

VERSTEHEN

BEHANDELN

KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

KOMBINIERE - IMMUNDEFEKT!
HNO-Ärzte mit Spürsinn fragen:
banaler Infekt oder Immundefekt?



**INFORMATIONEN
FÜR HNO-ÄRZTE**

INHALT

3 PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) – EIN THEMA FÜR HNO-ÄRZTE?

3-4 INFEKTANFÄLLIGKEIT

5 CHRONISCHE ODER HÄUFIG REZIDIVIERENDE RHINOSINUSITIS

6 LYMPHKNOTENABSZESSE

6-7 ZERVIKALE LYMPHADENOPATHIE (LYMPHADENITIS COLLI)

8 FAZIT

8 LITERATUR

Prof. Dr. Volker Wahn

Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie | Charité, Berlin

PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE (PID) – EIN THEMA FÜR HNO-ÄRZTE?

Prof. Dr. Volker Wahn

Die Diagnostik und Therapie akuter Infektionen im HNO-Bereich gehören fraglos zum Alltag eines jeden HNO-Arztes. Dabei wird er in der Regel Erfolg haben, ggf. unter Einsatz eines Antibiotikums. In den Fällen, wo der Verlauf den Erwartungen entspricht, muss man sich keine Gedanken über einen genetisch bedingten Immundefekt machen, der zu pathologischer Infektanfälligkeit führt. Es sind also nur einzelne Patienten,

bei denen Infektionen schon nach kurzer Zeit rezidivieren oder chronisch verlaufen. Nur bei solchen Patienten muss das Vorliegen eines Immundefekts in Erwägung gezogen werden (Wasserman RL, Manning SC, 2011; Halderman A, Lane AP, 2017; Chiarella SE, Grammer LC., 2017). Einige klinisch relevante Aspekte solcher Immundefekte sollen hier diskutiert werden.

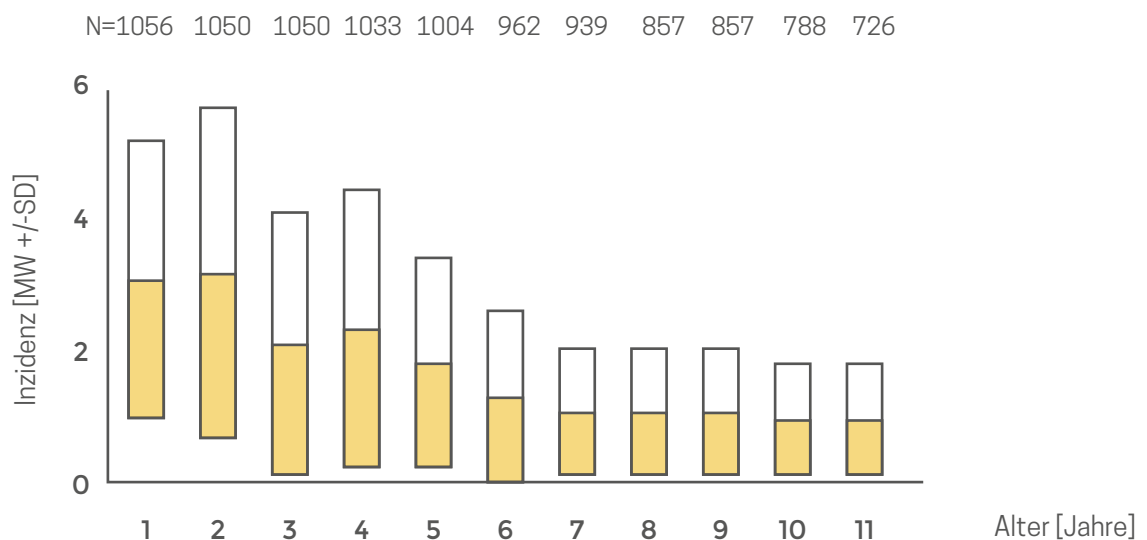
INFEKTANFÄLLIGKEIT

Jeder Mensch macht im Laufe seines Lebens Infektionen durch. Diese sind in der Regel akut. Gelegentlich ist der Einsatz von Antibiotika erforderlich. Das Immunsystem reagiert auf die meist viralen oder bakteriellen Infektionen mit einer Immunantwort von B- und T-Zellen. Beide Arten von Zellen verfügen über

ein Gedächtnis, die Basis für die Immunität. Da Immunität nicht angeboren ist, sondern erst bei der Auseinandersetzung mit Infektionserregern erworben wird, häufen sich Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere ab dem Zeitpunkt, wo diese in eine Kita aufgenommen werden.

DIE FOLGENDE STATISTIK VERDEUTLICHT DAS:

»RESPIRATORISCHE INFEKTE UND ALTER (Kohorte MAS 90)

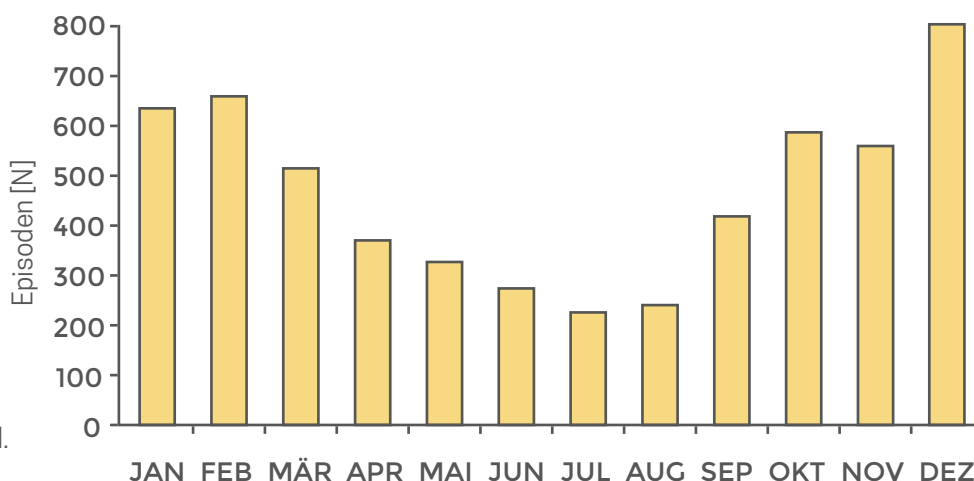


Grüber C. et. al. (2008)

AUCH DIE JAHRESZEIT SPIELT EINE ROLLE.

SO GIBT ES EINE KLARE HÄUFUNG SOLCHER ATEMWEGSINFEKTE IN DER KALTEN JAHRESZEIT:

»INFEKTIONEN UND JAHRESZEIT (Kohorte MAS 90)



Grüber C. et. al.
(2008)

Bleibt alles in diesem Rahmen, können wir von einer physiologischen Infektanfälligkeit ausgehen, und es muss nichts unternommen werden. In Einzelfällen aber gibt es Anhaltspunkte, dass die Infektanfälligkeit jenseits des Physiologischen angesiedelt werden muss.

Nur bei Patienten mit pathologischer Infektanfälligkeit sollte die Möglichkeit eines zugrunde liegenden Immundefekts erwogen werden. Anhand von HNO-typischen Situationen soll die Thematik etwas genauer illustriert werden.

DIE FOLGENDE TABELLE VERDEUTLICHT DIE UNTERSCHIEDE (NACH WAHN V, 2000):

»INFEKTANFÄLLIGKEIT

Eigenschaften der Infektion	Physiologische Infektanfälligkeit	Pathologische Infektanfälligkeit
Häufigkeit	Max. 8 Minorinfektionen im Kleinkindalter	>8 Minorinfektionen im Kleinkindalter und darüber hinaus
Schweregrad	Leicht, Minorinfektionen	Schwer, Majorinfektionen*
Verlauf	Akut	Chronisch, rezidivierend
Residuen	Nein	Ja
Rezidiv mit demselben Erreger	Nein	Ja
Opportunistische Infektion	Nein	Ja

* = Pneumonie, Sepsis, Meningitis, Enzephalitis, Osteomyelitis, septische Arthritis, Viszeralabszesse, Empyem

CHRONISCHE ODER HÄUFIG REZIDIVIERENDE RHINOSINUSITIS

Behandelt ein HNO-Arzt eine akute Rhinosinusitis mit Erfolg und kommt dann der Patient für lange Zeit nicht wieder, muss man sich sicher keine Gedanken über eine zugrunde liegende Erkrankung machen. Nur bei Chronifizierung oder häufigen Rezidiven sind weitergehende Überlegungen hinsichtlich zugrunde liegender Erkrankungen erforderlich. So beschreibt Hamilos DL (2011) folgende Differenzialdiagnose:

- Anatomische Veränderungen (Septumdeviation u.a.)
- Luftverschmutzung, Zigarettenrauch
- Allergien, assoziiertes Asthma
- Immundefekte (spezifisch humoral)
- Mikrobiologische Faktoren (Biofilme)

Quantitativ stehen Immundefekte sicher etwa im Vergleich zu Allergien nicht im Vordergrund, müssen aber dennoch differenzialdiagnostisch bedacht werden. Verschiedene Studien wurden zu Frage der Häufigkeit solcher Defekte im Kollektiv von Patienten mit chronischer Rhinosinusitis durchgeführt.

Die Studien sind leider schwer miteinander vergleichbar, da die Patientenkollektive und die eingesetzten Untersuchungsmethoden unterschiedlich waren, es bleibt aber die Erkenntnis, dass humorale Immundefekte bei den erwähnten Problempatienten in einem nennenswerten Prozentsatz zu finden sind.

DIE FOLGENDE TABELLE GIBT EINE ÜBERSICHT:

»CHRONISCHE RHINOSINUSITIS u.a.

Autoren	Abnorme humorale Immunität
Shapiro GG et al., 1991	55,7%
Sethi DS et al., 1995	25%
Chee L et al., 2001	9,9%
Vanlerberghe L et al., 2006	22,8%
Hamilos DL, 2007	12,7%
Aghamohammadi A et al., 2008	16,5%
Carr TF et al., 2011	11,6%

Betroffen sind in erster Linie Erwachsene, etwas seltener Kinder und Jugendliche.

Um bei solchen Problempatienten einen humoralen Immundefekt zu identifizieren, sollten u.a. folgende Untersuchungen durchgeführt werden (modifiziert nach Schwitzguébel AJ et al., 2015):

- Immunglobuline IgG, IgA, IgM, IgE
- IgG-Subklassen IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
- Antikörper gegen Pneumokokkenpolysaccharid, ggf. nach Pneumovax®-Impfung
- Mannose-bindendes Lektin

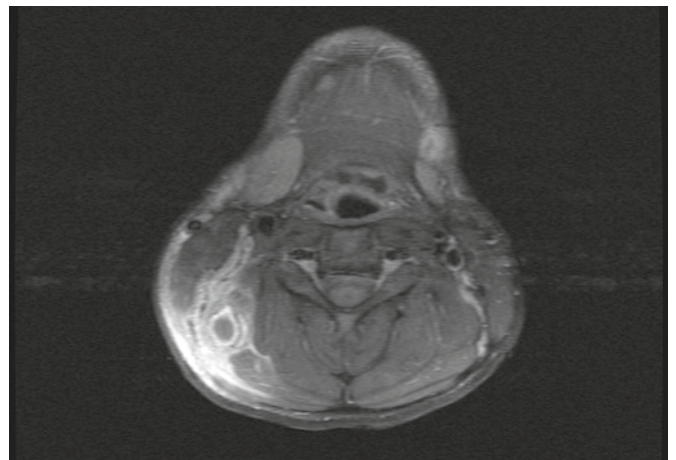
Dass insbesondere die Immunantwort gegen Polysaccharidantigene mit der klinischen Symptomatik assoziiert ist, konnte in einer kürzlich veröffentlichten Untersuchung verdeutlicht werden (Keswani A et al., 2017).

Wird ein humoraler Defekt entdeckt, sollte eine detaillierte Abklärung in Zusammenarbeit mit einem FIND-ID Zentrum erfolgen. Einige Patienten mit defizienter Antikörperbildung werden dann erheblich von einer IgG-Substitutionstherapie profitieren (Bose S et al., 2016; Walsh JE et al., 2017).

LYMPHKNOTENABSZESSE

Auf ganz andere Defekte können zervikale Lymphknotenabszesse hinweisen.

DIE FOLGENDE ABB. ZEIGT DEN KLINISCHEN UND MRT-BEFUND:



Auf der Abb. ist auch zu erkennen, dass der Patient nicht zum ersten Mal an einem solchen Abszess operiert wurde. Im Eiter wird typischerweise Staph. aureus gefunden, es können aber auch sehr exotische Erreger gefunden werden. Bei folgenden Hinweisen sollte an einen Immundefekt, insbesondere bei den Granulozyten, gedacht werden:

- LK-Abszess schon im frühen Kleinkindalter
- LK-Abszesse rezidivierend
- Im Eiter ungewöhnliche Erreger
- Anamnese mit weiteren Abszessen

Die weitere Abklärung mit funktionellen Testungen bei den Granulozyten wird der HNO-Arzt nicht selbst durchführen. Es empfiehlt sich, diese Analysen in Kooperation mit einem FIND-ID Zentrum vorzunehmen.

ZERVIKALE LYMPHADENOPATHIE (LYMPHADENITIS COLLI)

In allen Altersgruppen kann es einmal zur Schwellung eines einzelnen Lymphknotens kommen, oder aber zu einer diffusen Lymphadenopathie ohne Abszedierung. Als Ursache finden sich oft Infektionen, die z.T. durch serologische Untersuchun-

gen gefunden werden können (z.B. Epstein-Barr Virus, EBV), z.T. aber erst durch eine histologische/histochemische Untersuchung eines LK-Biopsats.

DIE KLINISCHE SITUATION SEI DURCH DIE FOLGENDE ABB. DEMONSTRIERT:

(Foto links von Prof. Dr. Volker Wahn, Berlin; Foto rechts von Frau Dr. Feiterna-Sperling, Berlin).



In einzelnen Fällen können solche Befunde auf einen angeborenen Immundefekt hinweisen, wenn sich in solchen Lymphknoten entweder atypische Mykobakterien oder BCG-Erreger nachweisen lassen. Dabei geht es nicht um einen einzelnen Lymphknoten, in dem z.B. *M. avium* gefunden wird. In dieser Situation ist die operative Entfernung des Lymphknotens kurativ, weitere Diagnostik nicht erforderlich. Es geht vielmehr um die Fälle, wo Lymphknoten disseminiert befallen sind, oder wo es schnell zu Rezidiven kommt.

Auch eine chronische EBV-Infektion mit assoziierter Lymphoproliferation, oft mit Fehlen der anti-EBNA1 Antikörper und hoher EBV-Viruslast, ist immer verdächtig auf das Vorliegen eines Immundefekts.

Die Abklärung sollte auch in diesen Fällen in Verbindung mit



einem FIND-ID-Zentrum erfolgen, da eine korrekte Diagnose nur mit Einsatz aufwändiger immunologischer und molekular-genetischer Verfahren gestellt werden kann.

Die Diagnostik konzentriert sich bei ausgedehnter atypischer Mykobakteriose/BCGitis auf

- T-Zellen
- Granulozyten
- Natürliche Immunität (IL-12/Interferon- γ Achse)

Bei EBV-assoziiierter Lymphoproliferation steht die Analyse aller Abwehrmechanismen an, die an der immunologischen Kontrolle von EBV beteiligt sind. Auch dies ist aufwändig und in einem normalen klinisch-chemischen Labor nicht möglich.

FAZIT

Primäre Immundefekte sind selten. Dennoch können sich auch beim HNO-Arzt Problempatienten mit ungewöhnlich hartnäckigen Infektionen vorstellen, bei denen nach einem entsprechenden Defekt gesucht werden muss. Der HNO-Arzt kann auf diese Weise einen wichtigen Beitrag zur Früherkennung leisten, die es ermöglicht, den betroffenen Patienten zu behandeln und seine Lebensqualität nachhaltig zu verbessern. In Einzelfällen ist eine kurative Therapie wie etwa die Stammzelltransplantation sogar lebensrettend. Damit diagnostische Früherkennung und therapeutische Maßnahmen optimal koordiniert werden, ist eine Kooperation zwischen HNO-Ärzten in Klinik und Praxis und ihrem regionalen FIND-ID Zentrum wünschenswert.

LITERATUR

- Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, Tahaei A, Talaei-Khoei M, Kouhi A, Abdollahzade S, Pouladi N, Heidari G, Amirzargar AA, Rezaei N, Sazgar AA. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol*. 2008 Nov-Dec;29(6):385-92
- Bose S, Grammer LC, Peters AT. Infectious Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Jul-Aug;4(4):584-9
- Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope*. 2001 Feb;111(2):233-5.
- Chiarella SE, Grammer LC. Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: screening and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Feb;13(2):117-123
- Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V; MAS-90 Study Group. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Sep;19(6):505-12
- Halderman A, Lane AP. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017 Feb;50(1):13-28
- Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis patterns of illness. *Clin Allergy Immunol* 2007;20:1-13.
- Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):693-707
- Keswani A, Dunn NM, Manzur A, Kashani S, Bossuyt X, Grammer LC, Conley DB, Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Peters AT. The Clinical Significance of Specific Antibody Deficiency (SAD) Severity in Chronic Rhinosinusitis (CRS). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan 26. pii: S2213-2198(16)30670-5
- Schwitzguébel AJ, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec;136(6):1523-31
- Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Feb;112(2):242-7.
- Shapiro GG 1991
- Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT*. 2006;2(4):161-6.
- Wahn, V.: Das infektanfällige Kind. *HNO* 2000;48:231-234
- Walsh JE, Gurrola JG 2nd, Graham SM, Mott SL, Ballas ZK. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017 Jan;7(1):30-36
- Wasserman RL, Manning SC. Diagnosis and treatment of primary immunodeficiency disease: the role of the otolaryngologist. *Am J Otolaryngol*. 2011 Jul-Aug;32(4):329-37



VERSTEHEN

BEHANDELN

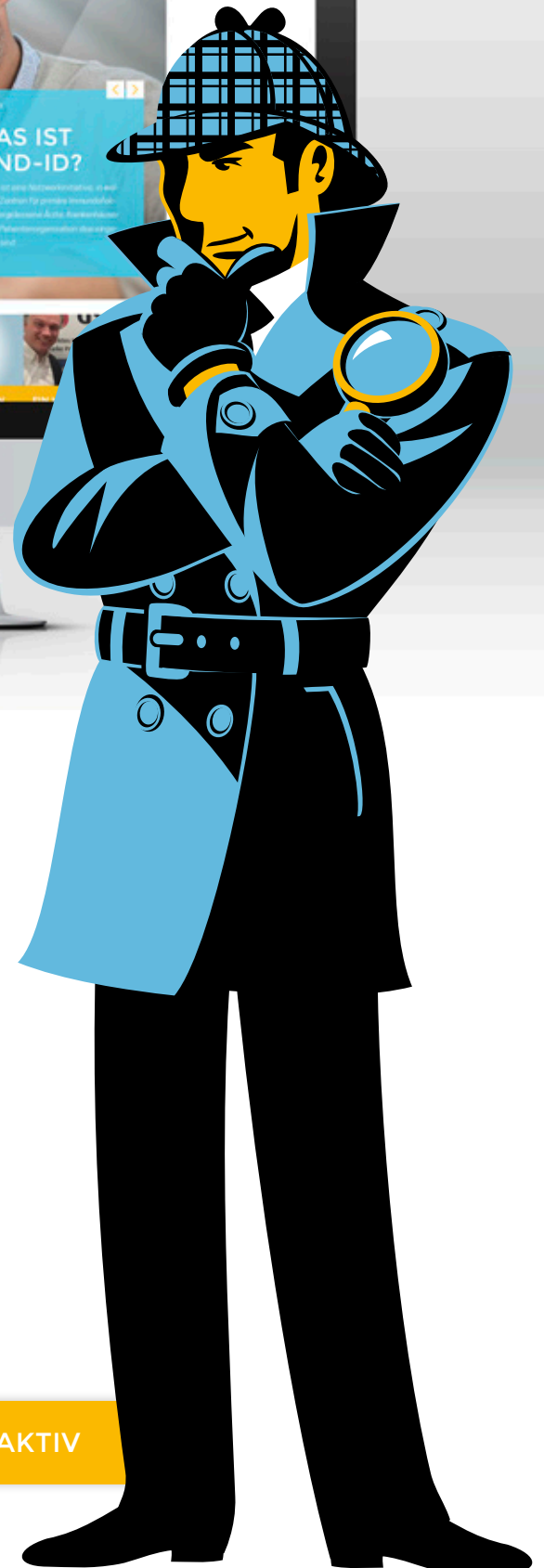
KOMMUNIZIEREN

MITMACHEN

**JETZT MITGLIED WERDEN
UND AUFNAHMEANTRAG
AUSFÜLLEN UNTER**

www.find-id.net





**ALLES ZUM NETZWERK
FIND-ID FINDEN SIE UNTER**
www.find-id.net

*Auf unserer Website finden Sie weitere
ausführliche facharztspezifische Broschüren.*

TIPP: FIND-ID IST BEI DOCHECK AKTIV

Wir sind Da. Für Sie. www.find-id.net

Immundefekt?

www.find-id.net



FIND-ID Netzwerk für
Angeborene Immundefekte



Plasma Protein Therapeutics Association (PPTA
Deutschland) finanziert den Aufbau von FIND-ID

Prof. Dr. Volker Wahn
Charité Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin

E-Mail: wahn@find-id.net
Web: www.find-id.net