

GREGOR DÜCKERS UND TIM NIEHUES, KREFELD

Primäre Immundefekte – Eine orientierende Übersicht

Eine pathologische Infektanfälligkeit kann durch einen primären oder sekundären (erworbenen) Immundefekt entstehen. Bei den primären, d.h. angeborenen Immundefekten (PID) handelt es sich um angeborene Erkrankungen mit genetisch festgelegter Grundlage. Gegenwärtig sind etwas mehr als 200 Defekte bekannt, die zusammen eine heterogene Gruppe von Krankheitsentitäten darstellen. Die Gruppe wird regelmäßig durch die International Union of Immunological Societies (IUIS) klassifiziert.

Primäre Immundefekte treten meist durch eine pathologische Infektanfälligkeit in Erscheinung. Typische Warnsignale verbergen sich hinter den Akronymen ELVIS und GARFIELD (Tab. 1) (Farmand et al. 2011). PID können sich in allen Organen manifestieren, wobei häufig Haut, Lunge und Darm betroffen sind (Relan et al 2014; Jesenak et al. 2014; Uhlig et al. 2014). Nach einer detaillierten Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung erfolgt das weitere diagnostische Vorgehen entsprechend der Vorgaben von Konsens- und evidenzbasierten Leitlinien (Farmand et al. 2011, de Vries 2011). In einzelnen komplexen Fällen, die mit bisherigen Methoden nicht aufgeklärt werden können, kann ein sogenanntes „Whole exome Sequencing“ indiziert sein (Platt 2014). Diagnostizierte PID lassen sich in eine der acht Hauptgruppen einordnen (Tab. 2) (Al-Herz 2014).

KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE – SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE

Patienten, bei denen sowohl ein Antikörpermangel (Verminderung von Immunglobulinen) als auch eine Einschränkung der T-zellulären Funktion besteht, werden in die Gruppe der kombinierten Immundefekte klassifiziert. Diese Gruppe unterteilt sich in schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und weniger schwere Formen. Bei einem SCID fehlen T- und

B-Zellen vollständig oder die T-Zellen sind derart funktionsbehindert bzw. numerisch reduziert, dass keine reguläre B-zelluläre Antwort erfolgen kann. Die klassische SCID-Erkrankung manifestiert sich im Säuglingsalter und ist ohne Stammzelltransplantation tödlich (van der Burg & Gennery 2011). Weniger schwer ausgeprägte kombinierte PID können auch erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden. In solchen Fällen werden gelegentlich hypomorphe Mutationen gefunden, die nur eine Restfunktion des betreffenden Proteins erhalten (z.B. RAG) (Felgentreff et al. 2011, Schütz 2008).

Typische (opportunistische) Infektionen bei schweren kombinierten Immundefekten im Säuglingsalter sind z.B. Pneumocystis jirovecii oder schwere Virusinfektionen (CMV und EBV). Bei Erwachsenen mit in der Regel weniger ausgeprägtem kombinierten Immundefekt sind typische Infektionen: Aspergillose, Toxoplasmose, Adenovirus-Infektion oder auch Pneumocystis-Infektionen, Kryptosporidiose, systemischer Candidose, CMV Retinitis oder Kolitis, Mykobakteriose. Darüber hinaus haben die Patienten gehäuft EBV-assoziierte Lymphome oder granulomatöse Entzündungen (Rose et al. 2014). Letztere sind Ausdruck unzureichender Erregerelimination und konsekutiver autoinflammatorischer Lokalreaktion. Neben supportiven Maßnahmen (z.B. IgG Substitution,

PCP-Prophylaxe) gilt es, Infektionen früh, aggressiv und gezielt antiinfektiös zu therapieren. Schließlich stellt eine Stammzelltransplantation eine kurative Behandlungsoption dar. Diese Möglichkeit ist im Säuglingsalter bei SCID alternativlos, wohingegen für das Erwachsenenalter mit kombiniertem PID nur wenige Erfahrungen vorliegen. Es besteht die Möglichkeit von Screeninganalysen auf SCID im Neugeborenenalter.

PID MIT ASSOZIIERTEN SYNDROMEN ODER GUT DEFINIERTE IMMUNDEFEKTE

In dieser PID Gruppe finden sich alle gut definierten PID mit nahezu pathognomonischen, klinischem Phänotyp, z.B. Ataxia teleangiectasia (Ataxie + Teleangiectasien) oder Wiskott Aldrich Syndrom (Thrombozytopenie mit Mikrothrombozyten und Pechien). Eine Würdigung aller zugehörigen Entitäten würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen. Daher verweisen wir auf entsprechende Übersichtsarbeiten, z.B. Kersseboom et al. (Kersseboom et al. 2011).

Infektionen als Warnzeichen	Störungen der Immunregulation
E rreger, ungewöhnlich	G ranulome
L okalisation, atypisch	A utoimmunität
V erlauf, lange	R ezipierendes
I ntensität, schwer	F eber
S umme, sehr häufig	E kzem
	L ymphoproliferation
	D armentzündung

Tab. 1 Warnzeichen für primäre Immundefekte

PID MIT ANTIKÖRPERMANGEL IM VORDERGRUND

Den größten Anteil an PID haben Immundefekte mit Antikörpermangel im Vordergrund. Hierbei sind mindestens zwei Immunglobulinhauptklassen oder eine Haupt- und eine IgG-Subklasse vermindert. Beispielhaft für solche Immundefekte sind der variable humorale Immundefekt (= CVID, common variable immunodeficiency), die Agammaglobulinämie (Morbus Bruton), der selektive IgA-Mangel oder das Hyper-IgM-Syndrom (Driessen & van der Burg 2011). Im letzten Fall ist IgM erhöht oder normwertig und IgG sowie IgA vermindert. Der CVID ist der häufigste PID mit Antikörpermangel. Er führt zu rezidivierenden Infekten der Atemwege oft mit bekapselten Bakterien. Die Therapie von Patienten mit Antikörpermangel sollte der interdisziplinären AWMF Therapieleitlinie folgen (Krudewig et al. 2012). Sie beinhaltet im wesentlichen Infektionsprophylaxe und die Gabe von Immunglobulinen. Andernfalls birgt die chronische Erkrankung ein hohes Morbiditätsrisiko (z.B. Bronchiektasen oder Colitis).

PID MIT IMMUNDYSREGULATION

Immundysregulation kann ein maßgeblicher Hinweis auf Vorliegen eines PID sein. So werden bei PID regelmäßig assoziierte Autoimmunphänomene, z.B. autoimmun vermittelten Zytopenien oder Schilddrüsendysfunktionen beobachtet. Langsam progrediente Lymphoproliferation, Splenomegalie oder Lymphknotenschwellung oder akute Phasen von hämophagozytärer Lymphohistiozytose können so ein Ausdruck angeborener Regulationsstörung sein. Beispiele für diese Gruppe sind das Autoimmunlymphoproliferative Syndrom (ALPS), dem u.a. ein Apoptosedefekt (Defekte des programmierten Zelltods) der Lymphozyten oder Degranulationsdefekte (Defekte bei der Freiset-

Gruppe	Beispiele	OMIM
Kombinierte Immundefekte: <i>schwerer Phänotyp (SCID)</i>	T- B+ yc-Defizienz JAK3 Defizienz ...	300400 600173
	T- B- RAG1 oder RAG2 Defizienz ADA Defizienz ...	601457 602450
<i>weniger schwerer Phänotyp</i>	CD40 (Ligand) Defizienz ZAP 70 Defizienz MHC I oder II Defizienz ...	109535 (bzw. 300386) 269840 604571 (bzw. 209920)
PID mit assoziierten Syndromen oder gut definierte PID	Wiskott Aldrich Syndrom Ataxia teleangiectasia CHARGE Syndrom ...	301000 604391 214800
PID mit Antikörpermangel im Vordergrund	Morbus Bruton (x-chromosomale Agammaglobulinämie) CVID Selektiver IgA Mangel ...	300300 Nicht in OMIM Nicht in OMIM
PID mit Immundysregulation	Syndrome mit familiärer hämophagozytärer Lymphohistiozytose Degranulationsdefekte (z.B. Griscelli Syndrom) Autoimmunlymphoproliferative Syndrome ...	z. B. 603553; 608898; 603552 607624 z.B. 601859
PID mit Defekten der Phagozyten (numerisch oder funktionell)	Chronische Granulomatose Konnatale Neutropenie (z.B. ELANE Defekt) ...	z.B. 306400 z.B. 202700
PID der innate immunity	NEMO Defekt MyD88 Defekt Epidermodysplasia veruciformis Chronisch Mukokutane Candidiasis ...	300248 612260 226400 z.B. 605461
PID mit Autoinflammation im Vordergrund	IL10 Rezeptor Defekt PAPA Syndrom Interferonopathien ...	z.B. 124092 604416
Komplementdefekte	Defekte in einzelnen Komplementfraktionen ...	z.B. 217000

Tab. 2 (IUIS Klassifikation Primärer Immundefekte mit beispielhaften Erkrankungen, (adaptiert von Al Herz 2014): PID = Primäre Immundefekt, CVID = Common variable immunodeficiency, SCID, Severe Combined Immuno Deficiency)

zung von zytotoxischen Effektormolekülen) wie z.B. das Griscelli Syndrom zu Grunde liegen. Die Therapie umfasst in Abhängigkeit zur Klinik abwartendes Verhalten bis hin zur Verabreichung einer starken immunsuppressiven Therapie oder eine Stammzelltransplantation.

PID MIT DEFEKTEN DER PHAGOZYTEN

Bei PID mit Phagozytendefekten kann sowohl die Funktion gestört als auch die Anzahl der betreffenden Zellen vermindert sein. Angeborene Neutropenien, Leukozytenadhäsionsdefekte (LAD) und

PID mit selektiver Infektanfälligkeit gegen Mykobakterien (MSDM, Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) (Andrews & Sullivan 2003) zählen zu dieser Klasse. Funktionelle, intrazelluläre Enzymdefekte finden sich beispielhaft bei der chronischen Granulomatose (CGD) als einem Prototyp für diese Gruppe. Bei der CGD können wegen eines Enzymdefekts keine antibakteriellen, reaktiven Sauerstoffspezies gebildet werden. Das mangelhafte Abtöten der phagozytierten, d.h. intrazellulären Erreger führt zu invasiven bakteriellen, (pyogenen) Infektionen und Mykosen

und schließlich zu Granulombildung (Seger 2010). Typische Erreger in Haut-, Lymphknoten- oder Leberabszessen sind *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*. Aspergillen können bei betroffenen CGD Patienten regelmäßig aus Lungen oder Knochen isoliert werden. Therapeutisch müssen betroffene Patienten eine Dauerprophylaxe mit z.B. Cotrimoxazol und Itraconazol erhalten. CGD kann mit einer Stammzelltransplantation geheilt werden.

PID DER INNATE IMMUNITY

Patienten mit Defekten im Bereich der innate immunity haben ebenfalls wiederkehrende invasive Infektionen. Dies kann pyogene Bakterien, Pneumokokken, Staphylokokken (MyD88-, IRAK4-Defekte) oder Warzen (WHIM Syndrom, Epidermodysplasia veruciformis) oder auch Pilzinfektionen betreffen (Chronisch Mukokutane Candidiasis). Definierte Defekte in der innate immunity betreffen zelluläre Immunantworten nach Zellakti-

vierung über sogenannte Toll-like Rezeptoren (TLRs) oder z.B. innerhalb der Signalverarbeitung über den NF- κ B Weg.

PID MIT AUTOINFLAMMATION IM VORDERGRUND

In letzter Zeit werden zunehmend neue, monogenetische Autoinflammationserkrankungen aufgeklärt. Deren Phänotypen haben Überlappungen zu den bisher aufgeführten klassischen primären Immundefekten (Martinon et al. 2015; Dueckers et al. 2014). Leitsymptome von schweren Autoinflammationserkrankungen sind u. a. periodisches oder persistierendes Fieber unklarer Ursache, Polyserositis, Exanthem und auch schwere oder frühmanifeste (<1. Lebensjahr) Colitis. Breite immunsuppressive Therapie oder cytokinspezifische Inhibition der Autoinflammation kann indiziert sein.

KOMPLEMENTDEFEKTE

Einer der entwicklungsgeschichtlich ältesten Bestandteile unseres Immunsys-

tems ist das Komplementsystem. Streng reguliert, ähnlich einer Gerinnungskaskade können vor allem bekapselte Keime (z.B. Meningokokken) u.a. durch Complementfaktoren perforiert und getötet werden. Auch bei der Regulation von Immunantworten sowie Beseitigung von Immunkomplexen ist das Komplement involviert. Hieraus erklärt sich das begünstigte Auftreten eines Systemischen Lupus Erythematoses oder anderen Autoimmunerkrankungen. Für alle Proteine der Komplementkaskade C1 bis C9 sind Defekte beschrieben (Grumach 2014; Degn 2011). Im Lektin-Aktivierungsweg gibt es beschriebene Defizienzen u.a. des Mannanbindenden Lektins (MBL) (Heitzeneder 2012). Defekte bestimmter Regulatorproteine innerhalb des Komplementaktivierungsweges können wieder zu ganz unterschiedlichen Erkrankungen führen, z.B. hereditäres Angioödem, atypisch verlaufendes hämolytisches urämisches Syndrom oder paroxysmale, nächtliche

Abkürzungen

CGD, chronic granulomatous disease; **CMV**, Cytomegalovirus; **COVID**, common variable immunodeficiency; **EBV**, Epstein-Barr virus; **Ig**, Immunglobulin; **MBL**, Mannan-bindendes Lektin; **MSDM**, Mendelian susceptibility to mycobacterial disease; **NK-Zellen**, natürliche Killerzellen; **RAG**, Rekombinationsaktivierendes Gen; **SCID**, Schwere kombinierter Immundefekt; **SZT**, Stammzelltransplantation

Literatur

RAI-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Gaspar HB, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Picard C, Puck JM, Sullivan K, Tang ML. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014 Apr 22;5

Andrews T, Sullivan KE (2003) Infections in patients with inherited defects in phagocytic function. *Clin Microbiol Rev* 16:597-621

de Vries E; European Society for Immunodeficiencies (ESID) members (2012) Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 167:108-119

Degn SE, Jensenius JC, Thiel S (2011) Disease-causing mutations in genes of the complement system. *Am J Hum Genet* 88:689-705

Driessen G, van der Burg M (2011) Educational paper: primary antibody deficiencies. *Eur J Pediatr* 170:693-702

Dueckers G, Sander O, Niehues T. (2014) Autoinflammatory Diseases. *Klin Padiatr* 226(3):133-42

Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Förster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J, Marks R, Müller R, Nebe T, Niehues T, Schuster V, Warnatz K, Witte T, Ehl S, Schulze I (2011) AWMF Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten“. AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.). www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-050.html

Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S (2011) Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 141:73-82

Grumach AS, Kirschfink M; (2014) Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014 Oct;61(2):110-7

Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr*. 2014 Jul 25;2:77

Kersseboom, Brooks, Weemaes (2011) Educational Paper: Syndromatic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 170:295-308

Krudewig J, Baumann U, Bernuth von H, Borte M, Burkhard-Meier U, Dueckers G, Förster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Höning M, Kern W, Kösters K, Kugel K, Lehrbecher T, Liese J, Marks R, Müller GA, Müller R, Nadal D, Peter HH, Pfeiffer-Kascha D, Schneider M, Sitter H, Späth P, Wahn V, Welte T, Niehues T; Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e. V. (API) (2012)

[Interdisciplinary AWMF guideline for the treatment of primary antibody deficiencies]. *Klin Padiatr* 224:404-415

Martinon F, Aksentjevich I (2015) New players driving inflammation in monogenic autoinflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jan;11(1):11-20

Platt C, Geha R, Chou J (2014) Gene hunting in the genomic era: Approaches to diagnostic dilemmas in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:262-8

Relan M, Lehman HK. 2014 Common dermatologic manifestations of primary immune deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Dec;14(12):

Rose CD, Neven B, Wouters C (2014) Granulomatous inflammation: The overlap of immune deficiency and inflammation. *28(2):191-212*

Schuetz C, Huck K, Gudowius S, Megahed M, Feyen O, Hubner B, Schneider DT, Manfras B, Pannicke U, Willemze R, Knüchel R, Göbel U, Schulz A, Borkhardt A, Friedrich W, Schwarz K, Niehues T. An immunodeficiency disease with RAG mutations and granulomas. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2030-8

Seger RA (2010) Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 68:334-340

Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM; COLORES in IBD Study Group and NEOPICS. *Gastroenterol gy*. 2014 Nov;147(5):990-1007

van der Burg M, Gennery AR (2011) Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 170:561-571.

Hämoglobinurie. Da eine regelmäßige Substitution von Einzelfaktoren [C1-C9] derzeit nicht möglich ist, kommt der Prävention große Bedeutung zu. Impfungen gegen Meningokokken, HiB und Pneumokokken sind sinnvoll.

FAZIT

Das klassische Spektrum von PID ist sehr variabel und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von allen in der Patientenversorgung involvierten Per-

sonen. Die Diagnostik reicht von gründlicher Anamneseerhebung bis zu hochspezialisierter, aufwändiger Labordiagnostik. Ebenso stellt sich das therapeutische Vorgehen komplex dar. Genügt bei einigen Patienten mit PID das Beachten von einfachen Hygienemaßnahmen und Einnahme einer präventiven Medikation oder Gabe von Immunglobulinen, müssen andere Patienten z.B. mit SCID umgehend einer Stammzelltransplantation zugeführt

werden. Die Diagnostik und Therapie sollte möglichst in Zusammenarbeit mit einem Immundefektzentrum erfolgen. Kontakt kann über folgende Links hergestellt werden: www.dsai.de, www.find-id.net und www.immundefekt.de.

*Dr. Gregor Dückers · Prof. Dr. Tim Niehues
HELIOS Kliniken Krefeld
Akademisches Lehrkrankenhaus der
RWTH Aachen
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Immunologie / Rheumatologie
Lutherplatz 40 · 47805 Krefeld
E-Mail: tim.niehues@helios-kliniken.de*