

# APDS

## Das aktivierte Phosphoinositid-3-Kinase- $\delta$ -Syndrom

STAND: 10-2023

AUTOR:  
PRIV.-DOZ. DR. MED. SUJAL GHOSH



### **Abstract**

Die rasante Entwicklung moderner Sequenziertechnologien hat zu einem Quantensprung in der Entdeckung „neuer“ angeborener Defekte der Immunität geführt. Das aktivierte Phosphoinositid-3-Kinase- $\delta$ -Syndrom (APDS) zeichnet sich durch die Besonderheit aus, dass Mutationen in zwei verschiedenen Genen zu einer ähnlichen Aktivierung der namensgebenden Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-Kinase) führen, die einen Immundefekt mit variablen Manifestationen bedingt. Führend sind, wie bei weiteren Defekten der Immunität, vor allem (respiratorische) Infektionsanfälligkeit

und Probleme der Immundysregulation (Autoimmunität). In vielen Fällen ist die orientierende durchflusszytometrische Diagnostik unauffällig, so dass bei klinischem Verdacht auf diese angeborene Störung der Immunität nur eine breite genetische Diagnostik zielführend ist. Im Folgenden wird das Krankheitsbild, welches aktuell das zehnjährige Jubiläum der Erstbeschreibung begeht, umfassend beschrieben.

### **Erstbeschreibung**

Im Rahmen einer forschungsbasierten Ganzexomsequenzierung bei Patienten mit rezidivierenden respiratorischen Infektionen gelang es einer Arbeitsgruppe im Vereinigten Königreich, eine bisher nicht beschriebene Veränderung im Gen PIK3CD (Funktion siehe weiter unten) in einer Familie zu identifizieren. In weiteren über 1000 Gesundkontrollen wurde diese Veränderung nicht gefunden, jedoch in weiteren Familien mit einer respiratorischen Erkrankungsanamnese. Die Autoren beschrieben insgesamt 17 Patienten aus sieben Familien mit schottischen, englischen, slowenischen, irisch-dänischen und französischen Wurzeln. Einige Patienten litten zudem an bakteriellen Infektionen der Haut bzw. Schleimhäute (Abszesse), einige zeigten ungewöhnliche Verläufe einer Virusinfektion mit Herpesviren (CMV, EBV). Ein Patient erkrankte an einem Lymphom. Auf-

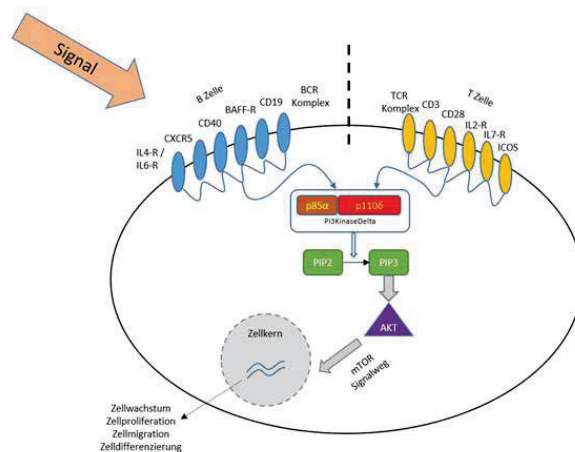
grund der pathophysiologischen Besonderheit der PI3-Kinase und der Erstbeschreibung einer Erkrankung mit ungewöhnlichen Mechanismus wurde die Arbeit im renommierten Science Magazin veröffentlicht. Die Autoren nannten die Erkrankung entsprechend der aktivierten Immunpathologie „APDS“<sup>1</sup>. Etwa zeitgleich erschien im Nature Immunology eine US-amerikanische Originalarbeit aus dem National Institute of Health (NIH), Bethesda, in der neun Patienten aus sieben Familien mit ebenfalls sinopulmonalen Infektionen mit einer Mutation in PIK3CD beschrieben wurde. In dieser Arbeit wurden auch immundysregulatorische Manifestationen, wie Lymphadenopathie mit Lymphknotenhyperplasie, aber auch eine maligne Entartung zum Non-Hodgkin-Lymphom in den Vordergrund gestellt. Ebenfalls waren virale Infektionen häufig. Die Beobachtung, dass v.a. T-Zellen in einem terminal differenzierten (gealtert = „seneszent“) Zustand bei den Patienten entdeckt wurden, führte zu der alternativen Namensgebung der Erkrankung – **PASLI** (*p110delta-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency*)<sup>2</sup>.

In der Folge konnten weltweit mehrere Patienten mit einem APDS/PASLI mit einer Mutation im PIK3CD Gen identifiziert werden – im Folgejahr konnten spannenweise zwei Arbeitsgruppen (u. a. erneut das NIH und zudem am renommierten Institut INSERM in Paris) ein zweites verwandtes Gen beschreiben, bei dem Mutationen zu einem klinischen Phänotyp mit ähnlicher Immunpathologie führten<sup>3,4</sup>. Genetische Veränderungen im PIK3R1 Gen waren bereit in den Vorjahren mit einerseits einer autosomalrezessiven Agammaglobulinämie, andererseits auch dem SHORT-Syndrom (Minderwuchs, Hyperextensible Gelenke, Leistenhernie, tiefliegende Augen, Rieger Anomalie, verspäteter Zahndurchbruch, aber keine Immundefizienz) in Verbindung gebracht. Wie häufiger bei genetischen Erkrankungen, zeigt sich hier, dass unterschiedliche Lokalisationen und Mutationstyp im gleichen Gen zu einer alternativen Erkrankung führen kann. Andererseits können Mutationen in unterschiedlichen Genen den selben klinischen Phänotyp sich teilen. Patienten mit Mutationen im PIK3R1 Gen und einem APDS/PASLI Phänotyp wurden folglich als APDS-Typ 2 (im Gegensatz zu APDS-Typ 1 bei PIK3CD) genannt, während die NIH-Gruppe noch den Terminus PASLI-R1 bzw. PASLI-CD in Analogie zu den Endbuchstan-

den der Genbezeichnung vorschlug. In der Folge wird, zur Vereinfachung, der international häufiger angewandte Begriff APDS verwendet.

### Die Phosphoinositid-3-Kinase (PI3-Kinase)

PI3-Kinasen sind seit den 1980er Jahren bekannt und haben zahlreiche Funktionen in zellulärer Signaltransduktion (d. h. Fortleitung der Signale innerhalb der Zelle, um Prozesse anzustoßen) für Funktionen wie Zellwachstum, Proliferation, Migration und Differenzierung. In intrazellulären immunologischen Signalkaskaden, wird die Umwandlung von den Phospholipiden Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphat (PIP<sub>2</sub>) zu Phosphatidylinositol-3,4,5-Triphosphat (PIP<sub>3</sub>) durch die Gruppe der Klasse IA-PI3-Kinasen ermöglicht (siehe Abb. 1).



**Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der PI3-Kinase Delta und ihrer Funktion**

Vor allem in der T- und B-Zelle ist diese Umwandlung eine Schlüsselfunktion vieler nachgeschalteter („downstream“) immunologischer Kaskaden.

Diese Klasse IA-PI3-Kinasen bestehen aus zwei unterschiedlichen Untereinheiten (daher auch „Heterodimere“ genannt). Eine katalytische (d. h. ausführende) Untereinheit ist an einer regulatorischen Untereinheit gebunden. Die PI3-Kinase  $\delta$  besteht aus der katalytischen p110 $\delta$  (kodiert durch das PIK3CD Gen) und der regulatorischen Einheit p85 $\delta$  (kodiert durch das PIK3R1 Gen). Mutationen in

einer der beiden Gene führen zu dem Krankheitsbild APDS durch eine Überaktivität der katalytischen Aktivität von p110δ (d.h. entweder durch zuviel p110δ oder zu wenig p85δ (=zu wenig Regulation)<sup>5</sup>. Diese vermehrte p110δ Aktivität führt zu einer vermehrten Umwandlung von PIP2 zu PIP3 und damit zu einer vermehrten Nutzung der „downstream“ Kaskade. Der hierauf folgende Weg wird auch als „mTOR“ (mechanistic target of rapamycin)-Weg bezeichnet, da diese Kaskade spezifisch mit dem Medikament Rapamycin blockiert werden kann (siehe auch Therapie). In der Folge kommt es T-zellseitig zu einer übermäßigen Differenzierung der naiven T Zellen in Richtung Effektorzellen (=Seneszenz), ohne dass diese unbedingt nützlich für die Abwehr sind. CD8 T-Zellen gehen in den vermehrten Zelltod; es erfolgt eine Hochregulation hemmender Rezeptoren > dadurch verlieren die Zellen die Möglichkeit Virusinfektionen zu beseitigen. Regulatorische T Zellen, die sonst auch für eine Minderung der T Zellaktivität eine Rolle spielen, werden supprimiert. Auf B-Zell-Seite kommt es ebenfalls zu einer Blockade unterschiedlicher Funktionen durch eine vermehrte p110δ Aktivität. Es kommt zu einer gestörten Proliferation der Keimzentren mit einem verminderten Klassenwechsel bei der Immunglobulin- bzw. B-Zellrezeptorsynthese.

**Dies führt häufig zu einer Hypogammaglobulinämie (mit den bekannten Folgen rezidivierender Infektionen), oft aber auch in Kombination mit einem normalen oder erhöhten IgM Spiegel (=Hyper IgM) bei gleichzeitig erniedrigten IgG – daher ist die Differentialdiagnose eines APDS bei Abklärung eines „Hyper-IgM“ Syndromes immer zu bedenken. Ebenfalls werden Autoimmunphänomene ebenfalls der pathologischen B-Zellaktivierung zugeordnet. Inwieweit die Herunterregulierung regulatorischer T-Zellen hierbei eine Rolle spielt ist unklar. Lymphoproliferative Veränderungen bei APDS werden daher der B-Zellfunktion zugeschrieben.**

Es gilt als unumstritten, dass auch Umweltfaktoren bei der Ausbildung des Immunsystems einen erheblichen Einfluss haben. Studien zeigen unter anderem Assoziationen zwischen dem intestinalen Mikrobiom und immunologischen Vorgängen, insbesondere bei der Entwicklung von Autoimmunität (z. B. Typ 1 Diabetes, Multiple Sklerose). Bei APDS

konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass die Immunantwort gegenüber der natürlichen Darmflora ausgeprägter ist als in Wildtyp-Mäusen. Etwa ein Viertel aller APDS Patienten (siehe unten) zeigen eine endoskopisch nachweisbare lymphoide Hyperplasie im Gastrointestinaltrakt, welche oft im Zusammenhang mit Durchfall und opportunistischen Infektionen steht. Inwiefern eine überschießende Immunantwort eine Rolle spielt ist noch unklar.

In Abgrenzung zu vielen anderen angeborenen Störungen des Immunsystems ist die genetische Heterogenität bei APDS deutlich geringer. Bislang sind deutlich mehr Patienten mit APDS1 als mit APDS2 beschrieben – <sup>6,7</sup> (Jamee et al, n=243 davon APDS1 n=179, APDS2 n=64; Maccari et al, n= 170, davon APDS1 n=115, APDS2 n=55). Es stehen jedoch auffallend wenige Mutationen in den entsprechenden Genen im Zusammenhang mit der Erkrankung. Bis zu elf unterschiedliche Mutationen wurden im PIK3CD Gen und damit ursächlich für APDS1 identifiziert (zum Vergleich: bei der Bruton-Agammaglobulinämie (BTK) sind mehr als 150 Mutationen bekannt); 90% der APDS1 Patienten tragen sogar die heterozygote E1021K Mutation. Diese Mutation erscheint in vielen Patienten auch de novo auf (d. h. sie ist nicht von einem Elternteil geerbt), so dass man nicht davon ausgeht, dass es sich um eine in der Bevölkerung häufige Mutation im Erbgut handelt (Foundermutation), sondern diese Stelle ggf. besonders empfänglich für eine Erbveränderung ist. Bei APDS2 zeigen alle Patienten eine meist heterozygote Punktmutation in der „GT Spleißdonorsequenz“ im PIK3R1 Gen, die zu einem alternativen Spleißen (=Zusammensetzen kodierender Exonabschnitte) der p85α Untereinheit und damit zu einem trunkierten (verkürztes) Protein führt.

### **Klinische Manifestationen**

In den letzten Jahren erschienen mehrere Publikationen, die APDS-Fälle systematisch untersuchten. Jamee et al haben in einer systematischen Literaturrecherche publizierte Fälle und Fallserien zusammengefasst – 243 Patienten konnten insgesamt identifiziert werden, wobei je nach zugrundeliegendem Fallbericht auch einige wesentliche Details zur Erkrankung fehlen <sup>6</sup>. In einer aktuellen Publikation

# LEIDENSCHAFT FÜR PATIENTEN

Als wegweisendes globales Gesundheitsunternehmen, das sich für die Verbesserung der Lebensqualität der Menschen einsetzt, produziert Grifols aus Plasma gewonnene Arzneimittel zur Behandlung chronischer, seltener und weit verbreiteter Krankheiten sowie innovative Lösungen für die Diagnose und Versorgung von Patienten.

Weitere Informationen über  
Grifols auf [www.grifols.com](http://www.grifols.com)

**GRIFOLS**  
pioneering spirit

haben Maccari et al die Daten des APDS Registers ausgewertet. Das APDS-Register (170 Patienten zum Zeitpunkt der Veröffentlichung) erfasst APDS-Patienten innerhalb des ESID (European Society for Immunodeficiency) Registers mit einem retrospektiven Fallberichtfragebogen und einem prospektiven Follow-up um den natürlichen Verlauf zu charakterisieren <sup>7</sup>.

Die Mehrheit der APDS Patienten wird klinisch bereits im frühen Kindesalter auffällig – Das Median ist etwa nach Vollendung des ersten Lebensjahres (Jamee et al: 0,59-3 Jahren). Dieses steht im deutlichen Gegensatz zu anderen Erkrankungen mit immundysregulatorischer Komponente, wie dem CTLA4 oder NFKB1 Defekt, welche oft erst nach Vollendung der ersten Lebensdekade sich manifestieren.

### **Infektionen**

Das Leitsymptom der meisten Patienten (bis zu 92%) mit APDS1 und 2 ist die rezidivierende Infektionsanfälligkeit, insbesondere des Respirationstraktes. Patienten leiden an Pneumonien, Sinusitiden und Otitiden (zusammengefasst als sinopulmonale Infektionen bezeichnet) – oft werden diese durch bekannte bakterielle Erreger, wie *Hämophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Staphylococcus aureus* verursacht. Auch *Pseudomonaden* werden in einem Teil der Patienten gefunden. Für Infektionen des Magen-Darm-Traktes sind vor allem *Escherichia coli* und *Salmonellen* verantwortlich.

Auch Virusinfektionen sind bei Patienten mit APDS nicht selten (bis zu 47% der Patienten). Einen besonderen Stellenwert haben die Herpesviren. Etwa ein Viertel (22%) aller Patienten weist eine **chronische EBV Infektion** auf. Jeder siebte Patient (14%) eine **chronische CMV Infektion**. Die meisten der infizierten Patienten (EBV 18%, CMV 10%) werden auch relevant klinisch krank, wobei v.a. lymphatische Organe betroffen sind (CMV Lymphadenitis, EBV Lymphoproliferation).



### **Bronchiektasen**

In dem APDS-Register hatten 143 Patienten von 170 Patienten eine thorakale Bildgebung mittels CT. Bei 73% (und damit 50% aller APDS Patienten) konnten Bronchiektasen entdeckt werden. Auch entzündliche Veränderungen der peripheren Atemwege („small airway disease“) zeigten sich bei 29%. Im Gegensatz zu anderen Defekten der Immunität mit pulmonaler Beteiligung hatten nur 2% eine interstitielle Lungenerkrankung. Bis zu 18% hatten ein Asthma bronchiale als Begleiterkrankung. Auch wenn respiratorische Infektionen in beiden APDS Gruppen häufig auftreten, tendierten APDS1 Patienten mehr zu Bronchiektasen.

### **Benigne Lymphoproliferation / Malignome**

Eine große Mehrheit (86%) der Patient weist im Laufe des Lebens eine chronische, benigne Lymphoproliferation auf, die v. a. durch eine persistierende Lymphadenopathie bzw. Splenomegalie und/oder Hepatomegalie sich darstellt. In Fällen eine Probenentnahme zeigen sich histologisch Lymphknoten mit einer atypischen follikulären Hyperplasie



mit fehlenden oder zarten folliculären Mantelzonen. Die Keimzentren sind aufgrund der verschiedenen immunologischen Veränderungen oft gestört.

Bei mindestens 30% der Patienten (a. e. diagnostiziert bei Patienten, die klinisch symptomatisch sind) ist eine lymphoide Hyperplasie der Darmschleimhaut bekannt, die endoskopisch am ehesten als pflastersteinartige Plaques oder Polypen imponieren. Oft treten die Veränderungen mit einer Enteropathie, Diarrhöen, intestinalen Blutungen und rektalen Prolaps im Zusammenhang. Nur wenige Patienten erkranken an Malignomen. Allen voran stehen hier Lymphome, in vielen Fällen ist eine benigne Lymphoproliferation vorbestehend, etwa die Hälfte der Lymphome ist mit EBV assoziiert.

### **Autoimmunität**

Autoimmunphänomene sind bei einem Viertel der APDS-Patienten beschrieben. Im Vordergrund stehen Autoimmunzytopenien, wie die autoimmunhämolytische Anämie oder Immunthrombozytopenie. Eine Enteropathie kann teilweise sich auch als chronisch-entzündliche Darmerkrankung

manifestieren, auch nicht-infektiöse Hauteffloreszenzen, Ekzeme und Granulome im Sinne einer Autoimmunität der Haut, sind häufig aufzufinden. Endokrinopathien, wie z. B. der Typ I Diabetes mellitus, aber auch die Autoimmunthyreoiditis, und rheumatologische Manifestationen, wie Arthritis, Vaskulitis oder eine SLE-ähnliche Symptomatik sind bei Patienten mit APDS beschrieben.

### **Sonstige klinische Eigenschaften**

Bis zu 16% der Patienten zeigen eine neurologische Auffälligkeit, die nicht im Zusammenhang mit einer Inflammation, bzw. Infektion steht. Teilweise leiden Patienten an einer generalisierten Entwicklungsverzögerung, vereinzelt auch nur mit einer isolierten Sprachstörung. In seltenen Fällen sind Angststörungen, Autismus und Verhaltensauffälligkeiten beschrieben. Hierbei ist zu bemerken, dass PIK3CD auch im murinen und vermutlich auch menschlichen ZNS stark exprimiert (Hippocampus, zerebraler Kortex und Thalamus) wird. Die Neuropathologie bei APDS-Patienten ist nicht näher untersucht, interessanterweise zeigen APDS2-Patienten eher neurologische Auffälligkeiten (26,6% vs. 9,5% in Jamee et al) – die Ursache ist unklar. Auch syndromale Eigenschaften sind vereinzelt zu beobachten (Faziale Dysmorphien, Makrokranie und Mikrophthalmie) – Gedeih- und Wachstumsstörungen werden bei APDS2 häufiger berichtet.

### **Diagnostik**

Im Zusammenhang mit der immunologischen Abklärung von Patienten mit rezidivierenden Infektionen steht eine durchflusszytometrische Bestimmung des Immunphänotyps, Blutbild und die Messung von Immunglobulinspiegel. Während die alleinige Bestimmung von T-, B- und NK-Zellen in den vielen Fällen normwertig ist, kann in vielen Fällen die Differenzierung zwischen naiven und Memory-Zellen im T-Zellkompartiment Hinweise auf eine gestörte Immunantwort geben. Typischerweise ist die Anzahl der naiven CD4 T-Zellen im peripheren Blut erniedrigt. Ebenfalls sind die klassengewechselten Memory B-Zellen erniedrigt,

während die Anzahl der intermediären („transitional“) B-Zellen als Ausdruck einer pathologischen B-Zellstimulation erhöht ist.

Veränderungen der Immunglobulinspiegel sind bei der Hälfte der Patienten zu beobachten. Während ein IgA-Mangel oft nicht wegweisend ist, ist eine Erniedrigung des IgG-Spiegels ursächlich für typische Symptome eines Antikörpermangelsyndroms (wie z. B. bei Agammaglobulinämie und intrinsischen B-Zelldefekten/CVID), wie rezidivierende sinopulmonale und gastrointestinale Manifestationen. Ein erhöhter IgM-Wert, wie bei anderen Hyper-IgM-Syndromen, zeigt einen problembehafteten Klassenwechsel in den Keimzentren.

Die Impfantwort ist häufig bei sowohl Peptid-, als auch Polysaccharidimpfstoffen vermindert. Alle immunologischen Untersuchungen können natürlich nur hinweisend sein – der Beweis bzw. Ausschluss kann nur durch eine genetische Diagnostik erfolgen. Auch wenn die genetische Variabilität bei APDS1 und 2 nicht ausgeprägt ist, sollte zur Abgrenzung zu anderen Immundefekten (Antikörpermangel-, Hyper IgM-, oder Immundysregulationssyndrome) unbedingt eine Untersuchung auf Basis einer Hochdurchsatzsequenzierung erfolgen. Hierbei steht oft eine Ganzexomsequenzierung mit ggf. Panelanalyse (im akademischen Setting oder kommerziellen Humangenetiklabor) im diagnostischen Repertoire der immunologischen Ambulanzen. Da bislang sich die meisten Fälle auf wenige Mutationen im PIK3CD bzw. PIK3R1 Gen konzentrieren, kann die Diagnose binnen weniger Wochen gestellt werden. Schwierig wird die Interpretation seltener bzw. neu entdeckter Varianten in diesen Genen. Eine funktionelle Testung der PI3-Kinase kann leider nur in wenigen Forschungseinrichtungen und nicht auf Routinebasis durchgeführt werden.

Der Familie eines neu identifizierten Patienten sollte unbedingt eine humangenetische Beratung angeboten werden (APDS-Patienten können natürlich auch eine de novo Mutation aufweisen). Die Testung von minderjährigen Geschwisterkindern ohne klinische Symptomatik ist ethisch-regulatorisch eine Grauzone, aber eventuell profitieren

Patienten von einer möglichst frühzeitigen Diagnostik um Infektionen zu vermeiden.

### Medikamentöse Therapie

Therapeutische Optionen bei APDS sind vielfältig und fokussieren sich am ehesten auf die klinischen Manifestationen. Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie erhalten eine Immunglobulinsubstitution (ca. 73% aller APDS Patienten), zudem setzen Behandler oft eine Form der Antibiotikaprophylaxe ein (ca. 80%). Zur Behandlung der oben aufgeführten Autoimmunphänomene sind immunmodulatorische (auch intravenöse Immunglobuline) bzw. immunsuppressive Medikamente (Steroide, Rituximab) im Einsatz. Einen besonderen Stellenwert hat Rapamycin, auch Sirolimus genannt (37%). Rapamycin gilt als Inhibitor des „mTOR-Signalweges“. Der mTOR-Signalweg (der nach dem Inhibitor benannt ist – „mechanistic target of rapamycin“) ist eines der zentralen Signalwege in B- und T-Zellen und der PI3-Kinase nachgeschaltet. Infolgedessen ist es nachzuvollziehen warum die Hemmung des aktivierten Signalweges nützlich ist um klinische Manifestationen der Erkrankung zurückzubilden. Etwa 40% der Patienten erhalten eine Rapamycin-Therapie. Ein Großteil der Patienten zeigt hierauf eine Besserung, v.a. der Lymphadenopathie, Splenomegalie bzw. lymphoiden Hyperplasie. Veränderungen der Lunge, Kolitiden und Zytopenien zeigen nur vereinzelt ein Ansprechen<sup>8</sup>.





# ID+

## Die App für Patient\*innen mit Immundefektsyndrom



Fragen Sie Ihr  
Behandlungsteam  
nach weiteren  
Informationen  
zur App

Mit der ID+ App können Sie Details zu Ihrer Erkrankung und Immunglobulin-Behandlung elektronisch an einem Ort dokumentieren.

Die ID+ App ist kostenfrei im App Store und bei Google Play erhältlich. Geben Sie dort in der Suchfunktion den Begriff „ID+“ ein.



Die ID+ App ist für Patient\*innen mit Immundefektsyndrom vorgesehen. Die bereitgestellten Informationen stellen keinen Ersatz für medizinische Beratung dar. Sollten Sie eine umfassende Beratung wünschen, suchen Sie bitte Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin auf.

Ein Service der

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG | Potsdamer Str. 125 | 10783 Berlin



## **Leniolisib**

Um noch zielgerichteter die überaktive PI3-Kinase zu hemmen ist der selektive P13-Kinase-Delta-Inhibitor Leniolisib entwickelt worden. Daten aus einer randomisierten placebokontrollierten Studie mit 30 Patienten im Alter zwischen 12 und 75 Jahren (21 Verum, 10 Placebo) wurden dieses Jahr veröffentlicht<sup>9</sup>. Über 12 Wochen zeigte sich eine Abnahme der Lymphknoten- und Milzgröße. Zudem kam es zu einer Normalisierung der Verteilung der B-Zellsubpopulationen (Zunahme naiver und Gesamt B-Zellen, Abnahme der transitional B-Zellen, Rückgang des Hyper-IgM Phänotyps). Insgesamt wurde Leniolisib gut vertragen. Es erfolgte Anfang des Jahres die FDA-Zulassung in den USA für APDS für erwachsene und pädiatrische Patienten ab 12 Jahren. Langzeitstudien müssen den Effekt auf die weiteren klinisch messbaren Parameter (Reduktion Lymphom- und Autoimmunrisiko) noch beweisen. Studien an Kindern < 12 Jahre laufen bereits bzw. sind in Planung.

## **Stammzelltransplantation**

Alle genannten Maßnahmen sind, da es sich um eine genetische Erkrankung der Hämatopoese handelt, ausschließlich supportiver, aber nicht kurativer Natur. Der einzige kurative Ansatz zurzeit ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). Hierbei werden nach einer Hochdosischemotherapie Stammzellen eines kompatiblen Fremdspenders (und damit das Spenderimmunsystem) auf den Patienten übertragen und das fehlerhafte ersetzt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass eine HSZT in wenigen Fällen mit Komplikationen behaftet sein kann (bleibende Organschäden, immunologische Nebenwirkungen, im schlimmsten Fall letaler Verlauf), so dass eine HSZT Indikation patientenindividuell ausgesprochen werden muss. In Maccari et al erhielten 17,5 % der untersuchten Patienten eine HSCT. In einer weiteren internationalen Studie wurden 57 Patienten, die eine HSZT erhalten haben, näher beobachtet<sup>10</sup>. Alle Patienten wurden bei klinisch eingeschätzter Notwendigkeit transplantiert, keiner erhielt eine präemptive HSZT aufgrund der genetischen Diagnose. Die große Mehrzahl hatte bereits bestehende

Organpathologien (z.B. Lungengerüst- oder intestinale Veränderungen), ein Teil schwere Virusinfektionen oder Malignome. Mit einem medianen Follow-up von 2,3 Jahren zeigte sich ein Gesamtüberleben von 86%. 17% der transplantierten Patienten hatten ein Transplantatversagen, einige Patienten wurden re-transplantiert.

Im Vordergrund für einen komplikationsträchtigen, bzw. letalen Ausgang stehen oft die a.e. durch APDS vorbestehenden Komorbiditäten. Vorzugsweise sollte daher eine HSZT Indikation im möglichst unbelasteten Ausgangszustand gestellt werden sollte, obgleich zu diesem Zeitpunkt ein potentiell komplikationsträchtiger Verlauf noch nicht abzusehen ist. Härtere Kriterien sind sicherlich beginnenden Organpathologien und Malignome; eine HLA-Gewebetypisierung und Prüfung der Spenderverfügbarkeit sollte früh bei allen Patienten erfolgen.



## Zusammenfassung

In den letzten 10 Jahren konnte das APDS1 und 2 gut charakterisiert werden. Es gibt zahlreiche Parallelen mit Antikörpermangelsyndromen aber auch Erkrankungen der Immundysregulation. Trotz einiger „red flags“, wie den Hyper-IgM Phänotyp, sollte heutzutage bei Patienten mit entsprechender Klinik der Infektionsanfälligkeit bzw. Immundysregulation eine genetische Abklärung auf Exom- bzw. mindestens breiter Panelbasis durchgeführt werden, um auch die zahlreichen Differentialdiagnosen zu finden. Eine frühe Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung führt bei den meisten angeborenen Erkrankungen des Immunsystems – und insbesondere dem APDS – zu einer besseren Prognose und Vermeidung von potentiell nicht-reversiblen Endorganschäden.

## Literatur

1. Angulo I, Vadas O, Garcon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase delta gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science*. Nov 15 2013;342(6160):866-871.
2. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110delta result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. Jan 2014;15(1):88-97.
3. Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. Sep 2014;124(9):3923-3928.
4. Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. Dec 15 2014;211(13):2537-2547.
5. Preite S, Gomez-Rodriguez J, Cannons JL, Schwartzberg PL. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: From immunodeficiency to autoimmunity. *Immunol Rev*. Sep 2019;291(1):154-173.
6. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kdelta Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. Dec 2020;59(3):323-333.
7. Maccari ME, Wolkewitz M, Schwab C, et al. Activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: Update from the ESID Registry and comparison with other autoimmune-lymphoproliferative inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 28 2023.
8. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase delta Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase delta Syndrome Registry. *Front Immunol*. 2018;9:543.
9. Rao VK, Webster S, Sediva A, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3Kdelta inhibitor leniolisib for activated PI3Kdelta syndrome. *Blood*. Mar 2 2023;141(9):971-983.
10. Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2022;149(1):410-421 e417.



### Priv.-Doz. Dr. med. Sujal Ghosh

Oberarzt Pädiatrische Stammzelltherapie/Immunologie  
 Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt  
 Kinder-Hämatologie und -Onkologie,  
 Zusatzbezeichnung Immunologie  
 Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische  
 Immunologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

