD4/CD8-Ratio, klassengeswitchte B-Zellen,  
Tregs

genetischer Untersuchungen

Bildung eines Schweregrad-Scores (SoS)

3.3 **Fünf klinische Phänotypen** nach H. Chapel et al., 2008

3.4. Resümee

## 3.2 Subgruppen durch Immunphänotypisierung

### CD4/CD8-Ratio

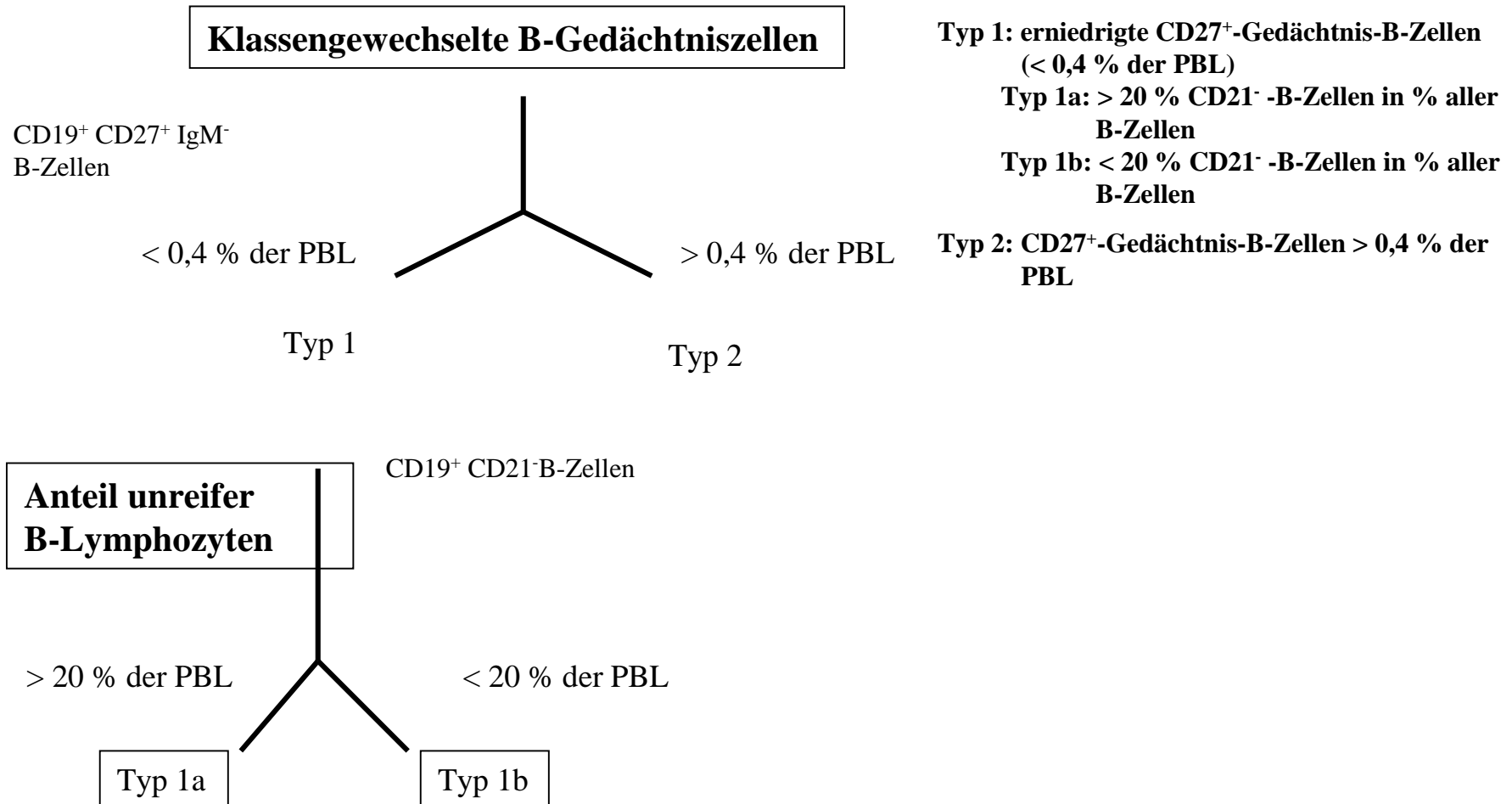
Anzahl CD4-positiver T-Zellen  
Anzahl CD8-positiver T-Zellen

**Normal** = 1,4 bis 3,2

**Inverse CD4/CD8-Ratio**, d.i.  $< 1,0$   
CD8+T-Zellen überwiegen die CD4+T-Zellen.  
Korreliert mit schweren klinischen Verläufen,  
mit Splenomegalie und Autoimmunität.

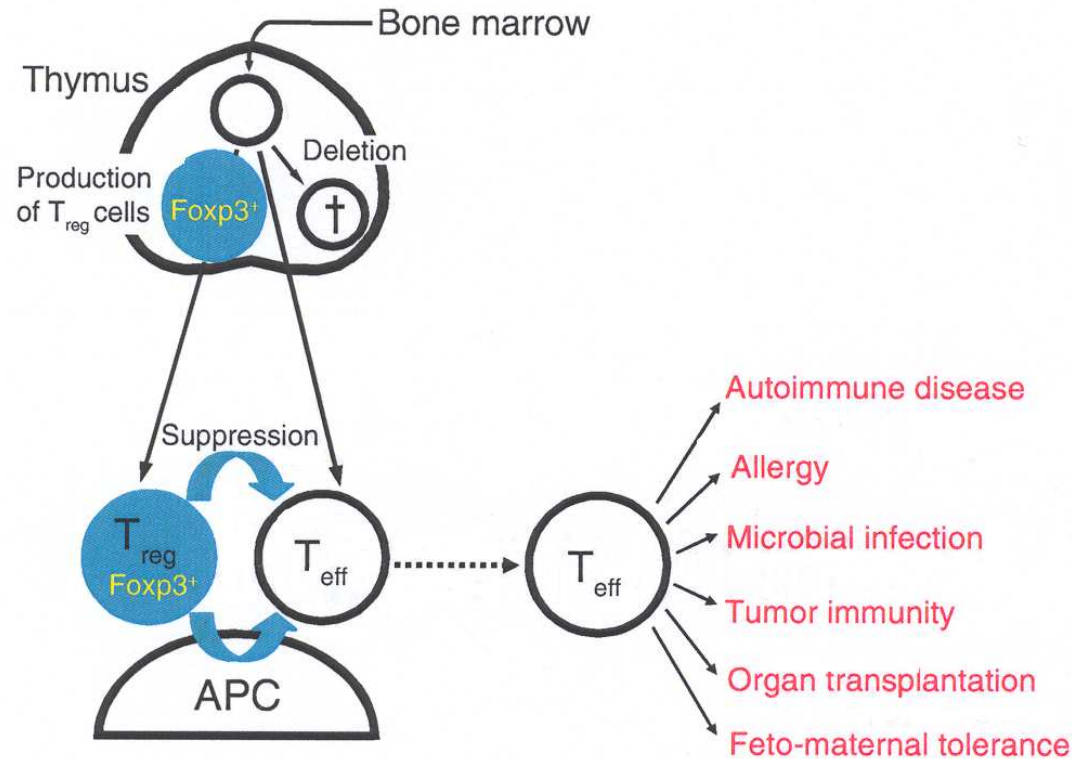
## 3.2 Klassifikation nach Warnatz et al., 2002

**Basis: Immunphänotypisierung der B-Zellen des peripheren Blutes (PBL)**



# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## Regulatorische T-Zellen (Tregs)



Immunphänotypisierung:

**CD4+/CD25+/Foxp3+**

**CVID-Patienten haben nachweislich eine verminderte Anzahl regulatorischer T-Zellen.**

Daraus lassen sich die gehäuften Autoimmunerkrankungen, **die mikrobiellen Infektionen, allergische Dispositionen und maligne Erkrankungen** ableiten.

nach S. Sakaguchi, 2005

## 3.2 Variabler Immundefekt (CVID)

### Subgruppen auf der Basis genetischer Marker

Gene	Bezeichnung	Funktion	Mutationen
<b>ICOS</b>	Inducible costimulator T-Ly	Klassenwechsel im Keimzentrum, CXCR5+ T-Helferzellen	1
<b>TNF RSF13C</b>	Tumor necrosis factor superfamily member	Kodierend für BAFF-R (B-cell activating factor-Rez.)	1
<b>TNF RSF13B</b>	Tumor necrosis factor superfamily member	Kodierend für TACI (transmembrane activator + Ca-modulating cyclophilin ligand interactor)	17
<b>CD19</b>	B-Zell-Oberflächenmarker aller B-Zellen	Ag-BCR signaling (zus. mit CD21, CD81 und CD225)	2

nach A.A. Schäffer et al., 2007

## 3.2 Subgruppen nach dem Schweregrad-Score (SoS) Punkteverteilung für den Schweregrad-Score

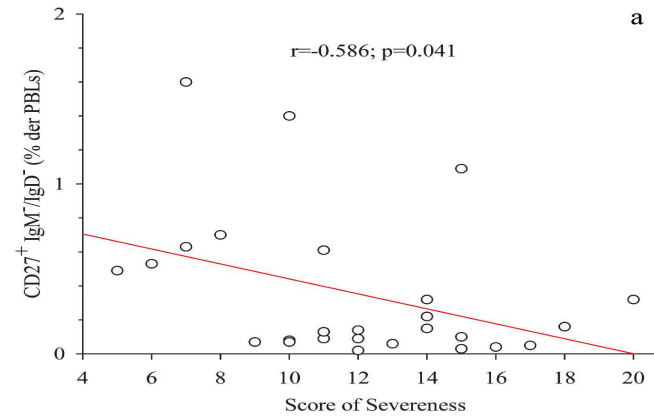
Distribution of points resulting in Score of Severeness (SoS):				
F r e q u e n c y   p e r   Y e a r				
Sinusitis:	<2 (0)	2-3x (1)	4-6x (2)	>6x (3)
Bronchitis:	<2 (0)	2-3x (1)	4-6x (2)	>6x (3)
Pneumonia:	<1 (0)		1-2x (2)	>2x (3)
Urocystitis	<2 (0)	2-3x (1)	4-6x (2)	>6x (3)
School-/Work missing days:	<5 (0)	5-10 (1)	11-20 (2)	>30 (3)
Bronchiectasis:	No (0)			Yes (3)
Splenomegaly:	No (0)			Yes (3)
Autoimmune phenomena:	No (0)			Yes (2)
Tendency to diarrhoea:	No (0)			Yes (2)
Allergy against antibiotics:	No (0)			Yes (2)
<b>Point range</b>	<b>0</b>			<b>27</b>

nach C. Martenstein et al., 2006

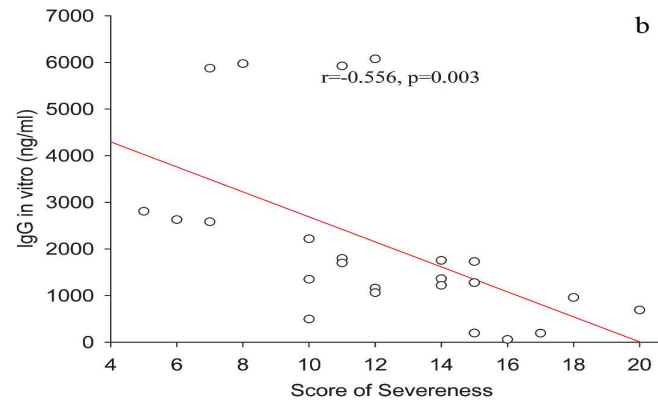
# Inverse Korrelation

## Leipziger CVID-Gruppe (n = 26)

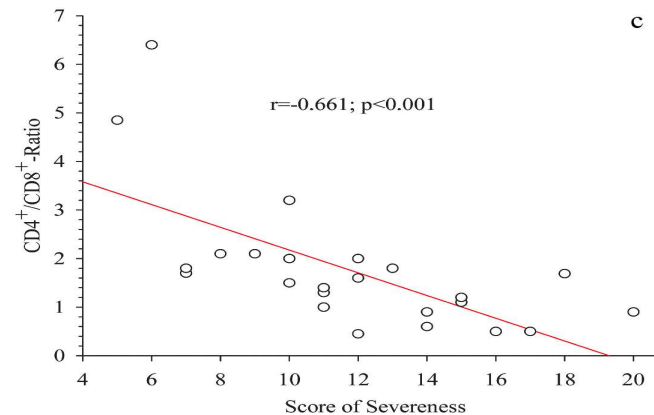
SoS-CVID in correlation with class-switched CD27<sup>+</sup>IgD-IgM-memory B cells (a), IgG after in vitro stimulation (b) and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio (c).



**Korrelation klinischer Verlauf und klassengeswitchte B-Zellen**

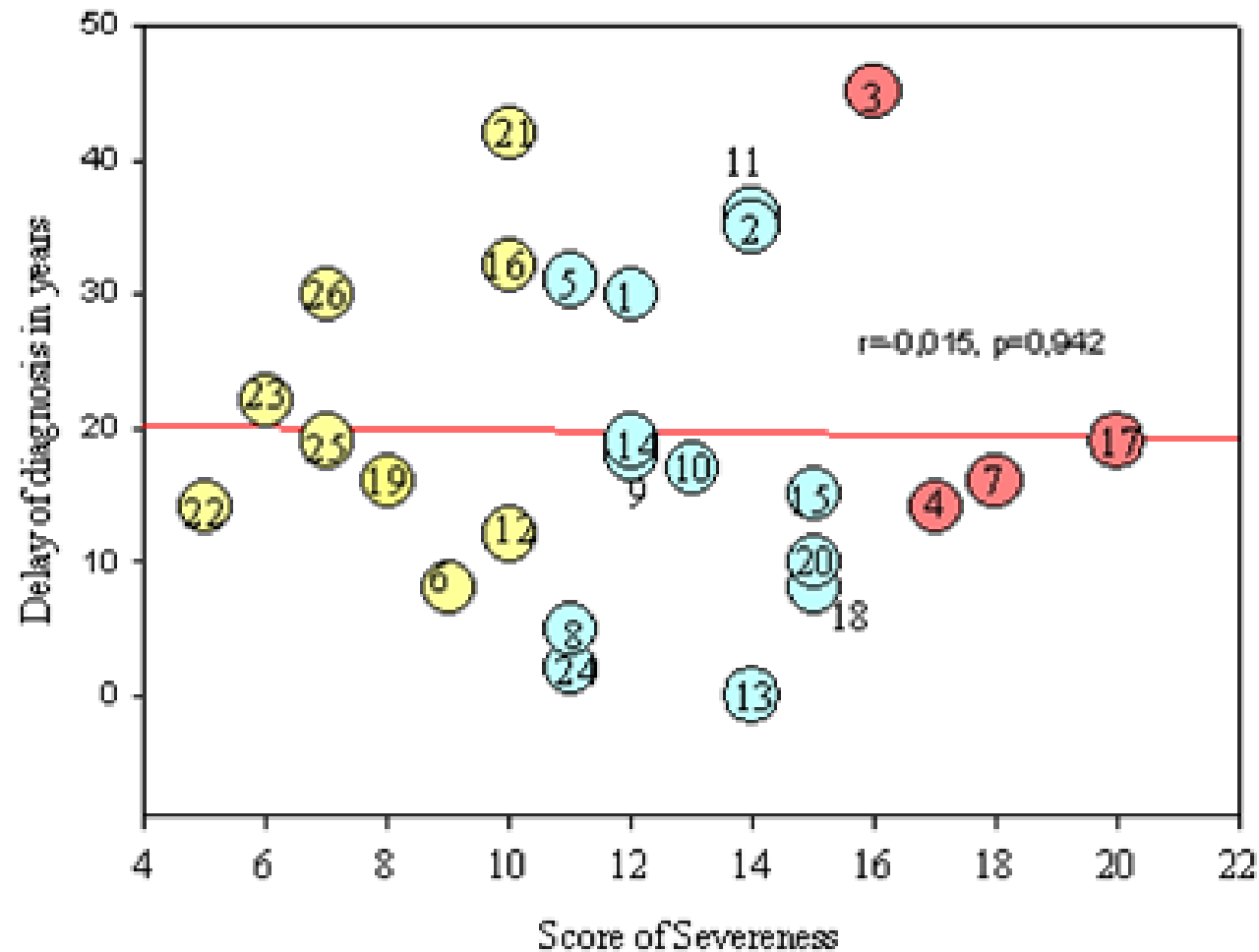


**Korrelation klinischer Verlauf und IgG-Produktion in vitro**



**Korrelation klinischer Verlauf und CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-Verhältnis**

# Korrelation zwischen klinischem Schweregrad und Diagnoseverzögerung Leipziger CVID-Gruppe (n = 26)



### 3.3 Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten European CVID-Register 1996-2006, n = 334 (beteiligt waren 7 europäische Zentren) Fünf klinische Phänotypen

- ❖ CVID in toto kann **nach klinischen Kriterien in 5 Phänotypen** aufgeteilt werden:
  - ohne Komplikationen
  - Autoimmunität (nur atrophische Gastritis neben 12 weiteren Autoimmunkrankheiten)
  - polyklonale Lymphozyteninfiltration
  - **Enteropathie (Lymphozyteninfiltration der L. propria, gluten-insensitive Zottenatrophie)**
  - Lymphome
  
- ❖ 83 % entwickelten **nur den einen Phänotyp**  
17 % zeigten Kombinationen bzw. Überlappungen.
  
- ❖ **Überlappungen** sind ein Indiz  
erstens für eine gemeinsame zugrunde liegende Störung  
zweitens für eine abhängige Folgeerscheinung (z.B. Bronchiektasen)
  
- ❖ **Problematisch** sind die Streuungen bei der Zuordnung zu den 7 Zentren:

Splenomegalie	zwischen	3 – 66 %
Granulome		2 – 16 %
Hepatomegalie		0 – 15 %
Enteropathie		3 – 15 %

nach H. Chapel et al., 2008

# Neuere pathogenetische Vorstellungen zum CVID-Syndrom

## 3.4 Resümee

Mit der **Immunphänotypisierung** lassen sich klinische Besonderheiten statistisch vorhersagen. Sie konnte aber nicht als Basis für einheitliche Untergruppen des CVID dienen.

Nur bei ca. 10 % der CVID-Patienten ließ sich ein **Gendefekt** finden.  
Bedeutung für Untergruppen?

Der **Symptomscore** ist ein einfacher Ansatz, um Risiken im Verlauf früh zu erkennen. Hat aber bis jetzt noch keine Akzeptanz gefunden.

Durch **multi- bzw. international abgestimmte Zusammenarbeit** lassen sich am ehesten Untergruppen des CVID-Syndroms herausfiltern. Hier ist aber erst ein Anfang gemacht.

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 4. Diagnostik

**4.1 Labordiagnostik:** Immunphänotypisierung,  
mikrobiologische Untersuchungen

**4.2 Bildgebende Diagnostik**

Sonographie: Hepatosplenomegalie, Lymphome und dgl.

Magnetresonanztomographie: Dünndarmgranulome, Lymphome

**4.3 Endoskopie, Biopsie, Histologie**

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 5. Therapie

- 5.1 Immunglobuline:    IVIG oder SCIG**
- 5.2 Antibiotika**
- 5.3 Immunsuppressiva**
- 5.4 Neue Ansätze mit Biologika**

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 5.2. Antibiotikatherapie bei Magen-Darminfektionen

Erreger	First Line-Therapie	Second Line-Therapie
<b>Giardia lamblia</b>	Metromidazol	Tinidazol, Quinacrin, Paromomycin, Albenolazol
<b>Salmonellen</b>	Ciprofloxacin	Cephalosporine, Ceftriaxon, Cotrimoxazol
<b>Shigellen</b>	Fluorchinolone, z.B. Ciprofloxacin	Ampicillin, Cotrimoxazol, Tetrazykline
<b>Campylobacter</b>	Makrolide, Azithromycin Fluorchinolone, Ciprofloxacin	Levofloxacin Erythromycin
<b>Clostridium difficile</b>	Metronidazol	Vancomycin oral
<b>Helicobacter pylori</b>	Pantozol + Clarithromycin + Amoxicillin (französ. Dreifachschemata)	Pantoprazol + Clarithromycin + Metronidazol (italien. Dreifachschemata)

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 5.3. Immunsuppressiva bei Enteropathien

Medikament	Dosierung
<b>Prednisolon und andere Kortikoide (z.B. Budesomid)</b>	Als Tablette in hoher Dosierung (1 mg/kg KG/Tag),  Als Klistier (9 mg täglich über 8 – 16 Wochen)
<b>Sulfosalazin</b>	3 – 6 g täglich
<b>Azathioprin / 6-Merkaptopurin</b>	2 – 2,5 mg/kg KG/Tag
<b>Methotrexat parenteral</b>	25 mg/Woche

angepasst an die AMWF-Leitlinie (S 3),  
Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 5.4. Neue Ansätze mit Biologika

Neue therapeutische Anwendungen (im experimentellen Stadium)	
<b>Monoklonale Antikörper bei Enteropathien</b>	
<b>Anti-TNF<math>\alpha</math>-Antikörper</b>	
Infliximab Remicade®	5 mg/kg KG als Infusion alle 4 Wochen
Adalimumab Humira	40 mg sk. alle 2 Wochen
<b>Anti-CD20-Antikörper</b>	
Rituximab MabThera®	2 Infusionen à 1000 mg im Abstand von 2 Wochen Cave Rote Hand-Brief multifokale Leukenzephalopathie Hepatitis

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 6. Zusammenfassung

- ❖ Sehr **häufige Beteiligung** ( ~ 60 %) des Magen-Darmtrakts an der klinischen Symptomatik des CVID-Syndroms
- ❖ **Differentialdiagnostik** über
  - Erregernachweis im Stuhl, Abstrich oder Bioptat
  - Histologie aus endoskopischen Biopsien
  - Immunphänotypisierung: CD4 / CD8-Ratio  
CD19<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> IgM<sup>-</sup> B-Zellen, Tregs CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup>
- ❖ **Infektionen** verlaufen als interkurrente Diarrhoen mit positivem Erregernachweis, in der Histologie fehlen die Granulome, Immunphänotypisierung unauffällig.

# Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten

## 6. Fortsetzung Zusammenfassung

- ❖ Für **Autoimmunität** spricht
  - Klinisch ein anhaltendes chronisches Durchfallgeschehen
  - Erregernachweis + / -
  - Histologie: Granulome, Splenomegalie
  - Immunologie: inverses CD4/CD-Verhältnis,  
CD19<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> IgM<sup>-</sup> < 0,4 % PBL  
CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> vermindert
- ❖ Differenzierung, ob es sich um eine Infektion oder um einen Autoimmunprozess handelt, ist **im Einzelfall** nicht immer erfolgreich. Neben der IVIG-Substitution weitere therapeutische Optionen anwenden, Diagnose ex juvantibus stellen.

# **Magen-Darmprobleme bei Immundefektpatienten: Chronisch-entzündliche Darmerkrankung oder variables Immundefektsyndrom?**

**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**

Prof. Dr. Gerhard Metzner  
Institut f. Klinische Immunologie  
Johannisallee 30, 04103 Leipzig  
Telefon: 0341 9725905  
Mail: [Gerhard.Metzner@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Gerhard.Metzner@medizin.uni-leipzig.de)