

|                          |                |                |            |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| <b>AWMF-Register Nr.</b> | <b>112-001</b> | <b>Klasse:</b> | <b>S2k</b> |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|

## Leitlinie

### „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

#### - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –

**Autoren:** Susan Farmand<sup>1</sup>, Ulrich Baumann<sup>2</sup>, Horst von Bernuth<sup>3</sup>, Michael Borte<sup>4</sup>, Stephan Borte<sup>5</sup>, Kaan Boztug<sup>6</sup>, Elisabeth Förster-Waldl<sup>7</sup>, Karsten Franke<sup>8</sup>, Pirmin Habermehl<sup>9</sup>, Fabian Hauck<sup>10</sup>, Petra Kapaun<sup>11</sup>, Gerd Klock<sup>12</sup>, Johannes Liese<sup>13</sup>, Reinhard Marks<sup>14</sup>, Rainer Müller<sup>15</sup>, Tim Niehues<sup>16</sup>, Ulrich Sack<sup>17</sup>, Ilka Schulze<sup>18</sup>, Volker Schuster<sup>19</sup>, Klaus Schwarz<sup>20</sup>, Harald Renz<sup>21</sup>, Klaus Warnatz<sup>22</sup>, Tobias Welte<sup>23</sup>, Torsten Witte<sup>24</sup>, Stephan Ehl<sup>25</sup>

**Koordination der Leitlinie:** Susan Farmand, Stephan Ehl

**Federführende Fachgesellschaften:** API und DGfI

<sup>1</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Astrid Lindgrens Children's Hospital, Karolinska University Hospital and Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>2</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover. <sup>3</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin. <sup>4</sup>Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig. <sup>5</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie; ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig und Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <sup>6</sup>Externer Experte; Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, St. Anna Kinderspital und Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich. <sup>7</sup>AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie; Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Wien, Österreich. <sup>8</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Siegen. <sup>9</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim. <sup>10</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Immundefektambulanz und Immundiagnostisches Labor, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München. <sup>11</sup>Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Hoheluftchaussee 36, Hamburg. <sup>12</sup>dsai, Regionalgruppe Frankfurt; Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Kaiserslautern. <sup>13</sup>Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Würzburg. <sup>14</sup>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Freiburg. <sup>15</sup>Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Dresden. <sup>16</sup>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin; Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld. <sup>17</sup>Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V.; Institut für Klinische Immunologie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Leipzig. <sup>18</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; KiJuMed-Praxis, Bern, Schweiz. <sup>19</sup>Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin; Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig. <sup>20</sup>Externer Experte; Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm. <sup>21</sup>Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin; Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Marburg. <sup>22</sup>Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Freiburg. <sup>23</sup>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung. <sup>24</sup>Deutsche Gesellschaft für Immunologie; Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover. <sup>25</sup>Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Sektion für Pädiatrische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg.

## **Einleitung**

Primäre Immundefekte sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, die in der IUIS-Klassifikation von 2015 in 9 Gruppen eingeteilt werden (s. Anhang, *International Union of Immunological Societies (IUIS) classification 2015*). Die übergeordneten Sammelbegriffe SCID, CID, CVID, HIGM, HIES, VEO-IBD, XLP etc. sind klinisch hilfreich, um einen Immundefekt primär einzugrenzen, sollten aber durch eine molekulare Diagnosestellung ergänzt werden. Diese erlaubt nicht nur eine bessere Prognoseabschätzung und genetische Beratung, sondern ist zunehmend auch die Grundlage zur Anwendung spezifischer Therapiekonzepte.

Primäre Immundefekte zählen zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu den Prävalenzen der mittlerweile fast 300 verschiedenen, meist molekulargenetisch definierten Immundefekte fehlen [1]. Aus Daten aus den USA wird die Prävalenz für einen klinisch relevanten Immundefekt zwischen 1:1200 und 1:2000 geschätzt [2]. Eine frühzeitige Diagnosestellung ermöglicht eine rechtzeitige Einleitung von adäquaten therapeutischen Maßnahmen und fördert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten [3].

Um die Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland zu erhöhen, wurde im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) und der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) im Jahr 2011 eine interdisziplinäre S2k Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten erstellt. Bei der vorliegenden Version handelt es sich um die Kurzversion der Überarbeitung aus dem Jahr 2017. Für weitere Details und Referenzen wird auf die Langversion verwiesen.

## **Methodik**

Diese Leitlinie ist eine konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativer Entwicklergruppe und strukturierter Konsensusfindung (S2k). Sie basiert im Wesentlichen auf Expertenmeinungen gestützt auf bereits verfügbare Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland und anderen Ländern, ergänzt durch Daten aus Studien, die die getroffenen Kernempfehlungen unterstützen (Evidenzgrad III).

Neben den inhaltlichen Aussagen wurden vor allem unterschiedliche sprachliche Formulierungen und Gewichtungen der aufgestellten Kernempfehlungen dem Konsensusprozess unterworfen (Klassifikation der Konsensusstärke siehe Tabelle 1). Die unterhalb jeder Kernempfehlung angegebene Konsensusstärke bezieht sich auf die jeweilige Kernempfehlung in der vorliegenden Formulierung. Die männliche Form „Arzt“ bezieht sich auf Ärztinnen und Ärzte. Abkürzungen sind im Anhang definiert.

**Tabelle 1:** Klassifikation der Konsensusstärke [4]

|                          |   |
|--------------------------|---|
| starker Konsens          | Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer      |
| Konsens                  | Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer |
| mehrheitliche Zustimmung | Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer |
| kein Konsens             | Zustimmung von ≤ 50 % der Teilnehmer      |

Durch die Bildung einer interdisziplinären Gruppe mit Mitgliedern unterschiedlicher Fachgesellschaften, Vereinigungen und Verbänden, sowie die Durchführung eines formalen Konsensusverfahrens mit externer Moderation sollte die redaktionelle Unabhängigkeit gewährleistet und möglichen Interessenskonflikten entgegengewirkt werden (Angabe der Interessenskonflikte sowie Bewertungsstrategie siehe externe Tabelle und Leitlinienreport).

**Zielgruppe der Leitlinie:** Kinderärzte, Internisten, Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte

**Gültigkeitsdauer der Leitlinie:** 3 Jahre

**Verantwortlich für die Überarbeitung der Leitlinie:** Dr. med. Susan Farmand, Prof. Dr. med. Stephan Ehl

### **1. Pathologische Infektionsanfälligkeit als Leitsymptom von primären Immundefekten**

Eine pathologische Infektionsanfälligkeit ist meist das führende Symptom eines primären Immundefekts. Die Abgrenzung zur physiologischen Infektionsanfälligkeit ist schwierig, da keine aktuellen epidemiologischen Daten dazu vorliegen, welche Anzahl, welche Art und welcher Verlauf von Infektionskrankheiten in welchem Lebensalter als normal zu bezeichnen sind [5]. Die Beeinflussung der Infektionshäufigkeit durch Faktoren wie soziale Strukturen, Familiengröße oder Besuch einer Kindertagesstätte [6] [7] erschweren es zusätzlich, einen oberen Grenzwert für die physiologische Infektionshäufigkeit anzugeben.

### **2. „ELVIS“ als Akronym für eine pathologische Infektionsanfälligkeit**

Im Jahr 2010 wurden von einer deutschen Expertengruppe Parameter zur Charakterisierung einer pathologischen Infektionsanfälligkeit unter dem Akronym „**ELVIS**“ (**E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität, **S**umme) zusammengefasst [8]. Verschiedene Studien und internationale Empfehlungen aus den letzten Jahren stützen diese Definition inhaltlich [7] [9].

Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit können Infektionen durch ungewöhnliche **Erreger** sein, die bei immunkompetenten Personen nur selten zu schweren Erkrankungen führen, wie z.B. eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* oder CMV, eine Candida-Sepsis, eine Darm- und/oder Gallenwegsinfektion durch Cryptosporidien oder

Mikrosporidien, oder eine disseminierte Infektion durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) [10] [11] [12] [13] [14]. Auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern wie z.B. Pneumokokken oder Herpes-simplex-Viren können auf einen primären Immundefekt hinweisen [15]. Die isolierten Erreger können bereits einen ersten Hinweis auf den zugrunde liegenden Immundefekt liefern.

Die **Lokalisation** der Infektion kann ein Hinweis auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit sein. Im Allgemeinen lassen *monotope* Infektionen eher an lokale anatomische Ursachen, *polytope* Infektionen hingegen eher an eine systemische Abwehrschwäche denken. Eine pathologische Infektionsanfälligkeit kann auch durch *atypische* Lokalisationen von Infektionen, z.B. einen Hirnabszess durch *Aspergillus* spp. oder einen Leberabszess durch *S. aureus* charakterisiert sein [16] [17].

Der protrahierte **Verlauf** von Infektionen oder ein unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie sind ebenfalls häufig Hinweis auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit [18]. So berichtet z.B. eine systematische Literaturanalyse zur persistierenden, chronischen Rhinosinusitis, dass bei bis zu 50% der Patienten, die auf eine adäquate Therapie nicht ansprechen, letztlich ein primärer Immundefekt vorlag [19]. Zu ungewöhnlichen Verläufen nach Erregerexposition gehören auch Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger, die nach Lebendimpfungen, wie z.B. nach BCG-Impfung, MMR-, Varizella- oder Rotavirus-Impfung, auftreten können [20] [21] [22] [23].

Schließlich kann der Schweregrad (die **Intensität**) von Infektionserkrankungen Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit sein [24]. Mit dem Begriff „Major-Infektionen“ werden hierbei Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis und invasive Abszesse von sogenannten „Minor-Infektionen“, wie z.B. Otitis media, Sinusitis, Bronchitis und oberflächliche Hautabszesse, unterschieden. Auch wenn das Auftreten von Major-Infektionen bei primären Immundefekten überwiegt, so können auch persistierende oder über das Maß rezidivierende Minor-Infektionen Ausdruck eines primären Immundefekts sein [25] [26].

Die Anzahl der Infektionen (die **Summe**) wird gerade von den Betroffenen bzw. Patientenangehörigen oft als führendes Symptom empfunden, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation in einem Beschwerdekalendarer beträchtliche Unterschiede bestehen können. Infektionen sind hierbei von Fieberschüben ohne Fokus oder infektiösen Symptomen (z.B. obstruktive

Bronchitiden) zu unterscheiden. Wie oben erwähnt, ist die Angabe von Schwellenwerten, über denen eine pathologische Infektionshäufigkeit vorliegt, problematisch.

**Kernempfehlung 1:** Pathologische Infektionsanfälligkeit ist charakterisiert durch **Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS)**. Hierbei sollte auch die Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts initiiert werden.

## Konsens

### 3. Störung der Immunregulation als Leitsymptom von primären Immundefekten

Das Immunsystem unterliegt einer komplexen Regulation. Genetische Störungen von Abwehrvorgängen beeinträchtigen daher oft auch die Homöostase des Immunsystems einschließlich der immunologischen Toleranz. Störungen der Immunregulation können sich z.B. durch Fieber, Autoimmunität, Lymphoproliferation, ekzematöse Hautveränderungen, chronische Darmentzündung oder Granulombildung äußern. Diese Zeichen der gestörten Immunregulation können wesentliche, manchmal alleinige Symptome eines primären Immundefekts sein [27]. Patienten mit Leitsymptomen einer Immundysregulation werden viel zu selten auf einen Immundefekt abgeklärt [28]. Bei einigen primären Immundefekten finden sich häufig atopische Erkrankungen oder **Allergien** (z.B. bei DOCK8-Defizienz, WAS, IPEX-Syndrom, DiGeorge Syndrom, Antikörpermangelkrankungen, CVID) [29] [30] [31] [32] [33] [34]. Aufgrund der Häufigkeit von Allergien in der Allgemeinbevölkerung ist diese Manifestation jedoch meist nur im Zusammenhang mit anderen Manifestationen hinweisend. Spezifischer sind die folgenden Manifestationen.

### 4. „GARFIELD“ als Akronym für eine Störung der Immunregulation

Nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige **Granulome** („sarcoid-like lesions“) können die erste Manifestation eines Immundefekts sein [35]. Sie treten vor allem in der Lunge, in lymphatischen Geweben, im Darm und in der Haut auf [36] [37]. Eine Assoziation mit Erregern (z.B. nichttuberkulöse Mykobakterien) ist möglich, meist können aber keine ursächlichen Keime identifiziert werden. Granulomatöse Entzündungen sind typisch für die chronische Granulomatose (v.a. Darm, Urogenitaltrakt, Leber), sie werden aber auch bei ca. 8% bis 20% der CVID-Patienten, bei CID und SCID-Varianten (v.a. RAG-Defekt) oder radiosensitiven Immundefekten (z.B. AT, NBS) nachgewiesen [38] [39] [40] [41] [42] [43].

**Autoimmunität** ist eine häufige Manifestation bei primären Immundefekten [44]. Am häufigsten sind Autoimmunzytopenien (v.a. bei humoralen Immundefekten, CID, ALPS und anderen lymphoproliferativen Immundefekten, WAS, IPEX) und Autoimmunthyreoiditis. Ca. 12% bis 20% der Patienten mit CVID entwickeln eine Autoimmunzytopenie, die oftmals auch der Präsentation mit einer diagnoseweisenden Infektionsanfälligkeit vorausgeht [45] [46] [47]

[48] [49]. Weitere Autoimmunmanifestationen bei Immundefekten können durch Autoantikörper, aber auch durch T-Zellen vermittelt sein und umfassen u.a. rheumatoide Arthritis, JIA, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Hepatitis, Zöliakie/Autoimmunenteropathie, Alopezie, Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, M. Addison oder Hypoparathyreoidismus [50]. Komplementdefekte, partielle/selektive Antikörpermangelkrankungen, CVID und CGD (insbesondere Trägerinnen) können mit SLE assoziiert sein [51] [52].

**Rezidivierendes Fieber** ohne infektiologischen Fokus ist die Hauptmanifestation bei periodischen Fiebersyndromen, bei denen das zusätzliche Auftreten von Hautveränderungen zervikaler Lymphadenopathie, Aphthen, Arthritiden, Myalgien oder abdominellen Beschwerden in der differenzialdiagnostischen Einordnung hilft [53]. Rezidivierendes unklares Fieber kann auch die erste Manifestation einer zyklischen Neutropenie [54] oder einer FHL sein [55].

**Ekzematöse Hauterkrankungen** sind ein wesentliches Zeichen primärer Immundefekte. Hierzu gehören vor allem früh beginnende, oft schwer zu therapierende Ekzeme bis hin zur Erythrodermie mit/ohne Alopezie (z.B. bei OS, IPEX-Syndrom, WAS, HIES, SCID) [56] [57].

**Lymphoproliferation** beschreibt die pathologische Vergrößerung von Milz, Leber und Lymphknoten bzw. die Etablierung tertiären lymphatischen Gewebes insbesondere in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Sie ist das wesentliche Leitsymptom bei ALPS, XLP, APDS, bei aktivierenden STAT3 Mutationen oder der CTLA4-Defizienz [58] [59] [60] [61] [62] [63]. Bei der FHL ist die Hepatosplenomegalie ein diagnostisches Kriterium [55]. Bei Antikörpermangelkrankungen (z.B. CVID, manche HIGM) ist vor allem die Splenomegalie häufig. Des Weiteren findet sich oftmals eine nodulär-lymphoide Hyperplasie im Darm [18] [64]. Auch bei CID kann Lymphoproliferation eine wesentliche Manifestation sein [29].

Die chronische **Darmentzündung** wird zunehmend als Primärmanifestation angeborener Immundefekte erkannt. Besonders ein früher Beginn und/oder ein therapieresistenter Verlauf einer chronischen Diarrhoe kann ein wichtiger Hinweis auf einen Immundefekt sein. Die früh beginnende Colitis ist typisch für das IPEX-Syndrom, kann aber auch u.a. bei CGD, NEMO-Defekt, XIAP-Defizienz, Defekten im IL-10/IL-10-Signalweg oder CID das entscheidende Leitsymptom sein [49] [59] [65] [66]. Die chronische Darmentzündung ist auch bei Antikörpermangelsyndromen häufig [18].

Für die typischen Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten wurde in der Erstversion der Leitlinie das Akronym „**GARFIELD**“

(**G**ranulome, **A**utoimmunität, rezidivierendes **F**ieber, ungewöhnliche **E**kzeme, Lymphoproliferation, chronische **D**armentzündung) eingeführt. Die Wahl dieser Kriterien wird durch epidemiologische Studien und Fallbeschreibungen aus den letzten Jahren unterstützt. [29] [31] [44] [67].

**Kernempfehlung 2:** Bei Immundysregulation, charakterisiert durch **G**ranulome, **A**utoimmunität, **R**ezidivierendes **F**ieber, ungewöhnliche **E**kzeme, Lymphoproliferation, chronische **D**armentzündung (**GARFIELD**), sollte an einen primären Immundefekt gedacht werden.

## Konsens

### 5. Weitere Leitsymptome für primäre Immundefekte

Maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome, können die erste klinische Manifestation von Immundefekten sein. Lymphome bei Immundefekten sind oft B-Zell-Lymphome, treten häufig bei jüngeren Kindern auf, zeigen häufiger einen extranodalen Befall, sprechen oft weniger gut auf die Therapie an und zeigen häufiger Rezidive. Oft, aber nicht immer, sind die malignen Erkrankungen virusassoziiert (EBV, HPV). Besonders häufig treten **maligne Erkrankungen** bei primären Immundefekten mit Chromosomenbrüchigkeit (z.B. AT, NBS, Bloom-Syndrom, Ligase-IV-Defekt, Artemis-Defizienz), XLP-1/SAP-Defizienz, ALPS und Knorpel-Haar-Hypoplasie auf [68] [69]. 30-50% der Patienten mit GATA2-Defizienz erkranken an einem MDS oder einer AML [70]. In der CVID-Kohorte von Chapel et al. entwickelten 6% der Patienten eine maligne Erkrankung, wobei es sich in 50% der Fälle um Lymphome handelte [64]. Auch bei CID (z.B. WAS, atypischer SCID) treten häufig Lymphome auf [68] [71]. Ferner können ektope EBV-assoziierte Weichteiltumore oder das HHV-8-assoziierte Kaposi-Sarkom Ausdruck eines primären Immundefekts sein [72] [73]. Die Kenntnis eines zugrundeliegenden Immundefekts kann therapieentscheidend sein (z.B. Chemotherapie mit reduzierter Toxizität bei Chromosomenbrüchigkeit, ggf. frühzeitige Entscheidung zur allogenen Stammzelltransplantation) [70].

**Syndromale Aspekte** wie Dismorphien (z.B. DiGeorge Syndrom, STAT3-defizientes HIES), Albinismus (z.B. Chediak-Higashi-Syndrom, Griscelli-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom Typ 2), Mikrozephalie (z.B. NBS, Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel), Kleinwuchs (z.B. Knorpel-Haar-Hypoplasie, Schimke-Syndrom) oder eine ektodermale Dysplasie (z.B. Anhidrotische Ektodermale Dysplasie mit Immundefekt) können auf einen Immundefekt hinweisen [74].

Einige primäre Immundefekte gehen mit deutlichen **neurologischen Auffälligkeiten** einher. Hierzu zählen u.a. die progressive Neurodegeneration des Kleinhirns bei AT und das

Auftreten einer chronischen, aseptischen Meningitis bei NOMID [75]. Entwicklungsstörungen bis hin zur mentalen Retardierung finden sich z.B. bei NBS, Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel, LAD II,  $\beta$ -Aktin-Mangel, ADA-SCID, PNP-SCID. Bei Chediak-Higashi-Syndrom und FHL finden sich häufig entzündlich-neurologische Manifestationen. Diese können auch z.B. bei ADA2-, DOCK8-, oder CTLA4-Defizienz sowie bei aktivierenden STAT3 Mutationen auftreten. Teleangiectasien der Konjunktiven und Augenmotilitätsstörungen sind z.B. typisch für AT und treten meist ab einem Alter von 3 Jahren auf [76].

Ein verspäteter Abfall der **Nabelschnur** (>21 Tage nach Geburt) kann ein Hinweis auf einen Granulozytenfunktionsdefekt (z.B. LAD, RAC2-Defizienz) oder einen Defekt der Toll-like-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion (z.B. MyD88/IRAK-4-Defizienz) sein [77] [78]. Allerdings zeigte eine Studie an 911 Neugeborenen, dass ein verzögerter Nabelschnurabfall meist durch andere Faktoren erklärt werden kann (z.B. Frühgeburtlichkeit, Entbindung per Sectio, postpartale antibiotische Therapie) [79]. Charakteristischeres Symptom für einen Granulozytendefekt ist eher die Omphalitis in Verbindung mit dem verzögerten Abfall der Nabelschnur.

**Kernempfehlung 3:** Trotz fehlender Infektionsanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen.

**starker Konsens**

## 6. Manifestation von primären Immundefekten im Erwachsenenalter

Als angeborene Erkrankungen manifestieren sich die meisten primären Immundefekte bereits im Kindes- oder Jugendalter. Bis zu 50% der Erstdiagnosen betreffen aber Patienten über 25 Jahre, womit die Prävalenz von primären Immundefekten insgesamt im Erwachsenenalter überwiegt [80] [81]. Insbesondere die häufige COVID-Erkrankungsgruppe manifestiert sich im Median erst mit ca. 24 Lebensjahren [18] [38] [64]. Fast jeder primäre Immundefekt kann sich spät und dann oft mit einem atypischen klinischen Bild manifestieren, insbesondere wenn die Mutationen in den betroffenen Genen keine Nullmutationen sind, sondern eine Restfunktion des betroffenen Genprodukts erlauben. Häufiger berichtete Beispiele sind XLA, CGD, XLP oder SCID-Varianten wie z.B. ADA-Defizienz [82] [83].

**Kernempfehlung 4:** Primäre Immundefekte können sich in jedem Lebensalter manifestieren.

**Konsens**



## 7. Revidierte Warnzeichen für primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen

1992 wurde von der Jeffrey Modell Foundation (JMF) eine Liste von 10 Warnzeichen für das Vorliegen eines Immundefekts veröffentlicht (s. Anhang Langversion). Grundlage war eine Expertenmeinung des Medical Advisory Boards der JMF, die keinem formalen Prozess unterworfen war. Die 10 Warnzeichen können nur unzureichend zwischen Patienten mit und ohne primären Immundefekt unterscheiden [32] [84] [85] [86].

Auf Basis der diskutierten Leitsymptome von primären Immundefekten werden für den Zweck dieser Leitlinie folgende Warnzeichen aufgestellt:

| <b>Kernempfehlung 5:</b> Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei V.a. primären Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden. |   |                                     |
|---|---|-------------------------------------|
|   | <b>Kinder</b>   | <b>Erwachsene</b>                   |
| <b>1.</b>   | Pathologische Infektionsanfälligkeit „ <b>ELVIS</b> “<br>Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe  |                                     |
| <b>2.</b>   | Immundysregulation „ <b>GARFIELD</b> “<br>Granulome, Autoimmunität, Rezidivierende Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung |                                     |
| <b>3.</b>   | Gedeihstörung   | Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe |
| <b>4.</b>   | Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)                                   |                                     |
| <b>5.</b>   | Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie  |                                     |
| <b>6.</b>   | Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte                                       |                                     |

### Konsens

Deskriptive Studien und Fallbeschreibungen zu primären Immundefekten der letzten Jahre zeigen, dass die hier genannten Warnzeichen die wesentlichen Manifestationen von primären Immundefekten abdecken [29] [49] [87] [88]. Eine ausführliche Herleitung findet sich in der Langversion der Leitlinie.

Die AWMF-Warnzeichen sollen dazu dienen, den klinischen Verdacht hinsichtlich des möglichen Vorliegens eines primären Immundefekts zu schärfen, insbesondere dann, wenn für das jeweilige Symptom des Patienten keine anderweitige Ursache gefunden wurde. Daher wird bei den hier formulierten AWMF-Empfehlungen auch explizit darauf verzichtet, eine Zahl von Warnzeichen anzugeben, die mindestens positiv sein muss, um eine weitere Evaluierung auf einen primären Immundefekt zu indizieren.

## 8. Differenzialdiagnosen zu primären Immundefekten

Die Differenzialdiagnose einer pathologischen Infektionsanfälligkeit geht weit über primäre Immundefekte hinaus. Das Asthma bronchiale ist z.B. mit einer erhöhten Frequenz von Lungenentzündungen assoziiert [89]. Auch andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus oder Herzerkrankungen, Adipositas oder chronische Rauchexposition prädisponieren zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit [90] [91] [92] [93] [94]. Angeborene Erkrankungen mit erhöhter Infektionsanfälligkeit sind z.B. die zystische Fibrose [95] und die primäre Ziliendyskinesie (Kartagener-Syndrom) [96].

Ein schwerwiegender erworbener sekundärer Immundefekt ist AIDS verursacht durch eine HIV-Infektion. Auch ein sekundärer Antikörpermangel kann zu einer pathologischen Infektionsanfälligkeit führen. Er kann z.B. durch chronischen enteralen oder renalen Verlust, Medikamenteneinnahme (z.B. manche Antiepileptika, Antimalaria-Medikamente, Immunsuppressiva oder Chemotherapien) oder maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome und Leukämien entstehen [97]. Patienten mit einer erworbenen oder funktionellen Asplenie zeigen eine besondere Anfälligkeit für Infektionen durch bekapselte Erreger [98].

**Kernempfehlung 6:** Sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen, die mit pathologischer Infektionsanfälligkeit einhergehen, sollen von primären Immundefekten abgegrenzt werden.

### Konsens

## 9. Auffällige Laborbefunde als erstes Zeichen für einen primären Immundefekt

Auffällige Laborbefunde, die in anderem Zusammenhang erhoben wurden, können klinischen Hinweisen auf einen Immundefekt vorausgehen, da die klinische Manifestation des Immundefekts oft von einer Erregerexposition abhängt. Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie können Begleiterscheinungen einer unkomplizierten viralen Infektion sein, aber auch erster Hinweis auf einen primären Immundefekt [99] [100]. Antikörperkonzentrationen unter dem altersentsprechenden Normbereich sind ein wichtiger Hinweis auf einen Immundefekt [101]. Vor allem Säuglinge mit SCID, Agammaglobulinämie oder SCN können bei der ersten Infektion lebensbedrohlich erkranken. Bei reproduzierbar auffälligen Laborbefunden sind daher eine sofortige weitere immunologische Abklärung und je nach Erkrankung geeignete protektive Maßnahmen (z.B. antibiotische und antimykotische Prophylaxe, Isolation des Patienten, Verzicht auf Lebendimpfungen) erforderlich.

**Kernempfehlung 7:** Bei reproduzierbar auffälligen Laboruntersuchungen kann trotz fehlender klinischer Hinweise ein primärer Immundefekt vorliegen.

### starker Konsens

## 10. Basisdiagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt

Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wird ein Blutbild mit Differenzierung sowie die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) empfohlen [102] [JMF „4 Stages of Testing“ 2009] [37]. Im Differenzialblutbild können Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Neutropenie, Monozytopenie oder Thrombozytopenie der erste Hinweis auf einen Immundefekt sein und bedürfen weiterer Abklärung. Wichtig ist die Beurteilung der Absolutzahlen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte [103]. Die erniedrigten Werte können auf eine verminderte Produktion (z.B. SCID, SCN, WAS, chronisches Knochenmarksversagen bei CID) oder ein reduziertes Überleben (z.B. ITP, AIHA, AIN oder HLH) hinweisen [74]. Auch eine Eosinophilie kann im Zusammenhang mit Infektionsanfälligkeit oder Immundysregulation ein Hinweis auf einen primären Immundefekt sein (z.B. HIES, OS, IPEX-Syndrom) [104]. Schließlich kann auch die morphologische Beurteilung des Blutausstrichs wichtige Hinweise auf einen primären Immundefekt geben (z.B. Howell-Jolly-Körperchen bei Asplenie, Mikrothrombozytopenie bei WAS, Riesengranula bei Chediak-Higashi-Syndrom).

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem primären Immundefekt leidet an einer Antikörpermangelkrankung (ESID-Register, www.esid.org). Bei der Bestimmung der Immunglobulinkonzentrationen im Kindesalter sind altersspezifische Normwerte zu beachten. Bis zum 6.-10. Lebensmonat sind diaplazentar übertragene mütterliche IgG-Antikörper nachweisbar, so dass eine zuverlässige Beurteilung der kindlichen IgG-Produktion erst danach möglich ist [105]. Ehemalige Frühgeborene zeigen oft erniedrigte IgG-Level, die darüber hinaus schneller ihren Nadir erreichen [106]. Die IgA-Produktion reift oft erst im Verlauf der ersten Lebensjahre heran, so dass ein IgA-Mangel erst nach dem 4. Lebensjahr sicher diagnostiziert werden kann. Auch erhöhte Immunglobulinkonzentrationen können auf einen Immundefekt hinweisen, insbesondere ein erhöhtes IgE (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom) [104], ein erhöhtes IgM (z.B. bei HIGM, manche Patienten mit NEMO-Defekt) aber auch ein erhöhtes IgG (z.B. bei ALPS) [107].

**Kernempfehlung 8:** Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt soll eine Stufendiagnostik erfolgen: Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung (altersentsprechende Normwerte sind zu beachten).

### Konsens

## 11. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten

Die meisten bisher genetisch definierten primären Immundefekte sind monogenetisch. Viele zeigen jedoch eine variable Expressivität und Penetranz [108] [109]. Das bedeutet, dass Patienten mit der gleichen Mutation sehr unterschiedliche Phänotypen zeigen können. Dies gilt insbesondere für „hypomorphe“ Varianten, bei denen das betroffene Genprodukt nicht fehlt, sondern eine Restfunktion behält [110]. Bei den meisten Defekten besteht keine konstante Genotyp-Phänotyp Korrelation. Ein weiteres diagnostisches Problem ist, dass ein ähnlicher klinischer Phänotyp auf Mutationen in unterschiedlichen Genen beruhen kann [111] [112]. Schließlich scheinen viele bisher nicht definierte Immundefekte durch multiple Gene beeinflusst zu werden [113] [114] [115] [116].

Neben der klassischen gezielten Sanger-Sequenzierung einzelner Gene werden inzwischen häufig parallele Multi-Genanalysen mittels *next generation sequencing* (NGS) eingesetzt. Hierzu gehört die Genpanel-Diagnostik mit der Analyse einer Gruppe von bekannten krankheitsassoziierten Genen, die Sequenzierung nahezu aller Protein-kodierenden Gene (*whole exome sequencing*, WES) oder des gesamten Genoms (*whole genome sequencing*, WGS). Bei klaren klinischen und immunologischen Phänotypen ist derzeit die gezielte Sanger-Sequenzierung weiterhin das Verfahren der ersten Wahl, bei unklaren Phänotypen können Multi-Genanalysen schneller zur Diagnose führen. Die Identifizierung von größeren Deletionen oder komplexen Mutationen wie Translokationen mittels NGS Verfahren alleine stellt jedoch eine Herausforderung dar [117] [118] und bedarf der Analyse von Copy Number Varianten mit adäquater Methodik. Grundsätzlich können durch WES oder WGS auch neue Gendefekte identifiziert werden. Die experimentelle Validierung von Kandidatengenen ist jedoch oft sehr aufwändig, so dass dies in der akuten Diagnostik nur selten weiterhilft. Trotz Einsatz modernster Verfahren kann bei einem relevanten Anteil der Patienten mit Immundefekten heute noch keine Diagnose gestellt werden.

Problem aller genetischen Untersuchungen ist der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen den gefundenen genetischen Varianten (bei erweitertem genetischen Screening mittels WES und WGS oft in mehreren Genen) und der klinischen Erkrankung. Die Interpretation genetischer Daten kann nur in der Zusammenschau von klinischer Präsentation, immunologischen Befunden und sorgfältigem Abgleich mit publizierten Daten erfolgen [114] [118] [119] [120].

Zu den Vorteilen einer genetischen Diagnosesicherung zählen u.a. die bessere prognostische Einschätzung, die Identifizierung von Patienten, für die spezielle Therapien indiziert sind (z.B. hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), Gentherapie, Pharmakotherapie) und die Möglichkeit der humangenetischen Familienberatung [113] [121] [122] [123] [124].

**Kernempfehlung 9:** Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein.

**starker Konsens**

**Kernempfehlung 10:** Die genetische Diagnostik von primären Immundefekten soll nach begründeter ärztlicher Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt und nach Durchführung einer genetischen Beratung erfolgen.

**starker Konsens**

## 12. Bewertung weiterer immunologischer Untersuchungen

Die Algorithmen zur Labordiagnostik bei primären Immundefekten sind komplex und aufgrund ständiger Fortschritte regelmäßiger Änderung unterworfen. Manche Diagnostik ist darüber hinaus technisch kompliziert, und die Befundinterpretation erfordert oft eine genaue Kenntnis des klinischen Zusammenhangs, u.a. da viele Infektionen den Immunphänotyp sekundär verändern können. Fehlende Berücksichtigung von präanalytischen Problemen (z.B. große Latenz zwischen Probenabnahme und Analyse) kann insbesondere bei funktionellen Tests zu falsch-positiven/falsch-negativen Ergebnissen führen. Manche Labore bieten bei immunologischen Fragestellungen oftmals eine weiterführende Labordiagnostik an, die sich häufig nicht an den klinischen Befunden des Patienten orientiert. Oft erfolgt auch eine Bewertung der Laborbefunde ohne Berücksichtigung des Alters und der Vorbefunde des Patienten, was zu erheblicher Verunsicherung von Patienten und behandelnden Ärzten führen kann und unnötige Kosten verursacht. In der Langversion der Leitlinie wird auf den Stellenwert der Bestimmung von Impfantikörpern, CH50 bzw. AP50, der IgG-Subklassen, Eiweißelektrophorese und Lymphozytenphänotypisierung eingegangen.

**Kernempfehlung 11:** Die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik soll in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen.

**starker Konsens**

### 13. Primäre Immundefekte, die durch die Basisdiagnostik nicht erfasst werden

Eine Reihe von primären Immundefekten wird nicht durch die Basisdiagnostik erfasst [74]. Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelkrankungen, viele Defekte der angeborenen Immunität (z.B. Komplementdefekte, IRAK-4- oder NEMO-Defizienz, Neutrophilenfunktionsdefekte, Defekte der IL-12/IFN- $\gamma$ -Achse) sowie eine Reihe von Immundefekten, bei denen die Immundysregulation im Vordergrund steht (z.B. FHL im symptomfreien Intervall, autoinflammatorische Erkrankungen). Darüber hinaus können bei Erkrankungen, die typischerweise Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik zeigen, Varianten oder atypische Formen vorliegen. So zeigen z.B. SCID-Patienten typischerweise eine Lymphozytopenie [125], die Lymphozytenzahlen können aber bei Vorliegen einer hypomorphen Mutation in einem SCID-verursachenden Gen, bei materno-fetaler Übertragung von T-Zellen oder bei bestimmten molekularen SCID-Formen (z.B. Ca<sup>2+</sup>-Kanaldefekte, MHC-I-Defizienz) normal oder auch erhöht sein.

**Kernempfehlung 12:** Es kann trotz normaler Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen. Falls der klinische Verdacht auf einen primären Immundefekt trotz normaler Basisdiagnostik fortbesteht, soll ein in der Immundefektdiagnostik erfahrener Arzt kontaktiert werden.

**starker Konsens**

### 14. Ausblick Neugeborenen-Screening für primäre Immundefekte

Die mögliche Einführung eines SCID-Neugeborenen-Screenings wird derzeit vom G-BA geprüft. Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) hat eine AG Neugeborenen-Screening eingerichtet, die als fachlicher Ansprechpartner zur Verfügung steht. Nach Einführung des Screenings soll eine Erweiterung der Leitlinie zu diesem Thema erfolgen.

### 15. Medizinische Notfälle unter den primären Immundefekten

Insbesondere im Neugeborenen- und Säuglingsalter können sich primäre Immundefekte mit einer lebensbedrohlichen Infektion manifestieren. Es wurden daher **immunologische Notfallsituationen** definiert, in denen ein sofortiges Handeln zur schnellen Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig ist. Zu diesen Notfällen zählen insbesondere ein schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), ein primäres Hämophagozytosesyndrom (FHL) und die schwere kongenitale Neutropenie (SCN).

**Kernempfehlung 13:** Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:

- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/ $\mu$ l, V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

**starker Konsens**

Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API Homepage ([www.kinderimmunologie.de](http://www.kinderimmunologie.de)) und der DGfI Homepage ([www.immunologie.de](http://www.immunologie.de)) zu finden.

**16. Stellenwert von Zentren mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie**

Für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem primären Immundefekt bedarf es einer richtigen Interpretation von immunologischen Befunden, Kenntnis im Einsatz und der klinischen Bewertung einer spezialisierten weiterführenden Diagnostik und Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen. Insbesondere die Einleitung spezieller Therapiemaßnahmen (z.B. fundierte Entscheidung zur Stammzelltransplantation oder Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika) erfordert Erfahrung und Kenntnis im rasch wachsenden Feld der primären Immundefekte. In Analogie zu anderen seltenen hereditären Erkrankungen, wie z.B. der Hämophilie [126], ist eine Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten in immunologischen Zentren zu empfehlen, um die Morbidität und die Mortalität der Patienten zu senken. Für Patienten mit primärem Immundefekt, für die eine Stammzelltransplantation empfohlen wird, stellte eine Expertengruppe von über 30 Immunologen und Transplantationsmediziner eine Empfehlung auf [127]. In dieser Veröffentlichung werden die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung von primären Immundefekten und die gemeinsame weiterführende Betreuung dieser Patienten durch immunologische Experten hervorgehoben.

**Kernempfehlung 14:** Bei Diagnose eines primären Immundefekts soll ein in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrener Arzt in die Betreuung einbezogen werden.

**starker Konsens**

## 17. Offene Fragen und zu erhebende Daten

Eine prospektive Evaluation der Sensitivität und Spezifität der hier aufgestellten Warnzeichen (s. Kernempfehlung 5) sowie eine Untersuchung, welcher Anteil der primären Immundefekte durch die empfohlene Basisdiagnostik erfasst wird, wären wünschenswert. Die systematische Erfassung von Patienten mit primären Immundefekten in Registern, wie z.B. dem europäischen Register der ESID ([www.esid.org](http://www.esid.org)), ist wichtig, um das Spektrum der Manifestationen von Immundefekten und deren Verlauf über die Zeit zu erfassen.

## Anhang

### Abkürzungsverzeichnis:

**ADA:** Adenosindesaminase  
**AIDS:** Acquired immunodeficiency syndrome  
**AIN:** Autoimmun-Neutropenie  
**AIHA:** Autoimmun-hämolytische Anämie  
**ALPS:** Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom  
**APDS:** Activated PI3K Delta Syndrom  
**AP50:** Alternative pathway  
**AT:** Ataxia teleangiectasia  
**AWMF:** Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.)  
**BCG:** Bacille Calmette Guérin  
**CGD:** Chronic granulomatous disease = Septische Granulomatose  
**CH50:** Gesamthämolytische Komplementaktivität  
**CID:** Combined immunodeficiency = kombinierter Immundefekt  
**CMV:** Cytomegalovirus = Zytomegalie-Virus  
**CTLA4:** Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4  
**CVID:** Common variable immunodeficiency = variables Immundefektsyndrom  
**DNA:** Desoxyribonukleinsäure  
**DOCK8:** Deducator of cytokinesis 8  
**EBV:** Epstein-Barr-Virus  
**ELVIS:** Akronym für **E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität, **S**umme  
**ESID:** European Society for Immunodeficiencies  
**FHL:** Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose  
**GARFIELD:** Akronym für **G**ranulome, **A**utoimmunität, **r**ezidivierendes **F**ieber, **u**ngewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, **c**hronische **D**armentzündung  
**GATA2:** GATA binding protein 2  
**G-BA:** Gemeinsamer Bundesausschuss  
**HHV-8:** Humanes Herpesvirus Typ 8  
**HIES:** Hyper-IgE-Syndrom  
**HIGM:** Hyper-IgM-Syndrom  
**HLH:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose  
**HPV:** Humanes Papillomavirus  
**HSZT:** Hämatopoetische Stammzelltransplantation  
**IL-10:** Interleukin 10  
**IL-12:** Interleukin-12  
**IFN- $\gamma$ :** Interferon-gamma  
**IgA:** Immunglobulin A  
**IgG:** Immunglobulin G  
**IgE:** Immunglobulin E  
**IgM:** Immunglobulin M  
**ITP:** Idiopathische thrombozytopenische Purpura  
**IPEX:** Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked  
**IRAK-4:** Interleukin-1 receptor-associated kinase 4  
**IUIS:** International union of immunological societies  
**JIA:** Juvenile idiopathische Arthritis



**JMF:** Jeffrey Modell Foundation  
**LAD:** Leukozyten-Adhäsions-Defizienz  
**MDS:** Myelodysplastisches Syndrom  
**MHC-I-Defizienz:** Major histocompatibility complex I Defizienz  
**MMR:** Masern, Mumps, Röteln  
**MyD88:** Myeloid differentiation primary response protein  
**NBS:** Nijmegen-Breakage-Syndrom  
**NEMO:** Nuclear factor kappa B (NFkB) essential modifier  
**NGS:** Next generation sequencing  
**NOMID:** Neonatal onset multisystem inflammatory disorder  
**NTM:** Nichttuberkulöse Mykobakterien  
**OS:** Omenn-Syndrom  
**PID:** Primary Immunodeficiency = primärer Immundefekt  
**PNP:** Purin-Nukleosid-Phosphorylase  
**RAC-2:** Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 2 (Rho Family, Small GTP Binding Protein Rac2)  
**RAG:** Recombination-activating genes  
**SAP:** SLAM-assoziiertes Protein  
**SCID:** Severe combined immunodeficiency = schwerer kombinierter Immundefekt  
**SCN:** Severe chronic/congenital neutropenia = schwere chronische/angeborene Neutropenie  
**SLE:** Systemischer Lupus erythematodes  
**SLIPI:** Sveriges läkare intresseförening för primär immunbrist = Interessengemeinschaft schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte  
**STAT3:** Signal transducer and activator of transcription 3  
**VEO-IBD:** Very early onset inflammatory bowel disease  
**WAS:** Wiskott-Aldrich-Syndrom  
**WES:** Whole exome sequencing  
**WGS:** Whole genome sequencing  
**XIAP:** X-linked inhibitor of apoptosis protein  
**XLA:** X-linked agammaglobulinemia  
**XLF:** XRCC4-like factor  
**XLP:** X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung

### IUIS-Klassifikation, Einteilung in Erkrankungsgruppen [1]

1. Immundefekte, die zelluläre und humorale Immunität betreffen
2. Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Erscheinungen
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
4. Erkrankungen mit Immundysregulation
5. Angeborene Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der intrinsischen oder natürlichen Immunität
7. Autoinflammatorische Erkrankungen
8. Komplementdefekte
9. Phänokopien primärer Immundefekte

## **Beteiligte Fachgesellschaften, Vereine, Verbände 2. Version:**

**Federführung:** Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

**Beteiligung:** Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ohne Stimmrecht), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) (ohne Stimmrecht), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Vereinigte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD) und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (dsai).

## **Moderation der Konsensuskonferenz am 20.01.2017:**

PD Dr. Tobias Weberschock<sup>1,2</sup> (zertifizierter Leitlinienberater der AWMF)

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt. <sup>2</sup>Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt

**Externe Experten:** Das Kapitel „11. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten“ wurde zusätzlich von Herrn Dr. Klaus Schwarz und Herrn Prof. Dr. Kaan Boztug als externe Experten evaluiert.

## **Finanzielle Unterstützung der Leitlinienentwicklung:**

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)  
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)  
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)  
PROimmun e.V.  
Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)

## Literaturverzeichnis

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C *et al*: **Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(8):696-726.
2. Boyle JM, Buckley RH: **Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States.** *J Clin Immunol* 2007, **27**(5):497-502.
3. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG: **Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease.** *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015, **11**:27.
4. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html>
5. Monto AS, Sullivan KM: **Acute Respiratory Illness in the Community - Frequency of Illness and the Agents Involved.** *Epidemiol Infect* 1993, **110**(1):145-160.
6. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK: **Day care centers and respiratory health.** *Pediatr* 1999, **103**(4):753-758.

7. Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB: **Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency?** *J Paediatr Child Health* 2012, **48**(3):202-209.
8. Baumann U, Belohradsky B, v. Bernuth H, Friedrich W, Linde R, Niehues T, Renner E, Schönendorf I, Schulze I, Wahn V *et al*: **Primäre Immundefekte - Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung.** In., vol. 1. Auflage. D-28323 Bremen: UNI-MED Verlag AG 2010.
9. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU *et al*: **Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):10-22.
10. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, Chiu CH: **Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs).** *J Formos Med Assoc* 2011, **110**(12):750-758.
11. Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Galloway A, Cant AJ: **Unsuspected Pneumocystis carinii pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency.** *Arch Dis Child* 2000, **82**(2):144-147.
12. Stark D, Barratt JL, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT: **Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population.** *Clin Microbiol Rev* 2009, **22**(4):634-650.
13. Subauste CS: **Primary immunodeficiencies and susceptibility to parasitic infections.** *Parasite Immunol* 2006, **28**(11):567-575.
14. Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL: **Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, **1**(6):503-511.
15. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(1):39-48.
16. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK: **Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor.** *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2010, **26**(2):149-154.
17. Muorah M, Hinds R, Verma A, Yu D, Samyn M, Mieli-Vergani G, Hadzic N: **Liver abscesses in children: a single center experience in the developed world.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, **42**(2):201-206.
18. Cunningham-Rundles C, Bodian C: **Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients.** *Clin Immunol* 1999, **92**(1):34-48.
19. Mazza JM, Lin SY: **Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review.** *Int Forum Allergy Rhinol* 2016, **6**(10):1029-1033.
20. Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T, Nunes AA: **A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency.** *Ital J Pediatr* 2013, **39**:54.
21. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D: **Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS).** *Vaccine* 2010, **28**(40):6609-6612.
22. Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, Forbes LR, Demmler-Harrison GJ, Hanson IC, Pearson NM, Noroski LM, Zaki SR, Bellini WJ *et al*: **Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray.** *Clin Exp Immunol* 2014, **178**(3):459-469.
23. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V *et al*: **BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**(4):1134-1141.

24. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME: **The X-linked hyper-IgM syndrome - Clinical and immunologic features of 79 patients.** *Medicine* 2003, **82**(6):373-384.
25. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, Tahaei A, Talaei-Khoei M, Kouhi A, Abdollahzade S *et al*: **Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections.** *Am J Otolaryngol* 2008, **29**(6):385-392.
26. Owayed A, Al-Herz W: **Sinopulmonary Complications in Subjects With Primary Immunodeficiency.** *Respir Care* 2016, **61**(8):1067-1072.
27. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR: **Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases.** *Scand J Immunol* 2010, **71**(5):317-328.
28. Arkwright PD, Gennery AR: **Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century.** *Ann N Y Acad Sci* 2011, **1238**:7-14.
29. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanic N, Jazbec J, Kopac P, Debeljak M, Ihan A, Avcin T: **Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency-a Report from the Slovenian National Registry.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(8):764-773.
30. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schaffer AA, Sigmund EC, Glocker C, Saghafi S, Pourpak Z, Ceja R, Sassi A *et al*: **The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **136**(2):402-412.
31. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernandez A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, Espana-Cabrera C, Hernandez-Lopez CA, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE *et al*: **Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(1):56-65.
32. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S: **Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency.** *Pediatr Allergy Immunol* 2011, **22**(7):671-675.
33. Chan SK, Gelfand EW: **Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2015, **35**(4):767-778.
34. Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, Sadeghi B, Ghajar A, Afarideh M, Parvaneh N *et al*: **Primary Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment.** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015, **25**(6):416-425.
35. Harp J, Coggshall K, Ruben BS, Ramirez-Valle F, He SY, Berger TG: **Cutaneous granulomas in the setting of primary immunodeficiency: a report of four cases and review of the literature.** *Int J Dermatol* 2015, **54**(6):617-625.
36. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS: **Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease.** *Lancet* 2008, **372**(9637):489-502.
37. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E: **Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children.** *Front Pediatr* 2014, **2**:77.
38. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW, Dutch WID *et al*: **Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**(1):116-126.
39. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C: **Granulomatous disease in common variable immunodeficiency.** *Clin Immunol* 2009, **133**(2):198-207.
40. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Berezne A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L *et al*: **Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(9):1329-1338.

41. Paller AS, Massey RB, Curtis MA, Pelachyk JM, Dombrowski HC, Leickly FE, Swift M: **Cutaneous granulomatous lesions in patients with ataxia-telangiectasia.** *J Pediatr* 1991, **119**(6):917-922.
42. Notarangelo LD: **Combined immunodeficiencies with nonfunctional T lymphocytes.** *Adv Immunol* 2014, **121**:121-190.
43. Bodemer C, Sauvage V, Mahlaoui N, Cheval J, Couderc T, Leclerc-Mercier S, Debre M, Pellier I, Gagnieur L, Fraitag S *et al*: **Live rubella virus vaccine long-term persistence as an antigenic trigger of cutaneous granulomas in patients with primary immunodeficiency.** *Clin Microbiol Infect* 2014, **20**(10):O656-663.
44. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A: **Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency.** *Front Immunol* 2015, **6**:185.
45. Cunningham-Rundles C: **Hematologic complications of primary immune deficiencies.** *Blood Rev* 2002, **16**(1):61-64.
46. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F *et al*: **Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.** *J Clin Immunol* 2007, **27**(3):308-316.
47. Wang J, Cunningham-Rundles C: **Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID).** *J Autoimmun* 2005, **25**(1):57-62.
48. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B: **Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency - Analysis of 21 cases and review of the literature.** *Medicine* 2004, **83**(4):254-263.
49. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R: **Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity.** *Front Immunol* 2012, **3**:211.
50. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB: **Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency-lessons learned from monogenic disorders in mice and men.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(6):646-654.
51. Jesus AA, Liphaut BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M: **Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients.** *Lupus* 2011, **20**(12):1275-1284.
52. Dimitriades VR, Sorensen R: **Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases.** *Clin Rheumatol* 2016, **35**(4):843-850.
53. Lierl M: **Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist.** *Allergy* 2007, **62**(12):1349-1358.
54. Dale DC, In: Pagon RA BT, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; , 14]. -JuJ: *GeneReviews* 1993-2002
55. Janka GE: **Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis.** *Eur J Pediatr* 2007, **166**(2):95-109.
56. Sillevis Smitt JH, Kuijpers TW: **Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency.** *Curr Opin Pediatr* 2013, **25**(4):492-497.
57. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R: **Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children.** *Pediatr Dermatol* 2000, **17**(2):91-96.
58. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA: **Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS).** *Br J Haematol* 2010, **148**(2):205-216.
59. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I *et al*: **Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency).** *Blood* 2011, **117**(5):1522-1529.
60. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Sreaton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR *et al*: **Clinical spectrum and features of activated**

- phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: A large patient cohort study.** *J Allergy Clin Immunol* 2017, **139**(2):597-606 e594.
61. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, Schickel JN, Tran DQ, Stoddard J, Zhang Y *et al*: **Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4.** *Science* 2014, **345**(6204):1623-1627.
62. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schaffer AA, Gruning BA *et al*: **Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations.** *Nat Med* 2014, **20**(12):1410-1416.
63. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Lango Allen H, De Franco E, McDonald TJ, Rajala H, Ramelius A, Barton J *et al*: **Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease.** *Nat Genet* 2014, **46**(8):812-814.
64. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L: **Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes.** *Blood* 2008, **112**(2):277-286.
65. Guerrerio AL, Frischmeyer-Guerrerio PA, Lederman HM, Oliva-Hemker M: **Recognizing gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010, **51**(5):548-555.
66. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U *et al*: **Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy.** *Gastroenterology* 2012, **143**(2):347-355.
67. Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, Cao RM, Zhang H, Chen Y, Chen TX: **Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004-2009).** *J Clin Immunol* 2011, **31**(3):297-308.
68. Shapiro RS: **Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists.** *Am J Hematol* 2011, **86**(1):48-55.
69. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: **Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies.** *Anticancer Res* 2008, **28**(2B):1263-1269.
70. van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M: **Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency.** *Eur J Med Genet* 2016, **59**(12):647-653.
71. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T *et al*: **Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency.** *Clin Immunol* 2011.
72. Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C *et al*: **A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2.** *Nat Commun* 2017, **8**:14209.
73. Byun M, Ma CS, Akcay A, Pedergnana V, Palendira U, Myoung J, Avery DT, Liu Y, Abhyankar A, Lorenzo L *et al*: **Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood.** *J Exp Med* 2013, **210**(9):1743-1759.
74. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary I, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammarstrom L *et al*: **Primary immunodeficiencies: 2009 update.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**(6):1161-1178.
75. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: **Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations.** *J Clin Immunol* 2012, **32**(1):1-24.
76. Hosseinverdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: **Ocular involvement in primary immunodeficiency diseases.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):23-38.

77. Hayward AR, Harvey BAM, Leonard J, Greenwood MC, Wood CBS, Soothill JF: **Delayed Separation of the Umbilical-Cord, Widespread Infections, and Defective Neutrophil Mobility.** *Lancet* 1979, **1**(8126):1099-1101.
78. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, Nomura A, Hara T: **Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer.** *J Pediatr* 2006, **148**(4):546-548.
79. Oudesluysmurphy AM, Eilers GAM, Degroot CJ: **The Time of Separation of the Umbilical-Cord.** *Eur J Pediatr* 1987, **146**(4):387-389.
80. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L: **Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought.** *J Clin Immunol* 2013, **33**(1):1-7.
81. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S: **Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(8):954-961.
82. Nelson KS, Lewis DB: **Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves.** *Curr Opin Infect Dis* 2010, **23**(4):359-364.
83. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LD, Deacock SJ, Hughes JM, Lechler RI, Webster AD, Sun XM, Webb JC, Soutar AK: **Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency.** *J Immunol* 1994, **153**(5):2331-2339.
84. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD: **Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases.** *Pediatr* 2011, **127**(5):810-816.
85. Reda SM, Afifi HM, Amine MM: **Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study.** *J Clin Immunol* 2009, **29**(3):343-351.
86. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM: **Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children.** *Allergy Asthma Immunol Res* 2013, **5**(2):88-95.
87. Al-Tamemi S, Naseem SU, Al-Siyabi N, El-Nour I, Al-Rawas A, Dennison D: **Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(8):785-792.
88. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, Parvaneh N, Zeiaee V, Mirsaeed-Ghazi B, Chavoushzadeh Z *et al*: **Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(4):478-490.
89. Teepe J, Grigoryan L, Verheij TJ: **Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care.** *The European respiratory journal* 2010, **35**(5):1113-1117.
90. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, Mroz E, Bianchi I: **Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland.** *Public Health* 1998, **112**(3):189-195.
91. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB: **Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions.** *Jama* 2000, **283**(4):499-505.
92. Shah BR, Hux JE: **Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes.** *Diabetes Care* 2003, **26**(2):510-513.
93. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT: **Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: A 10-year, population-based study among adults.** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **40**(4):628-631.
94. Cheraghi M, Salvi S: **Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children.** *Eur J Pediatr* 2009, **168**(8):897-905.
95. Conese M, Assael BM: **Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients.** *Pediatr Infect Dis J* 2001, **20**(2):207-213.

96. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, Hariri M, Hogg C, Lucas J, Mitchison HM *et al*: **Primary ciliary dyskinesia: current state of the art.** *Arch Dis Child* 2007, **92**(12):1136-1140.
97. Herriot R, Sewell WA: **Antibody deficiency.** *J Clin Pathol* 2008, **61**(9):994-1000.
98. Schutze GE, Mason EO, Jr., Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, Tan TQ, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL: **Invasive pneumococcal infections in children with asplenia.** *Pediatr Infect Dis J* 2002, **21**(4):278-282.
99. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C: **Recognizing primary immune deficiency in clinical practice.** *Clinical and vaccine immunology : CVI* 2006, **13**(3):329-332.
100. Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, Wang X, Liu QH, Zhao W, Chen TX: **Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011).** *J Clin Immunol* 2013, **33**(3):526-539.
101. Furst DE: **Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go?** *Semin Arthritis Rheum* 2009, **39**(1):18-29.
102. de Vries E, Clinical Working Party of the European Society for I: **Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists.** *Clin Exp Immunol* 2006, **145**(2):204-214.
103. Uffelmann JA, Engelhar.We, Jolliff CR: **Quantitation of Immunoglobulins in Normal Children.** *Clinica Chimica Acta* 1970, **28**(1):185-&.
104. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, Rieber N, Cremer R, Maass E, Dopfer R *et al*: **Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**(3):611-617 e611.
105. Feigin R CJ, Demmler G, Kaplan S: **Textbook of pediatric infectious disease.** . In: *Immunological and Phagocytic Responses to Infection.* vol. Volume 1 5th Edition. edn; 2004.
106. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C: **Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections.** *Pediatr Res* 1986, **20**(9):899-904.
107. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT: **Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study.** *Blood* 2010, **115**(11):2142-2145.
108. Boztug H, Hirschmugl T, Holter W, Lakatos K, Kager L, Trapin D, Pickl W, Forster-Waldl E, Boztug K: **NF-kappaB1 Haploinsufficiency Causing Immunodeficiency and EBV-Driven Lymphoproliferation.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(6):533-540.
109. Conley ME, Casanova JL: **Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing.** *Curr Opin Immunol* 2014, **30**:17-23.
110. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, Ravell J, Zhang Y, McElwee J, Nugent D, Coonrod EM, Durtschi JD, Augustine NH *et al*: **Identification of patients with RAG mutations previously diagnosed with common variable immunodeficiency disorders.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(2):119-124.
111. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K *et al*: **Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome-like immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(6):1672-1680 e1610.
112. Moens LN, Falk-Sorqvist E, Asplund AC, Bernatowska E, Smith CI, Nilsson M: **Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach.** *PLoS One* 2014, **9**(12):e114901.
113. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, Erichsen HC, Forbes LR, Gu S, Yuan B *et al*: **Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders.** *J Allergy Clin Immunol* 2017, **139**(1):232-245.



114. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, Kanapin A, Lunter G, Fiddy S, Allan C *et al*: **Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders.** *Nat Genet* 2015, **47**(7):717-726.
115. Itan Y, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiency candidate genes predicted by the human gene connectome.** *Front Immunol* 2015, **6**:142.
116. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarstrom L: **Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders - Future Directions.** *J Clin Immunol* 2016, **36 Suppl 1**:68-75.
117. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, Pedergrana V, Moens L, Picard C, Cobat A *et al*: **Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(4):957-969.
118. Woon ST, Ameratunga R: **Comprehensive genetic testing for primary immunodeficiency disorders in a tertiary hospital: 10-year experience in Auckland, New Zealand.** *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016, **12**:65.
119. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghoniaim A, Al-Saud B, Al-Dhekri H, Arnaout R, Al-Muhsen S, Ades N *et al*: **Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **137**(6):1780-1787.
120. Chou J, Ohsumi TK, Geha RS: **Use of whole exome and genome sequencing in the identification of genetic causes of primary immunodeficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, **12**(6):623-628.
121. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B *et al*: **Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **136**(5):1186-1205 e1181-1178.
122. Ramakrishnan KA, Pengelly RJ, Gao Y, Morgan M, Patel SV, Davies EG, Ennis S, Faust SN, Williams AP: **Precision Molecular Diagnosis Defines Specific Therapy in Combined Immunodeficiency with Megaloblastic Anemia Secondary to MTHFD1 Deficiency.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016, **4**(6):1160-1166 e1110.
123. Yu H, Zhang VW, Stray-Pedersen A, Hanson IC, Forbes LR, de la Morena MT, Chinn IK, Gorman E, Mendelsohn NJ, Pozos T *et al*: **Rapid molecular diagnostics of severe primary immunodeficiency determined by using targeted next-generation sequencing.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(4):1142-1151 e1142.
124. Nielsen OH, LaCasse EC: **How genetic testing can lead to targeted management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease.** *Genet Med* 2017, **19**(2):133-143.
125. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ: **Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome.** *Arch Dis Child* 1994, **70**(4):260-263.
126. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM: **The management of hemophilia in elderly patients.** *Clin Interv Aging* 2007, **2**(3):361-368.
127. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, Schultz KR, Buckley RH, Eapen M, Kamani NR, O'Reilly RJ *et al*: **Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **122**(6):1087-1096.



|                          |                |                |            |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|
| <b>AWMF-Register Nr.</b> | <b>112-001</b> | <b>Klasse:</b> | <b>S2k</b> |
|--------------------------|----------------|----------------|------------|

**Erstellungsdatum:**10/2017

**Überarbeitung von:** 2016/2017

**Nächste Überprüfung geplant:** 2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**