

Immunologische Diagnostik bei Verdacht auf einen Immundefekt

Einleitung

Die Zahl molekulargenetisch aufgeklärter Immundefekte ist in den letzten Jahren stetig und jährlich um ca. 20 gestiegen und liegt aktuell bei >250 (1, 2). Aufgrund dieser Vielfalt und der hohen Kosten immunologischer und molekulargenetischer Diagnostik bleibt es notwendig, eine möglichst gezielte Diagnostik durchzuführen. Orientierende immunologische Basisuntersuchungen sind jedoch kostengünstig und schnell erhältlich. Bei dringendem Verdacht auf einen schweren Immundefekt sollte das weitere Vorgehen in Abhängigkeit von der Anamnese und den auffälligen Befunden dann gezielt erfolgen. Die Interpretation immunologischer Laborwerte sollte ausschließlich vor dem Hintergrund der Klinik erfolgen.

Wann ist immunologische Diagnostik indiziert?

Zur Abgrenzung einer pathologischen von einer physiologischen Infektionsanfälligkeit wurden von der Jeffrey Model Foundation (jmf.immundefekt.de) und der Europäischen Gesellschaft für Immundefekte (www.esid.org) Warnzeichen für Kinder und Erwachsene erarbeitet, die auf einen Immundefekt hinweisen können:

1. Eine **pathologische Infektanfälligkeit**, deren Symptome durch das Akronym „**ELVIS**“ zusammengefasst sind:

atypische, opportunistische **E**rreger,
 untypische **L**okalisation,
 chronischer **V**erlauf,
 ungewöhnliche **I**ntensität, und
 ungewöhnlich hohe **S**umme von Infektionen.

Atypische Erreger sind alle fakultativ pathogenen Erreger wie *Pneumocystis jirovecii*, rezidivierende Varizelleninfektionen, eine BCG-itis oder ein ungewöhnlich hartnäckiger Warzenbefall. Auch schwere invasive Infektionen wie eine Meningitis, eine septische Arthritis und eine Osteomyelitis sollten nach abgeklungener Infektion Anlass für eine gezielte Suche nach angeborenen oder erworbenen Immundefekten sein (3, 4).

2. Hinweise auf eine **Immundysregulation**, die unter dem Akronym „**GARFIELD**“ zusammengefasst werden:

Granulome
Autoimmunität
Rezidivierendes
Fieber, ungewöhnliche
Ekzeme
Lymphoproliferation, chronische
Darmentzündung

Bei Kindern sind ein Exanthem, ein Ekzem, eine Ichthyose, insbesondere vor dem Ende des zweiten Lebensmonats, oder eine neonatale Erythrodermie Hinweis auf einen Immundefekt. Auch inflammatorische Darmerkrankungen mit Beginn im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit verlangen eine immunologische Diagnostik (3, 4).

3. **Gedeihstörungen bei Kindern** sowie **Gewichtsverlust, verbunden mit Diarrhöe bei Erwachsenen**, primärer Minderwuchs, primäre Mikrozephalie, Haaranomalien, Zahnanomalien/persistierende Milchzähne, extrem trockene Haut bei deutlich/stark verminderter Schweißneigung, angeborene Herzfehler sowie Knochenbrüche bei Bagateltraumen (1-4).

4. Eine **auffällige Familienanamnese** (Konsanguinität, bekannte Immundefekte oder pathologische Infektanfälligkeit).

5. Auffällige Laborwerte: **Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie**.

Eine orientierende immunologische Basisdiagnostik sollte daher ein mikroskopisches Differentialblutbild, die Bestimmung der Immunglobulinhauptklassen (IgG, IgA, IgM, IgE) sowie von Impfantikörpern gegen Tetanustoxoid und ggf. gegen Pneumokokken umfassen.

Anstatt relativer sind die absoluten Zellzahlen der Erythrozyten, Thrombozyten, Gesamtleukozyten, Lymphozyten, Monozyten und Granulozyten (Neutrophile, Eosinophile) und ihre alterssent-



sprechenden Normwerte zu beachten. Eine Verminderung von zwei oder mehr Zellreihen ist Indikation für eine Knochenmarkspunktion (3). Bei der Beurteilung des mikroskopischen Differentialblutbildes ist die Morphologie, die Größe, die Kern-Plasma-Relation sowie die Anzahl und der Granulagehalt der neutrophilen Granulozyten sowie die Thrombozytenmorphologie (Wiskott-Aldrich-Syndrom) entscheidend. Eine Lymphopenie ist ein Leitbefund für einen durch einen T-Zell Defekt verursachten schweren kombinierten Immundefekt (severe combined immunodeficiency, SCID). Bei bestätigter Verminderung der neutrophilen Granulozyten unter 0,5 /nl liegt meist eine schwere angeborene Neutropenie vor (severe congenital neutropenia, SCN). Eine Eosinophilie ist häufig ein indirekter Hinweis auf einen primären Immundefekt (SCID, ein autosomal dominant vererbtes Hyper-IgE Syndrom, IPEX- und Wiskott-Aldrich Syndrom). Eine Eosinophilie mit Monozytose findet sich häufig bei schwerer kongenitaler Neutropenie. Der Nachweis spezifischer Antikörper stellt an sich schon eine physiologische Untersuchung dar, da mit diesen die Funktion

und das richtige Zusammenspiel von antigenpräsentierenden Zellen, T-Zellen und B-Zellen überprüft wird. Normale globale Immunglobulinspiegel sowie Impfantikörpertiter gegen Tetanus machen klassische SCIDs unwahrscheinlich. Allerdings muss bei entsprechender Klinik ein Immundefekt auch bei normaler immunologischer Basisdiagnostik weiter angenommen werden. In solchen Fällen sollte abhängig von der Anamnese und in Absprache mit einer Immundefektambulanz oder einem immunologischen Speziallabor eine erweiterte und gezielte Diagnostik geplant werden (siehe Abb. 1).

Weitere Informationen:
Prof. Dr. H. v. Bernuth
Dr. C. Meisel
Dr. U. Kölsch
Fachbereich Immunologie
Tel.: +49 (30) 40 50 26 475
immunologie@laborberlin.com



Bei Verdacht auf T-Zell-Defekte/ SCID:

- Lymphozyten-Oberflächenmarker, T-Zell-Rezeptor-Vβ-Profil
- Lymphozytentransformationstest
- Adenosindesaminase, Purinnukleosidphosphorylase

Bei Verdacht auf Granulozytenfunktionsdefekte

- Granulozytenfunktionstest (Phagoburst)
- Oberflächenmarker CD18 und CD15s auf Granulozyten
- Toll-like-Rezeptor-Funktionstests

Bei Verdacht auf B-Zell-Defekte

- IgG-Subklassen (erst ab 4. Lebensjahr), CVID-B-Zell-Reifung
- weitere Impfantikörper gegen Diphtherie, HiB, Pneumokokken (wenn nicht mit Konjugatimpfstoff geimpft)
- ggf. Isohämagglutinine

Bei Verdacht auf Komplementdefekte

- CH50
- AH50

Abb. 1: Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf einen Immundefekt

Das Wichtigste auf einen Blick

- Eine pathologische Infektanfälligkeit, charakterisiert durch Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS), ist ein Leitsymptom für primäre und sekundäre Immundefekte.
- Trotz fehlender Infektanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen (GARFIELD: Granulome, Autoimmunität, Rez. Fieber, Ekzeme, Lymphoproliferation, Darmentzündungen).
- Die immunologische Basisdiagnostik beinhaltet ein mikroskopisches Differentialblutbild sowie die Bestimmung von Immunglobulinhauptklassen und 1-2 Impfantikörpern.

Literatur

- 1) Al-Herz et al, Frontiers Immunology 2014
- 2) Bousfiha et al, J. Clin Immunol (2015) 35:727-738
- 3) Farmand et al, AWMF-Leitlinie Klin Padiatr. (2011) 223(6):378-85
- 4) Kölsch, von Bernuth, Päd. Praxis 2011

Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert
Redaktion: Prof. H. v. Bernuth, Dr. C. Meisel, Dr. U. Kölsch
Veröffentlicht: Berlin, 08. Juli 2016