



Das infektanfällige Kind- Pädiatrische Besonderheiten bei Erkrankung und Therapie

Apothekerkammer Nordrhein, Köln 17.11.08

Prof. Dr. Tim Niehues
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Krefeld

Lernziele

- Was ist Immunologie?
- Wie funktioniert das Immunsystem?
- Welche Störungen gibt es?

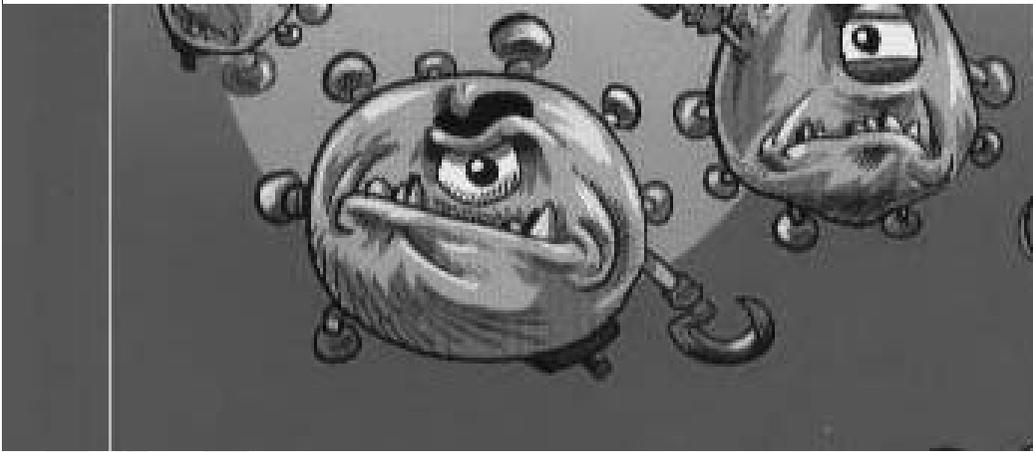
Immunologie

- Lehre von den Grundlagen der körperlichen **Abwehr von Krankheitserregern** und anderen körperfremden Stoffen (biologische Toxine Umweltgifte) und darüber hinaus von **Störungen dieser Abwehrmechanismen**

Lernziele

- Was ist Immunologie?
- Wie funktioniert das Immunsystem?
- Welche Störungen gibt es?

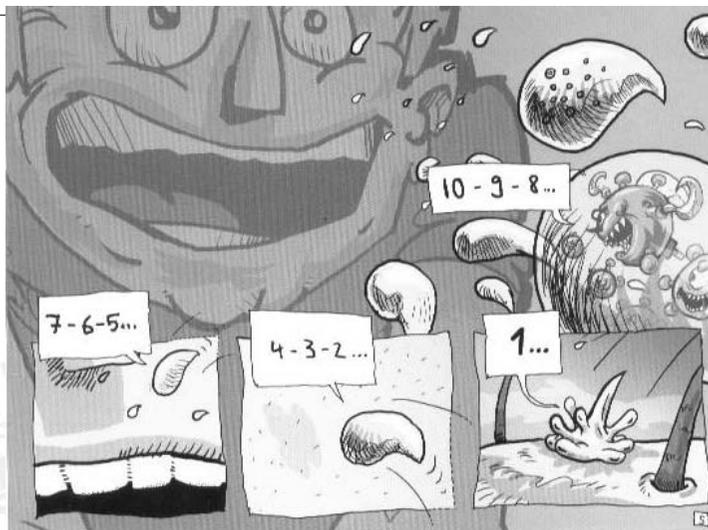
Beispiel Virusinfektion



Wie läuft eine Reaktion ab? Erregerübertragung



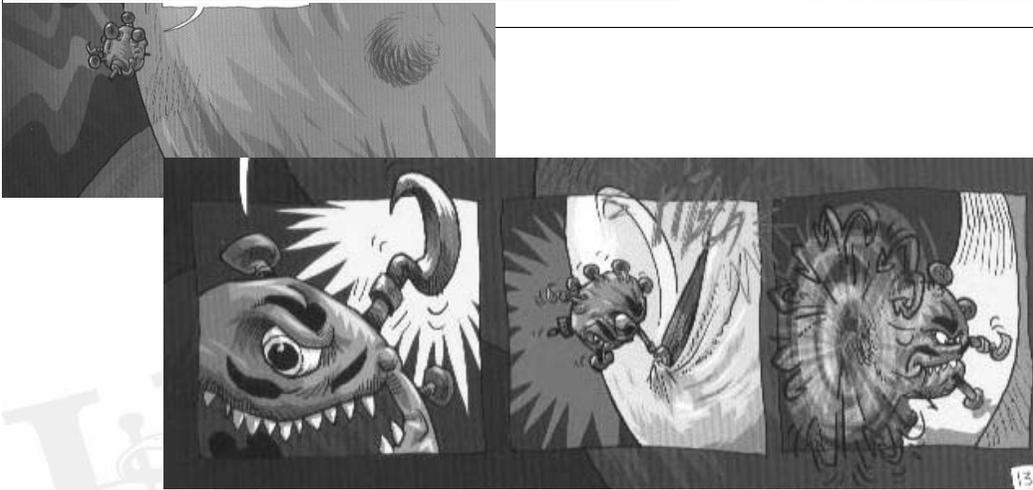
Wie läuft eine Reaktion ab? Besiedlung Haut



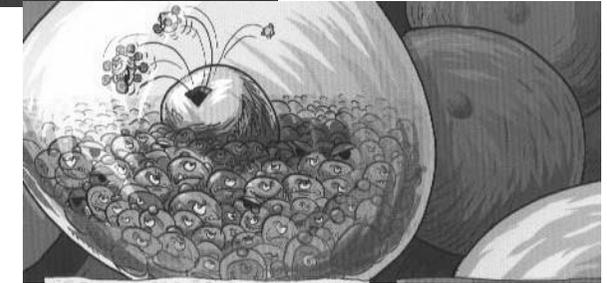
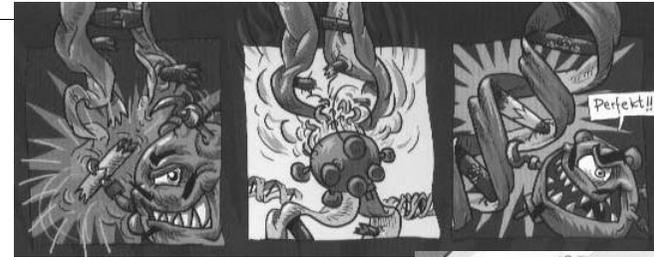
Wie läuft eine Reaktion ab? Besiedlung Schleimhaut



Wie läuft eine Reaktion ab? Besiedlung einzelner Zellen



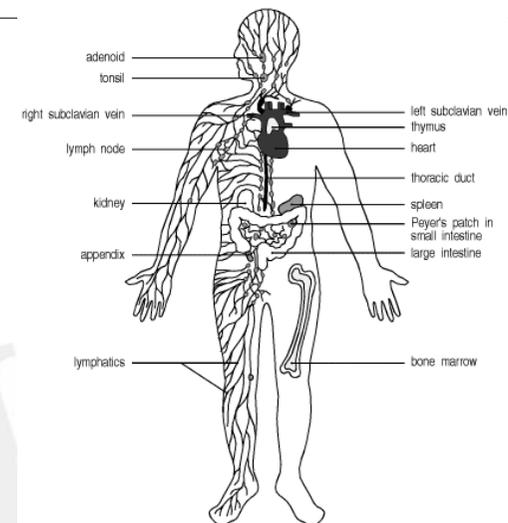
Virusvermehrung in der Zelle



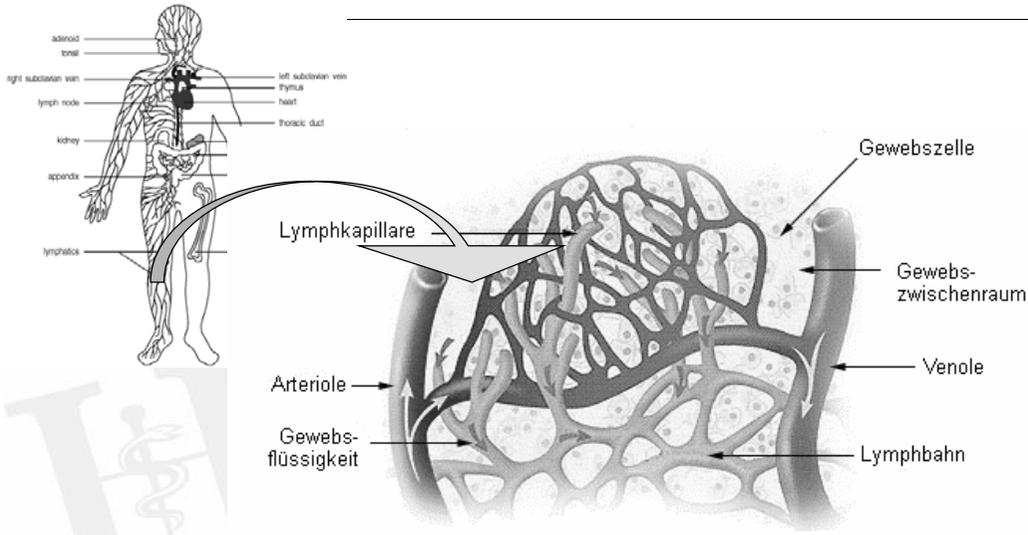
Virusvermehrung ausserhalb der Zelle



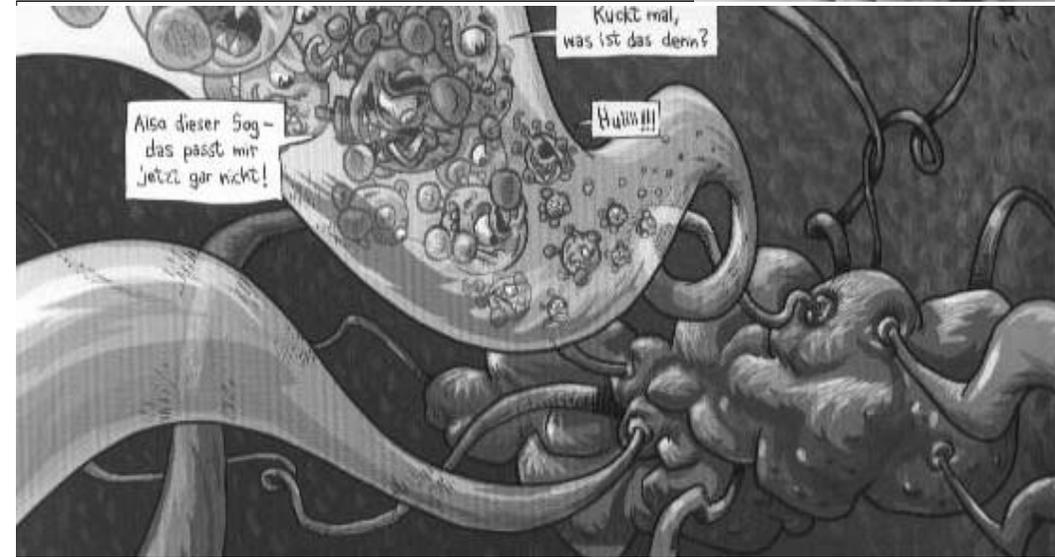
Endlich! Das Immunsystem



Das Lymphgefäßssystem



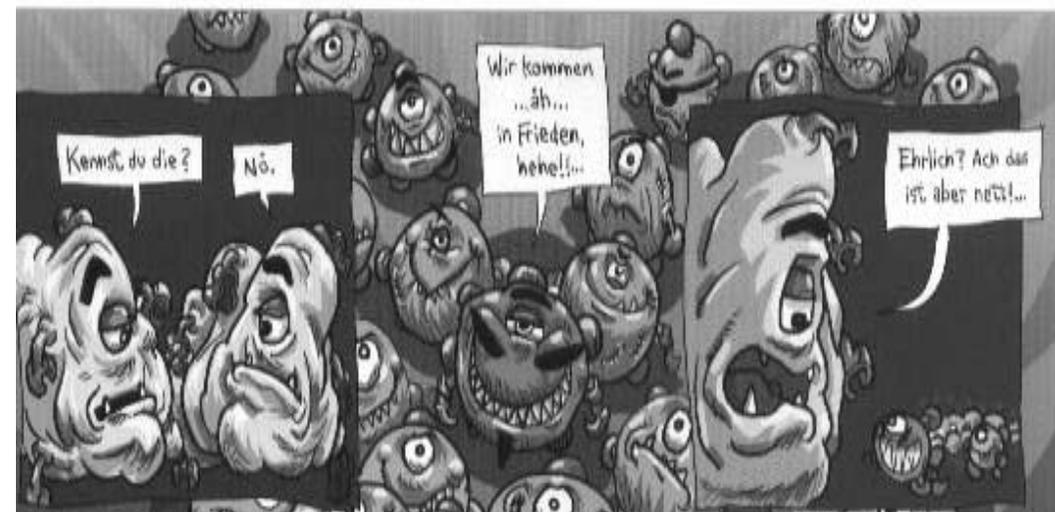
Auf dem Weg zum Lymphknoten



Zellen des Immunsystems



Erste Konfrontation mit B-Zellen



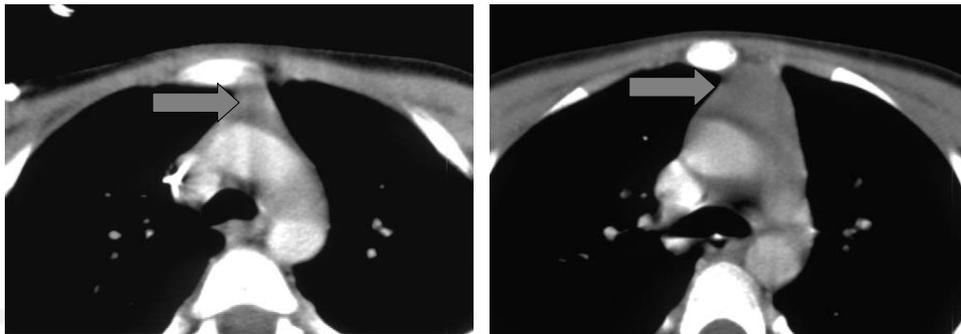
Erste Konfrontation mit T-Zellen



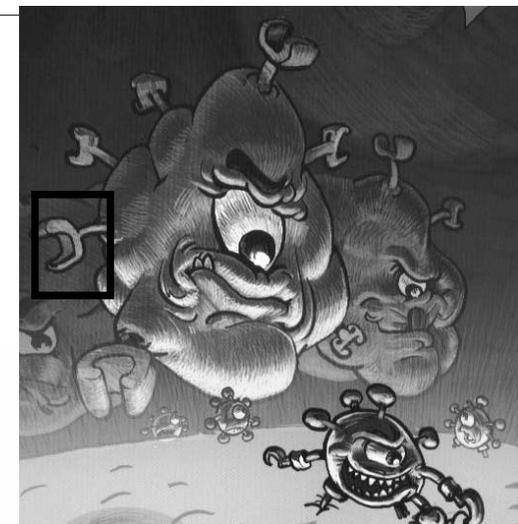
Unterhaltung T- und B-Zellen



Thymus bei „Stress“ für Immunsystem, z.B. der Immunrekonstitution



B-Zellen werden aktiviert



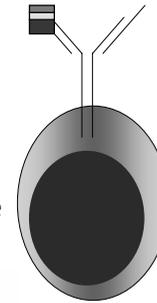
B-Zellen erkennen Viren: Wie geht das ?



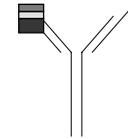
Rezeptoren und Antikörper erkennen Millionen verschiedener Strukturen



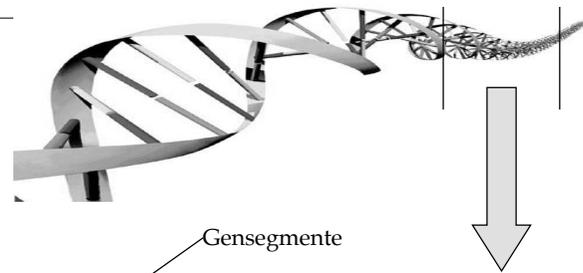
B oder T-Zelle



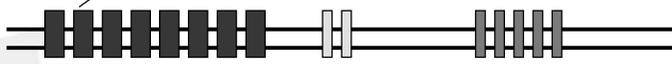
Antikörper=Immunglobulin



DNA-Ebene

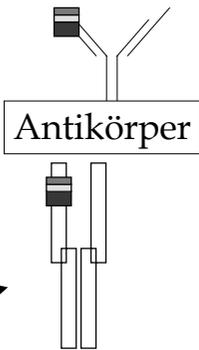
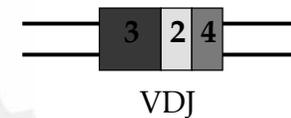
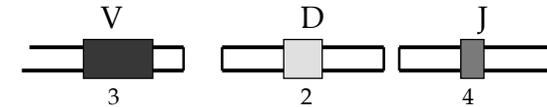
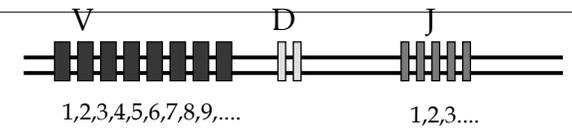


Gensegmente



Gen für T/B-Zell-Rezeptoren und Antikörper

Rearrangement von Gensegmenten für Rezeptoren/Antikörper



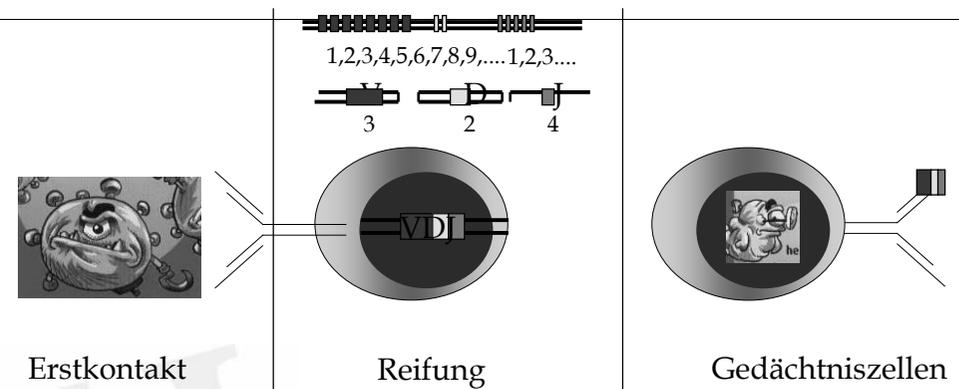
Antikörper

B/T-Zell Rezeptor

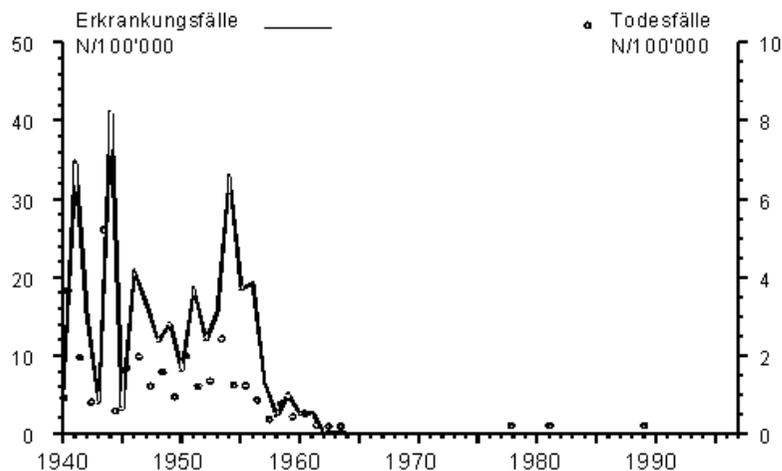
Gedächtnis (Luis Buñuel 1900-1983)

- *Man muss erst beginnen, sein Gedächtnis zu verlieren, und sei es nur stückweise, um sich darüber klar zu werden, dass das Gedächtnis unser ganzes Leben ist*

Immunologisches Gedächtnis



Immunologisches Gedächtnis: Kinderlähmung-Impfung 1957



Zwischenzusammenfassung

- Das Immunsystem hat mehrere Barrieren:
 - Haut, Schleimhäute und lymphatisches System
 - Auf zellulärer und molekularer Ebene sind die Hauptakteure B-Zellen, T-Zellen und Antikörper
- Das Immunsystem kann Millionen von Rezeptoren bilden und kann ein Gedächtnis entwickeln

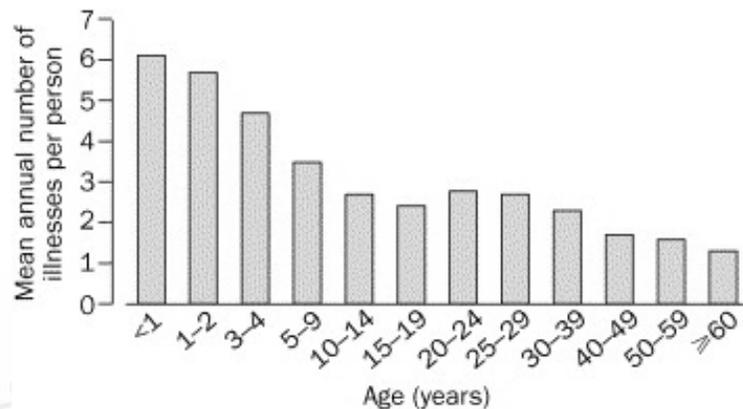
Immunsysteme

- **Adaptives, erworbenes Immunsystem**
 - Fähigkeit, nach Geburt durch Umlagerung von Gensegmenten („gene rearrangement“) mehrere Millionen verschiedene Antigenrezeptoren zu produzieren
 - Gedächtnis in Form von Memory-T- und -B-Lymphozyten
- **Angeborenes („innate“) Immunsystem**
 - Phagozyten, NK-Zellen, Komplement

Lernziele

- Was ist Immunologie?
- Wie funktioniert das Immunsystem?
- Welche Störungen gibt es?

The common cold. Lancet 2003; 361:51



Erreger

The common cold. Lancet 2003; 361:51

Virus	Estimated annual proportion of cases
Rhinoviruses	30–50%
Coronaviruses	10–15%
Influenza viruses	5–15%
Respiratory syncytial virus	5%
Parainfluenza viruses	5%
Adenoviruses	<5%
Enteroviruses	<5%
Metapneumovirus	Unknown
Unknown	20–30%

Warum?

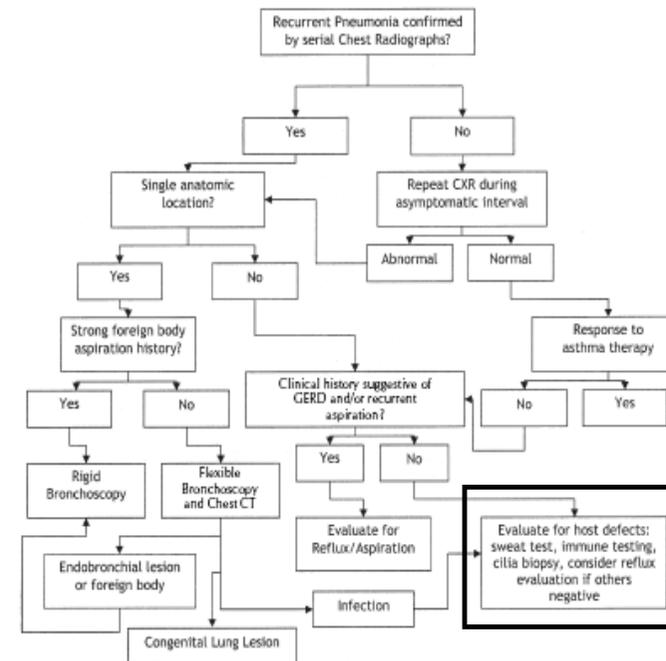
Anatomische Gegebenheiten

- geringer Durchmesser der Atemwege (der Luftstrom vom Durchmesser abhängig)
- Atemwege sind schnell verlegt



Abklärung rezidivierende Pneumonien

Karly A. Kaplan et al.
Clin Pediatr (Phila) 2006;
45; 15



Primäre Immundefekte...

- ..sind Erkrankungen, die als Folge einer oder mehrerer Störungen des Immunsystems zu einer erhöhten Empfänglichkeit gegenüber Infektionen führen

(Stiehm, Textbook Immunological Disorders, 2004)

Primäre, angeborene Immundefekte

....sind gekennzeichnet durch eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen „Abwehrschwäche“

>110 sind genetisch definiert

Inzidenz: 1:10000

Bernd

- 1. Kind nicht-konsanguiner deutscher Eltern
- 14 Mon.: Hüft- und Handgelenksarthritits, therapieresistent
- 15 Mon.: Varizellen, komplikationsloser Verlauf, rezidivierende Luftwegsinfekte, 2 Pneumonien
- 22 Mon.: Erstvorstellung Ambulanz für Rheumatologie und Immunologie

IgG/IgA/IgM/IgE und B-Zellen nicht nachweisbar

X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA, M. Bruton)

**Nestschutz
IgG Mutter**

IgG Kind

Konzeption

Geburt

1 Jahr

**Nestschutz
IgG Mutter**

**Kind kein IgG:
Infektionen**

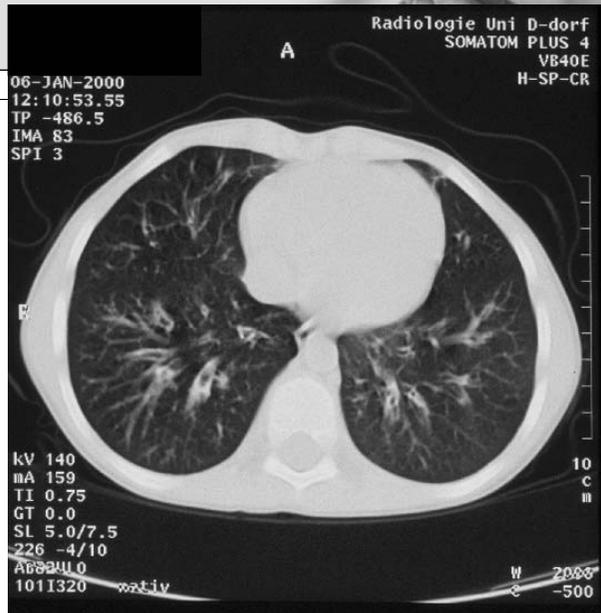
Konzeption

Geburt

1 Jahr

„Sinopulmonal“: Otitis, Sinusitis, Pneumonie
Erreger: *Staph.*, *Strept.*, *Hämophilus*, *Mykoplasmen*





Bronchiektasen

8 j. Junge mit
Antikörpermangel
(NEMO-Mutation)

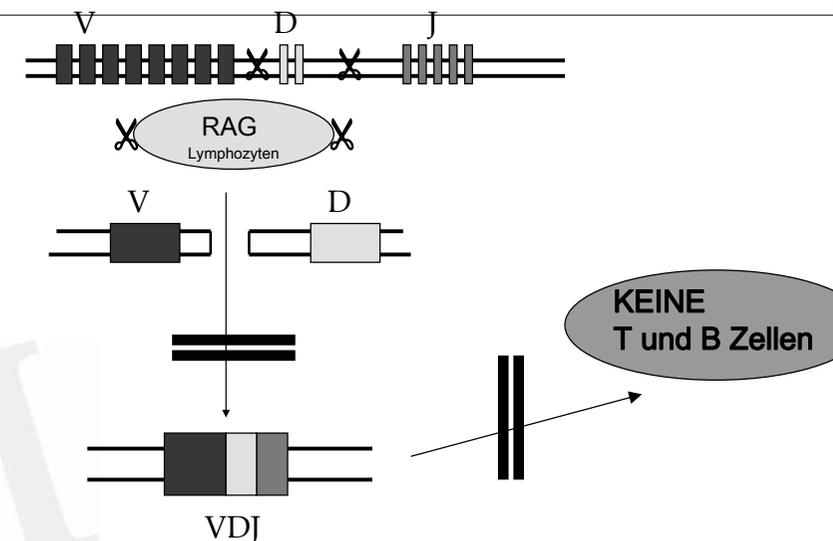
Antikörpermangel Differentialdiagnose

- Autos. Rez. Agammaglobulinämie
- Selektiver IgA Mangel = Serum IgA < 0.05 g/l (=5 mg/dl)
- CVID Common variable immunodeficiency = „Late onset“ Hypogammaglobulinämie = IgG, A, M erniedrigt
- IgG Subklassenmangel = IgG *normal oder tiefnormal*, einzelne Subklassen erniedrigt (Altersnormwerte!)
- Selektiver IgM Mangel = Serum IgM < 0.1 g/l (=10 mg/dl)

SAVA und MERVAN, 3 Monate

- Windeldermatitis, Durchfälle
- Generalisiertes Erythem bzw. Wangenerythem
- Lymphopenie <1000/ μ l
- niedrige Immunglobuline

Ursache: Defektes RAG-Enzym



Schwerer kombinierter Immundefekt = SCID

- Maximalvariante des angeborenen Immundefektes
- Bubble boy
- RARITÄT??????????



Julia *7/99

Keine Infektionen

1/2001
Hautinfiltrate, topische Steroide

1/2002
Hautbiopsie

Lokale Pathologen und Nationaler
Referenzpathologe:

Pleomorphes T Zell-Lymphom der Haut
(CD-8+ T-NHL)

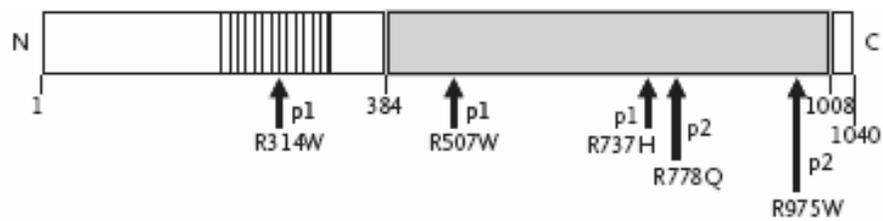
Re-Evaluierung

- M. Megahed (Aachen), Rein Willemze (Leiden):
- „sarcoid like granulomas“ wie bei Immundefekten
- Immunglobuline, B- und T-Zellen vermindert,
schon vor Therapiebeginn!!!

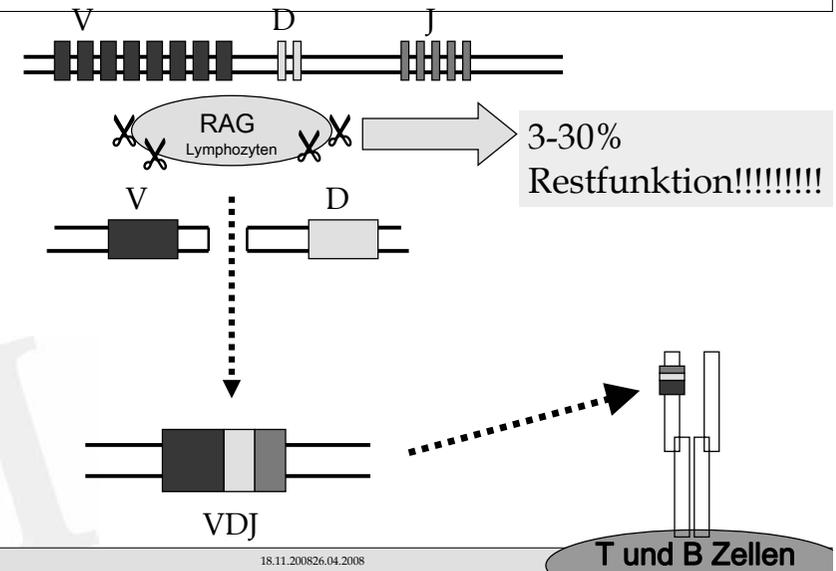
→Mutationsanalyse auf SCID Gene

Mutationen im RAG Gen bei Julia

- RAG Gen: 1040 Aminosäuren

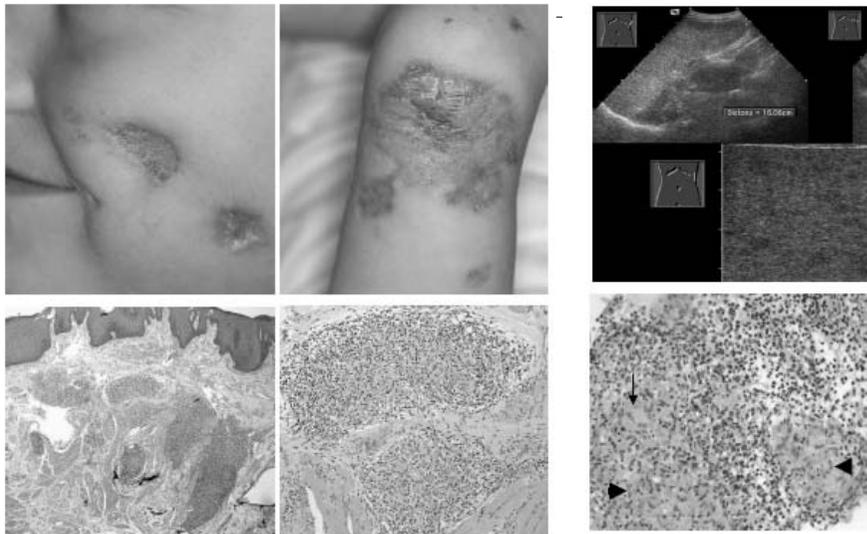


Julia: RESTFUNKTION des RAG Enzyms!!!!



T und B Zellen

2 weitere Kinder mit Immundefekt und Granulomen



N Engl J Med 2008 May 8; 358(19): 2030-8.

An Immunodeficiency Disease with RAG Mutations and Granulomas

Catharina Schuetz, M.D., Kirsten Huck, M.D., Sonja Gudowius, M.D., Mosaad Megahed, M.D., Oliver Feyen, Ph.D., Bernd Hubner, Ph.D., Dominik T. Schneider, M.D., Burkhard Manfras, M.D., Ulrich Pannicke, Ph.D., Rein Willems, M.D., Ruth Knüchel, M.D., Ulrich Göbel, M.D., Ansgar Schulz, M.D., Arndt Borkhardt, M.D., Wilhelm Friedrich, M.D., Klaus Schwarz, M.D., and Tim Niehues, M.D.

Abwehrschwäche –was tun?

In der Nacht vor dem Spiel träume ich bestimmt nicht von Claudia Schiffer oder Linda Evangelista. Da sehe ich eher Jens Nowotny oder Marko Rehmer vor mir.
(Rudi Völler)



HELIOS Kliniken GmbH

18.11.200826.04.2008

Abwehrstärkung



Zwischenzusammenfassung

- Ein fehlerhafter Zusammenbau der B- und T-Zellen oder von Antikörpern führt zu einem Immundefekt
- Kinder und Erwachsene mit Immundefekten können geheilt werden

HELIOS Kliniken GmbH

18.11.200826.04.2008

Immunsysteme

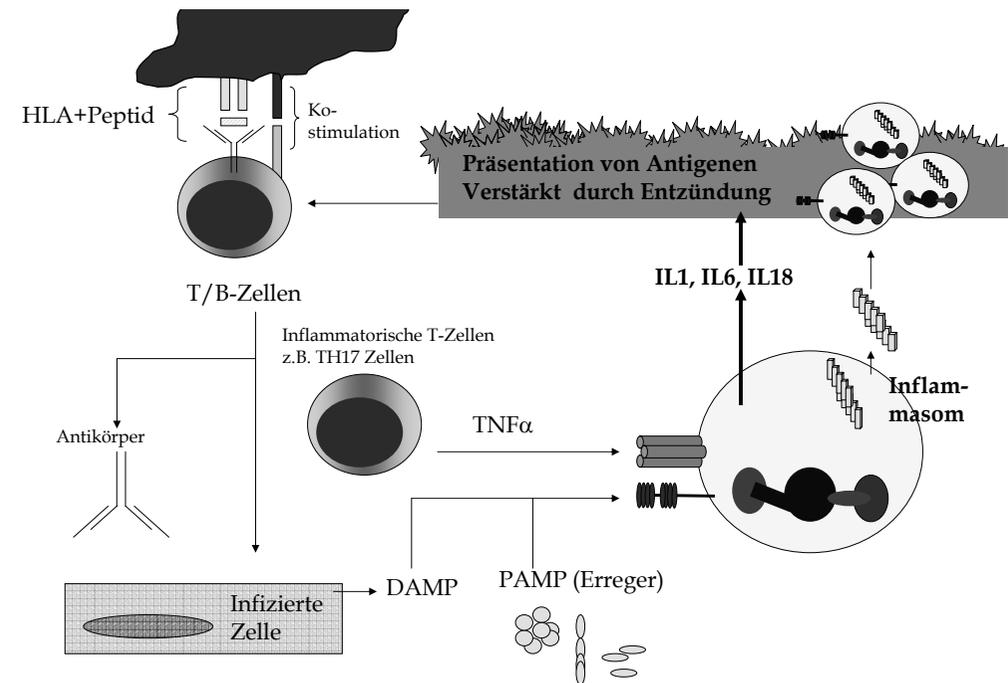
- Adaptives, erworbenes Immunsystem
 - Fähigkeit, nach Geburt durch Umlagerung von Gensegmenten („gene rearrangement“) mehrere Millionen verschiedene Antigenrezeptoren zu produzieren
 - Gedächtnis in Form von Memory-T- und -B-Lymphozyten
- Angeborenes („innate“) Immunsystem
 - Phagozyten, NK-Zellen, Komplement

HELIOS Kliniken GmbH

18.11.200826.04.2008

Innate Immunsystem: Was ist das?

- wird bereits bei wirbellosen Organismen gefunden, keine Gedächtnisfunktion
- führt nach Kontakt mit typischen Strukturen auf Mikroorganismen zu einer schnellen Elimination der Erreger durch
 - **Neutrophile Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen**



Innate Immunsystem, molekulare Ebene: Liganden PAMP und DAMP

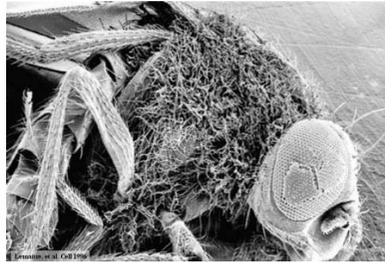
- **PAMPs** pathogen-associated molecular patterns
 - Zymosan, Lipoproteine, Glykolipide, LPS, Flagellin, Peptidoglykane, DNA (Pilze, Bakterien), RNA (Viren) sowie Profilin (Protozoen)
- **DAMPs** damage-associated molecular patterns
 - high mobility group box 1 protein' (HMGB-1), Hitzeschockproteine (HSPs), Harnsäure, Matrix Proteine und die S100 Proteine.

Rezeptoren für PAMP und DAMP?

- Die PAMPs und DAMPs binden an die Pattern Recognition Receptors (PRRs).
 - **Toll-like Rezeptoren (TLRs)**
 - zytosolische ‚nucleotide oligomerisation domain (NOD) proteins containing ‚leucine-rich repeats‘ (NLRs)

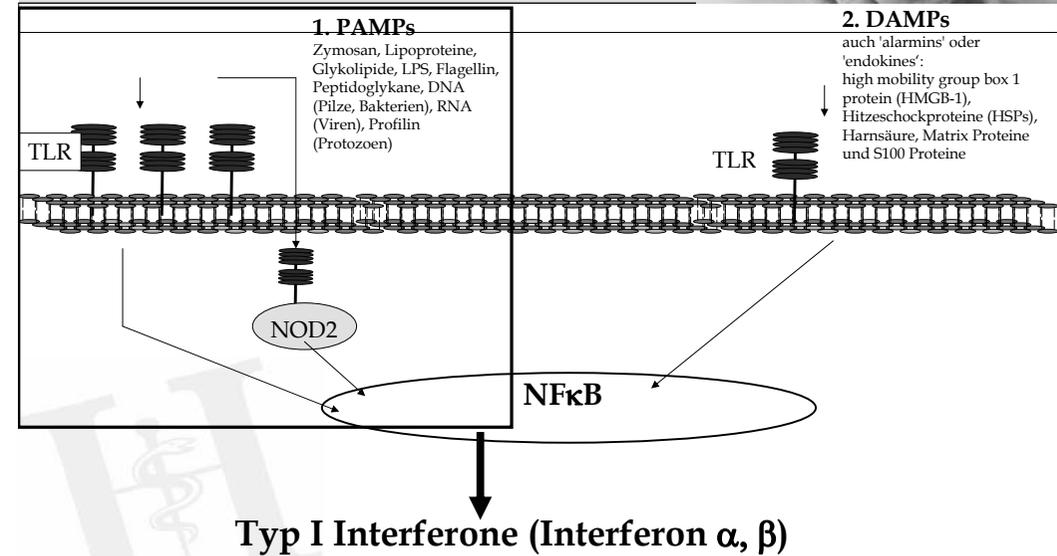
Innate Immunsystem: TOLL

- Gruppe von Frau Nüsslein-Vollhard
- *Toller* Eindruck, den *Drosophila*-Mutanten auf die Forschergruppe machten. Toll-negative Mutanten waren z. B. sehr anfällig gegen Pilzbefall.

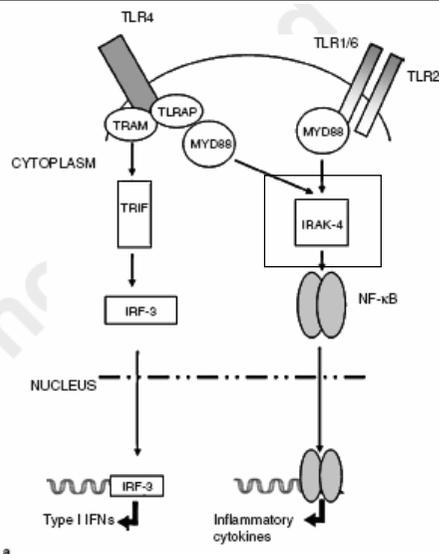


Wie läuft Innate Immunsystem Antwort ab?

Z Rheumatol. 2008 Mar;67(2):111-6, 118-20.



Toll like Rezeptor 1/2/4/6 Signaltransduktion



Liganden:

TLR1,2,6:
Bakterielle Lipoproteine,
Glykolipide, Flagellin,
Peptidoglykane

TLR4: LPS gram-negativer Erreger

Nima Rezaei, *Primary Immunodeficiency Diseases*,
Springer Verlag, in press 2008/9

IRAK-4 Defekt

Science 2003; 299:2076-79

- Rezidivierende invasive Infektionen mit *S. pneumoniae* pathognomonisch, keine Virusinfektionen
- Haut und Lymphknoten, Arthritiden und Meningitiden; verzögerter Abfall der Nabelschnur,
- spontane Besserung mit Alterung
- **Inadäquat ausgebildete Akut-Phase Reaktion**
- Normale Antikörpertiter gegen Pneumokokken bei vielen Kindern

Wie läuft Innate Immunsystem Antwort ab?

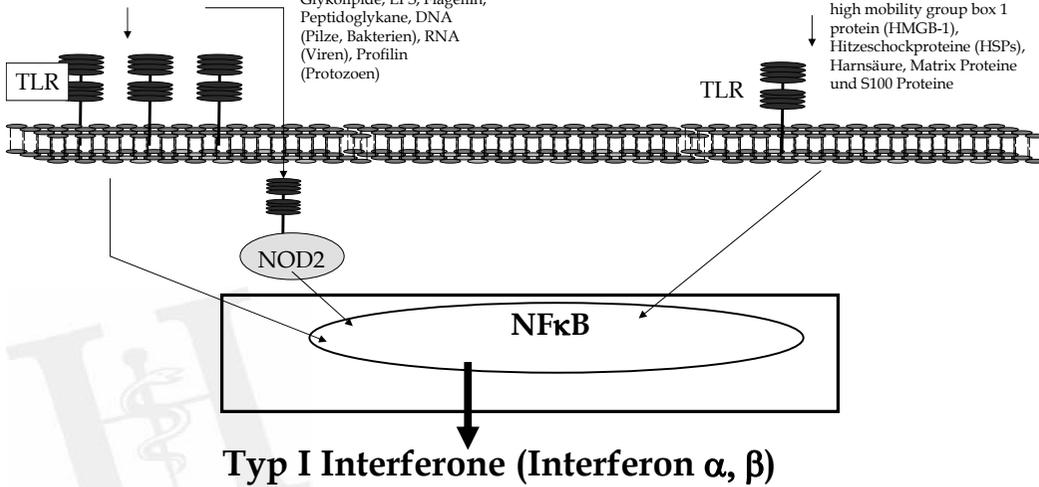
Z Rheumatol. 2008 Mar;67(2):111-6, 118-20.

1. PAMPs

Zymosan, Lipoproteine, Glykolipide, LPS, Flagellin, Peptidoglykane, DNA (Pilze, Bakterien), RNA (Viren), Profilin (Protozoen)

2. DAMPs

auch 'alarmins' oder 'endokines': high mobility group box 1 protein (HMGB-1), Hitzeschockproteine (HSPs), Harnsäure, Matrix Proteine und S100 Proteine



Dennis

3. Lebensjahr: rezidivierende Infektionen mit atypischen Mykobakterien

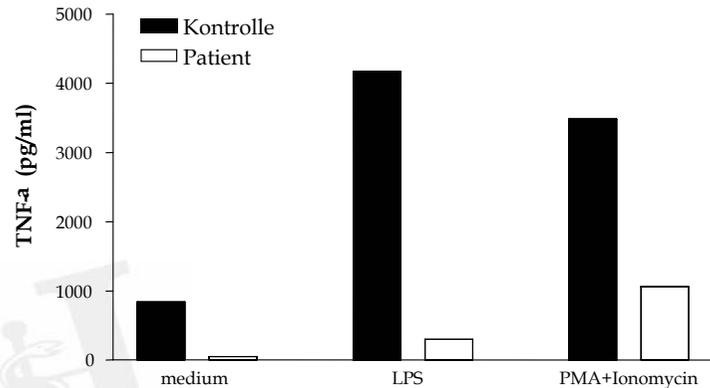
7. Lebensjahr: Rücken und Beinschmerzen

9. Lebensjahr: Bronchiektasen

IgG↓ IgA↓ IgM↑↑ (Hyper IgM)

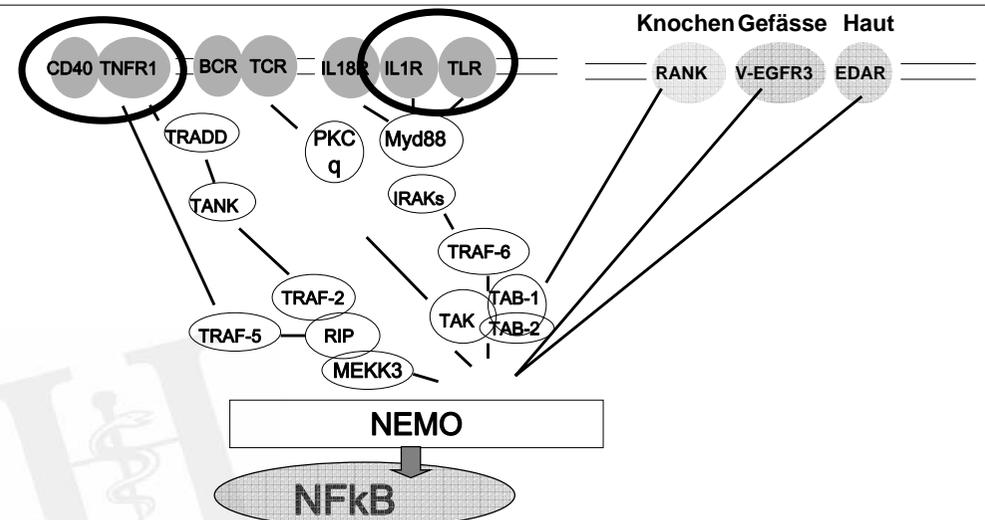
Niedrignormale T- und normale B-Zellen

Keine Zytokinresponse (TNFα) auf Stimulation mit LPS



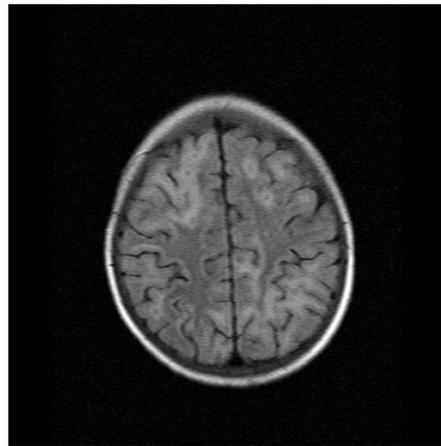
+Keine Response auf Stimulation mit TNFα, IL1β, CD40L

Gemeinsamer Nenner: NFκB essential modulator NEMO



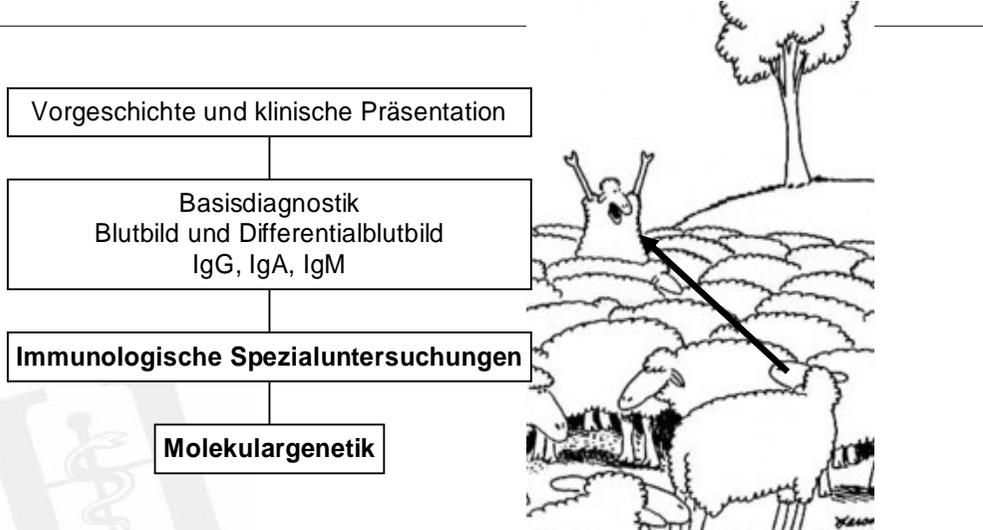


- Schwere HSV Enzephalitis und Exitus letalis im Alter von 12 Jahren



- Defekte der Innate Immunity
 - Rezidivierende invasive Infektionen mit *S. pneumoniae* pathognomonisch
 - Virusinfektionen?
 - Inadäquat ausgebildete Akut-Phase Reaktion
 - erschliessen sich erst durch Spezialuntersuchungen (insb. IFN/IL12 Stimulation/Response von Zellen)

Wie nähere ich mich dem Problem als Kinderarzt ?



Anamnese I



- Alter
 - Säuglinge: Schwere T-Zelldefekte
 - Kleinkinder: B Zelldefekt
 - Schulkinder: Immundefektsyndrome
 - Junge Erwachsene: CVID (B-Zelldefekt)
- Geschlecht
 - Jungen: z.B. Morbus Bruton, X-SCID

Anamnese II

- Familie

- Eltern verwandt
- Familiäre Erkrankungen/Sterbefälle
- Vererbungsmuster

- Impfung

- erhalten oder nicht erhalten
- Komplikationen

Anamnese III

- Infektionen

- Art des Erregers/rezidivierender/ungewöhnlicher Erreger
- Häufigkeit und Schweregrad
- Dokumentation (radiologisch, mikrobiologisch)
- Therapieresistenz

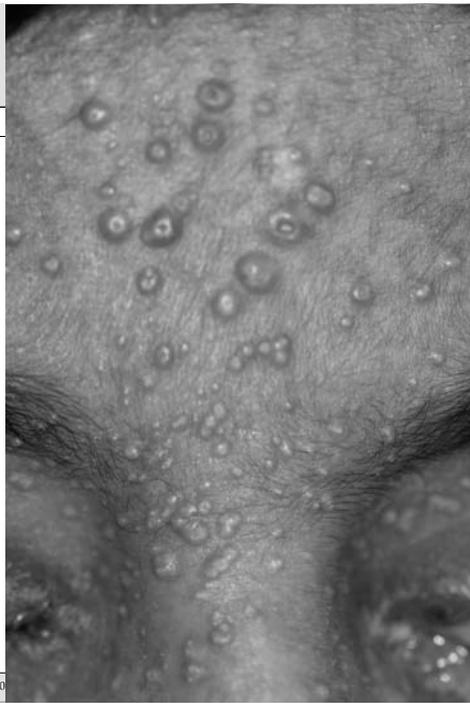
Körperliche Untersuchung

- Von Kopf bis Fuss..

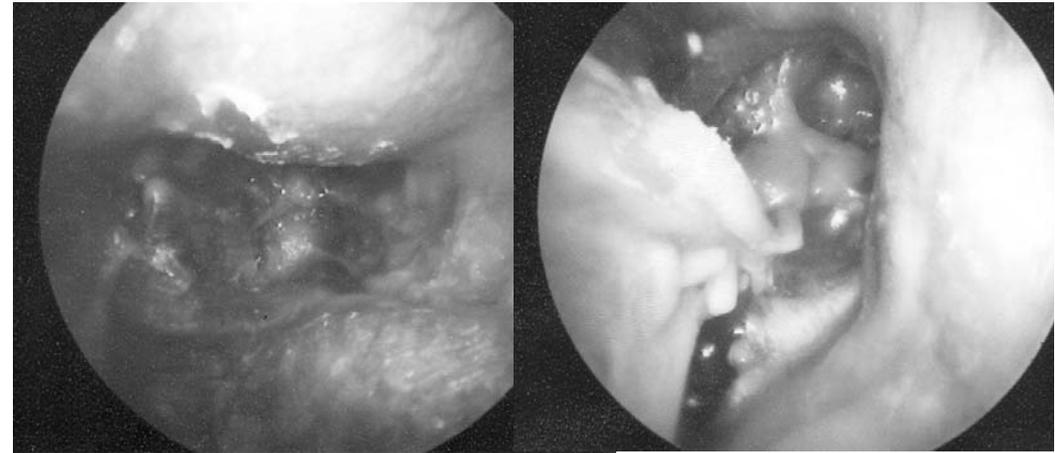
Tracheotomie nach Varizellen



Mollusken



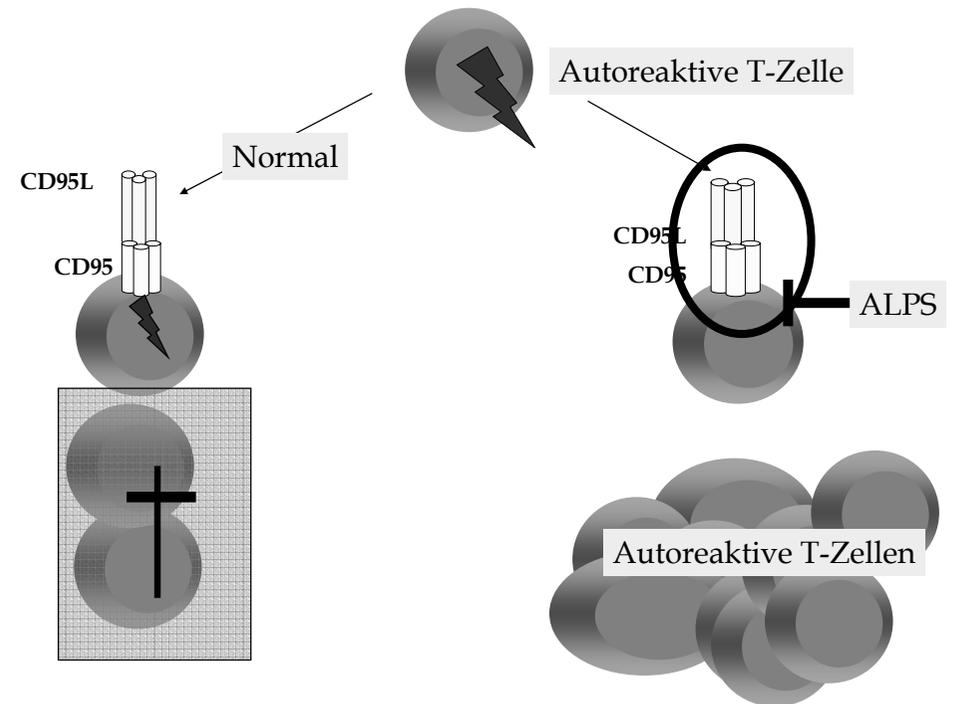
Rez. Bakterielle Infektionen führen zu Trommelfelldestruktion



Fynn: Infektanfällig, Splenomegalie, Thrombopenie (Familie!), ausgeprägte Lymphadenopathie - was hat er?



Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom=ALPS=Canale-Smith Syndrome)



Wiskott-Aldrich (WAS)

- Klinik: „Jeder Junge mit Petechien, Ekzem, blutigen Durchfällen und rez. Otitis media hat bis zum Beweis des Gegenteils ein WAS“

(Chapel and Webster, Primary Immunodeficiency diseases, Oxford University Press, 1999)

- Immunolog. Diagnostik:
 - Plättchengröße!!! (MPV \leq 5fl; normal 7-15 fl)
- Genetik:
 - Mutationen im WASP Gen

Pascal?

Di George Syndrom

- Facies
- Vitium
- Hypocalciämie
- Immundefekt

Frederick?

Hyper IgE (HIE) STAT3 Defekt



Klinik:

Grobe Fazies
Ekzem, kalte Abszesse
Pneumatozele
Verzögerter Zahnwechsel
Pathologische Frakturen

Immunolog. Diagnostik:

IgE >2000 (bis 150.000)

Genetik:

Autos. Dominant

Jaqueline?

Chronisch Mukokutane Candidiasis

10 Warnsignale für eine Immundefizienz

1	Acht oder mehr neue Mittelohrentzündungen innerhalb eines Jahres	Rekurrierende Unterhaut- oder Organ-Abzesse	6
2	Zwei oder mehr schwere Sinusitiden innerhalb eines Jahres	Candida-Infektionen im Mund oder auf der Haut nach dem ersten Lebensjahr	7
3	Ein- oder zweimonatige Antibiotika-Therapie ohne deutlichen Effekt	Infektionen können nur durch intravenöse Antibiotika erfolgreich behandelt werden	8
4	Zwei oder mehr Pneumonien pro Jahr	Zwei oder mehr tiefgehende Infektionen	9
5	Fehlende Gewichtszunahme und geringes Wachstum bei einem Säugling oder Kleinkind	Familiengeschichte mit primärer Immundefizienz	10

The Jeffrey Modell Foundation, Inc.

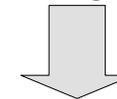
Zwischenzusammenfassung

- Anamnese: Familie! Infektionen klären!
- Körperliche Untersuchung: Zeichen schwerer/ungewöhnlicher Infektionen, „Pattern recognition“, immer dran denken....

AUSBLICK

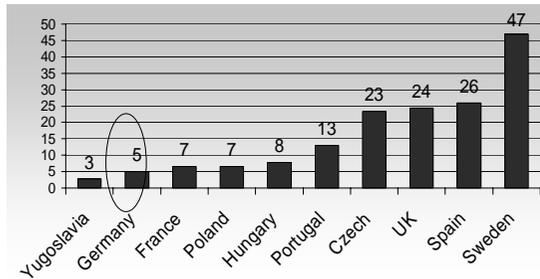
Problem

Immundefekte
unterdiagnostiziert



Bessere Erkennung von
Primären Immundefekten
notwendig

Prävalenz von Primären Immundefekten in Europa



- Anzahl der Patienten pro Million Einwohner im ESID Register (European Society for Immunodeficiencies, Stand 2004).

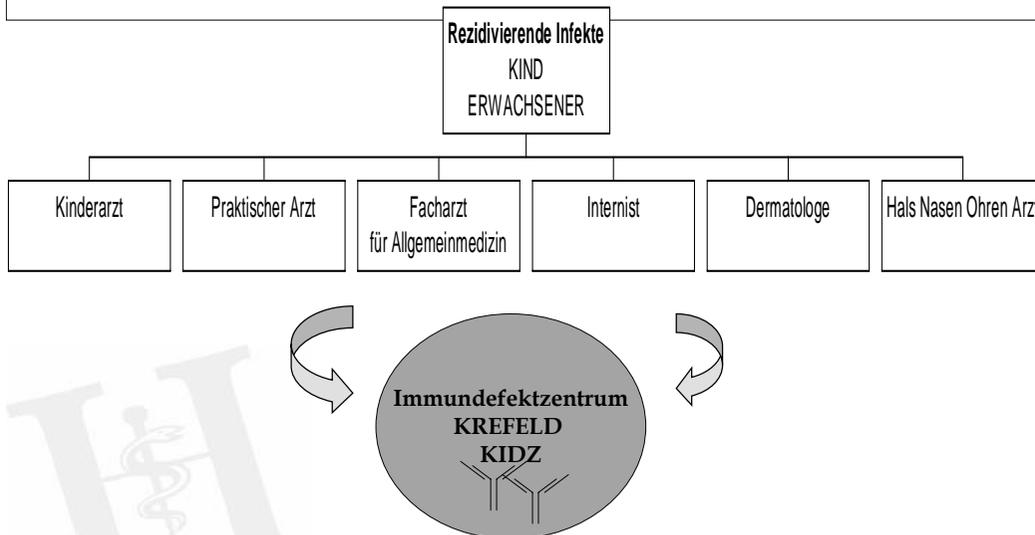
Warum Interdisziplinarität ?



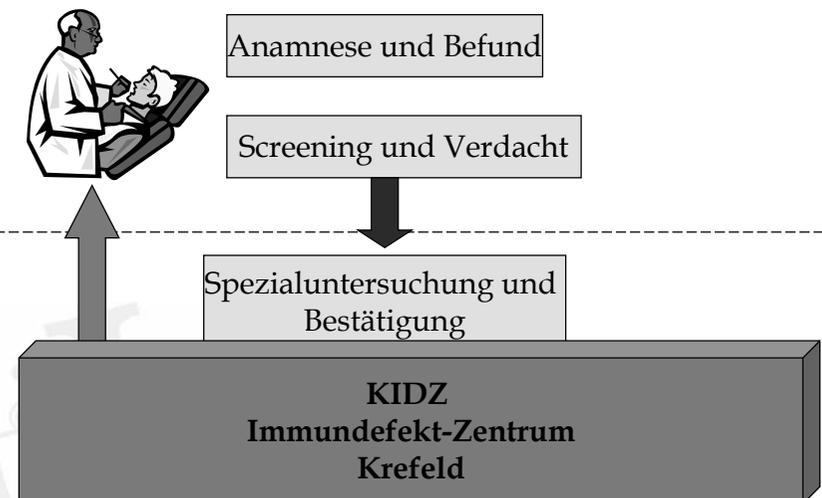
- Die Wirklichkeit, die die wissenschaftliche Forschung reflektiert, ist vielschichtig und komplex
- Eine Unterteilung in Einzelwissenschaften, die rein willkürlich ist, findet in der Wirklichkeit nicht statt



Interdisziplinäre Herausforderung



Kooperation Niedergelassene und Zentrum



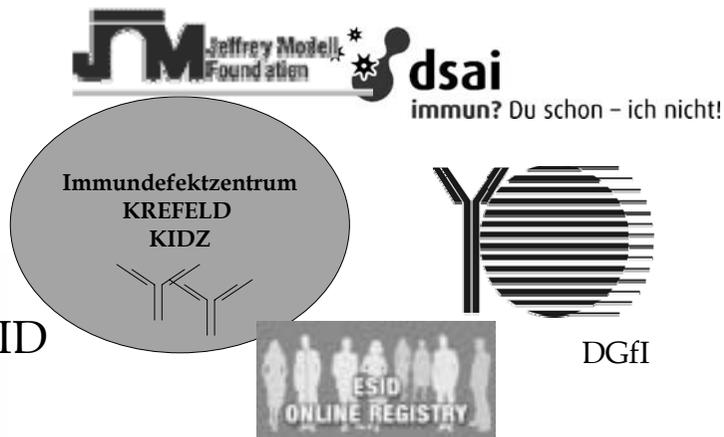
1 Kombinierte Immundefekte	2 Antikörpermangel	3 Immundefekt-Syndrome	4 Erkrankungen bei Immundysregulation	5 Defekte der Granulozyten und Makrophagen
SCID DNA Ligase IV Artemis Defekt X-chr. Hyper IgM CD40 Mangel Purin Nucleosid Phosphorylase (PNP) Mangel MHC Klasse II Defekt CD3γ oder CD3ε Defekt CD8 Mangel ZAP-70 Defekt TAP-1 Defekt TAP-2 Defekt Winged Helix Nude (WHN) Defekt	Aut. rezessive, X-chr Agammaglobulinämie Defekt der schweren Immunglobulinkette κ-Ketten-Defekt AID-Mangel UNG-Mangel	Wiskott-Aldrich Syndrom Ataxia teleangiectatica Nijmegen breakage syndrome	Chediak-Higashi Syndrom Griscelli Syndrom Familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytose Perforinmangel	Schwere angeborene/ Zyklische Neutropenie X-chr. Neutropenie Leukozyten Adhäsionsdefekte
Blutbild, Differentialblutbild; IgG, A, M, E				
	immunodeficiency IgG Subklassen Defekt IgA Mangel Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings	(a) Di George-Anomalie (b) WHN-Mangel (Winged helix nude)	lymphoproliferatives Syndrom Autoimmune lymphoproliferative Syndrome CD95-Mangel CD95-Ligand-Mangel Caspase 10-Defekt Caspase 8-Defekt	Granulomangel Shwachmann-Diamond Syndrom Septische Granulomatosen Myeloperoxidase Defekt Interleukin-12 und IL-23-Rezeptor Defekt Interleukin-12p40 Defekt IFN-γ Rezeptor

1 Kombinierte Immundefekte	2 Antikörpermangel	3 Immundefekt-Syndrome	4 Erkrankungen bei Immundysregulation	5 Defekte der Granulozyten und Makrophagen
SCID DNA Ligase IV Artemis Defekt X-chr. Hyper IgM CD40 Mangel Purin Nucleosid Phosphorylase (PNP) Mangel MHC Klasse II Defekt CD3γ oder CD3ε Defekt CD8 Mangel ZAP-70 Defekt TAP-1 Defekt TAP-2 Defekt Winged Helix Nude (WHN) Defekt	Aut. rezessive, X-chr Agammaglobulinämie Defekt der schweren Immunglobulinkette κ-Ketten-Defekt AID-Mangel UNG-Mangel ICOS-Mangel	Wiskott-Aldrich Syndrom Ataxia teleangiectatica Nijmegen breakage syndrome Bloom Syndrome Thymusdefekte (a) Di George-Anomalie (b) WHN-Mangel (Winged helix nude)	Chediak-Higashi Syndrom Griscelli Syndrom Familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytose Perforinmangel Munc Defekt X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom Autoimmune lymphoproliferative Syndrome CD95-Mangel CD95-Ligand-Mangel Caspase 10-Defekt Caspase 8-Defekt	Schwere angeborene/ Zyklische Neutropenie X-chr. Neutropenie Leukozyten Adhäsionsdefekte Rac-2-Defekt Spezifischer Granulomangel Shwachmann-Diamond Syndrom Septische Granulomatosen Myeloperoxidase Defekt Interleukin-12 und IL-23-Rezeptor Defekt Interleukin-12p40 Defekt IFN-γ Rezeptor

Vernetzung

PID-NET

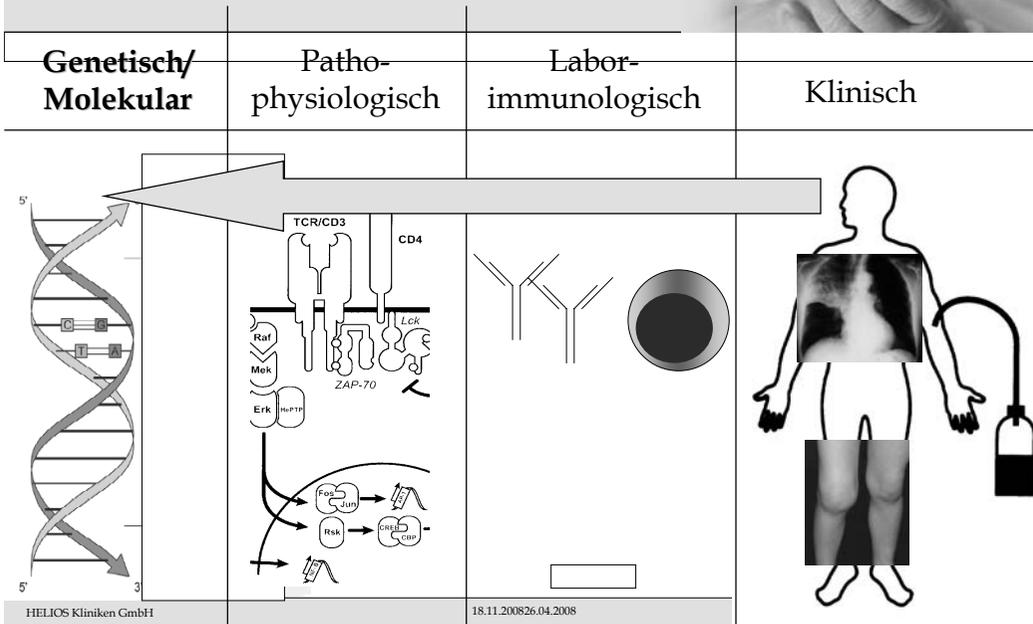
API und ESID



Suche nach weiteren hypomorphen Mutationen/Immundefekten, maskiert als.....

- Infektionen
- Maligne Erkrankungen
- Rheumatische Erkrankungen
- Neurologische Erkrankungen
- Gastrointestinale Erkrankungen

BEDEUTUNG DER GENETIK



Aufgabe an den Klinischen Immunologen: Intelligente Testbatterie

- **Zytokinproduktion nach Stimulation**
(z.B. mit Toll like Rezeptor Liganden, IFN, IL12, PHA etc.)

A Fast Procedure for the Detection of Defects in Toll-like Receptor Signaling
 Horst von Bernuth, Cheng-Lung Ku, Carlos Rodriguez-Gallego, Shenyang Zhang,
 Ben-Zion Garty, László Maródi, Helen Chapel, Maya Chrabieh, Richard L. Miller,
 Capucine Picard, Anne Puel and Jean-Laurent Casanova
Pediatrics 2006;118:2498-2503

Die meisten, wenn nicht alle, Individuen haben einen Immundefekt

Casanova JL, Science 2007; 317: 617-19

	Konventionelle Sicht	Neu
Häufigkeit	selten	häufig
Manifestationsalter	Kinder	Erwachsene
Prognose	schlecht	Spontan verbessernd
Genotyp	Homozygot, keine Genfunktion	Hypomorph, residuelle Aktivität
Phänotyp	Opportunistische Infektionen	„Normale“ oder KEINE Infektionen, Autoimmunität, Krebs usw.

Paradigmenwechsel Primäre Immundefekte

-mostly monogenic, predisposing individuals to different sets of infections, allergy, autoimmunity and cancer
(Fischer, Nat. Immunology, 2004)

Zusammenfassung Philosophischer Teil

Stefan Effenberg

(Fußballer, Championsleague Sieger):

"Die Situation ist aussichtslos, aber nicht kritisch."



KONTAKTE



SELBSTHILFE: www.dsai.de

Prof. Dr. Tim Niehues
Direktor des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Krefeld
Lehrkrankenhaus der Heinrich Heine Universität Düsseldorf
Lutherplatz 40, 47805 Krefeld

Tel +49 2151 32-2301 Sekretariat Frau Groth

Fax +49 2151 32-2334

E-mail tim.niehues@helios-kliniken.de

<http://www.helios-kliniken.de/klinik/krefeld.html>