

Primäre Immundefekte: Antikörpermangel-erkrankungen in der Pneumologie

G. Evers, M. Thrull, H. Wittkowski, L. H. Schmidt, M. Mohr



Unter dem Sammelbegriff der primären Immundefekte (PID) werden Erkrankungen zusammengefasst, die durch eine fehlende oder unzureichende Immunantwort auf schädliche Einflüsse wie Krankheitserreger gekennzeichnet sind; sie können sich jedoch auch über eine Immundysregulation manifestieren. Es ist eine herausfordernde Aufgabe des Pneumologen, bei Erkrankungen der Atmungsorgane den Immundefekt als prädisponierende Systemerkrankung zu erkennen.

Einleitung

Unter dem Überbegriff „Immunsystem“ werden die komplexe Funktion und Regulation von unterschiedlichen körpereigenen Strukturen zur Abwehr von Krankheitserregern einerseits sowie als Reparaturmechanismen an pathologisch verändertem körpereigenem Gewebe andererseits zusammengefasst. Immundefekte bezeichnen dabei einen quantitativen oder qualitativen Defekt einzelner oder mehrerer Komponenten des Immunsystems, z. B. der Immunglobuline oder Komplementfaktoren.

Demgegenüber stehen Dysfunktionen, die sich aus einer fehlgeleiteten Funktion dieser Komponenten ergeben. Die Fehlfunktionen umfassen u. a. pathologische Antworten auf primär nichtpathogene Substanzen oder Antigene, wie bei allergischen Reaktionen, sowie die pathologischen Immunreaktionen auf eigentlich gesundes körpereigenes Gewebe, wie bei Autoimmunerkrankungen, und die dysfunktionelle Aktivierung von Immunreaktionen im Rahmen von Autoinflammation.

Unter dem Sammelbegriff der primären Immundefekte (PID) werden insbesondere Erkrankungen, die sich durch eine fehlende oder unzureichende Immunantwort auf schädliche Einflüsse, wie insbesondere auf Krankheitserreger, kennzeichnen, zusammengefasst, sie können sich jedoch auch zusätzlich oder ausschließlich über eine Immundysregulation manifestieren. Etwa die Hälfte aller PID werden nicht in der frühen Kindheit, sondern nach dem 20. Lebensjahr erstdiagnostiziert. Sowohl die infektiologischen Komplikationen als auch Begleiterkrankungen und Folgeerkrankungen betreffen häufig unmittelbar das Fachgebiet der Pneumologie.

HINTERGRUND

Grundlegende Strukturen des Immunsystems

Die primäre Aufgabe des Immunsystems ist der Schutz des Organismus vor Krankheitserregern wie Bakterien, Pilzen, Viren oder Parasiten. Dementsprechend prädisponieren Mangelzustände oder Fehlfunktionen zu Infektneigungen, die dem Pneumologen auf vielfältige Weise, z. B. als Pneumonien oder Folgezustände wie Bronchiektasen, begegnen können.

In diesem Kontext sei angemerkt, dass es nicht das klassische Krankheitsbild oder den klassischen Erreger bei Immundefekten gibt. Vielmehr sollte auf relevante klinische Angaben wie rezidivierende (insbesondere antibiotikapflichtige) Infekte oder gehäuftes Auftreten von Bronchitiden bei Nie-Rauchern geachtet werden.

In Bezug auf die Adaptionfähigkeit differenziert man zwischen angeborenen und erworbenen Funktionen. Die angeborenen Funktionen („innate immunity“) umfassen z. B. die Haut- und Schleimhautbarriere und die Fähigkeit zur Phagozytose sowie eine Reihe von Eiweißmolekülen, wie insbesondere die Faktoren des Komplementsystems und z. B. auch das α_1 -Antitrypsin.

Als erworbenes oder adaptives Immunsystem bezeichnet man demgegenüber Funktionen des Immunsystems, die über zelluläre Abwehrmechanismen in der Lage sind, ein immunologisches Gedächtnis aufzubauen, und vor allem im Zusammenhang mit T- und B-Lymphozyten stehen. In ► **Tab. 1** werden spezifische Funktionen und die Normwerte der Immunglobulinklassen und Subklassen beim Erwachsenen zusammengefasst.

► **Tab. 1** Immunglobulinklassen mit Konzentrationsangaben für Erwachsene und physiologische Funktion (modifiziert nach [22]).

Immunglobulin		Normwert	Funktion
Klasse	Subklasse		
A	–	0,7–3,8 g/l	immunologischer Schleimhautschutz
M	–	0,4–2,8 g/l	Antikörper der frühen erworbenen Immunantwort
G	–	7–16 g/l	Antikörper der späten erworbenen Immunantwort (Bildung nach Klassenwechsel)
	1	2,8–8,0 g/l	Antikörper gegen virale und bakterielle Antigene
	2	1,15–5,70 g/l	Antikörper gegen kapseltragende Bakterien (z. B. Pneumokokken)
	3	0,24–1,25 g/l	Antikörper gegen Viren der Herpesfamilie und Hepatitis B, Korynebakterien
	4	0,05–1,25 g/l	Antikörper u. a. gegen Filarien (sonstige Funktionen weitestgehend unbekannt)
E	–	bis 0,24 g/l	Antikörper gegen Parasiten
D	–	bis 0,4 g/l	stimuliert Basophile und Mastzellen

Im Gegensatz zum angeborenen Immunsystem ist das erworbene Immunsystem lernfähig, was ein wesentlicher Grund dafür ist, dass mit zunehmendem Kontakt zu Krankheitserregern die Infektanfälligkeit abnimmt. Impfungen und/oder durchgemachte Kinderkrankheiten sind Musterbeispiele für die Lernfähigkeit des adaptiven Immunsystems. Physiologisch steckt hinter diesem Lernprozess insbesondere die Bildung von spezifischen Antikörpern nach einem Antigenkontakt.

Ein gutes Beispiel sind die Polysaccharid-Impfungen (PCV) gegen Pneumokokkeninfektionen. Die Impfstoffe enthalten komplexe Eiweiße der Pneumokokkenpolysaccharidkapsel. Nach der Impfung befinden sich diese im Blut und kommen in Kontakt mit antigenpräsentierenden Zellen. Diese erkennen die Eiweißstrukturen als nicht körpereigen. Über Zellinteraktionen erfolgt letztendlich in Plasmazellen die Bildung von Antikörpern gegenüber der initial erkannten Eiweißstruktur, und hierüber wird in der Folge Immunität gegenüber dem Erreger erzeugt. Die Antikörper-produzierenden Zellen persistieren im Blut und können bei erneutem Kontakt mit dem Antigen eine Reinfektion verhindern.

Die PCV-induzierten Antikörper gehören zur Subklasse IgG2 und haben eine Halbwertszeit von ca. 3 Wochen. Um dauerhaften Schutz zu gewährleisten, müssen sie kontinuierlich nachgebildet werden. Hierfür persistieren sogenannte Gedächtniszellen („Memory-B-Zellen“), die sich bei erneutem Antigenkontakt in Plasmazellen umwandeln können und dann Antikörper produzieren. Insbesondere für die Diagnosedefinition eines CVID ist ein Mangel an diesen Memory-B-Zellen ein Kriterium.

Leitsymptome primärer Immundefekte

Die klinischen Manifestationen primärer Immundefekte sind heterogen, und nicht selten wird die Erstdiagnose erst nach längerer Latenzzeit gestellt [1, 2]. Häufigstes Leitsymptom sind rezidivierende Atemwegsinfektionen und ein schlechtes Ansprechen auf eine antibiotische Therapie. Mittel- bis langfristig entwickelt ein großer Teil dieser Patienten Defektzustände (z. B. Bronchiektasien) [2, 3].

Bronchiektasien können, neben der unzureichenden intrinsischen Immunabwehr und der Möglichkeit der Selektion resistenter Erreger, wesentlicher Grund für das beschriebene schlechte Ansprechen auf die antibiotische Therapie sein. Störungen der Immunregulation – Autoimmunität und Autoinflammation – sind sowohl in Verbindung mit einer erhöhten Infektneigung als auch isoliert mit PID assoziiert. So tritt z. B. die granulomatöse lymphomatoide interstitielle Lungenerkrankung (GLILD) als häufigstes Phänomen der Immundysregulation bei ca. 15% der Patienten mit Antikörpermangelkrankungen auf.

Im Weiteren manifestieren sich auch seltene interstitielle Lungenerkrankungen gehäuft bei Patienten mit Immundefekten, hier insbesondere die lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) [2–4]. Neben den genannten gutartigen Erkrankungen besteht auch ein deutlich erhöhtes Malignomrisiko, insbesondere für Malignome des oberen Gastrointestinaltrakts sowie für Lymphomkrankungen. Eine mögliche pulmonale Manifestation wäre hier das Marginalzonenlymphom der Atemwege, das sog. Bronchus Associated Lymphoid Tissue Lymphoma (BALT-Lymphom) [4].

Leitsymptome und diagnostischer Algorithmus zur „Diagnostik von primären Immundefekten“ sind in der S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und weiteren pädiatrischen Fachverbänden (September 2011) zusammengefasst [5].

Epidemiologie

Derzeit sind mehr als 300 verschiedene primäre Immundefekte definiert [6]. Ein großer Teil dieser Immundefekte wird bereits im frühen Kindesalter diagnostiziert. Die heterogene Gruppe der Antikörpermangelkrankungen (Primary Antibody Disorders, PAD) fasst die häufigsten Immundefekte zusammen und weist einen zweiten Altersgipfel nach dem 20. Lebensjahr auf [1].

Die wichtigsten definierten primären Antikörpermangelkrankungen sind der „variable Immundefekt“ (Common Variable Immunodeficiency Disorder, CVID) mit einer Prävalenz von 1:25 000 und der Immunglobulin-G-Subklassendefekt mit IgA-Mangel sowie der isolierte Immunglobulinsubklassenmangel (zusammen ca. 1:10 000). Deutlich häufiger sind der isolierte IgA-Mangel mit einer Prävalenz von 1:600 und der isolierte IgM-Mangel mit einer Prävalenz von ca. 1:2000, wobei hier bisher noch keine sichere Datenbasis erhoben wurde [7, 8]. Insbesondere beim IgA-Mangel ist die Abgrenzung zwischen klinisch relevantem Immundefekt und einer subklinischen Normwertabweichung häufig schwierig. Wichtig ist in diesem Kollektiv, dass ein IgG-Subklassenmangel sicher ausgeschlossen wird.

Neben den Antikörpermangelkrankungen stellen Defekte des Komplementsystems die zweithäufigste Gruppe aller im Erwachsenenalter diagnostizierten Immundefekte dar [9].

Warnzeichen und Diagnoselatenz

Definierte Warnzeichen von PID zielen auf die Infektneigung oder die Immundysregulation ab. Die S3-Leitlinie nennt hier die Akronyme „ELVIS“ für die infektiologischen Warnzeichen und „GARFIELD“ für Zeichen der Immundysregulation [5]:

- Erreger → ungewöhnliche Erreger?
- Lokalisation → ungewöhnliche Infektmanifestation?
- Verlauf → zögerliches Ansprechen auf die Therapie?
- Intensität → mehr als zwei ungewöhnlich schwere Infekte?
- Summe → mehr als viermal pro Jahr antibiotische Therapie? Mehr als zwei Pneumonien in drei Jahren?
- Granulome
- Autoimmunität
- Rezidivierendes Fieber

- Ekzeme
- Lymphoproliferation
- Darmentzündung

Bei Auftreten dieser Warnzeichen sollte eine gezielte Diagnostik im Hinblick auf einen möglichen Immundefekt veranlasst werden. Bedauerlicherweise zeigt sich im Alltag, dass eine Vielzahl von Patienten ein oder mehrere Warnzeichen zeigt, ohne dass eine entsprechende Diagnostik eingeleitet wird. Das deutsche PID-Register ermittelte z. B. eine mediane Diagnoselatenz von ca. 3–4 Jahren für die CVID-Patienten [1].

In unserem eigenen Kollektiv findet sich eine mittlere Latenz von 12,5 Jahren [2]. Einige der Patienten berichten nahezu monatlich und kumulativ mehr als 100-mal antibiotische Therapien verordnet bekommen zu haben, wobei zu erwarten ist, dass eine Dunkelziffer an Betroffenen ohne gesicherte Diagnose verstirbt. Aufgrund der familiären Häufung gelten auch Familienmitglieder von Betroffenen immer als potenziell betroffene Immundefektpatienten [5].

Die Leitlinie hebt hervor, dass auch ohne eine deutliche Infektneigung ein Immundefekt vorliegen kann, der sich dann in der Regel klinisch in erster Linie über Zeichen der Immundysregulation manifestiert [5]. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass nach unserer Einschätzung z. B. jeder Patient mit der Diagnose einer Sarkoidose auf das Vorliegen eines CVID hin untersucht werden sollte (s. Fallbeispiel 1).

ÜBERBLICK

PID-Manifestationen, die das Fachgebiet der Pneumologie betreffen

- Infektionen:
 - Pneumonien (insbesondere auch seltene Erreger: CMV, PJP, atypische Mykobakterien, Mykosen)
 - Infektexazerbationen
- Folgezustände rezidivierender Infektionen:
 - chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
 - Bronchiektasien
- diffuse Lungenparenchymerkrankungen und Lymphadenopathien:
 - granulomatöse lymphomatoide interstitielle Lungenerkrankungen (GLILD)
 - kryptogen organisierende Pneumonie (COP)
- thorakale Malignome:
 - niedrigmaligne Lymphome

Merke

Bei Patienten mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen sollte frühzeitig das Vorliegen einer Antikörpermangelkrankung abgeklärt werden.

Diagnostik und PID-Definitionen

Liegt ein Verdachtsfall für einen PID vor, sollte eine strukturierte Diagnostik eingeleitet werden. Hierfür bietet sich z. B. das folgende Stufenschema an (modifiziert nach [5]):

- 1. Stufe:
 - Anamnese und körperliche Untersuchung
 - Blutbild und Differenzialblutbild
 - Entzündungszeichen (CRP, BSG) mit Frage nach Immundysregulation
 - Eiweißelektrophorese mit Immundefixation und quantitativem Immunglobulinstatus (IgA, IgM, IgG, IgE)
- 2. Stufe:
 - Immunglobulinsubklassen (IgG-Subklassen)
 - zellulärer Immunstatus (Lymphozyten-Subpopulationen)
 - Impfantikörper (Tetanus und Diphtherie)
 - Impfantwort auf Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff
 - Komplementuntersuchungen (CH50, C3, C4)
- 3. Stufe:
 - ggf. erweiterter zellulärer Immunstatus (CD27-Switch-Memory-B-Zellen)
 - T-zelluläre Funktion (Proliferation)
 - ggf. Neutrophilen-Funktionstest (Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen, Phagozytose, CD62L-Shedding)
 - ggf. humangenetische Untersuchungen
 - Sonstiges

Insbesondere für Nichtimmunologen hat die European Society of Immunodeficiency (ESID) zuletzt 2011 eine umfassende Empfehlung zur Diagnostik von Patienten herausgegeben. Hier wird in Abhängigkeit vom Symptombild des Patienten eine differenzierte diagnostische Empfehlung gegeben [12]. In ca. 20% der CVID-Fälle lässt sich ein ursächlicher primärer Gendefekt nachweisen. In etwa 9% der Fälle finden sich auch zusätzlich betroffene Patienten. Der mit 10% häufigste Gendefekt ist eine Mutation des Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor (TACI) [13].

In Abhängigkeit von der erfolgten strukturierten Diagnostik empfiehlt die ESID die Verwendung einheitlicher Kriterien zur definitiven diagnostischen Klassifikation der Immundefekte [11]. In Einzelfällen lässt sich dennoch immer noch keine definitive Zuordnung treffen. In diesen Fällen kann eine Zuordnung zur sog. Gruppe

„unklassifizierter Antikörpermangel“ oder auch „unklassifizierter Immundefekte“ erfolgen [12].

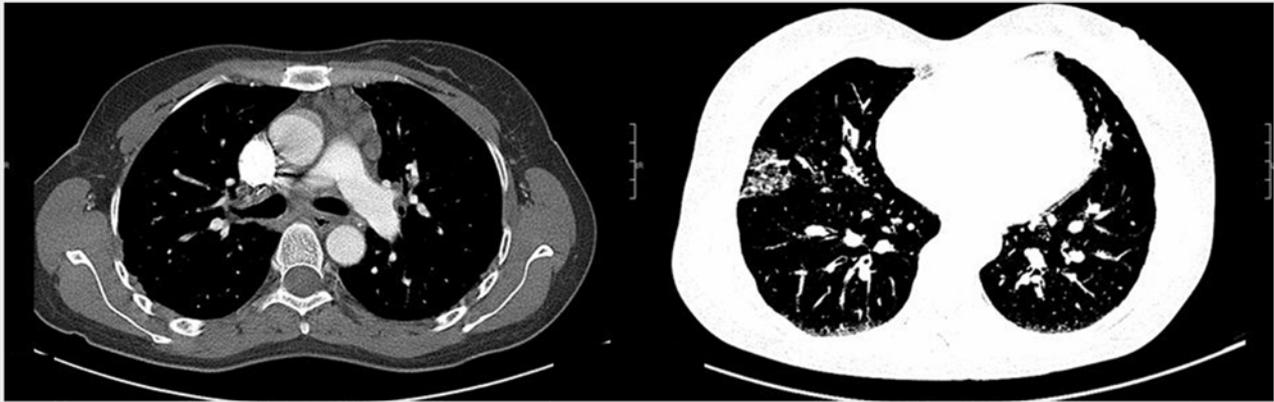
Von großer Bedeutung ist an dieser Stelle die Abgrenzung zu sekundären Immundefekten und damit die systematische Erkennung möglicher primärer Ursachen eines Immundefekts. Dies umfasst insbesondere die ausführliche Medikamentenanamnese. Wichtig ist zudem, dass keineswegs nur Immunsuppressiva zu verminderten Gammaglobulin-Werten führen können, sondern auch eine Vielzahl weiterer Präparate wie z. B. Carbamazepin. Schwere Grunderkrankungen, die zu einer Hypogammaglobulinämie führen können, sind insbesondere maligne hämatologische Erkrankungen, Infektionserkrankungen, wie EBV, CMV und HIV, sowie Erkrankungen, die zu einem erhöhten Eiweißverlust führen können [9].

Im Folgenden sind die häufigsten, klinisch relevanten, definierbaren primären Antikörpermangelkrankungen aufgeführt.

Variabler Immundefekt (CVID)

Unter CVID wird eine heterogene Gruppe von Antikörpermangelkrankungen zusammengefasst, die folgende, von der ESID definierte Kriterien erfüllt:

- klinisch (ein Kriterium erforderlich):
 - erhöhte Infektneigung
 - Autoimmunerkrankung
 - granulomatöse Erkrankung
 - polyklonale Lymphoproliferation unklarer Genese
 - betroffenes Familienmitglied
- laboranalytisch (alle Kriterien erforderlich):
 - Verminderung des Gesamt-IgG und des IgA mit oder ohne Verminderung des IgM (mindestens 2× gemessen; <2 SD unter altersgenormtem Wert)
 - eines der folgenden Kriterien:
 - verminderte Impfantwort (fehlender Impfschutz trotz Impfung und oder fehlende Isohämagglutinine)
 - Verminderung der CD27 + Switch-Memory-B-Zellen <70% des Normwerts
 - sekundäre Ursachen einer Hypogammaglobulinämie sind ausgeschlossen
 - Diagnosestellung nach dem 4. Lebensjahr
 - Ausschluss eines schwergradigen T-Zell-Defekts:
 - CD4 + Lymphozyten/ μ l: 2 – 6 Jahre <300; 6 – 12 Jahre <250, >12 Jahre <200
 - % naive CD4: 2 – 6 Jahre <25%, 6 – 16 Jahre <20%, >16 Jahre <10%
 - fehlende T-Zell-Proliferation



► **Abb. 1** CT-Diagnostik zu Fallbeispiel 1.

Granulomatöse lymphomatoide interstitielle Lungenerkrankungen (GLILD)

Die Differenzialdiagnose granulomatöser Erkrankungen ist sehr breit und umfasst aus dem pneumologischen Fachgebiet insbesondere infektiöse Erkrankungen wie die Tuberkulose sowie Erkrankungen mit Immundysregulation wie die Sarkoidose. Die Sarkoidose kann mit einem sehr heterogenen Erscheinungsbild einhergehen und gilt als Ausschlussdiagnose, bei der das Bild epitheloidzelliger Granulome ohne nachgewiesene infektiöse Erkrankung oder immunologische Erkrankung oder berufsbedingte Erkrankung, wie etwa der Berylliose, vorliegt [23]. Patienten mit humoralen Immundefekten weisen zu ca. 15% das Bild einer granulomatösen Lungenerkrankung auf, welches nicht primär von einer Sarkoidose zu unterscheiden ist. Das Vorliegen nichtnekrotisierender granulomatöser Veränderungen mit oder ohne polyklonale lymphozytäre Infiltrate im Kontext mit humoralen Immundefekten wird als GLILD beschrieben.

Merke

- Wenige Patienten mit selektivem IgA-Mangel entwickeln erst im Verlauf das Vollbild eines CVID [7].
- Epitheloidzellige granulomatöse Entzündungen können Hinweis auf eine Antikörpermangel-erkrankung sein.
- Die immunsuppressive Therapie der GLILD sollte auch bei Patienten mit Immundefekt nie vernachlässigt werden (► **Abb. 3**).

Immundefekt, COPD und α_1 -Antitrypsin-Mangel

Rezidivierende Exazerbationen sind in der Krankengeschichte von COPD-Patienten das prognostisch führende Problem. Eine Reduktion der Exazerbationsfrequenz muss daher immer übergeordnetes Ziel in der Therapie von COPD-Patienten sein. Das wichtigste Warnzeichen eines PID, das häufige Auftreten antibiotikapflichtiger Atemwegsinfektionen, ist in diesem Patientenkollektiv über die Atemwegserkrankung gut erklärt, dennoch stellt auch hier ein Antikörpermangel einen zusätzlichen Risikofaktor dar. So haben McCullagh et al. in einem Kollektiv von 41 COPD-Patienten mit häufigen Exazerbationen acht Patienten mit CVID identifizieren können [13]. In unserem Kollektiv mit 68 PID-Patienten finden sich zwei Personen, die zusätzlich zu ihrem primären Antikörpermangel auch noch einen homozygoten α_1 -AT-Mangel (Typ ZZ) aufweisen [2].

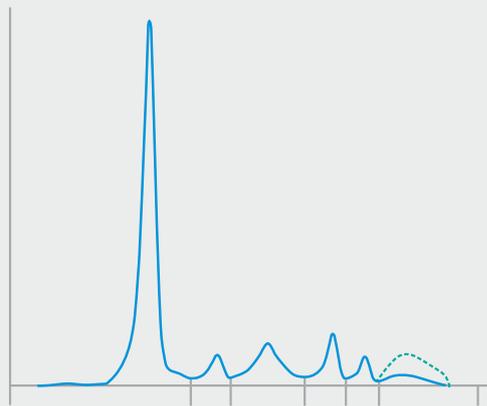
Merke

Auch bei Patienten mit bekannter Atemwegserkrankung, die rezidivierende Exazerbationen eigentlich erklärt, sollte ein möglicher Immundefekt in Betracht gezogen werden.

Thymusneoplasie und Hypogammaglobulinämie – Good-Syndrom

Die Assoziation von Hypogammaglobulinämie und Thymom wurde erstmal 1954 diagnostiziert und wird nach dem Erstbeschreiber als „Good-Syndrom“ benannt. Die pathophysiologischen Ursachen der Erkrankung sind bisher unbekannt. Neben bakteriellen Erkrankungen treten auch gehäuft virale Infektionen, insbesondere CMV-Erkrankungen, auf. Das Good-Syndrom ist bisher ausschließlich bei Erwachsenen beschrieben worden [17, 18].

FALLBEISPIEL 1



Gesamtweiß: 6
Albumin/Globulin: 1,35

Fraktion	%	g/dL
Albumin	62,3	3,7
Alpha 1	6,0	0,4
Alpha 2	14,2	0,9
Beta 1	8,4	0,5
Beta 2	4,4	0,3
Gamma	4,7	0,3

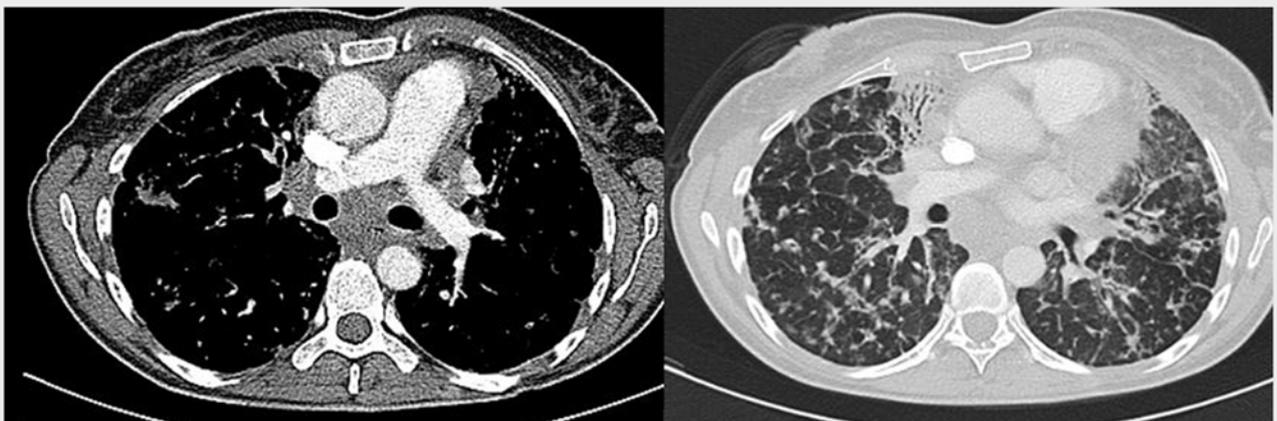
► **Abb. 2** Eiweißelektrophorese zu Fallbeispiel 1. Eine deutliche Verminderung der Gamma-Fraktion fällt auf (gepunktete Linie: Normalverlauf).

CVID und GLILD

Eine 37-jährige Patientin stellt sich erstmalig in der Notaufnahme mit dem klinischen und projektionsradiografischen Bild einer Mittellapp-pneumonie vor. Anamnestisch war es in den zurückliegenden Jahren regelmäßig zu Infekten der oberen und unteren Atemwege, sowie rezidivierenden Otitiden gekommen. Fünf Jahre zuvor sei extern darüber hinaus eine Sarkoidose diagnostiziert worden (histologische Sicherung nicht erfolgt). Die damals ebenfalls durchgeführte quantitative Immunglobulinanalyse hatte den Befund eines selektiven IgA-Mangels erbracht. IgG-Subklassen waren nicht untersucht worden.

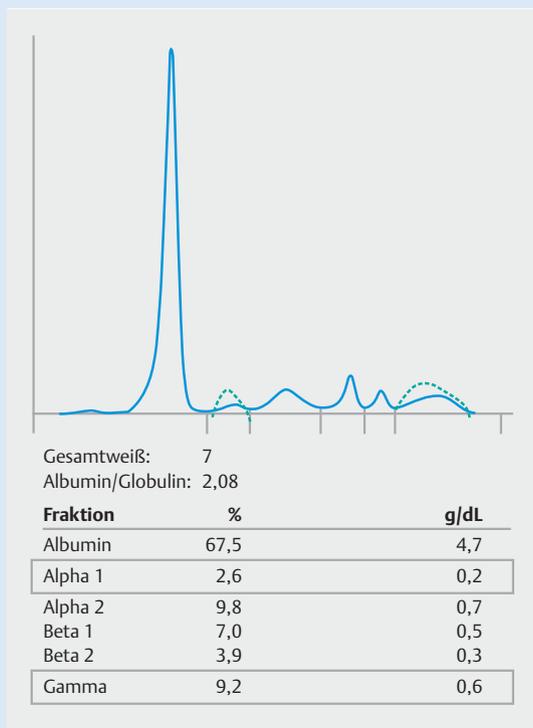
Bei einem CRB-65-Index von 0 wird die Patientin nach Verordnung einer oralen antibiotischen Therapie zunächst entlassen. Ein Termin zur erneuten Vorstellung in der pneumologischen Ambulanz wird vereinbart. Bei Wiedervorstellung zeigt sich eine rückläufige Pneumonie-Symptomatik mit jedoch weiterhin persistierendem Husten. Die weitere Diagnostik mit Thorax-CT, Bronchoskopie und transbronchialer Biopsie ergab das Bild einer epitheloidzelligen granulomatösen Entzündung (► **Abb. 1**). Quantitativ zeigten sich nun alle Immunglobulinklassen hochgradig erniedrigt (► **Abb. 2**). Nach Pneumokokken-Impfung ließ sich keine spezifische Antikörperbildung gegenüber Polysaccharid-Impfstoff nachweisen.

Unter der Annahme eines CVID mit assoziierter granulomatöser Entzündung, die bei ca. 15% der CVID-Patienten koinzident auftritt, wird eine Immunglobulinsubstitution initiiert (Vier-Wochen-Turnus), worunter die Infekthäufigkeit deutlich rückläufig ist. Die granulomatöse Lungenerkrankung wurde parallel zur Immunglobulinsubstitution immunsuppressiv behandelt (Kortikosteroide systemisch).



► **Abb. 3** Unbehandelte GLILD bei einer 39-jährigen CVID-Patientin in der Bildgebung. CT Thorax: Mit freundlicher Genehmigung der Klinikum Region Hannover GmbH Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Chefarzt Dr. med Rosenthal).

FALLBEISPIEL 2



► **Abb. 4** Eiweißselektrophorese zu Fallbeispiel 2. Eine deutliche Verminderung der Alpha 1- und der Gamma-Fraktion fällt auf (gepunktete Linie: Normalverlauf).

PID und α_1 -AT1-Mangel

Es handelt sich um einen 26-jährigen Nie-Raucher, bei dem nach der Geburt im Verlauf einer Hepatopathie-Diagnostik ein α_1 -AT-Mangel diagnostiziert wurde. Im Rahmen der Abklärung rezidivierender, antibiotikapflichtiger Atemwegsinfektionen (ca. 6 Infekte pro Jahr) fand sich bis auf eine bronchiale Hyperreagibilität keine manifeste Lungenerkrankung, jedoch zeigte sich in der Eiweißselektrophorese (► **Abb. 4**) neben dem bekannten Mangel an Proteinen der α -Fraktion auch ein Mangel an Gammaglobulinen. Daraufhin kontrollierten wir den kompletten Immunglobulinstatus. Es fand sich eine leichte Hypogammaglobulinämie von 665 mg/dl, aufgeschlüsselt als Mangel an den IgG-Subtypen (IgG₂: 0,21 mg/ml; IgG₄: 0 mg/ml), an IgM (23 mg/dl) sowie an IgA (50 mg/dl).

Im klinischen Verlauf wurde noch keine α_1 -AT-Substitution eingeleitet, wohingegen aufgrund des vorliegenden zusätzlichen Immundefekts eine Immunglobulinsubstitution empfohlen wurde, da nach unserer Einschätzung eine hohe Gefahr schwerer respiratorischer Infekte besteht, die wieder aufgrund des α_1 -AT-Mangels ein erhöhtes Morbiditätsrisiko mit sich bringen.

Zusammenfassend ist vor dem Hintergrund sich potenziell gegenseitig verstärkender negativer Folgen diese Koinzidenz als sicherlich schwerwiegend zu beurteilen. Neben der zeitnahen Erkennung des gleichzeitigen Vorliegens beider Erkrankungen müssen potenzielle Spätfolgen durch eine entsprechende Prophylaxe, engmaschige Verlaufskontrollen sowie optimale Therapiestrategien unbedingt verhindert werden.

In Anbetracht eines weiteren Patienten mit einem homozygoten α_1 -AT-Mangel (Typ ZZ) in unserem Patientenkollektiv sollte für diese Koinzidenz eine entsprechende Sensibilisierung der behandelnden Pneumologen vorliegen.

Merke

Bei Patienten mit Thymusneoplasie sollte eine mögliche Hypogammaglobulinämie abgeklärt werden, auch wenn die Assoziation mit einem humoralen Immundefekt (Good-Syndrom) nur selten vorkommt.

Bronchus-assoziiertes Marginalzonenlymphom („BALT-Lymphom“)

Extranodale Marginalzonenlymphome der Lunge werden synonym als Bronchus-assoziierte Lymphome (BALT-Lymphome) bezeichnet, stellen aber keine eigene Entität dar. Sie zählen zu den indolenten Lymphomen, und die Prognose ist günstig. Pathophysiologisch spielen chronische Entzündungsprozesse mit Aktivierung von lymphatischem Gewebe eine Rolle bei der Entstehung [21]. Die Abgrenzung von der beim CVID häufig auftretenden lymphomatoiden interstitiellen Pneumonie (LIP) gelingt nur durch den Nachweis von Monoklonalität der B-Lymphozyten. Erschwerend ist, dass insbesondere die LIP ursächlich für die Entstehung eines BALT-Lymphoms sein kann. Änderungen der

Krankheitscharakteristika bei Patienten mit CVID und LIP, z. B. eine zunehmende Gasaustauschstörung, zunehmender Bedarf an Immunsuppression oder eine neu aufgetretene B-Symptomatik, sollten daher immer bis zur Histologiegewinnung abgeklärt werden.

Merke

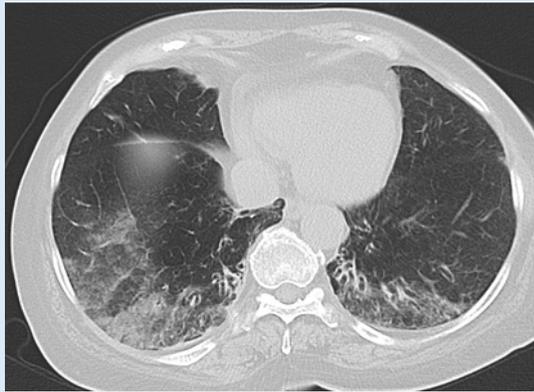
– Patienten mit Antikörpermangelkrankungen haben auch ein erhöhtes Malignomrisiko. Wichtige Tumorentitäten sind hier Magenkarzinome und maligne Lymphome.

– Neu aufgetretene Lymphknotenschwellungen sollten histologisch abgeklärt werden.

Immunglobulinsubklassenmangel mit/ohne IgA-Mangel

Gegenüber dem CVID wird der selektive Mangel an IgG-Subklassen mit oder ohne IgA-Mangel abgegrenzt. Die Infektneigung bei Patienten mit einem selektiven Subklassenmangel kann ähnlich relevant sein wie bei Patienten mit CVID, ist jedoch meist weniger ausge-

FALLBEISPIEL 3



► **Abb. 5** Bildgebung zu Fallbeispiel 3: Bronchiektasien und Milchglasinfiltrate bei Erstdiagnose eines Good-Syndroms. CT Thorax: Mit freundlicher Genehmigung des Instituts für Klinische Radiologie der Medizinischen Fakultät und des Universitätsklinikums Münster (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Walter Heindel).

Good-Syndrom

Eine 63-jährige Patientin stellte sich 2008 zur Abklärung rezidivierender Atemwegsinfekte zuletzt ohne Ansprechen auf eine antibiotische Therapie in unserer Ambulanz vor. In der Krankengeschichte war bei der Patientin fünf Jahre zuvor ein medulläres Thymom extirpiert worden. Funktionell bestand eine leichtgradige Obstruktion und eine respiratorische Insuffizienz Typ 1. Die Bildgebung zeigt ausgeprägte chronische Veränderungen mit Zeichen eines Emphysems sowie Bronchiektasien (► **Abb. 5**). Zudem sind deutliche Milchglasinfiltrate erkennbar. Die Bronchiallavage konnte den Nachweis von CMV erbringen. Nach spezifischer Therapie kam es zu einer deutlichen Besserung des klinischen Zustands und des Gasaustausches. Die Immundefektdiagnostik erbrachte einen hochgradigen Mangel an IgG₂ und IgG₄ sowie an IgA und IgM, zudem einen Helferzellmangel (200/μl) und ein nahezu komplettes Fehlen von B-Lymphozyten (1/μl). Im Verlauf hat sich die Patientin unter regelmäßiger Immunglobulinsubstitution zunächst stabilisiert. Aufgrund einer letztendlich therapierefraktären Enteritis (Norovirus-Dauerausseider) sowie trotz adäquater Therapie und Dauerprophylaxe wiederholter CMV-Reaktivierungen verstarb die Patientin zwei Jahre nach Erstdiagnose des Immundefekts.

FALLBEISPIEL 4

CVID und BALT-Lymphom

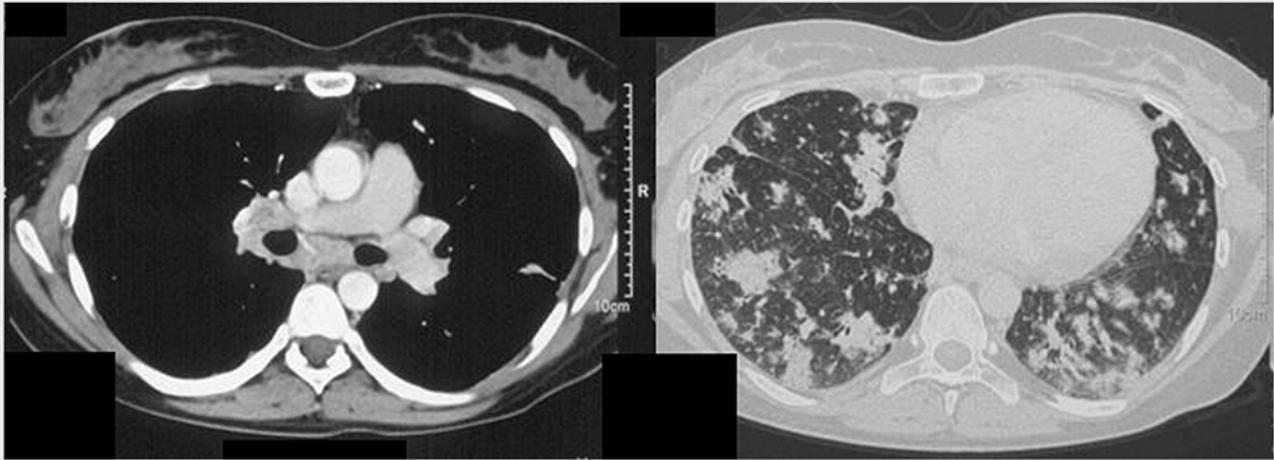
Eine 52-jährige CVID-Patientin, bei der seit 1986 eine Immunglobulinersatztherapie durchgeführt wurde, erhielt 1991 zur Abklärung einer neu aufgetretenen restriktiven Ventilationsstörung eine Thorax-CT. Bei hier geäußertem Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung erfolgte eine histologische Gewebesicherung durch eine VATS-Keilresektion. Bei Nachweis einer lymphomatoiden interstitiellen Pneumonie wurden Kortikosteroide appliziert, mit einem zunächst guten Therapieansprechen.

2001 präsentierte sich die Patientin erneut klinisch mit Dyspnoe und einer B-Symptomatik. Darüber hinaus fanden sich im CT eine ausgeprägte mediastinale Lymphadenopathie sowie knotige Infiltrate (► **Abb. 6**). Es erfolgte eine erneute VATS-Keilresektion mit Nachweis einer Infiltration durch eine monoklonale B-Zellpopulation im Sinne eines „Bronchus-assoziierten niedrigmalignen Lymphoms“ (BALT-Lymphom). Unter Therapie mit dem gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Rituximab kam es zu einer langfristigen Remission.

FALLBEISPIEL 5

Eine 19-jährige Patientin hat unmittelbar nach Beginn einer Ausbildung zur Erzieherin, bei zuvor normaler Infektfrequenz, eine ausgeprägte Infektneigung entwickelt. Über Wochen ist nahezu durchgängig eine antibiotische Therapie notwendig. Es bestehen Husten und Auswurf und eine therapierefraktäre obstruktive Ventilationsstörung. Eine Thorax-CT drei Monate nach Beginn der Ausbildung lässt gering ausgeprägte Bronchiektasien erkennen. Der Schweißtest und die PCD-Diagnostik sind unauffällig. Die quantitativen Immunglobuline ergeben einen IgA-Wert unterhalb des Messbereichs bei normalem IgM und einem IgG im unteren Grenzbereich. Die Untersuchung der Im-

munglobulin-G-Subklassen ergibt einen Mangel an IgG₂ und IgG₄. Die Patientin zeigt keinen Impftiteranstieg nach Impfung mit Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoff. Die Diagnose eines IgG₂- und IgG₄-Subklassenmangels mit IgA-Mangel wird gestellt und entsprechend den Leitlinienempfehlungen eine Immunglobulinersatztherapie eingeleitet. Die Infektneigung normalisiert sich weitgehend, sodass die Patientin nach zwölf Monaten die Therapie selbstständig beendet. Anschließend tritt nach kurzer Zeit ein schwerer Infekt der oberen Atemwege auf. Neben der antibiotischen Therapie und der immunglobulinersatztherapie werden operative HNO-ärztliche Maßnahmen notwendig.



► **Abb. 6** CVID und BALT-Lymphom.

prägt. Bei manifester Infektneigung sollte auch hier eine Immunglobulinersatztherapie erwogen werden.

Merke

- Auch eine hohe berufliche Exposition gegenüber Infektzubringern, als mögliche Erklärung einer Infektneigung, sollte nicht dazu führen, die Diagnostik eines möglichen Immundefekts zu versäumen.
- Der kombinierte oder isolierte Mangel an Immunglobulin-G-Subklassen 1, 2 und 3 kann klinisch vergleichbar zum CVID verlaufen.
- Der selektive Mangel der Subklasse IgG₄ gilt als in der Regel nicht relevant.

ÜBERSICHT

Isolierter Immunglobulin-G-Subklassen-Defekt

Kriterien (alle erforderlich):

- Infektionen (häufig oder schwere bakterielle)
- normales IgA, IgG und IgM
- wiederholter Nachweis eines Mangels von einer oder mehreren Immunglobulinsubklassen
- T-Zell-Defekt ausgeschlossen

IgA-Mangel mit IgG-Subklassen-Mangel

Kriterien (alle erforderlich):

- Infektionen (häufig oder schwere bakterielle)
- fehlendes IgA bei normalem IgG und IgM
- wiederholter Nachweis eines Mangels von einer oder mehreren Immunglobulinsubklassen

Therapie

Die Immunglobulinsubstitutionstherapie und die antibiotische Therapie, ggf. auch die prophylaktische dauerhafte Antibiose sowie in einigen Fällen die immunsuppressive Behandlung der Immundysregulation stellen die Säulen des therapeutischen Managements von Patienten mit Antikörpermangelkrankungen dar. Zur Orientierung steht hier parallel zur Leitlinie für die „Diagnostik primärer Immundefekte“ die S3-Leitlinie für die „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“ zur Verfügung [15].

Die Immunglobulinsubstitution ist im Wesentlichen indiziert bei Patienten, die die gesicherte Diagnose eines CVID oder eines Immunglobulinsubklassenmangels aufweisen und bei denen eine pathologische Infektanfälligkeit vorliegt. Für die Therapie steht eine Vielzahl von plasmatisch gewonnenen Immunglobulinkonzentraten verschiedener Hersteller zur Verfügung, die intravenös oder subkutan appliziert werden [15]. Die intramuskuläre Gabe gilt als obsolet. Orientierend sollte die Startdosis um 500 mg/kg KG/Monat liegen. Der klassische Applikationsweg ist die intravenöse Gabe in drei- bis vierwöchigen Abständen. Die Halbwertszeit liegt bei ca. drei Wochen, und der Talspiegel sollte hierbei laut Leitlinie bei >400 mg/dl liegen [15]. In der Praxis bewähren sich allerdings höhere Zielspiegel von >700 mg/dl. Es ist zu erwarten und auch erwiesen, dass höhere Substitutionsdosen zu höheren Plasmaspiegeln führen und dass höhere Plasmaspiegel zu einer reduzierten Häufigkeit von Pneumonien führen. In diesem Zusammenhang konnten Orange et al. zeigen, dass die Pneumonierate bei einem Talspiegel von 500 mg/dl fünffach höher liegt als bei 1000 mg/dl [16]. Dementsprechend sollte bei einem unzureichenden

klinischen Erfolg der Zielspiegel entsprechend angepasst und angehoben werden.

Wichtigste Nebenwirkungen der Substitutionstherapie sind anaphylaktische Reaktionen, Kopfschmerzen, hämolytische Reaktionen durch Isoagglutinine sowie die Volumenbelastung und in seltenen Fällen eine Nierenschädigung. Neben der intravenösen Immunglobulintherapie ist die subkutane Therapie ein seit Jahren etabliertes Verfahren. Hierbei wird die Immunglobulinlösung in geringer Menge ca. ein- bis dreimal pro Woche gegeben. Die Applikation erfolgt in der Regel über eine Pumpe mit einer Laufzeit von ein bis zwei Stunden und einem Volumen von 10–50 ml. Die Applikation erfolgt, nach entsprechender Schulung, selbstständig als Heimtherapie. Im Unterschied zur i. v.-Gabe zeigt sich eine bessere Verträglichkeit, insbesondere durch ausbleibende systemische Reaktionen. Die Wirkung ist nach einer aktuellen Metaanalyse auch in Hinblick auf die Häufigkeit schwerer Infektionen der intravenösen Therapie überlegen [19]. Seit 2015 ist zudem ein s. c.-Präparat auf dem Markt, welches die Gabe der kompletten Monatsdosis mit einem Volumen von bis zu 500 ml in einer Sitzung erlaubt. Hier wird eine bessere subkutane Verteilung durch eine vorausgehende s. c.-Gabe von Hyaluronidase erreicht. Letztendlich ist die optimale Therapie immer als Individuallösung unter Berücksichtigung von Lebensumständen und Compliance zu wählen.

Prognose

Unter den Patienten mit primärem Antikörpermangel stellen die CVID-Patienten die größte Gruppe dar. Insbesondere für diese Gruppe stehen Daten zum Langzeitüberleben zur Verfügung. Die umfassendste Langzeitbeobachtung hierzu kommt von Cunningham-Rundles et al. aus New York. In einer retrospektiven Analyse wurde die Lebenserwartung von 473 Patienten über bis zu 40 Jahre untersucht. In diesem Kollektiv war die Lebenserwartung um ca. 30 % im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert. Interessanterweise traten als häufigste Todesursache nicht infektiöse, sondern nichtinfektiöse Komplikationen auf. Dies drückt aus, dass bei diagnostiziertem CVID die Immunglobulintherapie das Risiko tödlich verlaufender Infektionen deutlich verringert. Chronische Lungenerkrankungen stellen von allen möglichen Komplikationen neben malignen Erkrankungen die häufigste Todesursache dar [4,20]. Dies unterstreicht eindrucksvoll die Bedeutung und den Stellenwert der Pneumologie für dieses Patientenkollektiv.

Merke

Der Verlust der pulmonalen Reserve bei chronischen Lungenerkrankungen sowie maligne Erkrankungen stellen prognostisch ein höheres Risiko für PID-Patienten dar als die auftretenden Infektionen.

KERNAUSSAGEN

- Rezidivierende Infekte sowie Zeichen der Autoimmunität und Immundysregulation sind typische Leitsymptome von Antikörpermangelkrankungen.
- Der Immundefekt als übergeordnete Systemerkrankung wird häufig über viele Jahre übersehen.
- Die Substitution von plasmatisch gewonnenen Immunglobulinkonzentraten stellt die Therapie der Wahl bei klinisch relevanten Antikörpermangelkrankungen dar.
- Derzeit sind über 300 definierte Immundefekte beschrieben. Die größte Gruppe im Erwachsenenalter sind die Antikörpermangelkrankungen.
- Klinische Bilder, die mit einem PID einhergehen, betreffen häufig die Lunge, daher sollten insbesondere Pneumologen immer auch die Möglichkeit eines Immundefekts differenzialdiagnostisch in Betracht ziehen.

Interessenkonflikte

Michael Mohr hat Honorare für Vorträge und Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen von folgenden Firmen bekommen: Fa. Behring; Fa. Octapharm. Helmut Wittkowski hat Honorare für Vorträge und Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen von folgenden Firmen bekommen: Fa. Shire; Fa. Behring; Fa. Octapharma; Fa. Novartis. Lars Henning Schmidt hat Unterstützung für die Teilnahme an Kongressen von folgenden Firmen bekommen: Fa. Behring.

Über die Autoren



Michael Thrull

2011–2017 Studium der Humanmedizin an der WWU Münster, 2014–2016 studentische Hilfskraft und Doktorand im pneumologischen Funktionsbereich am Universitätsklinikum Münster. Im November 2017 Beginn der

Weiterbildung zum Facharzt für Radiologie an der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie, Klinikum Gütersloh.



Georg Evers

Dr. med., 2005–2011 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 2012–2018 Facharzt Ausbildung Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie.



Lars Henning Schmidt

PD Dr. med., 2001–2007 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2008–2014 Facharzt Ausbildung Innere Medizin mit Schwerpunkt Pneumologie. 2014–2017 Facharzt Ausbildung Innere

Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie. Seit Juli 2016 Oberarzt an der Uniklinik Münster. Schwerpunkte: thorakale Onkologie, interstitielle Lungenerkrankungen.



Helmut Wittkowski

PD Dr. med., 1996–2003 Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. 2003–2010 Facharztweiterbildung Pädiatrie. Seit 2013 Oberarzt der Klinik für pädiatrische Rheumatologie und Immu-

nologie, Universitätsklinikum Münster. Schwerpunkte: angeborene Immundefekte, Autoinflammation.



Michael Mohr

PD Dr. med., 1990–1996 Studium der Humanmedizin an der FU Berlin. 1997–2004 Facharzt Ausbildung Innere Medizin im Klinikum Benjamin Franklin, FU Berlin, und am Universitätsklinikum Münster. 2004–2014 Facharzt-

ausbildung für Pneumologie sowie Hämatologie und Onkologie. Seit Juli 2008 Oberarzt an der Uniklinik Münster. Schwerpunkte: Immundefekte, pulmonale Hypertonie, interventionelle Pneumologie.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Michael Mohr
Medizinische Klinik und Poliklinik A
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus A1
48149 Münster
E-Mail: michael.mohr@ukmuenster.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist PD Dr. Michael Mohr, Münster.

Literatur

- [1] Gathmann B, Goldacker S, Klima M et al. The German national registry for primary immunodeficiencies (PID). *Clin Exp Immunol* 2013; 173: 372–380
- [2] Thrull M, Bröckling S, Schliemann C et al. Diagnostic latency and pulmonary morbidity in adult patients with primary immunodeficiency (PID): A single center experience. *Eur Respir J* 2015; 46: OA2906. doi:10.1183/13993003.congress-2015.OA2906
- [3] Prasse A, Kayser G, Warnatz K et al. Common variable immunodeficiency-associated granulomatous and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2013; 19: 503–509
- [4] Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119: 1650–1657
- [5] Ehl S, Schultze I (Koordination) S2k-Leitlinie: Diagnostik von primären Immundefekten. AWMF-Register-Nr. 027/050
- [6] Aziz Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015; 35: 727–738
- [7] Hammarström L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225–231
- [8] Louis AG, Gupta S. Primary Selective IgM deficiency: An ignored immunodeficiency. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 46: 104–111
- [9] Gathmann B, Grimbacher B et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006–2008. *Clin Exp Immunol* 2009; 157 (Suppl. 01): 3–11
- [10] European Society for Immunodeficiencies (ESID). Differential diagnosis of hypogammaglobulinemia. Im Internet: <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria> (zuletzt aufgerufen am 27. 12. 2018)
- [11] European Society for Immunodeficiencies (ESID). Diagnostic criteria PID. Im Internet: <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria> (zuletzt aufgerufen am 27. 12. 2018)
- [12] De Vries E, in collaboration with European Society for Immunodeficiencies (ESID) members. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin Exp Immunol* 2012; 167: 108–119
- [13] Sathkumara HD, De Silva NR, Handunnetti S et al. Genetics of common variable immunodeficiency: role of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor. *Int J Immunogenet* 2015; 42 : 239–253
- [14] McCullagh BN, Comellas AP, Ballas ZK et al. Antibody deficiency in patients with frequent exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *PLoS one* 2017; 12: e0172437
- [15] Krudewig N, Niehues T (Koordination). S3-Leitlinie: Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen. AWMF-Register-Nr. 027/052
- [16] Orange JS, Grossman WJ, Navickis JR et al. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010; 137: 21–30
- [17] Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Thymoma and immunodeficiency (Good syndrome): a report of 2 unusual cases and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98 : 185–190

- [18] Good RA, Varco RL. A clinical and experimental study of agammaglobulinemia. *J Lancet* 1955; 75: 245–271
- [19] Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A et al. Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1180–1192
- [20] Quinti I, Augustini C, Tabolli S et al. Malignancies are the major cause of death in patients with adult onset common variable immunodeficiency. *Blood* 2012; 120 : 1953–1954
- [21] Imai H, Sunaga N, Kaira K. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *Intern Med* 2009; 48: 301–306
- [22] Schur PH. IgG subclasses – a review. *Ann Allergy* 1987; 58: 89–96, 99
- [23] Ohshimo S, Guzman J, Costabel U et al. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170012

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-108085>
Pneumologie 2019; 73: 94–107
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/ZZX8RPU>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/ZZX8RPU> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512019156640748



Frage 1

Primäre Immundefekte sind eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Welche Untergruppe macht mit großem Abstand den größten Anteil der primären Immundefekte aus?

- A die Gruppe der Komplementdefekte
- B die Gruppe der Antikörpermangelkrankungen
- C Infektionen, die sekundär zu einer Immunschwäche führen, z. B. die HIV-Infektion
- D die Phagozytendefekte
- E die Autoimmunneurozytopenie

Frage 2

Welche der folgenden Aussagen zu primären Immundefekten ist falsch?

- A Häufigstes Leitsymptom ist die deutlich erhöhte Infektneigung.
- B Es ist von einer Dunkelziffer an Patienten auszugehen, die an schweren Infektionen versterben, ohne dass die Immunschwäche jemals diagnostiziert wird.
- C Eine fehlende Infektneigung schließt das Vorliegen eines Immundefekts aus.
- D Rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Atemwege sind besonders häufig.
- E Ein verzögertes Ansprechen auf eine antibiotische Therapie kann ein Hinweis auf einen primären Immundefekt sein.

Frage 3

Welche Aussage zur Koinzidenz von CVID und Sarkoidose ist richtig?

- A Der Antikörpermangel bei Sarkoidose-Patienten ist immer sekundäre Folge der immunsuppressiven Therapie.
- B Sarkoidose-ähnliche Veränderungen sind das häufigste Phänomen von Immundysregulation bei CVID-Patienten. Die Verwendung des Begriffs Sarkoidose sollte in diesem Zusammenhang nicht erfolgen.

- C Die immunsuppressive Therapie Sarkoidose-ähnlicher Befunde ist bei Immundefektpatienten strikt kontraindiziert.
- D Die immunsuppressive Therapie Sarkoidose-ähnlicher Befunde ist bei Immundefektpatienten nicht notwendig, da das Immunsystem ohnehin nicht funktioniert.
- E Immunologische Diagnostik, wie eine Eiweißelektrophorese und die Bestimmung quantitativer Immunglobuline, ist bei Patienten mit Sarkoidose nicht sinnvoll.

Frage 4

Welche Aussage zur Therapie von Antikörpermangelkrankungen ist falsch?

- A Alle Patienten mit einer gesicherten Antikörpermangelkrankung sollten einer suffizienten Substitutionstherapie zugeführt werden.
- B Die intravenöse Substitution von Immunglobulinen war über Jahrzehnte der Therapiestandard.
- C Die subkutane Substitution führt seltener zu systemischen Nebenwirkungen und ist therapeutisch als mindestens gleichwertig zur intravenösen Therapie zu sehen.
- D Die subkutane Substitution erfordert als Heimtherapie eine bessere Compliance als die intravenöse Therapie.
- E Die benötigte Dosierung kann individuell stark schwanken. Orientierungsdosis sollten ca. 500 mg/kg des Körpergewichts sein.

Frage 5

Interstitielle Lungenerkrankungen treten bei CVID-Patienten gehäuft auf. Welche Subgruppe wäre neben granulomatösen Lungenerkrankungen vor allem zu erwarten?

- A die idiopathische Lungenfibrose (UIP-Muster)
- B die Raucherpneumopathien (DIP und RB-ILD)
- C alle Formen der exogen allergischen Alveolitis (EAA)
- D Es gibt keine weitereILD, die besonders häufig auftritt.
- E die lymphomatoide interstitielle Pneumonie (LIP)

Frage 6

Ein Patient mit COVID stellt sich mit Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Dyspnoe vor. Das CT zeigt eine Lymphadenopathie und multiple dichte Infiltrate. Kein Erregernachweis in der BAL, kein Ansprechen auf eine empirische Antibiose.

Welche Aussage ist richtig?

- A Eine Verlaufskontrolle in 6 Monaten sollte ausreichend sein.
- B Eine mediastinoskopische oder videothorakoskopische Abklärung ist nicht indiziert.
- C Zunächst sollte über 3 Monate ein TNF α -Inhibitor eingesetzt werden.
- D Der Befund kann hinweisend auf ein BALT-Lymphom sein.
- E Es handelt sich um typische Nebenwirkungen der Immunglobulinsubstitutionstherapie.

Frage 7

Welche Aussage zum Zusammenhang einer Thymusneoplasie und eines Immundefekts ist falsch?

- A Alle Patienten nach Thymusoperation entwickeln einen manifesten Immundefekt.
- B Bei Patienten mit Thymusneoplasie und Infektneigung sollte das Vorliegen eines Good-Syndroms erwogen werden.
- C Das Good-Syndrom tritt nur im Erwachsenenalter auf.
- D Patienten mit Immundefekt haben in der Regel kein hyperplastisches Thymusgewebe.
- E Der Thymus ist ein immunologisches Organ.

Frage 8

Bei einem erwachsenen Patienten wird in der Abklärung von chronischem Husten und Auswurf die Diagnose von Bronchiektasien gestellt. Was ist bezüglich der weiteren Diagnostik nicht zutreffend?

- A Sollte es sich um einen Raucher handeln, wäre weitere Diagnostik nicht sinnvoll.
- B Eine Late-Onset-CF sollte ausgeschlossen werden.
- C Eine primäre Ziliendyskinesie sollte ausgeschlossen werden.
- D Ein Immundefekt sollte ausgeschlossen werden.
- E Auch bei einem Raucher ist eine weitere Diagnostik unabdingbar.

Frage 9

Für die Diagnose einer primären Antikörpermangelkrankung müssen andere Möglichkeiten einer Hypogammaglobulinämie zuvor ausgeschlossen werden. Welche der folgenden Möglichkeiten trifft als mögliche Ursache einer sekundären Hypogammaglobulinämie nicht zu?

- A Hinweise auf eine medikamenteninduzierte Hypogammaglobulinämie
- B Hinweise auf eine hämatologische Erkrankung (z. B. B-Zell-Lymphom)
- C Hinweise auf einen chronischen Eiweißverlust
- D Besteht ein chronischer Virusinfekt (CMV, EBV oder HIV)?
- E das Vorliegen einer Hyperkaliämie

Frage 10

Die Lebenserwartung von COVID Patienten liegt ca. 30 % unter der der Normalbevölkerung. Welche Aussage hierzu ist richtig?

- A Eine Hauptursache sind Malignome. Dies lässt sich durch optimale Immunglobulinsubstitution verhindern.
- B Hauptursache sind akute schwere Infekte. Auch bei bester medizinischer Versorgung hat sich hier seit Jahrzehnten keine Änderung ergeben.
- C Frühe Erstmanifestationen von kardiovaskulären Erkrankungen sind hier der wichtigste Risikofaktor.
- D Die verminderte Lebenserwartung rechtfertigt nicht die hohen Kosten und die möglichen Nebenwirkungen der Therapie.
- E Chronische Lungenerkrankungen sind neben Malignomen Hauptgrund für die verminderte Lebenserwartung. Durch Früherkennung und eine optimale Betreuung kann dies nach aller Voraussicht deutlich positiv beeinflusst werden.