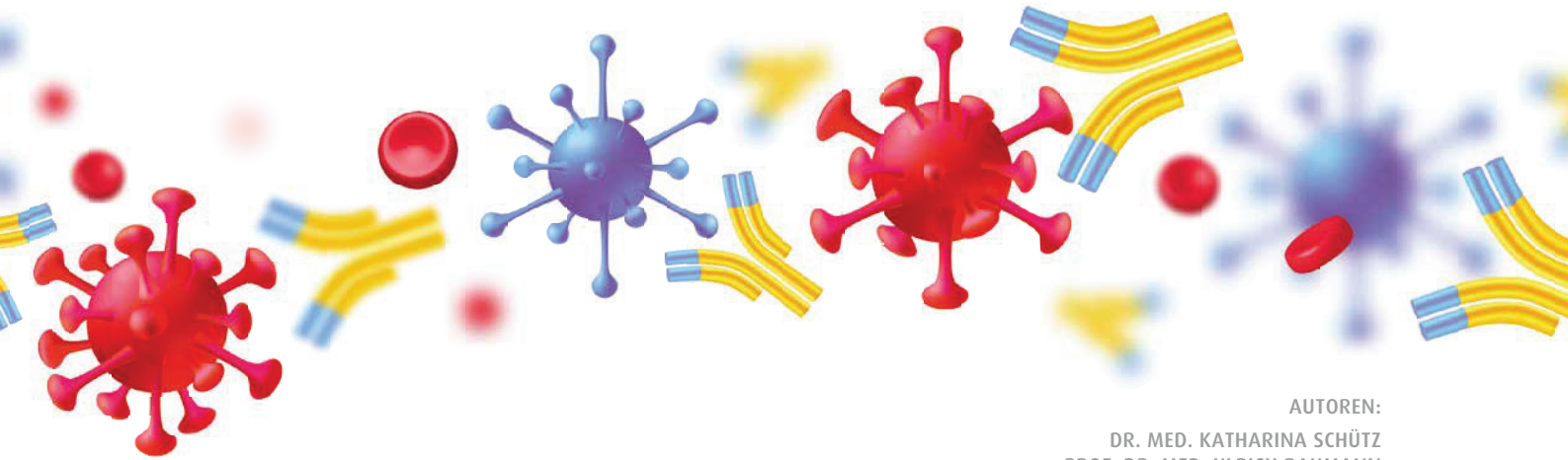


Hyper-IgM-Syndrom (HIGM)



AUTOREN:

DR. MED. KATHARINA SCHÜTZ
PROF. DR. MED. ULRICH BAUMANN

B-Zellen und T-Zellen sowie sog. Antikörper (Immunglobuline) bilden den Hauptbestandteil unseres Immunsystems. Hierbei gibt es verschiedene Untergruppen von Antikörpern (IgM, IgA, IgG, IgE, IgD), die alle in einer definierten Menge im Blut vorkommen und hauptsächlich für die Abwehr von Infektionen benötigt werden. Die Bildung dieser Antikörper erfolgt in den B-Zellen. Diese bilden IgM als erste Reaktion des Immunsystems auf eine Infektion. Sobald gesunde B-Zellen IgM bilden, können sie Signale von T-Zellen empfangen, die ihnen sagen, dass sie die Produktion von IgM auf IgG, IgA oder IgE umschalten sollen – je nachdem, welcher Typ benötigt wird, um die Infektion weiter zu bekämpfen.

B-Zellen von Personen mit HIGM sind nicht in der Lage, von der Produktion von Antikörpern des IgM-Typs auf Antikörper des IgG-, IgA- oder IgE-Typs umzuschalten. Infolgedessen haben Menschen mit dieser Krankheit verminderte Werte von IgG, IgA und IgE, aber normale oder erhöhte Konzentrationen von IgM in ihrem Blut. Da die meisten Personen mit HIGM in den ersten beiden Lebensjahren identifiziert werden und normalerweise (noch) keine erhöhten IgM-Werte haben, ist die Bezeichnung HIGM nicht immer zutreffend. Immer mehr wird daher die Bezeichnung HIGM durch den Begriff „Klassenwechsel-Rekombinationsdefekt“ ersetzt¹.

Was ist die Ursache?

Unter HIGM sind verschiedene Erbkrankheiten zusammengefasst, die sich in der Ausprägung von Krankheitsbild, Schweregrad und Vererbungsweg unterscheiden. Bei einem Teil sind vor allem die B-Zellen betroffen, bei anderen Formen sind auch die T-Zellen in ihrer Funktion eingeschränkt. Anhand einer Untersuchung des Erbguts lässt sich der genaue Defekt feststellen. Im Folgenden werden die häufigsten Formen erläutert:

1.) X-gebundene HIGM Syndrom (XHIGM)

Dies ist die häufigste Form. Hierbei kommt es zu einem Defekt oder Mangel eines Proteins, das sich auf der Oberfläche von aktivierten T-Zellen befindet (CD40-Ligand). Es ist notwendig, um B-Zellen zu aktivieren, damit diese einen Wechsel der Antikörperproduktion von IgM auf IgA, IgG oder IgE durchführen können. Zusätzlich ist der CD40-Ligand auch an wichtigen Funktionen beteiligt, die von T-Zellen ausgeführt werden. Bei defektem CD40-Ligand ist deshalb auch die zelluläre Abwehr gestört, was zu einer zusätzlichen Anfälligkeit ggü. opportunistischen (= aufgrund des geschwächten Immunsystems ermöglichte) Infektionen und einer höheren Neigung zur Krebsentstehung führt.

Die Bildung des CD40-Liganden ist durch ein Gen auf dem X-Chromosom (Geschlechtschromosom) verankert. Dieses wird rezessiv vererbt, sodass nur Jungen erkranken^{2,3}.

2.) Autosomal rezessive Formen

Hier ist das Gen auf beiden Chromosomen betroffen, d.h. jeweils ein „krankes“ Gen von beiden Eltern wird vererbt. Beide Geschlechter können somit erkranken. Eine dieser Formen resultiert aus einem Defekt in CD40 und ist klinisch identisch mit XHIGM (CD40 Form). Andere autosomal rezessive Formen des HIGM-Syndroms resultieren aus Defekten in Genen, die am CD40-Signalweg innerhalb der B-Zelle beteiligt sind (zB AID und UNG). Die Funktion dieser Gene ist daher nur auf den Antikörperwechsel beschränkt. Diese Patienten haben ein geringeres Risiko für opportunistische Infektionen oder Krebs^{2,3}.

Welche Symptome können auftreten und mit welchen Komplikationen ist zu rechnen?

Die Mehrheit der Betroffenen entwickelt Symptome während der ersten zwei Lebensjahre. Die Kinder leiden hauptsächlich an wiederkehrenden, zum Teil schweren Infektionen der Atemwege (Entzündung der Bronchien, Nasennebenhöhlen, Mittelohren). Bei den oben genannten Formen des XHIGM und CD40 kommt es zusätzlich zu schweren Virusinfektionen und Infektionen mit sog. opportunistischen Keimen (z.B. schwere Lungenentzündung durch den Erreger *Pneumocystis jirovecii*, Durchfälle durch Infektion mit *Giardia lamblia* oder Kryptosporidien (Parasiten), schwere Pilzinfektionen der Organe). Diese Erreger rufen in immungesunden Menschen keine Infektion oder Beschwerden hervor und werden daher opportunistische (=aufgrund des geschwächten Immunsystems ermöglichte) Infektionen genannt. Ebenso kann es zu Pilzinfektionen von Mund oder Nägeln sowie vermehrter Warzenbildung kommen.

Eine für HIGM sehr typische Erkrankung ist die sog. sklerosierende Cholangitis, eine Entzündung von Gallenwegen und Leber. Diese wird durch eine langanhaltende Infektion mit Kryptosporidien verursacht.

Bei einigen Patienten kommt es zu einem Mangel an einer Untergruppe weißer Blutkörperchen (Neutropenie). Dies führt zu Entzündungen im Darm- und Mundbereich sowie Hautinfektionen. Des Weiteren kann es zu Autoimmunerkrankungen (Fehlsteuerung des Abwehrsystems) kommen. Hierbei greift das Abwehrsystem körpereigene Strukturen an, wodurch es zu einer Verminderung von Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder roter Blutkörperchen (hämolytische Anämie) kommen kann. Teilweise richtet sich das Abwehrsystem auch gegen die Haut oder Gelenke (Arthritis). Besonders bei autosomal rezessiven Formen kann es zu einer Vergrößerung der Lymphknoten, Leber oder Milz kommen. Durch eine weitere Fehlsteuerung des Abwehrsystems kann die Entwicklung von Krebserkrankungen begünstigt sein^{2,5}.

Wann sollte an ein HIGM gedacht werden und wie wird dieses diagnostiziert?

Im Vordergrund steht die ausführliche Erhebung der Krankengeschichte sowie körperliche Untersuchung zusammen mit einer Analyse des Blutes.

Die Diagnosestellung ist anspruchsvoll. Typischerweise leiden die Kinder an einer hohen Infektanfälligkeit und/oder anhaltenden Durchfällen, was auch mit anderen Erkrankungen oder Immundefekten einhergehen kann. Bei Kindern, die an sog. opportunistischen Erkrankungen oder deren Symptomen leiden (z.B. anhaltender Durchfall mit Gedeihstörung, Erkrankung der Leber und Gallenwege bei sklerosierender Cholangitis, Pilzinfektion der Organe), sollte unbedingt an ein HIGM gedacht werden. Zusätzlich erfolgt im Blut eine Analyse des Abwehrsystems. Hier zeigt sich eine normale Zahl an B-Zellen und IgM (oder aber erhöhtes IgM) bei fehlenden bis deutlich erniedrigten IgG, IgA und IgE Spiegeln. In spezialisierten Laboren kann die Messung des CD40-Liganden auf T-Zellen erfolgen sowie eine Stimulation der B-Zellen zur Bildung der Antikörper. Letztlich erfolgt eine Analyse der Erbanlagen im Blut. Hier kann der genaue Defekt und damit die Form des HIGM festgestellt werden. Auf dem Weg zur Diagnosefindung sind teilweise auch Untersuchungen von Gewebe- oder Darmproben notwendig.

Behandlungsmöglichkeiten

Betreuung und Therapie richten sich nach den Beschwerden und Komplikationen des Einzelnen. Hier stehen insbesondere die Infektanfälligkeit und Autoimmunerkrankungen im Vordergrund. Die wichtigste und entscheidende Therapie zur Vorbeugung schwerer bakterieller Infektionen ist eine regelmäßige Immunglobulingabe, um das fehlende IgG zu ersetzen. Diese kann subkutan (unter die Haut) oder in die Vene verabreicht werden. Bei Auftreten von bakteriellen Infektionen erfolgt zusätzlich eine antibiotische Therapie. Teilweise wird diese auch prophylaktisch (je nach Schweregrad der Erkrankung) durchgeführt. In einigen Fällen erfolgt die vorbeugende Gabe von Medikamenten gegen Pilzinfektionen (XHIGM und CD40 Defekt). Bei Auftreten einer schweren Neutropenie ist die Gabe eines „Wachstumshormons“ für Neutrophile (G-CSF) vorübergehend notwendig. Kommt es zum Auftreten von Autoimmunerkrankungen, kann Kortison helfen. Da die Gabe aufgrund von Nebenwirkungen nur begrenzt möglich ist, können weitere Medikamente zur Unterdrückung des fehlgesteuerten Abwehrsystems verabreicht werden.

Vor allem bei Formen des HIGM, bei denen B- und T-Zellen betroffen sind (XHIGM und CD40 Defekt), genügen oben genannte Therapien auf Dauer nicht. Eine Option mit Heilung stellt in diesen Fällen die Knochenmarkstransplantation (KMT) dar, um das kranke Abwehrsystem durch ein gesundes zu ersetzen. Diese ist jedoch nicht risikoarm und kann mit vielen Komplikationen einhergehen.

Die Forschung befasst sich aktuell mit der Entwicklung von gentherapeutischen Ansätzen, die jedoch noch nicht beim Menschen eingesetzt werden⁶.

Die Therapie des HIGM stellt eine besondere Herausforderung dar, sodass eine Behandlung regelmäßig in spezialisierten Zentren erfolgen sollte^{4,7}.

Wie ist die Prognose und worauf sollten Betroffene achten?

Die Prognose ist abhängig von der Form des HIGM. Wichtig ist eine frühe Diagnosestellung, um schwere Verläufe und Komplikationen zu minimieren.

Bei allen Formen kann es in Folge der wiederholten Infektionen zu chronischen Lungenschäden kommen. Daher stellt die Behandlung dieser Infekte (Antibiotika, Immunglobuline) zusammen mit einer konsequenten „Lungenhgiene“ in Form von Physiotherapie und bei Bedarf Inhalationen, je nach Schweregrad, einen wesentlichen Bestandteil dar. Das Auftreten von Autoimmunerkrankungen kann zu einer Einschränkung der Lebensqualität im Verlauf führen und bedarf ggf. einer dauerhaften Therapie.

Bei Formen des HIGM, welche alleine die B-Zellen betreffen, reichen diese Therapieelemente aus, da hierdurch das Risiko schwerer Infektionen deutlich gesenkt wird und eine gute Lebensqualität ermöglicht werden kann. Eine Heilung der Erkrankung kann hierdurch jedoch nicht erfolgen.

Bei XHIGM und CD40 Formen reichen antibiotische Therapie, regelmäßige Immunglobulingaben und Pilzprophylaxen nicht aus, um vor lebensbedrohlichen Infektionen und vor der Entwicklung bösartiger Tumoren zu schützen. Daher ist in diesen Fällen eine KMT als Heilung möglich und empfohlen. Ein Abwägen des Zeitpunktes ist hierbei wichtig. Ist es erstmal zur Bildung von z.B. Lungenschäden durch wiederkehrende Infektionen gekommen, sind diese durch eine KMT nicht mehr zu beseitigen.

Kindergarten/Schulbesuch

In der Regel bringen Isolationsmaßnahmen keinen Vorteil, sodass ein Kindergarten oder Schulbesuch möglich sein sollte. Eine spezielle Beratung vor der Berufswahl ist jedoch sinnvoll⁸.





Tabelle: Überblick Hyper-IgM-Syndrom

Form	Genetik	Auswahl an Auffälligkeiten des Abwehrsystems	zusätzliche T-Zellteilung	Vergrößerung lymphatischer Organe (Lymphoproliferation)	Autoimmunität	Infektionen	KMT sinnvoll?
XHIGM (CD40 Ligand Defekt)	x-chromosomal	IgM normal/erhöht; IgG, IgA, IgE erniedrigt, normale Anzahl an B-Zellen	ja	nein	ja	Bakterien, Viren, Opportunistische Infektionen	ja
CD40 Defekt	autosomal rezessiv	IgM normal/erhöht; IgG, IgA, IgE erniedrigt, normale Anzahl an B-Zellen	ja	nein	ja	Bakterien, Viren, Opportunistische Infektionen	ja
weitere Defekte des CD40 Signalwegs (z.B. AID, UNG)	autosomal rezessiv	IgM normal/erhöht; IgG, IgA, IgE erniedrigt, normale Anzahl an B-Zellen	nein	ja	je nach Defekt	Bakterien	eher zurückhaltend

Literatur

- Sullivan KE und Stiehm ER: Durandy A und Kracker S: Class switch recombination defects. In: Stiehm's Immune Deficiencies. Inborn Errors of Immunity. Second edition. Academic Press: London 2020
- Ballow M, Epland K, Heimall J, Leiding Jea. Hyper IgM Syndromes. Immune Deficiency Foundation, Patient & Family Handbook For Primary Immunodeficiency Diseases. 6th ed.; 2016.
- Qamar N, Fuleihan RL. The hyper IgM syndromes. Clin Rev Allergy Immunol 2014 Apr;46(2):120-130.
- Notarangelo LD. Hyperimmunoglobulin M syndromes. 2019; Available at: https://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-m-syndromes?search=Hyper%20IgM%20Syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~39&usage_type=default&display_rank=1. Accessed 03/2021.
- Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, Azizi G, Moazzami B, Abolhassani H, et al. The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. Clin Immunol 2019 Jan;198:19-30.
- Franca TT, Barreiros LA, Al-Ramadi BK, Ochs HD, Cabral-Marques O, Condino-Neto A. CD40 ligand deficiency: treatment strategies and novel therapeutic perspectives. Expert Rev Clin Immunol 2019 May;15(5):529-540.
- Hanitsch L, von Bernuth H, Niehues T et al. S3-Leitlinie 3 „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“. AWMF online 2019 30.04.2019.
- Ritterbusch H, Ehl S. Hyper-IgM-Syndrom. 2019; Available at: Informationsblätter primäre Immundefekte, CCI Freiburg, HIGM Syndrom: https://www.uniklinikfreiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/cci/patienteninformatonsblaetter/HIGM_Deutsch_0319.pdf Accessed 03/2021, 2021.



Dr. med. Katharina Schütz

MHH Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin
 Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Immunologie
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover



Prof. Dr. med. Ulrich Baumann

Geschäftsführender Oberarzt
 Medizinische Hochschule Hannover
 Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie
 Carl-Neuberg-Straße 1
 30625 Hannover