Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Immunologie „meets“ Hämatologie

Dr. med. Timmy Strauß und Dr. med. Julia Körholz
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden
16. März 2024

UniversitätsCentrum für Chronische Immundefizienzen
ORCHIDD

UniversitätsCentrum für Seltene Erkrankungen

AWMF-Register Nr.	112-001	Klasse:	S2k

Leitlinie

„Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

- Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –

Immundefekte sind nicht nur Infekthäufung

ELVIS (pathologische Infektanfälligkeit)

E – Erreger
L – Lokalisation
V – Verlauf
I – Intensität
S – Summe

https://www.horror-shop.com/p/elvis-presley-kostuem.html

Immundefekte sind nicht nur Infekthäufung

ELVIS (pathologische Infektanfälligkeit)

E – Erreger
L – Lokalisation
V – Verlauf
I – Intensität
S – Summe

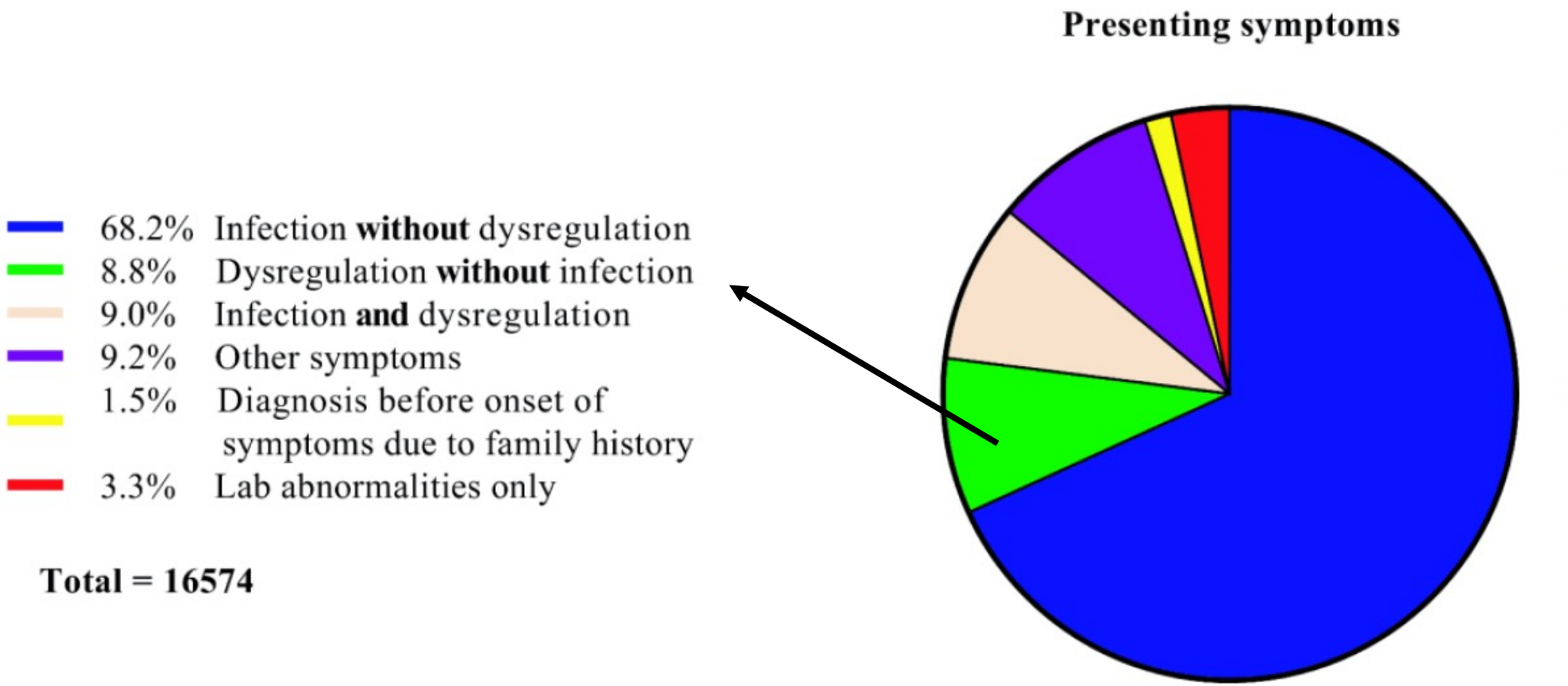
https://www.horror-shop.com/p/elvis-presley-kostuem.html

GARFIELD (Störung der Immunregulation)

G – Granulome
A – Autoimmunität
RFI – Rezidivierendes Fieber
E – Ekzematöse Hauterkrankungen
L – Lymphoproliferation
D – Darmentzündung

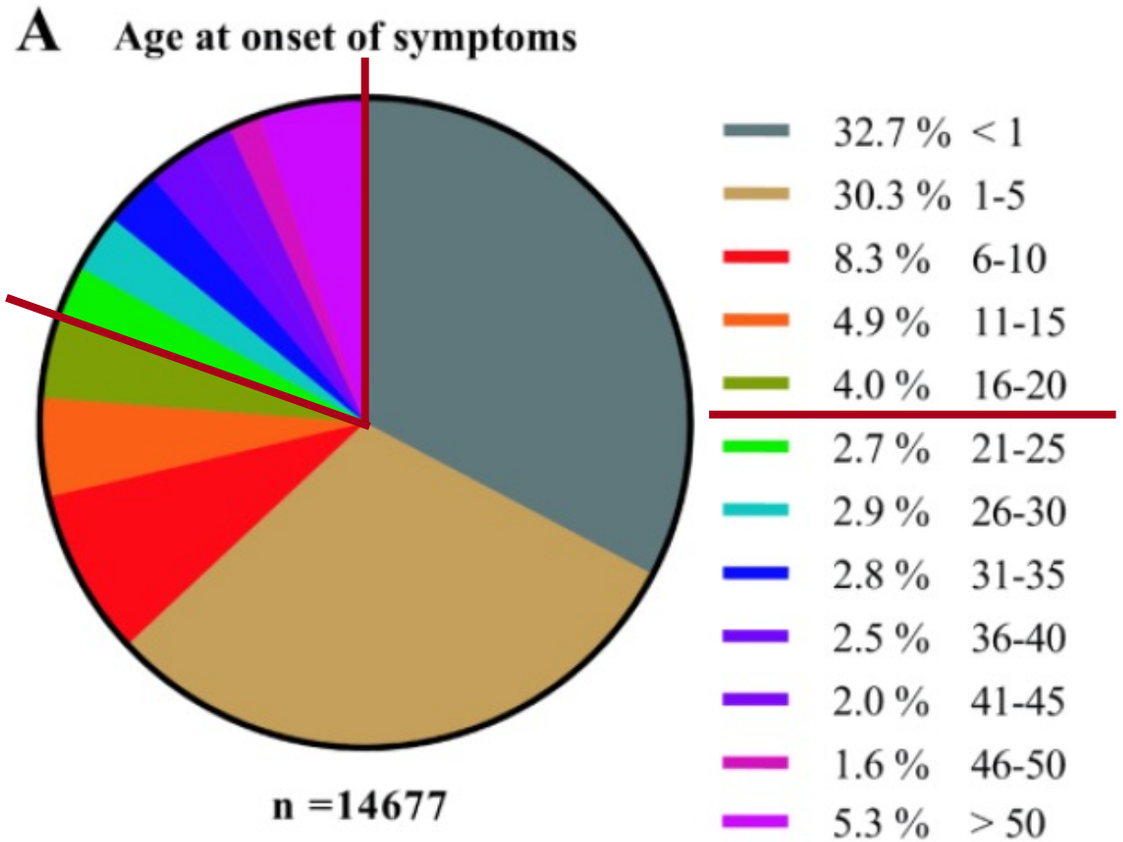
https://tmnt.fandom.com/de/wiki/Garfield

Immundefektpatient:innen in der Hämatologie



Thalhammer et al. *JACI* 2021

Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen



Thalhammer et al. *JACI* 2021

Warnsymptome für Hämatoonkolog:innen

Familienanamnese	Eigenanamnese	Klinik
IEI in Familie	Gedeihstörung	Mikrozephalie
rez. Fehlgeburten	unerklärte Diarrhoe	Entwicklungsverzögerung
unerklärter Säuglingstod	rez. sinopulmonale Infektionen	Ataxie
Konsanguinität	schwere Infektionen	Teleangiektasien
	rez. Abszesse	Faziale Dysmorphien
	pers. Pilzinfektionen	Bronchiektasen

Auszug aus: Van der Werff ten Bosch et al. *Ped Hem Oncol* 2016

...gemeinsame Patient:innen Hämatologie/Immunologie?

- ITP
- AIHA
- Evans Syndrom
- Auto-/ Alloimmunneutropenie

- Zyklische Neutropenie
- Schwere kongenitale Neutropenie (SCN)

- Lymphadenopathie
- Hepatomegalie
- Splenomegalie

- Akute Lymphome
- Akute Leukämien

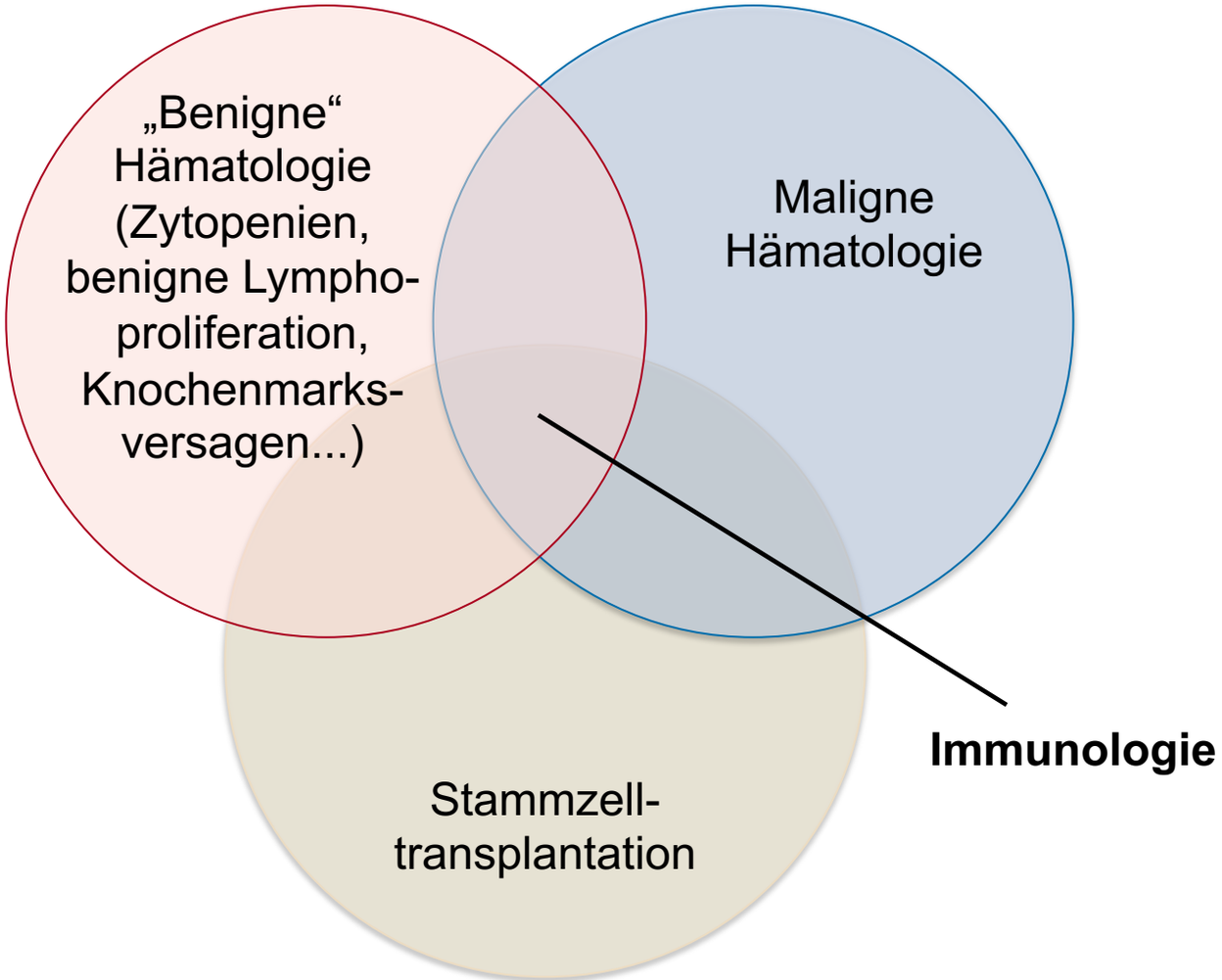
...gemeinsame Patient:innen Hämatologie/Immunologie?

- MDS
- Fanconi

- primäre HLH
- sekundäre HLH

- Bei Immunsuppression
  - Nach CTx
  - Nach B-Zell-Depletion
  - Nach CAR-Therapien

Immundefektpatient:innen in der Hämatologie



Beispielerkrankungen - IUIS Klassifikation

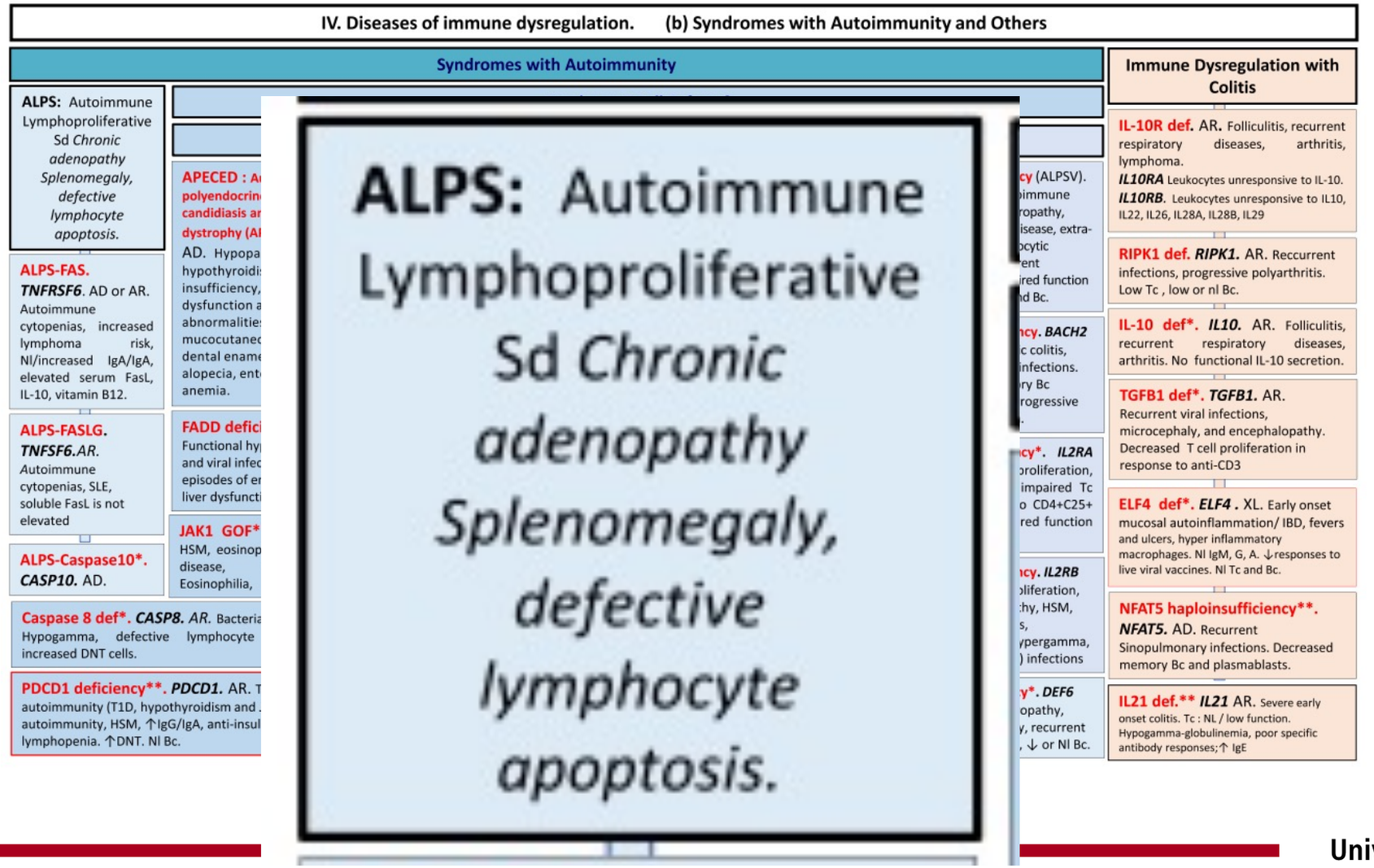
V. Congenital defects of phagocyte number, function, or both. (a) Neutropenia (without anti-PMN)

Syndrome associated		No syndrome associated
Shwachman-Diamond Syndrome. ***DNAJC21*** *AR.* ***EFL1**** *AR.* Pancytopenia, exocrine pancreatic insufficiency. ***SBDS*** *AR.* +chondrodysplasia **SRP54 deficiency*.** ***SRP54*** AD. Neutropenia and exocrine pancreatic insufficiency .	**G6PC3 deficiency (SCN4).** ***G6PC3*** *AR.* Structural heart defects, urogenital abnormalities, inner ear deafness, and venous angiectasias of trunks and limbs. Affected fonctions: Myeloid differentiation, chemotaxis, O_2^- production.	**Elastase deficiency. (SCN1).** ***ELANE*** *AD.* Susceptibility to MDS/leukemia. Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia (perform CBC twice weekly/ 4 weeks).
Glycogen storage disease type 1b. ***G6PT1*** *AR.* Fas… hyp…	**Cohen syndrome.** ***COH1*** *AR.* Dysmorphism, mental retardation, obesity, deafness	**HAX1 deficiency (Kostmann Disease) (SCN3).** **HAX1**
3-I… ***CL…*** ab… ata…		…id
Cle… ne… ***C1…*** de…		
JAGN1 deficiency. ***JAGN1*** *AR.* Osteopenia. Myeloid maturation arrest.	autoinflammatory disease. ↑ proinflammatory serum cytokines.	**CXCR2 deficiency*.** ***CXCR2*** AR LOF. Profound neutropenia, myelokathexis, recurrent gingivitis, oral ulcers. Hypergammaglobulinemia (↑IgG, IgA, IgM). Nl CD4+ Tc, variable CD8+ Tc, Nl NKc. Nl Bc.
WDR1 deficiency. ***WDR1*** *AR.* Poor wound healing, severe stomatitis, neutrophil nuclei herniate. Mild neutropenia.	**HYOU1 deficiency**.** ***HYOU1*** *AR.* Hypoglycemia, inflammatory complications.	**GFI 1 deficiency (SCN2)**.** ***GFI1*** *AD.* B/T lymphopenia
SMARCD2 deficiency. ***SMARCD2*** *AR.* Developmental aberrations, bones defect, myelodysplasia	**P14/LAMTOR2 deficiency**.** ***LAMTOR2*** *AR.* Partial albinism, growth failure. Hypogammaglobulinemia, reduced CD8 cytotoxicity.	

Elastase deficiency. (SCN1). ***ELANE*** *AD.* Susceptibility to MDS/leukemia. Severe congenital neutropenia or cyclic neutropenia (perform CBC twice weekly/ 4 weeks).

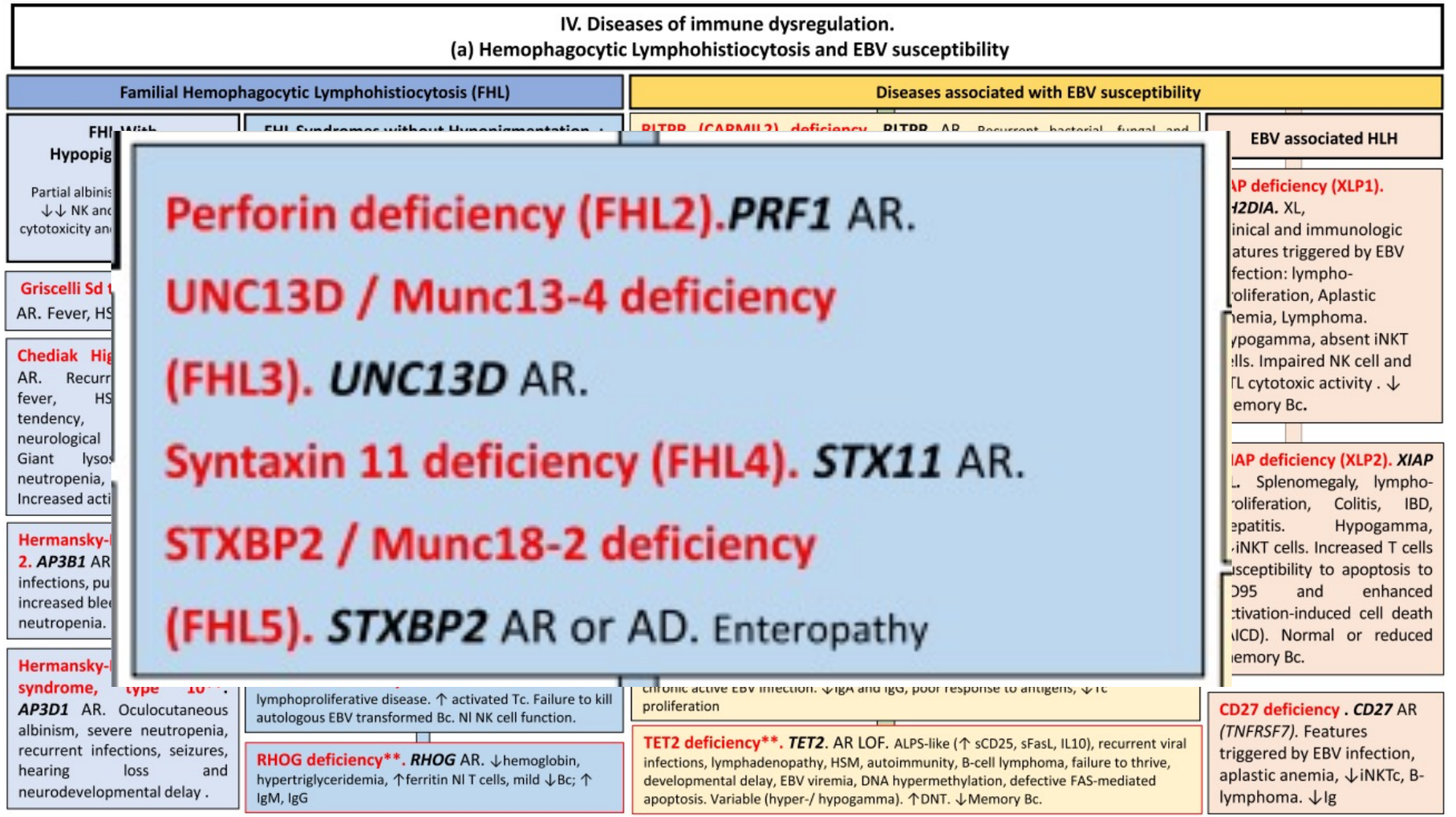
Bousfiha et al. *JCI* 2022

Beispielerkrankungen - IUIS Klassifikation



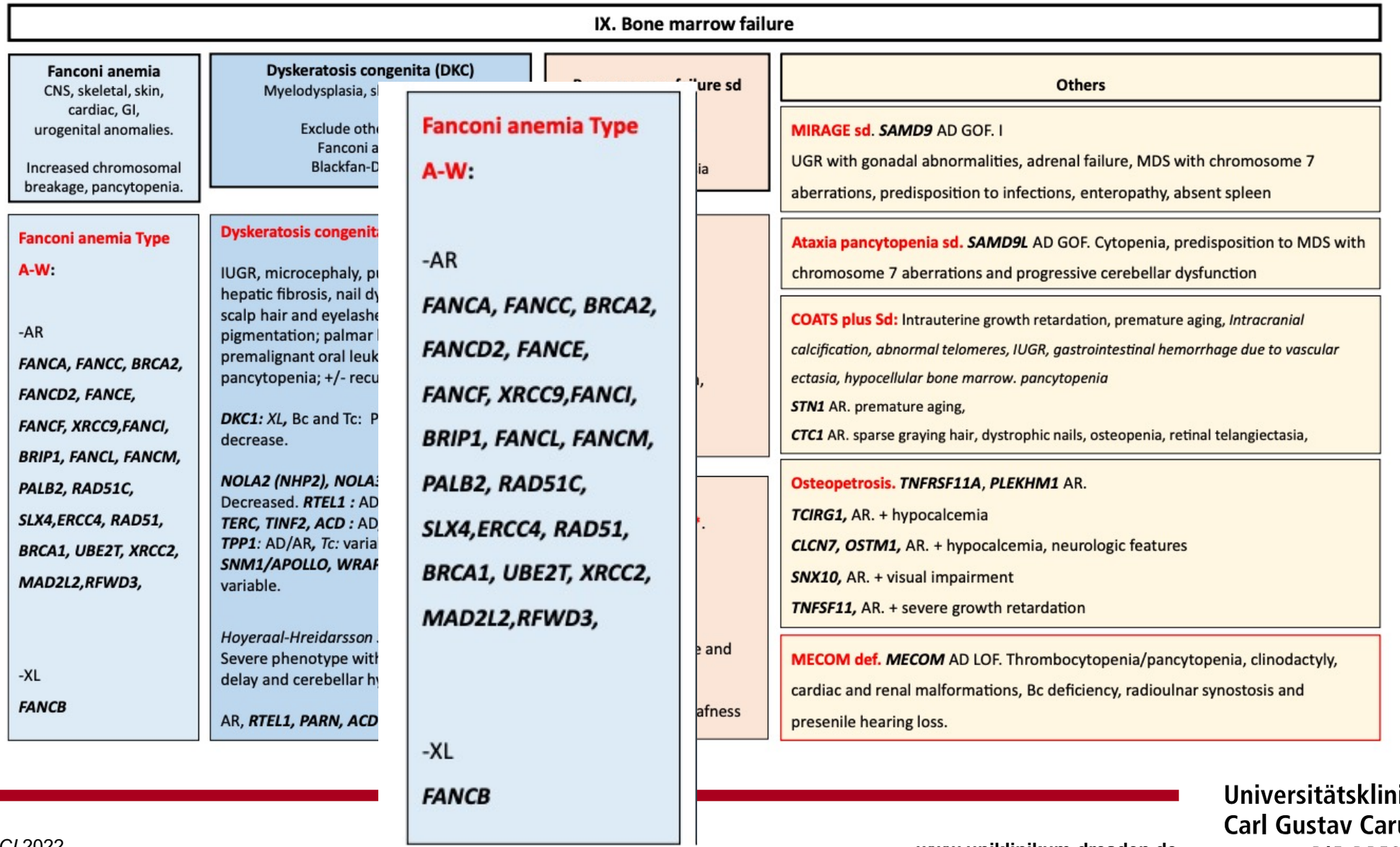
Bousfiha et al. *JCI* 2022

Beispielerkrankungen - IUIS Klassifikation



Bousfiha et al. *JCI* 2022

Beispielerkrankungen - IUIS Klassifikation



Bousfiha et al. *JCI* 2022

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Fallbeispiele

Immunologie meets Hämatologie

Patientin 1: Charlotte *2007

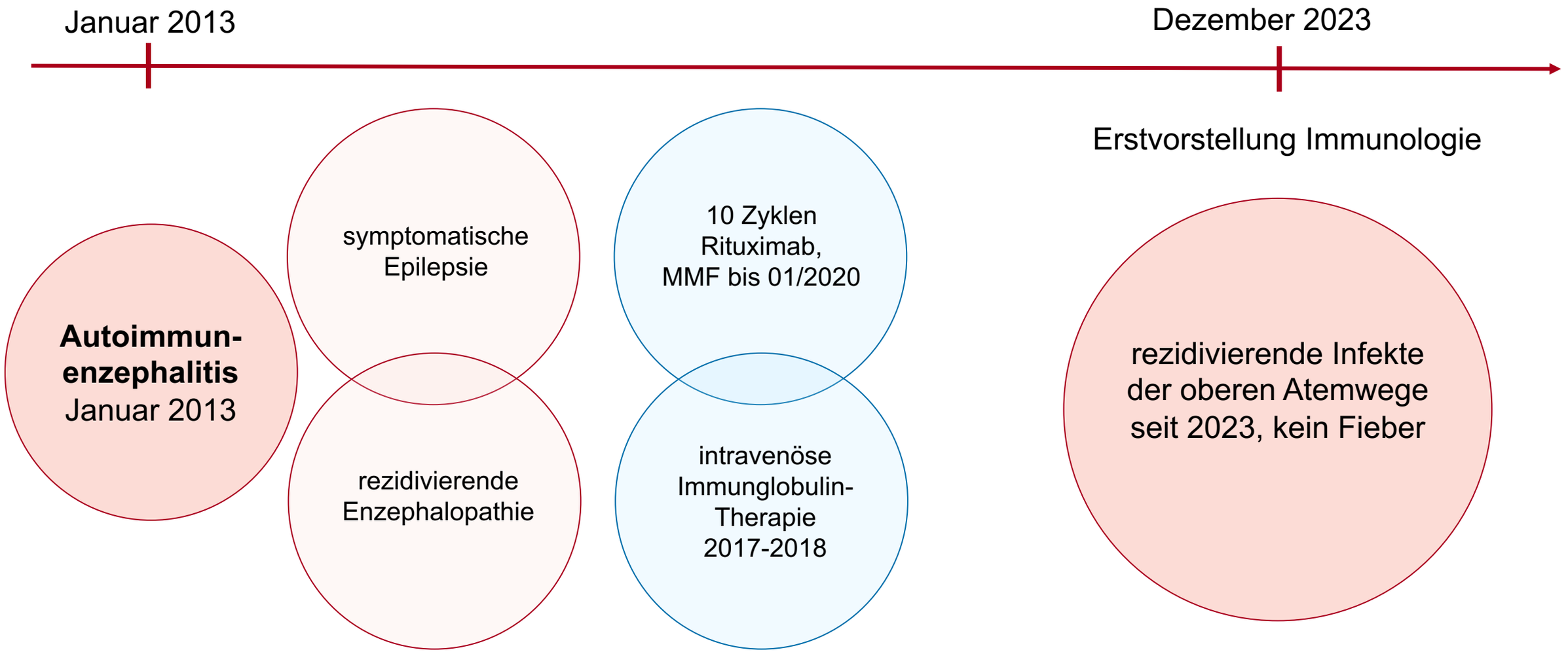
Patientin 1: Anamnese

Dezember 2023

Erstvorstellung Immunologie

rezidivierende Infekte
der oberen Atemwege
seit 2023, kein Fieber

Patientin 1: Anamnese



Patientin 1: Diagnostik

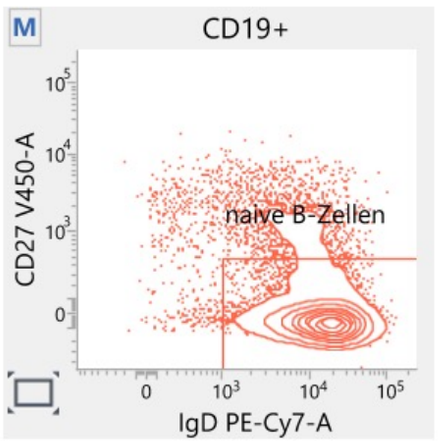
Immunologische Diagnostik

Hypogammaglobulinämie
(IgG 1,92 g/l)

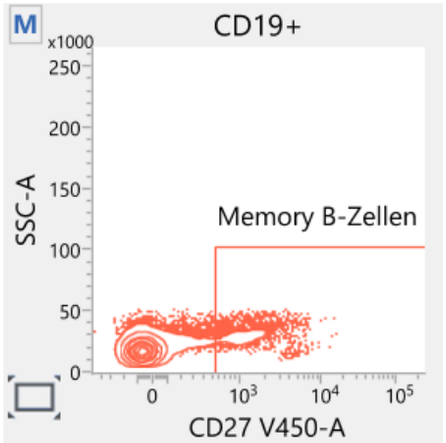
Masern-IgG negativ,
weitere Impfantikörper positiv

Immunphänotypisierung:
- ↑ B-Lymphozyten
- ↕ naive B-Zellen
- ↓ Memory-B-Zellen
- ↓ IgG-Memory B-Zellen

B-Zellen:



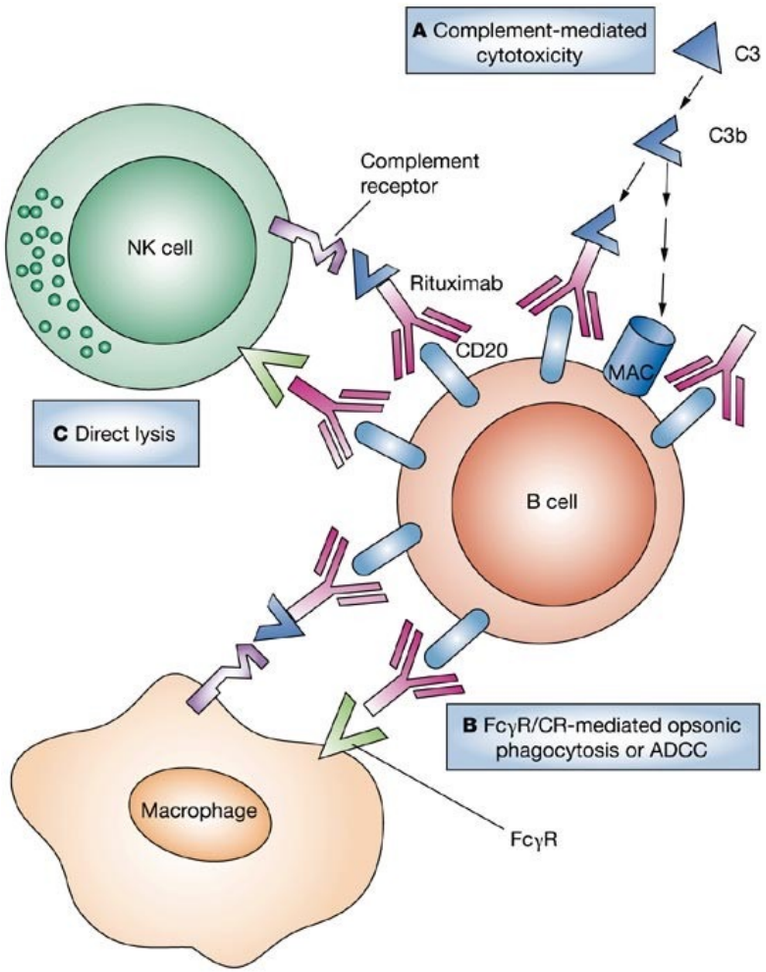
Naive: 90.7 %
(Norm: 66-88%)



Memory: 7.5 %
(Norm: 11-21%)

Patientin 1: Therapie

Anhaltende Hypogammaglobulinämie nach Rituximab



- Schwere Hypogammaglobulinämie (<3g/l) nach Rituximab in 25% der Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen
- Lymphom-Patient:innen höheres Risiko für Hypogammaglobulinämie (bis zu 50% bei NHL)
- bei 65% Atemwegsinfektionen
- Risikofaktoren: weibliches Geschlecht, Begleittherapie mit Steroiden, Cyclophosphamid, MMF
- **22% benötigen Immunglobulinsubstitution bis zu 60 Monate nach Rituximab-Therapie**

Tieu, J., et al (2021). Frontiers in Immunology, 12, 671503.

Christou, E. A., et al. (2017). International Reviews of Immunology, 36(6), 352-359.

Taylor, R. P., & Lindorfer, M. A. (2007). *Nature Clinical Practice Rheumatology*, *3*(2), 86-95.

Patient 2: Daniel *2004

Patient 2: Anamnese

- rez. Fieberschübe alle 3 Wochen
- Hepatosplenomegalie
- enorale Aphten
- Lymphadenitis mesenterialis

Erstvorstellung Immunologie UKD

erneuter Krankheitsschub

erneuter Krankheitsschub

Labor im Fieberschub: Panzytopenie, Ferritinämie, erhöhtes CrP sowie SAA

Eigenanamnese: Z.n. Tonsillektomie bei gehäuft bakteriellen Tonsillitiden

Patient 2: Differentialdiagnosen

Myelo-dysplastisches Syndrom	Systemische JIA	primäre HLH	PFAPA
Zytopenie mit Infektneigung, HSM	Fieber, Lymph-knotenschwellung, HSM	Fieber, Zytopenie, Makrophagen-aktivierung	Fieber, Aphten, Adenitis
KMP unauffällig	Ungewöhnliches Manifestationsalter	Keine FHL-typische Mutation	Ungewöhnliches Manifestationsalter + lange Dauer

Hämophagozytische Lymphohistiozytose

- Primäre HLH (FHL): vorrangig autosomal-rezessive Genmutationen führen zu Funktionsstörung zytotoxischer T- und NK-Zellen sowie einer gestörten Immunregulation
- Sekundäre (erworbene) HLH: durch Infektionen, Autoinflammation, Malignome, Immunsuppressiva, Stoffwechselerkrankungen ausgelöst

Diagnosekriterien HLH (5/8 Kriterien notwendig)
Fieber
Splenomegalie
Zytopenie ≥ 2 Zellreihen
Hypertriglyceridämie und / oder Hypofibrinogenämie
Ferritinämie
Löslicher IL2-Rezeptor erhöht
NK Zellaktivität erniedrigt oder nicht nachweisbar
Hämophagozytose in Knochenmark, Liquor oder Lymphknoten

Henter JI, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124-131

Mögliche Therapien

Prednisolon

Tocilizumab i.v./s.c.

Colchizin

Canakinumab

Methyl-prednisolon

MTX

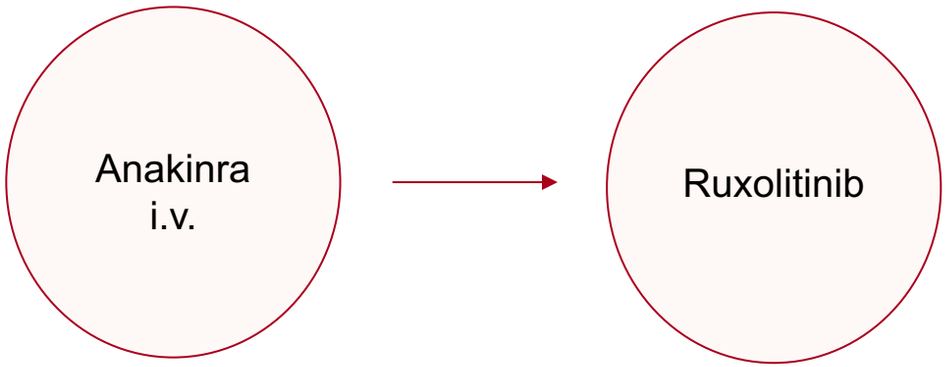
Anakinra

Patient 2: Verlauf

2024

Erneuter Schub mit

- Fieber
- Bizytopenie
- Hepatosplenomegalie
- Feinfleckigem Exanthem



Autoinflammation

- Autoinflammationssyndrome z.T. schwer zu diagnostizieren
- vielfältige klinische und laborchemische Präsentationen
- Genetische Diagnostik kann Hilfestellung bieten
- Therapie muss patient:innenindividuell ausgewählt werden
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Immunologie, Rheumatologie, Hämatoonkologie, Infektiologie u.a.
- Patient:innenorganisation wie **dsai** wichtig für Betroffene

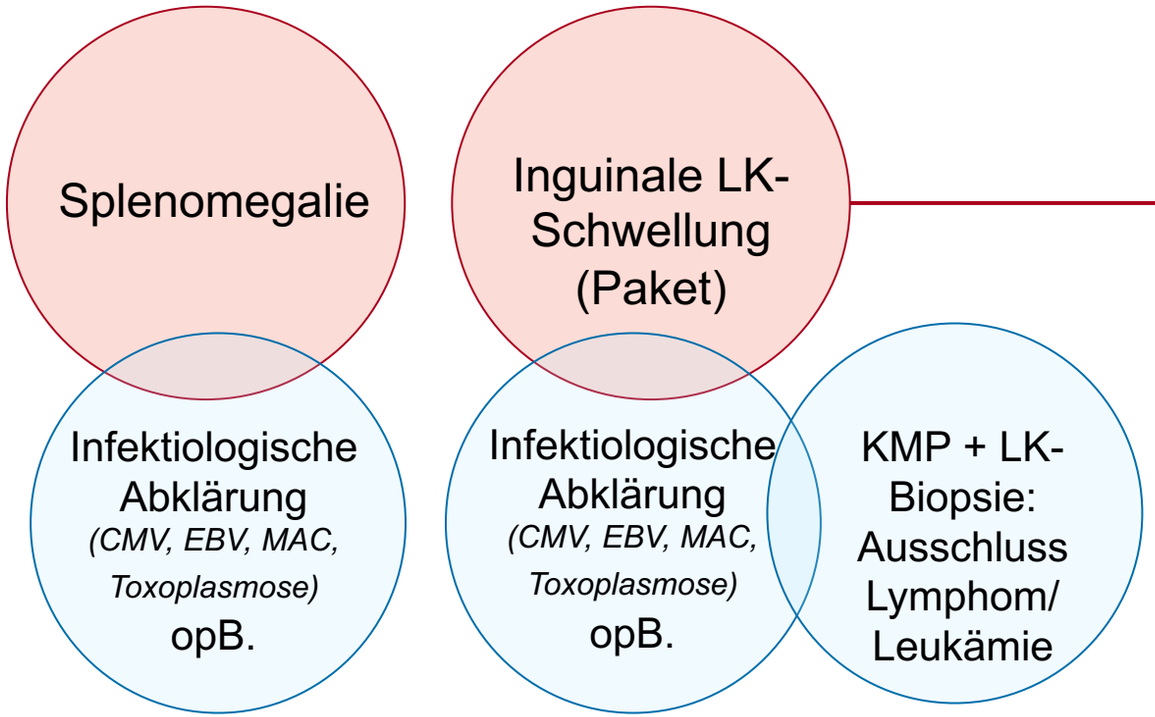
dsai
30JAHRE

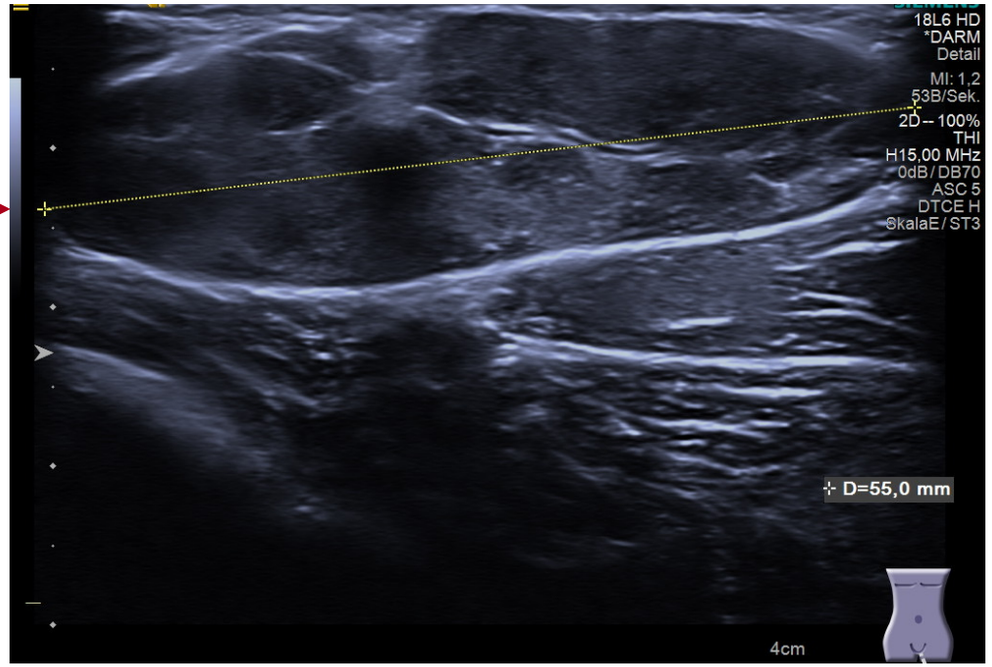
Patient 3: Felix *2011

Patient 3: Anamnese und Klinik

4 Jahre — 6 Jahre

Erstvorstellung Kinderklinik





Patient 3: Anamnese und Klinik

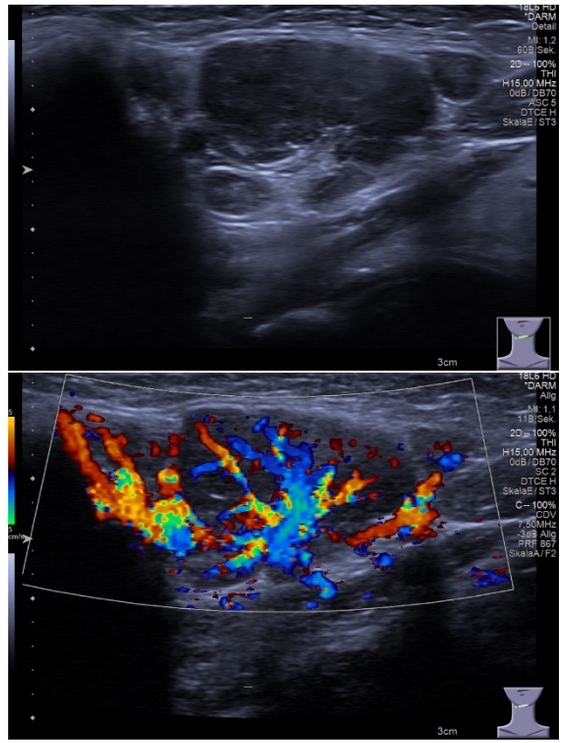
6-7 Jahre

Rez. Thrombozyto-penien < 30.000 GPt/L, rez. Petechien und Hämatom-neigung

Massive zervicale Lymphadeno-pathie

Genetische Diagnostik: **ALPS FasR** variante heterozygot (maternal)

Beginn Sirolimus-therapie



Patient 3: Diagnostik

Immunologische Diagnostik

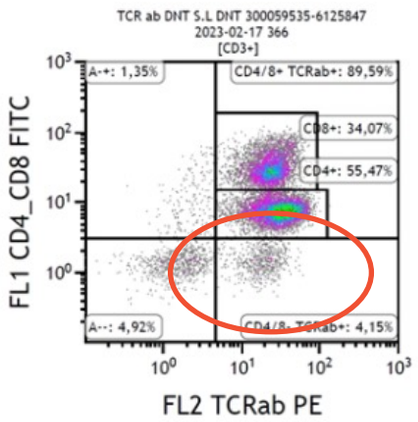
Vit. B12

Vit. B12 = 1844 pg/mL

(Normbereich: 245-1175 pg/mL)

doppelt negative T-Zellen

Gate: CD3+



CD4-CD8-TCRab+ von CD3+

Patient: 4,15 %

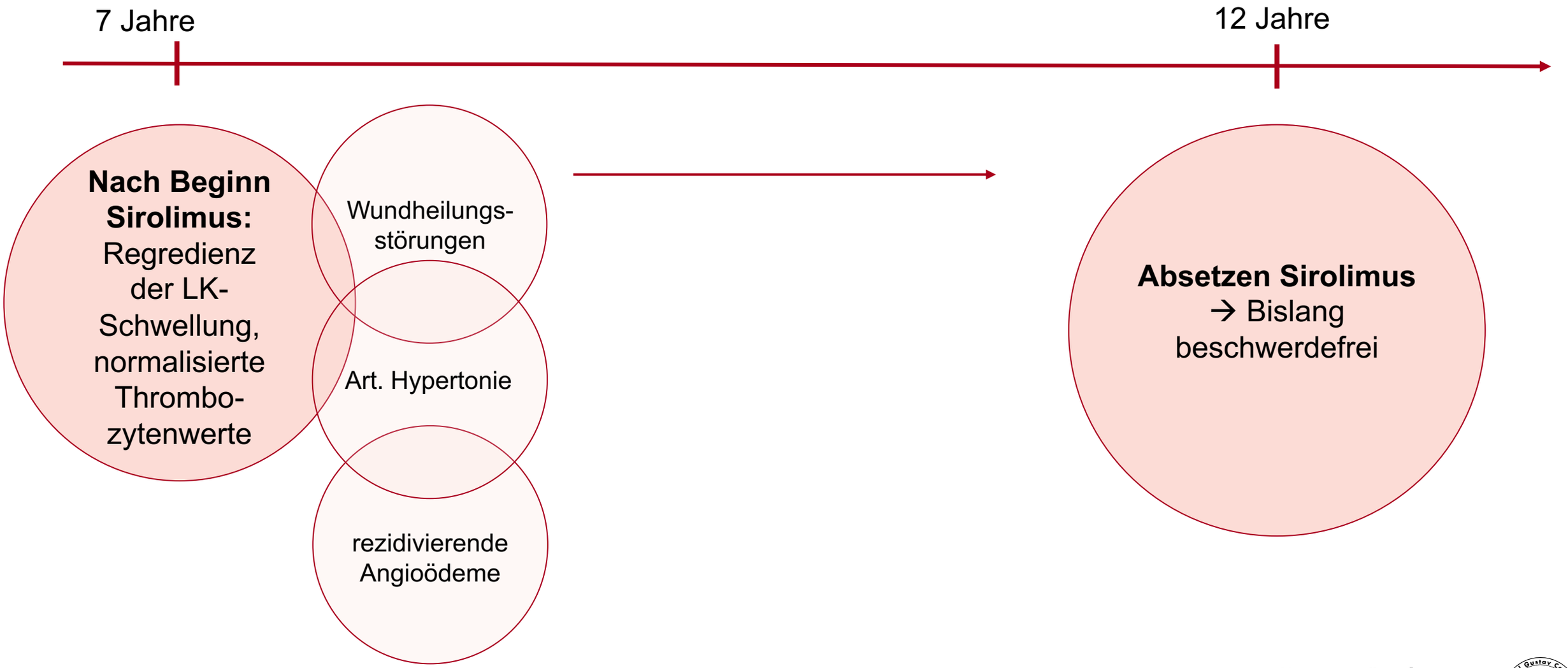
Norm: kleiner 2,50%

sFAS-L

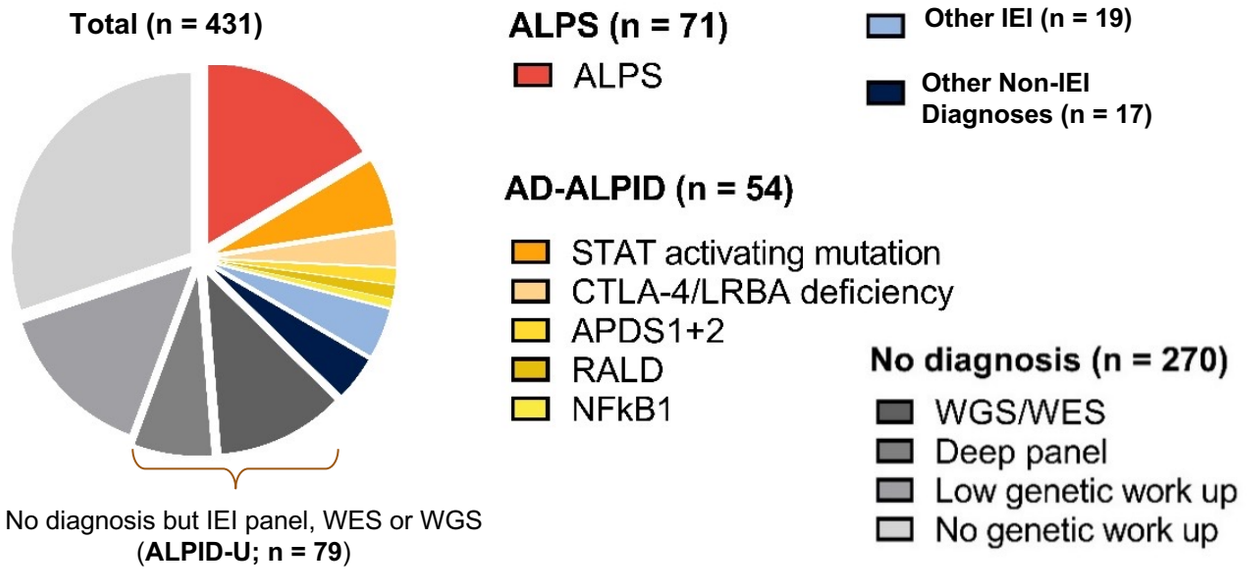
sFasL = 1952 pg/mL

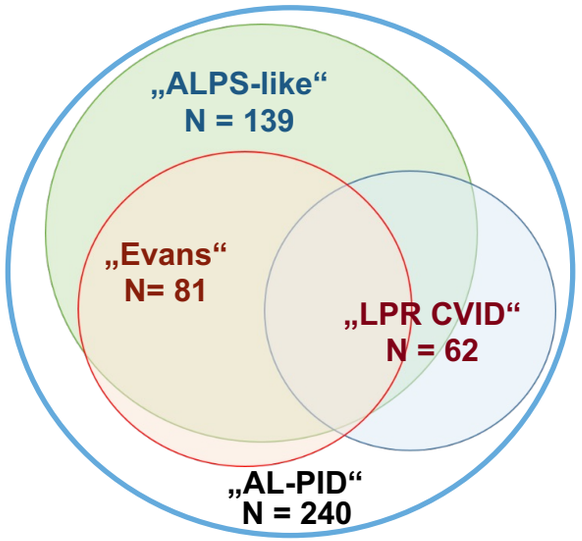
(Normbereich: <250 pg/mL, hohe Wahrscheinlichkeit einer Fas-Variante wenn sFasL > 800 pg/mL)

Patient 3: Verlauf



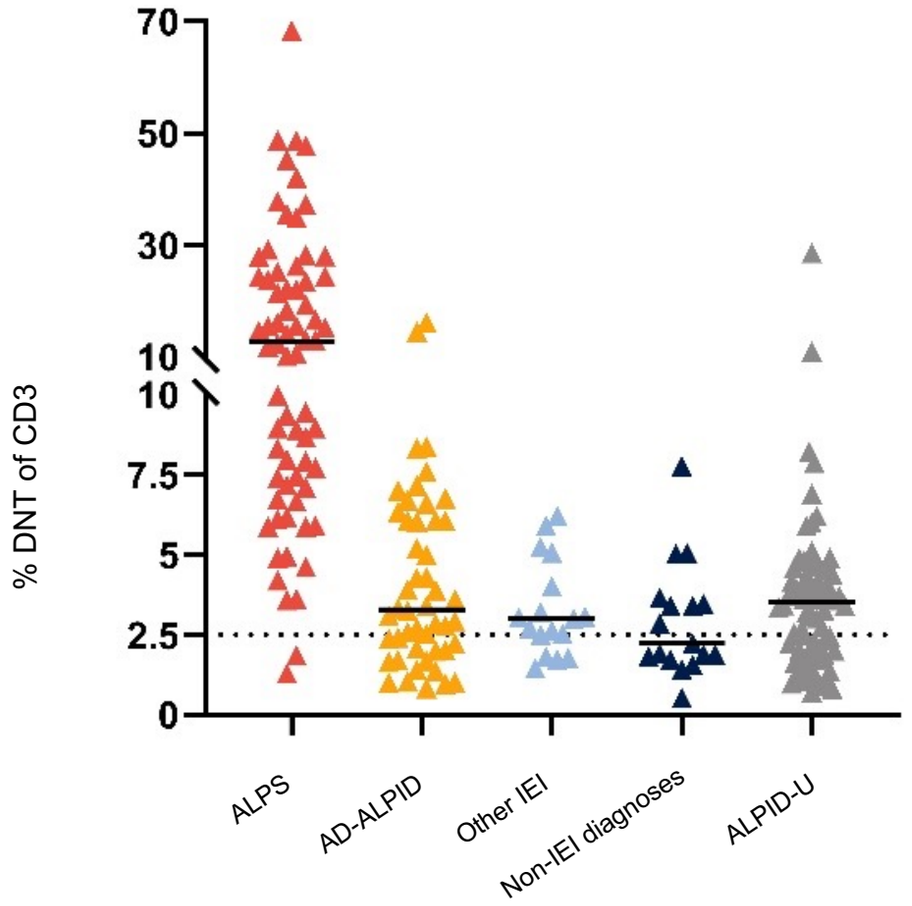
Exkurs ALPS und AL-PID Erkrankungen





Hägele *et al. Lancet Haematol.* 2024

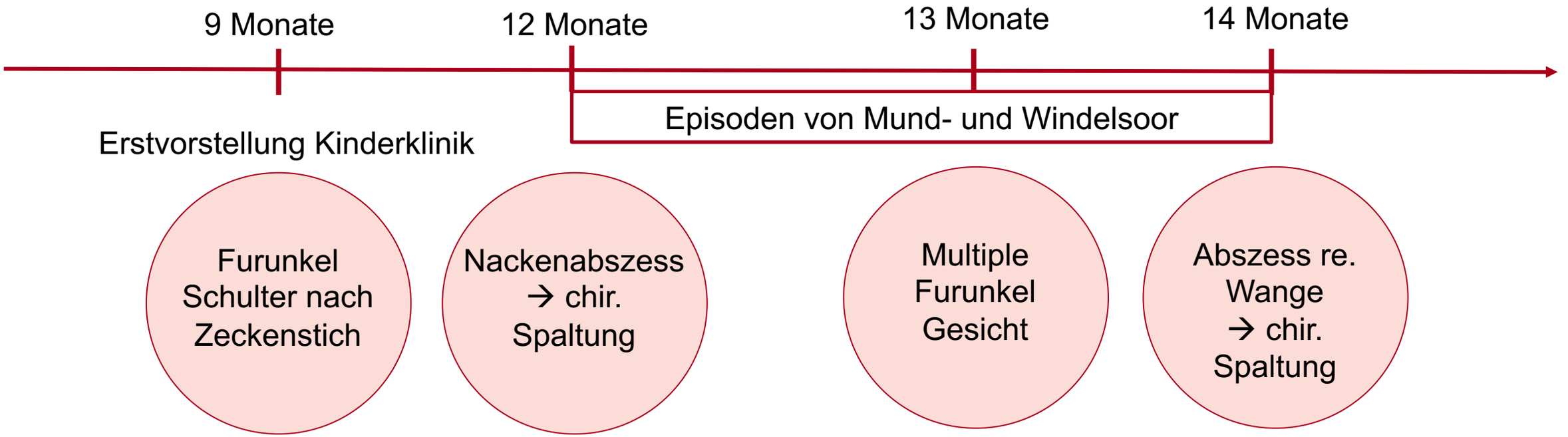
Exkurs ALPS und AL-PID Erkrankungen



Hägele *et al. Lancet Haematol.* 2024

Patientin 4: Elisa *2018

Patientin 4: Anamnese



Patientin 4: Befunde

Erstvorstellung Immunologie

Mit 1 Jahr:
Tagesmutter

Mibi (Abszess):
S.aureus *(R: Penicillin);*
MRSA-Screening negativ

Normale Lymphozyten, Neutrohile < 0.5 GPt/L

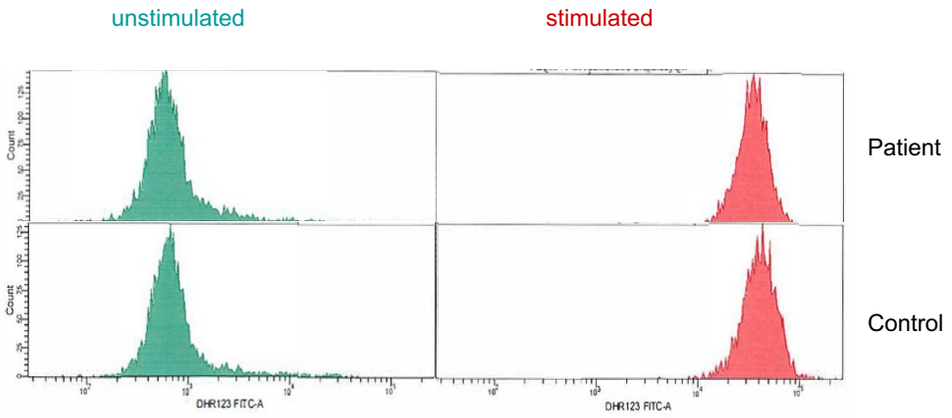
Patientin 4: Elara *2018

Immunologische Diagnostik

- Anti-Neutrophilen-AK
- Granulozytenfunktion
- (Knochenmarkpunktion)?

Granulozytenimmunfluoreszenz-test (GIFT) mit 4/4 Testzellen stark positiv

Freie AK im Serum nachweisbar.



Exkurs Autoimmunneutropenie

TABLE I. Clinical Characteristics of the Patients

	Autoimmune neutropenia of infancy (157)
Male	64.3%
Median age at onset (years)	0.70
Median age at diagnosis (years)	1.06
Median age at resolution	2.14
Median duration (years)	1.30
Recovery	89.1%
Median WBC at onset ($\times 10^9$/L)	6.1
Median ANC at onset ($\times 10^9$/L)	0.45
Leucopenia at onset	41.7%
Monocytosis at onset	19.3%
Increased IgG at onset[a]	6.0%
Selected IgA deficiency[a]	3%
Severe infections	9.6%

[a] Data available on 133/157 patients.

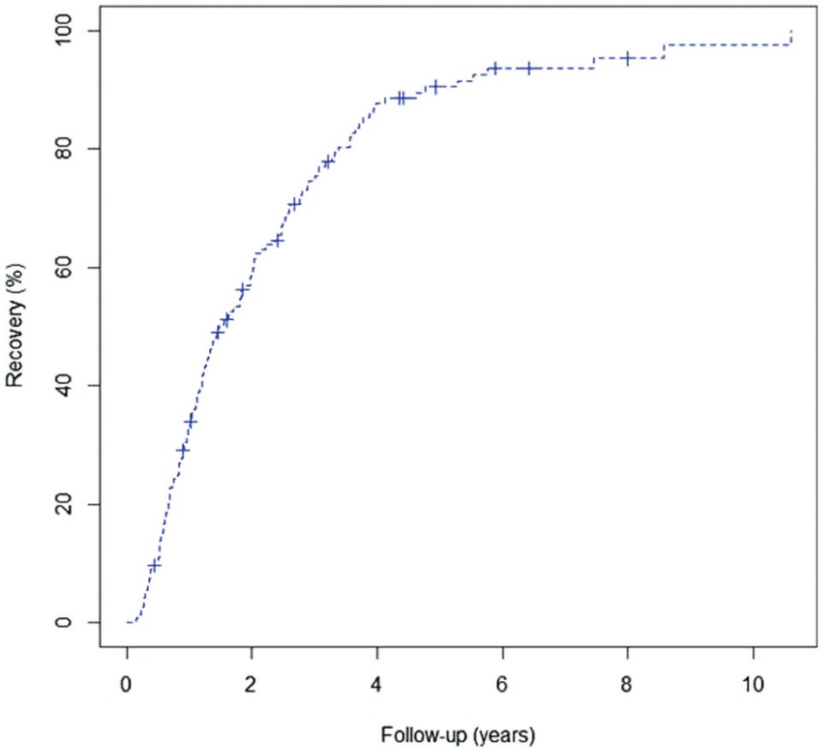


Figure 1. Kaplan Meier recovery curve.

Faruggia et *al. Am Journal of Hematology* 2015

Patientin 4: Elara *2018

Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus
DIE DRESDNER.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Kontakt:
Dr. med. Timmy Strauß
Telefon: 0351 458-18071
E-Mail: timmy.strauss@ukdd.de

Dr. med. Julia Körholz
E-Mail: julia.koerholz@ukdd.de

Adresse:
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der TU Dresden AöR
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden