Angeborene Immundefekte

„En médecine et en amour, ne dites ni jamais ni toujours.“

In Anlehnung an dieses Bonmot möchten wir dieses Schwerpunktheft „Monatsschrift Kinderheilkunde“ mit der Feststellung einleiten, dass Patienten mit angeborenen Immundefekten zwar selten sind, aber doch häufig genug auftreten, um jedem praktisch tätigen Kollegen einmal zu begegnen. Das Spektrum angeborener Immundefekte reicht dabei von Erkrankungen, die bei guter Prognose konservativ behandelt werden können, bis zu pädiatrischen Notfällen, bei denen umgehend die Suche nach einem geeigneten Spender für eine Stammzelltransplantation eingeleitet werden muss.

Welche klinischen Präsentationen sind zu bedenken?

Aufgrund allgemeiner Empfehlungen muss spätestens beim einmaligen Auftreten eines der folgenden Warnzeichen an einen Immundefekt gedacht werden:

- Auftreten von angeborenen Immundefekten in der Familie,
- 8 oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen pro Jahr,
- 2 oder mehr schwere Nasennebenhöhlenentzündungen pro Jahr,
- 2 oder mehr Lungenentzündungen pro Jahr,
- indizierte Antibiotikatherapie bei schwerer Infektion über 2 Monate ohne Effekt,
- Impfkomplicationen bei Schluckimpfungen gegen Kinderlähmung oder bei Neugeborenenimpfung gegen Tuber-

- kulose (Impfungen werden außerhalb Deutschlands noch durchgeführt),
- Gedeihstörung im Säuglingsalter mit und ohne chronische Durchfälle,
- Eiteransammlungen tief unter der Haut, Lymphknotenabszesse oder Organabszesse,
- 2 invasive bakterielle Infektionen (Meningitis, Osteomyelitis, Sepsis),
- therapieresistente oder rekurrende Pilzinfektionen an Haut und Schleimhaut jenseits des 1. Lebensjahres,
- chronische Rötungen („Ekzem“) beim Säugling insbesondere innerhalb der ersten 2 Lebensmonate und mit generalisierter Verteilung (auch im Windelbereich, an Handflächen und Fußsohlen),
- wiederkehrende und/oder generalisiert verlaufende Infektionen durch Mykobakterien (insbesondere durch atypische Mykobakterien und BCG) oder Salmonellen.

Alle Beiträge dieses Schwerpunktheftes beschreiben angeborene Immundefekte, die zum großen Teil unter Beachtung der oben genannten Warnzeichen als „Immundefekt“ erkannt werden können. Drei Beiträge verdeutlichen jedoch auch, dass die zusätzliche Beachtung der folgenden Warnzeichen die rechtzeitige Diagnose kürzlich erstbeschriebener Immundefekte und die Identifizierung weiterer angeborener Immundefekte mit noch unbekannter Ätiologie erleichtern wird:

- Infektionserkrankung mit inadäquat schwacher, verlangsamer oder mit inadäquat starker, überschie-

ßender Entzündungsreaktion (Beiträge Schulze et al. sowie Schuster und von Bernuth),

- Infektionserkrankungen, die mit syndromalen Stigmata des Patienten vergesellschaftet sind (Beitrag Renner et al.),
- inzidentelle, lebensbedrohliche Infektionserkrankung und Infektionserkrankung durch sehr seltenen Erreger (Beitrag Schuster und von Bernuth).

Wie erfolgt die Diagnose?

Bei Verdacht auf einen Immundefekt müssen insbesondere im Säuglingsalter unverzüglich bereits durch den erstbehandelnden Arzt eine Bestimmung des großen Blutbildes und die Bestimmung der globalen Spiegel für IgG, IgA und IgM erfolgen. In den meisten Fällen erlauben diese Untersuchungen die klassischen Notfälle der pädiatrischen Immunologie, schwere kombinierte Immundefekte (SCID) (Gesamtlymphozytenzahl <1500/µl bei globaler Verminderung von IgA und IgM; Beitrag Hönig et al.) und angeborene Neutropenien (Granulozyten <500/µl; Beitrag Boztug et al.) sowie Antikörpermangelkrankungen (Beitrag Hönig et al.) zu erkennen.

➤ **Bei Verdacht auf einen angeborenen Immundefekt muss rasch die Bestimmung eines Differenzialblutbildes und die Bestimmung globaler Immunglobulinspiegel veranlasst werden**

Da atypische Formen schwerer kombinierter Immundefekte auch mit normalen

Lymphozytenzahlen und normalen Immunglobulinspiegeln einhergehen können, empfiehlt sich, parallel zur Einleitung dieser Diagnostik Kontakt zu einem pädiatrischen Immunologen zu suchen. Adressen sind über die Homepage der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Immunologie, API, erhältlich (<http://www.kinderimmunologie.de>) sowie über die Homepage des ImmundefektCentrums der Charité (<http://www.immundefekt.de>). Ziel der Diagnostik ist es, über die Orientierung am klinischen Krankheitsbild („Welche Erreger? Welche Infektionen?“) zunächst den defekten Bereich des Immunsystems so weit wie möglich einzugrenzen („T-Zell-Defekt?, Isolierter Antikörpermangel?, Neutropenie?, Granulozytenfunktionsdefekt? ...“), um letztlich zu einer molekulargenetischen gesicherten Diagnose („Welches Gen ist wie mutiert?“) zu finden. Nur die Kenntnis von klinischer Situation, immunologisch funktionellem Defekt und molekulargenetischer Grundlage des Defektes erlaubt die optimale Einschätzung der individuellen Prognose des Patienten und darauf aufbauend die adäquate Planung und Steuerung der Therapie.

Wie können Patienten behandelt werden?

Die beiden extremen Pole der Behandlung angeborener Immundefekte sind einerseits eine lebenslange konservative Behandlung oder andererseits die nach Diagnosestellung schnellstmögliche Stammzelltransplantation. So haben Patienten mit isoliertem Antikörpermangel bei frühzeitigem Beginn einer Immunglobulinsubstitution meist eine so gute Prognose, dass die Risiken einer Stammzelltransplantation nicht gerechtfertigt sind. Andererseits haben Patienten mit klassischem schwerem kombiniertem B/T-Zell-Defekt (SCID) eine so ungünstige Prognose, dass eine Stammzelltransplantation unerlässlich ist (Beitrag Hönig et al.). Zwischen diesen beiden in der prognostischen Einschätzung und Therapieplanung recht einfach gelagerten Szenarien finden sich viele Patienten mit angeborenem Immundefekt, deren Behandlung sich – wie oben ausgeführt – im Idealfall an der individuellen klinischen Situation, dem funktionellen immunologischen Defekt und

der molekulargenetischen Diagnose orientieren muss. Insbesondere bei intermediären Krankheitsverläufen („Immer wieder recht schwere Infektionen, Kind chronisch krank, Kind aber auch nicht so schwer krank“) ermöglicht häufig erst die molekulargenetische Diagnose die korrekte Einschätzung der Prognose und die adäquate Therapieplanung.

In klinischen Pilotstudien wurden in den letzten Jahren Patienten ohne passenden Stammzellspender bei sehr ungünstiger Prognose (Patienten mit schwerem kombiniertem Immundefekt, Septischer Granulomatose und Wiskott-Aldrich-Syndrom) gentherapeutisch behandelt, indem sie autologe Stammzellen nach viraler Ex-vivo-Transduktion des intakten Gen erhielten. Langzeitbeobachtungen müssen aber erst zeigen, inwiefern gentherapeutische Therapieansätze nachhaltig wirksam und dauerhaft nebenwirkungsarm sind. Eine Gentherapie angeborener Immundefekte kann deshalb für die nahe Zukunft nur nach sehr sorgfältiger Indikationsstellung als experimentelle Intervention für wenige Erkrankungen eingesetzt werden (Beiträge Hönig et al., Boztug et al. und Renner et al.).

Das vorliegende Schwerpunktheft der „Monatsschrift Kinderheilkunde“ zum Thema „Angeborene Immundefekte“ stellt in 5 Beiträgen den Stand der Kenntnisse über angeborene Immundefekte mit besonderer Betonung auf neuen Erkenntnissen der letzten 5 Jahre vor. Der Beitrag von Manfred Hönig et al. gibt einen vollständigen Überblick über angeborene T-Zell- und B-Zell-Defekte. Der Beitrag von Kaan Boztug et al. stellt quantitative und qualitative Defekte neutrophiler Granulozyten dar. Ellen Renner et al. schildern exemplarisch neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Immundefekte mit syndromalen Stigmata. Ilka Schulze et al. erläutern Immundefekte, die vornehmlich durch eine Immundysregulation imponieren. Der Beitrag von Schuster und von Bernuth stellt Immundefekte mit selektiver Anfälligkeit für wenige Erreger dar.

Wir hoffen, mit den vorliegenden Übersichtsartikeln den diagnostischen Blick für „angeborene Immundefekte“ so zu schärfen, dass zumindest auf medizinischem Gebiet das „ni jamais ni toujours“ nicht zutrifft.

H. von Bernuth

H. von Bernuth

V. Wahn

V. Wahn

D. Reinhardt

D. Reinhardt

Korrespondenzadresse

Dr. H. von Bernuth

Klinik für Pädiatrie mit
Schwerpunkt Pneumologie
und Immunologie der Charité
Augustenburger Platz 1,
13353 Berlin
horst.von-bernuth@charite.de