

# Immundefekte Grundlagen

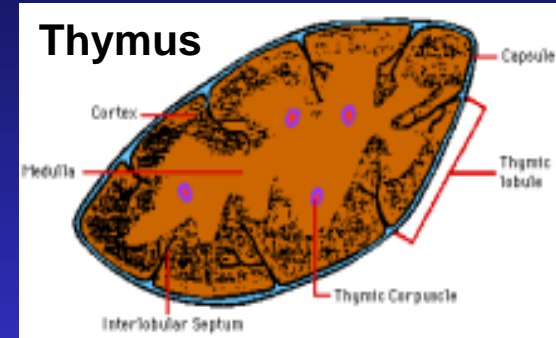
Institut für Immunologie  
Universitätsklinikum Kiel



# Definitionen:

## Immundefekt

Ausfall eines Gens bzw.  
von Komponenten des Immunsystems



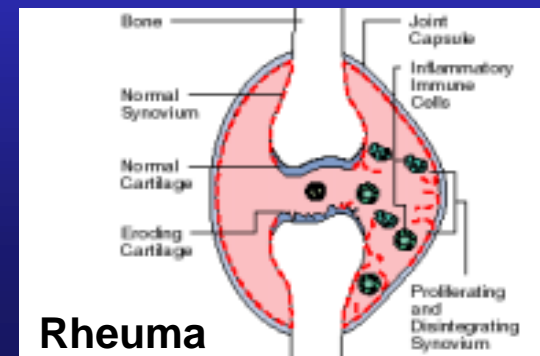
## Allergie

Abweichende Immunantwort  
bzw. Überempfindlichkeitsreaktionen  
gegen *Fremd*proteine



## Autoimmunität

Reaktionen des Immunsystems  
gegen *körper eigene* Gewebe



# Zwei Beispiele für schwere kombinierte Immundefekte (SCID)

## - X-chromosomales SCID

Gendefekt auf dem X-Chromosom.

In der Regel erkranken Jungen, da das Y-Chromosom den Defekt nicht kompensiert.

Mädchen hingegen wegen des meist gesunden väterlichen X-Chromosoms nicht

## - DiGeorge Syndrom

Ursache: verschiedene Gen-Deletionen auf Chrom. 22, daher z.T. recht unterschiedliche Krankheitsbilder:

u.a. fehlender Thymus bzw. typische Gesichtsveränderungen

Diagnostischer Nachweis der Deletion mittels **FISH**-Technik (= **fluorescence in-situ hybridization**) direkt auf Chrom. 22

# Verdacht auf Immundefekt

## Haupt-Symptome:

- Infekte
- ungewöhnliche Erreger
- Infektionsdauer

**Messbare Störungen** sind dann zu erwarten,  
wenn jährlich  $\geq 3$  Infekt-Episoden  
mit jeweils  $\geq 4$  Wochen Dauer

# Ungewöhnliche Erreger geben Hinweise auf den Bereich des Immundefekts

## **T-Lymphozyten z.B.:**

- ➔ Pneumocystis carinii
- ➔ Candida albicans
- ➔ Mykobakterien  
(atypische Mykobakt.)

## **B-Lymphozyten:**

- z.B. IgG2-Mangel
- ➔ Hämophilus influenzae
  - ➔ Meningokokken
  - ➔ Streptococcus pneum.

## **Komplementsystem:**

z.B.

- ➔ Neisserien  
(Gonorrhoe, Meningitis)
- ➔ bakterielle Infekte des  
oberen Respir.-Traktes

# SCID-Patient mit extremem Soor



# Einteilung der Immundefekte in

- angeboren = "primär"
- erworben = "sekundär"

## Defekte in den beiden Bereichen

- spezifische Abwehr-Mechanismen  
oder nachfolgende
- unspezifische Effektor-Mechanismen

resultieren in einem Immundefekt  
mit unterschiedlichen klinischen  
Schweregraden

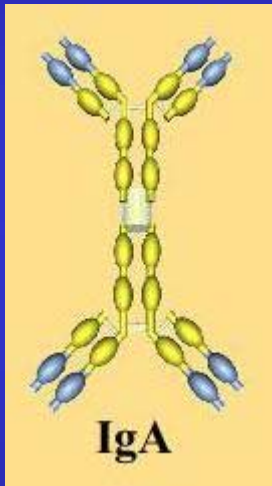
# Einteilung der Immundefekte ( ID ) nach ätiologischen Gesichtspunkten

<b>1) physiolog. ID:</b>	Neonatalperiode (Unreife bei Immunglobulin-Produktion), Alter (Thymusinvolution, Zytokinproduktion)	
	<b>spezifisch</b>	<b>unspezifisch</b>
<b>2) primäre ID</b>	Agammaglobulinämien, Dysgammaglobulinämien, T-Zell-Defekte, SCID u.a.	Komplementsystem, Granulozyten, Zytokine, Toll-like-Rezeptoren u.v.a.
<b>3) sekundäre ID</b>	Lymphome, Leukämien, Virusinfekte z.B. HIV; <u>passager</u> bei Masern-, Epstein-Barr-Virus-Infekt	Unter-/Überernährung, Polytrauma, Verbrennungen, Eiweißverlust (renal, enteral), exzessiver Stress, Malignome
<b>4) iatrogene ID</b>	immunsuppressive Therapie (CyA, ATG, OKT3 u.v.a.), Chemotherapie („Zellgifte“), Radiatio, operative Eingriffe, Knochenmark-Transplantation	



# Häufigste primäre Immundefekte

## (1) selektiver IgA-Mangel *sIgAD*



- Häufigkeit in Mitteleuropa ca. **1:500**
- klinisch oft unauffällig
- übrige Immunglobuline im Serum normal bis erhöht
- v.a. Infekte des Respirations- u. Gastrointestinaltrakts
- Neigung der Patienten zu Autoimmunerkrankungen
- oft Autoantikörper gegen IgA-Moleküle
- familiäre Häufung
- Assoziation zur HLA-Region Klasse II

# Häufigste primäre Immundefekte

## (2) Variable Hypogammaglobulinämie bzw. „common variable immunodeficiency“ *CVID*

- Störung der Immunglobulinproduktion
- Häufigkeit in Mitteleuropa/USA ca. 1:10.000 – 50.000
- Krankheitsbeginn im 2.-3. Lebensjahrzehnt
- variable Defekte und Vererbung
- Neigung der Patienten zu Autoimmunerkrankungen
- viele Gemeinsamkeiten mit *sIgAD*-Patienten
- ebenfalls Assoziation zur HLA-Region Klasse II

Ähnlicher genetischer Hintergrund bei *sIgAD* und *CVID*

# Häufigkeiten anderer primärer Immundefekte

Krankheit	Häufigkeit
X-linked agammaglobulinemia (XLA)	1/200,000
X-linked lymphoproliferative syndrome	<1/1,000,000 live births in males
X-linked immunodeficiency with hyper-IgM	< 1/1,000,000 live births in males
X-Linked Severe Combined Immunodeficiency	1/50,000 to 1/100,000
JAK3-deficient Severe Combined Immunodeficiency (autosomal recessive T-B+ SCID)	<1/500,000 live births
Adenosine Deaminase Deficiency	1/2 x 100 to 1 x 100 births
B cell negative SCID, Omenn Syndrome	~ 1/100,000
Ataxia-Telangiectasia	~ 1/100,000
Leukocyte Adhesion Deficiency Type I	1/100,000
X-linked chronic granulomatous disease (X-CGD)	1/250,000
Autosomal CGD - p22phox deficiency	< 1/2,000,000
Autosomal CGD - p47phox deficiency	~ 1/500,000
Autosomal CGD □ p67phox deficiency	<1/2,000,000

# Angeborene Immundefekte bei Lymphozyten

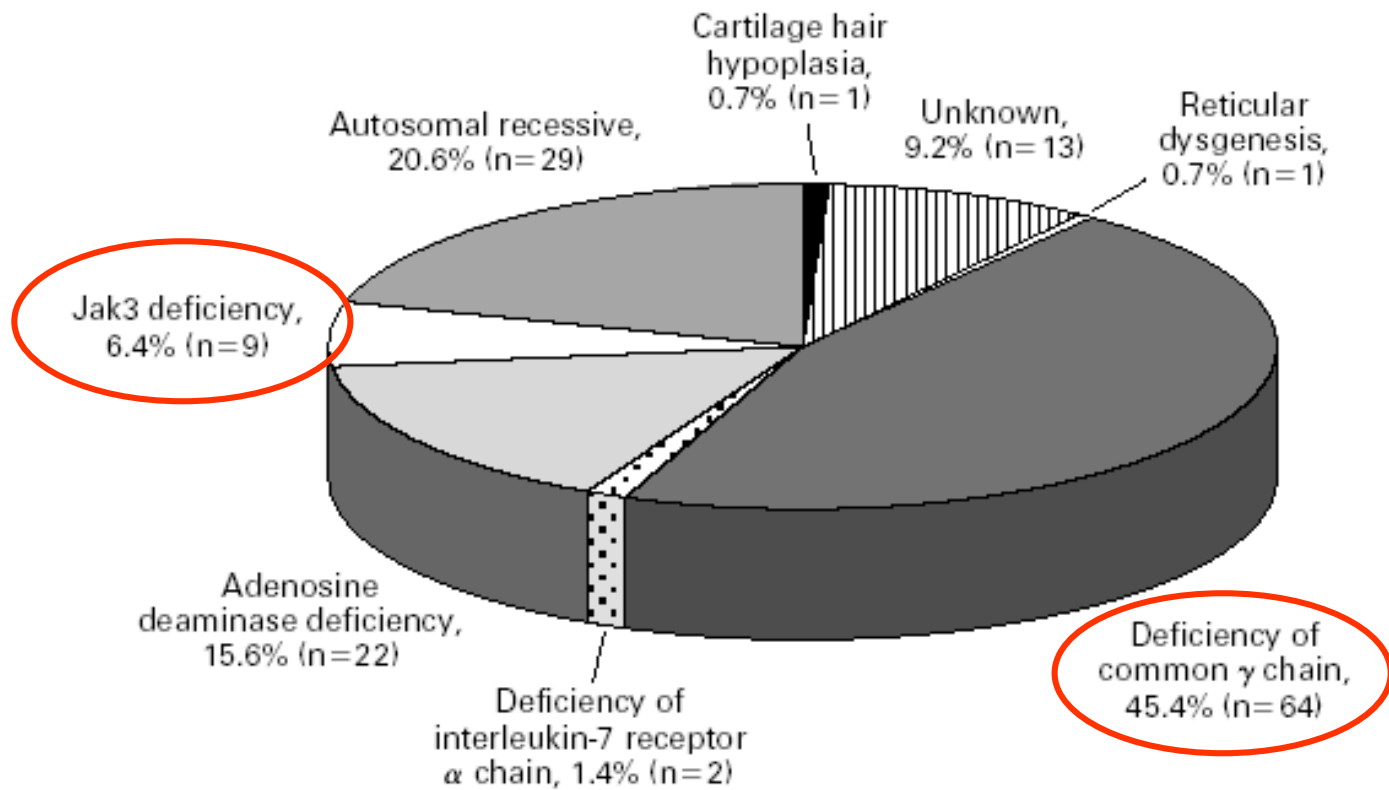
## → Häufigkeit

- ▶ ca. 1 auf 10.000 Geburten,
- ▶ relativ häufig bei Verwandten-Ehen (Anamnese!)  
(rezessive Vererbung)

## → Molekulare Gendefekte

- ▶ z.Zt. ca. 100 identifiziert
- ▶ meistens Defekte von Membran-Rezeptoren,  
z. B. Gamma-Kette von Interleukin-Rezeptoren
- ▶ relativ wenige Stoffwechseldefekte,  
z. B. Adenosin-Deaminase (ADA)

# Häufigkeiten von schweren kombinierten Immundefekten



**Molekulargenetische Diagnostik bei 141 SCID-Patienten**

# Diagnostik bei Verdacht auf Immundefekt

## (1) Sorgfältige Anamnese-Erhebung:

- ▶ **Eigen-Anamnese: gezielte Fragen u.a.** nach  
Pneumonien, Durchfällen, Haut- u. Harnwegs-Infekten,  
Infekt-Häufigkeiten,  
Sexualverhalten, Drogenmissbrauch,  
Erhalt von Blut u. Blutprodukten
- ▶ **Familien-Anamnese:**  
Blutsverwandtschaft, Allergien, Tumoren

## (2) **Ausschluss** u.a. von

lymphatischen Systemerkrankungen,  
Malignomen, chronischen Infekten,  
Stoffwechselkrankheiten, Autoimmunopathien

# Diagnostik bei Verdacht auf Immundefekt

## (3) Überprüfung

- ▶ **humorale Immunität**
    - quantitative Bestimmung:
    - Antikörpertiter
    - Antikörpertiter
  - ▶ **zelluläre Immunität**
    - Differentialblutbild:
    - Durchflußzytometrie:
  - ▶ **Phagozytose**
    - Differentialblutbild:
    - Funktion:
  - ▶ **Komplementsystem**
- (B-Lymphozyten):**  
IgG, IgM, IgA, IgE  
gegen Blutgruppen  
Impfungen (Tetanus u.a.)
- (T-Lymphozyten):**  
Lymphozyten (% , absolut)  
CD4, CD8 (% , absolut)
- (Granulozyten):**  
Absolutzahl  
div. Tests
- C3, C4 (im Serum)  
Komplementaktivität

# Therapie von Immundefekten

## (1) kausale Therapie:

### (a) primäre Immundefekte ( SCID ):

- Knochenmark-Transplantation;  
u.U. Eltern als KM-Spender möglich  
(HLA-haplo-identisch)
- **Gentherapie**  
z.B. bei ADA-, IL2R-, JAK3-Defekten  
= Einbringen des defekten Gens  
in Stammzellen des Patienten

### (b) sekundäre Immundefekte:

- Therapie der Grundkrankheit



# Therapie von Immundefekten

## (2) symptomatische Therapie:

bei Antikörpermangel-Syndromen (nicht IgA !):

- intravenöse Immunglobuline ( I V I G )

200 - 400 Milligramm/kg monatlich

bzw. nach Infektionslage

### Probleme mit I V I G:

- nahezu ausschliesslich IgG-Antikörper

- mangelnde Spezifität

- anaphylaktische Reaktionen u.

Komplementaktivierung mögl. bei Aggregation

- meist zusätzl. Substitution mit Antibiotika notwendig

- Kosten !

### Prognose:

- insgesamt unbefriedigend bis ungünstig

(v.a. wg. chronischer Lungenerkrankungen)

# Immundefekte und aktive Impfungen

Bei SCID keine Impfungen mit Lebendimpfstoffen:  
Kontraindikation!

**Empfohlen: bei Asplenie, Komplementdefekten,  
IgG2-Mangel u.ä.:**

**Impfungen mit Totimpfstoffen gegen**

**gekapselte Bakterien:** - *Hämophilus influenzae* B  
- Pneumokokken  
- Meningokokken

**Vor Chemotherapie bzw. Immunsuppression:**

- Varizellen-Impfung (Windpocken)
- Influenza-Impfung (Grippe)



# HIV-Infektion

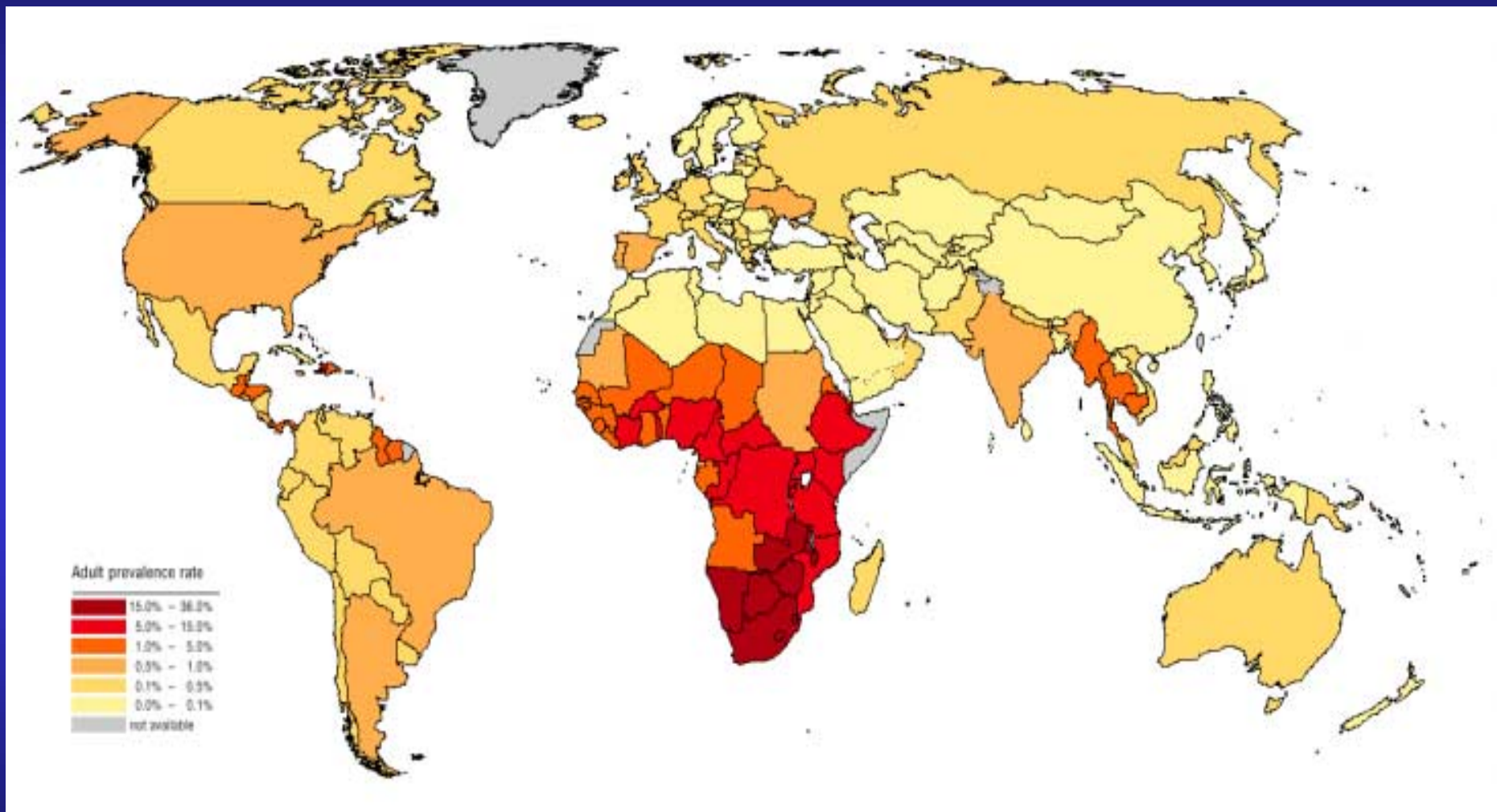
Human Immunodeficiency Virus

## AIDS

Acquired Immunodeficiency Syndrome

Institut für Immunologie  
Universitätsklinikum Kiel

# Weltweite Verbreitung von HIV-Infektionen

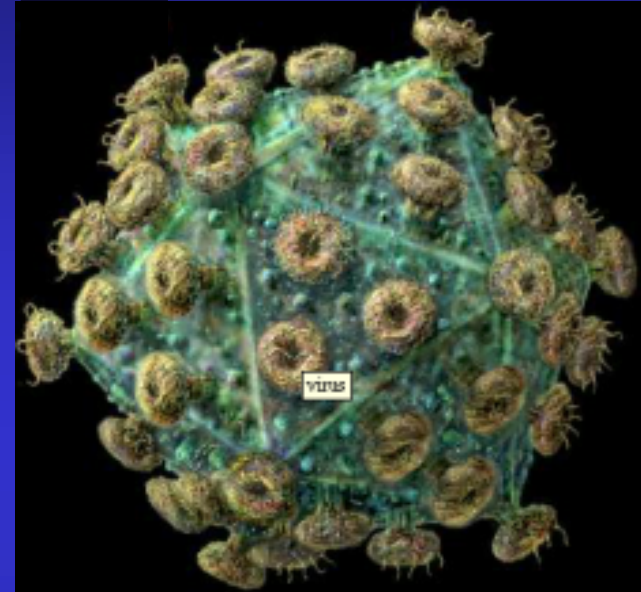


Ende 2001: ca. 40 Mio HIV-Infizierte

# Das HI-Virus

Erstbeschreibung 1983:

- Retrovirus
- Familie: Lentiviren



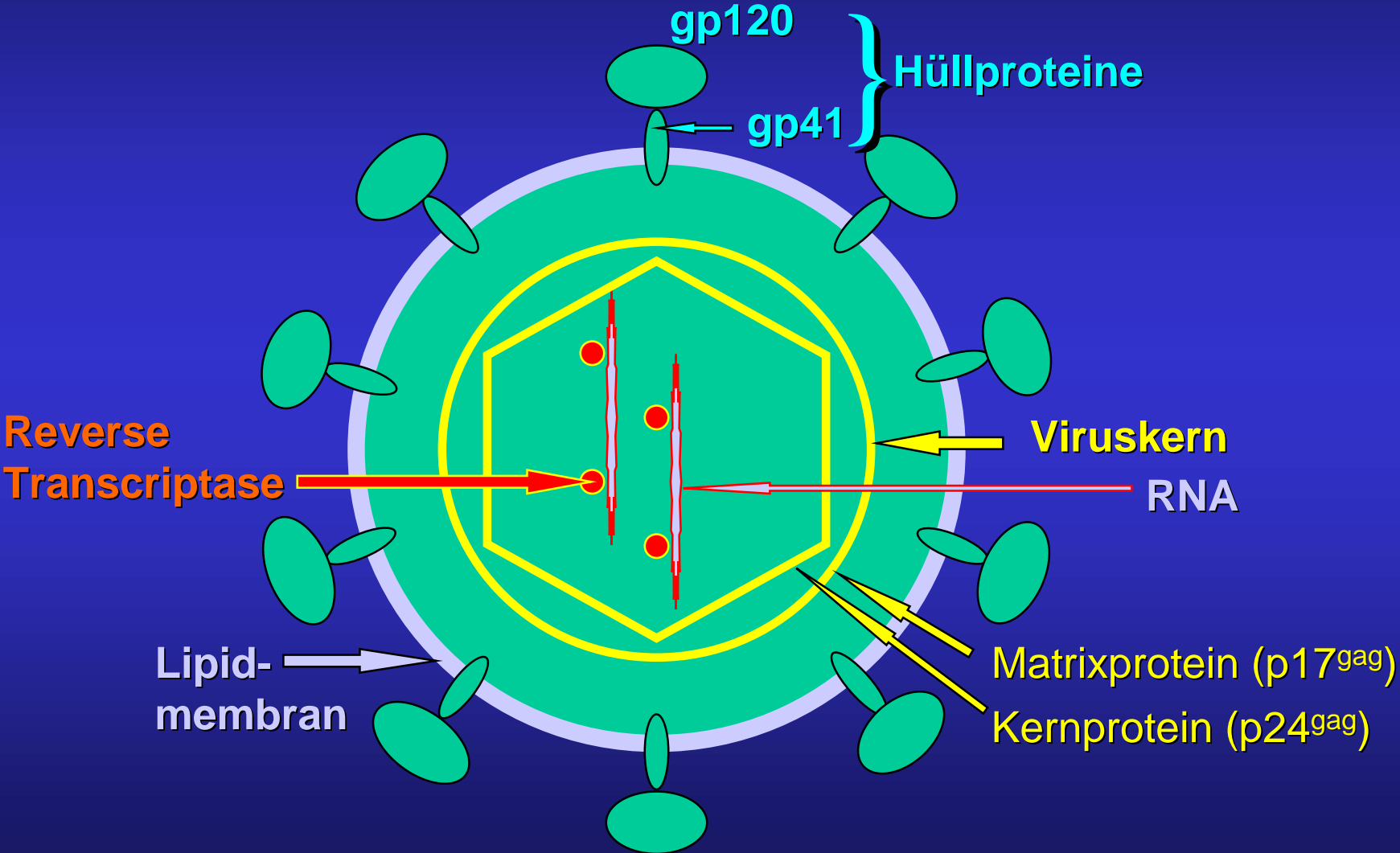
Streit um Entdeckung:

Luc  
Montagnier



Robert  
Gallo

# Aufbau des HI-Virus



# Die wichtigsten Membranrezeptoren zum Zelleintritt des HI-Virus

## CD4

- auf CD4-pos. T<sub>H</sub>- und dendritischen Zellen
- Transmembranprotein

## CCR5

- Rezeptor für Chemokine

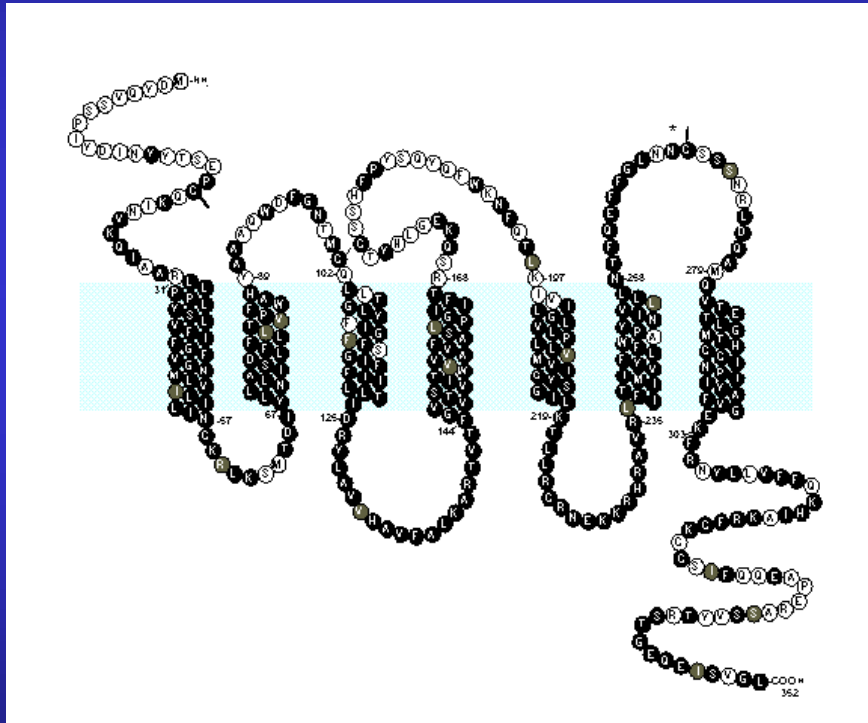
## CXCR4

- Rezeptor für Chemokine

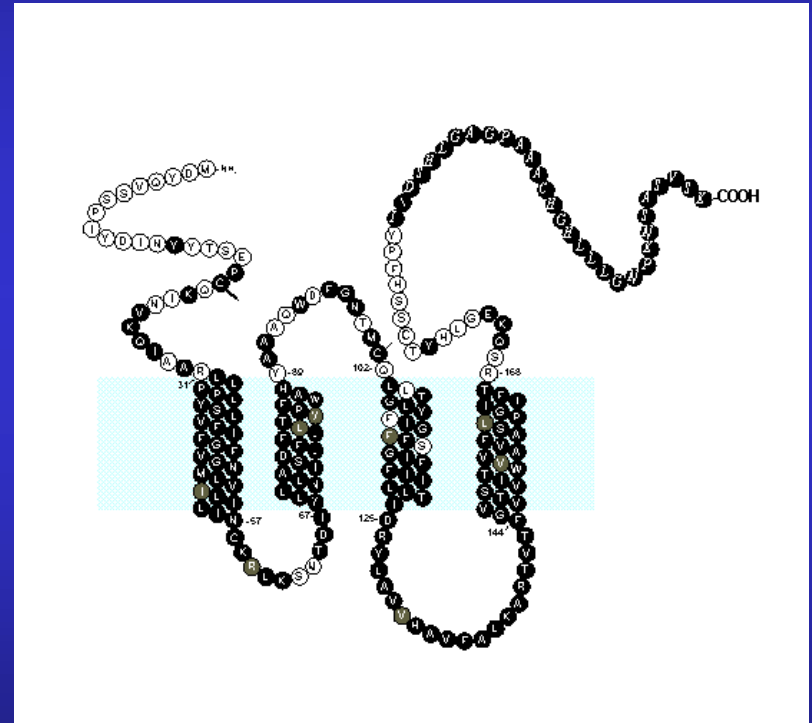




# Teil-Deletion des CCR5-Gens schützt weitgehend vor Zelleintritt des HI-Virus

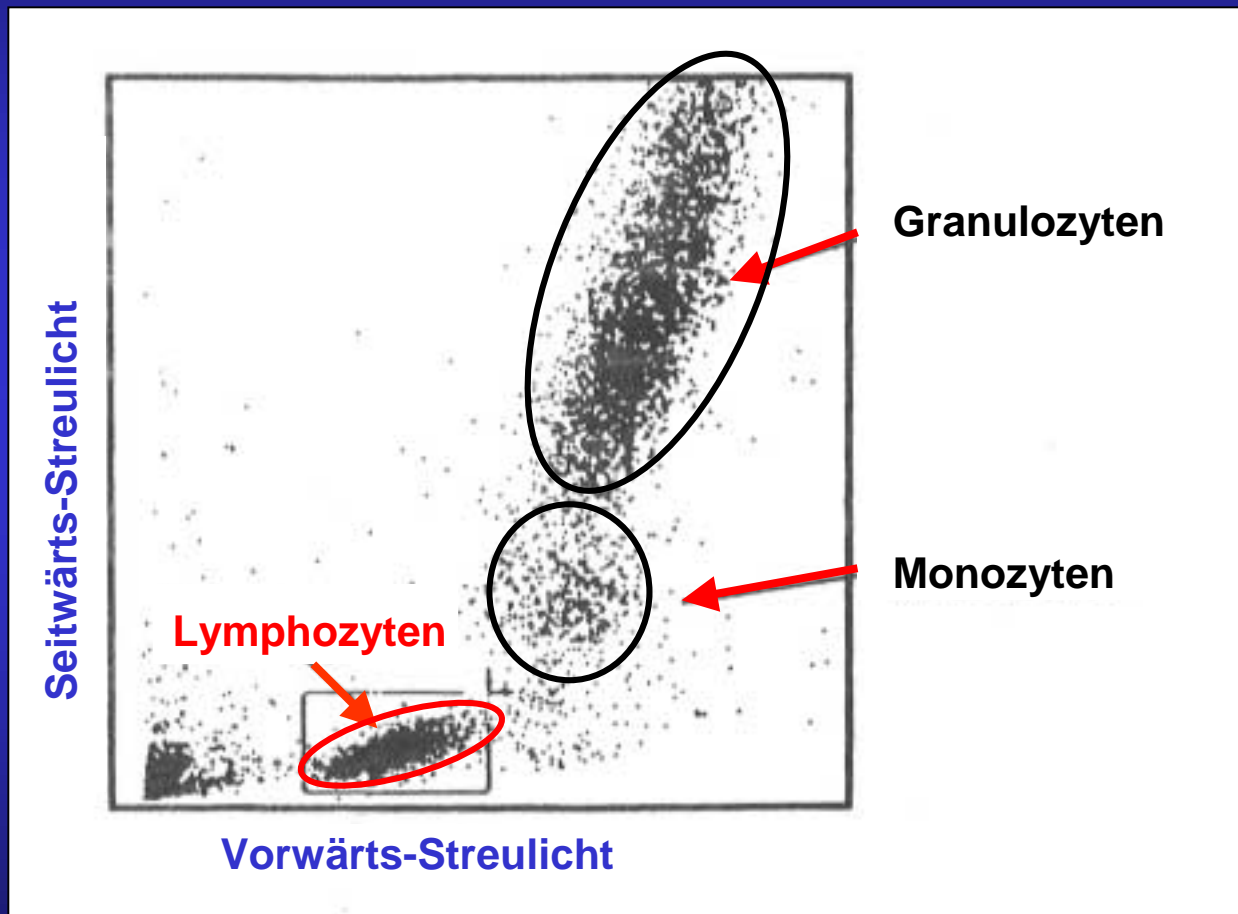


CCR5  
normal exprimiert



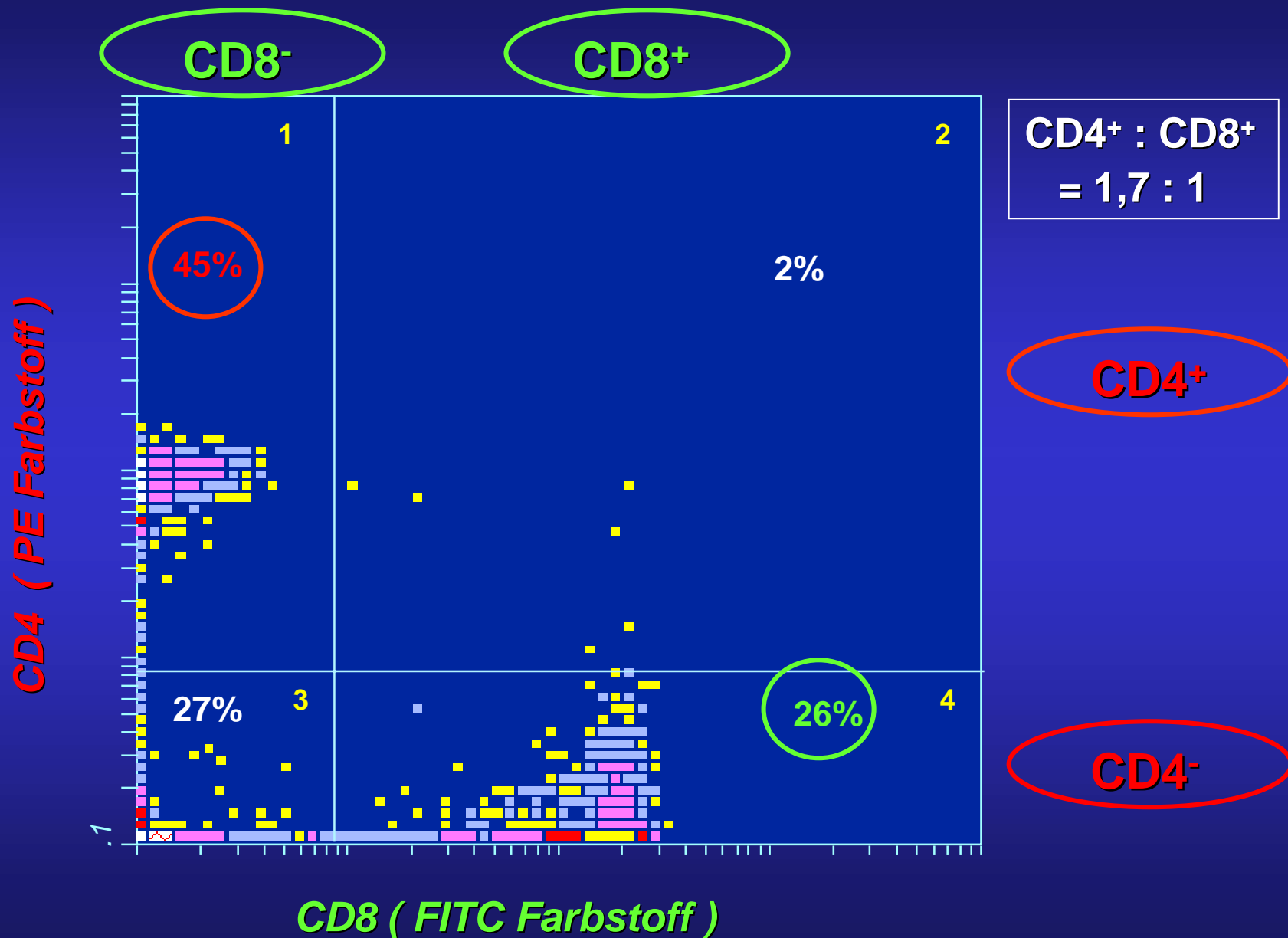
CCR5  
bei Gen-Deletion

# Bestimmung von T-Zellen (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) mittels Laser-Durchfluss-Zytometrie



Zuvor  
Markierung  
der T-Zellen mit  
fluoreszierenden  
monoklonalen  
Antikörpern  
gegen  
CD4 und CD8

# Bestimmung von T-Zellen (CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>)



# Bestimmung von T-Zell-Untergruppen zur Stadieneinteilung der HIV-Infektion

## (1) **Relativwert von CD4<sup>+</sup> : CD8<sup>+</sup> T-Zellen:**

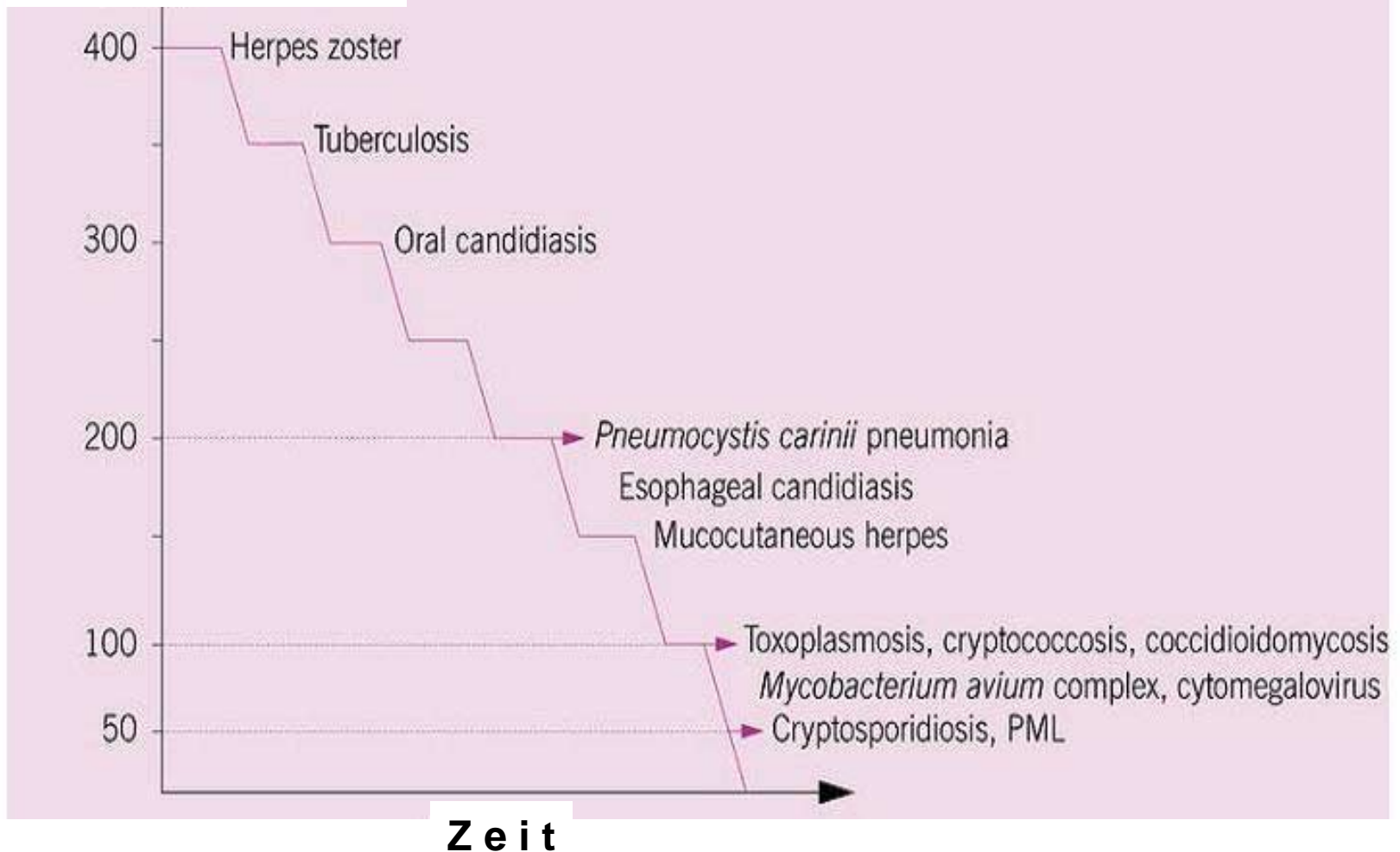
Normalbereich:	2 : 1 bis 1 : 1
bei ausgeprägtem AIDS:	< 0,1

## (2) **Absolutzahl der CD4<sup>+</sup> T-Helfer-Zellen pro Mikroliter**

$\geq 1000$		vorhandene Immunkompetenz
$\geq 400 - 999$	Stadium I	mögliche Abwehrschwächen
$\geq 200 - 399$	Stadium II	eingeschränkte Immunabwehr
$\leq 199$	Stadium III	ungünstige Prognose

# Die Zahl der CD4<sup>+</sup> T<sub>H</sub>-Zellen ist assoziiert mit Infektionen an opportunistischen Erregern

CD4<sup>+</sup> T-Helfer-Zellen  
pro Mikroliter

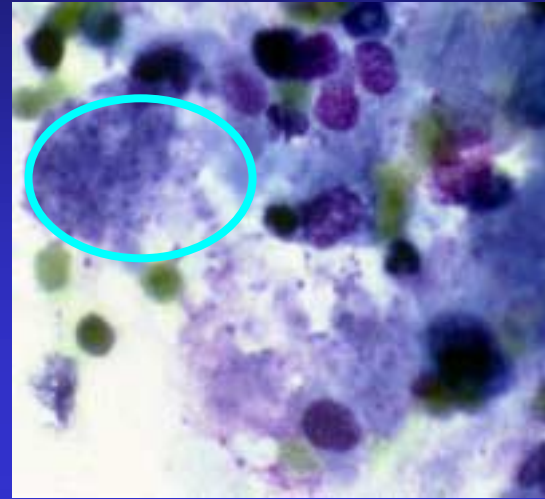
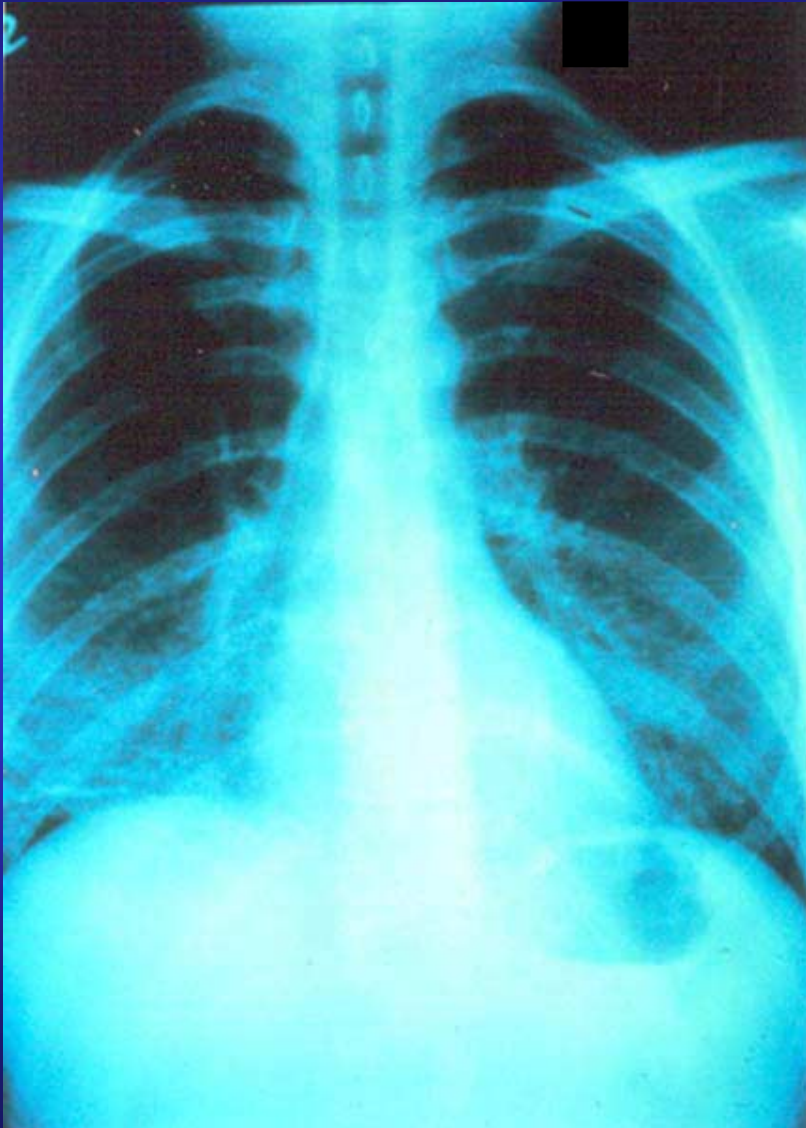


# Herpes Zoster („Gürtelrose“) durch VZV

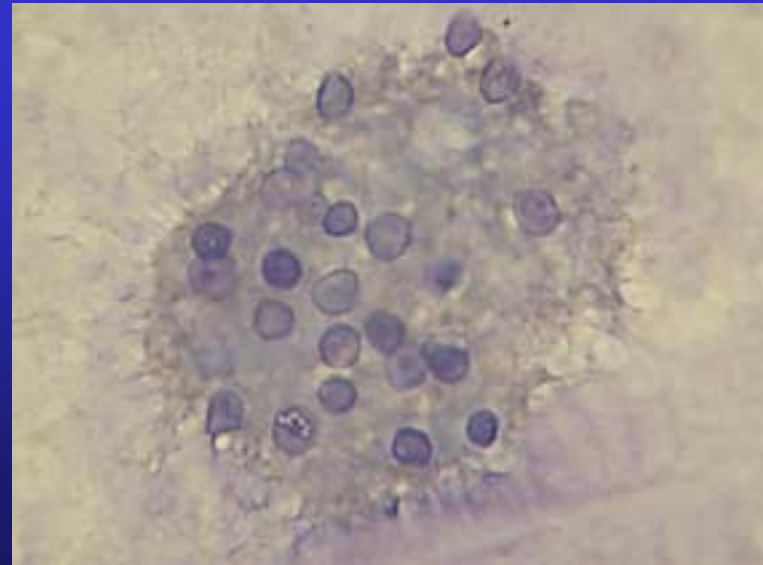


VZV  
Varizella-  
Zoster-  
Virus

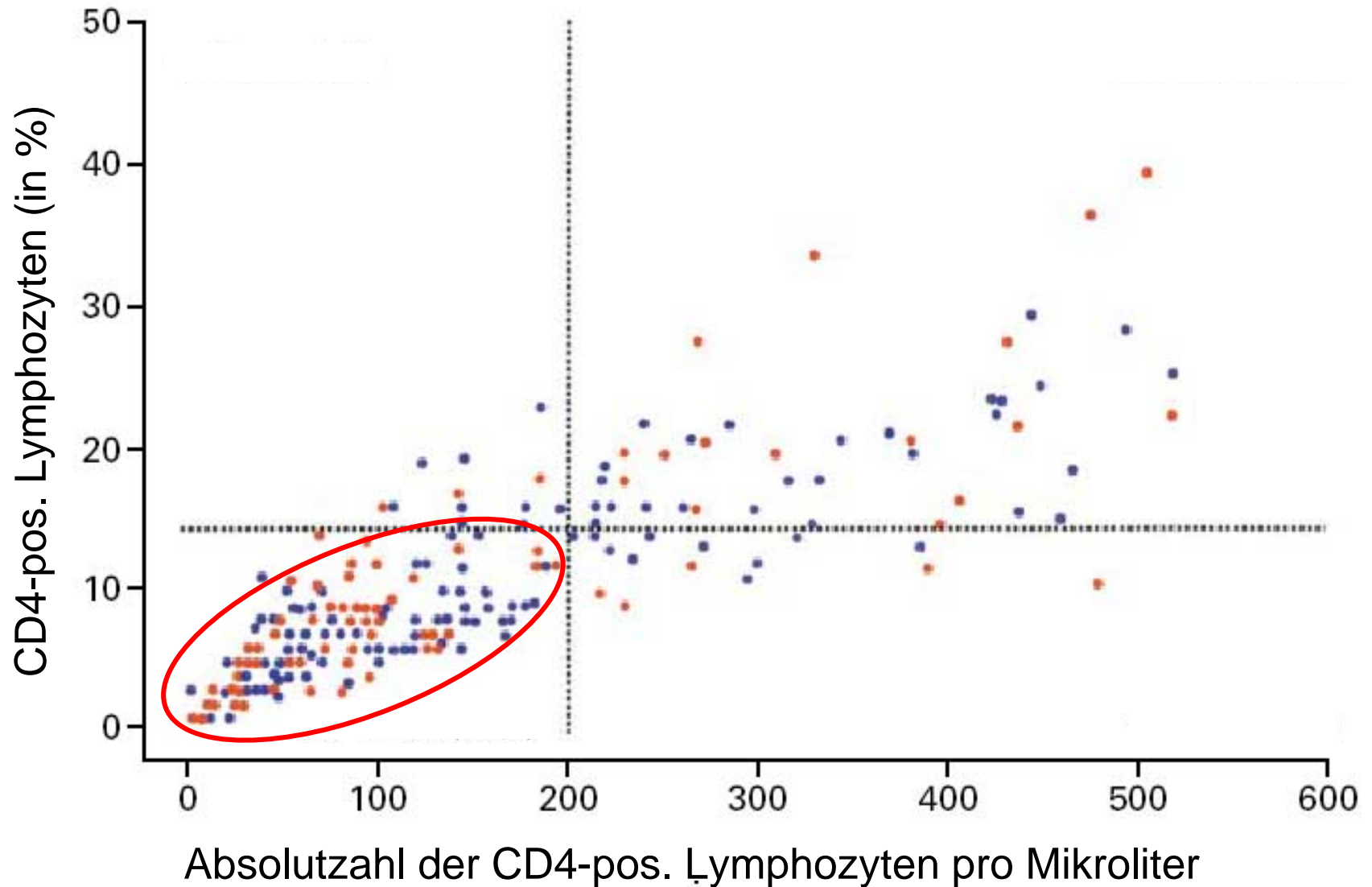
# Pneumonie durch *Pneumocystis carinii*



broncho-  
alveoläre  
Lavage



# Infektionen mit *Pneumocystis carinii* in Relation zu CD4-pos. Lymphozyten





# Kaposi-Sarkom bei HIV-Infektion



Mit-Auslöser: Humanes Herpes-Virus Typ 8 ( HHV8)

# Kardinalfrage bei HIV-Infektion:

Wie entkommt das HI-Virus dem Zugriff der Immunabwehr, *obwohl das Immunsystem massiv aktiviert ist*,

d.h., trotz Bildung von anti-HIV-

- Antikörpern und
- zytotoxischen CD8<sup>+</sup> T-Zellen ?

## Antwort:

Das Entkommen beruht

- weniger auf Tarnen oder Verstecken,
- als vielmehr auf *aktivem „Austricksen“*.



# „Tricks“ des HI-Virus zum Ausschalten immunrelevanter Zellen

- ➔ Befall und Reduktion von CD4<sup>+</sup> Helfer-Zellen:  
T<sub>H</sub>-Lymphozyten werden generell aktiviert und dann in die Apoptose geschickt
- ➔ Befall dendritischer Zellen:  
dadurch verschlechterte Antigenpräsentation
- ➔ verringerte Expression der HLA-Klasse I:  
CD8<sup>+</sup> T-Effektor-Zellen verlieren den Angriffspunkt
- ➔ Ausmanövrieren aktiver CD8<sup>+</sup> T-Effektor-Zellen:  
durch **häufige Mutationen** wichtiger Virus-Epitope

# Immunabwehr bei HIV-Infektion: Einfluss individueller HLA-Klasse-I-Allele

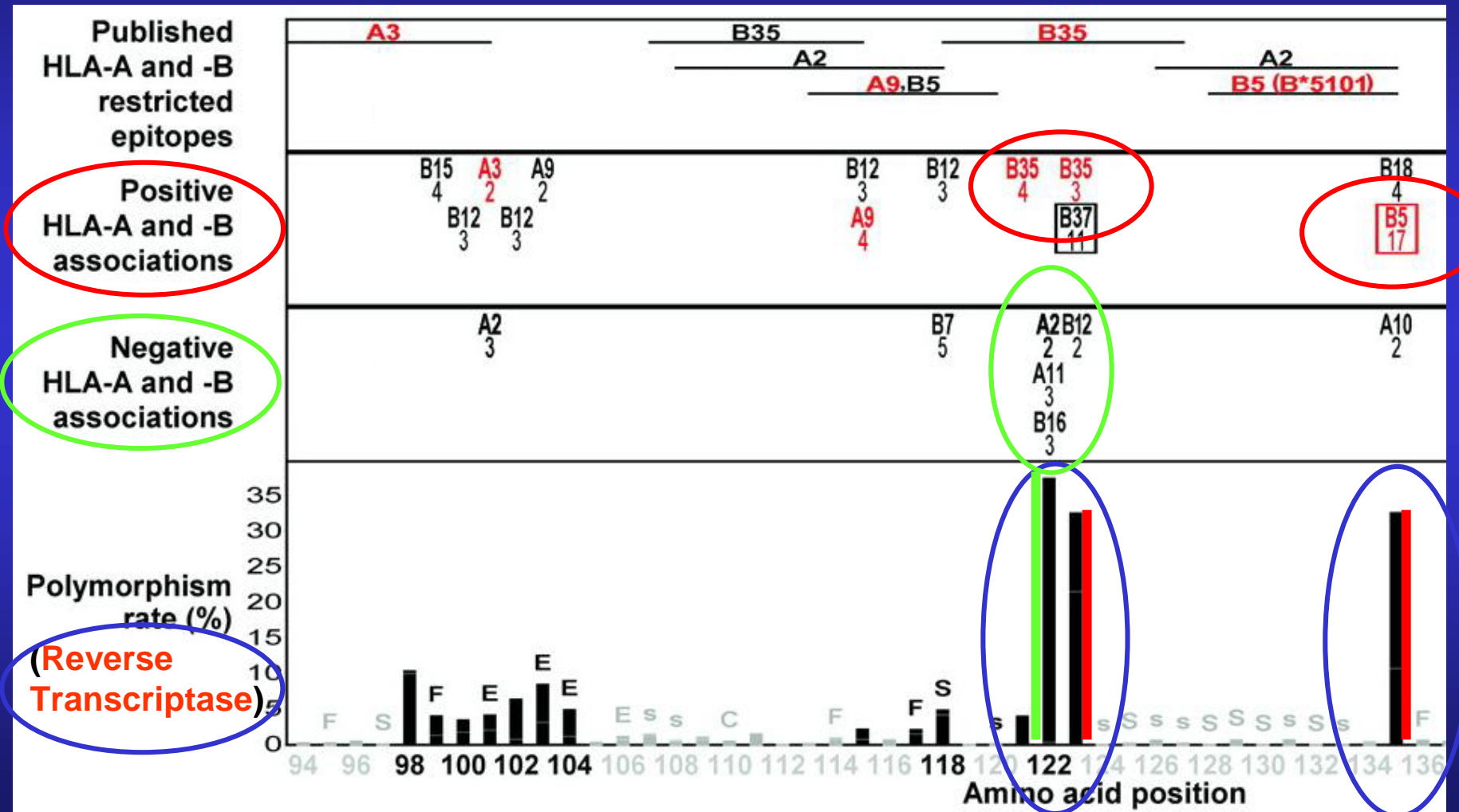
## Mutationen der Virus-Epitope:

- abhängig vom HLA-Status des Patienten

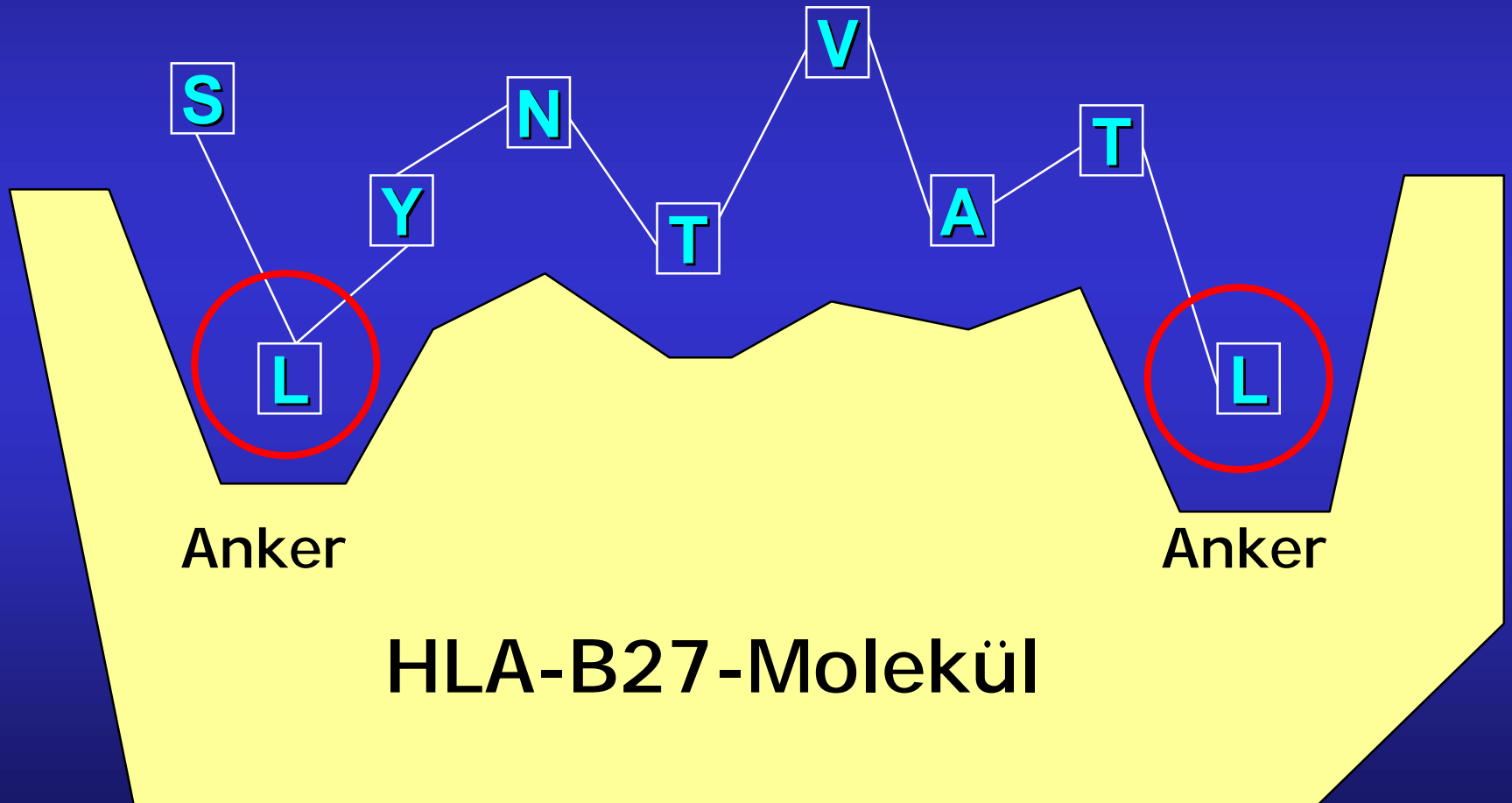
## Progression in das AIDS-Stadium:

- stark beschleunigt:  
*u.a. bei HLA-B35<sup>+</sup>*
- deutlich verzögert:  
*bei HLA-B57<sup>+</sup>, HLA-B27<sup>+</sup>, HLA-B14<sup>+</sup>*

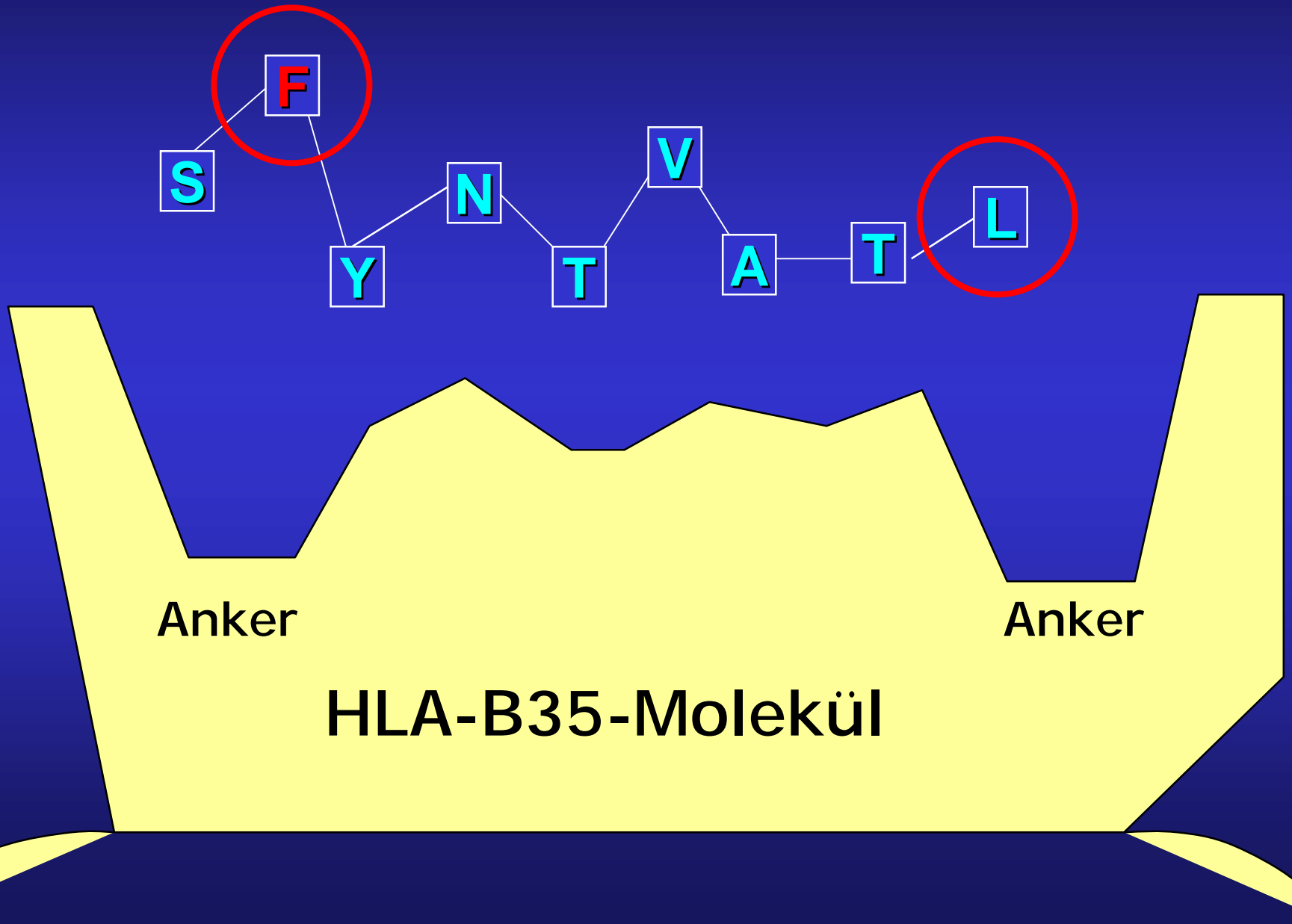
# Immunabwehr bei HIV-Infektion: individuelle genetische HLA-Disposition



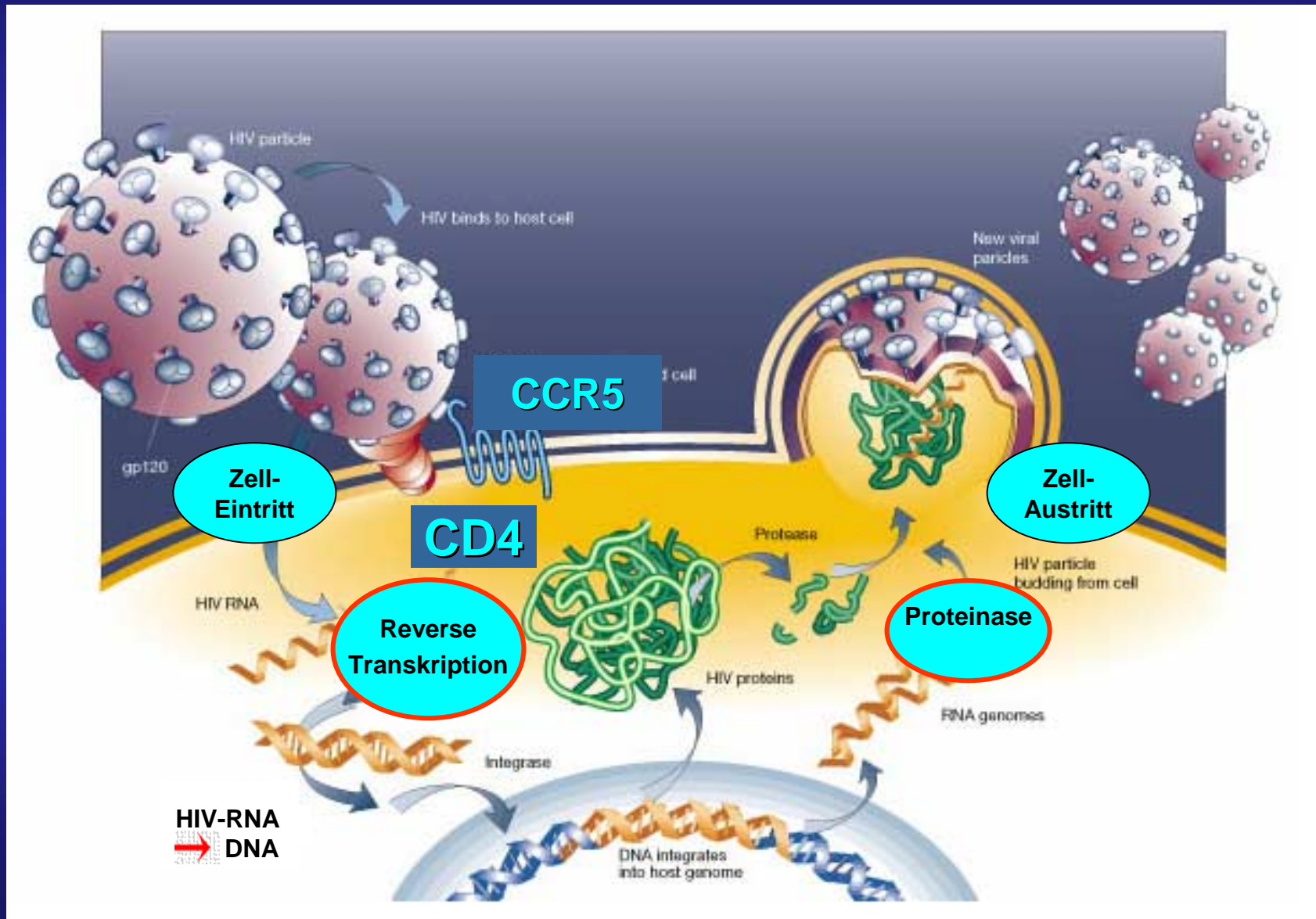
# Bindung viraler Peptide im HLA-Molekül



# Mutationen entkommen den T-Zellen

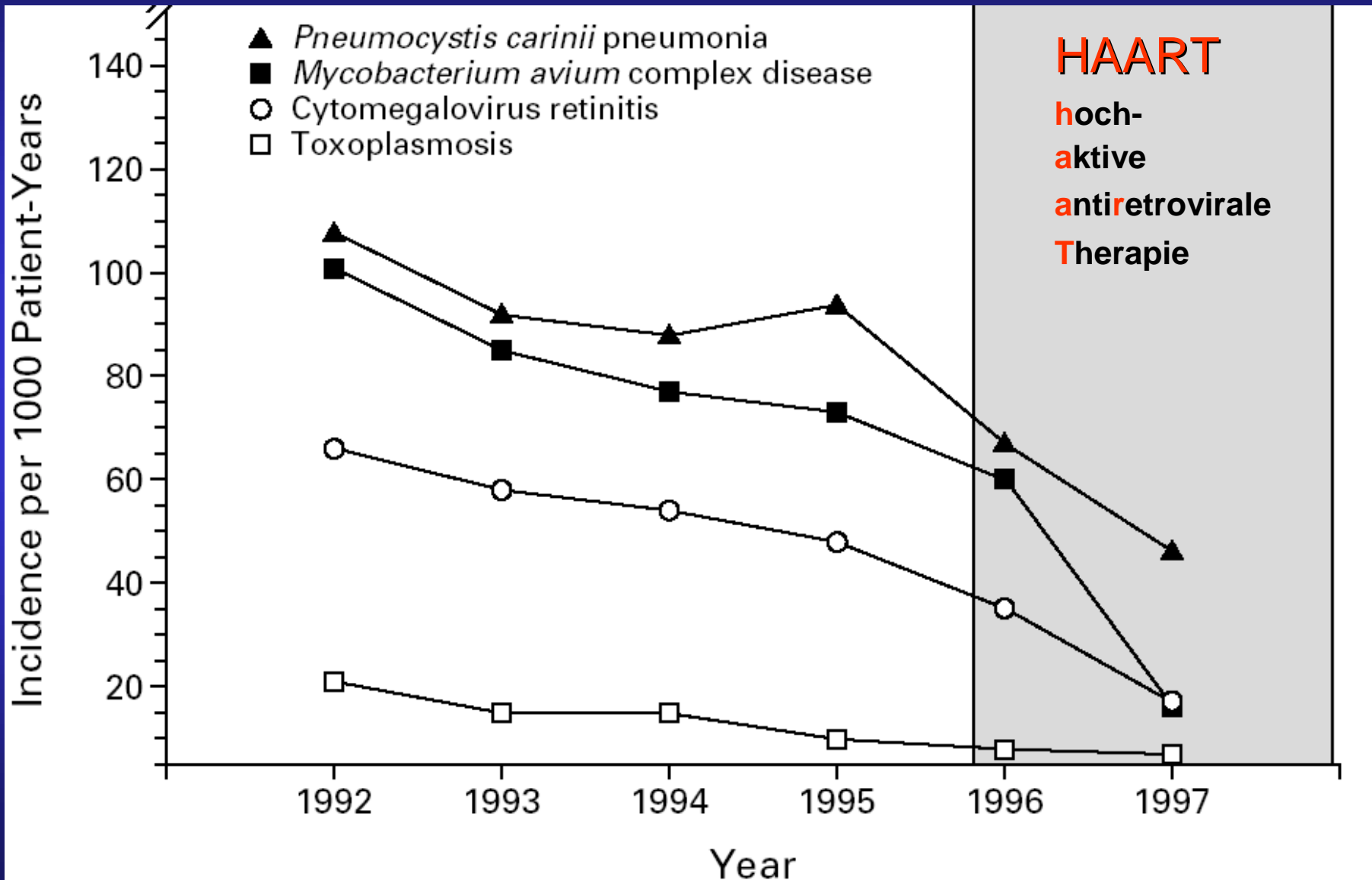


# Zyklus des HIV-Erregers und wichtigste Angriffspunkte zur Therapie

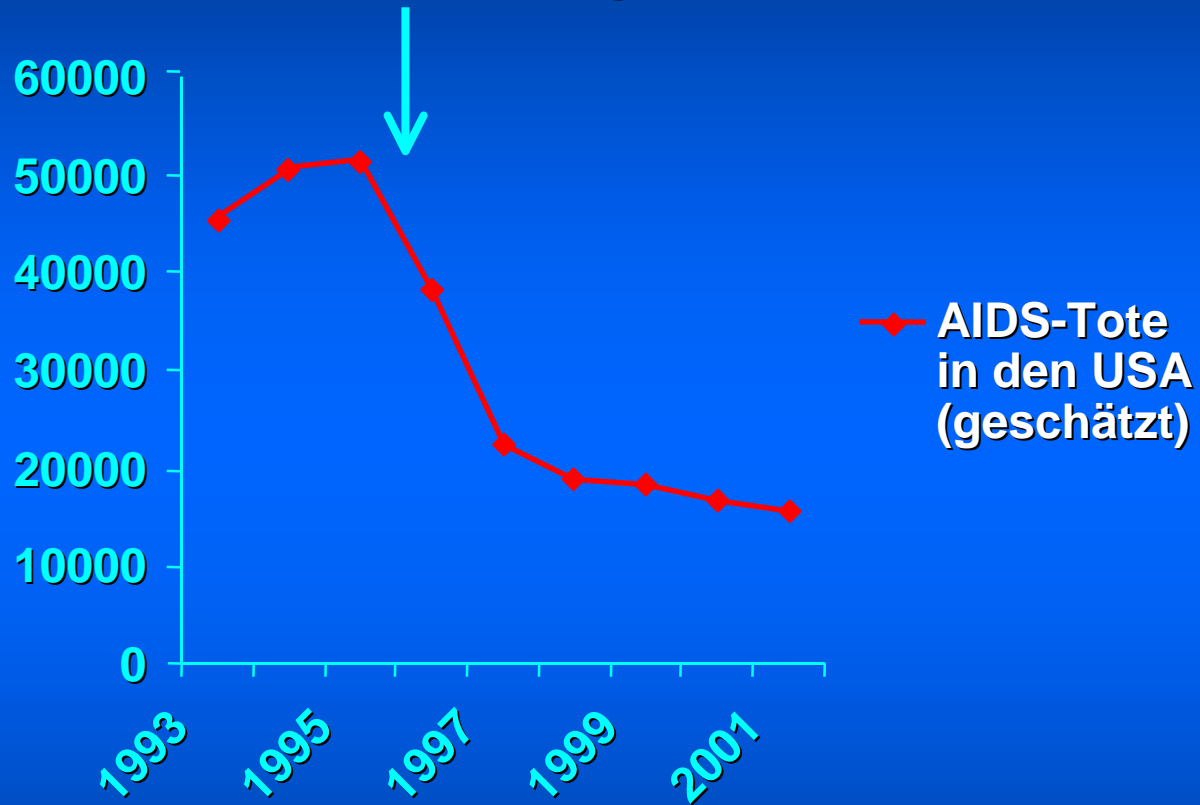




# Rückgang opportunistischer Infektionen nach Einführung der antiretroviralen Therapie



# Einführung von HAART



# Hochaktive antiretrovirale Therapie - HAART - bei HIV-Infektion

## Probleme:

- Entwicklung von Resistenzen
- mangelnde Compliance der Patienten wegen Nebenwirkungen (z.B. Lipodystrophie)
- Nachweisgrenzen des Erregers

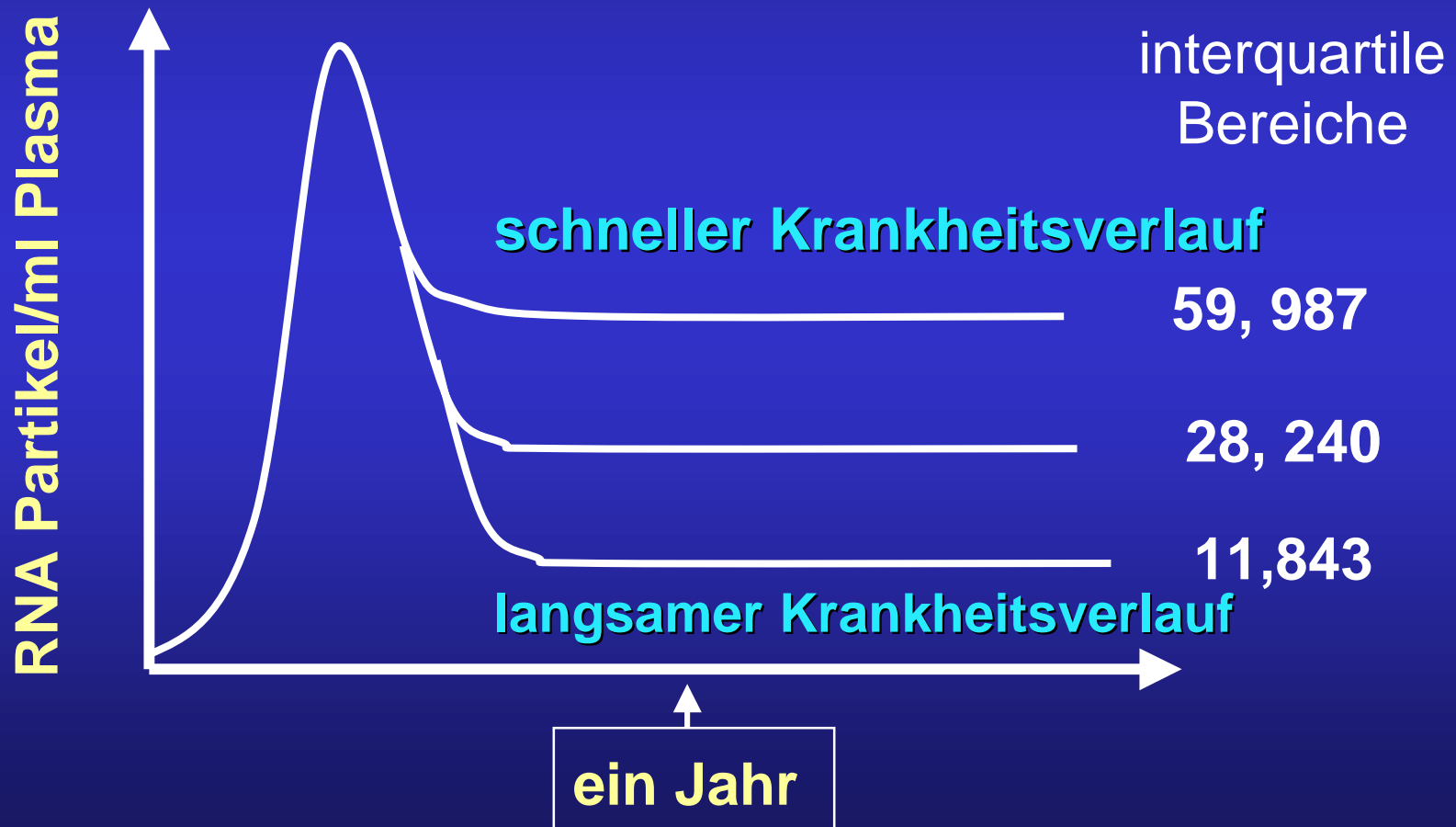
# Symptome einer frischen HIV-Infektion

- Fieber
- Hautausschlag
- Schwäche
- Krankheitsgefühl
- Lymphadenopathie
- oral/genitale Ulzera

# Eine frische HIV-Infektion ist eine diagnostizierbare Krankheit

- **Test auf HIV-Antikörper:**
  - negativ
- **HIV-RNA oder Nachweis des HIV-p24-Antigens:**
  - positiv

# HIV-RNA-Spiegel im peripheren Blut als prognostischer Wert für das Fortschreiten der Krankheit



# Probleme der Impfstoffentwicklung gegen HIV

- HIV-Stämme haben sehr viele Varianten
- extreme Mutationsrate bei Virusreplikation: oft mehrere Varianten bei einem Patienten!
- Lage der immunogenen Epitope: meist in Mutations-Bereichen
- intrazelluläre Blockade der Immunantwort durch das HI-Virus
- Übertragung von HIV im Organismus auch durch *Zellfusion* möglich

# Schutzimpfungen bei HIV-Infektion

## (1) HIV-Ak-pos. mit Normalwerten bei CD4-pos. Zellen:

Keine Einschränkungen bei Impfungen!

## (2) Patienten mit klinischen AIDS-Symptomen:

- Totimpfstoffe:  ja
- Lebendimpfstoffe:  Kontraindikation!