

# Humorale Immundefizienz I: Antikörpermangelsyndrome ohne bekannten genetischen Defekt

A. Hubert<sup>1</sup>, U. Baumann<sup>2</sup>, M. Borte<sup>3</sup>, P. Habermehl<sup>4</sup>, I. Schulze<sup>5</sup>, V. Schuster<sup>6</sup>,  
H. Wolf<sup>7</sup> und B. Grimbacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Universitätsklinik, Freiburg, <sup>2</sup>Abteilung Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule, Hannover, <sup>3</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Städtisches Klinikum "St. Georg", Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität, Leipzig, <sup>4</sup>Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, <sup>5</sup>Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Campus Virchow Klinikum, Berlin, <sup>6</sup>Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, <sup>7</sup>Immunologische Tagesklinik, Wien

## Schlüsselwörter

Humorales Immunsystem – Agammaglobulinämie – Hypogammaglobulinämie – Antikörpermangel – Genetik – Immunglobulin-Substitutionstherapie

## Key words

humoral immune system – agammaglobulinemia – hypogammaglobulinemia – antibody deficiency – genetic counselling – immunoglobulin replacement therapy

## Definition und Klassifikation der Antikörpermangel- syndrome

Primäre Antikörpermangelsyndrome sind genetisch bedingte Defekte der Antikörperbildung, die allerdings molekular nur zum Teil charakterisiert sind. In der B-Zellentwicklung unterscheidet man die antigenunabhängige B-Zellentwicklung im Knochenmark und die antigenabhängige B-Zellreifung in den sekundären lymphoiden Organen wie den Lymphknoten, Peyerschen Plaques, der Milz und den Tonsillen. Liegt eine genetische Störung schon in der frühen B-Zellentwicklung, also im Knochenmark vor, sind diese Patienten durch ein Fehlen von reifen B-Zellen in der Peripherie, z.B. im Blut (< 1% CD19- oder CD20-positive Zellen) zu erkennen. Da keine reifen B-Zellen vorhanden sind, zeichnen sich diese Patienten typischerweise durch eine Agammaglobulinämie aus und werden schon im frühen Kindesalter klinisch symptomatisch. Beispiele hierfür sind die X-chromosomal gekoppelte Agammaglobulinämie (M. Bruton, XLA) oder autosomal rezessive Agammaglobulinämien.

Patienten, die einen Entwicklungsblock in der antigenabhängigen B-Zellreifung haben, haben meist eine normale oder quantitativ reduzierte B-Zellzahl in der Peripherie, mehr als 1% der Blutlymphozyten sind je-

doch B-Zellen. Zu diesen primären Antikörpermangelsyndromen gehören der variable Immundefekt (CVID) sowie andere Defekte der Antikörperbildung, die durch das Fehlen von einzelnen Immunglobulinisotypen, Immunglobulin-G-Subklassen oder durch einen selektiven Defekt der Bildung von Antikörpern gegen bestimmte Antigene oder Typen von Antigenen, z.B. bakterielle Polysaccharide, charakterisiert sind. Weitere Erkrankungen und Syndrome, die mit einem Antikörpermangel einhergehen können, aber in diesem Artikel nicht gesondert besprochen werden, sind in Tabelle 1 gelistet.

Von den primären Immundefekten abzugrenzen sind sekundäre Immundefekte, die durch eine Grunderkrankung oder durch externe Faktoren wie z.B. zytostatisch wirkende Medikamente verursacht werden.

## Formen des schweren Antikörpermangels (Agammaglobulinämie)

Patienten mit Agammaglobulinämie weisen einen weitgehenden (< 2 Standardabweichungen unter dem altersbezogenen Normwert) oder vollständigen Mangel aller Ig-Iso Typen auf. B-Zellen finden sich im peripheren Blut kaum (< 1% der Lymphozyten) oder sind gar nicht nachweisbar. Die autosomal-rezes-

Manuskript-Eingang  
Received for publication  
31. März 2004

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme  
Accepted for publication  
15. April 2004

Tab. 1. Weitere Erkrankungen und Syndrome, die mit einem Antikörpermangel einhergehen können.

OMIM #	Erkrankung
#307200	X-chromosomale Hypogammaglobulinämie mit isoliertem Wachstumshormonmangel, bei einem Patienten war eine Mutation im Btk-Gen nachweisbar
#308240	X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung (XLP)
#308230	Verschiedene Formen des Hyper-IgM-Syndroms: CD40-Ligandendefekt und CD-40-Defekt AID-Defekt, UNG-Defekt
#608184	
#608106	
#193670	WHIM-Syndrom (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelokathexis)
#200900	Achondroplasie und Agammaglobulinämie vom Schweizer Typ
#256500	Comèl-Netherton-Syndrom
#607624	Griscelli-Syndrom Typ 2
#160900	Morbus-Kurschman-Steinert
#275350	Transcobalamin-II-Mangel

sive Agammaglobulinämie (ARA, Synonym: Agammaglobulinämie vom Nicht-Bruton-typ; OMIM #601495) ist eine sehr seltene und heterogene Form des angeborenen isolierten Antikörpermangels, die Inzidenz liegt unter  $1/10^6$ . In den meisten Fällen ist der genetische Defekt noch nicht bekannt. Sie manifestiert sich meist früher als die X-chromosomale Form (Bruton's Agammaglobulinämie, XLA) und verläuft schwerer. Im Gegensatz zu XLA können bei der ARA sowohl Mädchen als auch Jungen betroffen sein [11, 13].

### Definition des CVID

Die Diagnose "variables Immundefektsyndrom" (CVID) wird bei einer heterogenen Gruppe von Individuen mit niedrigen Serumimmunglobulinkonzentrationen, defekter spezifischer Antikörperproduktion und einer gesteigerten Anfälligkeit für bakterielle Infektionen des Respirations- und des Gastrointestinaltrakts gestellt, wenn andere Ursachen der Hypogammaglobulinämie ausgeschlossen sind [10, 26, [www.esid.org](http://www.esid.org), [www.cvid.info](http://www.cvid.info)].

### Klassifikation des CVID

Der Versuch, das CVID-Patientenkollektiv in homogenere Untergruppen einzuteilen,

basiert auf verschiedensten Verfahren: Bryant und Mitarbeiter [3] klassifizierten die CVID Patienten anhand der Zahl der peripheren B-Zellen (Typ I mit normaler Anzahl peripherer B-Zellen, Typ II mit reduzierter Anzahl peripherer B-Zellen), dem Auftreten von Granulomen (Typ III) und der Fähigkeit der B-Zellen, nach Stimulation mit anti-IgM und Interleukin 2 die Immunglobuline IgM und IgG in vitro zu sezernieren (Gruppen A–C).

Die Klassifikation von Warnatz und Mitarbeitern [59] orientiert sich an der Expression der Oberflächenantigene CD27 und CD21 auf peripheren B-Zellen. CD27 ist ein Marker für B-Gedächtniszellen, die eine Keimzentrumsreaktion durchlaufen haben [2]. CD21 kennzeichnet die Progression von unreifen über transitionale zu reifen B-Zellen. Der Anteil der B-Zellen, der die entsprechenden Oberflächenantigene exprimiert, wird mittels Durchflusszytometrie (FACS) quantifiziert. Dabei werden 2 Gruppen definiert: Gruppe I (ca. 75% der CVID-Patienten) zeigt eine Reduktion klassengewechselter B-Gedächtniszellen ( $CD27+IgM-IgD^-$ ) auf unter 0,4% der peripheren Blutlymphozyten (PBL); Gruppe II (ca. 25% der CVID-Patienten) mit mehr als 0,4% klassengewechselter B-Gedächtniszellen entspricht der Normalpopulation. Gruppe I wird weiter unterteilt in Gruppe Ia mit einem erhöhten ( $> 20\%$ ) Anteil unreifer  $CD21^{neg}$  B-Zellen und Gruppe Ib mit einer normalen Anzahl  $CD21^{neg}$  B-Zellen. In dieser Klassifikation wurden 5–10% der Patienten mit sehr niedrigen peripheren B-Zellzahlen ( $< 1\%$ ) ausgeschlossen. Auch ausgeschlossen von der Klassifizierung nach Warnatz ist eine Subgruppe (ca. 5–10%) der CVID-Patienten mit nichtverkäsenden, sarkoidoseähnlichen Granulomen, die dazu tendieren, zusätzliche T-Zelldefekte zu entwickeln.

Diese neue Klassifikation korreliert gut mit der älteren nach Bryant und Mitarbeitern [3]. Bryant-Gruppen A und B decken sich mit der Warnatz-Gruppe I; die Gruppe Bryant C mit Warnatz-Gruppe II. Die klinischen Phänomene Splenomegalie und autoimmune Zytopenien sind mit Gruppe Ia assoziiert. Da die Entwicklung von B-Gedächtniszellen essentiell an die Formation von Keimzentren gekoppelt ist, ist diese Reaktion wahrscheinlich bei Typ-I-Patienten gestört. Gruppe-II-Patienten sind wahrscheinlich zu einer normalen Keimzentrumsreaktion fähig, können in vivo

Tab. 2. CVID Klassifikation nach [3].

Gruppe	Immunglobulinsekretion in vitro
Gruppe A	keine Sekretion von IgM und IgG
Gruppe B	lediglich Sekretion von IgM
Gruppe C	Sekretion von IgM und IgG

Tab. 3. Klassifikation nach [59].

Gruppe	Immunologische Kennzeichen
Gruppe I:	CD27+ B-Zellen < 0,4%
Ia	<20% CD21 <sup>neg</sup> B-Zellen
Ib	>20% CD21 <sup>neg</sup> B-Zellen
Gruppe II	CD27+ B-Zellen > 0,4%

jedoch keine substantiellen Immunglobulinmengen bilden, oder aber katabolisieren diese in einem gesteigerten Maße.

Weitere Versuche, eine Klassifizierung bzw. Unterteilung der heterogenen Gruppe der CVID-Patienten zu erreichen, basieren entweder auch auf der Analyse der B-memory-Zellen [43] oder auf der Analyse der Expression der membrangebundenen Form der verschiedenen Immunglobulinisotypen [55], auf einem TNF- $\alpha$ -Polymorphismus [40], einer fehlenden T-Zellreaktivität auf Antigen [20, 53] oder auf einer Reduktion der CD4-Zellen zusammen mit erhöhter TNF- $\alpha$ -Expression [1].

### Definition des selektiven IgA-Mangels (IgA-Defizienz)

Der selektive Immunglobulin-A-Mangel (IgA-Defizienz, IgAD) ist durch deutlich erniedrigte (< 0,05 g/l) oder nicht nachweisbare Serum-IgA-Spiegel bei Kindern über 4 Jahren mit normalem IgG-Spiegel und intakter Impfantwort charakterisiert. Bis zu 20 – 30% der Patienten mit IgAD können zusätzlich einen IgG-Subklassendefekt aufweisen, wobei hiervon besonders IgG2 und IgG4 betroffen sind [6]. In nur ca. 30% geht IgAD mit klinischen Symptomen einher, wobei Infektanfälligkeit, Autoimmunkrankheiten oder Allergien auftreten können. Patienten mit IgAD und Subklassendefekten haben häufiger klinische Manifestationen als IgAD-Patienten ohne Subklassendefekte [24]. Manche Patienten mit IgAD entwickeln über die Jahre hinweg einen CVID. Patienten mit einem kompletten IgA-Mangel können auf extern/iatrogen zugeführtes IgA nach einer Sensibilisierungsphase anaphylaktisch reagieren. Hierfür sind Antikörper gegen IgA verantwortlich.

### Definition der Immunglobulin-G-Subklassendefekte

Das Immunglobulin G des Menschen lässt sich in 4 Subklassen unterteilen. Eine Übersicht über die Verteilung und Funktion der Subklassen und die Klinik entsprechender Subklassendefekte gibt nachfolgende Tabelle 4.

Die IgG-Subklassendefekte sind durch eine weitgehend normale Serumkonzentration des Gesamt-IgGs bei erniedrigter Kon-

Tab. 4. Übersicht über Verteilung und Funktion der IgG-Subklassen und die Klinik bei entsprechenden Defekten.

IgG-Subklasse	Anteil am Gesamt-IgG	Funktion und klinische Manifestation
IgG1	60 – 65%	Gegen Proteinantigene gerichtet; pyogene Infektionen, isoliert oder kombiniert mit IgG3-Mangel
IgG2	15 – 25%	Gegen Polysaccharidantigene gerichtet; Infektionen mit bekapselten Bakterien, isoliert oder kombiniert mit IgG4- und/oder IgA-Mangel
IgG3	4 – 8%	Gegen Proteinantigene gerichtet; rezidivierende virale Infektionen
IgG4	3 – 6%	Gegen komplexe Antigene gerichtet; rezidivierende bakterielle Infektionen, klinische Relevanz des isolierten IgG4-Mangels umstritten

zentration einer oder mehrerer IgG-Subklassen charakterisiert. Dabei ist zu beachten, dass ein Mangel der Subklasse IgG1 zu einem erniedrigten Gesamt-IgG führen kann. IgG-Subklassendefekte können isoliert oder assoziiert mit anderen definierten primären Immundefekten vorkommen. Bei der Ataxia teleangiectatica finden sich zum Beispiel häufig ein IgG2- und IgG4-Mangel. In der Einschätzung der klinischen Relevanz eines IgG-Subklassendefektes sind die klinischen Symptome entscheidend. Standardisierte alterskorrelierte Normwerte der Subklassen sind publiziert [46].

### *Definition der selektiven Antikörperbildungsstörungen*

Bei Vorliegen einer selektiven Antikörperbildungsstörung werden Antikörper gegen bestimmte Antigene (z.B. Non- oder Low-Responder gegen Hepatitis B-Surfaceantigen) oder bestimmte Antigentypen (z.B. selektive Antikörperbildungsstörung gegen bakterielle Polysaccharidantigene) gar nicht oder signifikant vermindert gebildet. Normalwerte spezifischer Antikörper gegen einige Antigene wurden von Schauer und Mitarbeitern [47] ermittelt. Die partiellen Defekte der Antikörperbildung können von anderen Auffälligkeiten der humoralen Immunität begleitet sein. Beispiele sind hier eine IgG-Subklassendefizienz oder die Defizienz bestimmter Immunglobulinisotypen wie z.B. die IgA-Defizienz. Dabei handelt es sich meist um eine Störung der humoralen Immunität, d.h. die zelluläre Immunität ist prinzipiell intakt.

### *Definition der transitorischen Hypogammaglobulinämie des Kleinkindesalters*

Durch den diaplazentaren IgG-Transport haben reife Neugeborene etwa gleich hohe IgG-Spiegel wie ihre Mütter. In den ersten Lebensmonaten kommt es dann zu einem raschen Abfall des gesamten IgG-Spiegels. Dieses Phänomen nennt man "physiologische Hypogammaglobulinämie des Säuglingsalters" [17]. Ab dem sechsten Lebens-

monat steigen die IgG-Spiegel wieder kontinuierlich an, begleitet von einem Anstieg der IgA- und IgM-Spiegel [17, 18, 54]. Bleibt IgG und eine oder mehrere der anderen Immunglobulinklassen unterhalb der altersentsprechenden Norm, so spricht man von der "transitorischen Hypogammaglobulinämie" des Säuglingsalters, wobei definitionsgemäß die Fähigkeit, Antikörper gegen Proteinantigene zu bilden, intakt ist. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist bislang nicht geklärt. Derzeit geht man davon aus, dass verschiedene Ursachen zu diesem Krankheitsbild führen.

### **Epidemiologie der Antikörpermangelsyndrome**

Agammaglobulinämien sind deutlich seltener als die anderen Antikörpermangelsyndrome. Für die X-chromosomal gekoppelte Form wird eine Inzidenz von 5 in  $10^6$  Lebendgeburten angegeben, die ARA ist noch wesentlich seltener.

Das variable Immundefektsyndrom (CVID) umfasst eine phänotypisch und wahrscheinlich auch genotypisch heterogene Gruppe mit dem gemeinsamen Merkmal der humoralen Immundefizienz. Mit einer Prävalenz von 1 : 25.000 – 1 : 66.000 [14] ist es neben dem IgG-Subklassenmangel eine der häufigsten symptomatischen primären Immundefizienzen. Männer und Frauen sind gleichhäufig betroffen [50]. Die Krankheit kann sich in jedem Lebensalter manifestieren, meist tritt sie jedoch im späten Kindes- und frühen Erwachsenenalter mit einer Häufung in der ersten und dritten Lebensdekade auf (Abb. 1).

Der selektive IgA-Mangel (IgAD) ist in Europa die häufigste primäre Immundefizienz [42]. Er tritt in der nordeuropäischen Bevölkerung mit einer Prävalenz von 1 : 600 auf [6]. Zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen gibt es aber deutliche Unterschiede in der Häufigkeit dieser Erkrankung. So beträgt die Prävalenz für IgAD bei der chinesischen Bevölkerung nur 1 : 4.000, für Japaner fällt sie mit 1 : 18.000 noch geringer aus [24]. Buckley und Mitarbeiter [4] berichten von einem 20-mal häufigeren Auftreten von IgAD bei der weißen im Vergleich zur schwarzen Bevölkerung. Auch für die IgG-Subklassendefekte sind Unterschiede der Prävalenz zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen be-

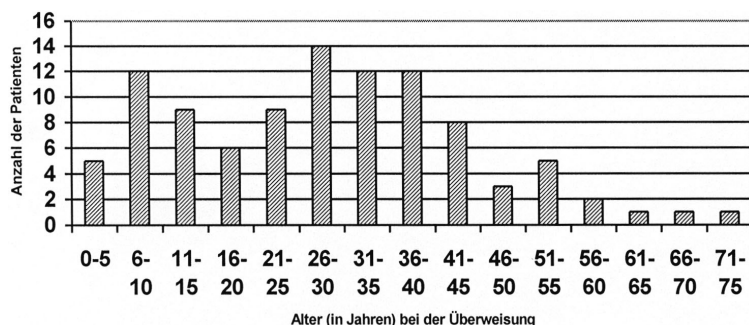


Abb. 1. Das Manifestationsalter des CVID hat 2 Gipfel: der erste liegt im Kindesalter zwischen dem 6. und 10. Lebensjahr, der zweite im Erwachsenenalter zwischen dem 26. und 40. Lebensjahr. Nach [16].

schrieben. In der einheimischen Bevölkerung kommen verschiedene Formen von heterozygoten Deletionen in den Genen der die Subklasse kodierenden konstanten Regionen der schweren Immunglobulinkette mit einer Häufigkeit von 1,5% vor. Diese Deletionen auf einem Allel können zu einer erniedrigten Konzentration der betroffenen Subklasse führen. In der schwarzen Bevölkerung beträgt die Prävalenz dieser Mutationen 4%. Das komplette Fehlen einer IgG-Subklasse durch homozygote Deletionen ist sehr viel seltener und kommt mit einer Häufigkeit von 1 : 5.000 – 1 : 10.000 vor [41]. Für die transitorische Hypogammaglobulinämie gibt es keine gesicherten epidemiologischen Daten. Die Prävalenz wird kleiner als 1 : 1.000 angegeben [54].

## Genetik

Für die Antikörpermangelsyndrome mit bislang unbekanntem Gendefekt gibt es vor allem für CVID und IgAD Untersuchungen zur Genetik, die letztlich auch hier genetische Ursachen nahelegen. Neben dem meist sporadischen Auftreten der Antikörpermangelsyndrome wird bei bis zu 20–25% der CVID Patienten eine familiäre Häufung von CVID und IgAD beobachtet [24], wobei autosomal dominante und autosomal rezessive Vererbungsmuster auftreten können. Die meisten dieser CVID/IgAD-Familien (77%) zeigen eine Krankheitsübertragung von einer Generation auf die nächste bei gleicher Geschlechtsverteilung; dies spricht für einen autosomal dominanten Erbgang.

Die Elterngeneration ist dabei eher von CVID und die nachfolgende Generation von IgAD betroffen. Zwillingsstudien berichten von Geschwistern, die sowohl konkordant als auch diskordant für CVID waren. Das Auftreten von CVID bei einem und einer asymptomatischen IgAD bei dem anderen zweier monozygoter Zwillinge suggeriert, dass Umwelt- oder epigenetische Faktoren zusätzlich zu dem prädisponierenden Gen als Auslöser der Erkrankung eine Rolle spielen. Fallbeschreibungen schildern Patienten mit IgAD oder einer anderen Störung der humoralen Immunität, z.B. IgG-Subklassendefizienz, die mit der Zeit CVID entwickelten. All diese Beobachtungen zeigen, dass IgAD und CVID phänotypische Varianten eines gemeinsamen genetischen Defekts mit variabler Expressivität darstellen können.

IgAD und CVID treten bei Frauen und Männern mit annähernd gleicher Häufigkeit auf. Eine positive Familienanamnese für CVID oder IgAD scheint das größte Risiko für die Erkrankung an einer der beiden Immundefizienzen darzustellen (relatives Risiko für Geschwister ca 50%) [58].

Im Jahr 2002 wurde der erste Gendefekt bei 2 autosomal rezessiven CVID-Familien identifiziert. Bei 4 von 32 CVID-Patienten fehlte aufgrund einer homozygoten Deletion im ICOS- (inducible costimulator) Gen das Protein auf aktivierten T-Zellen. Die ICOS-Defizienz kann nun als molekular neu definiertes Krankheitsbild aus dem “Pool” der CVID-Erkrankungen herausgenommen werden [22]. Für das autosomal dominant vererbte variable Immundefektsyndrom (CVID) gibt es allerdings bis heute noch keine Hinweise auf ein krankheitsverursachendes Gen. In genomweiten Kopplungsanalysen fand sich die stärkste genetische Assoziation aller familiären Fälle mit dem HLA-Genlocus (MHC-Region) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 [31, 56, 57, 58].

Bei den Agammaglobulinämien liegt meist ein X-gebundener Erbgang vor. Diese Form zeichnet sich durch Mutationen im Bruton-Tyrosinkinasegen (BTK) aus (X-gebundene Agammaglobulinämie M. Bruton, siehe nächstes Heft der “Allergologie”). Bei ungefähr 20–30% der Patienten mit nicht-X-chromosomaler Agammaglobulinämie (ARA) sollten Mutationen im Gen für die schwere  $\mu$ -Kette (IGHM) vorliegen [34, 36, 61]. In

Einzelfällen von ARA finden sich auch Mutationen in den Genen für BLNK [37], Ig  $\alpha$  (CD79a) [38] oder  $\lambda$  5/14.1 (IGLL1) [37]. Bei 50–60% aller Patienten mit B-Zelldefekt und isoliertem Antikörpermangel lassen sich bisher keine genetischen Ursachen finden [12]. Agammaglobulinämien mit bekanntem genetischen Defekt (XLA, ARA, autosomal dominante Agammaglobulinämie) werden im Folgeheft "Allergologie" besprochen.

## Pathomechanismus und Ätiologie

Es herrscht Übereinstimmung darüber, dass der zugrundeliegende Defekt aller bisher genannten Formen der Agammaglobulinämie in der Knochenmarksreifung der B-Zellen liegt. Bei CVID und der IgAD scheint dagegen eher eine Störung in der peripheren B-Zellentwicklung vorzuliegen. Die Tatsache, dass der Phänotyp von CVID variabel ist, erschwert die Identifikation des zugrundeliegenden Defektes. Es gibt jedoch wenig Zweifel, dass in der heterogenen Gruppe des CVID Defekte bei antigenpräsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen und Makrophagen, T-Zellen und B-Zellen vorkommen.

Bei den selektiven Antikörperbildungsstörungen ist der zugrundeliegende Gendefekt unbekannt, wobei sowohl eine B-Zellreifungsstörung als auch eine Störung der antigenabhängigen B-Zellentwicklung und -funktion vorstellbar sind. Es ist eine Assoziation der Nonresponsiveness für Hepatitis B-Surfaceantigen mit einem bestimmten erweiterten HLA-Haplotyp beschrieben worden [32].

In seltenen Fällen von IgG-Subklassendefekten wurden homozygote Deletionen in den Genen der konstanten Regionen der entsprechenden schweren Ketten der Immunglobuline identifiziert. Diese Personen zeigen dabei überwiegend keine klinische Symptomatik, d.h. dass das Fehlen einer bestimmten IgG-Subklasse durch Antikörper einer anderen IgG-Subklasse kompensiert werden dürfte. In der Mehrzahl der Subklassendefekte ist die genaue Pathogenese noch unbekannt. Möglicherweise beruht sie auf einem gestörten Iso Typenwechsel (isotype switching) [41].

## Klinik

Leitsymptome aller Antikörpermangelsyndrome sind rezidivierende schwere bakterielle Infektionen der Atemwege und des Gastrointestinaltrakts und schwere, aber seltene, Enterovirusinfektionen des ZNS. Ferner ist bei Untergruppen des CVID die Inzidenz von granulomatösen Veränderungen, lymphoproliferativen Prozessen, Autoimmunerkrankungen und gastrointestinalen Malignomen erhöht [42].

Patienten mit Agammaglobulinämie fallen im Gegensatz zu CVID-Patienten bereits während der ersten beiden Lebensjahre auf, wenn der Nestschutz der diaplazentar übertragenen mütterlichen Antikörper abklingt. Die klinischen Manifestationen der ARA sind ähnlich wie bei XLA vor allem schwere bakterielle Infektionen der oberen und unteren Atemwege, Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis und schwere und chronische Meningoenzephalitiden durch Enteroviren. Die Symptomatik der ARA beginnt früher (mittleres Erkrankungsalter bei ARA 11 Monate und bei XLA 35 Monate) und verläuft meist schwerer [34]. Wie bei XLA-Patienten findet sich auch bei ARA nicht selten eine (wahrscheinlich infektionsbedingte) transitorische Neutropenie, die sich unter adäquater Therapie (Immunglobulinsubstitution, Antibiotikatherapie) zurückbildet [12].

Patienten mit IgG2-Subklassendefekt leiden typischerweise an rezidivierenden Infektionen durch bekapselte Bakterien wie *Hämophilus influenzae*, *Streptokokkus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis*. In der Literatur sind aber auch asymptotische Individuen mit IgG-Subklassendefekten beschrieben [5].

Klinische Symptome der transitorischen Hypogammaglobulinämie sind rezidivierende Otitis media, Sinusitis, Bronchitis und gelegentlich eine chronische mukokutane Candidiasis. Schwerer wiegende Infektionskrankheiten treten in der Regel nicht auf [54].

CVID manifestiert sich in 98% der Fälle durch akute, chronische oder rekurrende Bronchitiden, Sinusitiden oder Otitiden. Pneumonien treten in 77% der Fälle auf (Tab. 5).

Auslösend sind meist bekapselte Bakterien wie Pneumokokken und *Hämophilus influenzae*. Bei längerer Krankheit kommt es

Tab. 5. Häufigkeit von Infektionen bei 248 CVID-Patienten. Nach [15].

Infektionen	Vorkommen in %
Rekurrierende Bronchitis, Sinusitis, Otitis	98
Pneumonie	76,6
Virale Hepatitis	6,5
Schwerer Herpes zoster	3,6
Lamblienenteritis	3,2
Pneumocystis carinii Infektionen	2,8
Mykoplasmenpneumonie	2,4
Chronische Mukocandidose	1,2
Salmonellendiarrhoe	1,2
Sepsis (Pseudomonas, Pneumokokken, H. influenzae, Listerien)	1,2
Campylobakterenteritis	1,2

bei etwa 1/4 der Patienten zu chronischen restriktiven oder obstruktiven Lungenerkrankungen mit oder ohne Bronchiektasen [14]. Selten treten Septikämien oder rekurrende Infektionen der Haut, des Urogenitaltrakts, der Gelenke oder des Zentralnervensystems auf. Virale Infektionen werden in der Regel gut überstanden. In Einzelfällen ist über eine erhöhte Inzidenz von Herpes-zoster-Infektionen bei jüngeren CVID-Patienten, häufige und schwere Herpes-simplex-Infektionen, oder schwere Zytomegalievirusinfektionen berichtet worden [51]. In sehr seltenen Fällen treten bei CVID-Patienten Mykobakterien, Pneumocystis carinii (jiroveci) oder Pilzinfektionen auf. Das Auftreten weiterer opportunistischer und viraler Infektionen deutet auf klinisch relevante Veränderungen der zellulären Immunität hin.

Einige CVID-Patienten präsentieren sich initial mit inflammatorischen gastrointestinalen Erkrankungen, die sich durch Diarrhoe, Malabsorption und Gewichtsverlust äußern [60]. Diagnostiziert werden dabei noduläre lymphoide Hyperplasien, ulzerative Kolitiden, ulzerative Proktitiden, Morbus Crohn und sprueähnliche Krankheitsbilder [14]. Es scheint, dass sezernierte Antikörper eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der mikrobiologischen Darmflora spielen und wenn sie fehlen, die Proliferation von normalen Darmkommensalen oder pathogenen Darmkeimen erlauben, die eine chronisch-entzündliche Reaktion initiieren und erhalten können [23]. Unbehandelte CVID-Patienten können Diarrhoen aufweisen, wobei Giardia lamblia als häufigste Ursache festgestellt werden kann,

allerdings können auch andere bakterielle Pathogene, wie Salmonellen, Shigellen und Campylobacter die Symptomatik auslösen [50]. Helicobacter-pylori-Infektionen scheinen einen wichtigen Aspekt bei der Pathogenese von Dyspepsie und chronisch aktiver Gastritis darzustellen. Bei einem Teil der Patienten zeigen sich signifikante Leberfunktionsstörungen bedingt durch primär biliäre Zirrhose, granulomatöse Erkrankungen, virale Hepatitiden oder unbekannter Ätiologie [14].

CVID-Patienten, die nur unzureichend Antikörper gegen Mikroorganismen bilden, behalten die Fähigkeit, eine Autoimmunreaktion auszubilden. So leiden 20–25% der häufiger weiblichen Patienten unter verschiedenen Krankheiten autoimmuner Genese. Am häufigsten sind autoimmunhämolytische Anämien und die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), aber auch Neutropenien, die perniziöse Anämie, autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritiden, der systemische Lupus erythematoses (SLE) oder das Sjögren-Syndrom treten bei CVID gehäuft auf [51].

Lymphoproliferative Erkrankungen häufen sich ebenfalls bei CVID-Patienten und können sich in verschiedenen Formen manifestieren. So ist die Inzidenz maligner Lymphome erhöht, allerdings ist das exakte Ausmaß dieser Zunahme noch unklar. Eine Studie in Großbritannien zeigte eine 30fach erhöhte Lymphominzidenz bei CVID-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung [30]. Häufiger als maligne Lymphome sind jedoch benigne lymphoproliferative Erkrankungen. Schätzungsweise bis zu 30% der CVID-Patienten weisen eine Splenomegalie, eine diffuse Lymphadenopathie oder eine Kombination beider auf [51]. Lymphozyteninfiltrate können auch extranodal, beispielsweise intestinal, pulmonal, nasopharyngeal oder medullär auftreten. Die benignen lymphoproliferativen Erkrankungen können über Jahre unverändert persistieren oder häufig eine Regression und Expansion durchlaufen. Die atypischen lymphoiden Infiltrate sind insofern klinisch von Bedeutung, als dass sie mit malignen Lymphomen verwechselt werden können [51].

Die Inzidenz granulomatöser Erkrankungen bei CVID liegt zwischen 8 und 22%. Diese große Spannweite begründet sich darin, dass die Diagnose eigentlich nur durch eine

Biopsie zu stellen ist [14]. Histologisch finden sich nichtverkäsende Granulome in multiplen Organen inklusive der Lunge, Lymphknoten, Haut, Knochenmark und Leber, die schwer von den Granulomen der Sarkoidose zu unterscheiden sind [28]. Die Beschwerden bei pulmonalem Befall ähneln der Klinik der Sarkoidose und decken ein Spektrum von Symptomfreiheit bis zu schwerer Dyspnoe ab [52]. Bei 20% der Patienten mit Granulomen infiltrieren diese die Milz und/oder die Leber [23]. Klinische Probleme ergeben sich dabei aus einem Hypersplenismus, der mit einem beschleunigten Abbau von infundierten Immunglobulinen und anderen zirkulierenden Zellkomponenten einhergehen kann [52]. Die Infiltration der Leber kann im Extremfall in einer Leberzirrhose oder in einem transplantationsbedürftigen Leberversagen enden [23]. Differentialdiagnostisch empfiehlt es sich, mykobakterielle und Pilzinfektionen auszuschließen [51]. Granulome sind häufig mit Autoimmunerkrankungen und Splenomegalie assoziiert, daher leiden diese Patienten gehäuft unter einem schweren Krankheitsverlauf [35].

## Prognose

Die Letalität und Morbidität von Patienten mit schwerem Antikörpermangel wird von einer möglichst frühzeitigen Diagnose und adäquaten Therapieeinleitung in Form einer ausreichenden Immunglobulinsubstitutionstherapie bestimmt. In einzelnen Analysen kann die Letalität von CVID mit 23–25% bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 7 Jahren in einzelnen Zentren hoch sein [14]. Die häufigsten einzelnen Todesursachen sind Lymphome und chronische Lungenerkrankungen mit einem konsekutiven Cor pulmonale, letztere sind vor allem durch eine verspätete Diagnose und damit späte Therapie bedingt. Es wurde auch untersucht, ob spezifische immunologische Parameter eine prognostische Bedeutung haben könnten. Die Ergebnisse zeigen, dass der Prozentsatz peripherer B-Lymphozyten hochsignifikant mit dem Todesrisiko assoziiert ist, bei jedem Prozent Abfall der B-Zellzahl stieg das Todesrisiko in der Folgeperiode um den Faktor 0,92 [14, 15].

Bei der ARA fehlen angesichts ihrer geringen Zahl die Überlebensstatistiken. Das mittlere Sterbealter liegt wohl unter dem der XLA-Patienten, da die Erkrankung meist schwerer verläuft.

Dahingegen ist die Prognose der transitischen Hypogammaglobulinämie exzellent. In einigen Arbeiten wird jedoch berichtet, dass die Kinder ein höheres Risiko haben, eine allergische Diathese zu entwickeln [29].

## Diagnostik

Die relativ unspezifischen Symptome führen häufig zum Übersehen oder Verzögern der richtigen Diagnose. Zusätzlich ist die fehlerhafte Einschätzung, dass sich alle primären Immundefekte nur im Kindesalter manifestieren, weitverbreitet. Dabei sind eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Therapie für ein möglichst infektfreies und komplikationsarmes Leben der Patienten essentiell. Die Art der pathologischen Infektanfälligkeit kann auf den zugrundeliegenden Immundefekt hinweisen. So sind z.B. rezidivierende bakterielle Infekte der Luftwege und Diarrhoen ein Hinweis auf das mögliche Vorliegen eines humoralen Immundefektes [42]. Andere zu Infektionen prädisponierende Konditionen, wie Allergien, Aktiv- und Passivrauchen, anatomische Fehlbildungen des Respirationstraktes, das Syndrom der immotilen Zilien, die zystische Fibrose und Störungen anderer Komponenten des Immunsystems sind auszuschließen [51]. Eine genaue klinische Abklärung und die immunologische Untersuchung unterscheiden primäre von sekundären Immundefekten und führen zu einer genauen Einordnung des primären Immundefektes z.B. in CVID, ARA oder das Hyper-IgM-Syndrom (HIGM) etc. Immundefekte bei einer Grunderkrankung findet man z.B. bei hämatologischen Malignomen wie dem multiplen Myelom, der chronisch lymphatischen Leukämie, aber auch bei einer langdauernden Steroidmedikation, Radiatio oder Malnutrition, durch Eiweißverlust, Medikamente oder Infektionen (siehe auch Kapitel "Differentialdiagnose").

Die Serumeiweißelektrophorese [14, 42] ist eine einfache Untersuchung, die zumindest beim Erwachsenen erste Hinweise auf eine humorale Immundefizienz liefern kann.

Für die immunologische Diagnostik der Antikörpermangelsyndrome ist die Untersuchung der Serumimmunglobuline, der IgG-Subklassen und der Antikörperbildungsfähigkeit gegen Protein- und Polysaccharidantigene neben einer genauen Untersuchung der zellulären Immunität unerlässlich (IUIS 1999). Die Serumimmunglobulinkonzentrationen von IgG, IgA und fakultativ IgM müssen um mehr als 2 Standardabweichungen von der altersentsprechenden Norm differieren [14]. Zu beachten ist, dass für Kinder andere Normwerte als für Erwachsene gelten und dass die IgM-Werte geschlechtsspezifische Unterschiede aufweisen [47, 52].

Zur Diagnosestellung CVID sollte der Serum-IgG-Spiegel bei Erwachsenen unter 500 mg/dl liegen; meist liegt er unter 300 mg/dl. Für Patienten mit IgG-Spiegeln zwischen 300 und 500 mg/dl kann der Grad der Immundefizienz durch die Bestimmung der Antikörperspiegel nach Schutzimpfungen besser quantifiziert werden. Dazu sollte die IgG-Impfantwort auf Tetanus (als Proteinantigen) und ab dem zweiten Lebensjahr auf unkonjugierten Pneumokokkenimpfstoff (als Polysaccharidantigen) untersucht werden. Weiterhin empfehlen wir die Isoagglutinine als spezifische IgM-Antikörper zu bestimmen. Kinder unter 2 Jahren werden von der Diagnose CVID ausgeschlossen, es sei denn, der Krankheitsverlauf bestätigt retrospektiv eine konsistente Hypogammaglobulinämie [14].

Folglich kann die Diagnose CVID erst bei wiederholt niedrigen Serumimmunglobulinspiegeln gestellt werden, wenn eine entsprechende Klinik vorhanden ist und andere primäre und sekundäre Immundefizienzen ausgeschlossen wurden. Bei typischen Symptomen und tiefen Immunglobulinspiegeln kann die Diagnose rasch gestellt werden, andererseits sind Fälle von vermuteter Antikörperdefizienz mit oligosymptomatischer Klinik oder grenzwertigen Immunglobulinspiegeln nicht selten. Bei diesen Patienten sind eine genaue immunologische Diagnostik, z.B. die Untersuchung der Antikörperbildungsfähigkeit und die Verlaufsbeobachtung wichtig, da sich über die Jahre ein typisches Immundefizienzkrankheitsbild entwickeln kann, das unbehandelt zu gefürchteten pulmonalen Komplikationen führen kann [42].

Eine zusätzliche Störung der zellulären Immunität sollte durch Untersuchung der Verteilung der Lymphozytensubpopulationen im Blut sowie durch Funktionstestung der T-Zellen in vitro ausgeschlossen werden.

Als prätherapeutische Standortbestimmung empfiehlt sich die Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung sowie einer Röntgen-Thoraxaufnahme und, bei akuten Atemwegserkrankungen, in einigen Fällen eine bronchoalveoläre Lavage (BAL). Bei pathologischen Befunden kann eine Feinschnitt-Computertomographie der Lungen in Erwägung gezogen werden. Aus versicherungsrechtlichen Gründen kann vor einer Immunglobulinsubstitution eine Hepatitis- und HIV-Testung durchgeführt werden. Da serologische Titerbestimmungen bei Antikörpermangelsyndromen in der Regel nicht aussagekräftig sind, eignen sich nur PCR-Untersuchungen. Bei entsprechender Klinik ist eine Parasitensuche im Stuhl, bei Anämie die Durchführung eines Coombstests angezeigt. Auch eine Endoskopie mit Gewinnung von Duodenalsekret zur Lamblendiagnostik ist fakultativ zu erwägen. Weiterhin ist eine Abdomensonographie zur Beurteilung der Leber- und Milzgröße sowie zur Suche nach abdominellen Lymphomen sinnvoll. Bei länger bestehenden vergrößerten Lymphknoten ist eine Biopsie obligatorisch. Dabei ist zu beachten, dass der Pathologe mit den Eigenheiten der Lymphknotenarchitektur bei Antikörpermangelkrankungen vertraut sein sollte.

Bei den sich früh manifestierenden Antikörpermangelsyndromen (z.B. ARA) beruht die Diagnose auf der Trias:

- früher Beginn von schweren Infektionen,
- ausgeprägte Hypogammaglobulinämie und
- B-Zellen im peripheren Blut nicht nachweisbar (< 1%).

Gegebenenfalls besteht zusätzlich eine positive Familienanamnese (unter anderem auch Mädchen betroffen). In ca. 30% kann die Diagnose einer ARA molekulargenetisch gesichert werden (siehe späterer Beitrag).

IgG-Subklassendefekte sind durch eine Serumkonzentration der jeweiligen IgG-Subklasse unterhalb von 2 Standardabweichungen der Altersnorm definiert.

Bei der transitorischen Hypogammaglobulinämie liegen die IgG- und/oder IgA-Spiegel unterhalb der 2fachen altersentsprechenden Standardabweichung. Eine spezifi-

sche Immunantwort auf Impfantigene ist aber nachweisbar (häufig etwas geringer als bei gesunden Kontrollen). Isohämagglutinine können ebenfalls nachgewiesen werden. Die T- und B-Zellzahl im peripheren Blut ist normal, Lymphozytenproliferationstests mit Mitogenen liegen innerhalb der Norm. Die Immunglobulinspiegel der meisten Patienten werden sich bis zum Alter von 30–40 Monaten normalisieren [15, 18, 29, 54].

Der IgA-Mangel ist durch eine Verminderung des Serum-IgA-Spiegels unter 5 mg/dl bei normalen Serum-IgG- und IgM-Werten definiert. Diese Patienten zeigen eine normale IgG-Antikörperantwort auf Immunisierungen.

## Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch muss von CVID eine medikamenteninduzierte Störung der humoralen Immunität abgegrenzt werden. Bis zu 20% der Patienten, die mit Phenytoin behandelt wurden, zeigten einen leichten Abfall des Serum-IgA-Spiegels, ein Teil entwickelte jedoch das volle Bild der IgA-Defizienz oder eine weitreichende Störung der Antikörperproduktion. Auch Medikamente zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere Gold, D-Penicillamin und andere (Tab. 6) können die Antikörperproduktion reduzieren [49].

Die Erholung der Immunglobulinspiegel nach Absetzen der Medikation kann Monate bis Jahre dauern. Auch konnatale Infektionen mit Rötelnviren, Zytomegalieviren oder To-

xoplasmen sind mit der Entwicklung einer Antikörperdefizienz in Zusammenhang gebracht worden [49]. Der zugrundeliegende Mechanismus der medikamentösen oder infektiösen Induktion der Erkrankung ist jedoch weiterhin unbekannt [23]. In der Regel ist CVID irreversibel, es gibt jedoch sporadische Berichte über spontane Remissionen oder paradoxe Verbesserungen der Immunglobulinproduktion nach viralen Infekten mit HIV (human immunodeficiency virus) und HCV (Hepatitis-C-Virus) [27, 52].

Bei Hypogammaglobulinämien sind im allgemeinen eine Vielzahl von Differentialdiagnosen in Erwägung zu ziehen (Tab. 7).

## Therapie

Wichtigstes Behandlungsziel bei Patienten mit Antikörperdefizienz ist heute, die Langzeitkomplikationen und Organschäden durch rezidivierende Infektionen zu verhindern. Dafür ist eine möglichst frühzeitige Einleitung einer regelmäßigen und suffizient dosierten Immunglobulintherapie essentiell. Diese lebenslange Therapie soll nach individuellen Bedürfnissen gestaltet werden und die Wünsche des Patienten berücksichtigen. Die Standardtherapie der Hypo- und Agammaglobulinämie ist die intravenöse Immunglobulinsubstitution (IVIG), welche sich weniger schmerzhaft, nebenwirkungsärmer und bei der Infektprophylaxe effektiver als die veraltete, mittlerweile obsolete intramuskuläre Substitution darstellt. Seit Dezember 2002 ist in Deutschland auch die subkutane Applikation (SCIG) zugelassen. Sie kann zu Hause angewandt werden, es treten kaum Nebenwirkungen, aber niedrigere Kosten als bei der intravenösen Therapie auf. In Bezug auf die Wirksamkeit scheinen beide Formen zumindest nach bisherigen Erfahrungen äquivalent zu sein [21].

Die substituierten Immunglobuline werden aus den Seren von 50.000 Plasmaspendern gewonnen, der Infektionsschutz entspricht dem Titer im Serum der Plasmaspender und dem möglichst breiten Spektrum an Antikörpern im gepoolten Plasma, wobei regionale Unterschiede im Antikörperspektrum vorliegen. Die Entscheidung zur Therapie sollte anhand einer genauen immunologischen Diagnose sowie der Frequenz und des

Tab. 6. Medikamenteninduzierte Ig-Defizienzen modifiziert und ergänzt nach [23].

Medikament	CVID	IgG2-IgAD	IgAD
Sulfasalazin	X	X	X
Gold	X		X
Chloroquin	X		X
Penicillamin	X		X
Captopril			X
Fenclofenac			X
Hydantoin	X	X	X
Zonisamid		X	
Carbamazepin	X		X
Valproat			X

Tab. 7. Differentialdiagnose der Hypogammaglobulinämie. Aus [www.esid.com].

Pathogenese	Beispiele
Medikamenteninduziert	Antimalariamittel Captopril Carbamazepin Glukokortikoide Fenclofenac Goldsalze Penicillamin Phenytoin Sulfasalazin Methotrexat
Genetische Erkrankungen	Ataxia teleangiectasia Alle Formen des SCID Hyper-IgM-Syndrome Transcobalamin-II-Defizienz und Hypogammaglobulinämie X-chromosomale, autosomal-rezessive und autosomal dominante Agammaglobulinämien X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom (EBV-assoziiert) ICOS-Defizienz Metabolische Störungen Chromosomenanomalien Chromosome 18q-Syndrom Monosomie 22 Trisomie 8 Trisomie 21
Infektionskrankheiten	HIV Kongenitale Infektionen (Röteln, CMV, Toxoplasmose) Epstein-Barr-Virus-Infektion (bei XLP)
Hämatologische Tumore	Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL) Immundefizienz mit Thymom Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) B-Zell-Lymphome
Systemerkrankungen	Immundefizienz durch Hyperkatabolismus von Immunglobulinen
Darmerkrankungen	Lymphangiektasie Schwere Diarrhoe mit Proteinverlust Malabsorption
Nierenerkrankung	Nephrose
schwere Verbrennungen	Proteinverlust

Schweregrades der rekurrenden Infektionen getroffen werden. Bei den meisten Patienten führt eine Immunglobulindosierung von 400 – 600 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Monat zu einem Serum IgG-Spiegel von mehr als 500 mg/dl [51]. Es wird teilweise empfohlen, dass die durchgängigen Serum-IgG-Spiegel nicht unter 600 mg/dl liegen sollten [48]. Von einigen Autoren konnte aber klar gezeigt werden, dass eine höhere Immunglobulindosis, die zu höheren Serum IgG-Talspiegeln führt (800 – 900 mg/dl),

auch ein besseres Ergebnis für die Patienten mit sich bringt [19, 33, 44]. Insbesondere während einer Schwangerschaft sollte die Substitution unbedingt aufrechterhalten und an den erhöhten aktuellen Bedarf adaptiert werden, um dem Neugeborenen einen Nestschutz zu gewähren [42]. Bei akuten, antibiotikabedürftigen Infekten oder bei Patienten mit Lungenproblemen kann die Immunglobulindosis erhöht beziehungsweise das Behandlungsintervall verkürzt werden. Bei der Immunglobulinsubstitutionstherapie handelt

Tab. 8. Einsatz von IVIG bei primären Antikörpermangelsyndromen mit unbekanntem genetischen Defekt.

Erkrankung	Prävalenz	Immunglobuline	Ig-Substitutionstherapie
Selektiver IgA-Mangel	1 : 800	IgA: ↓ oder fehlend, IgG und Subklassen: normal	üblicherweise nicht indiziert
Selektiver IgA Mangel mit IgG-Subklassenmangel	1 : 3.000 ?	IgA: ↓ oder fehlend, IgG normal, einzelne Subklassen ↓, IgM: normal	gelegentlich indiziert
IgG-Subklassendefekte	selten	IgG: normal oder ↓, IgA: normal, IgM: normal	zuweilen indiziert
CVID	1 : 25.000	IgG: ↓, IgA: ↓, IgM: normal oder ↓	absolut indiziert
Agammaglobulinämie	sehr selten	IgG: ↓, IgA: ↓, IgM: ↓	absolut indiziert

es sich im Prinzip um eine sichere Therapie, wobei in etwa 1 – 5% vorübergehende Nebenwirkungen wie Rücken- und Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Frösteln, Fieber und Myalgien innerhalb der ersten 30 Minuten nach Beginn der Infusion und eventuell mehrere Stunden anhaltende Kopfschmerzen und Müdigkeit gegen Ende der Infusion vorkommen können. Diese Nebenwirkungen sieht man am häufigsten zu Beginn einer IVIG-Substitutionstherapie und bei Patienten mit aktiven Infekten. Zur Behandlung der Nebenwirkungen wird die Infusion bis zum Abklingen der Symptome gestoppt, anschließend wird die Applikation mit einer geringeren Infusionsgeschwindigkeit wieder aufgenommen. Patienten mit schweren Reaktionen dieser Art können auch einer Prämedikation mit NSAR, Antihistaminika oder Kortikosteroiden bedürfen. Anaphylaktische Reaktionen mit Dyspnoe, Hypotonie, Flush und Gesichtsschwellungen, die eine Fortsetzung der Substitutionstherapie verhindern, sind sehr selten. Sie können zuweilen durch Anti-IgA-Antikörper ausgelöst werden, wobei dann ein Wechsel auf IgA-freie Immunglobulinpräparate erforderlich sein kann. Eine Übertragung viraler Infektionen durch die Immunglobulinsubstitution ist heutzutage durch bessere Kontrollmethoden der Spender und der Plasmapools sowie durch spezifische Aufreinigungsverfahren extrem unwahr-

scheinlich geworden, die Patienten müssen jedoch über das mögliche theoretische Restinfektionsrisiko aufgeklärt werden [52].

Die Therapie akuter bakterieller Infekte sollte mit Antibiotika, die gegen bekapselte Erreger wie *Hämophilus influenzae*, Pneumokokken und *Staphylokokkus aureus* wirken, durchgeführt werden. Sollte diese nicht greifen, erfolgt eine resistenzgerechte antibiotische Therapie. Bei Patienten mit Antikörpermangelsyndromen muss die Antibiotikatherapie längerfristig und höher dosiert sein als bei Immungesunden und wenn nötig auch intravenös durchgeführt werden. Die Lungenfunktion sollte regelmäßig spirometrisch kontrolliert werden, da einige Patienten bereits vor der ausreichend dosierten Immunglobulinbehandlung strukturelle Schäden der Lungen entwickelt haben können. Dann kann eine intensivierete IVIG oder eine zusätzliche antimikrobielle Therapie nötig werden.

Die Indikation von Schutzimpfungen bei humoralen Immundefekten wird zur Zeit kontrovers diskutiert. Vor etwaigen Impfungen muss eine genaue Einschätzung des Grades der Abwehrschwäche des Patienten, d.h. der Schwere der Einschränkung der Antikörperproduktion, erfolgen [8]. Die allgemein empfohlenen Schutzimpfungen mit Totimpfstoffen, z.B. Tetanus-Diphtherie (Td), inaktivierte Polioviren (iPV), Hepatitis-B-Antigen (HBs), sind auch für Personen mit Antikör-

perdefizienz empfohlen, ihre Applikation ist sicher und zeigt keine verstärkten Nebenwirkungen. Zusätzlich wird die Durchführung sogenannter Indikationsimpfungen empfohlen, z.B. *Hämophilus influenzae* (Hib) und Pneumokokken [7]. Dabei muss jedoch je nach Einschränkung der Antikörperproduktion mit einer verminderten Schutzwirkung der jeweiligen Impfung gerechnet werden, so dass empfohlen wird, sich von der Impfantwort in jedem Patienten zu überzeugen. Wird ein Patient regelmäßig mit Immunglobulinen substituiert, sind Impfungen verzichtbar, da Fälle von etwa Tetanus oder Diphtherie unter Ig-Gaben bisher nicht publiziert wurden. Ob eine protektive Wirkung der Impfung mit bestimmten Totimpfstoffen durch die bei Antikörpermangelsyndromen meist intakte zellvermittelte Immunität eine relevante Rolle spielt, wird aktuell in einer EU-Studie in Freiburg geprüft.

Lebendimpfstoffe sind bei Antikörpermangelsyndromen mit signifikanter Beeinträchtigung der Antikörperbildung (z.B. Agammaglobulinämie, CVID, HIGM) prinzipiell kontraindiziert [7], können jedoch bei weniger schweren Störungen der humoralen Immunität (z.B. IgAD, IgG-Subklassendefekt) so wie in der Normalbevölkerung durchgeführt werden. Eine Ausnahme stellt die VZV-Impfung dar, wo entgegen früheren Empfehlungen nun davon ausgegangen wird, daß die VZV-Lebendimpfung zwar bei Patienten mit eingeschränkter zellmediierter Immunität kontraindiziert ist, bei Patienten mit reiner Antikörperbildungsstörung jedoch möglich ist [8, 9], wobei es bisher nur wenig Erfahrung über die VZV-Impfung bei Patienten mit primärem Immundefekt gibt.

Bei ARA ist nur die humorale, nicht aber die zelluläre Immunität defekt. Daher lassen sich bei der ARA die meisten kurz- und mittelfristigen Probleme unter frühzeitig begonnener und regelmäßiger Gabe von Immunglobulinen (monatlich 400 – 600 mg/kg KG intravenös, Ziel: Tal Spiegel nicht < 700 mg/dl oder gegebenenfalls wöchentlich 100 – 150 mg/kg KG subkutan) und großzügig eingesetzter antibiotischer Therapie beherrschen. Die Prognose dürfte der der XLA ähnlich sein. Der älteste bekannte Patient mit ARA ist 53 Jahre alt [34]. Bei Enterovirusinfektionen kann ein individueller Heilversuch mit dem Virustatikum Pleconaril (VP63843, Viro-

Pharma Inc., USA) unternommen werden (Dosierung 3 × 5 mg/kg KG p.o. für 7 – 10 Tage) [45]. Pleconaril kann derzeit nur über die Auslandsapothekende bestellt werden.

Bei der transitorischen Hypogammaglobulinämie genügen in aller Regel supportive Maßnahmen und im Falle von bakteriellen Infektionen eine antimikrobielle Therapie. Eine zeitlich begrenzte Immunglobulinsubstitution ist nur bei Vorliegen einer pathologischen Infektanfälligkeit notwendig.

## Literatur

- [1] *Aukrust P, E. Lien, A.K. Kristoffersen, F. Muller, C.J. Haug, T. Espevik, S.S. Froland*: Persistent activation of the tumor necrosis factor system in a subgroup of patients with common variable immunodeficiency – possible immunologic and clinical consequences. *Blood* 87, 674-681 (1996).
- [2] *Brouet J.-C., A. Chedeville, J.-P. Fermand, B. Royer*: Study of the B cell memory compartment in common variable immunodeficiency. *Eur. J. Immunol.* 30, 2516-2520 (2000).
- [3] *Bryant A., N.C. Calver, E. Toubi, A.D.B. Webster, J. Farrant*: Classification of patients with common variable immunodeficiency by B cell secretion of IgM and IgG in response to anti-IgM and interleukin-2. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 56, 239-248 (1990).
- [4] *Buckley R.H.*: Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency. *Birth Def. Orig. Artic. Ser.* 11, 134-142 (1975).
- [5] *Buckley R.H.*: Immunoglobulin G subclass deficiency: fact or fancy? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2, 356-360 (2002).
- [6] *Burrows P.D., M.D. Cooper*: IgA deficiency. *Adv. Immunol.* 65, 245-276 (1997).
- [7] *CDC*: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR* 42, 1-18 (1993).
- [8] *CDC*: Prevention of varicella: Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 48, 1-5 (1999).
- [9] *CDC*: General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR* 51, 1-36 (2002).
- [10] *Chapel H., R. Geha, F.S. Rosen for the IUIS PID Classification Committee*: Primary immunodeficiency disease: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 132, 9-15 (2003).
- [11] *Conley M.*: Autosomal recessive agammaglobulinemia. In: *Ochs H.D., C.I.E. Smith, J.M. Puck*: Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach. Oxford University Press, New York 1999, 285-291.
- [12] *Conley M., J. Rohrer, L. Rapalus, E. Boylin, Y. Minegishi*: Defects in early B cell development: comparing the consequences of abnormalities in

- pre-BCR signalling in the human and the mouse. *Immunol. Rev.* 178, 5-90 (2000).
- [13] Conley M., S. Sweinberg: Females with a disorder phenotypically identical to X-linked agammaglobulinemia. *J. Clin. Immunol.* 12, 139-143 (1992).
- [14] Cunningham-Rundles C.: Common variable immunodeficiency. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 1, 421-429 (2001).
- [15] Cunningham-Rundles C., C. Bodian: Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin. Immunol.* 92, 34-48 (1999).
- [16] Cunningham-Rundles C., F.P. Siegal, S. Cunningham-Rundles, P. Lieberman: Incidence of cancer in 98 patients with common varied immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 7, 294-299 (1989).
- [17] Dalal I., B. Reid, E. Nisbet-Brown, C.M. Roifman: The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood. *J. Pediatr.* 133, 144-146 (1998).
- [18] Dressler F., H.H. Peter, W. Müller, C.H.L. Rieger: Transient hypogammaglobulinemia of infancy. *Acta Paediatr. Scand.* 78, 767-774 (1989).
- [19] Eijkhout H.W., J.W. van der Meer, C.G. Kallenberg, R.S. Weening, J.T. van Dissel, L.A. Sanders, P.F. Strengers, H. Nienhuis, P.T. Schellekens: The effect of two different dosages of intravenous immunoglobulin on the incidence of recurrent infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. A randomized, double-blind, multicenter crossover trial. *Ann. Intern. Med.* 135, 165-174 (2001).
- [20] Fischer M.B., I. Hauber, H. Eggenbauer, V. Thon, E. Vogel, E. Schaffer, J. Lokaj, J. Litzman, H.M. Wolf, J.W. Mannhalter, M.M. Eibl: A defect in the early phase of T cell receptor-mediated T cell activation in patients with common variable immunodeficiency. *Blood* 84, 4234-4241 (1994).
- [21] Gardulf A., V. Andersen, J. Björkander, D. Ericson, S.S. Fröland, R. Gustafson, L. Hammarström, M.B. Jacobsen, E. Jonsson, G. Möller, T. Nyström, B. Söberg, C.I.E. Smith: Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* 345, 365-369 (1995).
- [22] Grimbacher B., A. Hutloff, M. Schlesier, E. Glocker, K. Warnatz, R. Dräger, H. Eibel, B. Fischer, A.A. Schäffer, H.W. Mages, R.A. Kroczeck, H.H. Peter: Homozygous loss of ICOS is associated with adult-onset common variable immunodeficiency. *Nature Immunol.* 4, 261-268 (2003).
- [23] Hammarström L., C.I.E. Smith: Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H.D., C.I.E. Smith, J.M. Puck: *Primary Immunodeficiency Diseases: Molecular and Genetic Approach.* Oxford University Press, New York 1999, 250-262.
- [24] Hammarström L., I. Voëchovskiy, D. Webster: Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.* 120, 225-231 (2000).
- [25] Hernandez P.A., R.J. Gorlin, J.M. Lukens, S. Taniuchi, J. Bohinjec, F. Francois, M.E. Klotman, G.A. Diaz: Mutations in the chemokine receptor gene CXCR4 are associated with WHIM syndrome, a combined immunodeficiency disease. *Nature Genet.* 34, 70-74 (2003).
- [26] *International Union of Immunological Societies (IUIS): Primary immunodeficiency diseases.* Report of an IUIS Scientific Committee. *Clin. Exp. Immunol.* 118 (Suppl. 1), S1-S28 (1999).
- [27] Jolles S., M. Tyrer, M. Johnson, D. Webster: Long-term recovery of IgG and IgM production during HIV infection in a patient with common variable immunodeficiency (CVID). *J. Clin. Pathol.* 54, 713-715 (2001).
- [28] Kanathur N., R.P. Byrd, C.L. Fields, T.M. Roy: Noncaseating granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *South Med. J.* 93, 631-633 (2000).
- [29] Kilic S.S., I. Tezcan, Ö. Sanal, A. Metin, F. Ersoy: Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunologic features of 40 new cases. *Pediatr. Int.* 42, 647-650 (2000).
- [30] Kinlin L.J., A.D.B. Webster, A.G. Bird, R. Haile, J. Peto, J.F. Soothill, R.A. Thompson: Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinemia. *Lancet* 1, 263-266 (1985).
- [31] Kralovicova J., L. Hammarstrom, A. Plebani, A.D. Webster, I. Vorechovsky: Fine-scale mapping at IGAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J. Immunol.* 170, 2765-2775 (2003).
- [32] Kruskal M.S., C.A. Alper, Z. Awdeh, E.J. Yunis, D. Marcus-Bagley: The immune response to hepatitis B vaccine in humans: inheritance patterns in families. *J. Exp. Med.* 175, 495-502 (1992).
- [33] Liese J.G., U. Wintergerst, K.D. Tympner, B.H. Belohradsky: High- vs low-dose immunoglobulin therapy in the long-term treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Am. J. Dis. Child.* 148, 335-339 (1992).
- [34] Lopez Granados E., A.S. Porpiglia, M.B. Hogan et al.: Clinical and molecular analysis of patients with defects in micro heavy chain gene. *J. Clin. Invest.* 110, 1029-1035 (2002).
- [35] Mechanic L.J., S. Dikman, C. Cunningham-Rundles: Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann. Intern. Med.* 127, 613-617 (1997).
- [36] Meffre E., M. Milili, C. Blanco-Betancourt, H. Antunes, M.C. Nussenzweig, C. Schiff: Immunoglobulin heavy chain expression shapes the B cell receptor repertoire in human B cell development. *J. Clin. Invest.* 108, 879-886 (2001).
- [37] Minegishi Y., E. Coustan-Smith, L. Rapalus, F. Ersoy, D. Campana, M.E. Conley: Mutations in Ig-alpha (CD79a) result in a complete block in B cell development. *J. Clin. Invest.* 104, 1115-1121 (1999a).
- [38] Minegishi Y., E. Coustan-Smith, Y.H. Wang, M.D. Cooper, D. Campana, M.E. Conley: Mutations in the human lambda5/14.1 gene result in B cell deficiency and agammaglobulinemia. *J. Exp. Med.* 187, 71-77 (1998).
- [39] Minegishi Y., J. Rohrer, E. Coustan-Smith, M.H. Lederman, R. Pappu, D. Campana, A.C. Chan, M.E. Conley: An essential role for BLNK in human B cell development. *Science* 286, 1954-1957 (1999b).
- [40] Mullighan C.G., G.C. Fanning, H.M. Chapel, K.I. Welsh: TNF and lymphotoxin-alpha polymorphisms associated with common variable immuno-

- deficiency: role in the pathogenesis of granulomatous disease. *J. Immunol.* 159, 6236-6241 (1997).
- [41] Pan Q., L. Hammarström: Molecular basis of IgG subclass deficiency. *Immunol. Rev.* 178, 99-110 (2000).
- [42] Pfluger H., A. Helbling, C. Mordasini, W.J. Pichler: CVID (common variable immunodeficiency): Heterogene Krankheitsmanifestation dieses häufigsten symptomatischen primären Immundefekts. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 130, 1590-1599 (2000).
- [43] Piqueras B., C. Lavenu-Bombled, L. Galicier, F. Bergeron-van der Cruyssen, L. Mouthon, S. Chevret, P. Debre, C. Schmitt, E. Oksenhendler: Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J. Clin. Immunol.* 23, 385-400 (2003).
- [44] Roifman C.M., H. Schröder, M. Berger, R. Sorensen, M. Ballow, R.H. Buckley, A. Gewurz, P. Korenblat, G. Sussman, G. Lemm: Comparison of the efficacy of IGIV-C, 10% (caprylate/chromatography) and IGIV-SD, 10% as replacement therapy in primary immune deficiency. A randomized double-blind trial. *Int. Immunopharmacol.* 3, 1325-1333 (2003).
- [45] Rotbart H.A., A.D. Webster: Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin. Infect. Dis.* 32, 228-235 (2001).
- [46] Schauer U., F. Stemberg, C.H.L. Rieger, M. Borte, S. Schubert, F. Riedel, U. Herz, H. Renz, M. Wick, H.D. Carr-Smith, A.R. Bradwell, W. Herzog: IgG subclass concentrations in certified reference material 470 and reference values for children and adults determined with the binding site reagents. *Clin. Chem.* 49, 1925-1029 (2003a).
- [47] Schauer U., F. Stemberg, C.H.L. Rieger, W. Büttner, M. Borte, S. Schubert, H. Möllers, F. Riedel, U. Herz, H. Renz, W. Herzog: Levels of antibodies specific to tetanus toxoid, haemophilus influenzae type b, and pneumococcal capsular polysaccharide in healthy children and adults. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10, 202-207 (2003b).
- [48] Scholz H., B.H. Belohradsky, U. Heining, H.W. Kreth, R. Roos: DGPI-Handbuch. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI). Futuramed Verlag, München, 4. Auflage 2003.
- [49] Schröder H.W.: Genetics of IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 19, 127-140 (2000).
- [50] Sneller M.C.: Common variable immunodeficiency. *Am. J. Med. Sci.* 321, 42-48 (2001).
- [51] Sneller M.C., W. Strober, E. Eisenstein, J.S. Jaffe, C. Cunningham-Rundles: NIH Conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann. Intern. Med.* 118, 720-730 (1993).
- [52] Spickett G.P.: Current perspectives on common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Allergy* 31, 536-542 (2001).
- [53] Stagg A.J., M. Funauchi, S.C. Knight, A.D. Webster, J. Farrant: Failure in antigen response by T cells from patients with common variable immunodeficiency (CVID). *Clin. Exp. Immunol.* 96, 48-53 (1994).
- [54] Stiehm E.R.: Transient hypogammaglobulinemia of infancy. In: *Immunologic disorders in infants and children* (4th Ed.). Saunders, Philadelphia 1996, 284-285.
- [55] Terade T., H. Kaneko, T. Fukao, T. Teramoto, T. Asano, A.L. Li, K. Kasahara, N. Kondo: Semiquantitative evaluation of mRNAs for the membranous form of immunoglobulin heavy chain is useful for investigating the etiology in CVID. *Scand. J. Immunol.* 58, 649-654 (2003).
- [56] Vorechovsky I., M. Cullen, M. Carrington, L. Hammarström, A.D.B. Webster: Fine mapping of IDAD1 in IgA deficiency and common variable immunodeficiency: identification and characterization of haplotypes shared by affected members of 101 multiple-case families. *J. Immunol.* 164, 4408-4416 (2000).
- [57] Vorechovsky I., J. Litzman, J. Lokaj, R. Sobotková: Family studies in common variable immunodeficiency. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 35, 17-26 (1991).
- [58] Vorechovsky I., H. Zetterquist, R. Paganelli, S. Koskinen, A.D.B. Webster, J. Björkander, C.I.E. Smith, L. Hammarström: Family and linkage study of selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 77, 182-192 (1995).
- [59] Warnatz K., A. Denz, R. Dräger, M. Braun, C. Groth, G. Wolff-Vorbeck, H. Eibel, M. Schlesier, H.H. Peter: Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM<sup>-</sup>IgD<sup>-</sup>) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 99, 1544-1551 (2002).
- [60] Washington K., T.T. Stenzel, R.H. Buckley, M.R. Gottfried: Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and x-linked agammaglobulinemia. *Am. J. Surg. Pathol.* 20, 1240-1252 (1996).
- [61] Yel L., Y. Minegishi, E. Coustan-Smith et al.: Mutations in the mu heavy chain gene in patients with agammaglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 335, 1486-1493 (1996).

Dr. med. B. Grimbacher  
Abteilung für Klinische Immunologie  
und Rheumatologie  
Medizinische Universitätsklinik  
Hugstetterstraße 55  
D-79106 Freiburg  
e-mail: grimbacher@medizin.ukl.uni-freiburg.de