

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

KOMBINIERE – IMMUNDEFEKT!  
Gastroenterologen mit Spürsinn fragen:  
banales Problem oder Immundefekt?



# INFORMATIONEN FÜR GASTRO- ENTEROLOGEN

# INHALT

3	PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) – MAGEN-DARM-ERKRANKUNGEN BEI IMMUNDEFEKTEN
3	DAS IMMUNSYSTEM DES DARMS
4	CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE UND AUTOIMMUNE ENTEROPATHIEN: MORBUS CROHN, COLITIS ULCEROSA, ZÖLIAKIE UND AUTOIMMUNENTEROPATHIE
5	IMMUNDEFEKTE ALS URSACHE EINER ENTEROPATHIE
7	EIN ÜBERBLICK ÜBER IMMUNDEFEKTE MIT HÄUFIGER DARMBETEILIGUNG
10	WARNHINWEISE FÜR SPEZIELLE IMMUNDEFEKTE SPEZIELLE ASPEKTE DER ANAMNESE UND KÖRPERLICHEN UNTERSUCHUNG
13	DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF IMMUNDEFEKT
15	DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN
16	FAZIT
18	LITERATUR

Daniel Tegtmeyer\*, Christian Klemann\*, Patrick Gerner, Fabian Hauck, Stephan Ehl, Klaus Warnatz

## PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) – MAGEN-DARM-ERKRANKUNGEN BEI IMMUN- DEFEKTEN

Daniel Tegtmeyer\*, Christian Klemann\*, Patrick Gerner, Fabian Hauck, Stephan Ehl, Klaus Warnatz

### ZUSAMMENFASSUNG

Chronisch-entzündliche Darmbeteiligung ist bei Patienten mit primärer Immundefekterkrankung (PID) eine häufige und bei bestimmten Immundefekten sogar die erste oder führende Manifestation. Die Symptome und pathologische Ausprägung haben häufig große Ähnlichkeiten entweder zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) mit polygenetischer Ätiologie wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa oder zur Zöliakie mit einer T-Zell-Infiltration der Mukosa und Zottenatrophie.

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl monogenetischer Erkrankungen identifiziert, die sich mit Symptomen einer CED manifestieren kann. Diese Erkrankungen sind insgesamt sehr selten, doch ist das frühe Erkennen von hoher Relevanz für den Patienten, da die Krankheitsbilder meist nicht nur den Darm betreffen, weiterer spezieller Diagnostik bedürfen und die Wahl der Therapie nach Diagnosestellung angepasst werden muss. Diese Broschüre soll anhand von Fallbeispielen charakteristische Hinweise für Immundefekterkrankungen aufzeigen. Diese bestehen vor allem in einer familiären Häufung, einem frühen Krankheitsbeginn, einem Versagen klassischer Therapien, elterlicher Konsanguinität, untypischen Begleiterkrankungen einschließlich einer auffallenden Infektanfälligkeit und richtungsweisenden Laborveränderungen. Wir schlagen eine Stufendiagnostik bis zur genetischen Abklärung vor, um PID mit intestinaler Beteiligung als Differenzialdiagnose entzündlicher Darmerkrankungen zu erkennen.

## DAS IMMUNSYSTEM DES DARMS

Der Gastrointestinaltrakt (GIT) ist das größte Organ des Immunsystems und beinhaltet ein ausgeprägtes Netzwerk an sekundärem, lymphatischem Gewebe. Seine große Oberfläche von bis zu 32 Quadratmetern ist ständigen Umwelteinflüssen, wie der Nahrung und Mikroorganismen, ausgesetzt. [1] Die Notwendigkeit, für Nahrungsmittel durchlässig zu sein, Darmflora auf der Schleimhautoberfläche zu tolerieren und gleichzeitig aber den Übertritt von Infektionserregern zu vermeiden, verdeutlicht den immunologischen Balanceakt und die herausragende Bedeutung einer ausgewogenen Immunregulation im GIT. Durch die fortwährende Exposition gegenüber Fremddantigenen ist der GIT in einem konstanten

Status der kontrollierten physiologischen Entzündung. [2] Die Integrität des GIT wird dabei durch mehrere Schutzmechanismen aufrechterhalten. Hierzu gehören die epitheliale Barriere mit den schleimsezernierenden Becherzellen sowie Paneth-Zellen, die antimikrobielle Peptide produzieren. Außerdem schützt uns ein komplexes Immunsystem mit den ortsständigen Zellen des angeborenen Immunsystems und dem mukosaassoziierten lymphatischen Gewebe, in dem T-Zellen und IgA+B-Zellen vorherrschen. [3] Verschiedene Störungen dieses fein abgestimmten Systems können zur lokalen Dysregulation und nachfolgend zur pathologischen Entzündung des GIT führen.

\*trugen zu gleichen Teilen bei

## DAS INTESTINALE IMMUNSYSTEM

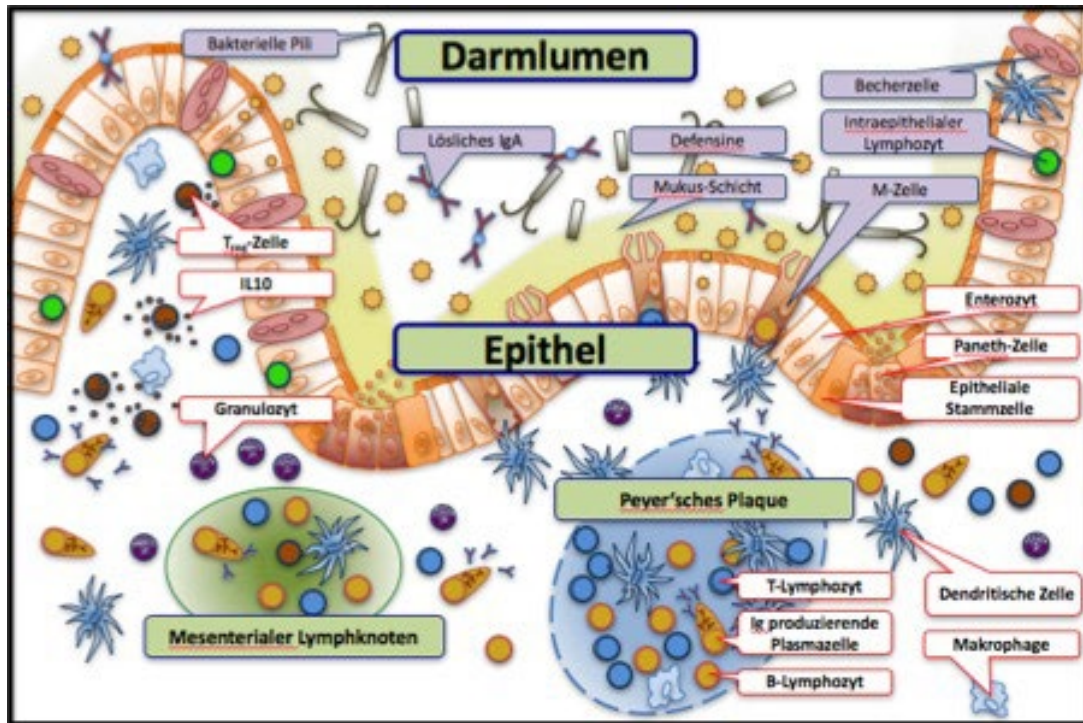


Abb. 1: Schematische Darstellung des intestinalen Immunsystems, modifiziert nach Klemann und Tegtmeyer et al. [4]  
 Legende: Ig = Immunglobulin, IL = Interleukin, Treg-Zelle = regulatorische T-Zelle

# CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE UND AUTOIMMUNE ENTEROPATHIEN:

## MORBUS CROHN, COLITIS ULCEROSA, ZÖLIAKIE UND AUTOIMMUNENTEROPATHIE

Die klassische chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED) manifestiert sich im Adoleszenten- und jungen Erwachsenenalter mit chronisch-rezidivierenden Durchfällen und Bauchschmerzen. Die Colitis ulcerosa beschränkt sich auf den Dickdarm und führt meist zu blutigen Durchfällen. Endoskopisch fällt eine sich von distal nach proximal kontinuierlich fortsetzende, tief ulzerierende Entzündung auf, welche histologisch auf die Schleimhaut beschränkt ist und mit Kryptenabszessen einhergeht. Der Morbus Crohn hingegen kann sich im gesamten GIT segmental manifestieren, wodurch häufig Bauchschmerzen und eine Gedeihstörung bzw. Gewichtsverlust im Vordergrund stehen. Endoskopisch zeigen sich oft Aphthen sowie eine noch intakte Schleimhaut, sodass häufig nicht blutige Durchfälle beschrieben werden. Histologisch imponiert eine transmurale

Entzündung, die zu fistelnden Verläufen und Strikturen neigt und charakteristischerweise zur Ausbildung von Granulomen führt. [5] In großen genomweiten Assoziationsstudien konnten verschiedene Risikoallele dieser polygenen Erkrankungen identifiziert werden. [6]

Die Zöliakie stellt eine Autoimmunerkrankung dar, bei der es bei Patienten mit einem definierten HLA-Hintergrund (HLA-DQ8, -DQ2) zu einer gluteninduzierten Autoimmunreaktion gegen das eigene Darmepithel kommt. Dies führt typischerweise zu einer T-Zell-vermittelten Zottenatrophie insbesondere im Duodenum und damit verbundenen gastrointestinalen Beschwerden. Histologisch hiervon nicht zu unterscheiden ist die gluteninsensitive Autoimmunerkrankung (AIE), deren Auslöser nicht bekannt sind. [7]

# IMMUNDEFEKTE ALS URSACHE EINER ENTEROPATHIE

Die Ursachen von Magen-Darm-Erkrankungen bei Patienten mit PID unterscheiden sich. In diesem Abschnitt sind allgemeine Aspekte zur Pathogenese und klinischen Präsentation der Beschreibung der einzelnen PID vorangestellt.

## PATHOGENESE DER DARMBETEILIGUNG

Im Rahmen von PID können verschiedene Mechanismen der lokalen Immunkontrolle gestört sein (Abbildung 2). Die Interaktion der Darmflora mit dem Immunsystem spielt eine wichtige Rolle für die lokale und systemische Immunität. Das Fehlen von IgA auf der Mukosaoberfläche vor allem bei Patienten mit Antikörpermangel führt nicht nur zu einer Veränderung des Mikrobioms, sondern auch zu einer Verschiebung von einer primär metabolischen zu einer proinflammatorischen transkriptionellen Aktivität der Mukosa. [8] Dies ist oft mit einer Barriere-störung, vermehrten Aktivierung und potenziellen Erschöpfung der systemischen Immunität verbunden. [9] Manche mono-

genetischen PID führen auch direkt über einen zusätzlichen epithelialen Defekt zu dieser Barriere-störung. Eine veränderte Verarbeitung von Entzündungssignalen durch das angeborene Immunsystem im Rahmen von bestimmten Gendefekten ist häufig mit einer vermehrten lokalen Entzündungsreaktion verbunden und führt zu CED-ähnlichen Krankheitsbildern. Als dritte wesentliche Komponente bei Störungen der Regulation der Darmbarriere sind Defekte des adaptiven Immunsystems zu nennen. Hier sind in erster Linie das Fehlen oder die Funktionsstörung von regulatorischen T-Zellen, aber auch andere Störungen der T-Zell-Homöostase zu nennen.

## STÖRUNGEN DES INTESTINALEN IMMUNSYSTEMS BEI AUSGEWÄHLTEN IMMUNDEFEKTEN

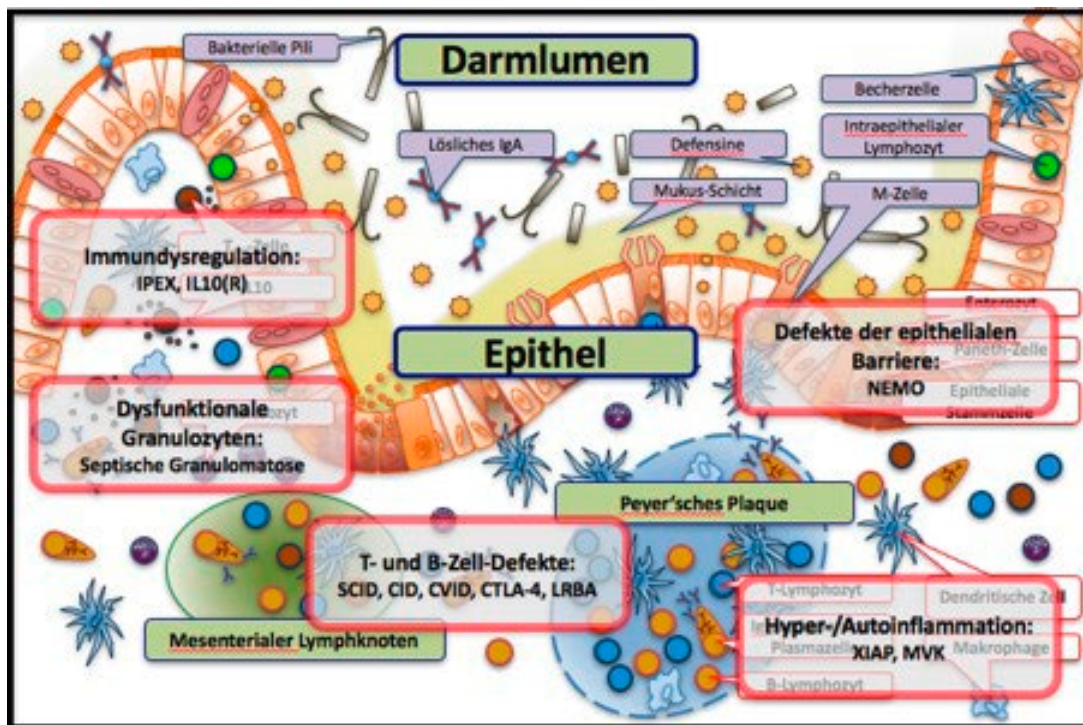


Abb. 2: Schematische Darstellung des intestinalen Immunsystems mit ausgewählten Immundefekten und ihrem Einfluss auf die intestinale Integrität, nach Klemann und Tegtmeyer et al. [4]

Legende: Ig = Immunglobulin, IL = Interleukin, Treg-Zelle = regulatorische T-Zelle, NEMO = NF-kappa-B essential modulator, (S)CID = (Severe) Combined Immunodeficiency, CVID = Common Variable Immunodeficiency, CTLA-4 = Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, LRBA = LPS Responsive Beige-Like Anchor Protein, XIAP = X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein, IL-10(R) = Interleukin-10(Receptor), IPEX = Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome, MVK = Mevalonatkinase

### KLINISCHE PRÄSENTATION

Bei PID ist der GIT häufig involviert und diese Beteiligung kann die einzige oder führende Symptomatik mit Diarrhoe, Blähungen, Malabsorption, aber bei manchen Erkrankungen auch Fistelbildung sein. [10] Am häufigsten werden bei einer CED- oder Autoimmunerteropathie (AIE) ähnliche Verlaufsformen beobachtet. Schwere Störungen des Immunsystems manifestieren sich meist bereits im Kleinkindalter, während andere Defekte sich erst im Erwachsenenalter manifestieren können. Die klassische CED tritt nur zu ca. 1 Prozent vor dem sechsten Lebensjahr auf [10, 11], sodass frühkindliche Manifestationen einer CED immer an die Differenzialdiagnose einer PID-assoziierten Darmerkrankung denken lassen müssen.

### ALTERSABHÄNGIGKEIT DER MANIFESTATION DER VERSCHIEDENEN IMMUNDEFEKTE

Das Manifestationsalter ist bei der Differenzialdiagnose bestimmter PID ein entscheidender Hinweis und die Erkrankungen werden entsprechend in neonatale bis adulte Formen der CED eingeteilt (s. Abbildung 3).

### ALTERSABHÄNGIGE MANIFESTATION DER DARBETEILIGUNG BEI VERSCHIEDENEN IMMUNDEFEKTEN

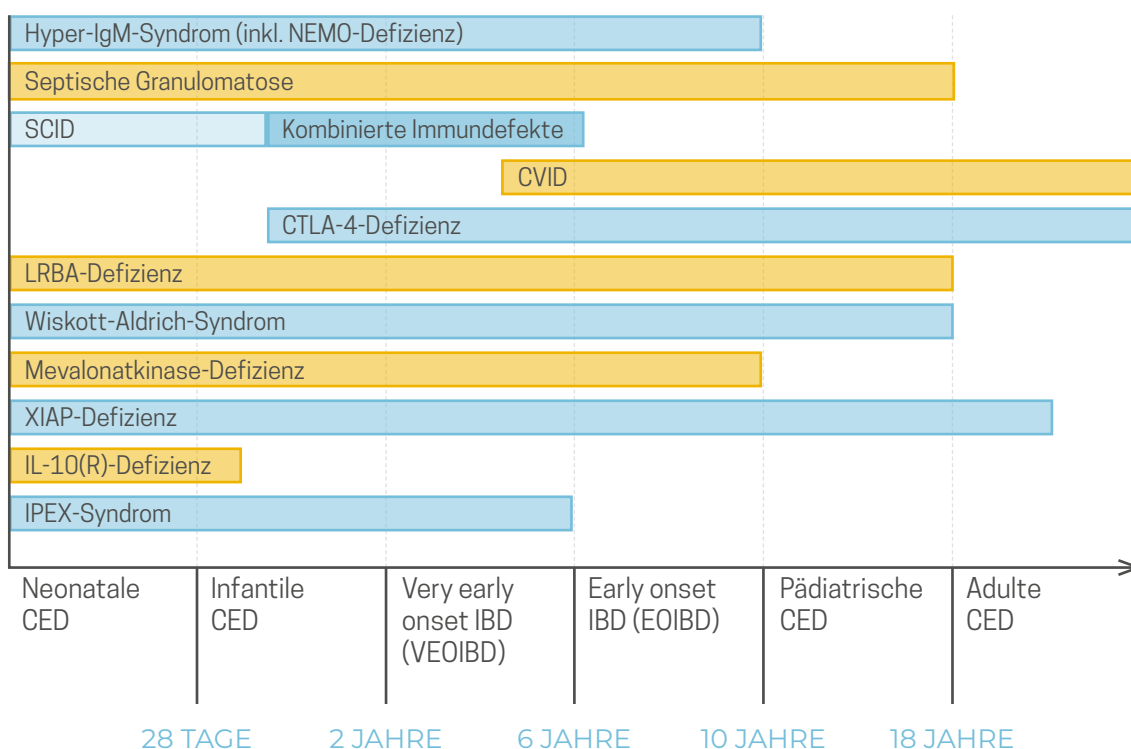


Abb. 3: Manifestationsalter PID-assoziiertes CED, adaptiert nach Klemann und Tegtmeyer et al. [4]

Legende: CED = Chronisch-entzündliche Darmerkrankung, IBD = Inflammatory bowel disease, NEMO = NF-kappa-B essential modulator, SCID = Severe Combined Immunodeficiency, CVID = Common Variable Immunodeficiency, CTLA-4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4, LRBA = LPS Responsive Beige-Like Anchor Protein, XIAP = X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein, IL-10(R) = Interleukin-10(Receptor), IPEX = Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome.

Neben dem Alter sind weitere Faktoren, die hinweisend für einen zugrunde liegenden PID sein können, zu beachten (Tabelle 1). Auf sie wird in den folgenden Abschnitten detailliert eingegangen [10].

Umso wichtiger ist es, bei fehlendem Therapieansprechen oder untypischer Manifestation mögliche Hinweise auf

einen zugrunde liegenden PID zu kennen, diesen Hinweisen aktiv nachzugehen und eine immunologische Diagnostik zu initiieren. Häufig führt die Diagnose einer immunologischen Grunderkrankung nicht nur zur besseren Erkennung potenzieller weiterer Komplikationen und Abschätzung der Prognose, sondern auch zu einer Anpassung der Therapie.

WARNHINWEISE FÜR IMMUNDEFEKT BEI PATIENTEN MIT ENTZÜNDLICHER DARMERKRANKUNG

Diskutierter Prädiktor	Kommentar
Früher Krankheitsbeginn	Je jünger der Patient, desto wahrscheinlicher Immundefekt. CED im Rahmen PID, aber in jedem Alter möglich. [10]
Familienanamnese	Relevante Hinweise: CED-Anamnese, Infektionsanfälligkeit, Autoimmunität oder Lymphome/Leukämien in der Familie, elterliche Konsanguinität . [12]
Ungewöhnliches Therapieversagen	Schlechtes Therapie-Ansprechen im Gegensatz zur klassischen CED. [10] Die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung (J. Kammermeier, persönliche Mitteilung). Fehlendes Ansprechen auf glutenfreie Diät bei Zottenatrophie.
Auffällig schwere Darmmanifestation	Vor allem im Kindesalter schwere perianale Erkrankung, Obstruktion und Atresie des Gastrointestinaltraktes.
Auffällige Pathologie	Grundsätzlich atypische histopathologische Befunde, speziell massive nodulär lymphatische Hyperplasie, fehlende Plasmazellen. [13]
Spezielle Begleiterkrankungen	Splenomegalie und deutliche Lymphadenopathie, Granulome [14], Autoimmunität [15], Tumore [16], Haut-/Nagel-/Haaranomalien [17], (GARFIELD).
Pathologische Infektionsanfälligkeit	Viele mit CED assoziierte Immundefekte begünstigen protrahierte, schwere, opportunistische oder wiederkehrende Infektionen [18-20], (ELVIS). Potenziell diagnoseweisende Infektionen des GIT: Lamblien, chronische Norovirusinfektion, Kryptosporidien.
Auffällige Laborbefunde	Neutro-/Lymphopenie [21,22], reduziertes mittleres Thrombozytenvolumen (MPV) [23], reduzierte Antikörperspiegel [19] (Siehe Abb. 2).

Tab. 1

Hinweis: Adaptiert nach Klemann und Tegtmeyer et al. [4]

## EIN ÜBERBLICK ÜBER IMMUNDEFEKTE MIT HÄUFIGER DARMBETEILIGUNG

### IL-10/IL-10R-DEFEKTE

Das Zytokin Interleukin 10 (IL-10) ist wesentlich an der Hemmung von Entzündungsreaktionen im GIT beteiligt.

Mutationen in den Genen, die für das Zytokin IL-10 oder dessen Rezeptor kodieren, wurden als Ursache einer sehr frühen schweren Crohn ähnlichen Erkrankung bei Patienten unter zwei Jahren nachgewiesen (Abbildung 3). Patienten mit IL-10- oder IL-10R-Mutationen weisen häufig entzündliche Schübe mit blutigem Durchfall, Gewichtsverlust, Wachstumsverzögerung und rezidivierenden perianalen Komplikationen auf, einschließlich Abszessen, Fisteln und Fissuren. Da die therapeutische Wirksamkeit von Immunsuppressiva bei diesen Patienten schlecht ist, ist eine allogene hämatopoetische Zelltransplantation als Therapie der Wahl indiziert. Daher ist die frühe Diagnosestellung entscheidend. [24]

### IPEX

IPEX (Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy and X-linked Syndrome) ist ein seltener PID, der aufgrund eines genetischen Defekts des Transkriptionsfaktors FOXP3 mit einer starken Reduktion bzw. Funktionsstörung der regulatorischen T-Zellen verbunden ist. IPEX-Patienten präsentieren sich häufig mit einer Autoimmunenteropathie bereits während der frühen Kindheit. Zusätzlich bestehen bei den Patienten vermehrt eine psoriasiforme oder ekzematöse Dermatitis, Nageldystrophie, Autoimmunendokrinopathien und Autoimmunerkrankungen der Haut wie Alopecia universalis und bullöses Pemphigoid. Immunsuppressive Therapieversuche, insbesondere mit Sirolimus, können hilfreich sein. Nur eine erfolgreiche allogene hämatopoetische Zelltransplantation kann die Erkrankung heilen. [25]

## SEPTISCHE GRANULOMATOSE (CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE, CGD)

**Die septische Granulomatose ist eine sowohl x-chromosomal als auch autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit Funktionsverlust der NADPH-Oxidase, die für die Bildung von Sauerstoffradikalen in Monozyten, Makrophagen und neutrophilen Granulozyten und somit für die Erregerabtötung nach Phagozytose erforderlich ist.** Die Patienten präsentieren sich in der Regel in der Kindheit mit Abszessen der inneren Organe (z. B. Leberabszess), Osteomyelitis, invasiven Pilzinfektionen oder/und chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Einige Patienten zeigen initial lediglich Symptome einer CED. Die Diagnose wird durch die funktionelle Untersuchung des oxidativen Burst in neutrophilen Granulozyten gestellt und mit Hilfe einer genetischen Untersuchung bestätigt. Nahezu alle dieser Patienten profitieren von einer frühzeitigen allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation zur langfristigen Kontrolle der Manifestationen einschließlich der Crohn ähnlichen Darmerkrankung.

## XIAP

**XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) ist, wie der Name bereits verrät, ein wichtiger Inhibitor insbesondere eines TNF-alpha-induzierten Zelltods, aber gleichzeitig auch ein Regulator der Signale von NOD-like-Rezeptoren.** Mutationen in XIAP, oder auch als BIRC4 bezeichnet, sind aufgrund der x-chromosomalen Vererbung fast ausschließlich bei Jungen mit rezidivierendem Fieber, mit einem frühen Beginn einer oft schweren CED, Splenomegalie und einem erhöhten Risiko einer vor allem durch EBV-Infektion ausgelösten Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) und Hypogammaglobulinämie verbunden. [26–28] Aufgrund von phänotypischen Überlappungen mit dem x-chromosomalen lymphoproliferativen Syndrom 1 (XLP1) bei Mutationen in SH2D1A wurde die Krankheit auch als XLP2 bezeichnet. Vonseiten des Gastrointestinaltraktes fallen bis zu 20 Prozent der Patienten zum Teil bereits im frühen Kindesalter durch eine fistelnde, oft therapieresistente M.-Crohn-ähnliche Erkrankung auf. Die klinische Präsentation der Erkrankung kann innerhalb derselben Familie stark variieren. Die Diagnostik bei Verdacht auf XIAP-Defizienz umfasst eine durchflusszytometrische Untersuchung auf die intrazelluläre Proteinexpression und eine funktionelle Untersuchung im L18MDP-Test. [29] Die Diagnose wird schließlich durch eine gezielte genetische Diagnostik gesichert. Die Therapie wird der jeweiligen Manifestation angepasst. Patienten mit Hypogammaglobulinämie erhalten eine Immunglobulinsersatztherapie, die HLH wird entsprechend der Leitlinie für HLH behandelt und die Enterocolitis bedarf meist einer immunsuppressiven Therapie. Eine allogene

Knochenmarktransplantation ist eine Therapieoption für XIAP-Patienten, insbesondere wenn HLH oder die gastrointestinale Manifestation nicht ausreichend mit konventioneller Therapie kontrolliert werden kann.

## VARIABLER IMMUNDEFEKT

**Bei dem variablen Immundefekt (common variable immunodeficiency, CVID) handelt es sich um eine Gruppe von sowohl monogenetischen als auch polygenetischen bzw. ätiologisch unklaren Erkrankungen, die in ihrer Gesamtheit die häufigste PID des Menschen darstellen.**

Entsprechend der ESID-Diagnosekriterien muss ein Antikörpermangel von mindestens zwei Klassen (IgG und IgA oder IgM) und eine inadäquate Bildung von spezifischen Antikörpern vorliegen. Sekundäre Ursachen eines Antikörpermangels wie z. B. Eiweißverlustenteropathie, Proteinurie, medikamenteninduzierte Hypogammaglobulinämie oder eine schwere T-Zell-Störung müssen ausgeschlossen sein. Die Krankheit manifestiert sich vorwiegend im jungen Erwachsenenalter, auch wenn jedes andere Alter möglich ist. Die führenden Symptome des Antikörpermangels sind rezidivierende Infektionen der Atemwege oder des Gastrointestinaltrakts (s. u.). Opportunistische Infektionen sind nicht Teil des Krankheitsbildes. Ca. 30–50 Prozent der CVID-Patienten leiden zusätzlich unter einer Fehlregulation des Immunsystems, welche zu Autoimmunzytopenien, entzündlichen Darm- und Lungenerkrankungen, Splenomegalie und Lymphadenopathie führen kann. Einige der monogenetisch bedingten CVID-ähnlichen Erkrankungen zeigen eine besonders häufige Darmbeteiligung. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die LRBA-Defizienz und CTLA-4-Insuffizienz zu nennen. Diese molekularen Diagnosen ermöglichen zielgerichtete Therapien, wie beispielsweise den Einsatz von Abatacept (CTLA-4-Fusionsmolekül) bei CTLA-4-Insuffizienz.

## KOMBINIERTE IMMUNDEFEKTE

**Kombinierte Immundefekte umfassen Störungen des erworbenen Immunsystems, die mit einer relevanten Störung der T-Zell- und B-Zell-Funktion einhergehen.** Zahlreiche monogenetische PID führen zu diesem Krankheitsbild. Klinisch fallen die Patienten entweder durch vermehrte und unter anderem opportunistische Infektionen oder Zeichen der Immundysregulation mit Autoimmunität und chronischer Inflammation verschiedener Organe auf. Ein Sonderfall ist die isolierte Störung IL-17 produzierender T-Zellen (Th17-Zellen), die auf der Basis verschiedener monogenetischer Defekte vorrangig zu einer mukokutanen Candidiasis führt, die oft mit einer Soorösophagitis einhergehen kann.

Inzwischen sind über 400 verschiedene PID beschrieben, die sich zum Teil auch mit einer Darmbeteiligung manifestieren können, deren Beschreibung aber den Rahmen dieser Broschüre sprengen würde.

Für den interessierten Leser verweisen wir auf die jeweils gültige Klassifikation der International Union of Immunological Societies. [30]



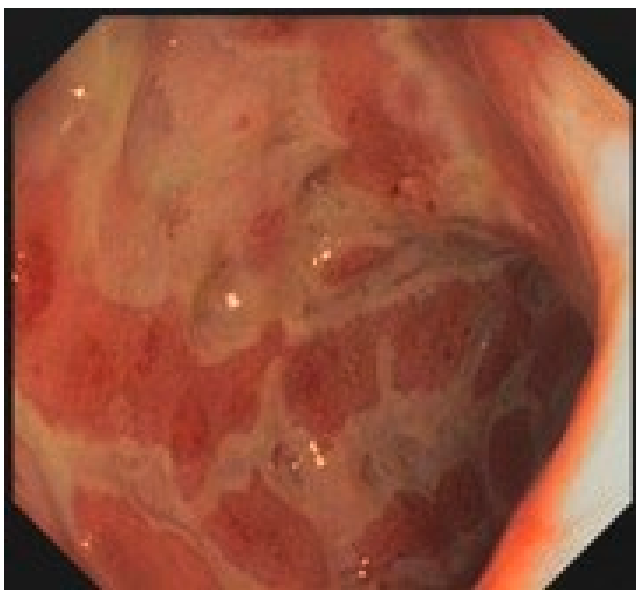
## WARNHINWEISE FÜR SPEZIELLE IMMUNDEFEKTE SPEZIELLE ASPEKTE DER ANAMNESE UND KÖRPERLICHEN UNTERSUCHUNG

Die möglichen Hinweise auf einen PID sind bereits in Tabelle 1 zusammengefasst. Im Folgenden sollen typische Symptome von ausgewählten PID beispielhaft vorgestellt werden:

### WARNHINWEISE IMMUNDEFEKT AUFGRUND VON SPEZIELLEN GASTROINTESTINALEN BEFUNDEN

Zunächst sollte sich die Anamnese auf die Charakteristik der gastrointestinalen Manifestation fokussieren. Aufgrund der stark überlappenden Symptomatik zwischen klassischen und ID-assoziierten Darmerkrankungen ist eine Abgrenzung allein aufgrund der ID-assoziierten Symptomatik allerdings selten möglich. Hinweise auf eine XIAP-Defizienz, Defekte im IL-10-Signalweg oder eine septische Granulomatose können schwere perianal betonte, oft fistelnde Entzündungen im Kindesalter sein (s. Abb. 4). [31–33] Bei einer TTC7A-Defizienz treten pathognomonische multiple intestinale Atresien auf. [34]

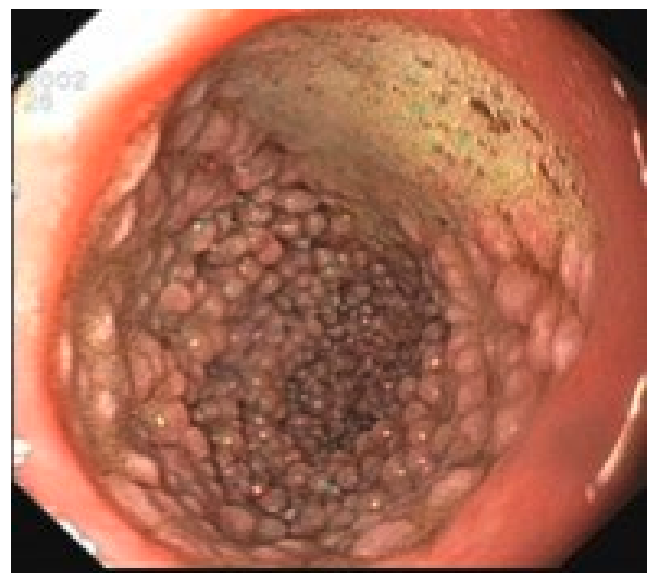
### KOLITIS



**Abb. 4:** Endoskopischer Befund einer Kolitis bei einem Patienten mit XIAP-Defizienz

Im Rahmen eines variablen Immundefekts werden häufig ausgeprägte nodulär lymphatische Hyperplasien (NLH), die jedoch auch physiologisch, insbesondere im Kindesalter, vorkommen können, beobachtet. Diese treten vor allem im Duodenum und terminalem Ileum auf und sind bei sehr starker Ausprägung ebenfalls ein Warnzeichen für einen Immundefekt (s. Abb. 5). Die NLH wird mit bestimmten Erregern (z. B. Campylobacter) assoziiert, ohne dass die Pathogenese und klinische Relevanz geklärt sind. Ein gesteigertes Risiko für eine Diarrhoe oder maligne Entartung ist nicht bekannt.

### NODULÄR LYMPHATISCHE HYPERPLASIE



**Abb. 5:** Endoskopischer Befund einer nodulär lymphatischen Hyperplasie des Duodenums bei einem Patienten mit CVID

Eine atrophe Gastritis, ein Magenkarzinom, insbesondere im jungen Alter, und mukosaassoziierte Lymphome des GIT können ebenfalls auf einen CID und/oder CVID hinweisen.

### WARNHINWEISE IMMUNDEFEKT AUFGRUND VON INFESTIONEN

Eine erhöhte Infektionsanfälligkeit, schwere Infektionsverläufe oder Infektionen durch ungewöhnliche Erreger sind häufige Hinweise auf einen PID. Rekurrendes Fieber, Splenomegalie, Bizytopenie oder ein schwerer Verlauf einer EBV-Infektion bis zum Vollbild einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) können vor allem bei einer XIAP-Defizienz auftreten. [26,31,35] Rezidivierende Abszesse, insbesondere Organabszesse, Lymphadenitiden, Mycobakterieninfektionen oder invasive Mykosen weisen am ehesten auf das Vorliegen einer septischen Granulomatose hin. [14] Eine pathologische, broncho-pulmonale Infektionsanfälligkeit tritt vor allem bei Antikörpermangel-Syndromen oder kombinierten Immundefekten auf. [20] Ein Antikörpermangel prädisponiert generell für gastrointestinale Infektionen durch *Giardia lamblia*, aber auch *Campylobacter*, *Salmonellen* und *Shigellen*. [20] Enterale Dauerausscheider von Noroviren oder Rotaviren (insbesondere nach Impfung) sollten auf das Vorliegen eines Immundefekts hin untersucht werden. Zusätzlich ausgeprägte opportunistische Infektionen können auf einen kombinierten Immundefekt hinweisen, eine ausgeprägte und rezidivierende mukokutane Candidiasis, z. B. Soorösophagitis (Abb. 6) auf eine defiziente IL-17-Produktion durch T-Zellen, die für die mukokutane Kontrolle dieses Erregers eine besondere Rolle spielen. [22,36]

### SOORÖSOPHAGITIS



Abb. 6: Endoskopischer Befund einer Soorösophagitis bei einer Patientin mit TH-17-Defizienz aufgrund einer STAT-1-Gain-of-function-Mutation

Die Interpretation der ortsständigen Darmflora (Mikrobiom) wird in den nächsten Jahren möglicherweise weitere Hinweise auf vorliegende Immundysregulationen liefern und zum Verständnis für die Entwicklung von Darmerkrankung bei PID beitragen. Aktuell ist eine diagnostische Bestimmung des Mikrobioms keine klinische Routinediagnostik und zurzeit noch ohne therapeutische Relevanz.

### WARNHINWEISE IMMUNDEFEKT AUFGRUND VON ANDEREN ORGANMANIFESTATIONEN

**Haut:** Bei einigen Gendefekten, die neben dem Immunsystem auch die epitheliale Entwicklung oder Funktion betreffen, können auffällige Hautmanifestationen beobachtet werden. Fingernägel- oder Haarauffälligkeiten sowie Schleimhautveränderungen und Leukoplakie treten z. B. bei *Dyskeratosis congenita* oder *Hermansky-Pudlak-Syndrom* auf. [17,37] Eine *NEMO-Defizienz* imponiert typischerweise durch eine ektodermale Dysplasie (trockene Haut, spärlicher Haarwuchs, konische Zähne). Überträgerinnen von x-chromosomal vererbten *NEMO-Mutationen* zeigen häufig eine *Incontinentia pigmenti* (auch *Bloch-Sulzberger-Syndrom*: mosaikartige Hauterosionen im Kleinkindalter, die später zu flächenhaften Hyper- und später Hypopigmentierungen der Haut führen). [38] Das *IPEX-Syndrom* ist charakterisiert durch Ekzeme, Autoimmunität, IgE-Erhöhung und Infektanfälligkeit. Ekzeme und petechiale Blutungsneigung (einhergehend mit mikrozytärer Thrombozytopenie) werden zudem beim *Wiskott-Aldrich-Syndrom* beobachtet. [39] Eine *ADAM17-Defizienz* führt zu ausgedehnten epithelialen Defekten wie Ekzemen und Haaranomalien. [40] Pyogene und pustulöse Hauterscheinungen weisen auf eine erhöhte Suszeptibilität für bakterielle, virale und/oder fungale Infektionen hin (siehe vorhergehender Abschnitt). Allerdings können auch im Rahmen einer klassischen CED Hautmanifestationen wie eine aphthöse Stomatitis, Gingivitis, Cheilitis granulomatosa, *Erythema nodosum* oder *Pyoderma gangraenosum* auftreten. [41,42]

**(Hepato)Splenomegalie:** Eine vergrößerte Milz (Abb. 7) im Kontext einer entzündlichen Darmerkrankung sollte immer an einen PID denken lassen, da diese bei zahlreichen ID vorkommen kann. Eine nodulär regenerative Hyperplasie der Leber mit portaler Hypertonie wird vor allem bei CVID und bei Defekten mit einer Störung der Immunregulation beobachtet.

## HEPATOSPLENOMEGALIE

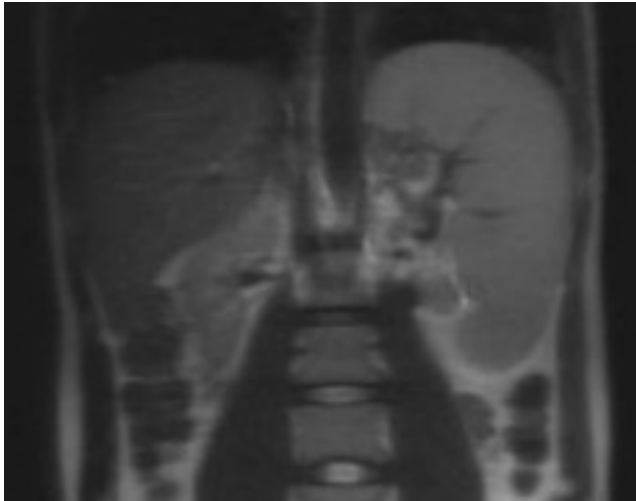


Abb. 7: Kernspintomographie des Abdomens bei Patient mit CVID mit Nachweis einer Hepatosplenomegalie

**Endokrinologie:** Weitere anamnestische Hinweise auf einen PID sind meist autoimmunvermittelte endokrinologische Phänomene (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes mellitus Typ 1, Nebenniereninsuffizienz), unter anderem beim IPEX-Syndrom. [15]

**Autoimmunzytopenien:** Vor allem autoimmunhämolytische Anämie und Autoimmunthrombozytopenie sind oft frühe Warnzeichen für einen PID mit gestörter Immunregulation und treten insbesondere im Rahmen von CVID, kombinierten Immundefekten, LRBA-Defizienz, CTLA-4-Insuffizienz, NF- $\kappa$ B1-Insuffizienz oder STAT3-GOF-assoziiierter Erkrankung auf.

## DIE PATHOHISTOLOGISCHE PRÄSENTATION DER DARMBETEILIGUNG BEI IMMUNDEFEKT

Eine entzündliche Darmbeteiligung im Kindesalter präsentiert sich im Gegensatz zur adulten Form initial häufig als unspezifische Inflammation des Darms mit Merkmalen sowohl eines Morbus Crohn als auch einer Colitis ulcerosa, sodass eine eindeutige Zuordnung erst im Verlauf der Erkrankung möglich wird. Bis dahin wird die CED oft als Colitis indeterminata klassifiziert. Umso schwieriger ist eine endoskopisch-histologische Abgrenzung zu einem PID. Eine duodenale Zottenatrophie, wie sie typischerweise im Rahmen der Zöliakie vorkommt, wird meist im Sinne einer schweren Manifestation einer Autoimmunenteropathie bei IPEX(-like) oder CVID beobachtet. [43,44] Die Histologie zeigt die typische Infiltration des Schleimhautepithels durch CD8-T-Zellen und submukosaler CD4-T-Zellen. Ein deutlicher Hinweis auf eine vor allem CVID-assoziierte Enteropathie ist das Fehlen mukosaler Plasmazellen. [45] Auch eine ausgeprägte noduläre lymphatische Hyperplasie der Darmschleimhaut tritt bei CVID vermehrt auf (Abb. 4). [19]

Fehlende mukosale lymphatische Strukturen (MALT) oder eine ausbleibende Lymphozyten-Migration in entzündete Darmschleimhaut werden bei kombinierten Immundefekten beobachtet. [46,47] Eine septische Granulomatose manifestiert sich typischerweise als diskontinuierliche ulzerierende Colitis, bei der sich jedoch histologisch nur in 50 Prozent der Fälle die typischen Epitheloidzellgranulome nachweisen lassen. [33] Die Mehrzahl der Patienten mit entzündlicher Darmbeteiligung aufgrund einer XIAP-Defizienz offenbart eine diskontinuierliche, oft ulzerierend-fistelnde Entzündung, die betont perianal und im Kolon auftritt, sich jedoch auch im restlichen GIT, z. B. als Aptyen oder Zottenatrophie manifestieren kann und somit oft einem Morbus Crohn gleicht. Die häufig histologisch beobachteten Kryptenabszesse sind jedoch für einen Morbus Crohn untypisch. [48,49] Eine weitere Erkrankung mit betont perianal-fistelnder Entzündung ist ein Defekt im IL-10R-Signalweg, der sich in der Regel bereits im Neugeborenenalter manifestiert. [32]

Zusammenfassend zeigt die histomorphologische Untersuchung nicht genügend Charakteristika, um hierdurch einen PID zu sichern oder auszuschließen. Im Zusammenhang mit Anamnese und immunologischen Untersuchungen kann sie aber wertvolle Hinweise geben.

## DIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF IMMUNDEFEKT

Besteht bei einem Patienten mit Enteropathie aufgrund der oben genannten Warnhinweise der Verdacht auf einen PID, empfehlen wir eine immunologische Stufendiagnostik. Während die Stufe 1 bereits durch den primär behandelnden Arzt erfolgen sollte, sind die weiteren Stufen in der Zusammenarbeit mit einem in der Behandlung von Immundefektpatienten erfahrenen Arzt empfehlenswert.

### STUFE 1 – BASISDIAGNOSTIK:

#### Differenzialblutbild und Immunglobuline

Bei jedem Patienten sollte ein Differenzialblutbild mit besonderem Augenmerk auf die Absolutzahl von Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten durchgeführt werden. Zur Basisdiagnostik gehört außerdem die Bestimmung der verschiedenen Antikörperklassen IgM, IgG, IgA einschließlich IgE. Im Differenzialblutbild können myeloische oder lymphatische Defekte z. B. durch eine Neutro- oder Lymphozytopenie auffallen. Ein erniedrigtes mittleres Plättchenvolumen und eine Thrombozytopenie sind typisch für ein Wiskott-Aldrich-Syndrom. Eine Anämie kann nicht nur Ausdruck der chronischen Inflammation oder GIT-Blutung, sondern bei Zeichen einer Hämolyse Ausdruck einer Autoimmunität sein, wie sie bei verschiedenen Immundefekten (z. B. IPEX(like)-Syndromen, XIAP-Defizienz, Wiskott-Aldrich-Syndrom, LRBA-Defizienz, CTLA-4-Insuffizienz, NFκB1-Insuffizienz, CVID) vorkommen. Durch Bestimmung der Immunglobuline können schwere Antikörpermangelsyndrome, z. B. Agammaglobulinämie (M. Bruton), CVID und weitere, ausgeschlossen werden. Zu bedenken ist ein möglicher sekundärer Immunglobulinmangel im Falle eines schweren Eiweißverlustes über die chronisch-entzündlich veränderte Darmschleimhaut bei CED. Allerdings wird über die Schleimhaut meist nur IgG verloren, während bei Agammaglobulinämie, Hyper-IgM-Syndromen und CVID fast immer zumindest auch IgA-Spiegel erniedrigt sind. Erhöhte IgE-Titer sowie eine Eosinophilie werden beim IPEX-Syndrom oder auch manchen kombinierten Immundefekten beobachtet, erlauben aber keine sichere Abgrenzung zur Atopie mit möglicher gastrointestinaler Beteiligung.

### STUFE 2 – SPEZIELLE IMMUNOLOGIE:

#### Spezifische Antikörper, oxidativer Burst, Lymphozytentypisierung, spez. Proteinnachweis

Bei pathologischen Befunden oder deutlichem Verdacht auf PID ist die Zuweisung des Patienten an ein Zentrum mit Erfahrung in der immunologischen Diagnostik für die weiteren diagnostischen Schritte empfehlenswert. Diese ergeben sich aus Anamnese und den Vorbefunden der Basisdiagnostik.

Bei auffälligen Immunglobulinwerten und/oder anamnestischen Hinweisen auf einen Antikörpermangel dient die Bestimmung von Impfantikörpern der Funktionsuntersuchung des humoralen Immunsystems. Eine Feintypisierung der Lymphozyten (einschließlich Gedächtniszellen und regulatorischen Zellen) liefert weitere Hinweise auf Defekte des adaptiven Immunsystems. Außerdem können durch zahlreiche weitere Laboruntersuchungen bereits Hinweise auf die Ursache eines zugrunde liegenden ID erhoben werden.

## GENETIK – EINZELGENBESTIMMUNG UND/ODER NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS):

Eine rationale funktionelle Diagnostik, wie sie vorher beschrieben ist, sollte aktuell aufgrund ihrer verhältnismäßig schnellen und preiswerten Verfügbarkeit Grundlage jeder immunologischen Abklärung sein. Ergeben sich Hinweise auf einen spezifischen Defekt, sollte eine Sanger-Sequenzierung des Kandidatengens zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose durchgeführt werden. Lassen sich aufgrund der Untersuchungen keine eindeutigen Verdachtsdiagnosen generieren bzw. gibt es eine Vielzahl möglicher Kandidatengene, wie z. B. bei CVID, werden genetische Multiplexuntersuchungen via Next Generation Sequencing (NGS) zur weiteren Diagnostik eingesetzt. Bei diesen Methoden ist zu berücksichtigen, dass häufig Genveränderungen gefunden werden, deren Relevanz für den Phänotyp nicht eindeutig ist, sodass anschließend weitere funktionelle Untersuchungen notwendig werden können, um eine Relevanz der nachgewiesenen Veränderung aufzuzeigen.

### ÜBERSICHT – IMMUNOLOGISCHE STUFENDIAGNOSIK

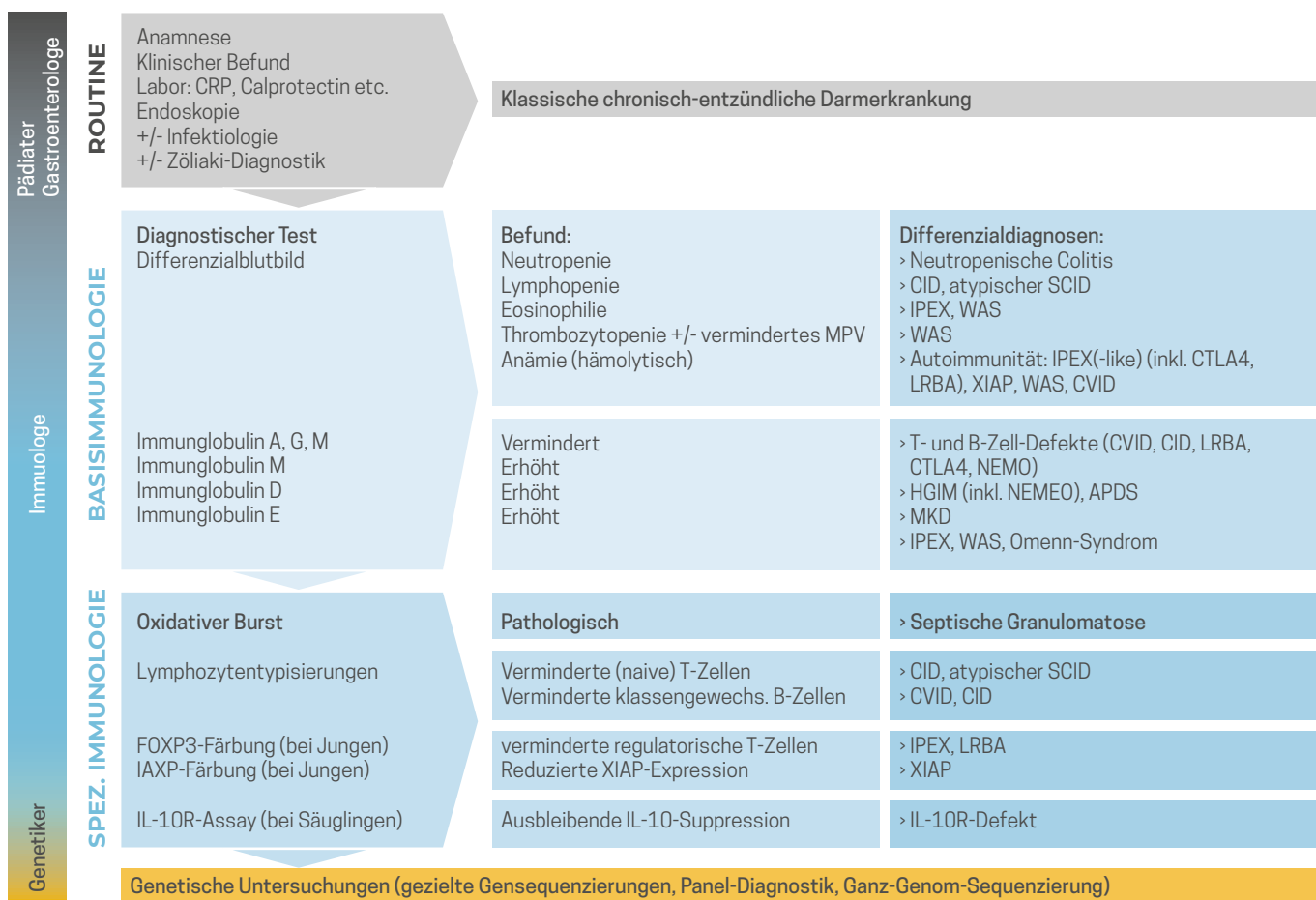


Abb. 8: Immunologische Stufendiagnostik, adaptiert nach Klemann und Tegtmeyer et al. [4]

Legende: CRP = C-reaktives Protein; MPV = mittleres Plättchenvolumen; (S)CID = (severe) combined immunodeficiency; WAS = Wiskott-Aldrich-Syndrom; IPEX = immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; CVID = common variable immunodeficiency; XIAP = X-linked inhibitor of apoptosis protein Defizienz; LRBA = LPS responsive beige-like anchor protein Defizienz; APDS = activated PI3KD syndrome; CTLA4 = cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 Defizienz; NEMO = NF-kappa-B essential modulator Defizienz; HGIM = Hyper-IgM-Syndrom; MKD = Mevalonat Kinase Defizienz; IL-10R = Interleukin 10 Rezeptor Defizienz.

# DIAGNOSTISCHE UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Die Identifizierung eines PID als Ursache der entzündlichen Darmerkrankung kann erhebliche Konsequenzen für den weiteren Verlauf der Erkrankung haben.

## FRÜHERKENNUNG VON KOMPLIKATIONEN UND NEBENBEFUNDEN

Je nach PID können weitere (extra)intestinale Symptome bestehen, welche durch verbesserte Aufmerksamkeit und eine gezielte Diagnostik frühzeitig erkannt werden können. Dies ist von besonderer Bedeutung, da sich viele komplexe PID primär durch eine CED manifestieren können. Beispielhaft besteht bei einer XIAP-Defizienz das erhöhte Risiko, andere inflammatorische Erkrankungen oder eine lebensbedrohliche HLH zu entwickeln. [31] Eine Vielzahl an PID geht mit einem erheblichen Infektionsrisiko (CVID, CID, septische Granulomatose, etc.) oder einem erhöhten Risiko für schwerwiegende sekundäre nicht infektiöse Komplikationen (Lymphom, Autoimmunzytopenien, u. a. m.) einher. Bei CVID-Patienten ist eine besondere Überwachung des Gastrointestinaltraktes aufgrund eines erhöhten Risikos für eine atrophe Gastritis, Magenkarzinome und mukosa-assoziierte Lymphome notwendig.

## PROPHYLAKTISCHE MÖGLICHKEITEN

Eine unmittelbare Konsequenz ist die Einleitung von Prophylaxen. Zum Beispiel kann bei ID mit erhöhter Infektionsgefahr wie einem CID oder einer septischen Granulomatose durch eine antibiotische und/oder antimykotische Prophylaxe und bei einem Antikörpermangelsyndrom durch eine Antikörpersubstitution das Erkrankungsrisiko erheblich gesenkt werden. Bei einer CVID-assoziierten CED ist allerdings selten eine Besserung der Darmbeschwerden mit Aufnahme der Immunglobulinsubstitution festzustellen. [36]

## SCHUTZ DES PATIENTEN VOR PSYCHOLOGISCHEN UND IATROGENEN FOLGEN

Eine frühzeitige Feststellung der immunologischen Grunderkrankung bewahrt den Patienten vor einer jahrelangen Suche nach der Ursache seiner oft ungenügend kontrollierten Darmerkrankung. Die Ungewissheit bezüglich der eigenen Erkrankung bedeutet eine große psychische Belastung für den Patienten und kann im Extremfall zu iatrogenen Schäden führen. So können überflüssige computertomographische

Untersuchungen zu einer Strahlenbelastung (die von ganz besonderer Relevanz bei radiosensitiven Immundefekten ist) führen, chirurgische Maßnahmen zu einem Kurzdarmsyndrom oder immunsuppressive Therapien, z. B. mit TNF- $\alpha$ -Blockern bei einer septischen Granulomatose, mit einem erhöhten Risiko für den Patienten verbunden sein.

## THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN

Die Diagnose einer monogenetischen Ursache einer entzündlichen Darmerkrankung hat teilweise eine erhebliche Therapierelevanz. Im Einzelnen können bereits verfügbare, spezifische Therapien zu einer Besserung der entzündlichen Darmerkrankung führen. So ist z. B. bei der septischen Granulomatose ein Ansprechen auf IL-1 $\alpha$ -Blocker beschrieben. Für andere Erkrankungen befinden sich spezifische Medikamente aktuell in der klinischen Erprobung (z. B. das CTLA-4-Fusionsprotein Abatacept für die CTLA-Defizienz und LRBA, oder spezifische PI3-Kinase-Inhibitoren beim Activated-PI3K-Delta-Syndrom).

Bei definierten PID ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) die einzige kurative Therapie der oft schweren Darmbeteiligung. Dies gilt insbesondere für die IL-10-/IL-10R-Defizienz, das IPEX-Syndrom oder die septische Granulomatose. [14,50,51] Auch die Darmsymptomatik einer CTLA-4- und LRBA-Insuffizienz sowie die XIAP-Defizienz kann einen Grund für eine HSZT darstellen. [52,53] Diese ist oft kurativ, dagegen kann die CED bei NEMO-Defizienz sich aufgrund eines fortbestehenden epithelialen Defekts nach einer HSZT auch verschlechtern. [54] Grundsätzlich ist eine frühzeitige HSZT (vor Auftreten schwerer Komplikationen oder Organschäden) sinnvoll, die Indikation muss aber in jedem Einzelfall nach Spendersituation und Grunderkrankung an spezialisierten Immundefektzentren sorgfältig abgewogen werden.

## PROGNOSTISCHE ÜBERLEGUNGEN

Die Kenntnis der immunologischen Grunderkrankung ermöglicht eine Abschätzung der zu erwartenden Komplikationen und Schwere nicht nur der Darmerkrankung, sondern auch der Grunderkrankung. Während die CED für die Lebensqualität besonders belastend wahrgenommen wird, können weitere immunologische Komplikationen (HLH bei XIAP, schwere Infektionen bei NEMO-Defizienz, variablen und kombinierten Immundefekten, autoinflammatorische Komplikationen bei septischer Granulomatose, autoimmune Komplikationen bei IPEX(-like)-Syndromen, CVID, kombinierten Immundefekten) zu einer unmittelbaren Lebensgefahr führen, die in Kenntnis der Diagnose frühzeitig erkannt und besser behandelt werden können. Zudem werden weiterführende Therapieentscheidungen in Anbetracht des zu erwartenden natürlichen Verlaufs erleichtert. Des Weiteren ist die Familienberatung bei Kenntnis eines genetischen Defekts von großer Bedeutung.

## KOSTENERSPARNIS UND RESSOURCEN BÜNDELN

Eine gesicherte immunologische Erkrankung sollte, wenn nicht schon erfolgt, zur Anbindung des Patienten an spezialisierte immunologische Zentren führen. Zentren mit immunologischer, gastroenterologischer und allgemeinpädiatrischer/interdisziplinärer Expertise stellen die notwendige interdisziplinäre Betreuung des Patienten sicher. Oft kann die erforderliche Spezialdiagnostik außerhalb dieser Zentren nicht angeboten werden beziehungsweise die Befunde können nicht mit hinreichender Expertise interpretiert werden. In einigen Immundefektzentren besteht für betroffene Patienten außerdem die Möglichkeit zur Teilnahme an klinischen Studien, die Zugang zu innovativen Therapiemöglichkeiten erlauben.

## FAZIT

PID sind eine seltene, aber relevante Ursache für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Die Darmerkrankung kann einziges oder erstes Symptom eines PID sein. Hinweisend können ein früher Krankheitsbeginn, ein Versagen klassischer Therapien, elterliche Konsanguinität, eine auffallende Infektionsanfälligkeit oder CED-untypische Begleiterkrankungen, auffällige mikroskopische und makroskopische Pathologien oder Blutwerte sein. Deshalb kommt dem initialen klinischen Verdacht die zentrale Rolle bei der rechtzeitigen Diagnosestellung zu. Mittels dieser Broschüre werden diese Prädiktoren diskutiert und ermöglichen dem versorgenden Arzt eine zielgerichtete Anamnese und Untersuchung. Bei bestehendem Anfangsverdacht ist eine immunologische Stufendiagnostik indiziert, welche diesen schnell und einfach bestätigen soll. Die gezielte weitere Diagnostik, einschließlich der genetischen, sollte aufgrund der zum Teil hohen Komplexität in Zusammenarbeit mit erfahrenen Immundefektzentren durchgeführt werden. Die Diagnose eines PID hat oft zum Teil erhebliche weitere diagnostische, therapeutische und prognostische Konsequenzen für den Patienten.



ALLES ZUM NETZWERK  
FIND-ID FINDEN SIE UNTER  
[www.find-id.net](http://www.find-id.net)

*Auf unserer Website finden Sie weitere  
ausführliche facharztspezifische Broschüren.*

TIPP: FIND-ID IST BEI DOCHECK AKTIV

# LITERATUR

- [1] Helander, H. F./Fändriks, L.: Surface area of the digestive tract - revisited. *Scand J Gastroenterol* 2014; 49: 681-9. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.898326>.
- [2] McCabe, R. P.: Gastrointestinal Manifestations of Non-AIDS Immunodeficiency. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2002; 5: 17-25.
- [3] Spahn, T. W./Kucharzik, T.: Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut* 2004; 53: 456-65.
- [4] Klemann, C./Tegtmeyer, D./Gerner, P./Speckmann, C./Baumann, U.: Immundefekte als Ursache von chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Darmes. *Kinder- und Jugendmedizin* 2016; 16: 11-22.
- [5] Rodeck, B./Zimmer, K. P.: Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung. Springer-Verlag; 2013.
- [6] Mahadevan, U./Silverberg, M. S.: Inflammatory Bowel Disease – Gastroenterology Diamond Jubilee Review. *Gastroenterology* 2018; 154: 1555-8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.025>.
- [7] Caio, G./Volta, U./Sapone, A./Leffler, D. A./De Giorgio, R./Catassi, C. et al.: Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med* 2019; 17. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1380-z>.
- [8] Shulzhenko, N./Morgun, A./Hsiao, W./Battle, M./Yao, M./Gavrilova, O. et al.: Crosstalk between B lymphocytes, microbiota and the intestinal epithelium governs immunity versus metabolism in the gut. *Nat Med* 2011; 17: 1585-93. <https://doi.org/10.1038/nm.2505>.
- [9] Jørgensen, S. F./Fevang, B./Aukrust, P.: Autoimmunity and Inflammation in CVID: a Possible Crosstalk between Immune Activation, Gut Microbiota, and Epigenetic Modifications. *J Clin Immunol* 2019; 39: 30-6. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0574-z>.
- [10] Uhlig, H. H./Schwerd, T./Koletzko, S./Shah, N./Kammermeier, J./Elkadri, A. et al.: The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 990-1007. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>.
- [11] Eszter Müller, K./Laszlo Lakatos, P./Papp, M./Veres, G.: Incidence and Paris classification of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Res Pract* 2014; 2014: 904307. <https://doi.org/10.1155/2014/904307>.
- [12] Mendel, G.: Versuche über Pflanzenhybriden, Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn, Bd. IV für das Jahr 1865. Sch Publ 1866.
- [13] Biagi, F./Bianchi, P./Zilli, A./Marchese, A./Luinetti, O./Lougaris, V. et al.: The significance of duodenal mucosal atrophy in patients with common variable immunodeficiency: a clinical and histopathologic study. *Am J Clin Pathol* 2012; 138: 185-9. <https://doi.org/10.1309/AJCOPEILH2COWFYE>.
- [14] Seger, R. A.: Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010; 68: 334-40.
- [15] Barzaghi, F./Passerini, L./Bacchetta, R.: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: A paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol* 2012; 3: 211. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00211>.
- [16] Neven, B./Mamessier, E./Bruneau, J./Kaltenbach, S./Kotlarz, D./Suarez, F. et al.: A Mendelian predisposition to B-cell lymphoma caused by IL-10R deficiency. *Blood* 2013; 122: 3713-22. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-508267>.
- [17] Borggraefe, I./Koletzko, S./Arenz, T./Fuehrer, M./Hoffmann, F./Dokal, I. et al.: Severe variant of x-linked dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson Syndrome) causes significant enterocolitis in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 359-63. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181a15b94>.
- [18] Winkelstein, J. A./Marino, M. C./Ochs, H./Fuleihan, R./Scholl, P. R./Geha, R. et al.: The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 373-84. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000100046.06009.b0>.
- [19] Khodadad, A./Aghamohammadi, A./Parvaneh, N./Rezaei, N./Mahjoob, F./Bashashati M. et al.: Gastrointestinal manifestations in patients with common variable immunodeficiency. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2977-83. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9736-6>.
- [20] Oksenhendler, E./Gérard, L./Fieschi, C./Malphettes, M./Mouillot, G./Jaussaud, R. et al.: Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1547-54. <https://doi.org/10.1086/587669>.
- [21] Fike, F. B./Mortellaro, V./Juang, D./St. Peter, S.D./Andrews, W. S./Snyder, C. L. et al.: Neutropenic colitis in children. *J Surg Res* 2011; 170: 73-6. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.01.041>.
- [22] Felgentreff, K./Perez-Becker, R./Speckmann, C./Schwarz, K./Kalwak, K./Markelj, G. et al.: Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol* 2011; 141: 73-82. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.05.007>.
- [23] Catucci, M./Castiello, M. C./Pala, F./Bosticardo, M./Villa, A.: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: An unsolved enigma. *Front Immunol* 2012; 3: 209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00209>.
- [24] Zhu, L./Shi, T./Zhong, C./Wang, Y./Chang, M./Liu, X.: IL-10 and IL-10 Receptor Mutations in Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res* 2017; 10: 65-9. <https://doi.org/10.14740/gr740w>.
- [25] Gambineri, E./Mannurita, S. C./Hagin, D./Vignoli, M./Anover-Sombke, S./DeBoer, S. et al.: Patients with the phenotype of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Front Immunol* 2018; 9: 2411. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02411>.
- [26] Rigaud, S./Fondanèche, M.-C./Lambert, N./Pasquier, B./Mateo, V./Soulas, P. et al.: XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006; 444: 110-4. <https://doi.org/10.1038/nature05257>.
- [27] Latour, S./Aguilar, C.: XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39: 115-23.
- [28] Marsh, R. A./Madden, L./Kitchen, B. J./Mody, R./McClimon, B./Jordan, M. B. et al.: XIAP deficiency: A unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2010; 116: 1079-82. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256099>.
- [29] Ammann, S./Elling, R./Gyrd-Hansen, M./Dückers, G./Bredius, R./Burns, S. O. et al.: A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 394-400. <https://doi.org/10.1111/cei.12306>.

- [30] Tangye, S. G./Al-Herz, W./Bousfiha, A./Chatila, T./Cunningham-Rundles, C./Etzioni, A. et al.: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40: 24-64. <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>.
- [31] Speckmann, C./Lehberg, K./Albert, M. H./Damgaard, R. B./Fritsch, M./Gyrd-Hansen, M. et al.: X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Immunol* 2013; 149: 133-41. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.07.004>.
- [32] Glocker, E.-O./Kotlarz, D./Boztug, K./Gertz, E. M./Schäffer, A. A./Noyan, F. et al.: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009; 361: 2033-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907206>.
- [33] Marks, D. J. B./Miyagi, K./Rahman, F. Z./Novelli, M./Bloom, S. L./Segal, A. W.: Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 117-24. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.72>.
- [34] Lemoine, R./Pachlopnik-Schmid, J./Farin, H. F./Bigorgne, A./Debré, M./Sepulveda, F. et al.: Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-alpecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1354-1364.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.019>.
- [35] Pachlopnik Schmid, J./Canioni, D./Moshous, D./Touzot, F./Mahlaoui, N./Hauck, F. et al.: Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117: 1522-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-298372>.
- [36] Agarwal, S./Mayer, L.: Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1050-63. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.02.024>.
- [37] Mora, A. J./Wolfsohn, D. M.: The Management of Gastrointestinal Disease in Hermansky-Pudlak Syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 700-2. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181fd2742>.
- [38] Picard, C./Casanova, J.-L./Puel, A.: Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I $\kappa$ B $\alpha$  deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24: 490-7. <https://doi.org/10.1128/CMR.00001-11>.
- [39] Moratto, D./Giliani, S./Notarangelo, L. D./Mazza, C./Mazzolari, E./Notarangelo, L. D.: The Wiskott-Aldrich syndrome: from genotype-phenotype correlation to treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2007; 3: 813-24. <https://doi.org/10.1586/1744666X.3.5.813>.
- [40] Blaydon, D. C./Biancheri, P./Di, W.-L./Plagnol, V./Cabral, R. M./Brooke, M. A. et al.: Inflammatory Skin and Bowel Disease Linked to ADAM17 Deletion. *N Engl J Med* 2011; 365: 1502-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100721>.
- [41] Timani, S./Mutasm, D. F.: Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008; 26: 265-73. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.10.018>.
- [42] Ko, J. S./Uberti, G./Napekoski, K./Patil, D. T./Billings, S. D.: Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease: a single institutional study of non-neoplastic biopsies over 13 years. *J Cutan Pathol* 2016; 43: 946-55. <https://doi.org/10.1111/cup.12777>.
- [43] Agarwal, S./Mayer, L.: Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 658-64. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.06.018>.
- [44] Gambineri, E./Perroni, L./Passerini, L./Bianchi, L./Doglioni, C./Meschi, F. et al.: Clinical and molecular profile of a new series of patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome: Inconsistent correlation between forkhead box protein 3 expression and disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1105-1112.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.027>.
- [45] Malamut, G./Verkarre, V./Suarez, F./Viallard, J.-F./Lascaux, A.-S./Cosnes, J. et al.: The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2262-75. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.214>.
- [46] Thrasher, A. J./Burns, S. O.: WASP: a key immunological multitasker. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 182-92. <https://doi.org/10.1038/nri2724>.
- [47] Washington, K./Stenzel, T. T./Buckley, R. H./Gottfried, M. R.: Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1240-52.
- [48] Speckmann, C./Lehberg, K./Albert, M. H./Damgaard, R. B./Fritsch, M./Gyrd-Hansen, M. et al.: X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. vol. 149. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.07.004>.
- [49] Aguilar, C./Lenoir, C./Lambert, N./Bègue, B./Brousse, N./Canioni, D. et al.: Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:1131-41.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.031>.
- [50] Tsuma, Y./Imamura, T./Ichise, E./Sakamoto, K./Ouchi, K./Osone, S. et al.: Successful treatment of idiopathic colitis related to XIAP deficiency with allo-HSCT using reduced-intensity conditioning. *Pediatr Transplant* 2015; 19: E25-8. <https://doi.org/10.1111/petr.12405>.
- [51] Engelhardt, K. R./Shah, N./Faizura-Yeop, I./Kocacik Uygun, D. F./Frede, N./Muise, A. M. et al.: Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 825-830.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.025>.
- [52] Slatter, M. A./Engelhardt, K. R./Burroughs, L. M./Arkwright, P. D./Nademi, Z./Skoda-Smith, S. et al.: Hematopoietic stem cell transplantation for CTLA4 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 615-619.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.045>.
- [53] Sari, S./Dogu, F./Hwa, V./Haskologlu, S./Dauber, A./Rosenfeld, R. et al.: A Successful HSCT in a Girl with Novel LRBA Mutation with Refractory Celiac Disease. *J Clin Immunol* 2016; 36: 8-11. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0220-y>.
- [54] Klemann, C./Pannicke, U./Morris-Rosendahl, D. J./Vlantis, K./Rizzi, M./Uhlig, H. et al.: Transplantation from a symptomatic carrier sister restores host defenses but does not prevent colitis in NEMO deficiency. *Clin Immunol* 2016; 164: 52-6. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.01.010>.

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