

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

**KOMBINIERE - IMMUNDEFEKT!**  
Rheumatologen mit Spürsinn fragen:  
banaler Infekt oder Immundefekt?



**INFORMATIONEN  
FÜR RHEUMATOLOGEN**

## INHALT

3	ALLGEMEINES ZU PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN
4	ARTHRITIDEN
5	LUPUS ERYTHEMATODES
6	SARKOIDOSE-ÄHNLICHE KRANKHEITSBILDER
	AUTOINFLAMMATORISCHE SYNDROME
7	IMMUNDEFEKT DIAGNOSTIK: WAS UND WANN SINNVOLL?
	PRIMÄRER ODER DOCH SEKUNDÄRER IMMUNDEFEKT BEI MEINEM PATIENTEN?
8	LITERATUR

Dr. Oana Joean  
Klinik für Immunologie und Rheumatologie | Medizinische Hochschule, Hannover

Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt  
Klinik für Immunologie und Rheumatologie | Medizinische Hochschule, Hannover

## PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) – EIN THEMA FÜR RHEUMATOLOGEN?

Dr. Oana Joean, Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt

Die Auseinandersetzung mit immunologischen Dysregulationen gehört zum Alltag eines jeden Rheumatologen. Obwohl auf dem ersten Blick paradox, gehen primäre Immundefekte (PID) häufig mit Autoimmunität einher. Die Analyse der französischen PID-Kohorte zeigte, dass 26,2% aller Patienten mit solchen Erkrankungen mindestens eine autoimmune Manifestation hatten. So war in dieser Population das Risiko einer Autoimmunzytopenie 120-fach erhöht (Fischer et al., 2017).

Forschungsergebnisse der letzten Jahre, vor allem aus Genomsequenzierungsstudien, identifizierten sämtliche Gene, die sowohl ein Risikofaktor für die Entwicklung rheumatischer Erkrankungen als auch von Immundefekten darstellen (Grimbacher, Warnatz, Yong, Korganow, & Peter, 2016; Schroder et al., 2017; Sogkas et al., 2017). Daher sollten diese als Ausdruck einer gestörten Immunregulation betrachtet werden und sie sind durchaus gleichzeitig zu finden (Tab. 1). Im Zeitalter der individualisierten Medizin und der Molekül-gerichteten Therapien, lassen solche Ergebnisse hoffen, noch genauere Therapien zu generieren, die gezielt in die Behandlung beider Aspekte derselben immunologischen Störung eingesetzt werden könnten.

**TAB. 1: MIT PID ASSOZIIERTE AUTOIMMUNERKRANKUNGEN (AZIZI ET AL., 2017)**

Erkrankung	Autoantigen	Zielorgan
Hashimoto Thyreoiditis	Thyreoglobulin, Thyreoperoxidase	Schilddrüse
Morbus Basedow	TSH-Rezeptor	Schilddrüse
Sjögren Syndrom	Speicheldrüsengang (Ro, Lo, SP1, CA6)	Speicheldrüsen
Vitiligo	Melanozyten (Tyrosinhydroxylase, MHCR1)	Haut
Rheumatoide Arthritis	Bindegewebe	Gelenke
Autoimmune hämolytische Anämie	Zellmembranproteine	Erythrozyten
Idiopathische Thrombozytopenie	Thrombozyten-Antigene (GPII/IIIa, Ib9)	Thrombozyten
Autoimmune Hepatitis	Hepatozyten-Antigene (LKM1, ASGPR, LP, LC, SLA)	Hepatozyten
Lupus erythematodes		Systemische Erkrankung (Niere, Nervensystem, Polyserositis, etc)
Psoriasis	hnRNP-A1	Haut
Dermatomyositis	Mi-2, MDA5	Muskulatur

Für die Differentialdiagnose bedeutet das aber, dass rheumatologische Patienten schon bei der Erstdiagnose klinische Merkmale eines angeborenen Immundefekts haben können: erhöhte Infektanfälligkeit, Lymphknoten- und Milzvergrößerung, Hypogammaglobulinämie, Bronchiektasen, Durchfälle, Granulome oder maligne Erkrankungen.

Da die korrekte Diagnosestellung eine wichtige Rolle für die Prognose spielt, versuchen wir hiermit rheumatologische Kollegen für das Thema zu sensibilisieren.

#### PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE BEI RHEUMATOLOGISCHEN ERKRANKUNGEN: EIN KLEINER EXKURS

Diese Broschüre kann keine enzyklopädische Aufzählung aller Immundefekte, die mit rheumatologischen Erkrankungen einhergehen, darstellen. Wir möchten lediglich ein paar Krankheitsbilder aufgreifen, um deren Bedeutung für den Rheumatologen zu unterstreichen.

## ARTHRITIDEN

Arthritiden zählen zu den häufigsten rheumatologischen Komplikationen primärer Immundefekte. Das klinische Bild einer mono-, oligo, oder polyartikulärer Arthritis bei Patienten mit Hypo- oder Agammaglobulinämie und häufigen Infekten in der Vorgeschichte sollte zum Anlass für eine Immundefektdiagnostik genommen werden.

Die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA, Morbus Bruton), der selektive IgA Mangel und der CVID (common variable immunodeficiency) wurden mit gehäuftem Auftreten von Rheumatoider Arthritis (RA) und Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) assoziiert. Wichtig für die Diagnosestellung ist die Tatsache, dass häufig Patienten mit Hypogammaglobulinämie keinen Nachweis von ANA oder RF Titern

haben werden. Ferner ist die Gelenkpunktion für die Differenzialdiagnose gegenüber einer infektiösen Arthritis (z.B. mit Myco/Ureaplasma spp., die gleichzeitig auftreten könnte) unerlässlich. Sollte eine mikrobiologische Diagnostik nicht realisierbar sein, könnte eine ex-juvantibus antibiotische Therapie erwogen werden (Dimitriades & Sorensen, 2016).

Um bei Patienten mit gleichzeitigem primärem Immundefekt eine Remission erreichen zu können, darf das Management des Immundefekts nicht aus den Augen gelassen werden (idealerweise zusammen mit einem auf dem Gebiet erfahrenen klinischen Immunologen).

## LUPUS ERYTHEMATODES

Im Kontext der bei den Immundefekt-Patienten häufigen Infektionen fallen immunogene zelluläre Zerfallsprodukte an, deren Clearance von Immunglobulinen und Komplementfaktoren abhängig ist (Abb. 1). Bei fehlender oder verminderter Funktion dieser Proteine, bleiben die Zerfallsprodukte (u.a. Ribonukleoproteine, Nukleosomen, dsDNA) länger in der Zirkulation bestehen und führen zur Bildung Autoantikörpern gegen solche

Antigene (Errante, Perazzio, Frazao, da Silva, & Andrade, 2016; Schmidt, Grimbacher, & Witte, 2017). Es liegt also nahe, dass Patienten mit Hypogammaglobulinämien oder Komplement-Defekten ein höheres Risiko für die Entwicklung von Lupus erythematodes haben. Hier sollte eine positive Anamnese für eine pathologische Infektanfälligkeit den Behandler ebenfalls dazu bringen, eine Immundefektdiagnostik zu veranlassen.

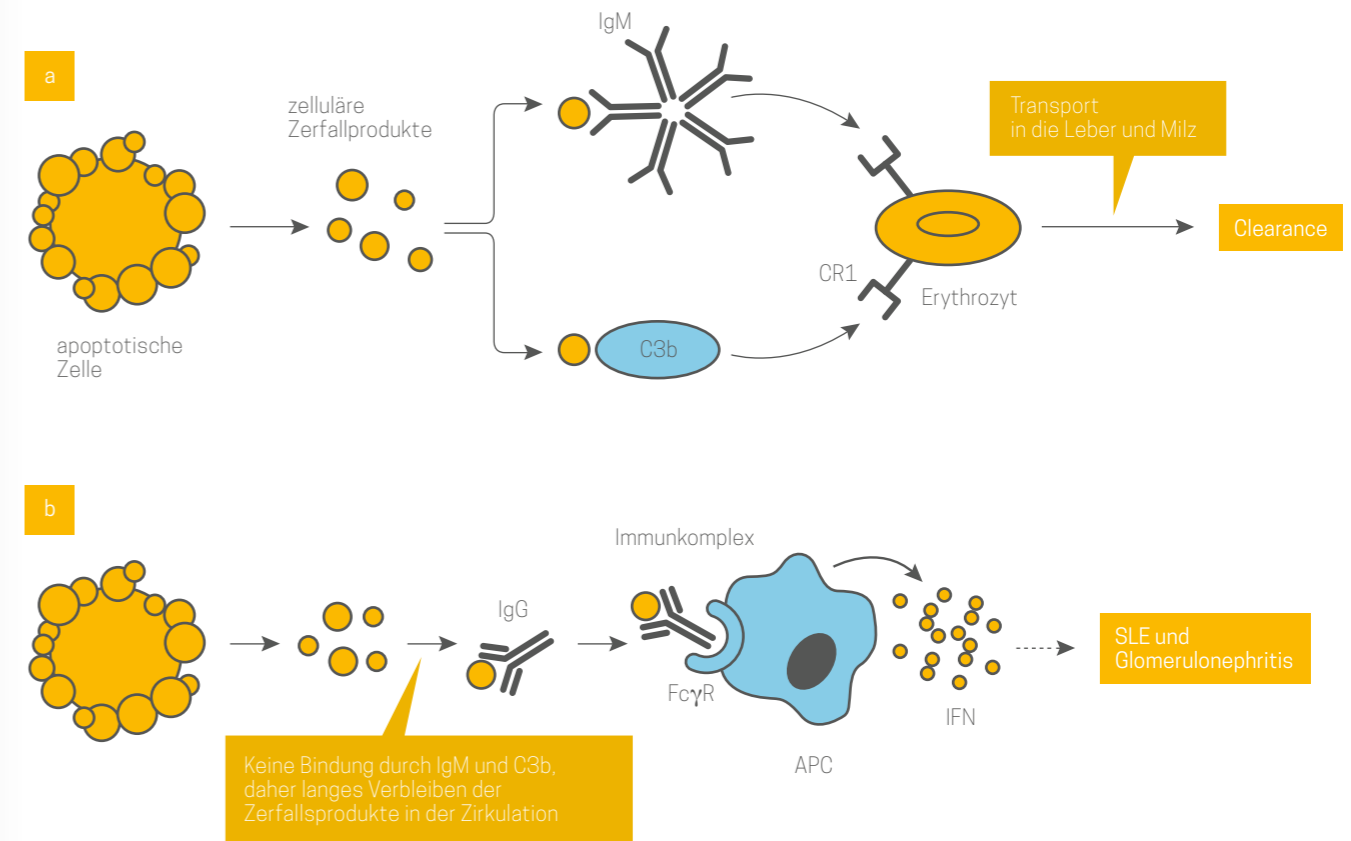
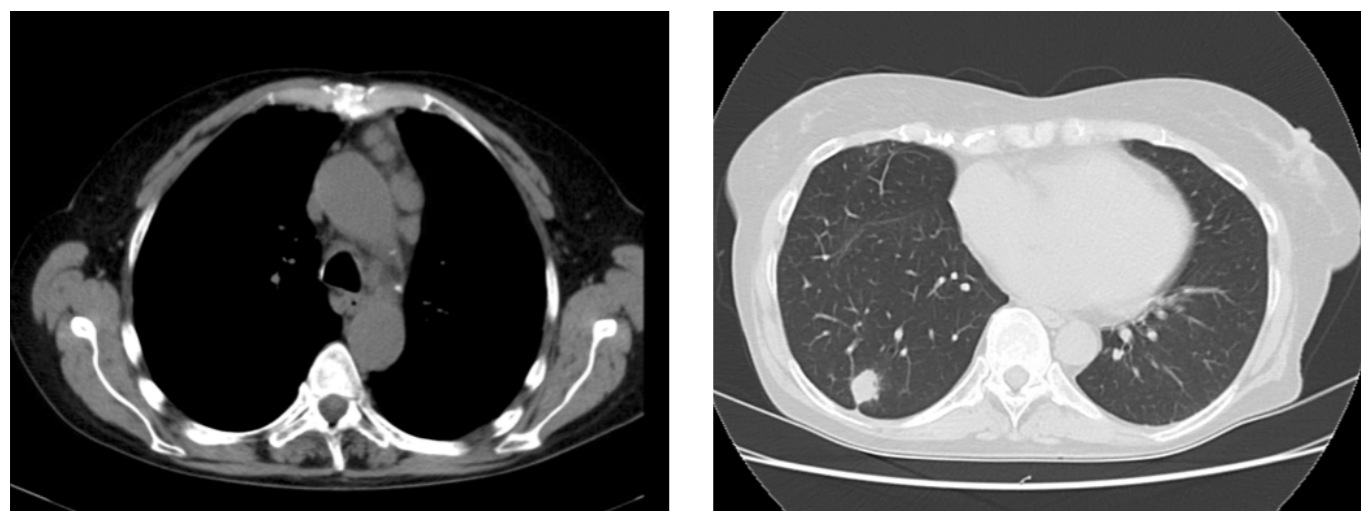


Abb. 1: Die Clearance zellulärer Zerfallsprodukte ist von der Bildung von Immunkomplexen mit dem Komplement Protein C3b und IgM Antikörpern abhängig. Diese Immunkomplexe binden an Komplementrezeptoren 1 (CR1) und werden in die Leber und Milz abtransportiert, wo sie phagozytiert werden (a). Bei C3b oder IgM Mangel finden sich die Zerfallsprodukte lange in der Zirkulation und führen zur Autoimmunität (b) (Schmidt et al., 2017).

## SARKOIDOSE-ÄHNLICHE KRANKHEITSBILDER

Bis zu 15% der Patienten mit CVID haben bei der Diagnosestellung oder im Verlauf nicht-verkäsende Granulome der Lunge, Leber oder Milz oder eine Sarkoidose-ähnliche mediastinale Lymphadenopathie (Verbsky & Routes, 2014). Aufgrund der etwas unterschiedlichen Therapieansätze und des Bedarfes einer weiteren Betreuung empfiehlt sich, bei entsprechender Klinik, einen primären Immundefekt differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehen (Abb. 2).

Abb. 2: Sarkoid-ähnliches Bild bei Patienten mit CVID: mediastinale Lymphadenopathie (links) und Granulome der Lunge (rechts)



## AUTOINFLAMMATORISCHE SYNDROME

Charakteristisch für autoinflammatorische Erkrankungen sind systemische Entzündungsvorgänge des Körpers aufgrund einer Fehlaktivierung des angeborenen Immunsystems. Sie sind gekennzeichnet durch unerklärte und rezidivierende Fieberzustände, Hautausschläge aber auch Entzündungen an verschiedenen inneren Organen (Polyserositis, Arthralgien, Myalgien). Besonders dem Interleukin-1 (IL-1) kommt eine Schlüsselrolle zu. Entsprechend hat sich eine Blockade von IL-1 als wirkungsvolle Therapieoption gezeigt. Die Differenzialdiagnose ist breit und schließt Infektionserkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Allergien und Neoplasmen ein (Lachmann, 2011; Martorana, Bonatti, Mozzoni, Vaglio, &

Percesepe, 2017). Durch die generalisierte Entzündung stellt die Diagnostik und Behandlung autoinflammatorischer Erkrankungen in vielen Fällen eine große Herausforderung dar und Rheumatologen sind oft die führenden Behandler.

Zu diesen Syndromen zählen die angeborenen periodischen Fiebersyndrome und der Morbus Still, die als Paradebeispiele für eine Dysregulation des Immunsystems dienen. Die Mehrzahl dieser genetisch bedingten Erkrankungen wird bereits im Kindesalter diagnostiziert (Papa et al., 2017).

## IMMUNDEFEKT DIAGNOSTIK: WAS UND WANN SINNVOLL?

Eine sorgfältige Anamneseerhebung kann erste Hinweise auf einen angeborenen Immundefekt liefern. Neben pathologischer Infektanfälligkeit ist eine Störung der Immunregulation als Leitsymptom eines primären Immundefekts zu sehen. Hierzu zählen: nicht-nekrotisierende, epitheloidzellige Granulome („sarcoid-like lesions“), Autoimmunität (insbesondere Autoimmunzytopenien), rezidivierendes, unklares Fieber, ekzematöse Hauterkrankungen, Lymphoproliferation (Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Etablierung tertiären lymphatischen Gewebes) sowie chronische Darmentzündungen und maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome.

Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wird ein Blutbild mit Differenzierung sowie die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) empfohlen. Im Differenzialblutbild können Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Neutropenie, Monozytopenie oder Thrombozytopenie der erste Hinweis auf einen Immundefekt sein und bedürfen weiterer Abklärung. Impfantikörper, z.B. gegen Tetanus und Pneumokokken, sagen uns, ob der Patient in der Lage ist, Antikörper gegen Protein- und Polysaccharidantigene zu bilden. In Einzelfällen sollten nach Revakzination Impfantworten gemessen werden.

## PRIMÄRER ODER DOCH SEKUNDÄRER IMMUNDEFEKT BEI MEINEM PATIENTEN?

Im Zeitalter der Biologicals darf nicht vergessen werden, dass eine langjährige Therapie mit anti-CD20 Antikörpern zu einem erworbenem Immunglobulinmangel führen kann. Ebenso greifen die JAK-STAT Kinase Inhibitoren, die TNF-, IL1-, IL6- und IL17-Inhibitoren in die Zytokinhomeostase ein und können zu abnormer Infektanfälligkeit führen (Henrickson, Ruffner, & Kwan, 2016). Umso wichtiger ist daher, die PID Patienten bereits bei der Diagnosestellung ihrer rheumatischen Erkrankung zu identifizieren und sie, zusammen mit einem Zentrum für Immundefekte, zu betreuen.

## LITERATUR

Azizi, G., Abolhassani, H., Asgardoost, M. H., Alinia, T., Yazdani, R., Mohammadi, J., ... Aghamohammadi, A. (2017). Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol*, 13(2), 101-115. doi: 10.1080/1744666X.2016.1224664

Dimitriadis, V. R., & Sorensen, R. (2016). Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol*, 35(4), 843-850. doi: 10.1007/s10067-016-3229-6

Errante, P. R., Perazzio, S. F., Frazao, J. B., da Silva, N. P., & Andrade, L. E. (2016). Primary immunodeficiency association with systemic lupus erythematosus: review of literature and lessons learned by the Rheumatology Division of a tertiary university hospital at Sao Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 56(1), 58-68. doi: 10.1016/j.rbre.2015.07.006

Fischer, A., Provot, J., Jais, J. P., Alcais, A., Mahlaoui, N., & members of the, C. F. P. I. D. s. g. (2017). Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*, 140(5), 1388-1393 e1388. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978

Grimbacher, B., Warnatz, K., Yong, P. F. K., Korganow, A. S., & Peter, H. H. (2016). The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol*, 137(1), 3-17. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.004

Henrickson, S. E., Ruffner, M. A., & Kwan, M. (2016). Unintended Immunological Consequences of Biologic Therapy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 16(6), 46. doi: 10.1007/s11882-016-0624-7

Lachmann, H. J. (2011). Clinical immunology review series: An approach to the patient with a periodic fever syndrome. *Clin Exp Immunol*, 165(3), 301-309. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04438.x

Martorana, D., Bonatti, F., Mozzoni, P., Vaglio, A., & Percesepe, A. (2017). Monogenic Autoinflammatory Diseases with Mendelian Inheritance: Genes, Mutations, and Genotype/Phenotype Correlations. *Front Immunol*, 8, 344. doi: 10.3389/fimmu.2017.00344

Papa, R., Doglio, M., Lachmann, H. J., Ozen, S., Frenkel, J., Simon, A., ... the Eurofever, P. (2017). A web-based collection of genotype-phenotype associations in hereditary recurrent fevers from the Eurofever registry. *Orphanet J Rare Dis*, 12(1), 167. doi: 10.1186/s13023-017-0720-3

Schmidt, R. E., Grimbacher, B., & Witte, T. (2017). Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol*, 14(1), 7-18. doi: 10.1038/nrrheum.2017.198

Schroder, C., Baerlecken, N. T., Pannicke, U., Dork, T., Witte, T., Jacobs, R., ... Atsckezzei, F. (2017). Evaluation of RAG1 mutations in an adult with combined immunodeficiency and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Immunol*, 179, 1-7. doi: 10.1016/j.clim.2016.12.013

Sogkas, G., Atsckezzei, F., Schacht, V., von Falck, C., Jablonka, A., Jacobs, R., ... Schmidt, R. E. (2017). First Association of Interleukin 12 Receptor Beta 1 Deficiency with Sjogren's Syndrome. *Front Immunol*, 8, 885. doi: 10.3389/fimmu.2017.00885

Verbsky, J. W., & Routes, J. M. (2014). Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: similarities and differences. *Semin Respir Crit Care Med*, 35(3), 330-335. doi: 10.1055/s-0034-1376862

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

**JETZT MITGLIED WERDEN  
UND AUFNAHMEANTRAG  
AUSFÜLLEN UNTER**  
[www.find-id.net](http://www.find-id.net)





Wir sind da. Für Sie. [www.find-id.net](http://www.find-id.net)

Immundefekt?

[www.find-id.net](http://www.find-id.net)



FIND-ID Netzwerk für  
Angeborene Immundefekte



Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA  
Deutschland) finanziert den Aufbau von FIND-ID

Prof. Dr. Volker Wahn  
Charité Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1  
D-13353 Berlin

E-Mail: [wahn@find-id.net](mailto:wahn@find-id.net)  
Web: [www.find-id.net](http://www.find-id.net)