

19. Interdisziplinäres Kinderimmunologisches Arbeitstreffen (KIAT) und 8. Meeting (Herbsttagung) des Arbeitskreises „Pädiatrische Immunologie“ der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Ulrich Sack, Stephan Borte und Michael Borte

Am 30.10.2015 fand in Leipzig das mittlerweile 19. Interdisziplinäre Kinderimmunologische Arbeitstreffen statt, welches gleichzeitig die Herbsttagung des Arbeitskreises „Pädiatrische Immunologie“ der DGfI ist. Getragen wird die Veranstaltung durch die Initiative für das rheumakranke Kind e.V. und die Gesellschaft zur Förderung der Immundiagnostik e.V.

Prof. Michael Borte, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Direktor des ImmunDefektCentrums Leipzig (IDCL) am Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, begrüßte gemeinsam mit Prof. Ulrich Sack vom Institut für Klinische Immunologie der Universität Leipzig die Teilnehmer. Anhand der ständig steigenden Entwicklung der Patientenzahlen seit 2010 im Rahmen der §116b-Ambulanz zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit seltenen immunologischen Erkrankungen am ImmunDefektCentrum Leipzig, welches mittlerweile das größte in Mitteldeutschland ist, zeigte er die Notwendigkeit enger Kooperationen im Rahmen der speziellen Immundiagnostik und genetischen Diagnostik auf. Es war aus seiner Sicht überraschend, dass bei 11% der von Hausärzten zur Immundiagnostik überwiesenen Erwachsenen seltene immunologische Erkrankungen diagnostiziert werden konnten, u. a. auch ein CINCA-Syndrom bei einem 48-Jährigen.

Prof. Ulrich Sack, unmittelbar vom IFCC-Zytometriekurs aus Athen zurückgekehrt, stellte neueste Erkenntnisse zum durchflusszytometrischen Immundefektscreening vor. Die Multiparameteranalytik führt dabei zu neuen Möglichkeiten und wirft gleichzeitig neue Fragen auf durch jetzt identifizierte Subpopulationen, deren Funktionen noch nicht bekannt sind. Zugleich eröffnen sich für die funktionellen Untersuchungen von Lymphozyten aber Optionen, die den Signal-Rausch-Abstand verbessern und sehr spezifische Aussagen zulassen.

Frau **Prof. Ulrike Köhl** aus Hannover stellte u. a. ihre Untersuchungen zu Normalwerten durchflusszytometrischer Daten bei Kindern dar. Dies wendete sie auf die Rekonstitution der Lymphozyten nach Stammzelltransplantation an und zeigte, dass die Anwendung dieser Normalwerte für die Bewertung der Erholung transplantierte Patienten prognostische Aussagen zulässt. Dies ist nicht nur für Lymphozyten, sondern auch für pDC und mDC relevant (Elze et al. BMT 2015). Eine zentrale Herausforderung stellt dabei die CMV-Infektion bzw. –Reaktivierung dar. Wichtig ist hier die Verwendung von Peptidpools (Borchers et al. PlosOne 2012).

Prof. Manfred Herold aus Innsbruck fokussierte in seinem Vortrag auf die Betreuung rheumakrankter Kinder in der Praxis eines internistischen Rheumatologen. Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis oder mit anderen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (z. B. mit einem SLE) wechseln als Jugendliche/junge Erwachsene in die internistische Betreuung und werden dort weiter betreut. Diese Transition stellt eine erhebliche Herausforderung sowohl für die Kinderrheumatologen als auch für die internistischen Rheumatologen dar. Manfred Herold stellte dabei das Innsbrucker Transitionsmodell vor, welches sich nur wenig von dem Modell unterscheidet, welches von der deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie propagiert wird. Beispielhaft wurden auch autoinflammatorische Erkrankungen und der Fall eines neonatalen Lupus dargestellt. Sein Vortrag und die Diskussion zeigten, dass es Unterschiede zwischen Österreich und Deutschland bei der Möglichkeit zur Verordnung nicht für das Kindesalter zugelassener Biologika gibt, was in Österreich weitaus großzügiger gehandhabt werden kann. Abschließend zeigte er an einem ausgewählten Fall, wie irreführend DFS70-Antikörper sein können. Diese werden besonders

häufig bei Kindern gefunden, sind aber, wenn nur isoliert auftretend, oft ein Ausschlusskriterium für Autoimmunkrankheiten.

Der darauf folgende Vortrag von **PD Tilmann Kallinich** aus der Charite-Kinderklinik in Berlin beginnt mit einer sehr hilfreichen Übersicht zu den autoinflammatorischen Erkrankungen, die unter <http://www.nomidalliance.org> herunter geladen werden kann. Er stellt die unterschiedlichen Erbgänge für das familiäre Mittelmeerfieber (FMF) dar, bei der auch Carrier symptomatisch werden können (Franci et al. Immunity 2011). Zentraler Punkt ist dabei die Inflammasom-Aktivierung. Häufig liegen gain-of-function-Mutationen zu Grunde, und IL-1 ist pathogenetisch essentiell. Zwischen einer Erkrankung ohne bekannte Mutation bis hin zu gesunden homozygoten sind alle Genotyp-Phänotyp-Kopplungen bekannt. Anhand von Cryopyrin-assoziierten Fiebersyndromen wird die Relevanz von Mosaiken herausgearbeitet (Tanaka et al. Blood 2012). Bei SAVI (Liu et al. NEJM 2014) ist dies zum Beispiel höchst relevant.

PD Dr. Karsten Conrad von der TU Dresden gab danach einen Überblick über Besonderheiten der Autoimmundiagnostik mit dem Fokus auf methodische Aspekte der Autoantikörper-Analytik und Probleme in der Beurteilung der Autoantikörper-Befunde. Nur wenige Antikörper, z. B. Endomysium- und einige neuroendokrinologische Rezeptorantikörper, weisen gleichzeitig eine hohe diagnostische Spezifität und Sensitivität auf. Probleme in der Analytik und Befundung sind u. a. bedingt durch die Heterogenität der Autoantikörper in Bezug auf Epitop-Spezifität sowie zahlreiche Einflussfaktoren und Störgrößen. Die Diagnosestrategie, die eingesetzten Assays sowie Plausibilitätskontrollen zum Erkennen vermutlich falsch positiver oder falsch negativer Befunde sind entscheidend für ein korrekte Befundung. Dies ist besonders relevant für eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und die Diagnostik von atypisch verlaufenden Autoimmunerkrankungen.

Dr. Stephan Borte vom ImmunDefektCentrum Leipzig am Klinikum St. Georg und **Dr. Hagen Graf Einsiedel** von der Selbstständigen Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie am Universitätsklinikum Leipzig präsentierten den klinischen Verlauf einer 17jährigen Patientin mit einem Nijmegen Breakage-Syndrom (NBS). Stephan Borte erläuterte die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen. Hier ist hauptsächlich der DNA-Reparaturmechanismus gestört. Er zeigte dabei auch die Möglichkeit, diese Erkrankung bereits in einem kombinierten TREC- und KREC-Screening in der Neonatalperiode zu diagnostizieren. Ausführlich wurde der molekulare Mechanismus des NBS (Reina-San-Martin et al. PNAS 2005; van der Burg et al. Front Immunol 2015) beschrieben. Neben der Betreuung der Patienten ist insbesondere auch die Beratung der heterozygoten Carrier erforderlich. Wesentlich für die Diagnose ist insbesondere das maligne Erkrankungsrisiko (Chrzanowska et al. Orphanet J Rare Dis 2012), z.B. 1000fach erhöht für Lymphome. Hagen Graf Einsiedel erläuterte ausführlich den weiteren Krankheitsverlauf bei der betroffenen und gemeinsam betreuten Patientin und die günstige Wirkung einer Vortherapie mit Rituximab. Er wies darauf hin, dass insbesondere die Zytostatika-Therapie bei diesen Patienten schwierig ist, da durch den Defekt massive Komplikationen möglich sind.

Zum Abschluss stellten 3 Kolleginnen aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum St. Georg in Leipzig interessante relevante Fälle vor:

Dr. Maria Fasshauer präsentierte den Fall eines CIAS1-assoziierten autoinflammatorischen Syndroms (CINCA-Syndrom), wo die Erstdiagnose überraschender Weise erst im Alter von 48 Jahren erfolgte. Diese Krankheitsgruppe ist sehr variabel und kann mit den verschiedensten Symptomen einhergehen. Therapeutisch ist vor allem der Einsatz von IL1-Inhibitoren indiziert.

Die Immundefektarthritis war das Thema des Beitrages von **Elisabeth Braun**. Sie stellte einen Fall eines vierjährigen Mädchens mit anhaltenden Knieschmerzen vor. Anamnestisch fielen chronische Bronchitiden auf. Bei der Untersuchung fanden sich neben der körperlichen Beeinträchtigung ein

Immunglobulin G- und A-Mangel und auch ein zellulärer Befund mit B-Zellreifungsstörung, der zur Diagnose eines Variablen Immundefektsyndromes (CVID) führte. Unter IgG-Substitution stiegen die Spiegel an, am besten unter s.c.-Gabe. Da sich jedoch die Arthritis verschlechterte, war eine zusätzliche Methotrexat-Therapie erforderlich, die zeitnah zu einer deutlichen Besserung führte. Diese Therapie konnte später nach einer eingetretenen Remission abgesetzt werden. Die genetische Untersuchung dieser Patientin ergab interessanterweise den Hinweis auf eine BANK1-Mutation.

Frau **Dr. Bettina Schulz** stellte einen Patienten mit akutem Nierenversagen bei Schoenlein-Henoch-Nephritis vor. Anhand der Laborwerte wurde der klinische Verlauf des Patienten dargestellt. Durch individuelle Ernährungsgewohnheiten des Patienten (Übergewicht, metabolisches Syndrom) stellten sich zusätzliche Schwierigkeiten heraus (Anstieg des Harnstoffspiegels), was zu Schwierigkeiten bei der Therapiefindung führte. Die endgültige Diagnose einer typischen IgA-Schoenlein-Henoch-Nephritis konnte bioptisch gestellt werden. Daraufhin erfolgte studienprotollgerecht die gezielte Therapie.

Es gab in diesem Jahr sehr lebhafte Diskussionen, was sich die Organisatoren für diese Arbeitstreffen auch immer erwünschen.

Das 20. Interdisziplinäre Kinderimmunologische Arbeitstreffen wird gemeinsam mit dem 10. Meeting (Herbsttagung) des Arbeitskreises „Pädiatrische Immunologie“ der DGfI am 21. Oktober 2016, wieder in der Villa Ida der Medienstiftung der Sparkasse in Leipzig stattfinden.