

Erkrankungen der Lunge bei Primären Immundefekten

AUTOR:
CLAUS KROEGEL

Primäre Immundefekte (PID) sind angeborene Störungen des Immunsystems, die auf einer genetischen Ursache beruhen und mit einem erhöhten Risiko für Infektionen, Autoimmunität und Tumoren einhergehen. Es handelt sich um Erkrankungen, die nicht nur im Kleinkindes- und Kindesalters auftreten, sondern sich in jedem Alter manifestieren können. Bisher wurden mehr als 280 verschiedene Immundefizienz-Syndrome identifiziert, die sowohl Immunzellen (T- und B-Zellen) als auch lösliche Immunproteine (Antikörper und andere) oder beide Komponenten betreffen. Einige Immundefekte, insbesondere die der zellulär vermittelten Immunitätsstörungen (z.B. „Severe Combined Immunodeficiency“, SCID) manifestieren sich bereits im Kindesalter und sind selten. Dagegen kommen die Antikörpermangel-syndrome („Primary antibody disorders“, PAD) häufiger vor und treten auch im Erwachsenenalter auf.

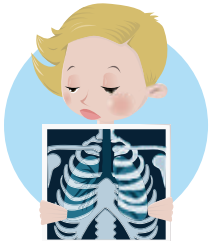
Die Häufigkeit der Erkrankungen hängt vom jeweiligen Typ des PID's ab. Am häufigsten wird der selektive Immunglobulin (Ig) A-Mangel bei etwa einem von 500 bis 700 Menschen beobachtet. Defekte der IgG-Subklassen kommen in einer Häufigkeit von 1:5.000 bis 1:10.000 vor. Die Häufigkeit des sog. variablen Immundefektsyndroms („Common Variable Immunodeficiency“; CVID) oder von isolierten Immunglobulinmangelzuständen werden auf 1 von 20.000 bis 50.000 Menschen geschätzt.

Andere Immundefekte sind noch seltener (<1:10.000). Die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie („X-linked Agammaglobulinämie“, XLA) wird bei einem von 200.000 Menschen beobachtet. Die angegebenen Zahlen sind als Annäherung zu verstehen, da von einer hohen Zahl nicht diagnostizierter Fälle auszugehen ist.



Hinweise auf Immundefekte

Typische Beschwerden für Immundefekte gibt es nicht. Vielmehr sind die Symptome und Organmanifestationen variabel und unspezifisch, sodass die Erkrankung oft übersehen wird. Wenn man überhaupt von Hinweisen auf die Erkrankungen sprechen kann, dann sind es bestimmte „Warnzeichen oder -symptome“ (siehe unten).



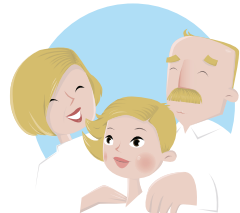
1. Eine ungewöhnliche Zahl und Dauer an behandlungsbedürftigen Infektionen der Nasennebenhöhlen, der Bronchien (mehr als 5 Bronchitiden/Jahr), der Lunge (mehr als 1 Lungenentzündung/Jahr) und des Mittelohrs (bei Kindern älter als 8 Jahre).



7. Wachstumsverzögerung bei Kindern oder Gewichtsabnahme bei Erwachsenen.



2. Ungewöhnliche Infektionserkrankungen wie z. B. perianale Abszesse oder Abszesse an Bauchorganen, Meningitis und Osteomyelitis.



8. Ungewöhnliche Häufung von Immunerkrankungen in der Familie, insbesondere bei eng miteinander verwandten Eltern oder tödlich verlaufende Infekte und ein unerklärter Kindstod in der Familie.



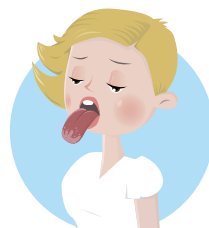
3. Infektionen durch ungewöhnliche (seltene) Erreger mit niedrigen krankheitsauslösenden Eigenschaften (sog. opportunistische Keime), wie z. B. *Pneumocystis jirovecii* oder Pilze.



9. Ungewöhnliche mit Infektionen assoziierte Komplikationen und Syndrome.



4. Ungewöhnlich schlechtes oder verzögertes bzw. ausbleibendes Ansprechen auf eine Standardtherapie z. B. mit Antibiotika.



10. Andere ungewöhnliche infektiöse Symptome, wie anhaltender, unerklärter Durchfall.



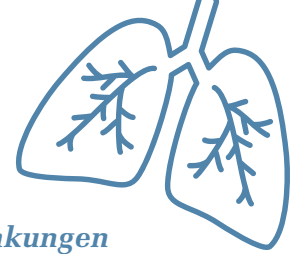
5. Chronisch eitrig Infektionen im Mittelohr (vor allem bei Kindern), der Nasennebenhöhlen oder der Bronchien mit anhaltendem eitrigem Auswurf.



11. Andere Veränderungen (vor allem bei Erwachsenen mit CVID) wie autoimmune Zytopenien, Ausbildung von Granulomen (oft als Sarkoidose fehldiagnostiziert), Leber- und Milzvergrößerung unklarer Ursache oder Entwicklung einer Lymphoiden Interstitiellen Pneumonie.



6. Häufige Rezidive auch kurz nach einer Behandlung.



Diagnose von Immundefekten

Die Diagnose von primären Immundefekten beruht auf folgenden Aspekten:

1. Etablierung des Verdachts auf Bestehen eines Immundefektes durch klinische Hinweise (Symptome).
2. Nachweis eines Immundefektes (Zelldysfunktion, Antikörpermangel).
3. Korrelation der Laborbefunde mit der klinischen Präsentation
4. Bestätigung der Diagnose durch eine spezifische Therapie (Immunglobulin-Substitution, Antibiotika-Prophylaxe).

Primäre Immundefekte und Lunge

Bei den PID's handelt sich um eine Systemerkrankung, bei der alle Organe betroffen sein können. Die Lunge ist jedoch das am häufigsten betroffene Organ. Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit einem Immundefekt lassen sich in infektiöse, sich aus Infektionen entwickelnde (post-infektiöse) und nicht-infektiöse Erkrankungen unterteilen (Tabelle 2). Infektionen machen mit mehr als 80% den größten Teil der Komplikationen aus während sich nicht-infektiöse Erkrankungen in bis zu 20% manifestieren. Letztgenannte gehen generell mit einer schlechteren Prognose einher als infektiöse Komplikationen. Neben den pulmonalen Komplikationen kann sich das ganze Spektrum extrapulmonaler Symptome zeigen.

Erkrankung	Klassifikation
Infektiöse Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> * Eitrige Infektionen der Nasen- und Nasennebenhöhlen * Eitrige Bronchitis * Pneumonie * Lungenabszess * Pleuraempyem
Post-infektiöse Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> * Bronchiektasen * Ventilationsstörungen der Lunge * Pleuraschwiele bzw. -schwarte
Nicht-infektiöse Komplikationen	<ul style="list-style-type: none"> * Granulomatös-lymphozytäre Erkrankung des Lungenparenchyms (GLILD) * Tumor

1. Infektiöse Lungenerkrankungen

Lungenerkrankungen im Rahmen von Immundefekten manifestieren sich an den oberen (überwiegend eitrige Infektionen der Nasen- bzw. Nasennebenhöhlen sowie bei Kindern des Mittelohrs) und den unteren Atemwegen (vor allem eitrige Bronchitis und Lungenentzündung). Andere Infektionen können Lungen- und Rippenfell betreffen (Pleuritis und Pleuraempyem). Auch Abszesse in der Lunge kommen gehäuft vor. Als verantwortliche Erreger für Infektionen der Atemwege und der Lunge gelten sog. „bekapselte“ Bakterien (siehe rechts).

2. Post-infektiöse Lungenerkrankungen

Zwischen 30 und 60% der Patienten mit Antikörpermangelzuständen entwickeln eine chronische Lungenerkrankung mit strukturellen Lungenveränderungen. Die mit Abstand häufigste Komplikation dieser Form betrifft die Entwicklung von Bronchiektasen. Unter Bronchiektasen versteht man eine nicht mehr rückbildungsfähige Erweiterung der Atemwege, die auf der entzündlichen Zerstörung der Bronchialwände durch wiederholte oder chronische Infektionen beruhen. Hierdurch kommt es neben der bereits gestörten Immunabwehr zu einer Verschlechterung der Reinigungsmechanismen, die ihrerseits den Weg für eine bakterielle Besiedlung ebnet. Die Symptome der Erkrankung sind Luftnot sowie chronischer Husten mit voluminösem, eitrigem Auswurf. Gelegentlich kommt es zu Blutbeimengungen. Auch die Lungenfunktion nimmt allmählich ab. Andere strukturelle Komplikationen umfassen pleuropleurale Adhäsionen und Pleuraschwien nach einer bakteriellen Infektion des Pleuraraums sowie eine fixierte Lungenfunktionseinschränkung (Atemwegsobstruktion).

3. Nicht-infektiöse Lungenerkrankungen

Bei 8 bis 22% der Patienten mit Antikörpermangelsyndrom (CVID) kann sich eine Erkrankung des Lungengewebes entwickeln (interstitielle Lungenerkrankung, ILD). Aufgrund der typischen Gewebeveränderungen mit lymphozytischen Infiltraten und Granulomen (Bates et al., 2004) spricht man hierbei von einer GLILD. Zur Diagnose müssen andere Erkrankungen ausgeschlossen werden (z. B. Tuberkulose, Überempfindlichkeitsreaktionen, Sarkoidose, Autoimmunerkrankungen bzw. rheumatologische Krankheiten).



Das Erregerspektrum bei Infektionen der Lunge

Bei Immundefekten finden sich gehäuft von einer Kapsel umhüllte („bekapselte“) Bakterien wie beispielsweise *Häemophilus influenzae* und *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken). Mit der Entwicklung von Bronchiektasen kommt es zusätzlich zu einer bakteriellen Kolonisation vor allem durch *Pseudomonas aeruginosa* und/oder nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM), was die Behandlung kompliziert und den Lungenfunktionsverlust weiter beschleunigt.

Ähnlichkeiten von Immundefekten mit anderen Lungenerkrankungen

Die Symptome der seltenen Immundefekte werden ursprünglich meist auf häufiger vorkommende Lungenerkrankungen zurückgeführt. Die häufigen Infekte der Lunge erinnern an eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD, „Raucherbronchitis“). Das gilt insbesondere nach Entwicklung von Bronchiektasen. Schwierig ist ferner die Abgrenzung eines Immundefektes bei bekanntem Asthma bronchiale. Hier wird die Diagnose der oft bereits in der Kindheit definierten asthmatischen Erkrankung weitergeführt und die abnehmende Kontrollierbarkeit der Erkrankung bzw. mit zunehmendem Kortisonbedarf auf eine Verschlechterung des Asthma bronchiale zurückgeführt.

An die Möglichkeit eines parallel bestehenden Immundefektes wird dagegen nur selten gedacht. Bei der GLILD legen Lungenfunktion und Bildgebung (Computer-Tomographie) eine Erkrankung aus der Gruppe der interstitiellen Pneumonien nahe, die oft zu einer Vernarbung des Lungengewebes (Lungenfibrose) führen. Hier bedarf es einer gezielten Gewebeprobe aus der Lunge, um die richtige Diagnose zu stellen.

Therapie

Übergeordnetes Ziel der Therapie bei Immundefekten ist es, die Patienten so lange wie möglich infektionsfrei zu halten und Komplikationen zu beseitigen bzw. zu beheben. Die Behandlung der Immundefekte mit Lungenbeteiligung orientiert sich dabei an den generell gültigen Therapieprinzipien von PIDs in Form eines

- * Immunglobulin-Ersatzes (Substitution) und
- * eine antimikrobielle Behandlung (Prophylaxe mit Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten)

Zusätzlich können spezielle Therapiemaßnahmen erforderlich werden, wenn bestimmte Komplikationen in der Lunge (z. B. Pleuraempyem, GLILD) auftreten. Regelmäßige engmaschige Kontrollen während des Verlaufs sind erforderlich.



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel
Leiter der Abt. Pneumologie & Allergologie/Immunologie
Medizinische Klinik I

Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1, D-07740 Jena

Literatur

- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Chatila T et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2018;38:129-143.
- Cunningham-Rundles C. The many faces of common variable immunodeficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:301-5.
- Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the Definition, Diagnosis, and Management of Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:938-945.
- Kroegel C, Costabel U. *Klinische Pneumologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Thieme-Verlag, 2014.
- Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010; 134:97-103.
- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *Clin Immunol*. 2018;38:96-128.
- Schussler E, Mary B, Beasley MB, Maglione PJ. Lung disease in primary antibody deficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4: 1039-1052.
- Sitter H et al., S3-Leitlinie: Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052; 01. September 2012.
- Verma N, Grimbacher B, Hurst JR. Lung disease in primary antibody deficiency. *Lancet Respir Med*. 2015;3:651-60.