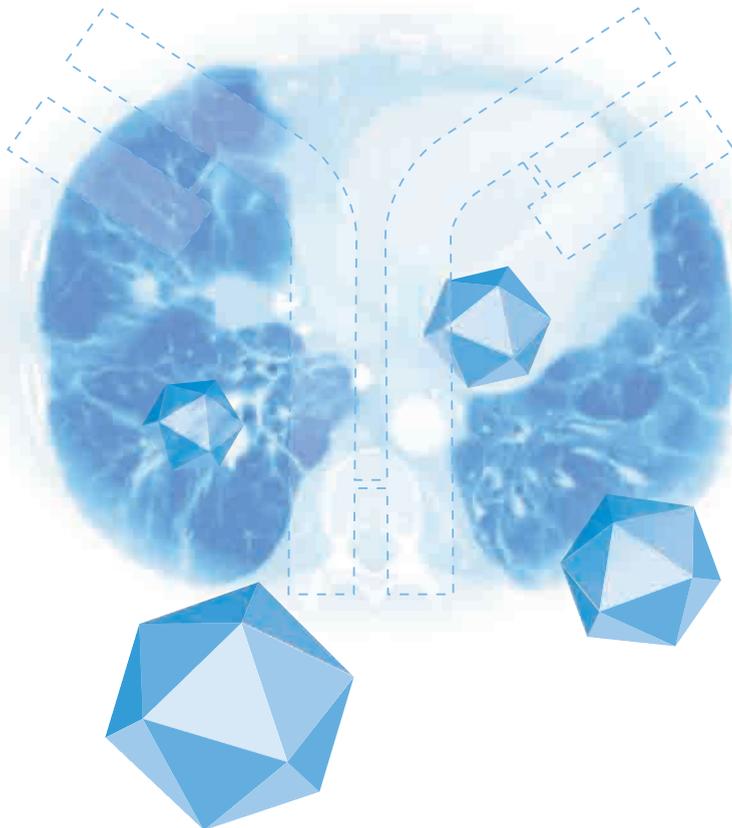


# ***Diagnose, Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei primären Immundefekterkrankungen***

Prof. Dr. Michael Borte

unter Mitarbeit von  
Prof. Dr. Ulrich Baumann, Dr. Matthias Bernhard,  
Dr. Karin Beutel, Dr. Stephan Borte,  
Prof. Dr. Kaan Boztug, Dr. Christian J. Braun,  
Dr. Katalin Dittrich, Prof. Dr. Elisabeth Förster-Waldl,  
Prof. Dr. Tayfun Güngör, Priv.-Doz. Dr. Manfred Hönig,  
Prof. Dr. Michael Kirschfink, Prof. Dr. Christoph Klein,  
Prof. Dr. Johannes G. Liese, Prof. Dr. Tim Niehues,  
Prof. Dr. Janine Reichenbach, Priv.-Doz. Dr. Ellen D. Renner,  
Dr. Nikolaus Rieber, Prof. Dr. Volker Schuster,  
Priv.-Doz. Dr. Markus G. Seidel,  
Priv.-Doz. Dr. Carsten Speckmann,  
Prof. Dr. Horst von Bernuth, Prof. Dr. Torsten Witte



# **Diagnose, Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei primären Immun- defekterkrankungen**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Borte, Michael:**

Diagnose, Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei primären Immundefekterkrankungen/  
Michael Borte.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2015, ISBN 978-3-8374-6341-5

© 2015 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen "state of the art" dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

# Vorwort und Danksagung

---

Primäre Immundefekterkrankungen (PID) sind seltene, angeborene Erkrankungen. Sie manifestieren sich fast immer durch ungewöhnliche Infektionen oder Infektionskomplikationen. Auf Grund ihrer Komplexität, aber auch weil PID als seltene Erkrankungen häufig nicht in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden, erfolgt ihre Diagnosestellung oft erst mit Verzögerung. Eine gezielte Therapie betroffener Patienten erfolgt dann erst spät, wenn zum Teil bereits irreversible Schäden, z.B. durch häufige Infektionen und deren Komplikationen, eingetreten sind. Darüber hinaus können Immundefekte durch schwerste Infektionen auch akut lebensbedrohlich verlaufen.

Ziel des vorliegenden Buches ist es, die Diagnose, Therapie und Prophylaxe von Infektionen bei primären Immundefekterkrankungen zu beschreiben. Die Auswahl der aufgenommenen PID orientiert sich an der aktuellen IUIS (*International Union of Immunological Societies*)-Klassifikation, ohne sich hierauf zu beschränken. Ausgehend von einer kurzen Beschreibung des zugrunde liegenden Immundefektes werden dann typische Infektionsmuster, ihre Diagnose, Therapie und Prophylaxe beschrieben.

An dieser Stelle möchte ich mich für die engagierte Mitarbeit bei den einzelnen Autoren und bei meiner Familie für das mir entgegengebrachte große Verständnis bedanken. Dem UNI-MED Verlag bin ich für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung sehr verpflichtet.

Leipzig, im März 2015

*Prof. Dr. med. Michael Borte*

# Autoren

---

## Herausgeber

Prof. Dr. med. Michael Borte  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL)  
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig  
Delitzscher Straße 141  
04129 Leipzig

## Autoren

Prof. Dr. med. Ulrich Baumann  
Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
*Kap. 1.1., 1.5.*

Dr. med. Matthias Bernhard  
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig  
Liebigstraße 20a  
04103 Leipzig  
*Kap. 7.2.*

Dr. med. Karin Beutel  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinikum Schwabing,  
StKM GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR)  
Technische Universität München  
Kölner Platz 1  
80804 München  
*Kap. 7.1.*

Prof. Dr. med. Michael Borte  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL)  
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig  
Delitzscher Straße 141  
04129 Leipzig  
*Kap. 1.4.*

Dr. med. Stephan Borte, PhD  
ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL)  
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig  
Delitzscher Straße 141  
04129 Leipzig

*und*

Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM)  
Universität Leipzig  
Philipp-Rosenthal-Straße 55  
04103 Leipzig

*Kap. 1.4., 6.5.*

Prof. Dr. med. Kaan Boztug  
Klinik für Kinder und Jugendliche der Medizinischen Universität Wien  
Center for Congenital Immunodeficiencies (CCID)  
Research Center for Molecular Medicine of the  
Austrian Academy of Sciences (CeMM)  
Lazarettgasse 14  
A-1090 Wien

*Kap. 3.1.*

Dr. med. Christian J. Braun  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilian Universität München  
Lindwurmstr. 4  
80337 München

*Kap. 6.1.*

Dr. med. Katalin Dittrich  
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig  
Liebigstraße 20a  
04103 Leipzig

*Kap. 7.2.*

Prof. Dr. med. Elisabeth Förster-Waldl  
Klinik für Kinder und Jugendliche  
Medizinische Universität Wien  
Währinger Gürtel 18-20  
A-1090 Wien

*Kap. 6.2.*

Prof. Dr. med. Tayfun Güngör  
Co-Leitung Abteilung Immunologie  
Universitätskinderspital Zürich  
Steinwiesstrasse 75  
CH-8032 Zürich

*Kap. 2.1.*

Priv.-Doz. Dr. med. Manfred Hönig  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Ulm  
Eythstr. 24  
89075 Ulm

*Kap. 2.2.*

Prof. Dr. med. Michael Kirschfink  
Institut für Immunologie  
Universität Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 305  
69120 Heidelberg

*Kap. 4.*

Prof. Dr. med. Christoph Klein  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilian Universität München  
Lindwurmstr. 4  
80337 München

*Kap. 6.1.*

Prof. Dr. med. Johannes G. Liese, MSc  
Universitäts-Kinderklinik  
Pädiatrische Infektiologie und Immunologie  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg

*Kap. 6.3.*

Prof. Dr. med. Tim Niehues  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
HELIOS Klinikum Krefeld  
Lutherplatz 40  
47805 Krefeld

*Kap. 1.3.*

Prof. Dr. med. Janine Reichenbach  
Co-Leitung Abteilung Immunologie  
Universitätskinderspital Zürich  
Steinwiesstrasse 75  
CH-8032 Zürich

*Kap. 3.2.*

Priv.-Doz. Dr. med. Ellen D. Renner  
Dr. von Haunersches Kinderspital  
Kinderklinik und Kinderpoliklinik der Ludwig Maximilian Universität München  
Lindwurmstr.4  
80337 München

*Kap. 6.4.*

Dr. med. Nikolaus Rieber  
Universitätsklinikum Tübingen  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Hoppe-Seyler-Str. 1  
72076 Tübingen

*Kap. 7.4.*

Prof. Dr. med. Volker Schuster  
Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig  
Liebigstraße 20a  
04103 Leipzig

*Kap. 7.2.*

Priv.-Doz. Dr. med. Markus G. Seidel  
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie-Onkologie  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
Medizinische Universität Graz  
Auenbruggerplatz 38  
8036 Graz, Österreich

*Kap. 7.3.*

Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Speckmann  
Centrum für Chronische Immundefizienz  
und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Freiburg  
Breisacher Str. 117  
79106 Freiburg i. Br.

*Kap. 2.3.*

Prof. Dr. med. Horst von Bernuth  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie  
Charité Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
*Kap. 3.3., 5.*

Prof. Dr. med. Torsten Witte  
Klinik für Immunologie und Rheumatologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
*Kap. 1.2.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Humorale Immundefekte</b>	<b>16</b>
1.1.	X-chromosomale Agammaglobulinämie .....	16
1.1.1.	Das Krankheitsbild .....	16
1.1.2.	Diagnostik von Infektionen .....	18
1.1.3.	Therapie von Infektionen .....	18
1.1.4.	Prophylaxe von Infektionen .....	19
1.2.	Variabler Immundefekt (CVID) .....	20
1.2.1.	Beschreibung des Immundefekts .....	20
1.2.2.	Typische Infektionen .....	20
1.2.3.	Diagnostik, Therapie und Prophylaxe der Infektionen .....	21
1.2.4.	Infektionsprophylaxe .....	21
1.2.5.	Prophylaktische Antibiotikatherapie .....	22
1.2.6.	Impfungen .....	22
1.2.7.	Prognose .....	22
1.3.	Hyper-IgM-Syndrom .....	23
1.3.1.	Definition und Klassifikation .....	23
1.3.2.	Manifestation, Diagnose, Therapie .....	23
1.3.3.	Infektionen .....	24
1.3.3.1.	HIGM1, HIGM3 .....	24
1.3.3.2.	HIGM2, HIGM4, HIGM5 .....	25
1.4.	IgG-Subklassendefekt .....	26
1.4.1.	Klinisch-immunologische Aspekte der IgG-Subklassen .....	26
1.4.2.	IgG-Subklassenbestimmung im Serum .....	28
1.4.3.	Klinik des IgG-Subklassenmangels .....	28
1.4.4.	Therapie des IgG-Subklassenmangels .....	29
1.5.	Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings-/Kleinkindalters .....	31
1.5.1.	Das Krankheitsbild .....	31
<b>2.</b>	<b>Zelluläre Immundefekte</b>	<b>34</b>
2.1.	Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) .....	34
2.1.1.	Klinische Präsentation .....	34
2.1.2.	Diagnose .....	37
2.1.3.	Therapie .....	39
2.2.	Adenosin-Desaminase (ADA)-Mangel .....	42
2.2.1.	Klinische Präsentation und Diagnostik .....	43
2.2.2.	Pathogenese .....	43
2.2.3.	Therapie .....	44
2.3.	Profunder kombinierter Immundefekt, hypomorphe Varianten zellulärer Immundefekte ...	46
<b>3.</b>	<b>Phagozytendefekte</b>	<b>52</b>
3.1.	Neutropeniesyndrome .....	52
3.2.	Chronische Granulomatose und Leukozytenadhäsionsdefekte .....	55
3.2.1.	Chronische Granulomatose ( <i>chronic granulomatous disease, CGD</i> ) .....	55
3.2.2.	Leukozytenadhäsionsdefekte .....	56

<b>4.</b>	<b>Komplementdefekte</b>	<b>60</b>
4.1.	Aktivierung und Regulation des Komplementsystems .....	60
4.2.	Defekte des Komplementsystems .....	63
4.3.	Diagnostik des Komplementsystems .....	65
<b>5.</b>	<b>Defekte der Innate Immunity</b>	<b>68</b>
5.1.	Erhöhte Anfälligkeit für invasive bakterielle Infektionen .....	68
5.1.1.	Klinisches Bild und immunologischer Phänotyp .....	69
5.1.2.	Differentialdiagnosen und diagnostisches Vorgehen .....	71
5.1.3.	Prognose und Therapie .....	71
5.2.	Erhöhte Anfälligkeit für Enzephalitis durch <i>Herpes simplex</i> Typ I .....	72
5.2.1.	Klinisches Bild .....	72
5.2.2.	Differentialdiagnosen und diagnostisches Vorgehen .....	73
5.2.3.	Prognose und Therapie .....	73
<b>6.</b>	<b>Andere gut definierte Immundefektsyndrome</b>	<b>76</b>
6.1.	Wiskott-Aldrich-Syndrom .....	76
6.1.1.	Molekulare Ursache und Pathogenese .....	76
6.1.2.	Klinisches Bild .....	76
6.1.3.	Diagnostik .....	76
6.1.4.	Therapie und Infektionsprophylaxe .....	77
6.2.	Ataxia teleangiectatica/ Louis-Bar-Syndrom .....	78
6.2.1.	Klinische Präsentation .....	78
6.2.2.	Diagnostik .....	78
6.2.3.	Therapie und Infektionsprophylaxe .....	79
6.3.	DiGeorge-Syndrom .....	79
6.3.1.	Definition .....	79
6.3.2.	Ätiologie .....	79
6.3.3.	Klinisches Bild .....	80
6.3.4.	Diagnosestellung – komplettes und partielles DiGeorge-Syndrom .....	80
6.3.5.	Infektionen .....	80
6.3.6.	Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Infektionen .....	81
6.3.7.	Antibiotikaprophylaxe, aktive und passive Impfungen .....	81
6.3.8.	Prognose .....	82
6.4.	Hyper-IgE-Syndrom .....	83
6.4.1.	Definition .....	83
6.4.2.	Diagnostik .....	83
6.4.3.	Therapie .....	84
6.5.	Chronisch mukokutane Candidiasis (CMC) im Rahmen primärer Immundefekte .....	86
6.5.1.	Definitionen .....	86
6.5.2.	Chronisch mukokutane Candidiasis .....	86
6.5.3.	Epidemiologie der CMC .....	87
6.5.4.	Ätiologie .....	87
6.5.5.	Pathogenese und ausgewählte PID .....	87
6.5.6.	Spezifische Laboratoriumsdiagnostik .....	88
6.5.7.	Therapie .....	89