

Die internationale Organisation, die daran arbeitet,
die Lebensqualität von Menschen mit primären
Immundefekten zu verbessern.



info@ipopi.org

www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005



Copyright © 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.

Das Patienten-und Familienhandbuch, aus dem dieses Informationsmaterial
mit Genehmigung entnommen ist, wurde von der Immune Deficiency Foundation
(IDF) zusammengestellt und von der Baxter Healthcare Corporation unterstützt.



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

DAS HYPER-IGM-SYNDROM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

Diese Veröffentlichung wurde durch einen großzügigen Bildungszuschuss der CSL Behring AG ermöglicht

DAS HYPER-IgM-SYNDROM

Diese Broschüre wurde für Patienten und ihre Familie verfasst und ist nicht als Ersatz für eine Beratung durch einen klinischen Immunologen zu betrachten



Das Hyper-IgM-Syndrom

Auch zur Verfügung:

AGAMMAGLOBULINÄMIE

DAS VARIABLE IMMUNDEFEKT-SYNDROM

DER SCHWERE KOMBINIERTEN IMMUNDEFEKT

DIE CHRONISCHE GRANULOMATOSE

DAS WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it



DAS HYPER-IgM-SYNDROM

Bei Patienten mit dem Hyper-IgM-Syndrom (HIMS) ist der Körper nicht in der Lage, die Produktion von Antikörpern (Immunglobulinen) von IgM auf IgG, IgA und IgE umzustellen. Somit weisen diese Patienten geringere Mengen an IgG und IgA auf, während IgM in normalen oder erhöhten Mengen vorhanden ist. Das Hyper-IgM-Syndrom kann durch eine Reihe von genetischen Defekten hervorgerufen werden. Die häufigste Form wird durch die genetische Information auf dem X-Chromosom vererbt und tritt nur bei Jungen auf. Die meisten anderen Formen werden autosomal-rezessiv vererbt und können sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen auftreten.

DEFINITION

Bei Patienten mit dem Hyper-IgM-Syndrom (HIM-Syndrom) ist der Körper nicht in der Lage, die Produktion von Antikörpern des Typs IgM auf den Typ IgG, IgA oder IgE umzustellen. Somit weisen diese Patienten mit dieser primären Immundefizienz geringere Mengen an IgG und IgA im Serum auf, während IgM in normalen oder erhöhten Mengen vorhanden ist. Die B-Lymphozyten können selbst IgM-Antikörper produzieren, benötigen aber interaktive Hilfe von den T-Lymphozyten, um die Antikörperproduktion von IgM auf IgG, IgA und IgE umzustellen. Das Hyper-IgM-Syndrom ist auf eine Reihe von genetischen Defekten zurückzuführen, die diese Interaktion zwischen T-Lymphozyten und B-Lymphozyten beeinträchtigen.

Die häufigste Form des Hyper-IgM-Syndroms ist durch einen Defekt oder Mangel eines Proteins bedingt, das sich auf der Oberfläche der aktivierten T-Lymphozyten befindet. Das betroffene Protein wird als "CD40-Ligand" bezeichnet, da es sich an das auf den B-Lymphozyten vorhandene Protein CD40 bindet. Der CD40-Ligand wird von einem Gen produziert, das sich auf dem X-Chromosom befindet. Somit wird diese primäre Immundefizienz X-chromosomal rezessiv vererbt und tritt üblicherweise bei Jungen auf. Als Folge dieses Defekts beim CD40-Liganden sind die T-Lymphozyten der betroffenen Patienten nicht in der Lage, die B-Lymphozyten dazu anzuleiten,



Das Hyper-IgM-Syndrom

ihre Immunglobulinproduktion von IgM auf IgG, IgA und IgE umzustellen. Dazu kommt, dass der CD40-Ligand für andere Funktionen der T-Lymphozyten von Bedeutung ist. Aus diesem Grund weisen Patienten mit X-chromosomalem Hyper-IgM-Syndrom (XHIMS) auch bei einigen Schutzfunktionen der T-Lymphozyten einen Defekt auf.

Andere Formen des Hyper-IgM-Syndroms werden autosomal-rezessiv vererbt und wurden sowohl beim männlichen als auch beim weiblichen Geschlecht beobachtet. Bei einigen der anderen Formen von HIGM konnte deren molekulare Grundlage ermittelt werden. Diese Formen des HIM-Syndroms sind auf Defekte in jenen Genen zurückzuführen, die am CD40-Signalweg beteiligt sind. Genetische Defekte des CD40-Liganden sind sehr selten und wurden nur bei wenigen Familien beschrieben. Die dadurch entstehende Krankheit ist fast identisch mit XHIM, denn obwohl der CD40-Ligand auf den T-Lymphozyten zu finden ist, fehlt der üblicherweise auf den B-Lymphozyten und anderen Zellen des Immunsystems vorhandene CD40-Ligand oder ist defekt. Darüber hinaus wurden zwei weitere Gene (AID und UNG) ermittelt, die für das Umschalten der T-Lymphozyten-Antikörperproduktion von IgM auf IgG, IgA oder IgE erforderlich sind. Bei Patienten mit dem HIM-Syndrom wurden Defekte bei diesen beiden Genen entdeckt. Da sich die Funktion dieser Gene auf das Umschalten zwischen Antikörpern beschränkt, sind die übrigen T-Lymphozytenfunktionen des CD40-Liganden dadurch nicht beeinträchtigt. Somit ist das Risiko einer Infektion durch Organismen, die durch die T-Zellen kontrolliert werden, bei diesen Patienten geringer.

Schließlich noch wurde bei einer Form der HIM, die mit der ektodermalen Dysplasie, einer Hautkrankheit, in Verbindung steht, ein Defekt bei einem weiteren X-chromosomalen Gen gefunden, das zur Aktivierung des Signalmoleküls NF- κ B benötigt wird. Die Patienten weisen eine Immundefizienz auf, die unter anderem mit Abnormitäten wie spärlichem Haarwuchs und zapfenförmigen Zähnen einhergeht. Das NF- κ B-Molekül wird durch den CD40-Ligand aktiviert und ist für den Signalweg erforderlich, der die Umschaltung zwischen den Antikörpern bewirkt. Es wird auch über andere Signalwege aktiviert, die für die Bekämpfung von Infektionen wichtig sind. Somit sind die



von der Krankheit betroffenen Jungen anfällig für eine Reihe von schweren Infektionen.

KLINISCHES BILD

Die meisten Patienten mit einem Hyper-IgM-Syndrom entwickeln während des ersten oder zweiten Lebensjahres klinische Symptome. Das häufigste Problem bei dieser Krankheit ist eine verstärkte Anfälligkeit für Infektionen, unter anderem wiederkehrende Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Meist werden die Infektionen durch Bakterien hervorgerufen. Aber auch eine Reihe anderer Mikroorganismen können schwere Infektionen verursachen. So ist beispielsweise die *Pneumocystis jiroveci* (Lungenentzündung), eine opportunistische Infektion, während des ersten Lebensjahres relativ häufig. Diese Erkrankung kann ein erster Hinweis darauf sein, dass das Kind an der X-chromosomalen Form des HIM-Syndroms (XHIM) leidet. Aber auch Viren wie das Cytomegalovirus und Pilze wie *Cryptococcus* können bei diesen Patienten eine Lungenentzündung hervorrufen. Darüber hinaus wurde bei einigen Patienten über gastrointestinale Beschwerden, meist Durchfall und Malabsorption, berichtet. Einer der häufigsten Erreger von gastrointestinalen Symptomen bei XHIM ist der Parasit *Cryptosporidium*, der eine schwere Lebererkrankung, die sklerosierende Cholangitis, verursachen kann.

Rund die Hälfte der Patienten mit XHIM-Syndrom entwickeln eine vorübergehende oder dauerhafte Neutropenie (einen Mangel an weißen Blutkörperchen). Die Ursache der Neutropenie ist nicht bekannt. Viele Patienten sprechen aber auf eine Behandlung mit dem koloniestimulierenden Faktor (G-CSF) an. Häufig geht eine Neutropenie mit Mundgeschwüren, Proktitis (Entzündung und Geschwürbildung im Mastdarm) und Infektionen der Haut einher. Eine Vergrößerung der Lymphknoten wird bei Patienten mit autosomal-rezessivem HIM-Syndrom öfter beobachtet als bei den meisten anderen primären Immundefizienzen. So weisen Patienten oft eine Vergrößerung von Mandeln, Milz, Leber und Lymphknoten auf. Auch Autoimmunstörungen können bei Patienten mit dem HIM-Syndrom auftreten. Diese können sich beispielsweise in chronischer Arthritis, einem Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie), hämolytischer Anämie, Schilddrüsenunterfunktion sowie Nierenleiden

Das Hyper-IgM-Syndrom

manifestieren.

DIAGNOSE

Die Diagnose eines X-chromosomalen Hyper-IgM-Syndroms (XHIM-Syndrom) sollte bei jedem Jungen mit einer Hypogammaglobulinämie erwogen werden, die durch einen Mangel oder ein vollständiges Fehlen von IgG und IgA sowie durch normale oder erhöhte Mengen an IgM gekennzeichnet ist. Die Unfähigkeit des Körpers, den CD40-Liganden auf den aktivierten T-Zellen zu exprimieren, ist ein typisches Merkmal. Bei manchen Patienten mit anderen Formen der Immundefizienz jedoch kann die Expression des CD40-Ligands erheblich geringer sein, obwohl ihr CD40-Ligand-Gen völlig normal ist. Somit beruht die definitive Diagnose des XHIM-Syndroms auf der Identifikation einer Mutation des CD40-Gens. Diese Art der DNA-Analyse kann in diversen spezialisierten Laboren durchgeführt werden.

Eine autosomal-rezessive Form des HIM ist zu vermuten, wenn ein Patient die typischen Merkmale eines XHIM aufweist, aber weiblich ist und/oder ein normales CD40-Ligand-Gen mit normaler Expression des CD40 auf den aktivierten T-Zellen aufweist.

Bei Patienten, die die Merkmale einer ektodermalen Dysplasie (z.B. spärlichen Haarwuchs und zapfenförmige Zähne) und wiederkehrende Infektionen sowie normale oder erhöhte Mengen an IgM und geringe Mengen an IgG, IgA und IgE aufweisen, besteht der Verdacht einer ektodermalen Dysplasie mit Immundefizienz, einer weiteren X-chromosomalen Form von HIM.

Die Diagnose der verschiedenen Formen einer autosomal-rezessiven HIM oder einer ektodermalen Dysplasie mit Immundefizienz kann durch eine Mutationsanalyse jener Gene gestellt werden, die als Verursacher dieser Störungen bekannt sind.

VERERBUNG

Das X-chromosomale Hyper-IgM-Syndrom (XHIM) und die ektodermale Dysplasie mit Immundefizienz werden in Form von X-chromosomalen,



rezessiven Störungen vererbt. Das bedeutet, dass nur Jungen davon betroffen sein können. Da es sich hierbei um Erbkrankheiten handelt, die durch X-chromosomale, rezessive Vererbung weitergegeben werden, kann es sein, dass Brüder oder auch Onkel mütterlicherseits (Brüder der Mutter) dieselben klinischen Merkmale aufweisen. Wie bei anderen X-chromosomalen Störungen ist es aber auch möglich, dass kein anderes Familienmitglied betroffen ist.

Da beide Chromosomen ein defektes Gen aufweisen müssen, damit es zu autosomal-rezessiven Formen des HIM kommt, sind diese seltener als die X-chromosomalen Krankheiten.

Ist in einer Familie die genaue Mutation des betroffenen Gens bekannt, ist es möglich, eine Pränataldiagnose zu stellen oder die Familienmitglieder zu testen, um zu ermitteln, ob sie Träger dieser Mutation sind.

BEHANDLUNG

Patienten mit dem Hyper-IgM-Syndrom (HIM-Syndrom) weisen einen erheblichen Mangel an IgG auf. Mit einer regelmäßigen, alle drei bis vier Wochen durchgeführten Immunglobulintherapie kann die Anzahl an Infektionen gesenkt werden. Das Immunglobulin ersetzt das fehlende IgG und bewirkt häufig eine Verringerung oder Normalisierung des IgM-Spiegels im Serum. Da sich bei Patienten mit dem XHIM-Syndrom auch eine ausgeprägte Anfälligkeit für *Pneumocystis jiroveci* (Lungenentzündungen) zeigt, sind viele Ärzte der Ansicht, dass eine prophylaktische oder präventive Behandlung der betroffenen Kleinkinder durch Verabreichung von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (Bactrim, Septra) sofort nach Diagnose eines XHIM-Syndroms notwendig ist. In manchen Fällen kann es im Verlauf der IVIG zu einer Verbesserung der Neutropenie kommen. Manche Patienten mit anhaltender Neutropenie sprechen auch auf eine Behandlung mit dem koloniestimulierenden Faktor (G-CSF) an. Eine G-CSF-Behandlung ist jedoch nur bei einigen Patienten erforderlich, und von einer Langzeitbehandlung mit G-CSF ist in der Regel abzuraten. Wie auch andere Patienten mit primären Immundefizienzen sollten Jungen mit HIM nicht mit Lebendviren geimpft werden, da eine geringe Wahrscheinlichkeit besteht, dass der geimpfte Virusstamm eine Erkrankung bewirkt. Darüber



Das Hyper-IgM-Syndrom

hinaus sollte darauf geachtet werden, dass der Patient kein Wasser trinkt, das mit *Cryptosporidium* kontaminiert ist, da dieser Organismus schwere gastrointestinale Symptome und eine chronische Lebererkrankung verursachen kann. Die Familie sollte die Initiative ergreifen und mit den für die Trinkwasserversorgung zuständigen Behörden Kontakt aufnehmen, um zu ermitteln, ob das Wasser ungefährlich und auf *Cryptosporidium* getestet ist.

Zusätzlich zum Antikörpermangel weisen Patienten mit dem XHIM-Syndrom Defekte bei der T-Lymphozytenfunktion auf, und auch Patienten mit ektodermaler Dysplasie in Kombination mit einer Immundefizienz weisen Defekte bei anderen Funktionen des Immunsystems auf. Es ist möglich, dass die Behandlung mit Immunglobulinen diesen Patienten nicht vollständigen Schutz vor allen Infektionen bietet. In den letzten Jahren wurde eine Transplantation von Knochenmark oder von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut vermehrt propagiert. Bei mehr als einem Dutzend Patienten mit XHIM wurden durch Transplantation von HLA-identischem Knochenmark eines Geschwisterkindes ausgezeichnete Erfolge erzielt. Somit ist eine dauerhafte Heilung dieser Krankheit möglich. Auch vollständig oder teilweise identische Stammzellen aus dem Nabelschnurblut wurden erfolgreich transplantiert und bewirkten eine vollständige Immunrekonstitution. Mit Transplantaten von nicht verwandten Spendern (MUD-Transplantate) konnten nahezu ebenso große Erfolge erzielt werden wie bei identischen Transplantaten von Geschwistern. Da Patienten mit dem XHIM-Syndrom starke T-Zell-Reaktionen gegen Organtransplantate, einschließlich Knochenmarkstransplantaten, entwickeln können, ist für gewöhnlich die Verabreichung von Immunsuppressiva oder eine niedrig dosierte Bestrahlung erforderlich.

AUSSICHTEN

Wenngleich Patienten mit dem Hyper-IgM-Syndrom Defekte bei der Produktion von IgG und IgA-Antikörpern und bei gewissen Funktionen der T-Lymphozyten (XHIM) aufweisen, gibt es zahlreiche erfolgreiche Behandlungen, die diesen Kindern ein Heranwachsen zu glücklichen und erfolgreichen Erwachsenen ermöglichen.