

Common variable immunodeficiency (CVID) – mehr als nur Antikörpermangel

AUTOREN:
DR. LEIF HANITSCH UND
PROF. DR. CARMEN SCHEIBENBOGEN

Aktuelle Diagnosekriterien:

Common variable immunodeficiency (CVID) ist mit geschätzten 1:25.000 die häufigste meist dauerhaft behandlungsbedürftige Antikörpermangelerkrankung beim Erwachsenen. Gemäß den aktuellen Kriterien der European Society for Immunodeficiency (ESID) sind für die Diagnosestellung folgende Kriterien erforderlich:

a) Klinische Beschwerden, d. h. vermehrte Rate an Infektionen, Autoimmunität, Lymphoproliferation, granulomatöse Erkrankungen oder aber auch das Vorhandensein weiterer Patienten mit primären Immundefekten in der Familie

b) Laborauffälligkeiten:

Mangel an Immunglobulin-Hauptklassen IgG und IgA mit oder ohne zusätzlichem IgM-Mangel

c) Weitere immunologische Auffälligkeiten:

Nachweis einer eingeschränkten Impfantwort und/oder verminderter Anteil an sogenannten klassengewechselten Gedächtnis B-Zellen und/oder fehlende Isohämagglutine (körpereigene Antikörper, die gegen fremde Blutgruppen gerichtet sind)

d) Ausschluss eines relevanten T-Zelldefekts

(CD4 Zellen <200/µl bzw. 15% und/oder Anteil der naiven CD4 Zellen <10%)

CVID: eine „Regenschirmdiagnose“ mit genetischen Veränderungen von B- aber auch T-Zellen:

Für den längsten Zeitraum war die Pathogenese, d. h. die Ursache und der Mechanismus der Erkrankung nicht bekannt. In den letzten Jahren wurden vor allem dank der verbesserten Möglichkeiten zur Analyse des Erbgutes (sog. DNA Sequenzierung) erhebliche Fortschritte im Verständnis der Krankheit erzielt.

Während früher zunächst bei Patienten mit CVID ein alleiniger Defekt in der Ausreifung der B Lymphozyten vermutet wurde, ist spätestens seit der Entdeckung von ICOS (engl. Inducible T cell co-stimulator) bekannt, dass auch Defekte

anderer Zelllinien, in diesem Fall der T Lymphozyten, für die Erkrankung ursächlich sein können.

Mittlerweile sind über 15 verschiedene monogenetische (durch Veränderung eines einzigen Gens verursachte) Erkrankungen bei CVID bekannt und in mehreren Studien wurde bei etwa 30% der Fälle eine monogenetische Veränderung im Erbgut als krankheitsverursachend festgestellt. Je mehr verschiedene Gene als Ursache von CVID bekannt werden, desto deutlicher wird es, dass es sich um unterschiedliche Krankheitsbilder handelt. In vielen Publikationen ist daher auch gerne von CVID als sogenannte „Regenschirmdiagnose“ die Rede, also eine Diagnose, welche viele ähnliche Einzelgruppen zusammenfasst.

Klinische Bedeutung von verminderten T-Zellen:

Auch bevor uns die genetischen Ursachen vieler Patienten mit CVID bekannt waren, wurden bei den Betroffenen im Labor bereits sehr variable Auffälligkeiten der Zellen des Immunsystems nachgewiesen. So ist bereits früh beobachtet worden, dass einige Patienten „nur“ verminderte Antikörper haben, während bei anderen Betroffenen zusätzlich verminderte T-Lymphozyten nachgewiesen wurden. T-Lymphozyten sind eine Gruppe von weißen Blutkörperchen, welche für die Abwehr von Infektionen unabdingbar sind. Die T-Lymphozyten werden weiter in sogenannte CD4, auch Helferzellen, und in CD8, auch Effektorzellen genannt, unterteilt.

Während die Arbeiten des Schweizer Kinderarztes und Immunologen Walter Hitzig bereits in den Fünfziger Jahren den Grundstein zur Entdeckung von Lymphozyten als Schlüsselspieler des Immunsystems gelegt hatten (Entdeckung von SCID, severe combined immunodeficiency), wurde spätestens seit der HIV (human immunodeficiency virus) Epidemie in den frühen Achtziger Jahren deutlich, dass insbesondere der Mangel der oben genannten CD4 (Helferzellen) die Betroffenen deutlich für Infektionen gefährdet. Zu einer Evaluation des Immunsystems gehört daher auch stets die Bestimmung der verschiedenen Lymphozyten-



arten und deren Funktion, dies ist auch bei Patienten mit CVID der Fall. In den aktuellen ESID Kriterien (siehe oben) werden Patienten mit niedrigen CD4 (Helferzellen) und Patienten mit einem besonders niedrigen Anteil an naiven T-Lymphozyten vom klassischen CVID abgegrenzt. Sofern keine genetische Ursache bekannt ist, spricht man dann von combined immunodeficiency (CID, in Abgrenzung zum SCID – severe combined immunodeficiency), oder auch von late onset combined immunodeficiency (LOCID). Diese weitere Differenzierung wurde deshalb erforderlich, da die Patienten mit begleitenden schweren T-Zell Defekten ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko, vor allem gegenüber sogenannten opportunistischen Erregern, haben, das sind bestimmte Bakterien, Viren und Parasiten, die bei Immungesunden selten zu schweren Infektionen führen. Daten aus dem Französischen Immundefekt Register (DEFI) konnten ebenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko der Betroffenen für lebensbedrohliche Infektionen nachweisen. Daher sind für diese Patienten einerseits umfangreiche Aufklärungen und Verhaltenshinweisen erforderlich, andererseits muss auch das Behandlungskonzept angepasst werden, sodass in vielen Fällen eine ergänzende antibiotische Prophylaxe erfolgt.

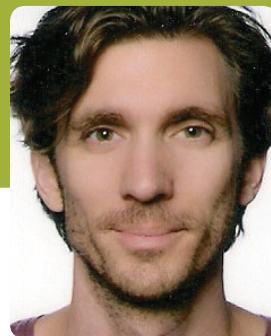
Bedeutung von T- und B-Lymphozyten-Bestimmungen für die richtige Diagnosestellung:

Die Identifizierung neuer krankheitsverursachender Gene bei Patienten mit CVID oder bzw. bei Patienten mit klinischen Krankheitsbildern, welche dem CVID ähneln, hat ebenfalls dazu geführt, dass wir auf Basis der Lymphozytenuntergruppen genetische Verdachtsdiagnosen äußern können und eine weitere Abklärung veranlassen können. Ein gutes Beispiel für eine solche Erkrankung ist „activated phosphoinositolkinase delta syndrome“ (APDS), wo es infolge einer Mutation zur Überaktivierung eines Faktors kommt. Die Folgen der „überaktivierten“ PI3Kinase delta zeigt sich bei vielen Patienten bereits in der Lymphozyten-diagnostik als Kombination von T-Zellveränderungen

(vermindert naive Zellen und vermehrt Effektorzellen) und B-Zellveränderung (verminderte klassengewechselte Gedächtnis B-Zellen und vermehrt transitionale B-Zellen). Derzeit werden bereits Studien mit spezifischen Therapeutika bei APDS durchgeführt.

Zusammenfassung:

Veränderungen der T-Lymphozyten sind bei Patienten mit CVID häufig zu beobachten. Die Bestimmung der T-Lymphozyten ist aber nicht nur für eine Leitliniengerechte Diagnosestellung erforderlich, sondern wichtig für die Risikoeinschätzung des Patienten und die entsprechende Therapieplanung. Zuletzt geben die Ergebnisse der Lymphozyten-Untergruppen auch wichtige Hinweise für mögliche zugrunde liegende genetische Defekte bei primären Immundefekten.



Dr. Leif Hanitsch



Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen

**Immundefektambulanz für Erwachsene,
Institut für Medizinische Immunologie,
Charité Universitätsmedizin Berlin
Kontakt: immundefekt-ambulanz@charite.de**

Referenzen:

Bertinchamp R, Gérard L, Boutboul D, Malphettes M, Fieschi C, Oksenhendler E; DEFI study group. Exclusion of Patients with a Severe T-Cell Defect Improves the Definition of Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Nov – Dec;4(6):1147-1157.

Maffucci P, Filion CA, Boisson B, Itan Y, Shang L, Casanova JL, Cunningham-Rundles C. Genetic Diagnosis Using Whole Exome Sequencing in Common Variable Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2016 Jun 13;7:220.