

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

KOMBINIERE - IMMUNDEFEKT!

Hämatologen mit Spürsinn fragen:
banaler Infekt oder Immundefekt?



INFORMATIONEN FÜR HÄMATO-/ ONKOLOGEN

INHALT

- 3** ALLGEMEINES ZU PRIMÄREN IMMUNDEFEKTEN

- 4** PID UND AUTOIMMUNITÄT

- 5** PID UND HÄMATOLOGIE (ITP, AIHA, EVANS-SYNDROM, AIN)

- 6** NON-IMMUN NEUTROPENIEN/AGRANULOZYTOSE

- 9** LYMPHOPROLIFERATION

- 11** GRANULOME

- 12** HÄMOPHAGOZYTOSE (MAKROPHAGENAKTIVIERUNGSSYNDROME)

- 13** IDIOPATHISCHE CD4-LYMPHOPENIE

- 14** MALIGN UND NICHT-MALIGN TUMOREN BEI PID

- 16** LITERATUR UND FAZIT

Prof. Dr. Volker Wahn
Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie | Charité, Berlin

Dr. med. Karsten Franke
Klinik für Hämatologie und Onkologie | Siegen

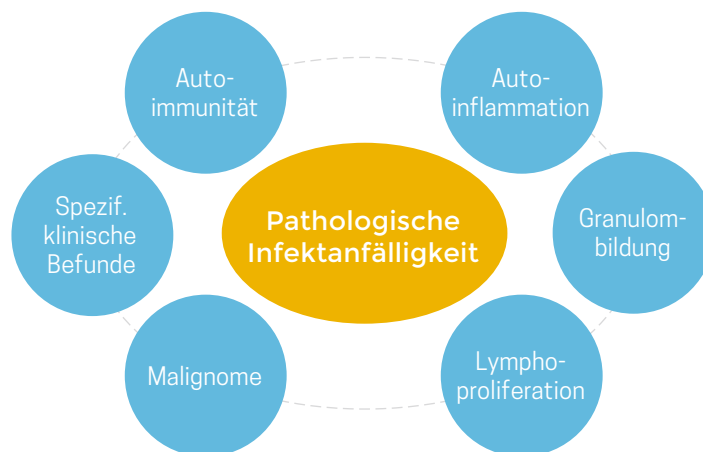
PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) - EIN THEMA FÜR HÄMATO-/ONKOLOGEN?

Prof. Dr. Volker Wahn, Dr. med. Karsten Franke

Primäre Immundefekte (PID) umfassen derzeit mehr als 300 meist monogene Erkrankungen. Im Vordergrund der klinischen Symptomatik betroffener Patienten steht die pathologische Infektanfälligkeit. Es gibt aber assoziierte Befunde, die das Krankheitsbild mit prägen können.

DIESE SIND IN DER FOLGENDEN ABBILDUNG 1 GROB SKIZZIERT:

»PID: MÖGLICHE ASSOZIIERTE BEFUNDE



DIE FOLGENDE TABELLE IST EINE HILFE, UM PHYSIOLOGISCHE UND PATHOLOGISCHE INFEKTANFÄLLIGKEIT VONEINANDER ZU UNTERSCHIEDEN:

»INFEKTANFÄLLIGKEIT

Eigenschaften der Infektion	Physiologische Infektanfälligkeit	Pathologische Infektanfälligkeit
Häufigkeit	Max. 8 Minorinfektionen im Kleinkindalter	>8 Minorinfektionen im Kleinkindalter und darüber hinaus
Schweregrad	Leicht, Minorinfektionen	Schwer, Majorinfektionen*
Verlauf	Akut	Chronisch, rezidivierend
Residuen	Nein	Ja
Rezidiv mit demselben Erreger	Nein	Ja
Opportunistische Infektion	Nein	Ja

* = Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Enzephalitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Viszeralabszesse, Empyem

BEI PATHOLOGISCHER INFEKTANFÄLLIGKEIT UNTERSCHIEDEN WIR DANN ZWEI FORMEN:

- Infektanfälligkeit für unterschiedliche Erreger (Bakterien, Mykobakterien, Viren, Pilze, Parasiten)
- Infektanfälligkeit selektiv nur für bestimmte Erreger
(z.B. Pneumokokken, Staphylokokken, atypische Mykobakterien, Candida, Herpes simplex, Epstein-Barr-Virus)

Die durchzuführende Diagnostik, möglichst bis hin zu einer genetischen Diagnose, richtet sich nach der klinischen Problematik. Es gibt aber auch Patienten, bei denen die Anamnese keine spezifischen Diagnosepfade nahelegt, und wo dann primär neue molekularbiologische Verfahren wie Whole Exome oder Genome Sequencing, oder aber das Next Generation Sequencing mit einem Panel genau definierter

Gene zum Einsatz kommen.

Einige Aspekte Primärer Immundefekte, die für internistische Hämato-/Onkologen von Interesse sind, werden in dieser kleinen Broschüre diskutiert. Auf Erkrankungen, die praktisch ausschließlich innerhalb der Pädiatrie diagnostiziert werden, wird nur orientierend eingegangen.

PID UND AUTOIMMUNITÄT

Es erscheint auf den ersten Blick paradox, dass PID mit Autoimmunität einhergehen können. Dennoch ist die Verbindung nicht selten. Im französischen PID-Register mit 2183 Patienten (Fischer, A. et. al., 2017) fanden sich autoimmunologische oder inflammatorische Erkrankungen bei 26% der Patienten. Im Vergleich zur Normalbevölkerung gaben die Autoren für PID-Patienten folgende Risiken an:

Erkrankungen	Risiko bei PID-Patienten erhöht
Autoimmunzytopenien	120-fach
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen bei Kindern	80-fach
Nicht-hämatologische Autoimmunerkrankungen	10-fach

Besonders häufig sind diese Manifestationen bei CVID und T-Zell-Defekten einschließlich der kombinierten B/T-Zell-Defekte. Sie tragen zu einer reduzierten Lebenserwartung bei.

PID UND HÄMATOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

Für den Hämato-/Onkologen stehen PID mit autoimmun-hämatologischen Erkrankungen quantitativ im Vordergrund. Daher wird auf diese hier genauer eingegangen. Giardino, G. et al. (2016) haben die Literatur in einem Review ausführlich daraufhin analysiert, welche autoimmunen Manifestationen bei welchen nicht-syndromalen und syndromalen Gendefekten auftreten. Viele der diskutierten PID werden fast ausschließlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet und werden daher in dieser Broschüre nicht weiter diskutiert.

Im internistischen Bereich ist die wichtigste Erkrankung der CVID (common variable immunodeficiency). Klinisch steht dabei fraglos die Neigung zu rezidivierenden, oft invasiven bakteriellen Infektionen insbesondere der oberen und unteren Atemwege (Pneumonien, Bronchiektasen) im Vordergrund.

Es treten aber auch spezifisch hämatologische oder onkologische Probleme auf, die zu einer Vorstellung beim Hämato-/Onkologen führen.

Eine Übersichtsarbeit von 2016 fasst verschiedene publizierte Daten zusammen (Azizi, G. et al., 2016). Danach ist bei CVID in 24% der Fälle mit einer ITP, in 15% der Fälle mit einer AIHA und in 4% der Fälle mit einer Autoimmunneutropenie (AIN) zu rechnen. Im französischen Register (Fischer, A. et al., 2017) finden sich ähnliche Häufigkeiten. Weitere autoimmunologische Komplikationen sind bei CVID möglich: Rheumatoide Arthritis 8%, SLE 3%, Sjögren-Syndrom 6%, Vitiligo 12%, Alopezie 2%, Autoimmunthyreoiditis 10% sowie einige weitere.

CVID: AUTOIMMUNALOPEZIE VOR UND NACH IGG-ERSATZTHERAPIE

Abb. 2:

Autoimmunalopezie bei einem jungen Mann mit CVID vor und nach IgG-Ersatztherapie



Der selektive IgA-Mangel ist zwar deutlich häufiger als ein CVID, klinisch aber wenig relevant.

Die Pathogenese, die zur Kombination von Autoimmunität und Immundefizienz führt, wird von den Autoren ausführlich diskutiert. Auf weitere Übersichten der letzten Jahre mit dieser Thematik sei verwiesen (Maglione, P.J./Van de Ven, A. A. und Warnatz, K., 2015).

ITP

Der bei Erwachsenen häufigste Immundefekt, bei dem es zu einer meist chronischen oder rezidivierenden ITP kommen kann, ist der CVID. Daran ist immer zu denken, wenn die ITP kombiniert mit einem erniedrigten IgG beobachtet wird. Zur Sicherung der Diagnose CVID muss dann gezeigt werden, dass mindestens zwei Ig-Isotypen, meist IgG und IgA, vermindert sind, und die Bildung spezifischer Antikörper, z. B. nach Impfungen (Tetanus, Pneumokokken), reduziert ist oder fehlt. Ergänzend kann diagnostisch hilfreich sein, dass die Anzahl der klassengewechselten Memory-B-Zellen (CD19+/CD27+/IgD-/IgM-) vermindert ist.

In einer Kohorte von 326 Patienten mit CVID (Wang, J. und Cunningham-Rundles, C., 2005) entwickelten 15 eine ITP (Altersmedian: 25 Jahre). Interessanterweise war bei mehr als 50% der Fälle die autoimmunhämatologische Komplikation vor Auftreten des Immundefekts aufgetreten. Es macht also Sinn, bei Patienten mit chronischer ITP, insbesondere wenn diese eine auffällige Infektneigung aufweisen, auch im Verlauf die Immunglobuline zu messen. Wird IgG therapeutisch eingesetzt, können erniedrigte Spiegel von IgA oder IgM auf einen humoralen Immundefekt hinweisen. Der CVID manifestierte sich nur in relativ wenigen Fällen schon im Kindesalter.

Therapeutisch wurden bei ITP/CVID versucht: orale Steroide, i.v. IgG, Anti-D, Danazol und Splenektomie, meist nach dem Prinzip von Trial und Error.

AUTOIMMUNHÄMOLYTISCHE ANÄMIE (AIHA)

In der erwähnten Kohorte (Wang, J., 2005) waren 9 Patienten mit einer AIHA. Bei dieser Gruppe war der Altersmedian mit 50 Jahren deutlich höher als bei der ITP.

Zur Therapie standen zur Verfügung: Transfusion von Ery-Konzentraten, orale Steroide und die Splenektomie.

EVANS-SYNDROM

Hierunter wird die Kombination aus ITP/AIHA verstanden. Innerhalb der erwähnten Kohorte traf diese Diagnose auf 11 Patienten zu. Der Altersmedian lag bei 25 Jahren. Therapeutisch wurden dieselben Therapiemaßnahmen verwendet, die auch bei ITP oder AIHA allein verwendet worden waren.

Erstaunlich war, dass insgesamt 8 der Patienten mit autoimmunhämatologischen Erkrankungen auch granulomatöse Komplikationen aufwiesen (s. u.). Offenbar lässt das dysregulierte Immunsystem mehrere Arten von Komplikationen zu.

AUTOIMMUNNEUTROPENIEN (AIN)

Relativ selten kann es im Rahmen eines CVID auch zu Autoimmunneutropenie kommen (Guffroy, A. et al., 2017, Fischer, A. et al., 2017). Wenn diese allerdings auftritt, ist mit einem klinisch schweren Verlauf zu rechnen. Ein Next Generation Sequencing mit 52 Kandidatengenen bei insgesamt 8 Patienten (Guffroy, A. et al., 2017) konnte keine monogene Basis für die Kombination CVID/AIN nachweisen.

NON-IMMUN NEUTROPENIEN/ AGRANULOZYTOSE

Die klassischen Formen genetisch bedingter Neutropenien (aktuell 24 verschiedene) manifestieren sich fast ausschließlich im frühen Kindesalter. Details finden sich in aktuellen Übersichtsarbeiten (z. B. Touw, I. P., 2015; Donadieu, J. et al., 2017). Klinisch stehen schwere Infektionen durch Bakterien und Pilze im Vordergrund, bemerkenswert ist aber auch das Risiko zur spontanen Leukämieentstehung.

Während die schweren kongenitalen Neutropenien wie der M. Kostmann internistische Hämatologen kaum interessieren dürften, gibt es einzelne Krankheitsbilder, die auch für diesen von Interesse sind, da diese in Einzelfällen auch bei Erwachsenen vorkommen können: Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita, GATA2-Defekt (MonoMAC), WHIM-Syndrom, Shwachman-Diamond-Syndrom oder die Knorpel-Haar-Hypoplasie können mit Knochenmarksversagen, aber auch mit Myelodysplasie oder Leukämie einhergehen (Erlacher, M. und Strahm, B., 2015). Abb. 3 zeigt die Nageldystrophie bei einer Variante der Dyskeratosis congenita (DC).

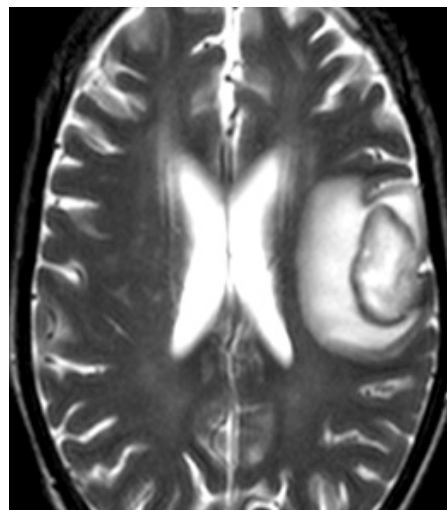
**DYSKERATOSIS CONGENITA:
NAGELDYSTROPHIE**

Abb. 3:
Nageldystrophie bei 18-jährigem Patienten mit DC. Genetische Mutation bei NOLA2.



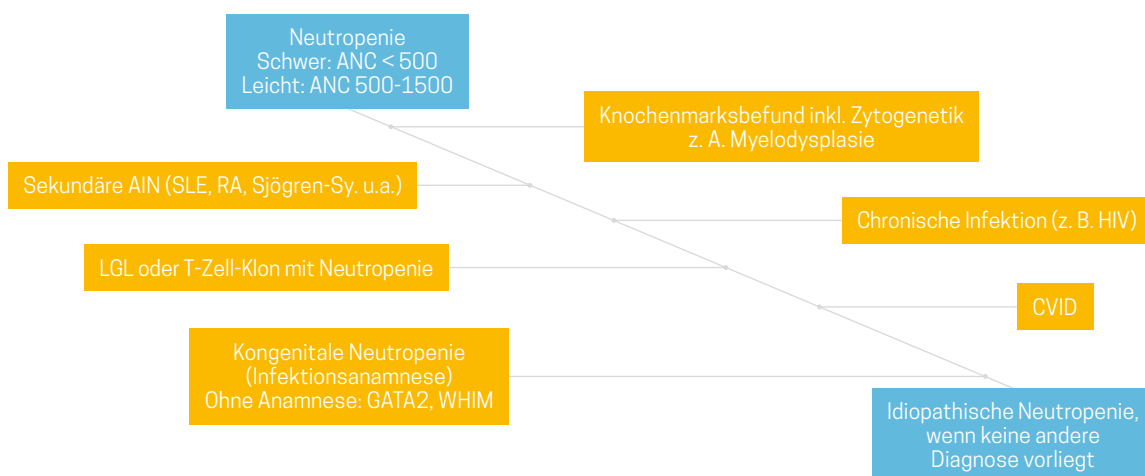
**DYSKERATOSIS CONGENITA:
HIRNABSZESS NACH ZAHNBEHANDLUNG**

Abb. 4:
Hirnabszess (S. intermedius) beim selben Patienten nach Zahnbehandlung ohne zusätzlichen Antibiotikaschutz. Klinisches Beispiel für die Einstufung als Immundefekt.



DONADIEU, J. ET AL. (2017) SCHLAGEN FÜR JUGENDLICHE/ERWACHSENE FOLGENDES DIAGNOSTISCHES VORGEHEN VOR (ABB. 4):

»NEUTROPENIE JUGENDLICHE/ERWACHSENE



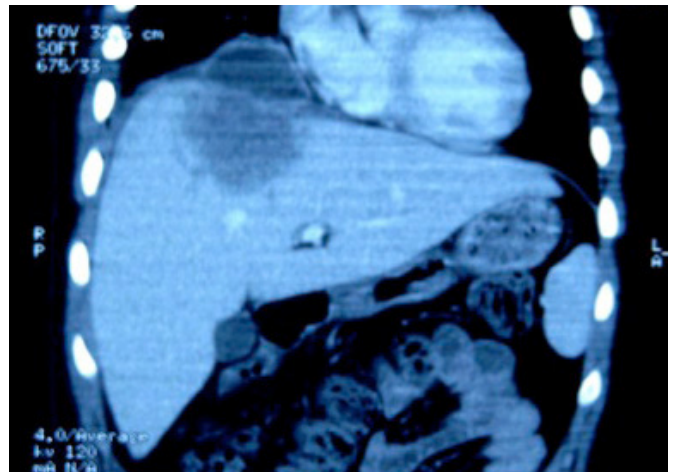
GRANULOZYTENFUNKTIONSDEFEKTE UND DOMINANT VERERBTES HYPER-IGE-SYNDROM

Bei diesen Gendefekten weist der typische Patient eine lange Anamnese mit rezidivierenden, meist bakteriellen Infektionen auf. Die Patienten können aber inzwischen auch mit konservativer Therapie das Erwachsenenalter erreichen, nicht nur durch Stammzelltransplantation. Aus diesem Grunde sollen ein paar typische klinische Befunde dargestellt werden:

CGD: ABSZESSE

Abb. 5:

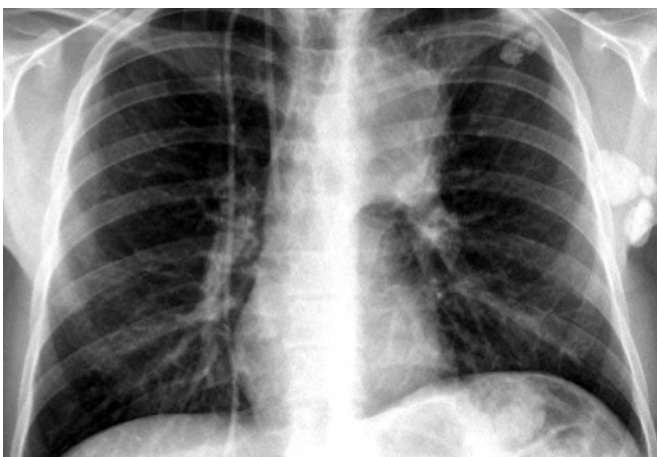
Abszesse in einem zervikalen Lymphknoten und in der Leber bei erwachsenen Patienten mit septischer Granulomatose (CGD, chronic granulomatous disease).



CGD: LUNGENASPERGILLOSE

Abb. 6:

Typische Komplikation bei X-chromosomaler septischer Granulomatose: Lungenaspergillose bei einem erwachsenen Patienten. In der linken Axilla alte verkalkte Lymphknoten nach BCGitis. Differenzialdiagnostisch ist hier immer auch an nicht-infektiöse pulmonale Granulome zu denken.



HYPER-IGE-SYNDROM

Abb. 7:

Typische grobe Facies nach multiplen Abszessen bei Hyper-IgE-Syndrom.



LYMPHOPROLIFERATION

ZERVIKALE LYMPHADENOPATHIE

Abb. 8:



Die Ätiologie dieser Lymphoproliferation ist sehr unterschiedlich. Neben Infektionen (bakteriell, mykobakteriell, parasitär, viral) sind maligne Lymphome (M. Hodgkin, NHL; EBV-induziert oder nicht) gängige Ursachen. Ein besonderes Phänomen im Zusammenhang mit Immundefekten sind aber benigne Lymphoproliferationen, die auch bei Jugendlichen oder Erwachsenen vorkommen können. Gratzinger, D. et al. (2017) fassen die Ergebnisse einer Konferenz von 2015 zusammen, bei der insgesamt 49 Fälle von PID/Lymphoproliferation diskutiert wurden. Die folgende Tabelle beschreibt die Diagnosen:

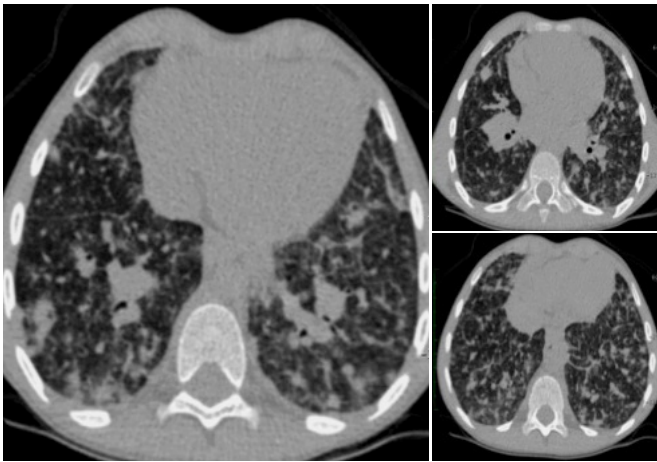
PID LYMPHOPROLIFERATION

Immudysregulation	Gestörte DNA-Reparatur	B-Zell-Defekte	Kombinierte B/T-Zell-Defekte
Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom	Ataxia teleangiectatica	CVID	DOCK8-Defekt
X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung	Nijmegen-Breakage-Syndrom	IgG-Subklassenmangel	Schwerer kombinierter Immundefekt
Chediak-Higashi-Syndrom	Bloom-Syndrom	APDS	CHARGE-Anomalie
RAS-assoziierte leukoproliferative Erkrankung	Kongenitaler Mismatch Reparaturdefekt	X-chromosomale Agammaglobulinämie (M. Bruton)	DiGeorge-Syndrom
FHL (Perforindefekt)		Hypomorphe RAG1-Mutation	Wiskott-Aldrich-Syndrom
			Down-Syndrom

Solche Lymphoproliferationen treten nicht nur in peripheren Lymphknoten, sondern auch in verschiedenen Organen auf.

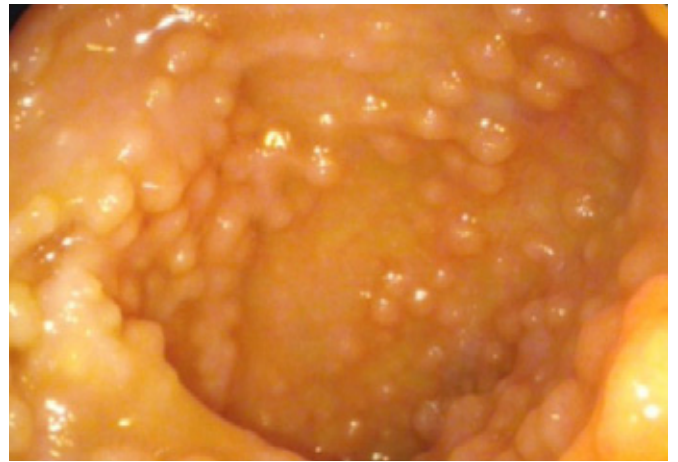
CVID: LYMPHOIDE INTERSTITIELLE PNEUMONIE

Abb. 9:
Die folgende Abb. 9 zeigt eine GLILD-Komplikation (granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease) bei einem Jugendlichen mit CVID.



CVID: NODULÄRE LYMPHATISCHE HYPERPLASIE

Abb. 10:
Hier wird die noduläre lymphatische Hyperplasie des Dünndarmes (Ileum) abgebildet, eine Proliferation der Peyer'schen Plaques als Teil des GALT (gut-associated lymphoid tissue). 50-jähriger Patient mit CVID.



Im Zusammenhang mit solchen Lymphoproliferationen sind zwei Fragen praxisrelevant:

1. Maligne oder nicht?
2. EBV-assoziiert oder nicht?

Zu diesen Fragen sei auf die aktuelle Übersicht von Shabani, M. et al. (2016) verwiesen. Auch später werden Lymphome noch einmal diskutiert.

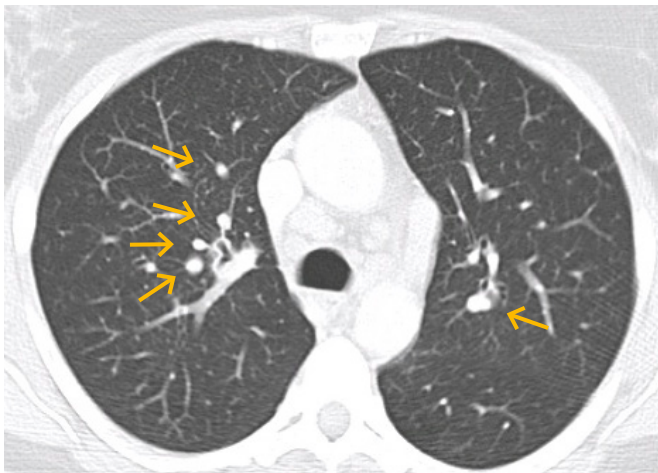
Kurz erwähnt sei auch die Tatsache, dass es z. B. bei CVID in Einzelfällen trotz des Mangels an Immunglobulinen und somit Fehlen des polyklonalen IgG zur Entwicklung einer MGUS oder eines Myeloms kommen kann. Daher sollten in gewissen Abständen Elektrophorese und Immunfixation überprüft werden.

GRANULOME

Klassische granulomatöse Erkrankungen wie die Sarkoidose oder der M. Crohn sind hinlänglich bekannt. Weniger bekannt ist, dass auch PID mit nicht-verkäsenden granulomatösen Komplikationen assoziiert sein können. Das gilt nicht nur für die septischen Granulomatosen, sondern auch für vorwiegend humorale Defekte (CVID) oder kombinierte B/T-Zell-Defekte mit hypomorphen Mutationen. Übersichten finden sich bei Timmermans, W. M. et al., 2016 und Shoimer, I. et al., 2016. Beispielhaft sei das Problem anhand eines Falles von CVID demonstriert.

CVID: SARCOID-LIKE DISEASE

Abb. 11:
HRCT einer 40-jährigen Patientin mit
Sarkoid-ähnlicher Erkrankung bei CVID.



HÄMOPHAGOZYTOSE (MAKROPHAGEN-AKTIVIERUNGSSYNDROME, MAS)

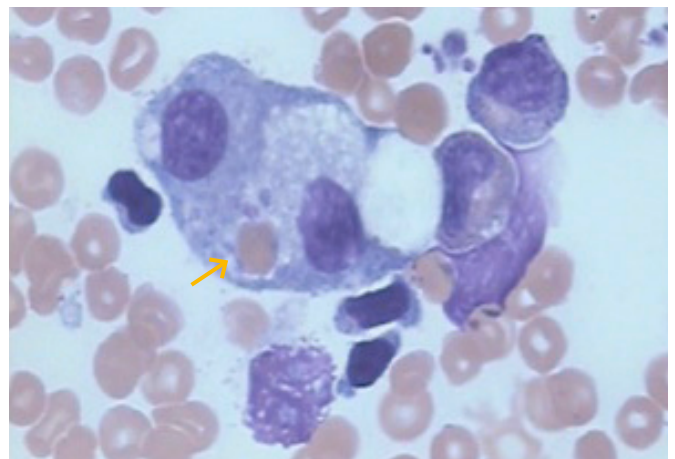
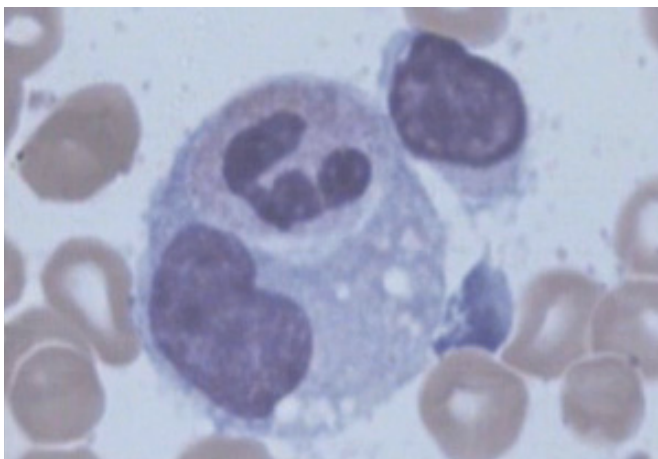
Bei abnormer Aktivierung von Makrophagen auf Basis unterschiedlicher Grunderkrankungen kann es zum MAS mit und ohne Hämophagozytose kommen. Bei Kindern sind oft Gendefekte zytotoxischer Zellen (CD8, Zellen, NK-Zellen)

verantwortlich, so dass dort von verschiedenen Formen der familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose gesprochen wird. Eine Übersicht haben Sepulveda und de Saint-Basile 2017 verfasst.

HÄMOPHAGOZYTOSE

Abb. 12:

Nukleo- und Erythrophagozytose im Knochenmark bei familiärer hämophagozytischer Histozytose.



Bei Erwachsenen sind solche Gendefekte nur bei Einzelfällen beschrieben. Meist kommt es zum MAS im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen oder Tumoren.

Zur Diagnosestellung eines MAS sollten fünf von acht Kriterien erfüllt sein:

- Fieber
- Splenomegalie
- Bizytopenie
 - Hb < 9 g/dl
 - Thrombozyten < 100000/ μ l
 - Neutrophile < 1000/ μ l
- Nüchtern-Hypertriglyceridämie > 265 mg/dl oder Hypofibrinogenämie < 150 mg/dl
- Hämophagozytose in Knochenmark, Milz, Leber oder Lymphknoten
- Erniedrigte oder fehlende NK-Zell-Funktion
- Ferritin > 500 μ g/l
- Erhöhtes lösliches CD25

Neben der genetischen Erkrankung bedarf es eines Triggers, der das MAS auslöst. Bei Kindern sind dies meist Virusinfektionen, insbesondere mit EBV.

IDIOPATHISCHE CD4-LYMPHOPENIE

Auch mit diesem Krankheitsbild kann der Hämato-/Onkologe gelegentlich konfrontiert werden. Yarmohammadi, H. und Cunningham-Rundles, C. (2017) geben dazu eine aktuelle Übersicht. Die Centers for Disease Control haben dafür folgende Definition erstellt:

1. CD4-Zellen dauerhaft $< 300/\mu\text{l}$ oder 20% der T-Zellen
2. Abwesenheit einer Infektion mit HIV oder HTLV I oder II
3. Abwesenheit anderer bekannter PID

IDIOPATHISCHE CD4-LYMPHOPENIE: VERRUCAE VULGARES

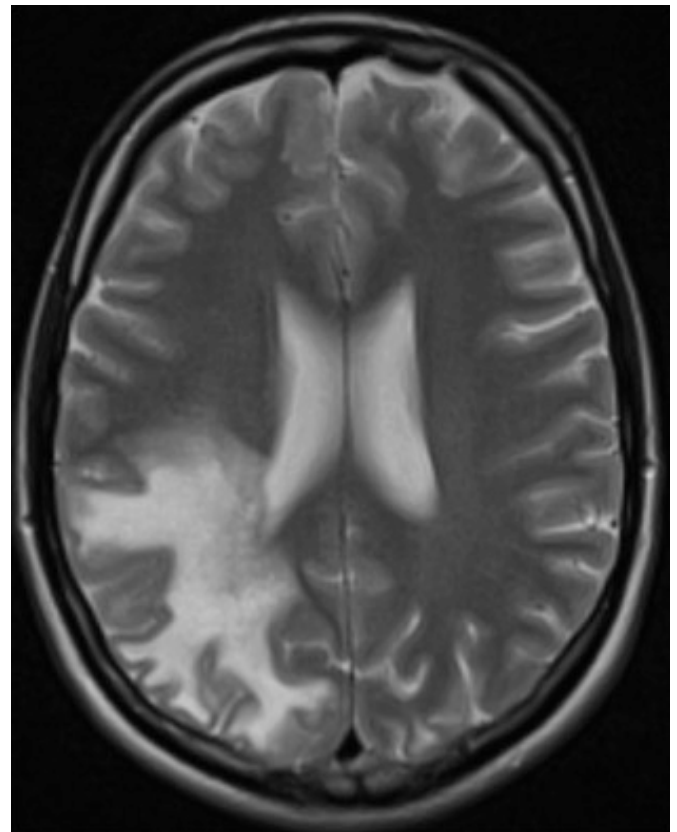
Abb. 13:
Ausgedehnte Verrucae vulgares bei idiopathischer CD4-Lymphopenie (CD4-Zellen dauerhaft $< 300/\mu\text{l}$)



Klinisches Hauptproblem betroffener Patienten ist die Neigung zu opportunistischen Infektionen (z. B. mit *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptococcus neoformans*, JC Viren). Daneben kann es zu Malignomen und Autoimmunität kommen. Fast immer sind Erwachsene betroffen. Optisch sei das Problem anhand einer HPV- sowie einer JCV-Infektion (John-Cunningham-Virus, PML = progressive multifokale Leukenzephalopathie) verdeutlicht:

IDIOPATHISCHE CD4-LYMPHOPENIE: JCV-INFEKTION (PML)

Abb. 14:
PML (JCV-Infektion bei knapp 40-jährigem Patienten mit idiopathischer CD4-Lymphopenie).



MALIGNE UND NICHT-MALIGNE TUMOREN BEI PID

Vom erhöhten Krebsrisiko betroffen sind sowohl Erwachsene wie auch Kinder, die Verteilung der Tumoren ist allerdings für diese Altersgruppen unterschiedlich.

Um zur Frage der Häufigkeit und des individuellen Risikos Anhaltspunkte zu erhalten, wurden in den USA vor Kurzem 3658 Patienten mit PID analysiert (Mayer, P. C. et al., 2017). Insgesamt war das Krebsrisiko auf 1,42 erhöht. Dieses erhöhte Risiko kam in erster Linie durch Lymphome zustande, während bei soliden Tumoren keine Erhöhung der

Tumorprävalenz zu verzeichnen war. Immundefekte, bei denen auch statistisch ein erhöhtes Krebsrisiko nachzuweisen war, waren CVID, Hypogammaglobulinämie, Wiskott-Aldrich-Syndrom und Ataxia teleangiectatica. Andere Veröffentlichungen konnten erhöhte Risiken auch bei der schweren kongenitalen Neutropenie (M. Kostmann, SCN), dem Nijmegen-Breakage-Syndrom oder anderen radiosensitiven Erkrankungen (DNA-Ligase-VI-Defekt, Bloom-Syndrom) registrieren. Zwei klinische Beispiele mögen das Problem optisch verdeutlichen.

CVID: MALIGNES LYMPHOM

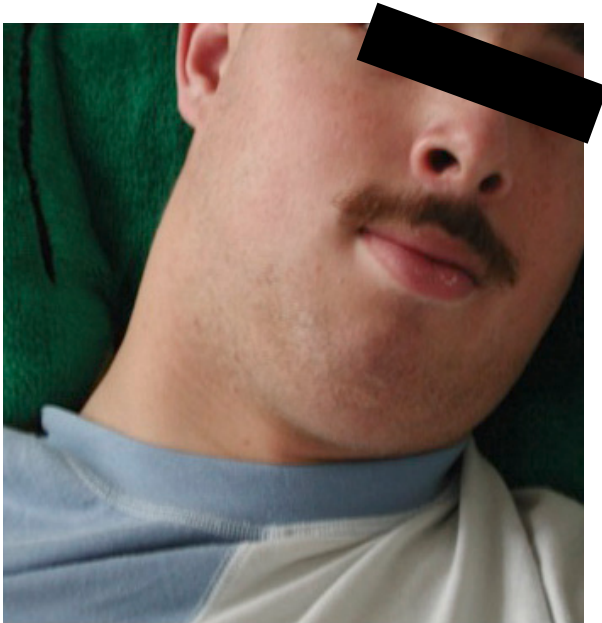
Abb. 15:
 Ausgeprägte Lymphoproliferation bei einem CVID-Patienten mit B-Zell-Lymphom.



Abb. 15 zeigt einen typischen radiologischen Befund (Röntgen p.a. und seitlich).

ATAXIA TELEANGIECTATICA: LK-METASTASE BEI SCHILDDRÜSENKARZINOM

Abb. 16:
25-jähriger Patient mit einseitiger zervikaler Lymphknotenvergrößerung.
Die Histologie zeigt eine Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms.

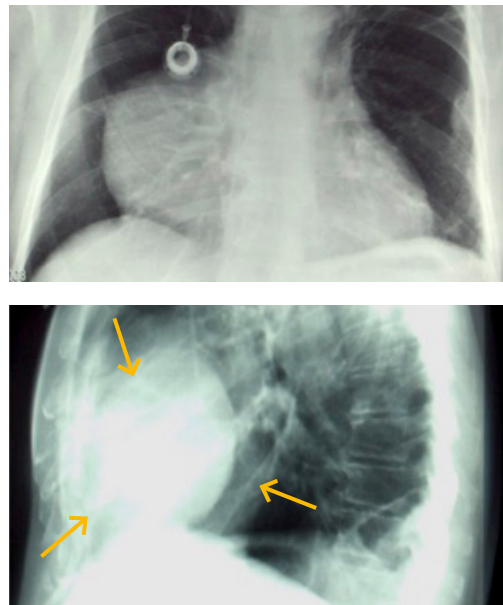


Bei den Lymphomen kommen sowohl M. Hodgkin wie auch Non-Hodgkin-Lymphome vor, pathogenetisch kann insbesondere das Epstein-Barr-Virus eine entscheidende Rolle spielen, des Weiteren auch HHV8 und CMV. Bei allen genetisch bedingten Störungen der EBV-Abwehr muss mit malignen Lymphoproliferationen gerechnet werden. Benigne Lymphoproliferationen müssen differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden.

Ein PID, der ausschließlich bei Erwachsenen zu beobachten ist, ist das Good-Syndrom (Kombination von einer Agammaglobulinämie mit einem meist nicht-malignen Thymom) mit einem Manifestationsalter in der Regel > 40 Jahre.

THYMOM BEI GOOD-SYNDROM

Abb. 17:
Röntgenaufnahme a.p. und seitlich bei einem ca. 50-jährigen Patienten mit Good-Syndrom.



THYMOM BEI GOOD-SYNDROM

Abb. 18:
HRCT bei einer weiteren knapp 40-jährigen Patientin mit Good-Syndrom.



FAZIT

Primäre Immundefekte werden zwar in erster Linie im Bereich der pädiatrischen Immunologie diagnostiziert und behandelt, einige kommen aber auch im internistischen Bereich vor und werden dann auch für Hämato-/Onkologen relevant. Diagnose und Therapie können in vielen Fällen nur interdisziplinär gemeinsam mit Immunologen optimiert werden. Daher: Werden Sie kostenfrei Mitglied im Ärztenetzwerk FIND-ID!

LITERATUR

- Azizi, G./Abolhassani, H./Asgardoon, M. H./Alinia, T./Yazdani, R./Mohammadi, J./Rezaei, N./Ochs, H. D./Aghamohammadi, A.: Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Feb;13(2):101-115
- Donadieu, J./Beaupain, B./Fenneteau, O./Bellanné-Chantelot, C.: Congenital neutropenia in the era of genomics: classification, diagnosis, and natural history. *Br J Haematol.* 2017 Sep 6;2-18
- Erlacher, M./Strahm, B.: Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan)Cytopenia in Childhood. *Front Pediatr.* 2015 Jul 13;3:64
- Fischer, A./Provot, J./Jais, J. P./Alcais, A./Mahlaoui, N./members of the CEREDIH French PID study group: Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Feb 10
- Giardino, G./Gallo, V./Prencipe, R./Gaudino, G./Romano, R./De Cataldis, M./Lorello, P./Palamaro, L./Di Giacomo, C./Capalbo, D./Cirillo, E./D'Assante, R./Pignata, C.: Unbalanced Immune System: Immunodeficiencies and Autoimmunity. *Front Pediatr.* 2016 Oct 6;4:107
- Guffroy, A./Mourot-Cottet, R./Gérard, L./Gies, V./Lagresle, C./Pouliet, A./Nitschké, P./Hanein, S./Bienvenu, B./Chanet, V./Donadieu, J./Gardembas, M./Karmochkine, M./Nove-Josserand, R./Martin, T./Poindron, V./Soulas-Sprauel, P./Rieux-Laucat, F./Fieschi, C./Oksenhendler, E., André-Maglione, P. J.: Autoimmune and Lymphoproliferative Complications of Common Variable Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Mar;16(3):19
- Mayor, P. C./Eng, K. H./Singel, K. L./Abrams, S. I./Odunsi, K./Moysich, K. B./Fuleihan, R./Garabedian, E./Lugar, P./Ochs, H. D./Bonilla, F. A./Buckley, R. H./Sullivan, K. E./Ballas, Z. K./Cunningham-Rundles, C./Segal, B. H.: Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun 9
- Shoimer, I./Wright, N./Haber, R. M.: Noninfectious Granulomas: A Sign of an Underlying Immunodeficiency? *J Cutan Med Surg.* 2016 May;20(3):259-62
- Schmutz, I./Korganow, A. S./DEFI study group: Neutropenia in Patients with Common Variable Immunodeficiency: a Rare Event Associated with Severe Outcome. *J Clin Immunol.* 2017 Aug 26
- Sepulveda, F. E./de Saint Basile, G.: Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol.* 2017 Aug 31;49:20-26
- Shabani, M./Nichols, K. E./Rezaei, N.: Primary immunodeficiencies associated with EBV-Induced lymphoproliferative disorders. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Dec;108:109-127
- Timmermans, W. M./van Laar, J. A./van Hagen, P. M./van Zelm, M.C.: Immunopathogenesis of granulomas in chronic autoinflammatory diseases. *Clin Transl Immunology.* 2016 Dec 16;5(12):e118
- Touw, I. P.: Game of clones: the genomic evolution of severe congenital neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015;2015:1-7
- Van de Ven, A. A./Warnatz, K.: The autoimmune conundrum in common variable immunodeficiency disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015 Dec;15(6):514-24
- Wang, J./Cunningham-Rundles, C.: Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun.* 2005 Aug;25(1):57-62.
- Yarmohammadi, H./Cunningham-Rundles, C.: Idiopathic CD4 lymphocytopenia: Pathogenesis, etiologies, clinical presentations and treatment strategies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017 Oct;119(4):374-378



VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

JETZT MITGLIED WERDEN
UND AUFNAHMEANTRAG
AUSFÜLLEN UNTER

www.find-id.net





**ALLES ZUM NETZWERK
FIND-ID FINDEN SIE UNTER**
www.find-id.net

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

TIPP: FIND-ID IST BEI DOCHECK AKTIV

Wir sind da. Für Sie. www.find-id.net

Immundefekt?

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
Web: www.find-id.net