

nur Viren und atypische Bakterien, sondern auch Bakterien, die bis anhin nur kulturell nachweisbar waren, nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ zu erfassen [5]. Dadurch werden die Surrogatmarker CRP und PCT an Bedeutung verlieren, da ihre Spezifität und Sensitivität gering ist [3].

Schlussfolgerung

Zwischen einer Erhöhung des PCT und den kultivierbaren Bakterien, *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und/oder *Enterobacteriaceae*, in respiratorischen Proben konnte ein Zusammenhang gesehen werden, woraus geschlossen werden kann, dass PCT ein geeigneter Marker für das Antibiotikamanagement sein kann [1,2]. Hingegen war mit *Mycoplasma pneumoniae* (und wahrscheinlich auch *Chlamydia pneumoniae*) keine Assoziation mit PCT ersichtlich. Der Einsatz von Antibiotika muss somit anhand des klinischen Bildes abgewogen werden.

Korrespondenz:
Cornelia.Ottiger@ksa.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 3-2017).

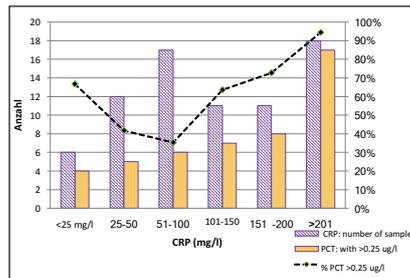


Abbildung 1: Vergleich von CRP und PCT bei Patienten mit kultivierbaren Bakterien in der respiratorischen Probe.

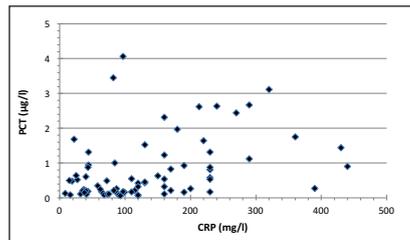


Abbildung 2: Verteilung von CRP versus PCT bei Patienten mit kultivierbaren Bakterien in der respiratorischen Probe.

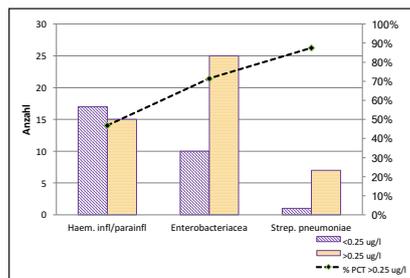


Abbildung 3: Häufigkeit von erhöhten PCT-Werten nach den Keimarten *Haemophilus influenzae/parainfluenzae*, *Enterobacteriaceae* und *Streptococcus pneumoniae* aufgeteilt.

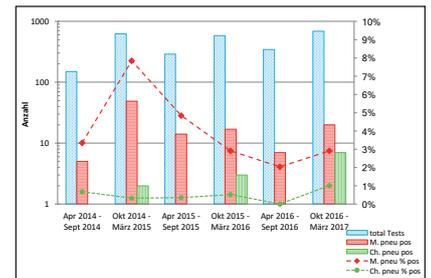


Abbildung 4: Saisonale Verteilung von *Mycoplasma pneumoniae* und *Chlamydia pneumoniae* (2014–2017).

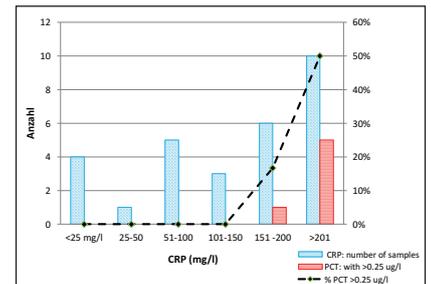


Abbildung 5: Vergleich von CRP und PCT bei Patienten mit *Mycoplasma pneumoniae*-Nachweis in der respiratorischen Probe.

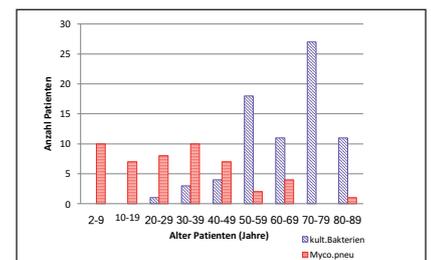


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten mit *Mycoplasma pneumoniae*-Nachweis bzw. kulturellen Bakterien in der respiratorischen Probe.

Mike Recher¹

Primäre Immundefizienz/Immundefizienzregulation

Ein Spezialgebiet voller Überraschungen

Ursachen für Infektneigung beim Menschen gibt es viele. Zunehmend häufiger wird erkannt, dass Mutationen in Genen, welche für Immunsystem-Eiweisse codieren, dafür verantwortlich sind. Weiss man, welche Immunzelle oder welcher Signalweg aufgrund der Mutation funktionell verändert ist, können personalisierte Therapieansätze dazu führen, dass sich die Immunfunktion und somit die klinische Symptomatik bessert.

Ca. 2000 bis 3000 der insgesamt 20000 Gene des Menschen codieren für Eiweisse mit einer Funktion im Immunsystem [1]. Es ist daher nicht erstaunlich, dass es Mutationen in Immunsystem-Genen gibt, welche zu einer

veränderten Immunfunktion führen. Diese Erkrankungen werden primäre Immundefizienzen/Immundefizienzregulationen (PID) genannt. Erstaunlich ist jedoch, dass es in den letzten 15 Jahren eine Verzehnfachung von beschriebenen PID-Entitäten gab. Kannte man vor 20 Jahren ein Dutzend PID, so sind heute mehr als 300 Entitäten beschrie-

ben [2] als Folge der Möglichkeit der schnellen, das ganze Genom abdecken und zunehmend kostengünstigen genetischen Analyse von Patienten [3].

Klinik der Immundefizienz

Klinisch präsentieren sich Patienten mit PID oft mit einer Infektneigung. Wann eine Infektneigung hinweisend

¹ Prof. Mike Recher, Medizinische Poliklinik Universitätsspital Basel

Immundefizienz/deregulation immunitaire primaire: un domaine spécifique plein de surprises

Les immunodéficiences/dérèglements immunitaires primaires (IP) d'origine génétique peuvent se manifester sur le plan clinique par une susceptibilité aux infections ou par une auto-immunité. Etant donné que la plupart des IP, dont on dénombre désormais plus de 300 entités, sont associées à un déficit en anticorps, le dépistage d'une IP par détermination quantitative des immunoglobulines sériques (IgG, IgA et IgM) est très simple et avantageux. L'attribution d'une immunodéfizienz à des causes primaires (d'origine génétique) ou secondaires peut parfois être difficile pour le spécialiste également, et requiert une expérience clinique dans ce domaine. En cas de suspicion d'une IP, il convient de tenter d'identifier la mutation sous-jacente grâce à la technique spécifique de cytométrie en flux ainsi que par des analyses génétiques. Il s'agit là d'un aspect essentiel, car des méthodes thérapeutiques personnalisées très spécifiques sont disponibles pour certaines IP.

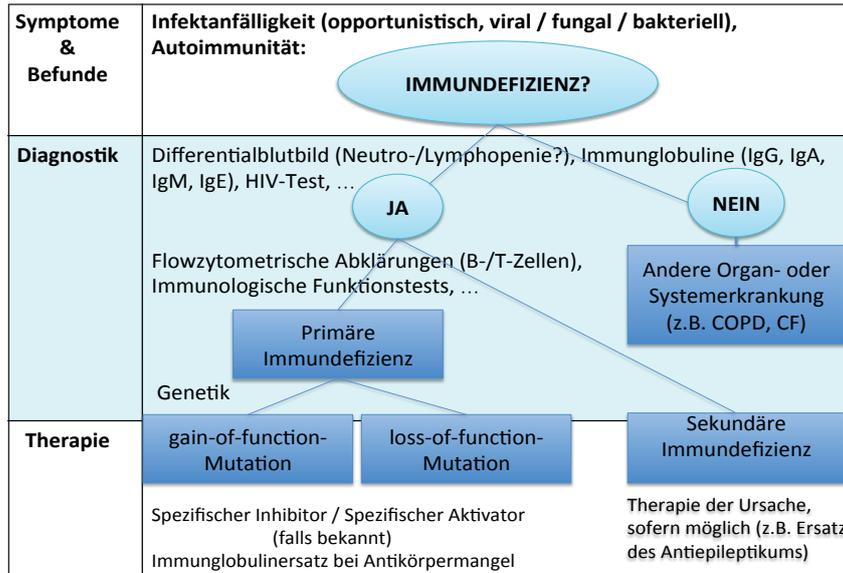


Abbildung 1: Algorithmus bei Verdacht auf Immundefizienz (vereinfacht).
 Abkürzungen: COPD (Chronic obstructive pulmonary disease; CF (cystic fibrosis)

auf eine PID ist, kann bis heute nicht allgemeingültig definiert werden. Versuche, klinische Warnsignale zu definieren (z.B. mehr als 2 Pneumonien innert 3 Jahren bei Erwachsenen), haben eine ungenügende Spezifität und Sensitivität [4]. Wichtig ist zu erkennen, dass bei PID oft nicht nur die Immunabwehr verändert ist, sondern auch die Toleranz gegen den eigenen Körper, was sich als Autoimmunphänomen oder klinisch manifeste Autoimmunerkrankung manifestieren kann [5]. Präsentiert sich ein Patient mit Infektneigung kombiniert mit Autoimmunität, so muss unbedingt eine immunologische Abklärung hinsichtlich PID erfolgen. Dies ist wichtig, da sich gewisse irreversible Komplikationen (z.B. Antikörpermangel-assoziierte Bronchiektasien) durch frühe Diagnose und adäquate Therapie verhindern lassen [6]. Eine Mehrheit der PID (aber nicht alle!) führen zu einem Antikörpermangel, der einfach und billig durch eine quantitative Messung der Serum-Immunglobuline diagnostiziert werden kann [7]. An PID denken ist daher das Wichtigste.

Primäre vs. sekundäre Immundefizienz

Wird bei einem Patienten ein Antikörpermangel entdeckt, so sollte er an einen Immundefizienz-Spezialisten zur weiteren Abklärung überwiesen werden. Dieser wird in einem ersten Schritt Krankheiten suchen, die zu einer sekundären Immundefizienz führen, also zu Erkrankun-

gen, welche nicht die Definition einer PID erfüllen [8]. Sekundäre Immundefizienzen sind häufig medikamentös bedingt, also Folge von Therapien mit Immunsuppressiva wie systemischen Corticosteroiden, Cyclosporin oder Rituximab. Auch Antiepileptika können teilweise zu schweren Antikörpermangelsyndromen führen. Weiterhin müssen hämatologische Erkrankungen wie Myelome, Lymphome oder chronisch lymphatische Leukämien gesucht werden, die oft von einem Antikörpermangel begleitet sind. Auch ein Eiweissverlust über die Nieren (z.B. Nephrotisches Syndrom) oder über den Darm (Proteinverlierende Enteropathie) können Ursache eines Antikörpermangels sein. Auch ein Thymom muss gesucht werden (sog. Good-Syndrom) [8]. Obwohl eine HIV Infektion eine sehr wichtige Ursache einer sekundären Immundefizienz ist (und mittels Screening-Test einfach ausgeschlossen werden kann), verursacht HIV keinen Antikörpermangel, sondern das Gegenteil, eine oft ausgeprägte Hypergammaglobulinämie [8]. Findet man trotz ausgiebiger Suche nach sekundären Immundefizienz-Ursachen keine plausible Erklärung für die detektierte Immundefizienz, so liegt eventuell eine primäre Immundefizienz vor.

Immunologische und genetische Spezialdiagnostik bei Immundefizienz/Immudysregulation

Da wie erwähnt inzwischen mehr als 300 verschiedene PID-Entitäten beschrieben

sind, fängt an dieser Stelle die immunologische molekulare Diagnostik erst richtig an. Auf die richtige Fahrte helfen flow-zytometrische Analysen der Immunzellen, welche teilweise in der diagnostischen Routine angeboten werden. Es sind dies flow-zytometrische Analysen der B- und T-Zell-Subpopulationen, welche im peripheren Blut bestimmt werden, aber oft ein Abbild der Situation in den lymphatischen Organen sind. Die flow-zytometrischen Resultate sind zwar selten diagnostisch, aber sie helfen, die weitere Diagnostik zu fokussieren [9]. Zusätzlich geben sie Anhaltspunkte über die zu erwartenden Komplikationen der individuellen Patienten [10]. Eine PID-Abklärung kann aber heute nicht mehr ohne genetische Diagnostik durchgeführt werden. Es gibt zwei grundsätzlich unterschiedliche Arten von PID-Mutationen, Loss-of-function- und Gain-of-function-Mutationen. Erstere verändern ein Immunprotein so, dass die normale Funktion vermindert ist. Ein klassisches Beispiel sind Loss-of-function-Mutationen in der Bruton-Tyrosinkinase, welche zu einer fehlenden/reduzierten Aktivität des B-Zell-Rezeptors während der B-Zell-Reifung im Knochenmark führt und somit zu einer X-Chromosom-gekoppelten Agammaglobulinämie [11]. Im Gegensatz dazu erhöhen Gain-of-function-Mutationen die Funktion eines Proteins, wodurch das durch Zellaktivierung generierte Signal in der Zelle erhöht wird. Dies kann dazu führen, dass Immunzellen schneller altern oder andere wichtige Signalwege



nicht korrekt funktionieren. Ein Beispiel sind Gain-of-function-Mutationen in der PI3Kinase delta, einem zentralen Signalprotein in B- und T-Lymphozyten [12, 13].

Therapie der Immundefizienz/ Immundysregulation

Klinisch kann man die Art der Mutation dem Patienten meist nicht ansehen, d.h., einem Antikörpermangel kann eine Loss-of-function- oder eine Gain-of-function-Mutation zugrunde liegen. Therapeutisch spielt dies jedoch durchaus eine wichtige Rolle. Gerade Patienten mit einer Gain-of-function-Mutation bieten sich dazu an, mit einem selektiven Inhibitor des veränderten Signalweges behandelt zu werden. Dass dies funktioniert, wurde z.B. bei Patienten mit Gain-of-function-Mutationen des PI-3Kinase-Signalweges kürzlich gezeigt. Aber auch gewisse loss-of-function-Mutationen können spezifisch personalisiert behandelt werden. So führen Loss-of-function-Mutationen in einem Magnesium-Transporter (MAGT1) der Immunzellen zu einem kombinierten Immundefekt mit Antikörpermangel und Störung

der zellulären Immunabwehr gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) [14]. Es wurde kürzlich gezeigt, dass bei diesen Patienten die Gabe von Magnesium die Immunfunktion normalisieren kann [3]. Trotz aller moderner Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten ist die wichtigste Therapie von Patienten mit schwerem Antikörpermangel die Substitution mit Immunglobulinen [15]. Diese aus Plasma von gesunden Spendern gepoolten polyklonalen IgG-Präparate können schwere bakterielle Infekte und teilweise irreversible Organschäden wie zum Beispiel Bronchiektasien verhindern. Es ist wichtig zu betonen, dass primäre wie sekundäre Antikörpermangelkrankungen zu diesen Komplikationen führen können. Ebenso wichtig ist es zu erkennen, dass Immunglobulinsubstitutionen die in ihrer Funktion dysregulierten Immunzellen nicht verändern. Klinisch kann dies bedeuten, dass PID-Patienten auch unter Immunglobulinsubstitution jederzeit Komplikationen, wie zum Beispiel autoimmune Zytopenien, entwickeln können. Als PID-Spezialist ist man daher immer wieder überrascht und herausgefordert.

Zusammenfassung

Primäre, genetisch determinierte Immundefizienzen/Immundysregulationen (PID) können sich klinisch als Infektanfälligkeit oder Autoimmunität äussern. Da die Mehrheit der mittlerweile über 300 PID-Entitäten mit einem Antikörpermangel einhergeht, ist das Screening für eine PID mittels quantitativer Bestimmung der Serum-Immunglobuline (IgG, IgA und IgM) sehr einfach und günstig. Die Zuordnung einer Immundefizienz zu primären (genetisch determinierten) oder sekundären Ursachen ist im Einzelfall auch für den Spezialisten schwierig und braucht klinische Erfahrung auf diesem Gebiet. Besteht der Verdacht auf eine PID, wird mit flow-zytometrischer Spezialdiagnostik sowie genetischen Abklärungen versucht, die zugrunde liegende Mutation zu finden. Dies ist wichtig, da für gewisse PID sehr spezifische, personalisierte Behandlungsmethoden existieren.

Korrespondenz:
Mike.Recher@usb.ch

Referenzen

Online unter: www.sulm.ch/d/pipette → Aktuelle Ausgabe (Nr. 3-2017).

Salima Sadallah¹

Le système du complément

Le complément est un système complexe multi-fonctionnel comprenant plus de 30 protéines plasmatiques et membranaires s'activant par une cascade de protéolyse enzymatiques. La persistance de ce système pendant l'évolution et son développement progressif pour atteindre la complexité observée chez les primates et les humains s'explique par son rôle dans (i) la défense contre des agents infectieux, (ii) le maintien en solution et l'élimination des complexes immuns, (iii) l'élimination des cellules apoptotiques, (iv) la modulation du système immunitaire adaptatif, (v) l'inflammation. De plus, il a été récemment montré que l'activation du complément et ses fonctions ne sont pas limitées à l'espace extracellulaire, mais peuvent aussi prendre place au sein de la cellule [1] et que cette activation intracellulaire participe à la régulation de voies métaboliques cellulaires ayant ainsi une incidence sur des processus fondamentaux, comme la survie et la prolifération cellulaire [2-5].

Voies d'activation du complément

On distingue 3 voies d'activation du complément: la voie Classique, la voie des Lectines et la voie Alterne. Chacune de ces voies est activée par des agents spécifiques, respectivement, complexes immuns, résidus mannoses présents à la surface des bactéries, surfaces bactériennes riches en LPS. La voie alterne constitue la pre-

mière ligne de défense contre l'infection. Elle est activée en permanence à bas bruit à travers l'hydrolyse spontanée du composé commun à toutes les voies d'activation du complément: le C3. Cette hydrolyse induit la formation de la C3 convertase alterne C3bBb et permet l'amplification de toute activation. L'activation des voies classiques et des lectines permet la formation d'un complexe enzymatique C3 convertase classique C4b2a. Les trois voies vont par le biais de leur

C3 convertase respective entraîner la formation de la C5 convertase responsable de l'activation de la voie commune du complément (C5, C6, C7, C8, C9) pour former un complexe moléculaire stable (C5b-9) ou complexe d'attaque membranaire responsable de la destruction des cellules cibles par lyse osmotique. Le clivage de C3 et de C5 entraîne en parallèle la libération de C3a et C5a qui sont de puissantes anaphylatoxines responsables de réactions inflammatoires (Figure 1).

¹ Dr Salima Sadallah MD, FAMH, Service d'Immunologie et Allergie, CHUV, Lausanne