

Immundefekte: Einteilung und Diagnostik

Prof. Dr. Torsten Witte
Klinik für Immunologie und Rheumatologie



Medizinische Hochschule
Hannover

Immundefekte

Primär

CVID

*(Common variable
Immunodeficiency)*

Selektiver

IgA-Mangel

Sept. Granulomatose

(CGD)

Sekundär

Neoplasie

Immunsuppressive
Therapie

HIV-Infektion

Splenektomie

Diabetes mellitus

Einteilung von primären Immundefekten (WHO-Klassifikation von 2003)

- Kombinierte Immundefekte
- Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
- Immundefekte, bei denen ein T-Zelldefekt im Vordergrund steht
- Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
- Immundefekte mit lymphoproliferativer Erkrankung
- Immundefekte, assoziiert mit oder Folge einer anderen Erkrankung
- Komplementdefekte
- Defekte der Granulozyten und Makrophagen

Prävalenzen von Immundefekten laut Lehrbuch

- Selektiver IgA-Mangel ca. 1:500
- CVID ca. 1:20.000- 1:60.000
- IgG-Subklassenmangel ca. 1:10.000
- Agammaglobulinämie ca. 1:100.000

Prävalenzen von Immundefekten laut Telefonumfrage

- Selektiver IgA-Mangel ca. 1:1500
- CVID ca. 1:3500
- Agammaglobulinämie ca. 1:9.000
- SCID ca. 1:28.000

Boyle u. Buckley, J Clin Immunol 2007

Characteristics of the population of Olmsted County, Minnesota, according to the Olmsted County records-linkage system.

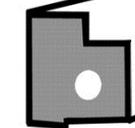
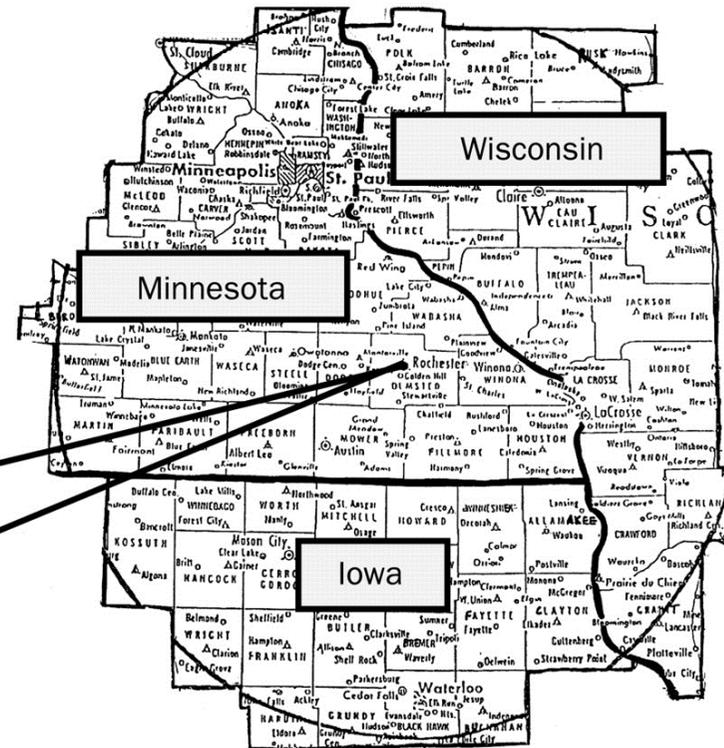


Total = 124,277

Women = 51%

≥ 65 y = 11%

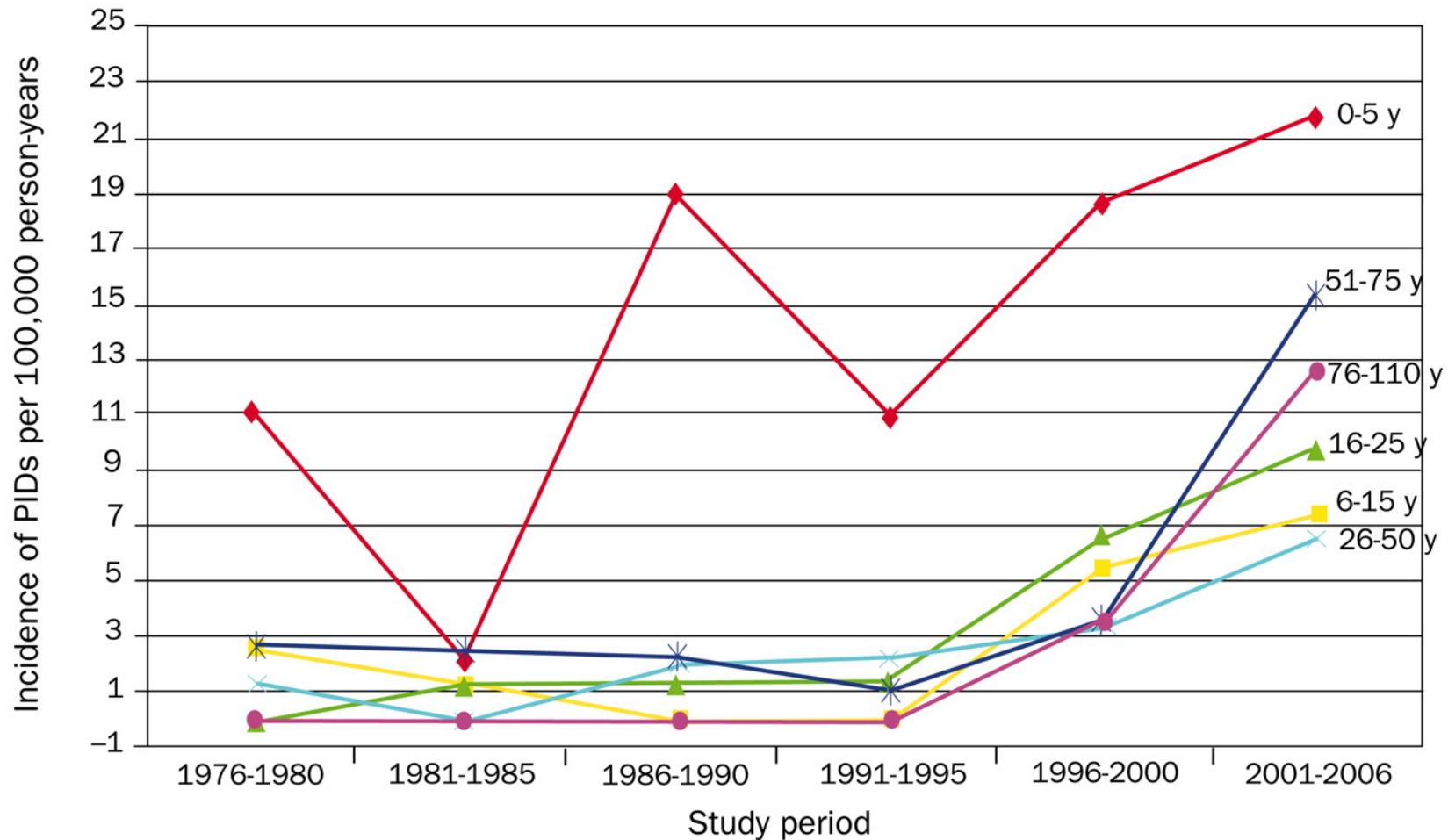
Whites = 90%



Olmsted County records-linkage system

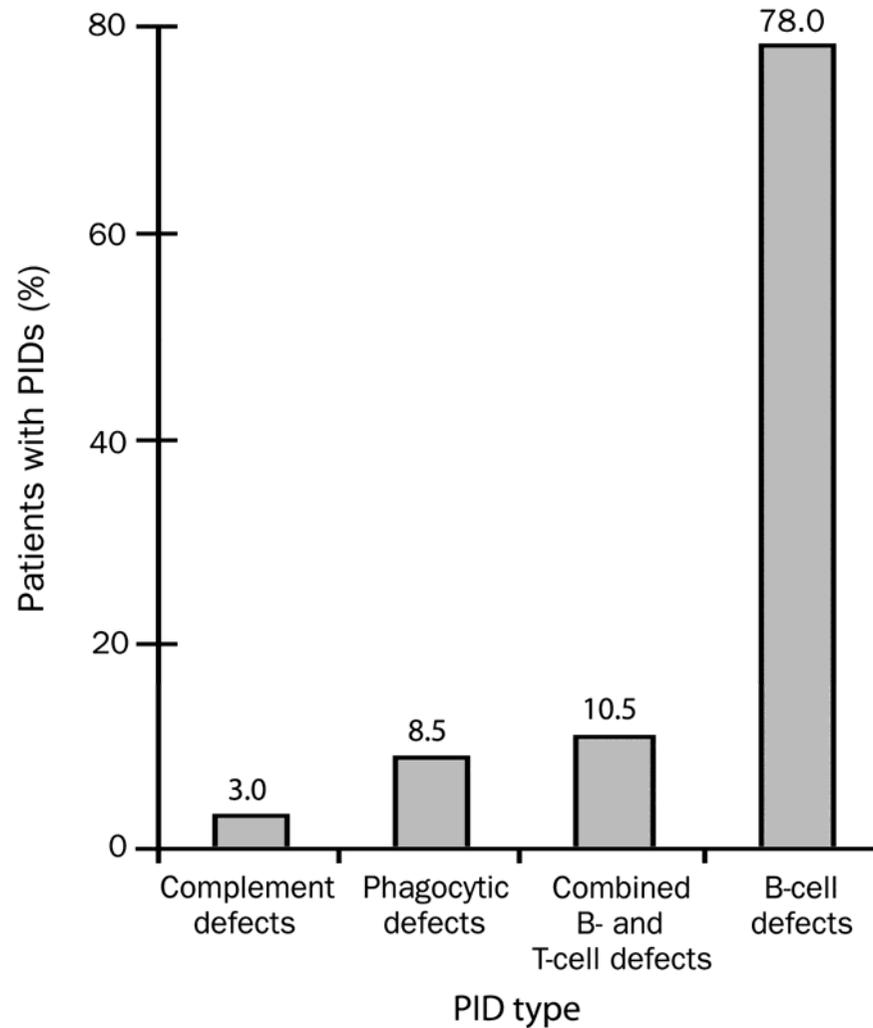
Joshi A Y et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:16-22

Age-specific incidence of primary immunodeficiency diseases (PIDs) in the Olmsted County, Minnesota, cohort from 1976 through 2006.



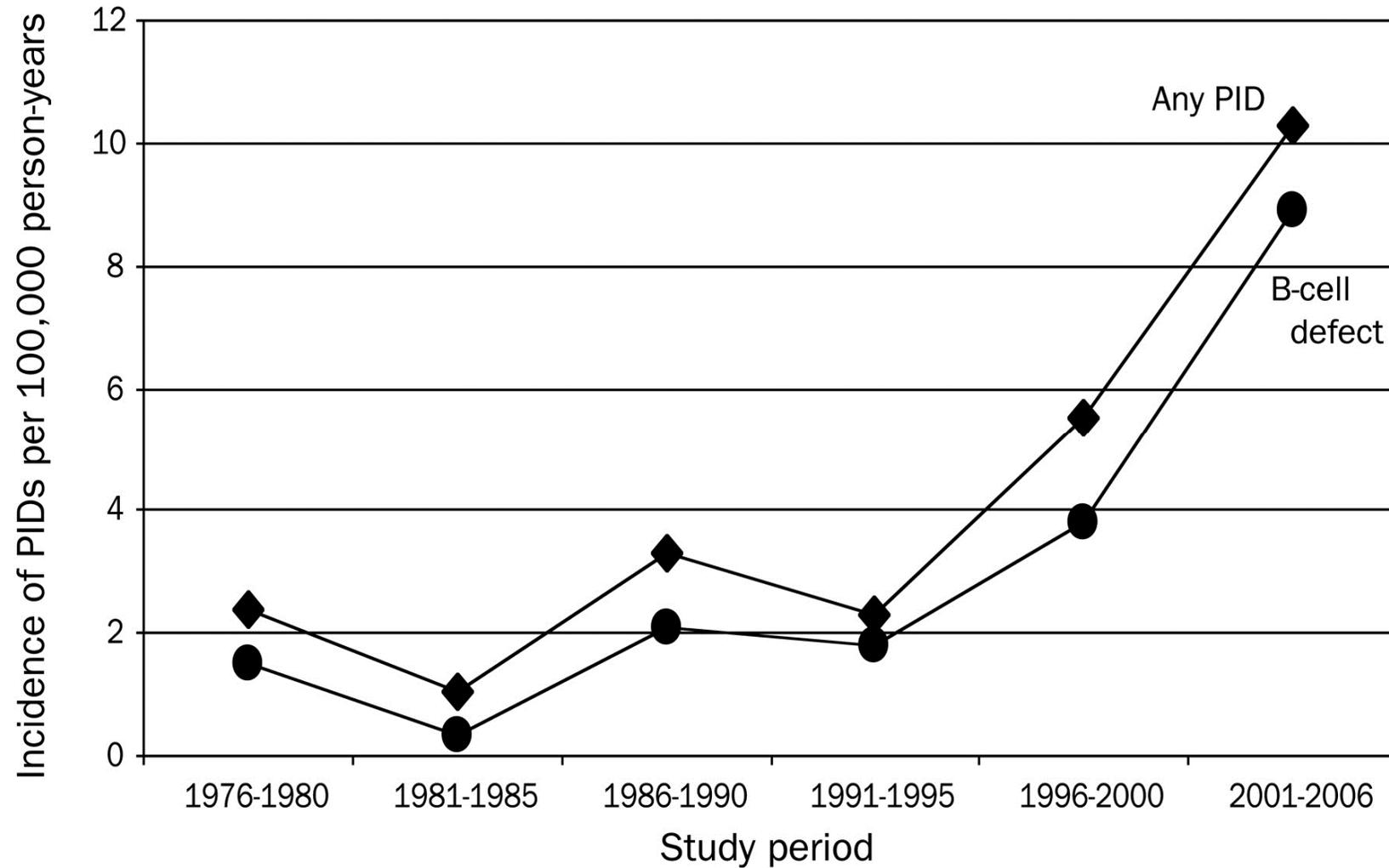
Joshi A Y et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:16-22

Overall percentage distribution of various types of primary immunodeficiency diseases (PIDs) in an Olmsted County, Minnesota, cohort from 1976 through 2006.



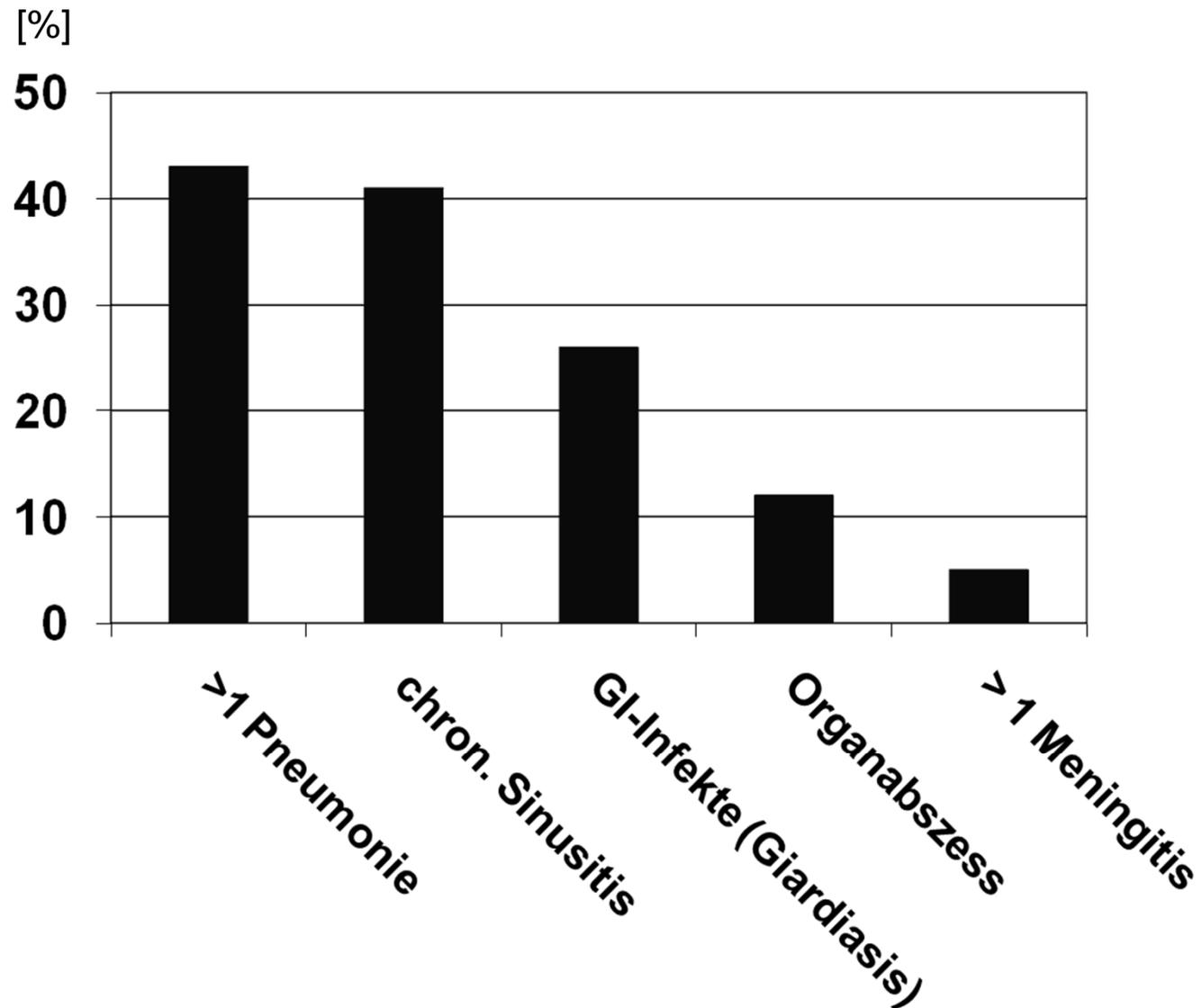
Joshi A Y et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:16-22

The study period-specific incidence rates of primary immunodeficiency diseases (PIDs).

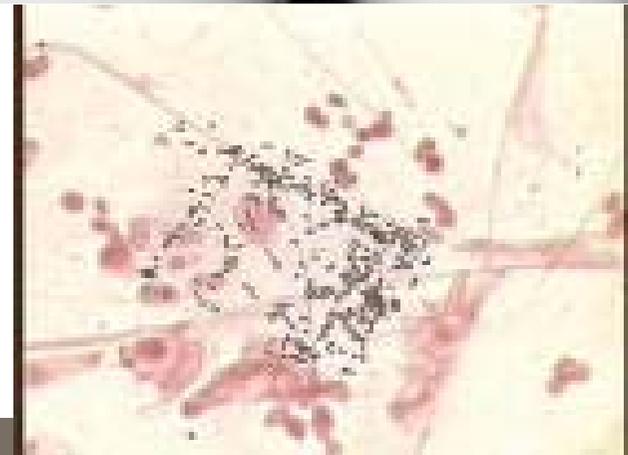


Joshi A Y et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:16-22

Infekte als Erstmanifestation eines PID



Symptome des Antikörpermangels: Atemwegsinfekte



Respiratory illness in the community

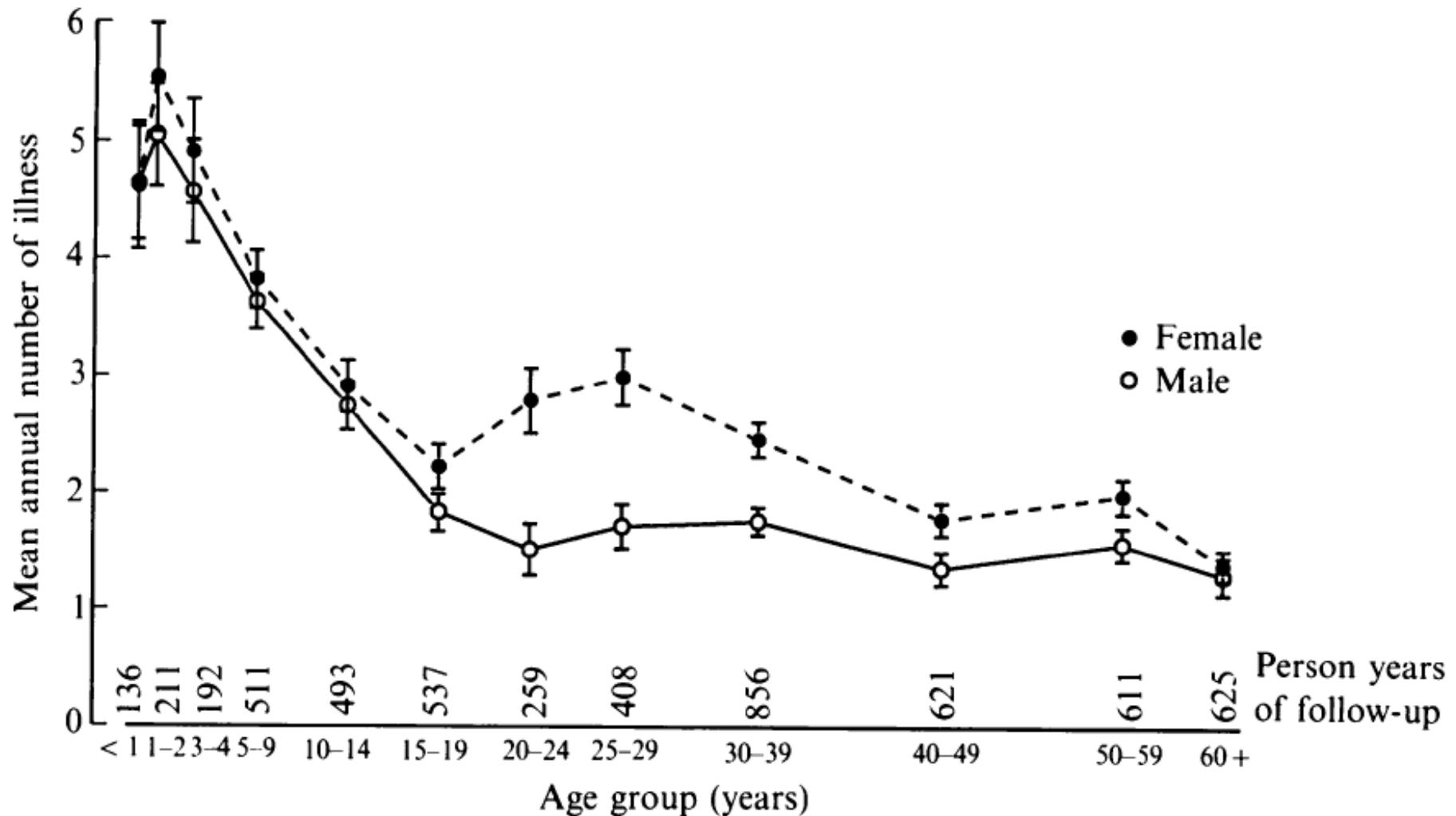


Fig. 1. Mean number of respiratory illnesses (and 95 % confidence intervals) experienced per year by age and sex. Tecumseh Michigan, USA 1976–81.

Risikofaktoren für Infekte der oberen Atemwege bei Erwachsenen

- Kontakt mit Erkrankten im Haushalt OR 2,3
- Kontakt mit Erkrankten außerhalb des Haushalts OR 3,5
- Kinder im Haushalt OR 1,4
- Klimaanlage OR 1,4
- Rauchen OR 4,6

Früherkennung

1  Auftreten von Immundefekten in der Familie

2  Acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen pro Jahr

3  Zwei oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen pro Jahr

4  Zwei oder mehr Lungenentzündungen innerhalb eines Jahres

5  Antibiotika-Therapie über zwei oder mehr Monate ohne Effekt

6  Impfkomplicationen bei Schluckimpfung gegen Kinderlähmung oder Neugeborenen-Impfung gegen Tuberkulose

Diese Warnzeichen wurden von Prof. Volker Wahn überarbeitet.

7  Gedeihstörung im Säuglingsalter, mit und ohne chronische Durchfälle

8  Eiteransammlung tief unter der Haut oder in inneren Organen

9  Zwei oder mehr Infektionen der inneren Organe pro Jahr (u. a. Hirnhautentzündung, Knochenmarkentzündung, Blutvergiftung)

10  Hartnäckige Pilzinfektionen (Candida) an Haut und Schleimhaut (besonders auf der Mundschleimhaut) nach dem 1. Lebensjahr

11  Bei kleinen Säuglingen: Unklare chronische Rötung am ganzen Körper, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen (Graft-vs.-Host-Reaktion)

12  Wiederkehrende, ausgedehnte Infektionen des Organismus mit sog. „atypischen Mykobakterien“

„Die 12 Warnzeichen“
www.immundefekt.de

USA: SCID-Screening aus Trockenblut

6 Warnzeichen für Immundefekte bei Erwachsenen

1. Mindestens vier Infektionen (Otitis, Bronchitis, Sinusitis, Pneumonie), die mit Antibiotika behandelt werden mußten, innerhalb eines Jahres
2. Rezidivierende Infektionen oder eine Infektion mit dem Bedarf einer verlängerten Antibiotikatherapie
3. Mindestens zwei schwere bakterielle Infektionen (Osteomyelitis, Meningitis, Septikämie, Gewebsentzündung)
4. Mindestens zwei radiologisch nachgewiesene Pneumonien innerhalb von 3 Jahren
5. Infektion mit ungewöhnlicher Lokalisation oder mit ungewöhnlichem Erreger
6. Primärer Immundefekt in der Familie

Immundefekte: 10 Warnzeichen

≥ 8 Otitiden pro Jahr

wiederkehrende tiefe Haut-
oder Organabszesse

≥ 2 Sinusitiden pro Jahr

Candidiasis/Soor nach dem
ersten Lebensjahr

≥ 2 Monate Antibiotikatherapie
(mit geringem oder keinem Effekt) / Jahr

Bedarf von i.v. Antibiotika

≥ 2 Pneumonien pro Jahr

≥ 2 Majorinfektionen pro Jahr

Gedeihstörung

Familienanamnese
eines Immundefektes

Warnzeichen 2011

„Infektanfälligkeit“

„ELVIS - Erreger Lokalisation Verlauf Intensität Summe“

<u>Eigenschaft der Infektionen</u>	<u>Eher kein Immundefekt</u>	<u>Eher Immundefekt</u>
Opportunistische <u>Erreger</u>	nein	ja
Rezidiv mit demselben <u>Erreger</u>	nein	ja
<u>Lokalisation</u>	monotop	polytop
<u>Verlauf</u>	akut	chronisch, rezidivierend
<u>Intensität</u>	leicht	schwer
<u>Intensität (Residuen)</u>	nein	ja
<u>Summe</u>	Max. 8 x Minor/Jahr bis zum Kleinkindesalter	>8 Minor-Infektionen/Jahr

S2-Leitlinie

„Diagnostik von primären Immundefekten“

- Ziel: Erhöhung der Diagnoserate und schnellere Erkennung von PID
 - Ausgehend von einer Initiative der AG Pädiatrische Immunologie und der Dt. Gesellschaft für Immunologie
-
- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie
 - AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
 - dsai
 - Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
 - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
 - Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.
 - Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
 - Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
 - Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM) und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
 - Deutsche Gesellschaft für Immunologie

S2-Leitlinie

„Diagnostik von primären Immundefekten“

Kernaussage 4: Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren:

Warnzeichen für primäre Immundefekte		
Kinder	Erwachsene	
1.	Pathologische Infektanfälligkeit: „ ELVIS “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe	
2.	Immundysregulation: „ GARFIELD “ Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)	
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie	

Basislabor



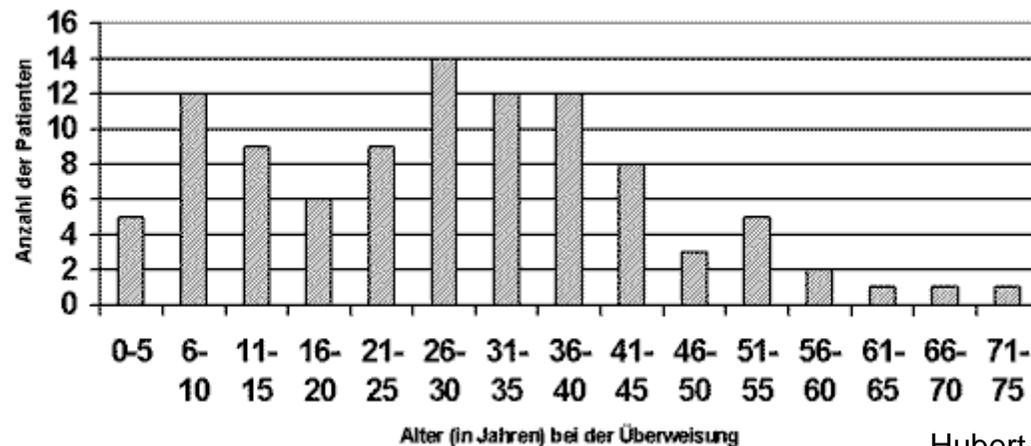
- Diff-Blutbild
- IgG, IgA, IgM, IgE

DD der Hypogammaglobulinämie

- Medikamente
Steroide, Gold,
Sulfasalazin,
Immunsuppressiva
- Infektionen
HIV, kongenital Röteln,
CMV
- Malignome
Lymphom,
Plasmozytom
- Eiweißverlustsyndrome
nephrot. Syndrom,
schwere Verbrennung,
enteraler Verlust
- Genetische
Erkrankungen
CVID, XLA, Hyper-
IgM-Syndrom, IgA-
Mangel, IgG-Sub-
klassenmangel, Ataxia
telangiectasia, SCID

CVID: Epidemiologie

- Prävalenz zwischen 1:3500 und ca. 1:60.000
- Symptome meist in der 2. und 3. Lebensdekade (2 Altersgipfel)
- Familiäre Häufung



Hubert et al, www.immunodefekt.de

Diagnostischer Pfad

KLINIK/ Warnzeichen



DiffBB / Immunglobuline
ggf. Impfantikörper
Ausschluß von DDs



Phäno-Cytometrie Funktions-Cytometrie

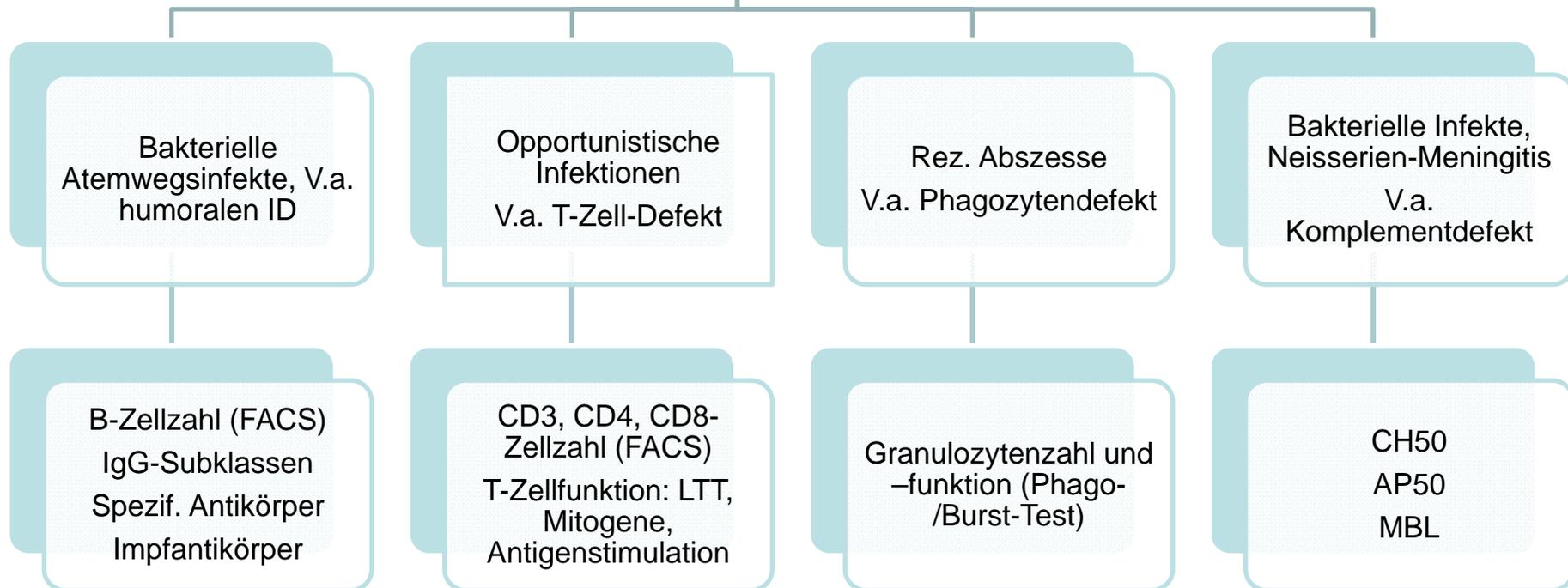


Genetik

Spezialdiagnostik



Leitsymptom



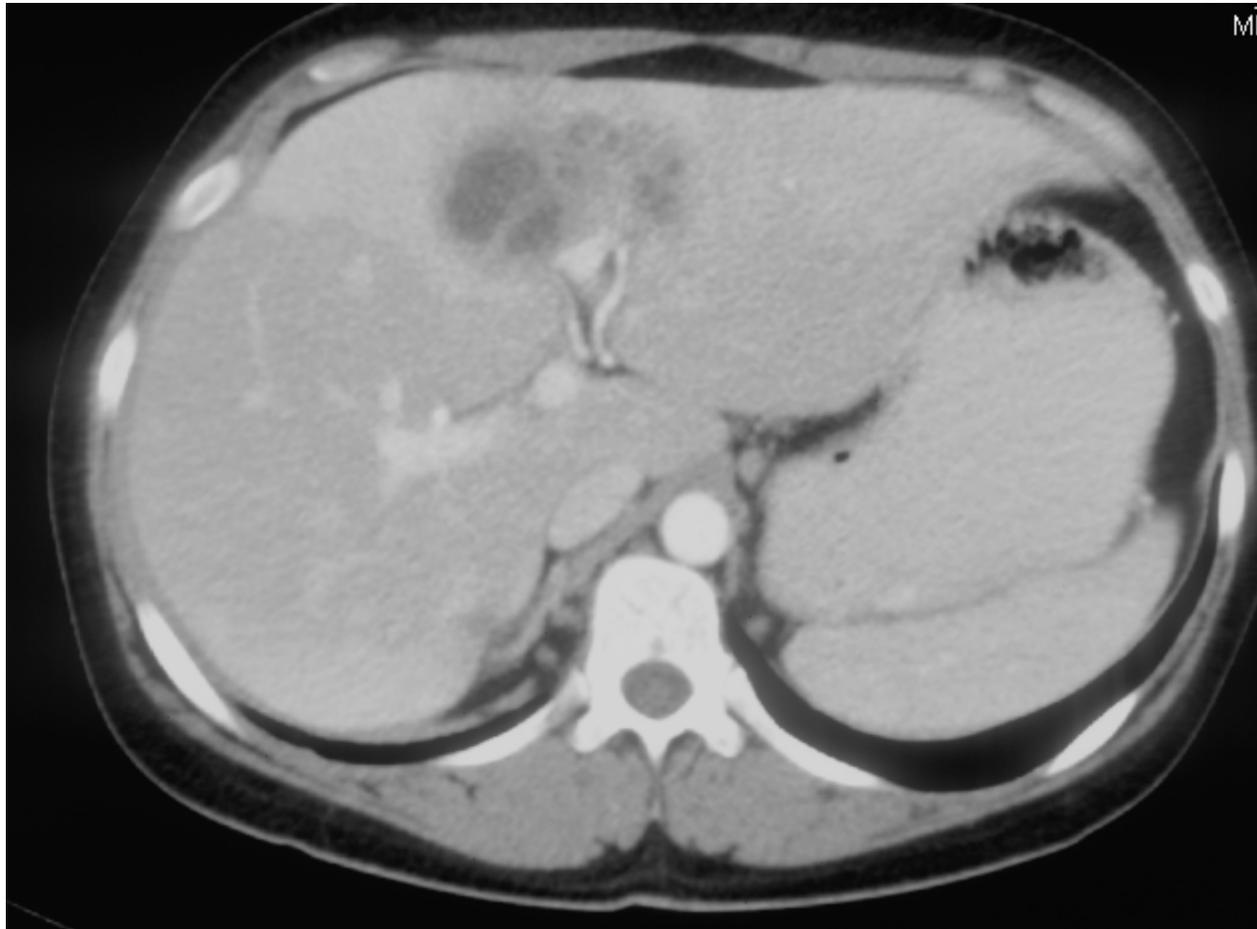
Pathologische Infektanfälligkeit ELVIS

- **E**rreger
- **L**okalisation
- **V**erlauf
- **I**ntensität
- **S**umme der Infektionen

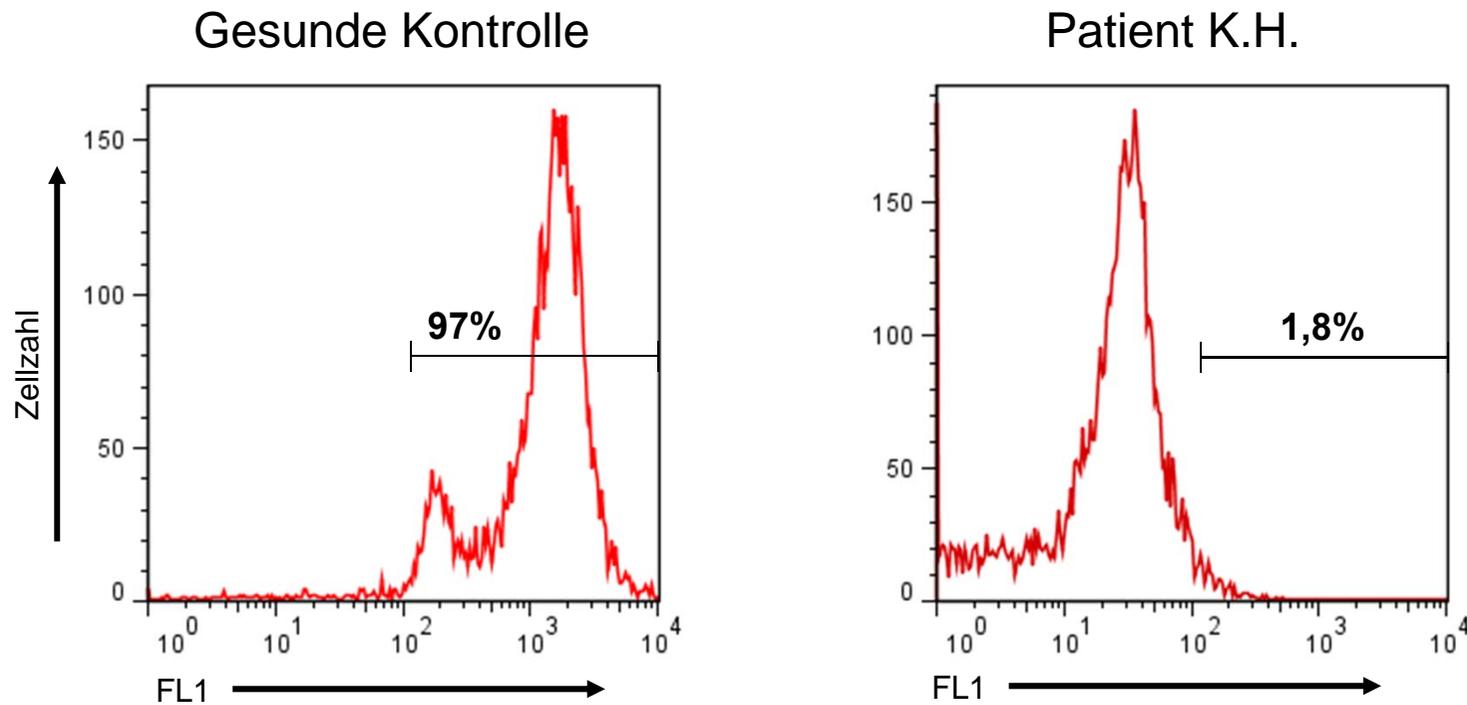
Anamnese Frau KH, 25 Jahre

- Vorstellung wegen Fieber seit 1 Woche
- In der Kindheit rezidivierende cutane Abszesse
- Zwischen dem 8. und 16. Lebensjahr mindestens vier Krankenhausaufenthalte wegen Leberabszessen

Leber-Abszess



Respiratory Burst (H₂O₂-Bildung nach Stimulation mit E. coli)



Ansprechpartner bei V.a. primären Immundefekt

Hannover: Kinder:0511-532-3251
 (PD Dr. Ulrich Baumann)
 Erwachsene: 0511-532-3014
 (PD Dr. Meyer-Olson)

Deutschland:

<http://www.kinderimmunologie.de/cms/>

Pathologische Infektanfälligkeit ELVIS

- **E**rreger
- **L**okalisation
- **V**erlauf
- **I**ntensität
- **S**umme der Infektionen

Patientin R.L. 17 Jahre

17 jährige Patientin
wird vom niedergelassenen Chirurgen zur
Abklärung einer Wundheilungsstörung unter
der Verdachtsdiagnose eines Immundefekts
vorgestellt

Aktuelles Problem:

Bauchdeckenabszess nach
Appendektomie

Eigen- bzw. Fremd-Anamnese I:

- Mit 6 Wochen erstmals Dermatitis mit bakterieller Superinfektion
- Mit 9 Monaten Pseudocroupanfall
- Mit 12 Monaten Osteomyelitis
- Mit 18 Monaten Pneumonie stationärer Aufenthalt, Empfehlung antibiotischer Prophylaxe

Eigen- bzw. Fremd-Anamnese II:

- Mit 23 Monaten erste cutane Abszesse
- Mit 4 Jahren zweite Pneumonie
- Mit 4,5 Jahren subphrenischer Abszess, Absetzen der Antibiotika- Prophylaxe wenige Wochen vor Auftreten des Abszesses
- Mit 5 Jahren erste Vorstellung in der Kinderklinik der MHH mit der Frage nach Immundefekt

Eigen- bzw. Fremd-Anamnese III:

- Ausschluss eines Immundefektes, keine weiterführende Diagnose
- Empfehlung: Cotrimoxazolprophylaxe
- Mit 5 Jahren Unterschenkelfraktur nach Bagateltrauma
- Persistenz der Milchzähne (Milchzahnretention)
- Rezidivierende Abszesse, in den letzten 4 Jahren insgesamt 11 cutane Abszesse, die chirurgisch saniert werden mussten.

Dermatitis im Bereich des linken Arms



Zahnstatus R.L.



Pathologische Laborbefunde

- Diff.-Blutbild: 14,5 % Eosinophile, entsprechend 1000 / μ l
- IgE 17.100 IU / ml
- Abstrich aus der APP Narbe: Staphylokokkus aureus, sensibel auf alle getesteten Antibiotika



.....da ging der Satan hinaus vom Angesicht des Herrn und schlug Hiob mit bösen Geschwüren von der Fußsohle an bis auf seinen Scheitel.....

das Buch HIJOB Kapitel 2 , Vers7 ff