

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.

ALA
Tipografia
ARONA
www.tipolito-ala.it



IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

DAS VARIABLE IMMUNDEFEKT-SYNDROM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

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

DAS VARIABLE IMMUNDEFEKT-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 Variable Immundefekt-Syndrom



Auch zur Verfügung:

AGAMMAGLOBULINÄMIE

DER SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKT

DIE CHRONISCHE GRANULOMATOSE

DAS HYPER-IgM-SYNDROM

DAS WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM

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



DAS VARIABLE IMMUNDEFEKT-SYNDROM

Das Variable Immundefektsyndrom ist eine Störung, die sich durch einen Mangel an Serum-Immunglobulinen (Antikörpern) im Körper und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen kennzeichnet. Die genetischen Ursachen dieses Mangels an Serum-Immunglobulinen sind in den meisten Fällen nicht bekannt. Das Variable Immundefektsyndrom ist eine relativ häufige Form der Immundefizienz. Stärke und Art dieses Serum-Immunglobulin-Mangels sowie der klinische Verlauf sind von Patient zu Patient verschieden. Daher die Bezeichnung "Variables Immundefektsyndrom".

DEFINITION

Das Variable Immundefektsyndrom (CVID) ist eine Störung, die sich durch geringe Mengen an Serum-Immunglobuline (Antikörper) im Körper und erhöhte Anfälligkeit für Infektionen kennzeichnet. Die genaue Ursache des Mangels an Serum-Immunglobulinen ist in der Regel nicht bekannt. Das Variable Immundefektsyndrom ist eine relativ häufige Form der Immundefizienz. Stärke und Art dieses Serum-Immunglobulin-Mangels sowie der klinische Verlauf sind von Patient zu Patient verschieden. Daher die Bezeichnung „Variables Immundefektsyndrom.“ Bei einigen Patienten ist eine geringere Anzahl an IgG und IgA zu beobachten, bei anderen wiederum sind alle drei Typen von Immunglobulinen (IgG, IgA, IgM) in unzureichenden Mengen vorhanden. Das Ausmaß der klinischen Zeichen und Symptome variiert von schwer bis gering. Häufige und ungewöhnliche Infektionen können erstmals in der frühen Kindheit oder im Jugend- oder Erwachsenenalter auftreten. Bei den meisten Patienten wird die Diagnose erst im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt gestellt. Bei rund 20% der Patienten jedoch treten vor Vollendung des 16. Lebensjahres Krankheitssymptome auf oder es stellt sich bereits heraus, dass sie an Immundefizienz leiden.

Da die ersten Symptome und die Diagnose üblicherweise relativ spät erfolgen, wird diese Störung auch als "erworbene" Agammaglobulinämie oder Hypogammaglobulinämie bezeichnet. Der Begriff "erworbenes Immundefektsyndrom" hingegen bezeichnet heute das durch das HIV-



Das Variable Immundefekt-Syndrom

Virus ausgelöste AIDS-Syndrom und sollte nicht bei Patienten mit Variablen Immundefektsyndrom (CVID) verwendet werden, da diese beiden Krankheiten sehr unterschiedlich sind.

Die Ursachen des CVID sind weitgehend unbekannt, wenngleich neueste Studien gezeigt haben, dass bei einigen Patienten eine kleine Gruppe an Genen an der Entwicklung der Krankheit beteiligt sind. Im Verlauf der letzten Jahrzehnte haben Untersuchungen der Zellen des Immunsystems bei Patienten mit CVID ergeben, dass die Lymphozyten eine Reihe von Anomalien aufweisen. Die meisten Patienten besitzen offenbar eine normale Menge an B-Lymphozyten, diese reifen aber nicht wie üblich zu Plasmazellen heran, die in der Lage sind, die verschiedenen Arten von Immunglobulinen und Antikörpern zu produzieren. Bei anderen Patienten ist die Funktion der T-Helfer-Lymphozyten, die für eine normale Antikörperreaktion erforderlich sind, mangelhaft ausgebildet. Eine dritte Gruppe von Patienten wiederum weist sehr hohe Mengen an zytotoxischen T-Lymphozyten auf, bislang ist aber unklar, inwiefern diese Zellen an der Krankheit beteiligt sind.

KLINISCHES BILD

Am Variablen Immundefektsyndrom (CVID) können Männer wie auch Frauen erkranken. Bei einigen Patienten entwickeln sich bereits in den ersten Lebensjahren Symptome, bei anderen erst im zweiten oder dritten Jahrzehnt oder sogar später. Die Krankheitszeichen der meisten Patienten mit CVID sind wiederkehrende Infektionen der Ohren, Nebenhöhlen, Nase, Bronchien und Lunge. Treten wiederholt schwere Lungeninfektionen auf, kann der Bronchialbaum dauerhaft geschädigt werden und es kommt zur chronischen Erkrankung der Bronchien (Luftröhrenäste), die zu deren Verbreiterung und Vernarbung führt. Diese Krankheit wird Bronchiektasie genannt. Die Organismen, die üblicherweise diese Infektionen verursachen, sind Bakterien, die unter der Bevölkerung weit verbreitet sind und häufig eine Lungenentzündung hervorrufen (*Haemophilus influenzae*, Pneumokokken und Staphylokokken). Ziel der Behandlung von Lungeninfektionen ist es, einen erneuten Ausbruch und die damit verbundene chronische Schädigung des Lungengewebes zu verhindern. Regelmäßiger Husten am Morgen mit gelbem oder grünem Auswurf



kann auf eine chronische Infektion oder eine Bronchiektasie (Erweiterung, Vernarbung und Entzündung der Bronchien) hindeuten.

Bei Patienten mit CVID kann es auch zu einer Schwellung der Lymphknoten im Hals-, Brust- oder Bauchbereich kommen. Die spezifische Ursache ist nicht bekannt, geschwollene Lymphknoten können jedoch durch eine Infektion oder eine Dysregulation des Immunsystems oder durch beide gleichzeitig bedingt sein. Auch eine Schwellung der Milz ist relativ häufig zu beobachten, ebenso die massive Ansammlung von Lymphozyten in den Darmwänden, Peyersche Plaques genannt.

Obwohl Patienten mit CVID nur eine leichte Antikörperreaktion entwickeln und nur über geringe Mengen an Immunglobulin im Blut (Hypogammaglobulinämie) verfügen, können einige der von diesen Patienten produzierten Antikörper ihr eigenes Gewebe angreifen (Autoantikörper). Diese Autoantikörper können Blutzellen angreifen und zerstören (z.B. rote oder weiße Blutkörperchen oder Blutplättchen). Wenngleich vorerst bei den meisten CVID-Patienten wiederkehrende bakterielle Infektionen auftreten, wird der Immundefekt bei rund 20% der Fälle erstmals durch sehr geringe Mengen an Blutplättchen erkennbar, gelegentlich auch durch eine schwere Anämie infolge der Zerstörung roter Blutkörperchen. Darüber hinaus können die Autoantikörper Arthritis oder endokrine Störungen, etwa eine Schilddrüsenerkrankung, verursachen.

Bei manchen CVID-Patienten, die keine optimale Immunglobulintherapie erhalten, kann es auch zu einer schmerzhaften Entzündung eines oder mehrerer Gelenke kommen. Diese Krankheit nennt sich Polyarthritis. Bei den meisten Polyarthritis-Fällen enthält die Gelenkflüssigkeit keine Bakterien. Um sicherzugehen, dass die Arthritis nicht durch eine behandelbare Infektion verursacht wurde, kann mithilfe einer Nadel Gelenkflüssigkeit abgesaugt und auf Bakterien untersucht werden. Gelegentlich kann ein Bakterium, *Mycoplasma* genannt, die Ursache sein. Dieses lässt sich jedoch nur schwer ermitteln. Die typische mit CVID verbundene Arthritis tritt üblicherweise an größeren Gelenken wie Knie, Knöchel, Ellbogen oder Handgelenk auf. Die kleineren Gelenke (z.B. Fingergelenke) sind nur selten betroffen. Die Symptome einer Gelenkentzündung verschwinden in der Regel, wenn eine



Das Variable Immundefekt-Syndrom

wirksame Immunglobulintherapie durchgeführt wird und geeignete Antibiotika verabreicht werden. Bei einigen Patienten jedoch kann eine Arthritis sogar trotz geeigneter Immunglobulintherapie auftreten.

Einige Patienten mit CVID klagen über gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Gewichtsverlust. Eine gründliche Untersuchung der Verdauungsorgane kann ergeben, dass eine Malabsorption von Fett und einigen Zuckerarten vorliegt. Durch Entnahme einer kleinen Gewebeprobe (Biopsie) aus der Darmschleimhaut können charakteristische Veränderungen festgestellt werden. Diese Veränderungen sind hilfreich für die Diagnose und Behandlung der Störung. Bei einigen Patienten mit Verdauungsproblemen wurde in den Gewebe- und Stuhlproben ein kleiner Parasit, *Giardia Lamblia*, entdeckt. Durch medikamentöse Vernichtung dieser Parasiten können die gastrointestinalen Symptome vergehen.

Zu guter Letzt ist noch anzumerken, dass bei CVID-Patienten möglicherweise ein erhöhtes Risiko besteht, Krebs zu entwickeln. Besonders davon betroffen sind das Lymphsystem, die Haut oder der Gastrointestinaltrakt.

Patienten mit CVID weisen keine körperlichen Abnormitäten auf, außer, wenn es im Verlauf der Krankheit zu Komplikationen gekommen ist. Einige CVID-Patienten weisen eine Vergrößerung der Milz oder der Lymphknoten auf. Kommt es zu einer chronischen Lungenerkrankung, kann es sein, dass der Patient nur eingeschränkt Sport treiben kann und über eine verringerte Vitalkapazität (Luftmenge, die bei stärkster Anstrengung eingeatmet werden kann) verfügt. Gelegentlich führt eine Beteiligung des Gastrointestinaltrakts zur Beeinträchtigung des normalen Wachstums bei Kindern oder zum Gewichtsverlust bei Erwachsenen.

DIAGNOSE

Ein Variables Immundefektsyndrom (CVID) wird bei Kindern oder Erwachsenen vermutet, die eine Krankheitsgeschichte mit wiederholten Infektionen der Ohren, Nebenhöhlen, Bronchien und der Lunge aufweisen. Die Diagnose

wird durch die Ermittlung eines Mangels an Serum-Immunglobulin IgG, IgA und üblicherweise auch IgM bestätigt. Patienten, die vollständig gegen Poliomyelitis, Masern, Diphtherie und Tetanus geimpft wurden, weisen für gewöhnlich keine oder nur sehr wenige Antikörper gegen eine oder mehrere dieser Krankheiten auf. Um den Schweregrad der Immundefizienz zu ermitteln, wird eine Immunisierung mit anderen Impfstoffen, etwa gegen Pneumokokken, durchgeführt. In einigen Fällen erleichtern diese Tests die Entscheidung des Arztes, ob der Patient einer Immunglobulintherapie unterzogen werden muss. Darüber hinaus muss die Anzahl an T-Lymphozyten bestimmt und in Blutproben ihre Funktion getestet werden. Mithilfe spezieller Labortechniken kann anhand eines Proberöhrchens (Gewebekultur) bestimmt werden, ob die B-Lymphozyten Antikörper produzieren und ob die T-Lymphozyten normal funktionieren.

GENETIK UND VERERBUNG

Aufgrund der unklaren genetischen Ursache des Variablen Immundefektsyndroms (CVID) konnte bislang kein klares Vererbungsmuster bestimmt werden. In manchen Fällen stellt sich heraus, dass mehr als ein Familienmitglied bei einer oder mehreren Arten von Immunglobulinen einen Defekt aufweist. So ist es beispielsweise nicht unüblich, dass ein Familienmitglied an CVID leidet, während ein weiteres Familienmitglied einen selektiven IgA-Mangel aufweist.

Während der vergangenen Jahre hat man herausgefunden, dass Mutationen mehrerer verschiedener Gene mit CVID in Verbindung stehen. Dazu zählen das Co-Stimulator-Molekül (ICOS) in einer Familie und ein Protein in den B-Zellen (CD19) in mehreren Familien, die als Ursachen eines autosomal rezessiven CVID identifiziert wurden. Bei rund 10% der CVID-Patienten wurden Mutationen eines Zellrezeptors (TACI) für zwei Faktoren (BAFF und APRIL) ermittelt, die für ein normales Wachstum und die Regulierung der B-Zellen erforderlich sind. Bislang ist noch nicht klar, ob diese Mutationen eine ursächliche Bedeutung bei diesem Immundefekt haben, da einige dieser Mutationen bei Menschen mit normalen Immunglobulinen zu finden sind.

BEHANDLUNG

Die Behandlung des Variablen Immundefektsyndroms (CVID) erfolgt wie bei



Das Variable Immundefekt-Syndrom

anderen Krankheiten, die durch einen Mangel an Serum-Immunglobulinen gekennzeichnet sind. Besteht weder ein erheblicher T-Lymphozytendefekt noch eine Organschädigung, kann durch eine Immunglobulintherapie in jedem Fall eine Verbesserung der Symptome erzielt werden. Hierbei wird das Immunglobulin aus einem großen Bestand an menschlichem Plasma genommen, das im Wesentlichen aus IgG besteht und alle wichtigen Antikörper enthält, die bei gesunden Menschen vorhanden sind.

Bei Patienten mit chronischer Sinusitis oder chronischer Lungenerkrankung kann auch eine Langzeitbehandlung mit Breitbandantibiotika erforderlich sein. Besteht der Verdacht auf eine Mycoplasma- oder Chlamydia-Infektion, können Antibiotika indiziert sein, die speziell gegen diese Organismen wirken. Kommt es zu einer Bronchiektasie, ist eine physische Therapie, ergänzt durch eine tägliche Lagerungsdrainage, notwendig, um die Absonderungen aus der Lunge und den Bronchien zu entfernen.

Patienten mit gastrointestinalen Symptomen und Malabsorption werden auf Giardia lamblia, Rotaviren und eine Reihe von anderen gastrointestinalen Infektionen getestet.

Die meisten Patienten mit Immundefizienz und Arthritis sprechen gut auf eine Immunglobulintherapie an.

AUSSICHTEN

Durch die Antibiotikabehandlung, kombiniert mit einer Immunglobulintherapie konnten die Aussichten von Patienten mit Variablem Immundefektsyndrom (CVID) erheblich verbessert werden. Diese Behandlung zielt darauf ab, den Patienten vor Infektionen zu bewahren und die Entwicklung einer chronischen Lungenerkrankung zu verhindern. Die Aussichten für Patienten mit CVID sind davon abhängig, wie sehr ihre Lunge oder andere Organe geschädigt wurden, bevor Diagnose und Immunglobulintherapie erfolgt sind, aber auch davon, wie effizient danach Infektionen durch eine Immunglobulin- und Antibiotikatherapie verhindert werden können.