inflammatio Akademie

ONLINEFORTBILDUNG

15. Oktober 2015

Immundefekte

–

Stufendiagnostik beim erwachsenen Patienten

Dr. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin - Potsdam MVZ GbR, Berlin

Immundefekt (Immundefizienz)

Sammelbegriff für Erkrankungen des Immunsystems, die mit einer vorübergehenden oder irreversiblen Schwächung der Abwehrfunktion gegen Krankheitserreger aber auch Tumorzellen einhergehen.

Klinische Manifestation:

- **Akute und chronische Infektionskrankheiten**
- **Tumore**
- **Wundheilungsstörungen**

Indirekte Konsequenzen:

- **Allergien**
- **Autoimmunerkrankungen**

Einteilung der Immundefekte

Angeborene	Erworbene
Immunschwäche aufgrund eines Gendefektes oder einer Fehlbildung ab der Geburt	Immunschwäche bedingt durch Infektionen, Mangelernährung, Umweltbelastungen, Medikamente, Stress etc.
Primärer Immundefekt	Sekundärer Immundefekt
Selten	Häufig

Einteilung der Immundefekte

Angeborene

Immunschwäche aufgrund eines Gendefektes oder einer Fehlbildung ab der Geburt

Primärer Immundefekt

Selten

Erworbene

Immunschwäche bedingt durch Infektionen, Mangelernährung, Umweltbelastungen, Medikamente, Stress etc.

Sekundärer Immundefekt

Häufig

***late onset* - Defekte**

Es liegen Genvariationen zu Grunde, die sich im Laufe des Lebens durch Einflussfaktoren manifestieren.

Struktur des Immunsystems

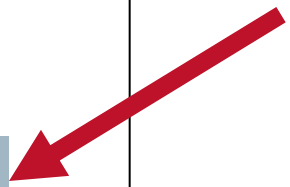
	Humorale	Zelluläre
Angeborene Immunität	**Komplementsystem** **Mannose-bind. Lektin (MBL)** **Defensine**	**Natürliche Killerzellen** **Monozyten/Makrophagen** **Granulozyten**
Adaptive (spezifische) Immunität	**Antikörper**	**T-Lymphozyten** **B-Lymphozyten**

Einteilung der Immundefekte

	Humorale	Zelluläre
Angeborene Immunität	**Komplementsystem** **Mannose-bind. Lektin (MBL)** **Defensine**	**Natürliche Killerzellen** **Monozyten/Makrophagen** **Granulozyten**
Adaptive (spezifische) Immunität	**Antikörper**	**T-Lymphozyten** **B-Lymphozyten**

Einteilung der Immundefekte

	Humorale	Zelluläre
Angeborene Immunität	**Komplementsystem** **Mannose-bind. Lektin (MBL)** **Defensine** **Monozyten/Makrophagen** **Granulozyten**	**Natürliche Killerzellen**
Adaptive (spezifische) Immunität	**Antikörper**	**T-Lymphozyten** **B-Lymphozyten**



Einteilung der Immundefekte

	Humorale	Zelluläre
Angeborene Immunität	**Komplementsystem** **Mannose-bind. Lektin (MBL)** **Defensine** **Monozyten/Makrophagen** **Granulozyten**	**Natürliche Killerzellen**
Adaptive (spezifische) Immunität	**Antikörper**	**T-Lymphozyten** **B-Lymphozyten**
	⇩	⇩
	Bakterien (extrazelluläre) **Pilze**	**Bakterien (intrazelluläre)** **Viren** **Tumorzellen** **Pilze**

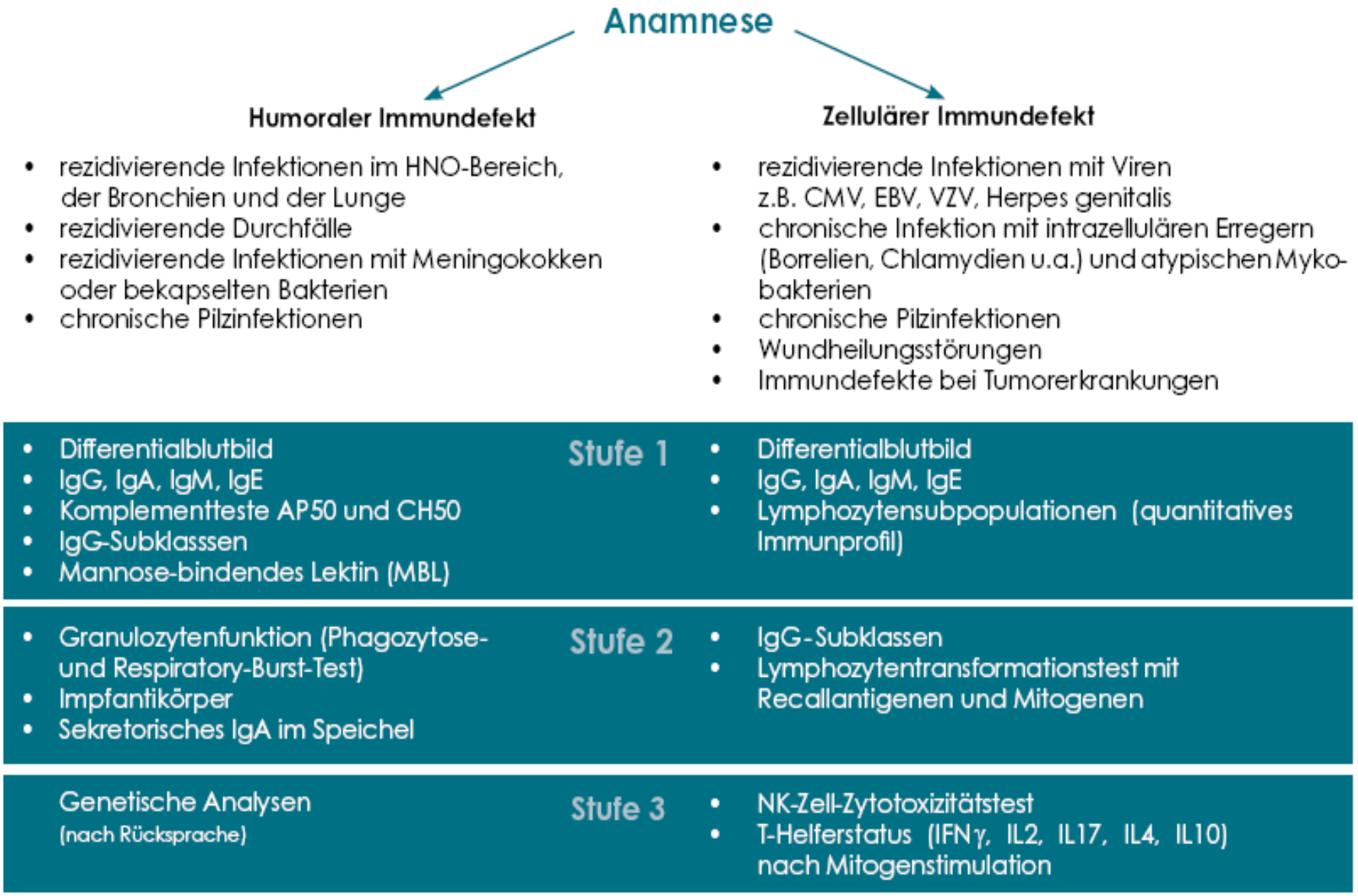


Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

Anamnese

1. Infektionsanamnese:

Häufigkeit banaler Infektionen (Atemtrakt, Darm)
Dauer und Rekonvaleszenzzeit?
Schwere akute und chronische Infektionen?
Häufigkeit reaktivierender Herpes Virus-Infektionen (außer Herpes labialis)
Pilzinfektionen, Parasiten- und Candida-Befall
Wundheilungsstörungen

2. Impfanamnese

3. Allergieanamnese, einschließlich Familienanamnese

4. Autoimmunkrankheiten, einschließlich Familienanamnese

5. Tumorerkrankungen, einschließlich Familienanamnese

Klinische Untersuchung:

Haut, Schleimhäute, Tonsillen, Zahnstatus, Gingiva, Lymphknoten, Lunge, Leber, Milz, Ernährungs- und Allgemeinzustand

Fall 1

32-jährige Lehrerin

- seit etwa 5 Jahren zunehmend rezidivierende bakterielle Sinusitiden und eitrige Bronchitiden (zuletzt 7x/ Jahr)
- im Vorjahr schwere bakterielle Pneumonie, musste stationär antibiotisch behandelt werden
- Durchfallneigung und gehäufte Blähungen
- 2012 Lamblieninfektion mit Metronidazol behandelt

Anamnese

	Humoraler Immundefekt	Zellulärer Immundefekt
	• rezidivierende Infektionen im HNO-Bereich, der Bronchien und der Lunge • rezidivierende Durchfälle • rezidivierende Infektionen mit Meningokokken oder bekapselten Bakterien • chronische Pilzinfektionen	• rezidivierende Infektionen mit Viren z.B. CMV, EBV, VZV, Herpes genitalis • chronische Infektion mit intrazellulären Erregern (Borrelien, Chlamydien u.a.) und atypischen Mykobakterien • chronische Pilzinfektionen • Wundheilungsstörungen • Immundefekte bei Tumorerkrankungen
Stufe 1	• Differentialblutbild • IgG, IgA, IgM, IgE • Komplementteste AP50 und CH50 • IgG-Subklasssen • Mannose-bindendes Lektin (MBL)	• Differentialblutbild • IgG, IgA, IgM, IgE • Lymphozytensubpopulationen (quantitatives Immunprofil)
Stufe 2	• Granulozytenfunktion (Phagozytose- und Respiratory-Burst-Test) • Impfantikörper • Sekretorisches IgA im Speichel	• IgG-Subklassen • Lymphozytentransformationstest mit Recallantigenen und Mitogenen
Stufe 3	Genetische Analysen (nach Rücksprache)	• NK-Zell-Zytotoxizitätstest • T-Helferstatus (IFNγ, IL2, IL17, IL4, IL10) nach Mitogenstimulation

Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

bitte wenden

Nachweis eines IgG2-Subklassenmangel
(nicht erkennbar am Gesamt-IgG-Spiegel !)

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1142	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	123	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	158	mg/dl	70 - 400
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)				
Immunglobulin G 1		**912.5**	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		**12.6**	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		53.5	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		121.3	mg/dl	5.0 - 130.0
Der Befund spricht für einen IgG2-Subklassenmangel. Beim IgG2-Mangel stehen Infektionen der oberen und tiefen Atemwege im Vordergrund (v.a. durch Erreger mit Polysacchidhülle wie Haemophilus influenzae und Pneumokokken).				
CH-50 (klass. Aktivität) i.S.(ELISA)		112	%	69 - 129
AP-50 (altern. Aktivität)i.S.(ELISA)		102	%	30 - 113
Kein Hinweis auf einen Komplementdefekt				
Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.		843	ng/ml	> 450
Normaler MBL-Serumspiegel. Kein Hinweis auf einen MBL-assoziierten Immundefekt.				

Therapie eines IgG-Subklassenmangels

- **Behandlung mit Immunglobulinpräparaten intravenös oder subkutan**
- **Therapieintervall entsprechend IgG2-Spiegel (ca. alle 3-4 Wochen zu wiederholen)**

Achtung: Dosissteigerung in Schwangerschaft nötig

Differentialdiagnose: Sekundärer Antikörpermangel

IgG i.S.	(Turb.)	**344**	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	**22**	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	**35**	mg/dl	70 - 400
Die Verminderung aller 3 Immunglobulinklassen deutet unter Berücksichtigung der monoklonalen B-Zellexpansion (B-CLL) auf einen sekundären Antikörpermangel hin.				
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)				
Immunglobulin G 1		**199**	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		**88.4**	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		**23.6**	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		6.4	mg/dl	5.0 - 130.0
Immunglobulinmangel über mehrere IgG-Subklassen bei Gesamt-IgG-Mangel				
CH-50 (klass. Aktivität) i.S.(ELISA)		102	%	69 - 129
AP-50 (altern. Aktivität)i.S.(ELISA)		88.4	%	30 - 113
Kein Hinweis auf einen Komplementdefekt				
Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.		1245	ng/ml	> 450
Normaler MBL-Serumspiegel. Kein Hinweis auf einen MBL-assoziierten Immundefekt.				

Hier meist auch Gesamt-IgG und immer mehrere IgG-Subklassen vermindert

Ursachen sekundärer Antikörpermangelsyndrome

- bei hämatologischen Grunderkrankungen

  - maligne B-Zellproliferationen (v.a. CLL)
  - multiples Myelom (Plasmocytom)

- bei Proteinverlustsyndromen
  - intestinale Lymphangiektasie
  - Nephrotisches Syndrom

  - Verbrennungen

- Medikamenten-induziert
  Methotrexat, Azulfidine, Phenytoin, Gold

- sekundär bei Infektionen (CMV, EBV)
- Radiatio, protrahierte Immunsuppression

Ärztlicher Befundbericht

Patient	Geburtsdatum	Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236
[redacted]	[redacted]	0337572429	

Eingang	09.10.2013	Ausgang	09.10.2013	Versicherung	Kasse	Kennz. OI/II/III	

Durchflusszytometrische Immunphänotypisierung (Lymphomdiagnostik) EDTA-Blut

			Normwerte			Normwerte
Leukozyten	20640	/ µl	4000 - 10000			
Lymphozyten	15067	/ µl	1100 - 4000	73	%	20 - 40
Monozyten	413	/ µl	140 - 800	2	%	2 - 14
Granulozyten	5160	/ µl	2400 - 7400	25	%	42 - 75

B-Zellenpopulation

			Normwerte
CD19+ B-Zellen	87	%	7 - 19
CD19+ B-Zellen abs.	13108	/ µl	80 - 600
CD19+/CD5+	82,7	%	< 25
CD19+/CD20+	99,5	%	> 90
CD19+/CD23+	99,4	%	50 - 90
CD19+/CD103+	0,6	%	< 5
CD19+/FMC7+	10,4	%	> 60

Immunglobuline/Leichtketten

			Normwerte
CD19+/IgM+	79,6	%	30 - 80
CD19+/kappa+	0,7	%	25 - 75
CD19+/lambda+	3,8	%	25 - 75

Aktivierung/Progenitorzellen

			Normwerte
CD19+/CD34+	0,3	%	< 3
CD19+/CD10+	0,1	%	< 8
CD19+/HLADR+	100	%	> 90
CD19+/CD22+	99,8	%	> 90
CD19+/CD38+	33	%	

T-Zellenpopulation

			Normwerte			Normwerte
CD3+ T-Zellen	7	%	62 - 78	1055	/ µl	900 - 2200
CD4+ T-Zellen	0	%	32 - 54	468	/ µl	590 - 1460
CD8+ T-Zellen	0	%	23 - 40	540	/ µl	320 - 930
Ratio CD4/CD8	0,87		1 - 3			

Befund:

Deutlich erhöhte Zahl an B-Lymphozyten im peripheren Blut.
Auffällige Expression von CD5 und CD23, verminderte Expression von FMC7.
Eine Leichtkettenrestriktion als Beweis für ein monoklonales Geschehen ist aufgrund sehr schwacher Exprimierung der Leichtketten nicht nachweisbar (Verlust der Leichtkette?, therapiebedingt?).
Trotzdem spricht der Befund für ein lymphoproliferatives Geschehen im Sinne einer B-CLL.

Nebenbefund: Leicht inverse CD4/CD8 Ratio durch verminderte CD4-Zellen.

sdam

Fall 2

Eine 27-jährige Patientin wurde an uns mit der Frage nach einem Immundefekt wegen rezidivierender bakterieller Bronchitiden und NNH-Infektionen seit ca. 10 Jahren überwiesen.

Außerdem war ein allergisches Asthma bekannt.

Das Basislabor beim Hausarzt war unauffällig

Zum Zeitpunkt der Vorstellung keine Beschwerden

Anamnese

	Humoraler Immundefekt	Zellulärer Immundefekt
	• rezidivierende Infektionen im HNO-Bereich, der Bronchien und der Lunge • rezidivierende Durchfälle • rezidivierende Infektionen mit Meningokokken oder bekapselten Bakterien • chronische Pilzinfektionen	• rezidivierende Infektionen mit Viren z.B. CMV, EBV, VZV, Herpes genitalis • chronische Infektion mit intrazellulären Erregern (Borrelien, Chlamydien u.a.) und atypischen Mykobakterien • chronische Pilzinfektionen • Wundheilungsstörungen • Immundefekte bei Tumorerkrankungen
Stufe 1	• Differentialblutbild • IgG, IgA, IgM, IgE • Komplementteste AP50 und CH50 • IgG-Subklasssen • Mannose-bindendes Lektin (MBL)	• Differentialblutbild • IgG, IgA, IgM, IgE • Lymphozytensubpopulationen (quantitatives Immunprofil)
Stufe 2	• Granulozytenfunktion (Phagozytose- und Respiratory-Burst-Test) • Impfantikörper • Sekretorisches IgA im Speichel	• IgG-Subklassen • Lymphozytentransformationstest mit Recallantigenen und Mitogenen
Stufe 3	Genetische Analysen (nach Rücksprache)	• NK-Zell-Zytotoxizitätstest • T-Helferstatus (IFNγ, IL2, IL17, IL4, IL10) nach Mitogenstimulation

Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

bitte wenden

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1121	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	143	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	376	mg/dl	70 - 400
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)				
Immunglobulin G 1		765	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		433	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		44.3	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		12.1	mg/dl	5.0 - 130.0
Kein Hinweis auf einen IgG-Subklassenmangel. Normale Verteilung in den IgG-Subklassen.				
CH-50 (klass. Aktivität) i.S.(ELISA)		**32.4**	%	69 - 129
Es zeigt sich ein verminderter CH50-Wert, der auf einen Defekt im klassichen Weg der Komplementaktivierung hinweist. Ein Defekt in der Bildung des terminalen C5b-C9-lytischen Komplexes sowie eine C3-Defizienz kann aufgrund des normalen AP50-Wertes (intakter alternativer Aktivierungweg) weitestgehend ausgeschlossen werden. Wir empfehlen eine Kontrolle des CH50 aus einer zweiten Serumprobe.				
AP-50 (altern. Aktivität)i.S.(ELISA)		102	%	30 - 113
Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.		1433	ng/ml	> 450
Kein Hinweis auf einen MBL-assoziierten Immundefekt.				

Was hätte es auch sein können ?

Fall 2

Eine 27-jährige Patientin wurde an uns mit der
Frage nach einem Immundefekt wegen rezidivierender bakterieller Bronchitiden und NNH-Infektionen seit ca. 10 Jahren überwiesen.

Außerdem war ein allergisches Asthma bekannt.

Das Basislabor beim Hausarzt war unauffällig

Zum Zeitpunkt der Vorstellung keine Beschwerden

Anamnese

	Humoraler Immundefekt	Zellulärer Immundefekt
	• rezidivierende Infektionen im HNO-Bereich, der Bronchien und der Lunge • rezidivierende Durchfälle • rezidivierende Infektionen mit Meningokokken oder bekapselten Bakterien • chronische Pilzinfektionen	• rezidivierende Infektionen mit Viren z.B. CMV, EBV, VZV, Herpes genitalis • chronische Infektion mit intrazellulären Erregern (Borrelien, Chlamydien u.a.) und atypischen Mykobakterien • chronische Pilzinfektionen • Wundheilungsstörungen • Immundefekte bei Tumorerkrankungen
Stufe 1	• Differentialblutbild • IgG, IgA, IgM, IgE • Komplementteste AP50 und CH50 • IgG-Subklasssen • Mannose-bindendes Lektin (MBL)	• Differentialblutbild • IgG, IgA, IgM, IgE • Lymphozytensubpopulationen (quantitatives Immunprofil)
Stufe 2	• Granulozytenfunktion (Phagozytose- und Respiratory-Burst-Test) • Impfantikörper • Sekretorisches IgA im Speichel	• IgG-Subklassen • Lymphozytentransformationstest mit Recallantigenen und Mitogenen
Stufe 3	Genetische Analysen (nach Rücksprache)	• NK-Zell-Zytotoxizitätstest • T-Helferstatus (IFNγ, IL2, IL17, IL4, IL10) nach Mitogenstimulation

Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

bitte wenden

Selektiver IgA-Mangel

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1433	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	132	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	<5	mg/dl	70 - 400
Hinweis auf einen selektiven IgA-Mangel				
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)				
Immunglobulin G 1		855.1	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		422.4	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		101.2	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		60.4	mg/dl	5.0 - 130.0
Kein Hinweis auf einen IgG-Subklassenmangel. Nahezu normale Verteilung in den IgG-Subklassen.				
CH-50 (klass. Aktivität) i.S.(ELISA)		99.4	%	69 - 129
AP-50 (altern. Aktivität)i.S.(ELISA)		92.5	%	30 - 113
Kein Hinweis auf einen Komplementdefekt				
Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.		2944	ng/ml	> 450
Normaler MBL-Serumspiegel. Kein Hinweis auf einen MBL-assoziierten Immundefekt.				

Selektiver IgA-Mangel !

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1433	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	132	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	<5	mg/dl	70 - 400

Hinweis auf einen selektiven IgA-Mangel

- betrifft 5 % der Bevölkerung
- klinisch oft lange unauffällig

Achtung!: Bewertung von weiteren **IgA-Serologie** Ergebnissen (Chlamydien, Yersinien ....., Zöliakiediagnostik ! ....)

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Chl. pneumoniae i.S. (EIA)			
Chl. pneumoniae IgG-Ak	122	AU/ml	< 22
Chl. pneumoniae IgA-Ak	<22	AU/ml	< 22

Früher stattgefundene Chlamydia pneumoniae-Infektion.
Das negative IgA spricht gegen eine aktive (reaktivierte) Infektion!

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Chl. pneumoniae i.S. (EIA)			
Chl. pneumoniae IgG-Ak	122	AU/ml	< 22
Chl. pneumoniae IgA-Ak	<22	AU/ml	< 22

Früher stattgefundene Chlamydia pneumoniae-Infektion.
Das negative IgA spricht gegen eine aktive (reaktivierte) Infektion!

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Chl. pneumoniae i.S. (EIA)			
Chl. pneumoniae IgG-Ak	122	AU/ml	< 22
Chl. pneumoniae IgA-Ak	<22	AU/ml	< 22

Hinweis auf stattgefundene Chlamydia pneumoniae-Infektion.
Sofern ein IgA-Mangel ausgeschlossen ist, spricht das negative IgA gegen eine aktive (reaktivierte) Infektion!
Bei entsprechendem klinischen Verdacht wäre zum Ausschluss einer aktiven Infektion ein LTT auf Chlamydia pneumoniae indiziert.

Was hätte es auch sein können ?

Fall 2

Eine 27-jährige Patientin wurde an uns mit der
Frage nach einem Immundefekt wegen rezidivierender bakterieller Bronchitiden und NNH-Infektionen seit ca. 10 Jahren überwiesen.

Außerdem war ein allergisches Asthma bekannt.

Das Basislabor beim Hausarzt war unauffällig

Zum Zeitpunkt der Vorstellung keine Beschwerden

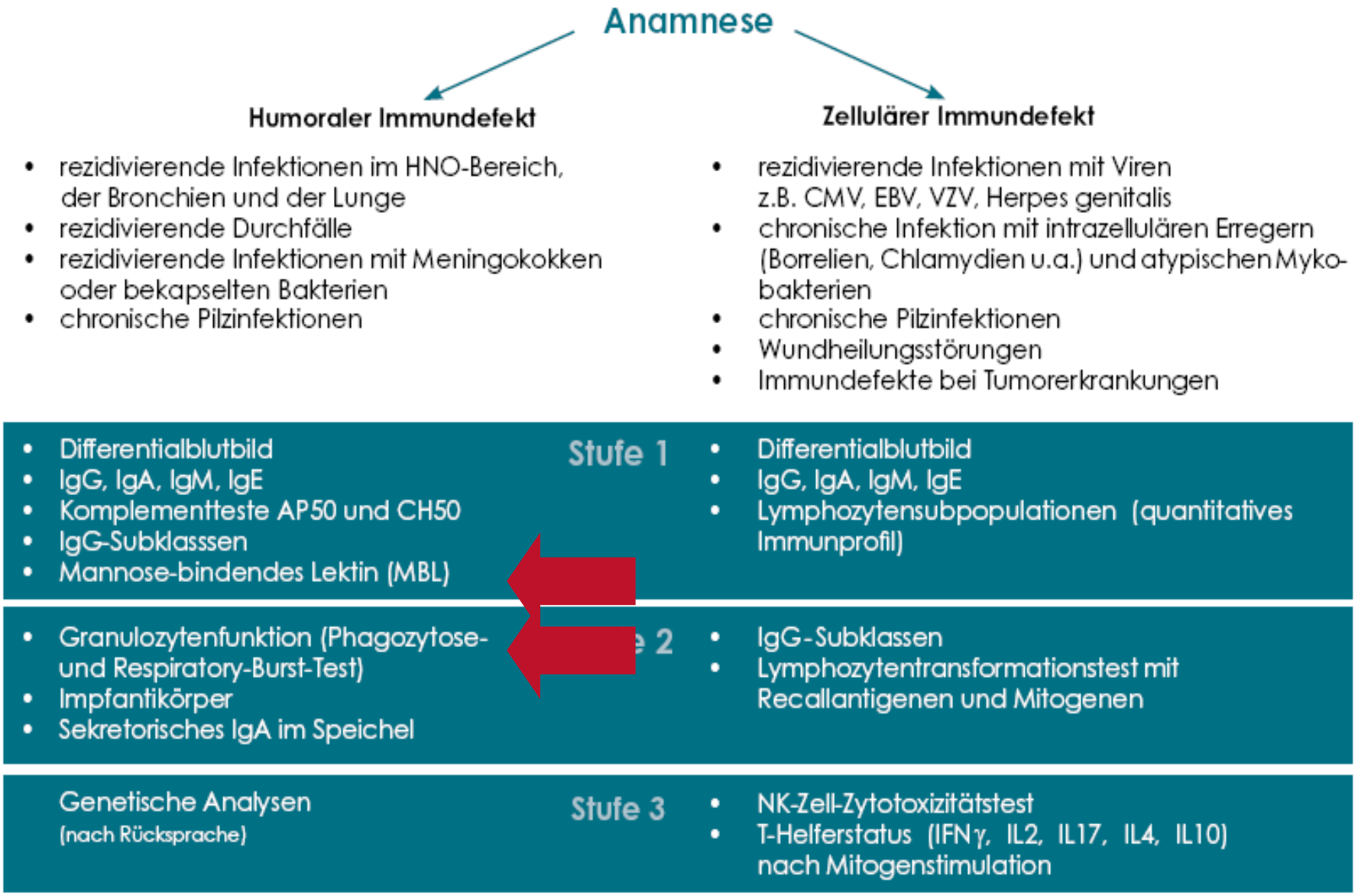


Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

bitte wenden

Mangel an Mannose-bindendem Lektin

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S.	(Turb.)	1323	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S.	(Turb.)	87	mg/dl	40 - 230
IgA i.S.	(Turb.)	165	mg/dl	70 - 400
Immunglobulin G 1		766	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2		**977**	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3		101	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4		**165**	mg/dl	5.0 - 130.0
Kein Hinweis auf einen IgG-Subklassenmangel. Mäßig erhöhte Werte mehrerer Subklassen sind in der Regel durch Immunaktivierungen bedingt (chronische Entzündungen, stattgefundene Infektionen). Erhöhte Werte sind aber kein Hinweis auf eine gestörte humorale Immunfunktion.				
CH-50 (klass. Aktivität) i.S.(ELISA)		121	%	69 - 129
AP-50 (altern. Aktivität)i.S.(ELISA)		99.4	%	30 - 113
Kein Hinweis auf einen Komplementdefekt				
Mannose-bindendes Lektin (MBL) i.S.		**<50**	ng/ml	> 450
Nachweis eines MBL-assoziierten Immundefektes.				

- **Der Defekt geht mit geringerer Phagozytoseleistung der Granulozyten einher (Opsonierungsdefekt)**
- **2-4 % der Bevölkerung sind betroffen**

Granulozytenfunktionsdefekt

(Respiratory Burst / Phagozytose)

Phagozytosetest Granulozyten			
E.coli-Phagozytose	34.6	% pos.	> 84
Oxidativer Burst Granulozyten			
Freisetzung von reaktiven Sauerstoffmetaboliten nach Stimulation. (Heparin-Blut)			
Burst-positive Zellen	32.5	%	> 90
Burst-Aktivität	98	mean	> 270

Interpretation

Der Anteil an Phagozytose- und Burst- aktiven Granulozyten ist leicht mreduziert. Ein signifikanter Immundefekt der Granulozyten (z.B. angeborenen Granulozytendefekt) ist bei diesen Werten ausgeschlossen. Leichte Reduktionen sind typisch für sekundäre Defekte (z.B. im Rahmen von chronischen Enzündungsprozessen, Diabetes, Mineralstoffmangel etc.). Insbesondere eine reduzierte Immunabwehr gegenüber Candida oder Bakterien kann bei dieser Befundkonstellation auftreten.

Angeborene Granulozytendefekte sind selten, sekundäre dagegen häufig (z.B. bei Diabetes, Tumor, Mineralstoffmangel etc.)

Fall 3

42-jährige Hausfrau

- seit etwa 4 Jahren rezidivierende virale Infekte der oberen Atemwege (5x/Jahr, Rekonvaleszenzzeit > 10 Tage).
- in den letzten beiden Jahren 2x Herpes zoster (Gürtelrose)
- nach eigenen Angaben häufig „Genitalherpes“ und chronische Candidose
- vor 8 Jahren Sportverletzung mit deutlich verzögerter Wundheilung am Unterschenkel (deutliche Narben)

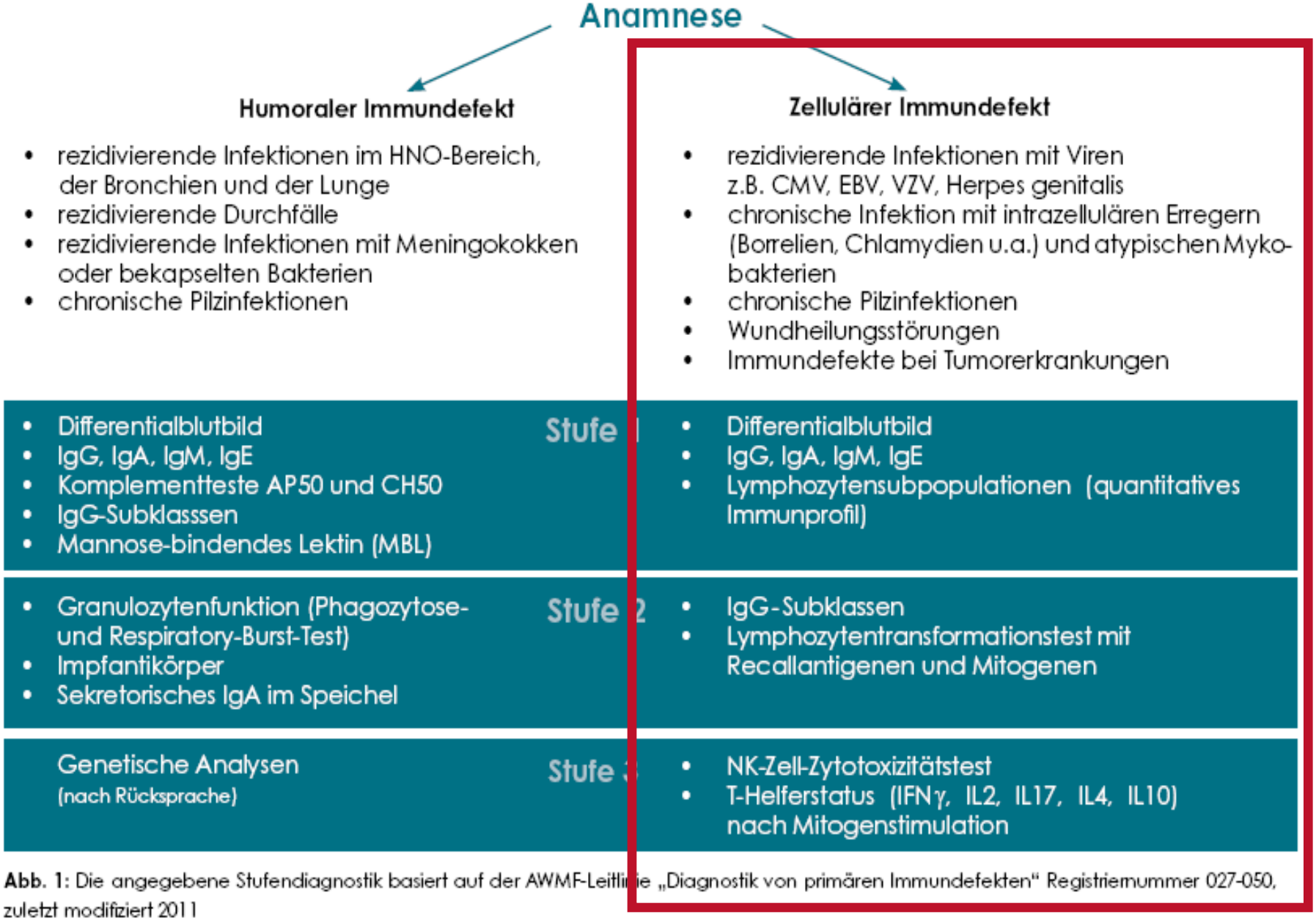


Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

bitte wenden

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut (2)

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5820 /µl	4000 - 10000		
Lymphozyten	1560 /µl	1100 - 4000	27 %	20 - 40
Monozyten	698 /µl	140 - 800	12 %	2 - 14
Granulozyten	3562 /µl	2400 - 7400	61 %	42 - 75
T-Zellen	1135 /µl	920 - 2580	73 %	61 - 84
CD4-Helfer	579 /µl	550 - 1460	37 %	32 - 60
CD8-Lymph.	420 /µl	280 - 930	27 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	270 /µl	130 - 450	64 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	150 /µl	20 - 300	36 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	1,38	1 - 3		
CD4+/CD8+T-Zellen	44 /µl	<100	2,8 %	< 5
B-Zellen	198 /µl	120 - 630	13 %	7 - 21
NK-Zellen	174 /µl	210 - 740	11 %	10 - 30
Aktivierte T-Zellen				
CD3/HLADR	163 /µl	<230	10 %	< 11

Normale Zahlen an Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten einschließlich der T-Zell-Subpopulationen sowie der B-Zellen. Dieser Befund spricht gegen das Vorliegen eines (zumindest quantitativen) Immundefektes. Die NK-Zellen sind leicht vermindert. Eine Immunaktivierung liegt nicht vor. Das Verhältnis zwischen CD28-positiven (zytotoxischen) T-Zellen und CD28-negativen (regulativen) CD8-Lymphozyten ist unauffällig.

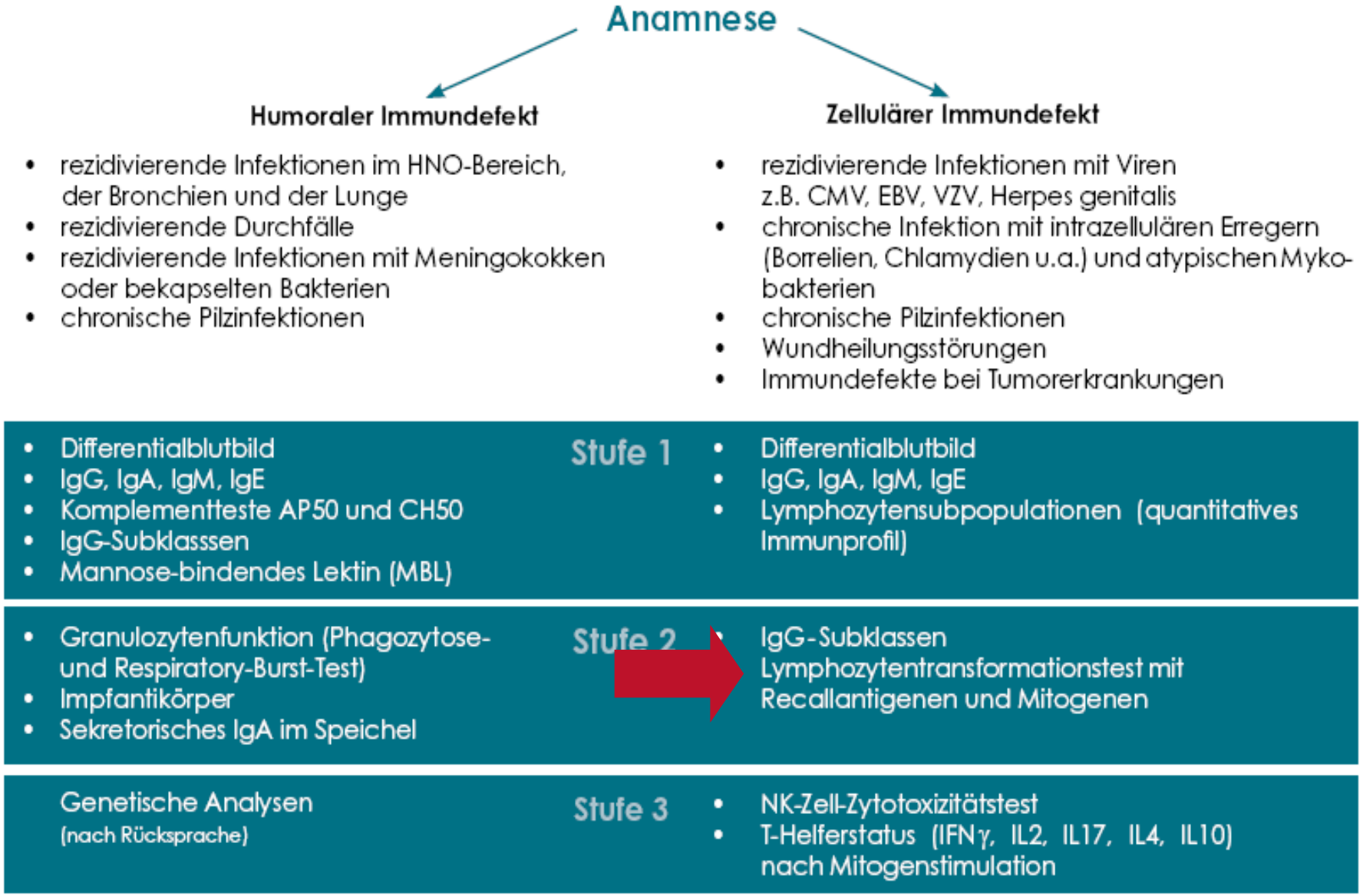
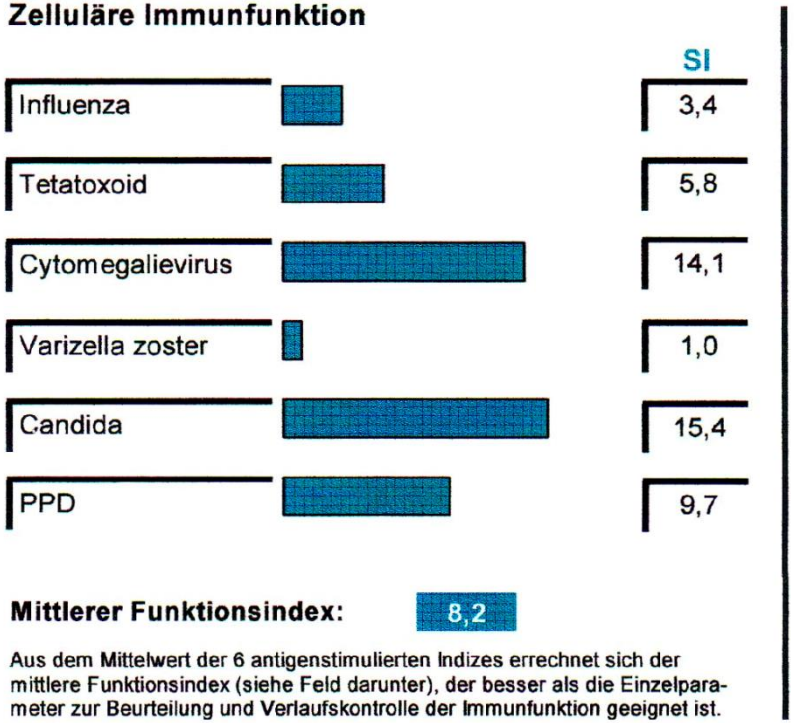


Abb. 1: Die angegebene Stufendiagnostik basiert auf der AWMF-Leitlinie „Diagnostik von primären Immundefekten" Registriernummer 027-050, zuletzt modifiziert 2011

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Immunfunktion** (Heparinblut)

Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: 8,2

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Normalwerte :	>15	gute Immunfunktion
	10-15	befriedigende Immunfunktion
	<10	reduzierte Immunfunktion
	<7	deutlich reduzierte Immunfunktion

Leerwert (Negativkontrolle)	1291	(Normalwert < 4000 cpm)
Mitogenkontrolle (PWM)	32000	(Normalwert >20000 cpm)

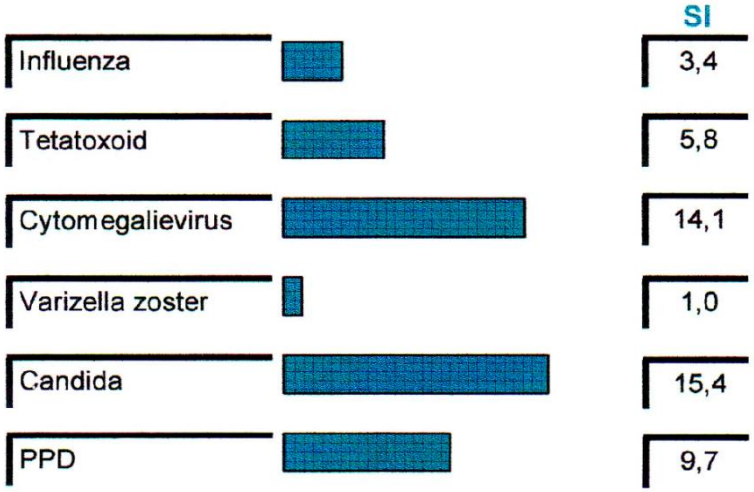
Befund:

Nachweis einer verminderten zellulären Immunfunktion, gekennzeichnet durch den Mittleren Funktionsindex von 8,2 (untererster Norm-Grenzwert ist > 10, ein guter Wert beträgt mindestens 15).
Aus der Sicht dieses Befundes wäre bei der gegebenen kurativen Indikation eine immunstimulierende Therapie indiziert. Unabhängig davon, wie die Immunstimulation erfolgt, kann der Therapieerfolg ca. 6-8 Wochen nach Therapiebeginn mit dem LTT kontrolliert werden.
Im positiven Fall sollte der Mittlere Funktionsindex deutlich ansteigen.

Ausgangsbefund

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest**

Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: 8,2

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

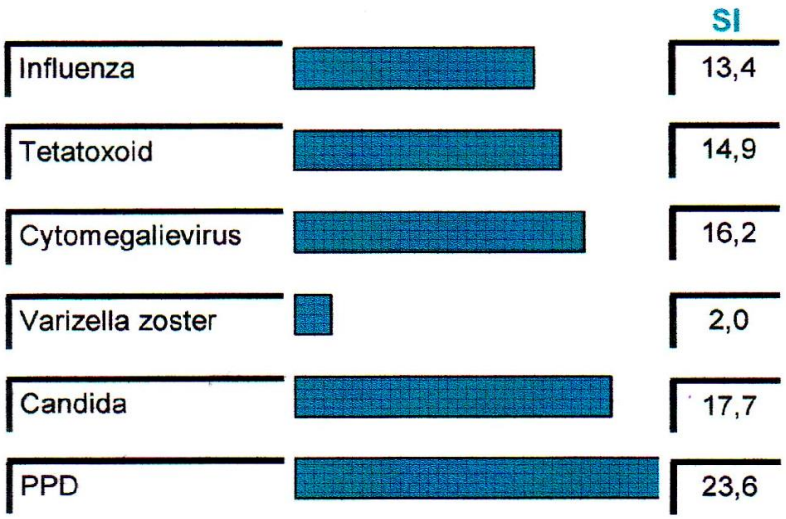
Normalwerte :	>15	gute Immunfunktion
	10-15	befriedigende Immunfunktion
	<10	reduzierte Immunfunktion
	<7	deutlich reduzierte Immunfunktion

Leerwert (Negativkontrolle)	1291	(Normalwert < 4000 cpm)
Mitogenkontrolle (PWM)	32000	(Normalwert >20000 cpm)

Folgebefund

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransforma**

Zelluläre Immunfunktion



Mittlerer Funktionsindex: 14,6

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Befund:

Nachweis einer verminderten zellulären Immunfunktion, gekennzeichnet durch den Mittleren Funktionsindex von 8,2 (untererster Norm-Grenzwert ist > 10, ein guter Wert beträgt mindestens 15).
Aus der Sicht dieses Befundes wäre bei der gegebenen kurativen Indikation eine immunstimulierende Therapie indiziert. Unabhängig davon, wie die Immunstimulation erfolgt, kann der Therapieerfolg ca. 6-8 Wochen nach Therapiebeginn mit dem LTT kontrolliert werden.
Im positiven Fall sollte der Mittlere Funktionsindex deutlich ansteigen.

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam

Zusammenfassung

Primäre Immundefekte sind selten und eine Domäne der Pädiatrie und von Immundefektzentren

Sekundäre Immundefekte sind häufig u.a. als Folge von:

- **chronischen Infektionen**
- **konsumierenden Erkrankungen**

Sekundäre Immundefekte haben häufig eine genetische Grundlage und werden oft zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr manifest

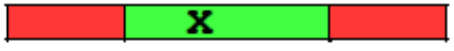
Die Diagnostik sollte gemäß der AWMF-Leitlinie „Immundefekte“ beinhalten:

- **Immunglobuline IgA, IgG, IgM und IgG-Subklassen**
- **Mannose-bindendes Lektin**
- **Phagozytose und Respiratory-Burst der Granulozyten**
- **Komplementfunktion AP50 und CH50**

- **Quantitativer Immunstatus**
- **LTT-Immunfunktion**

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin-Potsdam

Wichtig: Bestimmung der essentiellen Spurenelemente in der Vollblutmineralanalyse (EDTA-Blut)

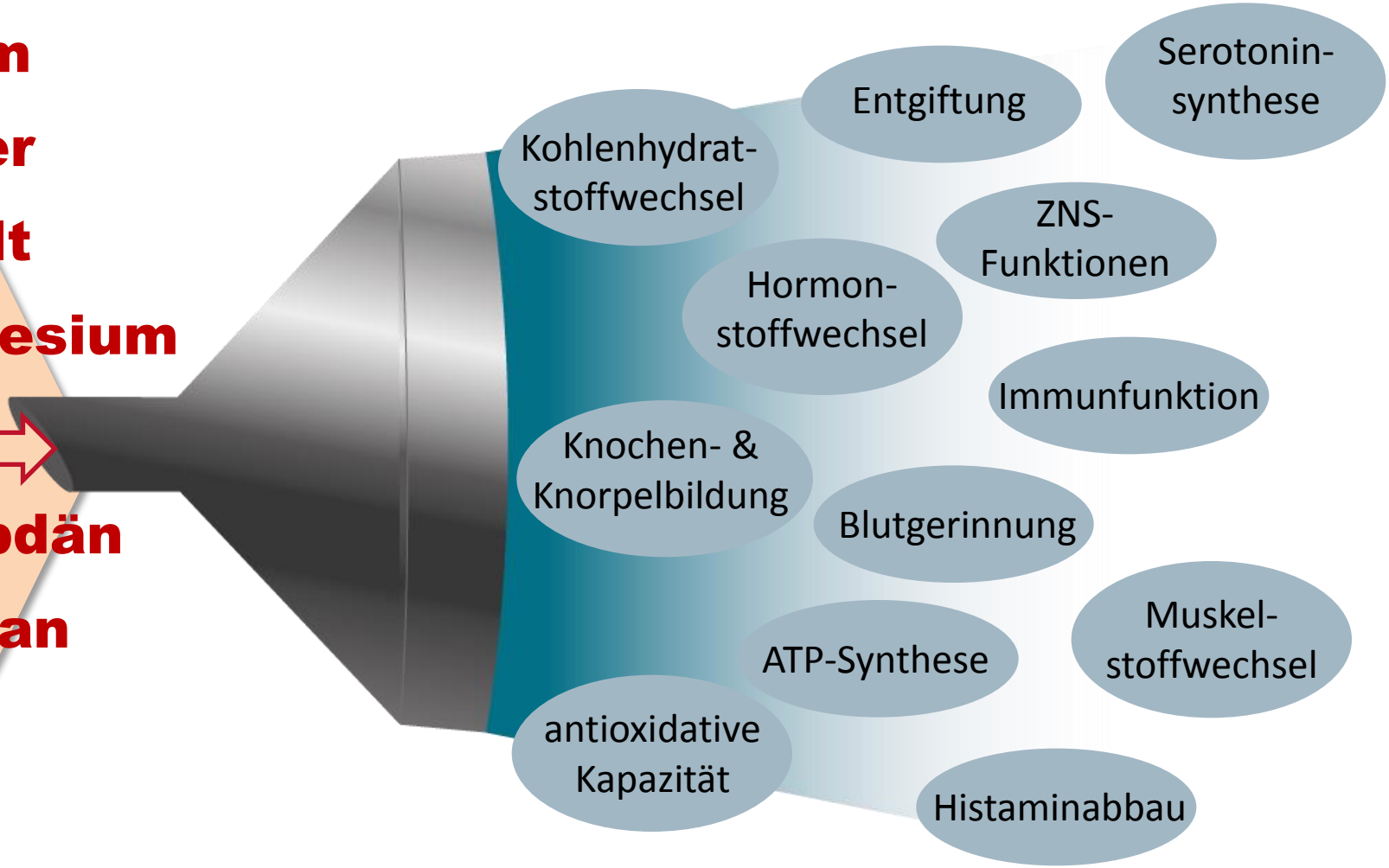
Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	
Magnesium	27,5 mg/l	30 - 40	
Selen	116 µg/l	74 - 139	
Zink	3,9 mg/l	4,5 - 7,5	
Chrom	0,3 µg/l	0,2 - 0,6	
Kobalt	0,53 µg/l	0,3 - 1,20	
Kupfer	0,86 mg/l	0,70 - 1,39	
Mangan	10,9 µg/l	7,5 - 20	
Molybdän	0,3 µg/l	0,3 - 1,3	

Die Bestimmung der Mineralien im Serum ist nicht ausreichend, weil die intrazellulären Anteile nicht erfasst werden.

Metalle sind essentielle Kofaktoren von mehr als 400 Enzymen

Chrom
Kupfer
Kobalt
Magnesium

Molybdän
Mangan
Selen
Zink



Warum sind Cadmium und Nickel im Profil?

Bei Cadmium-Belastung kann normwertiges Zink funktionell zu niedrig sein und Nickel interagiert v.a. mit Magnesium

Analyt	Ergebnis		Referenzbereich	
Magnesium	**35,8**	mg/l	30 - 40	
Selen	**116**	µg/l	74 - 139	
Zink	**4,7**	mg/l	4,5 - 7,5	
Chrom	**0,3**	µg/l	0,2 - 0,6	
Kobalt	**0,53**	µg/l	0,3 - 1,20	
Kupfer	**0,73**	mg/l	0,70 - 1,39	
Mangan	**10,9**	µg/l	7,5 - 20	
Molybdän	**0,3**	µg/l	0,3 - 1,3	
Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:				
Cadmium	5,3	µg/l	< 0,6	
Nickel	**1,3**	µg/l	< 3,8	

inflammatio Akademie

ONLINEFORTBILDUNG

Nächste online-Fortbildung am

29. Oktober 2015, 15:00 Uhr

Differentialdiagnostik autoimmuner ZNS-Erkrankungen

Teil 1
Paraneoplastische Syndrome und Neuromyelitis optica

Dr. Jasmin Aldag

EUROIMMUN Med. Labordiagnostika AG, Lübeck