

Rheumatologie und Immundefekte

Dr. med. Claudia Kedor Peters | Mittwoch, 25. Februar 2026 | 17:10 – 17:30 | **ÄRZTLICHE
VIRTUELLE FORTBILDUNG**

Interessenkonflikte

Referentenhonorare von DSAI, Takeda und Biogen

Ich versichere, die Darstellung meiner Beträge produkt- und neutral zu halten

Meine Interessenkonflikte bezogen auf oben genannte Firmen innerhalb der letzten 5 Jahre und die folgenden 12 Monate:

Honorar für Vortrags- und/ oder Beratertätigkeiten	ja ✓	nein
Übernachtungs- und Reisekosten	ja	nein ✓
Aktien oder Patente an o.g. Firmen	ja	nein ✓
Forschungs- und Studiengelder	ja	nein ✓
Sonstiges/ andere finanzielle Beziehungen	_nicht zutreffend_	

Agenda

1. Definitionen
2. Immundefekte x rheumatische Erkrankungen
3. Rheumatische Manifestationen bei inborn errors of immunity (IEI)
4. Register Daten
5. Zusammenfassung

1

Definitionen

Definitionen

1. **Primäre Immundefekte:** angeborene Störung in der Funktion des körpereigenen Immunsystems
2. **Sekundäre Immundefekte:** erworbene Störung in der Funktion des körpereigenen Immunsystems
3. **IEI (Inborn Errors of Immunity):** heutzutage oft verwendete Bezeichnung der angeborenen Immundefekte, genetisch bedingten Erkrankungen, die zu einer Fehlfunktion des Immunsystems führen.
4. **Entz. rheumatische Erkrankungen:** Autoimmunerkrankungen (und Autoinflammatorische Erkrankungen), meistens mit Manif. am Bewegungs-/Stützapparat. Nicht degenerative Gelenkerkrank.

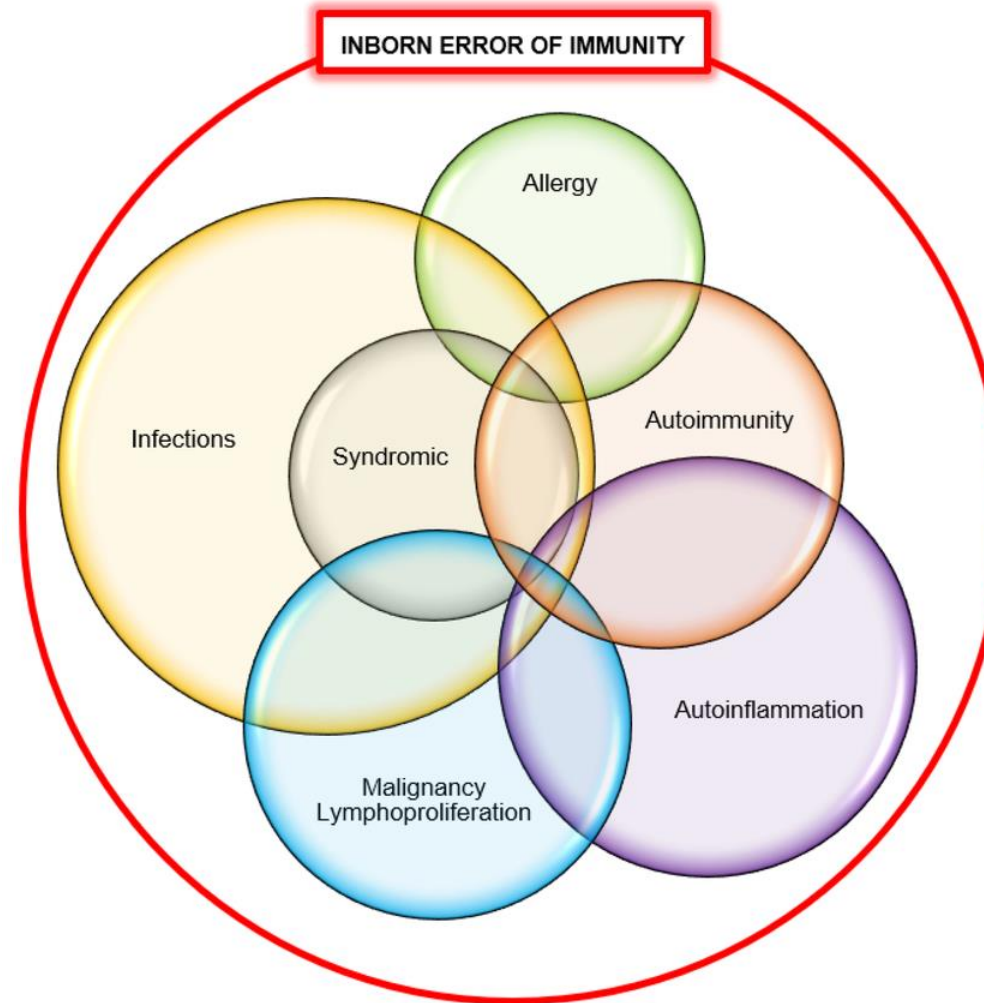
2

Immundefekte x rheumatische Erkrankungen

Immundefekte (Inborn Errors of Immunity) x rheumatische Erkrankungen

Immundysregulation

- **Primäre Immundefekte (PID), bzw. Inborn Errors of Immunity (EIE):** gehen meistens mit Infektionen einher.
- „ELVIS“
- Möglicher Weise sind es nur 50% der IEI.



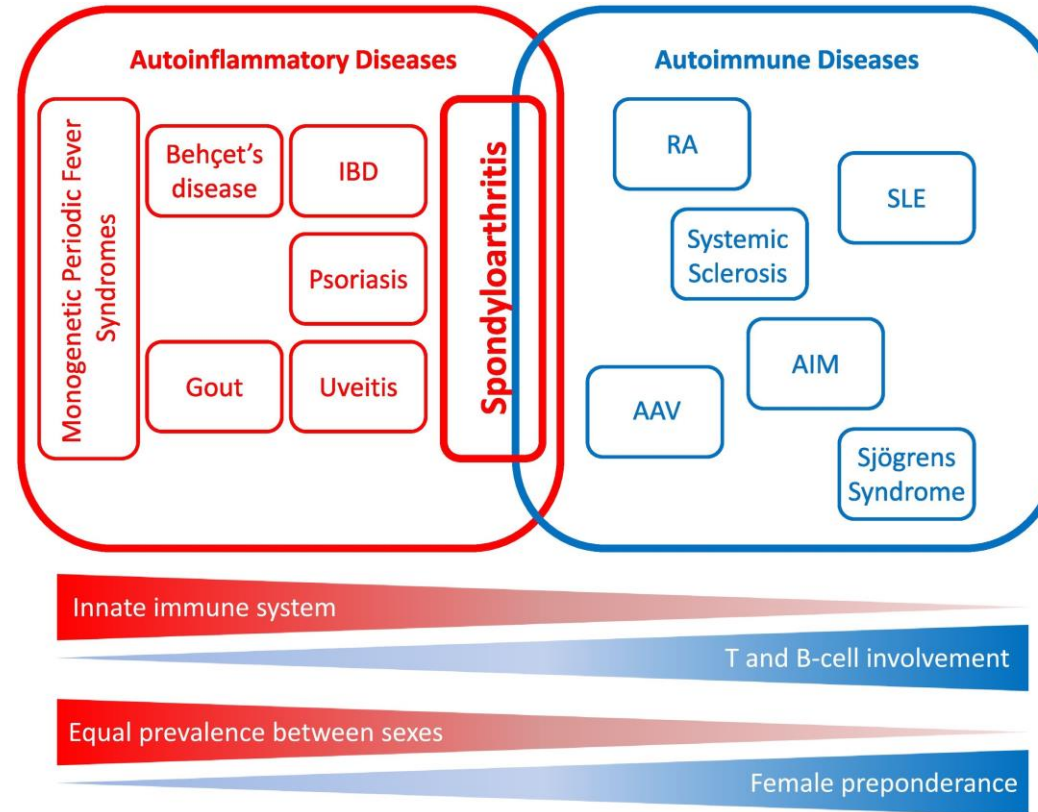
- **Rheumatische Erkrankungen:** chronisch entzündliche Erkrankungen, meist Bewegungsapparat/ Bindegewebe, z. B. Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Spondylarthritis, Vaskulitis

IEI x Autoinflammation x Autoimmunität

Immundysregulation

AI:

- keine Ak.
- Fieber



AI:

- Ak.
- female

3

Rheumatische Manifestationen bei IEI

Autoimmunität bei I/EI

Genetische, molekulare, immunologische Störungen

1

Störungen der zentralen und peripheren Immuntoleranz.

2

Übermäßige aktivierte Typ-I-Interferon-Antwort.

3

Hyperaktive angeborene Immunantwort.

4

Fehlfunktion regulatorischer T-Zellen.

5

Apoptosedefekte.

6

Dysfunktionale Zytokin-Signalgebung.

Hintergrund/bekannt

- XLA (X-linked Agammaglobulinämie) 10-30% Arthritis (seronegativ)
- WAS (Wiskott-Aldrich Syndrome) und Vaskulitis
- Frühe Komplement Defekte und Lupus

4

Registerdaten

Registerdaten Frankreich

CEREDIH - Centre de Reference Deficits Immunitaires Hereditaires registry

- 1 Inzidenz von AI und Inflammation bei PID
- 2 2183 Pat. mit PID (September 1, 2013, and February 1, 2016)
- 3 26.2% der Pat. mit einer oder mehreren AI/Inflam.
- 4 Risiko Zytopenie 120x
Risiko CED bei Kinder 80x, Arthritis 40x
Risiko AI-Manif. 10x

Fischer A. et al; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192146.

CEREDIH

PID

TABLE III. The relative risk of autoimmune disease in patients with PID

	Prevalence per 1×10^5 patients with PIDs	Prevalence per 1×10^5 of the general population	Relative risk
Cytopenia	12,000	100	120
Autoimmune hemolytic anemia (children, France) [†]	2,500	3	830
Immune thrombocytopenia (France) [‡]	6,000	100	60
Rheumatologic disorders*	5,000	860	6
Rheumatoid arthritis (children, France) [§]	800	20	40
Inflammatory bowel disease (adults, France)	7,800	180	43
Inflammatory bowel disease (children, France)	5,500	70	80
Skin*	6,000	600	10
Endocrine disorders*	3,000	1,000	3
Eye*	700	100	7
Kidney*	500	63	8
Vasculitis and other systemic disorders*	250	17.5	13
Neurologic disorders*	400	130	3

Registerdaten USA

USIDNET

- 1 Häufigkeit der rheumatologischen Erkrankungen bei IEI
- 2 5058 Pat. mit IEI
- 3 278 (5,49%), 172 Frauen, 106 Männer mit rheumatologischer Diagnose
- 4 Je nach ID unterschiedliche rheumat. Diagnosen. T-Zell Defekte und CVID mit höchsten Risiko für Autoimmunität

Padem, N. et al. Rheumatologic diseases in patients with inborn errors of immunity in the USIDNET registry. Clin Rheumatol 41, 2197–2203 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10067-021-06044-4>

USIDINET

Definition der rheumatischen Erkrankungen

1 Arthritis:

- Rheumatoide Arthritis
- Psoriasis Arthritis (+RA)
- Juvenile idiopatische Arthritis (+RA).

4 Vaskulitis

2 Sjögren

Syndrom:

- Primär
- Sekundär

5 inflam.

Myopathien:

- Dermatomyositis
- Myositis

3 SLE

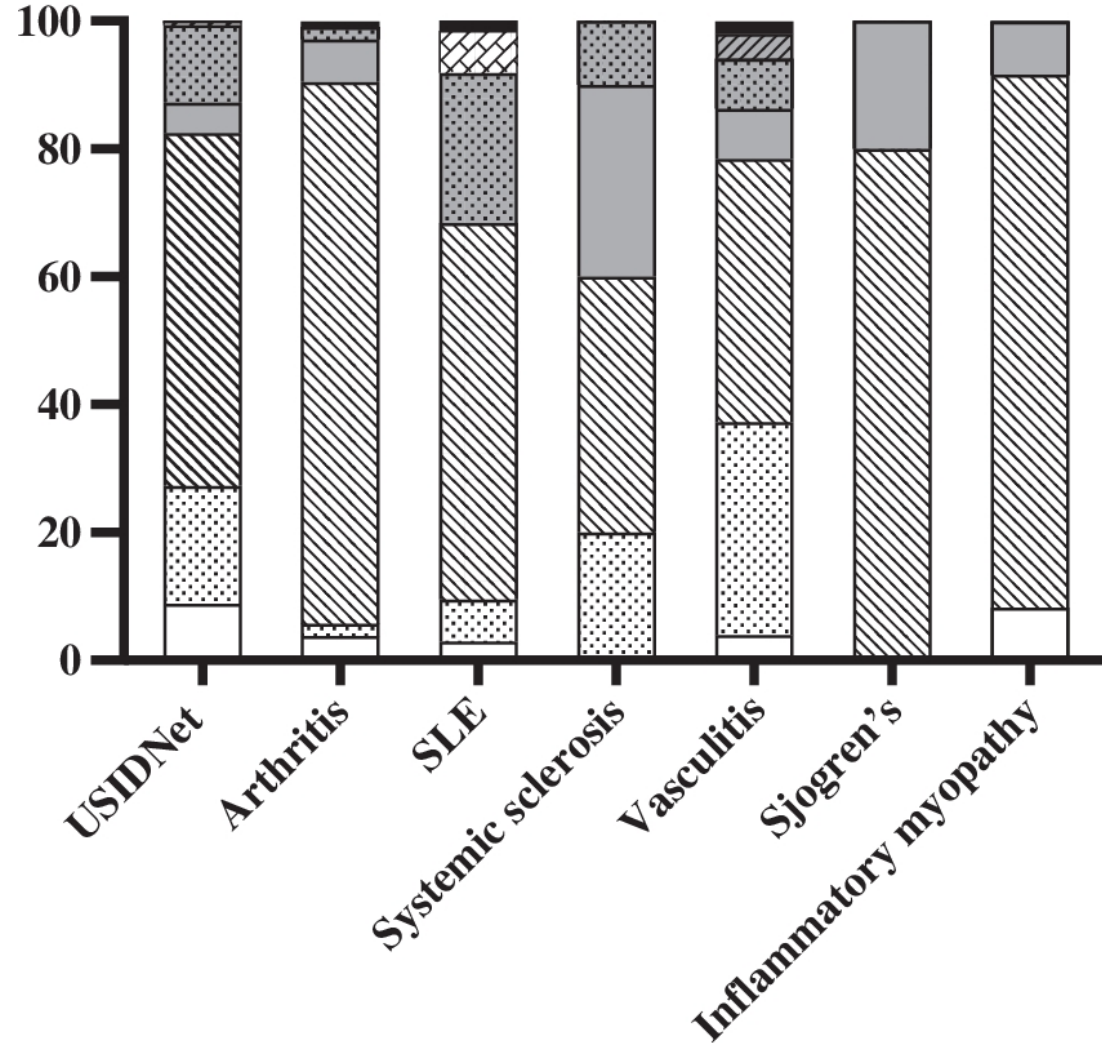
- SLE
- (+ Vaskulitis)

6 Systemische

Sklerose

USIDINET

IEI



- Complement deficiencies
 - ▨ Auto-inflammatory disorders
 - ▩ Defects in intrinsic and innate immunity
 - ▧ Congenital defects of phagocyte
 - Diseases of immune dysregulation
 - ▨ Predominantly antibody deficiencies
 - ▩ CIDs with syndromic features
 - Combined Immunodeficiencies
- Interferonopathies
 - CMC
 - CGD, GATA2
 - ALPS
 - CVID, SIgAD, IgGSD, SAD
 - WAS, HIES, Di George
 - SCID, CID, HIGHM

USIDINET

IEI

Disease	<i>N</i>
WAS	246
SAD	82
SCID	339
CMC	27
Interferonopathy	3
IEI + Myelodysplasia	57
Immune dysregulation	89
IgGSD	27
SIgAD	60
Hypogammaglobulinemia	203
HIGM	156
HIES	102
HLH	67
DiGeorge syndrome	523
Complement deficiency	28
CVID	1739
CID	92
CGD	536
Agammaglobulinemia	425
ALPS	73

WAS, Wiskott-Aldrich syndrome

SAD, specific antibody deficiency

SCID, severe combined immunodeficiency

CMC, chronic mucocutaneous Candidiasis

IgGSD, immunoglobulin G subclass deficiency

SIgAD, selective IgA deficiency

HIGM, hyper IgM syndrome

HIES, hyper IgE syndrome

HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis

CVID, common variable immunodeficiency

CID, combined immunodeficiency

CGD, chronic granulomatous disease

ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome

USIDINET

Definition der rheumatischen Erkrankungen

- 1** Arthritis:
- Häufigste Manif.:
 - 2,08% der Kohorte
 - ALPS und CVID
 - CID, Hypogamma, IgGSD

- 2** Vaskulitis
- 1,01%
 - WAS, Interferonopathie, Komplement Defizienz

- 3** Sjögren Syndrom:
- 0,69%
 - ALPS und IgGSD

- 4** SLE
- 0,67%
 - CMC
 - Komplement Defizienz

- 5** Myopathien:
- 0,24%
 - Agammglobulinämie, ALPS, CID

- 6** Systemische Sklerose
- 0,20%

WAS, Wiskott-Aldrich syndrome
SAD, specific antibody deficiency
SCID, severe combined immunodeficiency
CMC, chronic mucocutaneous Candidiasis
IgGSD, immunoglobulin G subclass deficiency
SIgAD, selective IgA deficiency
HIGM, hyper IgM syndrome
HIES, hyper IgE syndrome
HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis
CVID, common variable immunodeficiency
CID, combined immunodeficiency
CGD, chronic granulomatous disease
ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome

Häufigkeit rheumatischer Erkrankungen in der Normalbevölkerung

USA

- RA 0,5-1%
- JIA 0,086%
- PsA 0,1-0,25%
- SLE 0,08-0,15%
- SSc 0,01,-0,02%
- Inflam. Myopathien 0,01,-0,02%

Link zwischen rheumatologische Erkrankungen und Immundefekte

- >400 IEI
- Genetische Untersuchungen → überschneidende genetische Hintergründe
- STAT3 GOF, CTLA4 Insuffizienz, NFkB1 LOF → Arthritis/Vaskulitis
- RA, JIA, PsA → IEI

- → gezielte(re) Therapie der rheum. Erkrankung
- z. B.
- Abatacept bei CTLA4-Insuf. oder LRBA-Def.
- JAK-Inh. bei STAT1- oder STAT3 GOF

Vorschlag „Screening“ IEI bei rheumatol. Erkrankungen

Clues to diagnosis of an IEI

>infections

severe, recurrent, persistent or unusual infections, failed control of EBV, bronchiectasis, non-explained through predisposing factors (e.g. COPD, asthma, HIV, diabetes, hyposplenism, asplenia, hematological malignancy...) or GC/DMARD treatment

>rheumatic disorder

early-onset (e.g. JIA), sarcoidosis, enteropathic arthritis, benign lymphoproliferation, extraarticular disease (e.g. IILD, IBD, pustular psoriasis)

>malignancies

lyphoma (EBV+ or -), gastric cancer, NMSC

>family history

PID, rheumatic disorder, IBD or alternative enteropathy, lyphoma

proposed laboratory work-up

baseline* tests:

SPEP, IgG, IgA, IgM, IgE (hypogammaglobulinemia?), FBC (lymphopenia/neutropenia?)

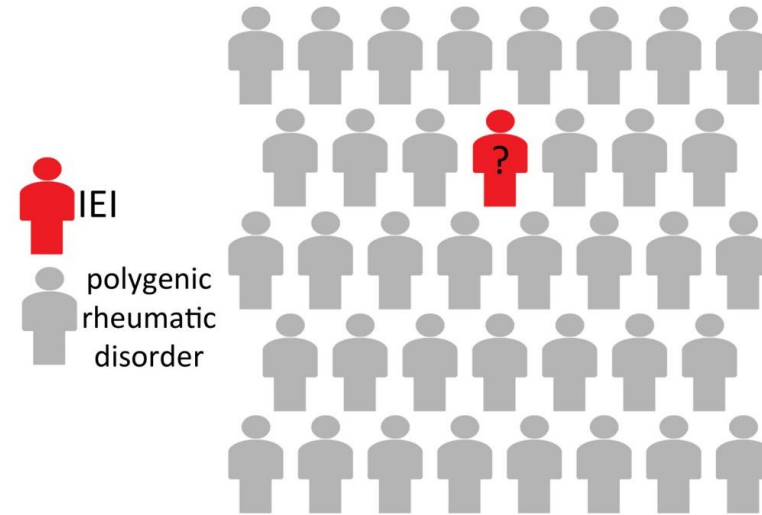
further tests**:

immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes (reduced percentage of class-switched memory B cells or naive CD4+ T cells?), vaccine responses to protein antigens (e.g. tetanus toxoid, *Haemophilus influenzae*) and polysaccharide antigens (e.g. polysaccharide pneumococcal vaccine), urine test, HIV test, SPEP, IFEP, serum free light chains, genetic testing: Sanger sequencing (in case of familial case with known mutation), gene panels, WES, WGS)

*for all rheumatic patients prior to introduction of treatment with GC/DMARD

** in case of suspected IEI based on case and/or family history or results of baseline tests

FBC, full blood count, SPEP, serum protein electrophoresis, IFEP, immunofixation electrophoresis



Consequences of the diagnosis of IEI

- targeted treatment depending on diagnosed IEI
- handling of susceptibility to infections (e.g. IVIG, prophylactic antiinfective treatment)
 - genetic counseling
 - cancer screening

5

Zusammenfassung

Rheumatische Erkrankungen bei IEI-Patienten

Zusammenfassung

- **Erhöhte Prävalenz:** Deutlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung
- **Klinische Beispiele:** Arthritis bei COVID, Lupus-Syndrome bei Komplementdefekten
- **Pathophysiologie:** fehlregulierte Immunantwort, molekulare Mimikry

Take Home Message

- 1 Erkennen:** an PID denken, bei Autoimmunerkrankung mit atypischen Verlauf oder häufigen Infekten
- 2 Testen:** Gezielte Immundiagnostik früh einsetzen
- 3 Therapie:** Individuelle Balance: Immunmodulation + Infektionsprophylaxe
- 4 Zusammenarbeit:** Interdisziplinäre Versorgung & Registerbeteiligung fördern



https://media.istockphoto.com/id/1322616206/de/vektor/sprechblasen-mit-text-dank-in-verschiedenen-sprachen.jpg?s=612x612&w=0&k=20&c=1dEA6Rdbv-IIEWEqHLMN0pWxmZf_H_ko5YHNC5s3r18=

Literaturverzeichnis

1. Walter JE et al. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2019 Dec;31(6):851-862. doi: 10.1097/MOP.0000000000000833. PMID: 31693597; PMCID: PMC6919226.
2. Generali E et al. Nature versus nurture in the spectrum of rheumatic diseases: Classification of spondyloarthritis as autoimmune or autoinflammatory, *Autoimmunity Reviews*, Volume 17, Issue 9, 2018, Pages 935-941, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.002>.
3. Fischer A. et al; members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Nov;140(5):1388-1393.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28192146.
4. Padem, N. et al. Rheumatologic diseases in patients with inborn errors of immunity in the USIDNET registry. *Clin Rheumatol* 41, 2197–2203 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10067-021-06044-4>
5. Sogkas G, Witte T. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity. *EBioMedicine.* 2023 Apr;90:104501. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104501. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36870198; PMCID: PMC9996386.
6. Mucke J, Cornet A, Witte T, Schneider M. Association of common variable immunodeficiency and rare and complex connective tissue and musculoskeletal diseases. A systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 May;40 Suppl 134(5):40-45. doi: 10.55563/clinexprheumatol/bbuvih. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35349404.