

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im  
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik  
für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

Revision: 002/23.12.2022  
Seite 1 von 5

## 1 Ziel / Zweck

Empfehlung eines rationalen Vorgehens bei der Diagnostik von Kindern mit rezidivierenden (bakteriellen) Infektionen und/oder Immundysregulation.

## 2 Geltungsbereich, Anwendungsbereich

Centrum für Chronische Immundefizienz, ZKJ, klinikübergreifend.

## 3 Einführung

Das variable Immundefektsyndrom (Common variable immunodeficiency, CVID) hat eine geschätzte Prävalenz von 1:25.000 und ist ein Antikörpermangelsyndrom, das mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und einem erhöhten Risiko für eine Immundysregulation (z.B. Lymphoproliferation, Autoimmunerkrankungen, granulomatöse Entzündungen, bei ca. 5% der Patienten ausschließlich Manifestation mit Immundysregulation) einhergeht. CVID ist ein Oberbegriff für genetisch heterogene Erkrankungen. Ein Teil der CVID-Erkrankungen wird monogenetisch vererbt. Bisher sind ca. 25 Gene identifiziert worden, die aber nur etwa 20% der CVID Erkrankungen erklären. Die Diagnosestellung erfolgt bei ca. 20% der Patienten im Kindesalter (jenseits des 2. Lebensjahres), der überwiegende Anteil manifestiert sich im jungen Erwachsenenalter.

Aus therapeutischer Sicht wichtig ist die Abgrenzung zum kombinierten Immundefekt (CID) und zu autoimmun-lymphoproliferativen Immundefekten (AL-PID), die bei jeder Neudiagnose und auch im Verlauf wiederholt vorgenommen werden muss. Während die wesentliche Therapie beim CVID die Antikörperersatztherapie ist, muss bei der CID und bei manchen AL-PID Erkrankungen über eine Knochenmarkstransplantation nachgedacht werden.

## 4 Klinik

### 1. Pathologische Infektanfälligkeit:

- vorwiegend bakterielle Infektionen (bekapselte Erreger!) des Respirationstraktes: rez. Otitis, Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie
- Rez. oder chronische Durchfälle durch Infektionen mit z.B. Giardia lamblia, Helicobacter pylori

### 2. Immundysregulation:

- Autoimmunerkrankungen (z.B. Immunthrombozytopenie, autoimmun-hämolytische Anämie, entzündliche Darmerkrankung, rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, Vitiligo, Ekzeme)
- Lymphoproliferation (z.B. Lymphadenopathie, Splenomegalie, Granulome, lymphoide Hyperplasie des Darmes)

### 3. Häufige Komplikation: chronische Lungenerkrankung, z.B. Bronchiektasien, interstitielle Lungenerkrankungen, Granulome

### 4. Erhöhtes Malignomrisiko: Lymphome, Karzinome des GIT

### 4.1 Definition/Diagnostische Kriterien

Aufgrund der für Prognose- und Therapieeinschätzung notwendigen Abgrenzung zu anderen Erkrankungen ist die Definition der CVID-Erkrankung komplex. Das ESID Register hat folgende Arbeitsdefinition für CVID erarbeitet (2018):

At least one of the following:

- increased susceptibility to infection
- autoimmune manifestations
- granulomatous disease
- unexplained polyclonal lymphoproliferation
- affected family member with antibody deficiency

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im  
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik  
für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

---

Revision: 002/23.12.2022  
Seite 2 von 5

AND

marked decrease of IgG and marked decrease of IgA with or without low IgM levels (measured at least twice;  
<2SD of the normal levels for their age);

AND

at least one of the following:

- poor antibody response to vaccines (and/or absent isohaemagglutinins); i.e. absence of protective levels despite vaccination where defined
- low switched memory B cells (<70% of age-related normal value)

AND

secondary causes of hypogammaglobulinaemia have been excluded (see separate list)

AND

diagnosis is established after the 4th year of life (but symptoms may be present before)

AND

no evidence of profound T-cell deficiency, defined as 2 out of the following (y=year of life):

- CD4 numbers/microliter: 2-6y <300, 6-12y <250, >12y <200
- % naive CD4: 2-6y <25%, 6-16y <20%, >16y <10%
- T cell proliferation absent

## 4.2 Diagnostik

### 1. Immunologische Basisdiagnostik

- Serum Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE)
- Blutbild mit Differenzierung (auf Absolutzahlen der Lymphozyten und Granulozyten achten)

cave: hierbei auf **altersentsprechende Normwerte** sowohl bei den Immunglobulinen als auch beim Blutbild (insbes. Lymphozyten) achten!

#### Außerdem:

- Diagnostik zur DD Hypogammaglobulinämie und Charakterisierung des CVID (z.B. bei Autoimmunphänomenen): Gesamtprotein, Albumin, LDH, GOT, GPT, Kreatinin, Harnsäure
- Urinstatus (Proteinurie?)

### 2. Weiterführende immunologische Diagnostik (in Abstimmung mit dem immunologischen Team!)

- Spezifische Antikörper, z.B. gegen Tetanus, Masern (= Proteinantigene)
  - Spezifische Antikörper gegen Pneumokokken sowie Isohämagglutinine (= Polysaccharidantigene) (3-5 ml EDTA, Blutbank, Vermerk: bitte Titerbestimmung der IgM Antikörper bei V.a. Immundefekt; ab dem Alter von 2-4 Jahren sinnvoll)
  - Ggf. erneute Antikörperbestimmung nach Booster-Impfung (z.B. nach Tetanus oder Pneumovax Impfung)
  - IgG Subklassen (ab dem Alter von 4 Jahren sinnvoll)
-

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im  
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik  
für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

---

Revision: 002/23.12.2022  
Seite 3 von 5

- Lymphozytensubpopulationen sowie Untersuchung der B-Zell Differenzierung
- Ggf. weitere Untersuchungen (z.B. zur Abgrenzung zu kombinierten Immundefekten)

### 3. Erregerdiagnostik

- je nach Infektion mikrobiologische Untersuchung, z.B. bei perforierter Otitis media, BAL, Hautabszeß etc.

### 4. Bildgebung

- je nach Klinik (z.B. rez. Bronchitiden/Pneumonien, Lymphadenopathie, Splenomegalie, chron. Diarrhoe): Röntgen-Thorax, Sonografie (Organomegalie? Lymphknoten? Darmverdickung?), CT-Thorax etc.

### 4.3 Therapie

- Bei Verdacht auf CVID muß ein Mitarbeiter der immunologischen Arbeitsgruppe informiert werden; Beratungsgespräch mit der Familie über Infektionsschutzmassnahmen inklusive einer individuellen Impfplanung, ggf. weitere funktionelle und ätiologische Untersuchungen (zelluläre Immunologie, Molekulargenetik), Familienberatung
- Erreger- und Resistenz- orientierte Infektionsprophylaxe und –therapie
- Immunglobulinsubstitutionsbehandlung i.v. oder s.c.
- ggf. die Behandlung von autoimmun- und/oder granulomatösen Erkrankungen
- regelmäßige Verlaufskontrollen

## 5 Unterstützung durch das CCI, Fachzentrum des Freiburg Zentrums für Seltene Erkrankungen

Das CCI unterstützt Sie gerne bei:

1. Diagnostik
2. Therapie

### Kontakt:

CCI Ambulanz  
Mathildenstr. 1  
79106 Freiburg  
Telefon: 0761 270-45240  
Fax: 0761 270-45990  
Mail. [henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de](mailto:henrike.ritterbusch@uniklinik-freiburg.de)

CCI Advanced Diagnostic Unit  
Breisacher Str. 115  
79106 Freiburg  
Telefon: +49 761 270-71010  
Fax: +49 761 270-9671070  
Mail. [cci.diagnostik@uniklinik-freiburg.de](mailto:cci.diagnostik@uniklinik-freiburg.de)

---

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im  
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik  
für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

---

Revision: 002/23.12.2022  
Seite 4 von 5

CCI Routinediagnostik

Telefon: +49 761 270-35390

Fax: +49 761 270-35390

Mail. ulrich.salzer@uniklinik-freiburg.de

## 6 Dokumentenlenkung:

	<b>Name und Datum</b>
<b>Erstellt:</b>	Prof. Dr. S. Ehl, Dr. J. Rohr
<b>Bearbeitet:</b>	Prof. Dr. S. Ehl
<b>Inhaltlich geprüft:</b>	Prof. Dr. S. Ehl
<b>Formal geprüft:</b>	Fabian Seiler
<b>Freigegeben:</b>	Prof. Dr. S. Ehl
<b>Gültig:</b>	23.12.2022

---

Herausgeber: Centrum für Chronische Immundefizienz – B-Zentrum im  
Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen (FZSE)  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department) - Klinik  
für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)

Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst

---

## **Anlage**

### **Ursachen einer Hypogammaglobulinämie**

#### Proteinverlust

Schwere Diarrhoe, nephrotisches Syndrom, Lymphangiektasie, Sepsis, Verbrennungen etc.

#### Drug induced

Anti-malarial agents  
Captopril  
Carbamezepine  
Glucocorticoids  
Fenclofenac  
Gold salts  
Penicillamine  
Phenytoin  
Sulphasalazine

#### Genetic disorders

(Severe) combined immunodeficiency  
Ataxia telangiectasia  
Hyper IgM immunodeficiency  
Transcobalamin II deficiency and hypogammaglobulinemia  
X-linked agammaglobulinemia  
X-linked lymphoproliferative disorder (EBV associated)

Some metabolic disorders

#### Chromosomal anomalies

Chromosome 18q-syndrome  
Monosomy 22  
Trisomy 8  
Trisomy 21

#### Infectious diseases

HIV  
Congenital rubella  
Congenital infection with CMV  
Congenital infection with toxoplasma gondii  
Epstein-Barr virus

#### Malignancy

Chronic lymphocytic leukemia  
Immunodeficiency with thymoma  
Non-Hodgkin lymphoma  
B cell malignancy  
Systemic disorders

---