



# Wiederkehrende Infektionen: Wann Immundefekt?

**16. September 2022**



**Horst von Bernuth**

# **Interessenkonflikte**

- 1. CSL – Behring: Honorare für Fortbildung**
- 2. Baxalta/ Shire: Honorare für Advisory Board**
- 3. Bayer Healthcare: Honorare für Advisory Board**

# Agenda

1. Das „Kleine 1 x 1“: Abklärung von Infektanfälligkeit

2. *Was darf ich nicht verpassen?*

Differentialdiagnosen mit therapeutischer Konsequenz

*Was muss mich nicht beunruhigen?*

Differentialdiagnosen ohne (unmittelbare) Konsequenz

3. Zusammenfassung

# Agenda

1. Das „Kleine 1 x 1“: *Abklärung von Infektanfälligkeit*

2. *Was darf ich nicht verpassen?*

Differentialdiagnosen mit therapeutischer Konsequenz

*Was muss mich nicht beunruhigen?*

Differentialdiagnosen ohne (unmittelbare) Konsequenz

3. Zusammenfassung

# Agenda

1. Das „Kleine 1 x 1“: Abklärung von Infektanfälligkeit

2. *Was darf ich nicht verpassen?*

Differentialdiagnosen mit therapeutischer Konsequenz

*Was muss mich nicht beunruhigen?*

Differentialdiagnosen ohne (unmittelbare) Konsequenz

3. **Zusammenfassung**

# 1. Das „Kleine 1 x 1“ - Anamnese „Charlotte oder Friedrich“

## Eltern:

- „...*immer* krank...“
- „...*ständig* Antibiotika...“
- „...muss *häufig* aus der Kita abgeholt werden...“
- „Die Kinder unserer Bekannten *sind nicht so oft* krank.“
- „...“

# „Charlotte oder Friedrich“

## Nachfragen („Objektivieren“):

### 1. Wie schwer krank?

- Wie häufig? Wie lange?
  - „Krankheit 1 x / Monat für 2 – 3 Tage“
- Antibiotika wie?
  - „Antibiotika ca alle 2 – 3 Monate, immer oral, nie intravenös“
- Krankenhaus?
  - „Charlotte war nie im Krankenhaus“
- „Pneumonie?“
  - „1 x radiologisch gesicherte (Broncho?)Pneumonie, sonst Bronchitis“
- „Wird Ihr Kind wieder ganz gesund?“

# „Charlotte oder Friedrich“

## Nachfragen („Objektivieren“):

### 1. Wie schwer krank?

- Seit welchem Alter krank?
  - „Seit Betreuung in der Kita (Ende 1. Lebensjahr)“
- Ist einmal Eiter aus dem Ohr gelaufen?
  - „Otitis nie eitrig“
- Meningitis? Osteomyelitis? Sepsis?  
Organsabszesse?
- *Eitrige Lymphadenitis?*
  - „Nie invasive Infektion“ - „Husten, Schnupfen, Heiserkeit“
- „Ist der Husten trocken oder feucht?“



# „Charlotte oder Friedrich“

## Nachfragen („Objektivieren“):

### 2. Perzentilen und Impfungen?

- „Kein Perzentilenknick“
- „Impfungen insbesondere gegen *Rotaviren* und Mumps/Masern/Röteln/*Varizellen* gut vertragen“

### 3. Familie?

- „Keine unklaren Todesfälle“
- „Keine wissenschaftliche Verwandtschaft“

# 4. Rekurrierende Infektionen

„Mein Kind hat ständig Infekte.“

„Mein Kind hat schon ganz oft Antibiotika bekommen.“

## Häufigkeit von Atemwegsinfektionen

Alter	Häufigkeit
0 – 4 Jahre	5/ Jahr
5 – 19 Jahre	3/ Jahr
20 – 39 Jahre	2/ Jahr
> 40 Jahre	1,5/ Jahr

Alter	Häufigkeit
0 – 2 Jahre	3,4/ Jahr (SD 3,7)
2 – 5 Jahre	2,3/ Jahr (SD 2,6)
6 – 12 Jahre	1,1/ Jahr (SD 1,2)
Kumulativ	22 (SD 9)

„**Tecumseh-Studie**“, Monto & Sullivan: *Acute Respiratory Illness in the community – Frequency of Illness and the Agents involved*, *Epidem and Infect* 1993

**Grüber C, et al:** *History of respiratory infections in the first 12 years among children from a birth cohort*, ***Ped Allerg Immunol*** 2008

# 1. Das „Kleine 1 x 1“ - Anamnese

## „Pathologische Infektanfälligkeit?“

### 1. Schwere der Infektionen

Intravenös behandlungspflichtige Infektion?

Invasive Infektion?

Potentiell tödliche Infektion?

Wird nie ganz gesund, hört nie ganz auf?

### 2. Perzentilen?

### 3. Familienanamnese

1. Immundefekte oder für Immundefekt-verdächtige Ereignisse? Unklare Todesfälle?

2. Konsanguinität?

# Zwischenzusammenfassung

EINE SCHWERE Infektion ist positiv prädiktiver für einen Immundefekt, als viele banale Infekte (...wenn das Kind zwischen den Infekten ganz gesund wird und der Husten trocken ist).

Allerdings müssen insbesondere Antikörpermangelzustände nicht mit früher und schwerer Infektionsanfälligkeit einhergehen.

# 1. „Das kleine 1 x 1“ - Labor

## 1. Immunologische Basisuntersuchungen

- a. Mikroskopisch differenziertes Blutbild
- b. Basale Immunglobulinspiegel: IgA, IgM, IgG (IgE)
- c. Antikörper gegen Impfantigene (4 – 6 Wochen nach zweiter Impfung)
  - < 2. Lebensjahr: gegen Tetanustoxoid

# 1. Mikroskopisch differenziertes Blutbild

## Granulozyten

1. Anzahl neutrophiler Granulozyten ?

< 500/  $\mu$ l ?

Zyklische Neutropenie ?

2. Eosinophilie ?

3. Monozytose ?

4. Morphologie ?

Granula ?

Howell Jolly Bodies ?



## Thrombozyten

1. Anzahl der Thrombozyten ?

< 100 000/  $\mu$ l ?

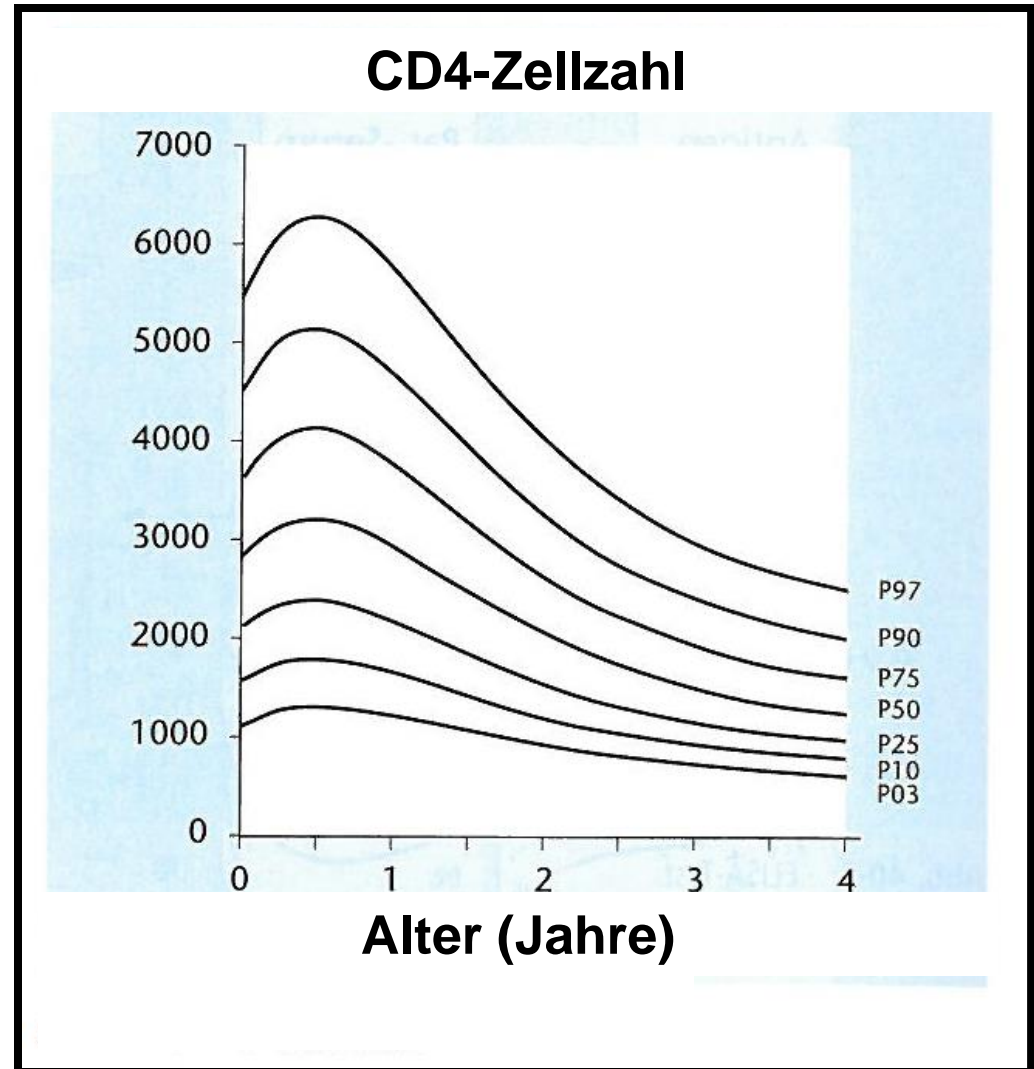
2. Volumen ?

# Lymphozyten: Altersperzentilen

Anzahl der Lymphozyten ?

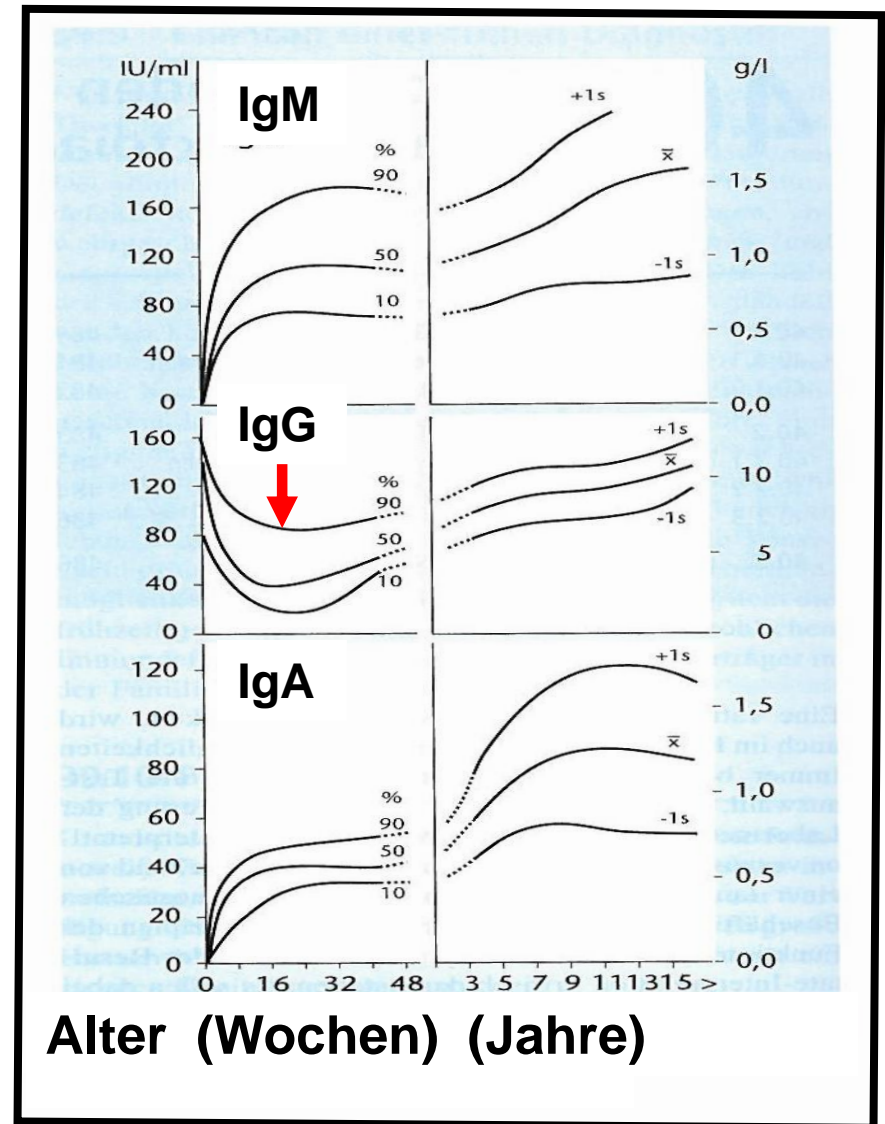
< 3 SD der Altersnorm ?

**Bis zum 3./4.  
Lebensjahr  
Lymphozyten >  
Granulozyten?**



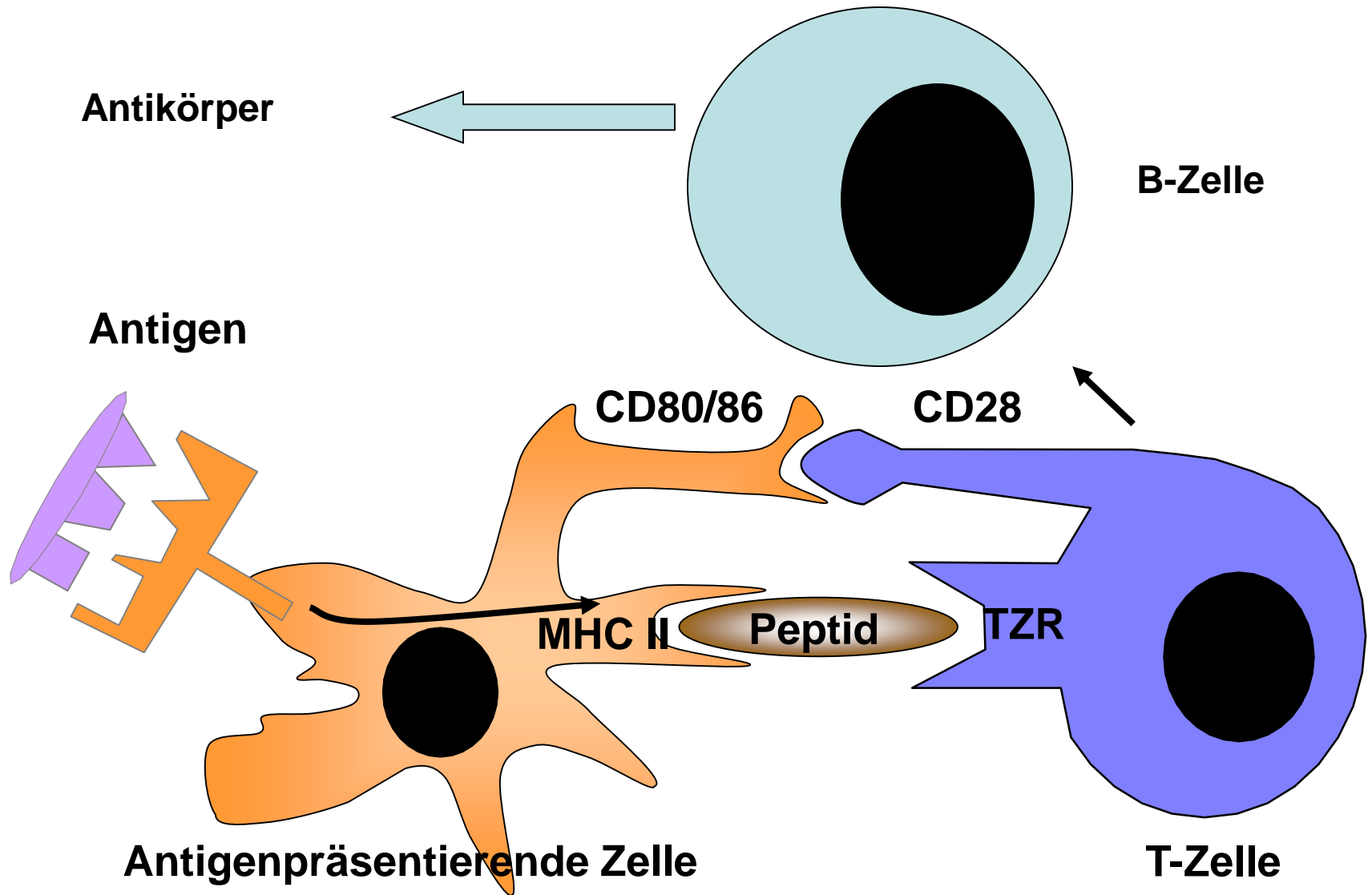
## 2. Basale Immunglobulinspiegel

- < 3 SD der Altersnorm ?
- IgG Subklassen erst ab Ende des 2. Lebensjahres informativ
- Impfantikörper gegen Tetanus SEHR informativ!





# 3. Impfantikörper



# 1. „Das kleine 1 x 1“ - Labor

## 1. Basisuntersuchungen

Mikroskopisch differenziertes Blutbild

Basale Immunglobulinspiegel (IgA, IgM, IgG, IgE)

Antikörper gegen Impfantigene

## 2. Infektiologische Basisdiagnostik: **Erregerdiagnostik!**

## 3. Erweiterte immunologische Diagnostik

*Bakterien* → Complement? B-Zellen? Milz?

*Pilze und Bakterien* → Granulozyten?

*Viren, Pilze, Mykobakterien* → Lymphozyten?

*Selektive Anfälligkeit für einzelne Erreger?*

## 4. Molekulargenetische Sicherung der Diagnose

# „Charlotte“

„Anamnese, körperlicher Befund und die bisherige Entwicklung bieten keinen Anhalt für einen Immundefekt“

oder

„Anamnese, körperlicher Befund, die bisherige Entwicklung und

*unauffälliges Differentialblutbild, unauffällige basale Immunglobulinspiegel und gutes Ansprechen auf Impfungen*

bieten keinen Anhalt für einen Immundefekt“

# Agenda

1. Das „Kleine 1 x 1“: *Abklärung von Infektanfälligkeit*

2. *Was darf ich nicht verpassen?*

Differentialdiagnosen mit therapeutischer Konsequenz

*Was muss mich nicht beunruhigen?*

Differentialdiagnosen ohne (unmittelbare) Konsequenz

3. Zusammenfassung

## 2. Definition „Common *variable* (=humoral) Immunodeficiency

1. IgG und IgA oder IgM reduziert

2. Antikörperantwort abgeschwächt

**„CVID“ ist keine hinreichende Diagnose!**

2. Patient > 2. Lebensjahr

1. Sekundäre und andere Ursachen ausgeschlossen

## 2. Was darf ich nicht verpassen?

### Simon

#### Anamnese:

- Abszess der Kopfhaut Sepsis durch *S. aureus* im 8. Lebensmonat

### „CVID“?

#### Differentialblutbild

„unauffällig“

#### Immunglobuline

IgG < Nachweisgrenze ↓ (3,5 - 11,8)

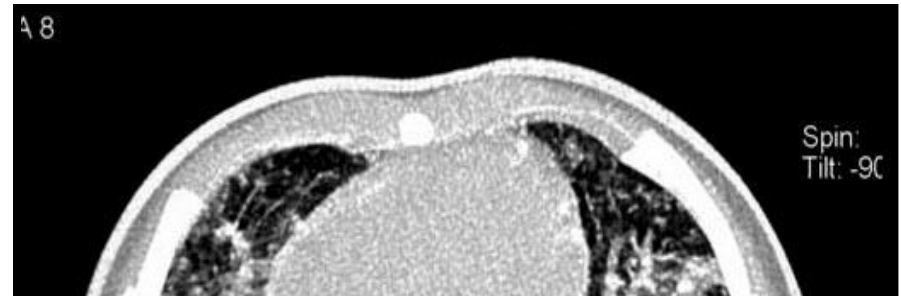
IgA < Nachweisgrenze ↓ (0,3 - 1,65)

IgM < Nachweisgrenze ↓ (0,36-1,04)

#### Impfantikörper

anti-Tetanustoxoid-IgG 0,1 IU/ml (0,02-3,12)

# Agammaglobulinämie



## Agammaglobulinämie

- IgG-Substitution
- Inhalationstherapie
- Physiotherapie

- ...

# Agenda

1. Das „Kleine 1 x 1“: *Abklärung von Infektanfälligkeit*

2. *Was darf ich nicht verpassen?*

Differentialdiagnosen mit therapeutischer Konsequenz

*Was muss mich nicht beunruhigen?*

Differentialdiagnosen ohne (unmittelbare) Konsequenz

3. Zusammenfassung



## 2. Was muss mich nicht beunruhigen?

**„Isolierter selektiver IgA-Mangel“**  
(bei klinisch unauffälligem Kind)

Nachverfolgung < 5 Jahre nur bei auffälliger Anamnese

- Familienanamnese?
- Erhöhte noch physiologische, aber anhaltende Infektanfälligkeit  
(1 x Kontrolle vor Einschulung?)

## 2. Was muss mich nicht beunruhigen?

### „Transitorische Hypogammaglobulinämie“

1. Immunglobuline erniedrigt – nicht fehlend!
2. Impfantikörper vorhanden
3. Vorübergehendes Phänomen der ersten 2 – 5 Lebensjahre

### Nachverfolgung < 5 Jahre nur bei auffälliger Anamnese

- Familienanamnese?
- Erhöhte noch physiologische, aber anhaltende Infektanfälligkeit  
(1 x Kontrolle vor Einschulung?)

# 4. Zusammenfassung

## Das „Kleine 1 x 1“ Immundefekte bei „Infektanfälligkeit“

### Schwere der Infektion?

Schwere unterbewertet? / Häufigkeit überbewertet?

„Einmal wirklich keinmal?“ versus „Immer wieder krank“

**Feuchter Husten? Restitutio ad integrum?**

### Perzentilen?

**Gutes Gedeihen schließt den Immundefekt nicht aus!**

### Familienanamnese?

Unklare Todesfälle? Konsanguinität?

# 4. Zusammenfassung

## Immundefekte bei „Infektanfälligkeit“

### Schwere der Infektion?

Schwere unterbewertet? / Häufigkeit überbewertet?

„Einmal wirklich keinmal?“ versus „Immer wieder Antibiotika“

Feuchter Husten? Restitutio ad integrum?

### Perzentilen?

Gutes Gedeihen schließt den Immundefekt nicht aus!

### Familienanamnese?

Unklare Todesfälle? Konsanguinität?

**„Immundefekt“ = KLINISCHE DIAGNOSE!**

# Dank

## Kinderklinik der Charité – Pneumologie, Immunologie, Intensivmedizin

Cinzia Dedieu

Sarah Dinges

Renate Krüger

Olga Staudacher

Mirjam Völler

Volker Wahn

## Labor Berlin - Immunologie

Uwe Kölsch

Tim Meyer

Christian Meisel

Olga Staudacher

Nadine Unterwalder

## Labor Berlin - Humangenetik

Anna Stittrich

Johannes Grünhagen

## Labor Neugeborenenenscreening

Oliver Blankenstein

Jeannette Klein

Erwin Lankes

## Kinderklinik der Charité – Hämatologie, Onkologie, Stammzelltransplantation

Sandra Cyrull

Cinzia Dedieu

Jan Dörr

Johannes Schulte

Arend von Stackelberg

Allen Kollegen, die mit uns zusammen Patienten  
betreuen.