

dsai
Deutsches Immunsystem
Starke Patientenspezifitäten

„Expected the unexpected“

Diagnose und Therapie von Primären Immundefekten (PID)



STUTTGART

PD Dr. Claudia Blattmann
Ärztliche Fortbildung
21. November 2015

Klinikum Stuttgart

Fallbeispiel

Anamnese

- 15 Mo alter Säugling; Tachypnoe, Rasselgeräusche
- Röntgen-Thorax: **kein Thymus, interstitielle Zeichnungsvermehrung**
- BAL: Nachweis von **Pneumocystis jiroveci**
- Mundsoor seit 3 Monaten
- Bisherige Entwicklung: KL, KG, KU < **3. PZ**

STUTTGART

Seite 2

Klinikum Stuttgart

Fallbeispiel

Diagnostik + Befunde

- Diff. Blutbild
- Immunglobuline A, G, M
- Spezif. Antikörper (Tetanus, Diphtherie, Masern, Polio, Pneumokokken)
- Immunogramm



- Lymphopenie
- ↓ IgG, A, M
- Impfantikörper nicht nachweisbar
- ↓T-Zellzahl, ↓ B-Zellzahl

Diagnose: SCID

Merke!

Ein SCID ist immer ein Notfall!!!!
 → Verlegung in ein spezialisiertes Zentrum
 +
 (möglichst) rasche allogene SZT

Klassifikation von Immundefekten

Primäre (angeb.) Immundefekte (PID)

- Quantitative und / oder qualitative Defekte des Immunsystems verursacht durch Entwicklungs- oder Differenzierungsstörungen von Immunzellen
- B-Zelldefekte, T-Zelldefekte, kombinierte B- und T-Zelldefekte, Phagozytendefekte, Komplementdefekte

Sekundäre (erworbene) Immundefekte

- Verlust von Immunglobulinen (renal (Nephrot. S.), transkutan (Verbrennungen), intestinal)
- Verlust von Phagozyten (Splenektomie)
- Medikamentöse Immunsuppression (Corticosteroide, Chemotherapie, Immunsuppressiva)
- Infektiöse Immunsuppression (EBV, CMV, Hepatitis, Masern, Röteln, Malaria, HIV)

Klassifikation primärer Immundefekte (PID)


Einteilung der PID gemäß IUIS Klassifikation (2011) International Union of Immunological Societies	Beispiele
1. Kombinierte T- und B-Zelldefekte	SCID T-B+, SCID T-B-
2. Andere gut definierte Immundefekt-S.	Wiskott-Aldrich-S., Ataxia teleangiectatica, Hyper-IgE-S.
3. PID, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht	X-chromosomale Agammaglobulinämie, CVID, CD40(L)-Mangel, IgG-Subklassendefekt, selektiver IgA-Mangel, Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings
4. Störungen der Immunregulation	Chediak-Higashi Syndrom, Griscelli Syndrom, Familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytosen
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion	Angeborene Neutropenie (Kostmann-S.), Leukozytenadhäsionsdefekte
6. Defekte der natürlichen Immunität (innate immunity)	Anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID), Chronisch mukokutane Candidiasis (IL17-Defekt)
7. Komplementdefekte	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Primäre Immundefekte (PID)

Allgemeines

- Angeborene Störungen des Immunsystems
- Manifestation überwiegend im Kindesalter
- Seltene Erkrankungen, Prävalenz 1:1200 - 1:2000
- Mittlere Zeitverzögerung vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung bis zu 4,7 Jahren (*Joshi AY et al 2009*)
- Höheres Alter bei Diagnosestellung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert



Bis dato ca. > 300 Immundefekte klassifiziert,
Pro Jahr werden ca. 10 neue Immundefekte identifiziert,
Tendenz steigend!



Diagnostik PID

STUTTGART


Seite 9



Früherkennung - Frühdiagnose – Frühtherapie!!

STUTTGART

Seite 10



Aktuelle Leitlinien (AWMF 12/2011, Immundefekzentrum Berlin 2014)

Warnzeichen Kinder ≥ 1 Jahre:

- Evaluation indiziert, wenn mindestens eines positiv ist.
- Eine Kombination mehrerer Warnzeichen macht PID wahrscheinlicher.

1. Pathologische Infektionsanfälligkeit, „ELVIS“
2. Indizierte antibiotische Therapie ohne heilenden Effekt
3. Gedeihstörung (mit / ohne chronische Diarrhoe)
4. Komplikationen nach Lebendimpfung (Impfinfektion)
5. Auffällige Familienanamnese (z.B. Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, unklare Todesfälle)
6. Labor: z.B. Lymphopenie $< 1500 / \mu\text{L}$; Neutropenie $< 500 / \mu\text{L}$, Immunglobuline vermindert (Cave altersabhängige Normwerte!)

Zusätzliche Warnzeichen bei Säuglingen:

1. Persistierende Dermatitis, insbesondere vor dem 2. Lebensmonat
2. Verspäteter Abfall der Nabelschnur

Infektanfälligkeit als Leitsymptom für einen PID

→ Was ist eine „normale“ Infektanfälligkeit???

Monto AS et al., Epidemiology and Infection 1993:

Alter:

0-4 Jahren 4,9 Infekte /Jahr
 5-19 Jahre 2,8 Infekte/Jahr
 20-39 Jahre 2,2 Infekte/Jahr und
 über 40 Jahre 1,6 Infekte/Jahr.



Beeinflussung durch zahlreiche weitere Faktoren:
soziale Strukturen, Familiengröße, Besuch einer Kindertagesstätte, ...

Leitsymptom PID Pathologische Infektanfälligkeit: „ELVIS“

ELVIS

Erreger ungewöhnlicher (opportunistischer) Erreger

Lokalisation Polytop, untypische Lokalisation

Verlauf chronisch, rezidivierend

Intensität Schweregrad, Majorinfektion

Summe ≥ 8 Minor, ≥ 2 Majorinfektionen

AWMF Leitlinie Diagnostik von primären Immundefekten 2011

Cave:

Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen!!!

Leitsymptom PID Störung der Immunregulation: „GARFIELD“

Granulome, nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige

Autoimmunität (v.a. Autoimmunzytopenien)

Rezidivierendes **F**ieber

ungewöhnliche **E**kzeme

Lymphoproliferation

Chronische **D**armentzündung

Weitere Leitsymptome PID

- Maligne Erkrankungen (Lymphome), gehäuft bei Immundefekten mit Chromosomenbrüchigkeit
- Assoziation zu Virusinfektionen (EBV, HPV)
- Syndromale Aspekte (Dysmorphien, Albinismus, Mikrozephalie, ...)
- Verspäteter Abfall der Nabelschnur (> 21d) und / oder Omphalitis → möglicher Hinweis auf Granulozytenfunktionsdefekt

Immunologische „Notfälle“

- **Erythrodermie in den ersten Lebenswochen** (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- **Schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr** (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- **Persistierendes Fieber und Zytopenie** (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- **Schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/ μ l)** (V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- **Schwere Hypogammaglobulinämie** (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)



Sofortige Kontaktaufnahme mit einer PID erfahrenen Klinik

Manifestation von PID im Erwachsenenalter

- Meist Antikörpermangelkrankungen (CVID), Manifestation Mitte 2. L.jahrz.
- Manifestation sonstiger PID selten, aber möglich, wenn die Mutationen in den betroffenen Genen keine Nullmutationen sind, sondern eine Restfunktion des Genprodukts erlauben

Cave!

Primäre Immundefekte können sich auch erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter manifestieren.

Differentialdiagnosen PID

- Asthma bronchiale
- Andere chronische Erkrankungen, z.B. Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen, Adipositas oder chronische Rauchexposition
- Zystische Fibrose
- Primäre Ziliendyskinesie (Kartagener-Syndrom)
- HIV-Infektion
- Sekundärer Antikörpermangel (chronischer enteraler / nephrologischer Verlust, medikamentös, maligne Erkrankungen)

Stufendiagnostik bei Verdacht auf PID

Stufe 1

- Anamnese und klinische Untersuchung
- Blutbild mit Differenzierung*
- Quantitative Bestimmung der Immunglobuline* (IgA, IgM, IgG)

Trotz normaler Basisdiagnostik kann ein PID vorliegen

Weiterführende Diagnostik soll in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen.

Stufendiagnostik bei Verdacht auf PID

Stufe 2

- Spezifische Immunantwort nach Impfung (Tetanus, Diphtherie)
- Immunglobulinsubklassen

Stufe 3

- Lymphozytenoberflächenmarker (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16, CD56)
- Lymphozytenstimulationstests (Mitogen- oder Antigenstimulation)
- Neutrophilen-Oxidationstest (Granulozytenfunktionstest, „oxidative burst“)

Stufe 4


- Komplementscreening (CH50, C3, C4)
- Enzymbestimmungen (Adenosindeaminase, ...)
- Zytokinrezeptorbestimmungen
- Molekularbiologische Untersuchungen

„Spezialist“

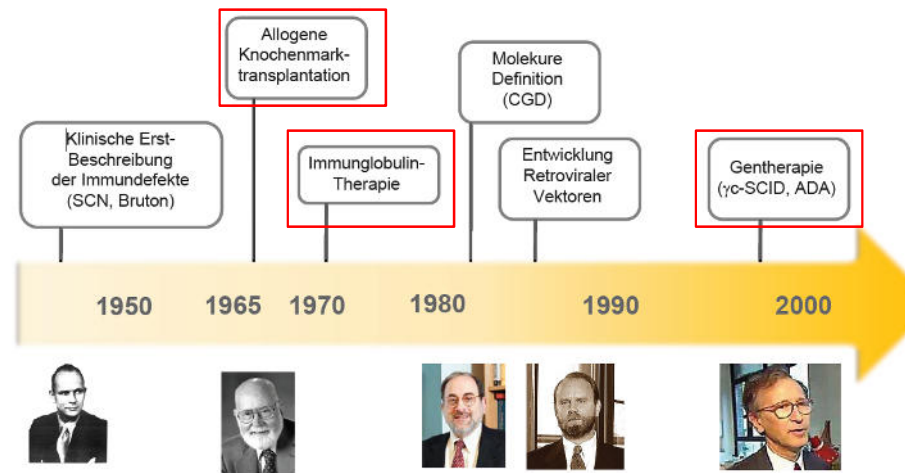
Therapie PID

STUFGART

Seite 21




Meilensteine



1950 1965 1970 1980 1990 2000

STUFGART

Seite 22



Therapie primärer B-Zelldefekte

Selektiver IgA-Mangel

→ Keine bzw. nur symptomatisch (antiinfektiös), IVIG vermeiden → anaphylaktische Reaktionen durch Antikörper!!; Notfallausweis!

Kongenitale Agammglobulinämie (M. Bruton)

→ IVIG alle 3-4 Wo oder SCIG 2-3x/Wo, Antibiotika bei fieberhaften, bakteriellen Infektionen. Impfungen haben keinen Effekt! Keine Lebendimpfungen!

→ Symptomatisch



Exkurs: Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings

Pathogenese:

Vorübergehender Ig-Mangel durch den Abbau mütterlicher Immunglobuline bei noch verzögerter Eigenproduktion bzw. Reifungsstörung; physiologisch im 4.-5. L.mo.

Häufigkeit

1:1500 Neugeborene

Klinik

Unauffällig, teilweise gehäufte Infektionen (Bronchitis, Pneumonie, Otitis)

Therapie

symptomatisch bzw. keine, Immunglobulinsubstitution in der Regel nicht notwendig

Prognose

selbstlimitierend

Therapie primärer T-Zelldefekte

DiGeorge-S.

→ Expositionsprophylaxe (Händedesinfektion, Mundschutz),
 Infektionsprophylaxe (PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol, passive Impfung
 nach Exposition)

Chronische mukokutane Candidiasis

Antimykotische Therapie

➔ Symptomatisch



Therapie kombinierter Immundefekte SZT



SCID

→ Allogene SZT so rasch wie möglich;
 → Genterapie, wenn kein HLA-kompatibler Spender oder Risikofaktoren
 (Infektionen)
 → konsequente Infektionsprophylaxe (prophylaktische antiinfektiöse Therapie,
 Isolation) und
 → Immunglobulinsubstitution bis zur SZT

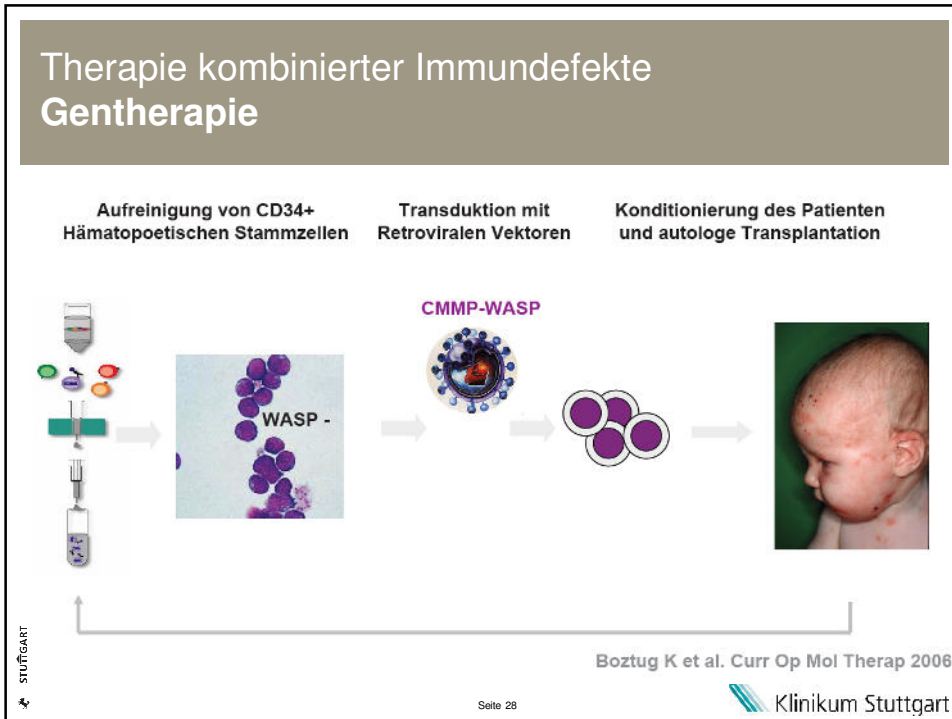
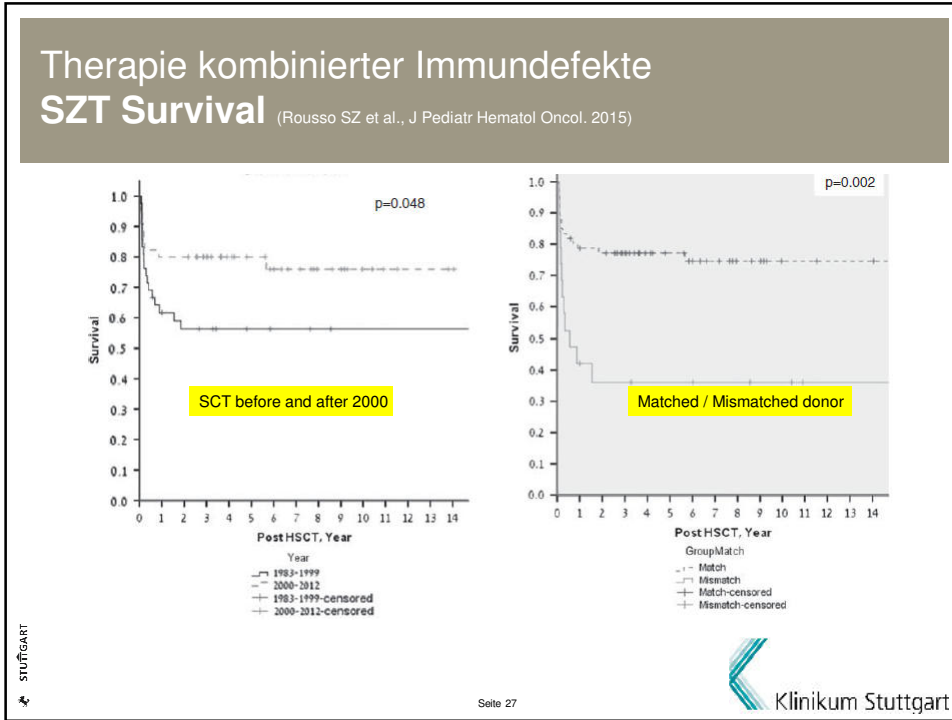
Wiskott-Aldrich-S. (rezidivierende Infektionen, Thrombozytopenie, Ekzem)

→ Allogene SZT, möglichst frühzeitig (innerhalb der ersten 2 Jahre).
 → bis dahin symptomatische Therapie (Antibiotika, Immunglobuline,
 Thrombozytengaben.

Ataxia teleangiectatica (Louis Bar-S.) (allg. Entwicklungsstörung, Immundefekt, neurologische Symptome, Teleangiectasien, endokrinologische Störungen)

→ Frühzeitige SZT, bis dahin symptomatische Therapie

➔ kurativ



Summary recent trials targeting Wiskott-Aldrich S.

Mukherjee S, Thrasher AJ. Gene therapy for PIDs: Progress, pitfalls and prospects. *Gene*. 2013;525(2):174-181.

Clinical Features



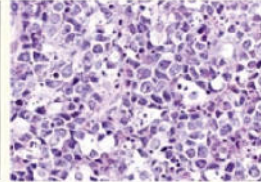
Petechiae due to thrombocytopenia



Eczema



Pneumonia and other infections



B-cell lymphoma and other cancers

Wiskott-Aldrich Syndrome	Genotype	Immunodeficiency	Diagnosis	Prognosis	Treatment	Gene Therapy	References
WAS	X-linked recessive (WAS gene)	Combined immunodeficiency (T, B, NK cell defects)	Low platelet count, eczema, infections	Severe	HSCT, gene therapy	WAS gene	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100
WAS-like syndrome	X-linked recessive (WAS gene)	Combined immunodeficiency (T, B, NK cell defects)	Low platelet count, eczema, infections	Severe	HSCT, gene therapy	WAS gene	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100

Fallvorstellung

N. S.

*04.08.2011

1. Vorstellung 11/2011:

- 3 Mo. alter weibl. Säugling, ÜW von KA bei **Mikrozephalie** (KU 34,6 cm, < 1. Perz.)
- Anamnese
 - 2. Kind gesunder Eltern, gesunde Schwester (3 J.)
 - Schwangerschaft und Geburt unauffällig:
 - ✓ GG 3440 (57. Perz.), GL 50 cm (25. Perz.), **KU 31 cm (< 3. Perz)**
 - ✓ Vegetative Anamnese, psychomotorische Entwicklung regelrecht
 - FA: Urgroßvater ‚kleiner Kopf‘, charakteristische Fazies (keine Dx)

N. S.

*04.08.2011

➤ Untersuchungsbefund:

- Markante Fazies, „Vogelgesicht“
- wulstige Sagittalnaht, große Fontanelle nicht palpabel
- internistischer + neurologischer Befund regelrecht

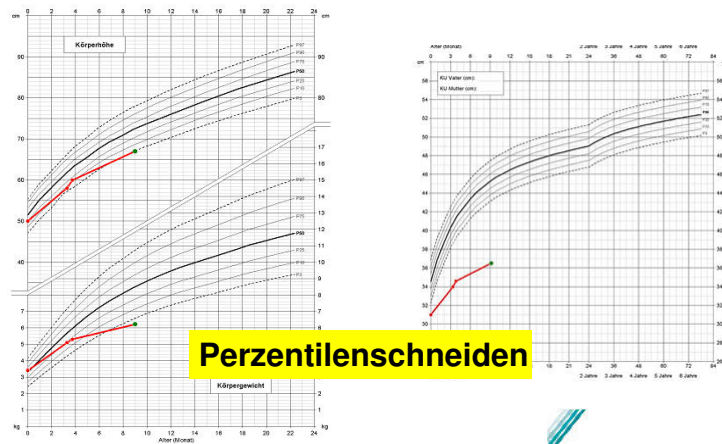
➤ Sono-Schädel:

- V. a. prämatüre Synostose (Sut. coronaria bds., Sut. Frontalis)

Patientin N. S.
*04.08.2011

2. Vorstellung 9. L.Mo.

KG und KL



Perzentilenschnitten

STUTTGART

Seite 33

Klinikum Stuttgart

N. S.
*04.08.2011

- Primäre, **proportionierte Mikrozephalie**, **Dysmorphiezeichen** bei altersgerechter psychomotorischer Entwicklung
- Keine gehäufte Infektanfälligkeit!!
- **Weitere Diagnostik**
 - Differentialblutbild: **Lymphopenie** (22%, N: 30-70%)
 - Immunglobuline: **IgG ↓↓, IgM ↓**
 - Immunogramm: **kombinierter B- und T-Zelldefekt**
 - ✓ stark ausgeprägte Lymphopenie
 - ✓ ausgeprägte Verminderung der T-, NK-, B-Zellen



V. a. Immundefektsyndrom

STUTTGART

Seite 34

Klinikum Stuttgart

Differentialdiagnose PID mit Mikrocephalie

Fanconi Anämie

- + Mikrocephalie, Immundefekt
 - ✓ Chromosomales Instabilitätssyndrom, autosomal-rezessiv
 - ✓ 13 Untergruppen, > 60%: **FANCA-Gen (Chromosom16q24.3)**
- + **Aplastische Anämie** (3.-5. LJ), mentale Retardierung, Fehlbildungen, Minderwuchs, Malignomprädisposition (Leukämien, solide TU)

Nijmegen-Breakage-Syndrom

- + Immundefekt, Mikrocephalie
 - ✓ Chromosomales Instabilitätssyndrom, autosomal-rezessiv, **NBS1-Gen (657del5 Mutation)**
- + Wachstumsretardierung, Malignomprädisposition, faziale Dysmorphien

→ **Pat. N.S.**

➤ **Zytogenetik:** erhöhte Chromosomeninstabilität

➤ **Molekulargenetik:** homozygote **657del5 Mutation**

Nijmegen Breakage Syndrom

Epidemiologie

- Erstbeschreibung 1891, Nijmegen (NL)
- Selten, exakte Inzidenz unbekannt, geschätzt 1/95.000
- Gehäuft bei Kindern osteuropäischer Abstammung
- Bekannte Mutation (657del5 = ‚slawische Mutation‘)

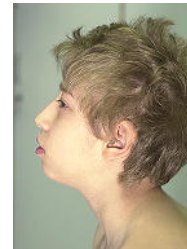
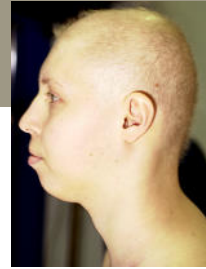
Pathogenese

- Mutationen im NBS1-Gen (Chromosom 8q21) →dysfunktionales Genprodukt Nibrin → gestörte DNA-Doppelstrangbruch-Reparatur
- Autosomal rezessiv

Nijmegen Breakage Syndrom

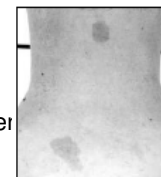
Klinik

- Mikrozephalie (100%)
- Wachstumsretardierung (10. Perzentile), >90%
- Mentaler Entwicklungsprozess:
 - 40% normal
 - 50% leichtgradige mentale Retardierung
 - 10% mittelgradige Retardierung
- prominentes Mittelgesicht (lange Nase + Philtrum)
- Mikro-, Retro-, Agnathie
- zurückliegende Stirn
- nach lateral oben weisende Lidspalten
- Epikanthus
- Hypertelorismus
- „vogelkopftig“



Nijmegen Breakage Syndrom

- Haut- und Haarmanifestationen (50%)
 - ✓ Café-au-lait-Flecken (3-5, irregulär)
 - ✓ Vitiligo
 - ✓ Sonnenlichtempfindlichkeit (Sommersprossen, Teleangiectasien)
 - ✓ Dünnes, brüchiges Haar, frühzeitiges Ergrauen
- ✓ Kongenitale Fehlbildungen
 - ✓ Klino-, Poly-, Syndaktylie (50%) [Hiel et al. 2000]
 - ✓ Seltener: Analstenosen, -atresien, Harntraktfehlbildungen, ovarielle Dysgenese, Hypospadie, Polysplenie



Nijmegen Breakage Syndrom

- Rezidivierende schwerwiegende Infektionen des Respirationstraktes (>90%)
- Malignome
 - ✓ Häufigste Todesursache!
 - ✓ 40% vor 20. Lebensjahr

Maligne Tumoren bei 55 Patienten mit dem Nijmegen Breakage Syndrom	
Tumorart	Anzahl der von einem Tumor betroffenen NBS-Patienten unter den 55 untersuchten NBS-Patienten
Malignes Lymphom	16/55
Leukämien	1/55
Lymphoblastisches Lymphom	2/55
Medulloblastom	1/55
Rhabdomyosarkom	1/55
Gliom	1/55

Nijmegen Breakage Syndrom – „Therapie“

- **Keine kausale Therapie**
- Infektionsprophylaxe
 - PcP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol
 - Ig-Substitution alle 3-4 Wochen
- Rasche, adäquate Infektionstherapie
- Engmaschiges Tumorscreening (Leukämie!)
 - 3-monatlich klinisch, laborchemisch
 - 6-monatlich Sonographie (Abdomen)
 - Jährlich GK-MRT
- Keine Lebendimpfungen!
- Humangenetische Beratung!, Pränatale Diagnostik?



Zusammenfassung

- Infektionsanfälligkeit (ELVIS) und Immundysregulation (GARFIELD) können ein Hinweis auf einen PID sein.
- PID können sich auch erst im Erwachsenenalter manifestieren!
- Die breite Differentialdiagnose erfordert ein stufenweises Vorgehen auf der Basis der klinischen Untersuchung und Anamnese
- Die frühzeitige Diagnose und Einleitung von Therapie/Prophylaxe verbessert die Prognose entscheidend!
- Behandlung in spezialisierten Zentren.

Hilfreiche links

<http://www.immundefekte.de>

<http://www.kinderimmunologie.de>

<http://www.immunologie.de>

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



STUTTGART

Seite 43

Klinikum Stuttgart