

Aus der Kinderklinik und Poliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. D. Reinhardt

Primäre Immundefekte.
Retrospektive Analyse von 4831 Patienten mit pathologischer
Infektionsanfälligkeit und 855 Patienten mit primärem Immundefekt
eines einzelnen Zentrums unter besonderer Berücksichtigung von
Knochenmarktransplantationen.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rolf Kammermeier
aus
Landshut
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. B. H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Bogner

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.2003

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Einführung	1
3.	Material und Methoden.....	7
4.	Ergebnisse.....	15
	4.1. Einzelaufstellung nach WHO-Tabellen	15
	4.2. Zusammenfassende Tabellen und Graphiken.....	21
	4.3. Vergleichstabellen mit anderen Ländern.....	28
	4.4. Knochenmarktransplantationen.....	30
5.	Diskussion.....	34
6.	Zusammenfassung	38
7.	Literaturverzeichnis	39
	Lebenslauf	45

1. Einleitung

Die primären Immundefekte sind seltene Erkrankungen. Deshalb wurden in zahlreichen Ländern nationale Register eingerichtet, die über die Häufigkeit einzelner Diagnosen Auskunft geben und Vergleichsmöglichkeiten schaffen. Außerdem werden Daten über die vermehrte Entstehung von malignen Erkrankungen bei primären Immundefekten und das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen gesammelt.

In Deutschland gibt es kein nationales Register.

In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob die Daten von primären Immundefekten eines einzelnen pädiatrisch immunologischen Labors mit denen von nationalen Registern vergleichbar sind und wodurch sie sich unterscheiden.

Es wurden die Akten der Jahre 1970 bis 1995 von Patienten mit gesteigerter Infektionsanfälligkeit retrospektiv analysiert, wieviele den primären Immundefekten zugeordnet werden können und wo sie einzuordnen sind.

Als Schema dient die WHO-Klassifikation von 1995. (46)

Eine gesonderte Untersuchung gilt den Patienten mit Knochenmarktransplantationen.

2. Einführung

Das Immunsystem des Menschen besteht aus einer Vielzahl zellulärer und humoraler Komponenten.

Hauptsächliche Ursprungsorte sind Thymus, Milz und Lymphknoten, aber auch Knochenmark, Darm und Bronchialtrakt sind involviert.

Zu dem angeborenen unspezifischen System mit Komplementsystem und phagozytierenden Zellen entwickelt der Organismus durch Auseinandersetzung mit der Umwelt spezifische Abwehrzellen wie T- und B-Lymphozyten mit ihren Substraten. Ein komplizierter Stufenplan mit mehreren Zwischenschritten muss perfekt funktionieren, um eine Infektion erfolgreich abzuwehren. Fehler im Immunsystem heißen Immundefekte.

Ein primärer Immundefekt liegt vor, wenn er angeboren, d.h. genetisch bedingt ist (5, 20, 60). Die Definition eines primären Immundefekts wird nach Empfehlung der WHO nicht auf die quantitativen oder funktionellen, partiellen oder totalen Ausfälle im T- oder B-Lymphozytensystem beschränkt, sondern umfasst auch die unspezifischen Abwehrsysteme mit ihren Defekten, so die Granulozyten, Monozyten und Makrophagen und das Komplementsystem.

Um einen sekundären Immundefekt handelt es sich, wenn er erworben ist.

Dies kann durch eine Infektionskrankheit, maligne Erkrankung, Stoffwechselerkrankung oder Unterernährung verursacht sein (s. Tab 1).

- I. Premature and newborn infant*
- II. Acquired immunodeficiency syndrome*
- III. Hereditary diseases*
 - A. Chromosomal abnormalities
 - B. Chromosome instability syndromes
 - C. Enzyme deficiencies
 - D. Hemoglobinopathies
 - E. Myotonic dystrophy
 - F. Congenital asplenia
 - G. Skeletal dysplasias
- IV. Specific organ system dysfunction*
 - A. Diabetes mellitus
 - B. Protein-losing enteropathy
 - C. Nephrotic syndrome
 - D. Uremia
- V. Nutritional deficiency*
 - A. Protein-calorie malnutrition
 - B. Iron deficiency
 - C. Vitamin A deficiency
- VI. Immunosuppressive agents*
 - A. Radiation
 - B. Antibodies
 - C. Glucocorticosteroids
 - D. Cyclosporine
 - E. Cytotoxic drugs
 - F. Anti-convulsant drugs
- VII. Infectious diseases*
 - A. Bacterial infection
 - B. Fungal infection
 - C. Viral infection
 - D. Parasitic infection
- VIII. Infiltrative and hematologic diseases*
 - A. Histiocytosis
 - B. Sarcoidosis
 - C. Lymphoid malignancy
 - D. Leukemia
 - E. Hodgkin's disease
 - F. Lymphoproliferative disease
 - G. Agranulocytosis and aplastic anemia
- IX. Surgery and trauma*
 - A. Burns
 - B. Splenectomy
 - C. Head injury

Tab.1: Die sekundären Immundefekte. (51)

Anmerkung: Überschneidung bei hereditären Erkrankungen mit primären Immundefekten

Am bekanntesten ist das „acquired immuno deficiency syndrome“ (AIDS) hervorgerufen durch das HI (human immunodeficiency) -Virus.

Sekundäre Immundefekte sind häufiger als primäre.

Die Verdachtsdiagnose eines primären Immundefekts (6) sollte gestellt werden, wenn

1. eine pathologisch gesteigerte Infektionsanfälligkeit vorliegt,
2. Infektionskrankheiten kompliziert verlaufen oder Impfkomplicationen eingetreten sind, wie z.B. BCGitis nach BCG-Impfung,
3. Rezidive mit gleichem Erreger aufgetreten sind, dabei oft Therapieresistenz besteht oder ein foudroyanter Verlauf ohne erkennbare Abwehr,
4. ein polytopter Befall, z.B. der Atemwege, der Haut, des Gastrointestinaltraktes mit nachfolgender Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis vorliegt.
5. ein besonders ungewöhnlicher, meist opportunistisch pathogener Erreger festgestellt wird, wie z.B. Pneumocystis carinii oder ein Pilz.

Aus der Anamnese der Familie ergeben sich oft Hinweise auf eine Erbllichkeit des Leidens, z.B. bei unklaren Todesfällen.

Auch das Alter des Patienten kann Hinweise auf das Vorliegen eines Immundefektes geben. Die Infektionsanfälligkeit kann bald nach der Geburt oder nach Abklingen der diaplacental übertragenen Immunität nach etwa 6 Monaten oder in selteneren Fällen in der Adoleszenz oder gar erst im 2. und 3. Lebensjahrzehnt auffällig geworden sein (z.B. bei variablen Immundefekten).

Ergibt sich aus der Anamnese der Verdacht eines primären Immundefekts, sollte baldmöglich eine systematische Diagnostik folgen:

Neben einer umfassenden klinischen und orientierenden allgemeinen Laboruntersuchung treten immunologische Untersuchungen in den Vordergrund.

Einem immunologischen Screening folgen je nach Befund weiterführende Untersuchungen bis hin zu molekulargenetischen und molekularbiologischen Untersuchungen.

In den letzten Jahren hat sich die molekulargenetische Erforschung der primären Immundefekte rasch entwickelt.

Vor zehn Jahren kannte man nur für wenige Immundefekte die verantwortlichen Gene. Im Jahre 1999 wurde berichtet, dass für 70 Immundefekte der entsprechende Genort lokalisiert werden konnte. (42)

Den Stufenplan für die immunologischen Untersuchungen zeigt Tab. 2.

Screeninguntersuchungen	weiterführende Untersuchungen I	weiterführende Untersuchungen II
B-Zelldefekt <ul style="list-style-type: none"> • IgG, IgA, IgM • Isoagglutinine • Impfantikörpertiter gegen Polysaccharide (z. B. Pneumokokken) und Proteine (z. B. Diphtherie, Tetanus) • B-Zellzahl (Durchflußzytometrie) 	<ul style="list-style-type: none"> • IgD, IgE • IgG-Subklassen • IgG-subklassenspezifische Antikörper (z. B. IgG2-Polysaccharidantikörper) • Antikörperbildung nach Erstimpfung (Totimpfstoffe) • In-vitro-Stimulierbarkeit von B-Zellen mit Mitogenen (z. B. PWM, SAC) • Immunelektrophorese nur bei Suche nach Paraproteinen (monoklonale Gammopathien) 	<ul style="list-style-type: none"> • Durchflußzytometrie: spezielle B-Zellsubpopulationen (Vorläuferzellen aus Blut und Knochenmark) • Verteilung von Immunglobulin-Kappa- und Lambda-Ketten • Bestimmung von Immunglobulin-Schwere-Ketten • In-vitro-Immunglobulinsynthese (mit Pokeweed-Mitogen in sog. Kokulturen mit B- und T-Zellen unterschiedlicher Spender) • terminale B-Zellreifung • antikörperabhängige Zytotoxizität • Biopsie, Histologie: z. B. Knochenmark, Lymphknoten, Dünndarm • Molekulargenetik
T-Zelldefekt <ul style="list-style-type: none"> • durchflußzytometrische Bestimmung der T-Zellpopulationen (CD3, CD4, CD8 u. a.) • Hauttests vom verzögerten Typ (z. B. Multitest Merieux, ab dem 2. Lebensjahr) 	<ul style="list-style-type: none"> • In-vitro-Stimulation der T-Zellen (mit Mitogenen und Antigenen) • gemischte Lymphozytenkultur (MLC) • HLA-Bestimmung • Lymphozytotoxizität • Bestimmung des CD40-Liganden (X-chromosomales Hyper-IgM-Syndrom) 	<ul style="list-style-type: none"> • In-vitro-Produktion von Lymphokinen • IL-2-Rezeptor-γ-Kette (bei X-chromosomalem SCID) • weiterführende durchflußzytometrische Bestimmung von Subpopulationen der T-Zellreifung • molekularbiologische Untersuchungen der Schritte der T-Zellaktivierung und -funktion (T-Zellrezeptor, Signaltransduktion, Aktivierung der Transkription, Genexpression) • Thymusbiopsie (sehr ausgewählte Indikationen) • Hautbiopsie (bei V.a. Graft-versus-host-Reaktion) • Lymphknotenbiopsie: Histologie der T-Zellareale • Zytokindiagnostik
natürliche Killerzellen (NK-Zellen) <ul style="list-style-type: none"> • durchflußzytometrische Bestimmung der NK-Zellzahl (CD16) 	<ul style="list-style-type: none"> • In-vitro-Zytotoxizität gegen Tumorzelllinien 	<ul style="list-style-type: none"> • NK-Zellaktivität unter dem Einfluß von Zytokinen (z. B. IL-2, Interferon-α und -γ)
Monozyten/Makrophagen <ul style="list-style-type: none"> • durchflußzytometrische Bestimmung • Morphologie im Ausstrich 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektorfunktionen wie bei Granulozyten (s. dort) 	<ul style="list-style-type: none"> • Antigenprozessierung und Antigenpräsentation • sekretorische Funktionen (z. B. IL-1-Produktion)
Granulozyten <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Absolutwerte im Blut • Knochenmark bei Neutropenie • Autoantikörpersuche bei Neutropenie • Morphologie im Ausstrich (z. B. Riesengranula bei Chédiak-Higashi-Syndrom) • bei V.a. Funktionsstörung (z. B. chronische Granulomatose): NBT-Test und durchflußzytometrischer Dihydro-rhodamintest (DHR-Test) • Myeloperoxidasefärbung der Granulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • koloniebildende Untersuchungen mit Knochenmark und Blut • weiterführende Funktionsuntersuchungen: Chemotaxis, Migration • weiterführende Untersuchung bei V.a. chronische Granulomatose: O₂-Produktion • CD18-Bestimmung bei V.a. Leukozytenadhäsionsdefekt • G6PD-Bestimmung in Granulozyten 	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung auf spezifische (sekundäre) Granula • Untersuchung der Aktinpolymerisation • molekulargenetische Untersuchung der Proteindefekte bei der chronischen Granulomatose (Membran- und zytosolische Proteine)
Komplementsystem <ul style="list-style-type: none"> • CH50 (totale funktionelle Aktivität des klassischen Wegs mit kommerziellem Testkit) • APH50 (alternativer Weg) 	<ul style="list-style-type: none"> • wenn primärer Komplementdefekt wahrscheinlich: Einzelkomponenten und Regulatoren • wenn sekundärer Mangel durch Aktivierung wahrscheinlich: Analyse der Aktivierungsprodukte und Analyse von Autoantikörpern (C3-NEF, Autoanti-C1-INH) 	<ul style="list-style-type: none"> • molekularbiologische und -genetische Analysen bei angeborenen Einzelkomponentendefekten

Tab. 2: Stufendiagnostische Laboruntersuchungen bei gesteigerter Infektionsanfälligkeit. (6)

Zu bedenken ist, dass wegen der netzartigen Verbindungen der verschiedenen Immunsysteme untereinander fast nie ein Abwehrsystem allein betroffen ist.

Eine Gesamtdarstellung der Immunantwort zeigt Abb.1:

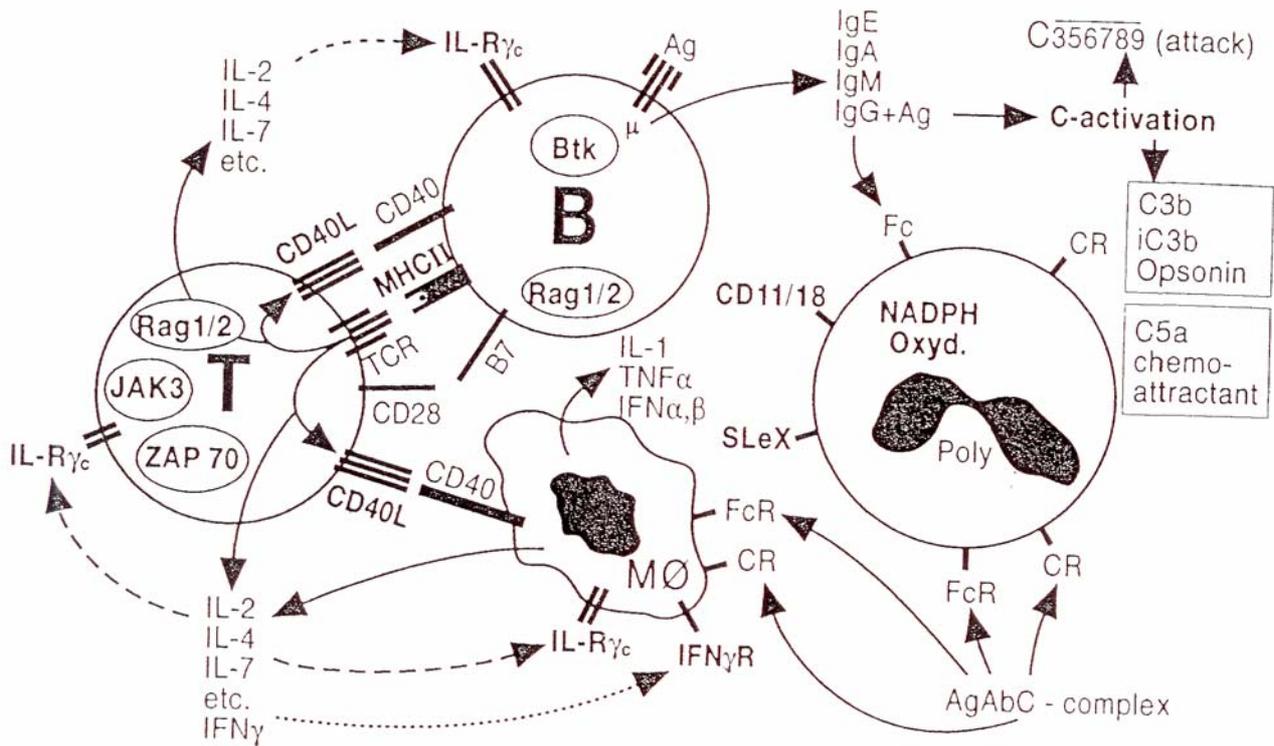


Abb.1: Vereinfachte Darstellung der netzartigen Verbindungen der verschiedenen Immunsysteme. (42)

Eine Sonderstellung in der Diagnostik nimmt die pränatale Untersuchung bei familiärer Disposition ein. Amniocentese, Chorionzottenbiopsie und Fetoskopie (hauptsächlich zur Blutentnahme) sind bei einer inzwischen beträchtlichen Reihe von Krankheiten möglich, um Geschlechtsbestimmung bei x-chromosomal vererbten Krankheiten, Enzymbestimmung bei Enzymdefekten oder das defekte Gen direkt oder indirekt zu bestimmen. (5, 46)

Eine frühzeitige Diagnosestellung bei primären Immundefekten ist klinisch von besonderer Bedeutung, um einen komplizierten und oft schnell tödlichen Verlauf zu verhindern. Aber auch eine exakte Diagnose ist wesentlich, d. h. die Zuteilung eines Krankheitsbildes zu einem oder mehreren defekten Systemen, da neben Infektionsverhütung und Prognose auch die Therapie sehr unterschiedlich ist. (5)

Kurz die wichtigsten Therapieformen:

1. Gabe von Antibiotika in hohen Dosen, möglichst nach Austestung der Keime.
2. Langfristige Immunglobulinsubstitution früher i.m., seit einigen Jahren i.v. Dadurch können fast normale Blutspiegel bei bekannten Antikörperdefekten erreicht werden. Da die Präparate aus einem Plasmapool gewonnen werden, gab es vereinzelt Hepatitis C Übertragungen. (59)
3. Enzymsubstitution bei Enzymdefekten.
4. Bei einigen Erkrankungen kann nur eine Knochenmarktransplantation den baldigen Tod verhindern. Die Indikation und der Erfolg konnten erweitert werden durch die Auswahl von HLA-inkompatiblen Spendern.
5. Gentherapie und Stammzelltherapie zeigen erste Erfolge.

3. Material und Methode

Es wurden die Krankenblätter des Infektionsimmunologischen Labors der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München retrospektiv analysiert, ob ein primärer Immundefekt (PID) vorgelegen hat. Das Labor betreut überwiesene Patienten aus dem angrenzenden In- und Ausland. Es wurden aber auch Laboruntersuchungen an zugeschicktem Material vorgenommen.

Aus den Jahren 1970 bis 1995 stammen 4831 Krankenblätter.

Es gestaltete sich oft schwierig, die Diagnose auf Grund der Krankenblätter zu stellen. Oft mussten Befundberichte aus der eigenen oder anderen Kliniken, Überweisungs- und Entlassungsbriefe weiterhelfen. Auch Briefwechsel zum weiteren Verlauf der Erkrankung gaben wertvolle Unterstützung. Trotz vieler Telefonate und Besprechungen konnte nicht bei allen Patienten eine gesicherte Diagnose gefunden werden. Ein weiterer Grund liegt darin, dass für eine große Zahl primärer Immundefekte im Verlauf der letzten 30-40 Jahre erst der zugrundeliegende Defekt charakterisiert werden konnte. Noch heute gibt es derzeit nicht klassifizierbare Immundefekte.

Bei den meisten Patienten handelt es sich um sekundäre Immundefekte, wie AIDS, Leukämie oder Autoimmunerkrankungen. (s. Tab. 1)

Bei einigen Patienten konnte keine Diagnose gestellt werden oder es fanden sich infektionsimmunologische Normalbefunde, d. h. ein Immundefekt war auszuschließen.

Alle Patienten ohne primären Immundefekt werden in dieser Arbeit nicht weiter berücksichtigt.

Bei den verbliebenen Patienten ist nun zu unterscheiden, ob die Diagnose eines primären Immundefekts gesichert ist oder nicht.

Die neueste Forderung, nur dann von einem gesicherten primären Immundefekt zu sprechen, wenn der entsprechende Gendefekt nachgewiesen worden ist, kann für die meisten Patienten aus der Vergangenheit nicht gelten. (12)

Es gelten die 3 Hauptkriterien des gesicherten primären Immundefekts (46),

1. dass er angeboren ist,
2. dass die pathologisch gesteigerte Infektionsanfälligkeit vorliegt und
3. labortechnisch ein qualitativer oder quantitativer Immundefekt nachgewiesen wird.

Werden die Kriterien nicht alle erfüllt, lautet die Diagnose „V.a.“.

Weiterhin muss noch eine Unterteilung der gesicherten Diagnosen in klassifizierbar und nicht klassifizierbar vorgenommen werden.

Als Gerüst für die Anordnung der Diagnosen dient die WHO-Klassifikation von 1995. (46)

WHO-Klassifikationen für PID gibt es seit 1971. Sie wurden 1974, 1983, 1986, 1989 und 1992 überarbeitet und nach dem jeweiligen Wissensstand erweitert.

Die WHO-Klassifikation von 1995 umfasst etwa 90 Einzeldiagnosen.

Die entsprechenden Tabellen werden im Folgenden in Originalsprache abgedruckt.

Table 3: Combined Immunodeficiencies

Designation	Serum Ig	Circulating B cells	Circulating T cells	Presumed Pathogenesis	Inheritance	Associated features
1. Severe combined immunodeficiency (SCID):						
(a) X-linked	Decreased	Normal or increased	Markedly decreased	Mutations in γ chain of IL2,4,7,9,15 receptors	XL	
(b) Autosomal recessive	Decreased	Markedly decreased or normal	Markedly decreased	Maturation defect of both T and B cells	AR	
2. Adenosine deaminase (ADA) deficiency						
	Decreased	Progressive decrease	Progressive decrease	T-cell and B-cell defects from toxic metabolites (e.g. dATP S-adenosyl homocysteine) due to enzyme deficiency	AR	Cartilage abnormalities
3. Purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency						
	Normal or decreased	Normal	Progressive decrease	T-cell defect from toxic metabolites (e.g. dGTP) due to enzyme deficiency	AR	Autoimmune haemolytic anaemia; neurological symptoms
4. MHC class II deficiency						
	Normal or decreased	Normal	Normal, decreased CD4 numbers	Mutation in transcription factors (CIITA or RFX-5 genes) for MHC class II molecules	AR	Failure to thrive protracted diarrhoea
5. Reticular dysgenesis						
	Decreased (maternal)	Markedly decreased	Markedly decreased	Defective maturation of T and B cells and myeloid cells (stem cell defect)	AR	Granulocytopenia and thrombocytopenia
6. CD3 γ or CD3 ϵ deficiency						
	Normal	Normal	Normal	Defective transcription of CD3 γ or CD3 ϵ chain	AR	
7. CD8 deficiency						
	Normal	Normal	Decreased CD8, normal CD4 numbers	Mutations in Zap-70 kinase gene	AR	

Table 4: Predominantly antibody deficiencies

Associated designation	Serum Ig	Circulating B cells	Presumed Pathogenesis	Inheritance	Associated features
1. X-linked agammaglobulinaemia	All isotypes decreased	Profoundly decreased	Mutations in <i>btk</i> gene	XL	-
2. Hyper IgM syndrome (a) X-linked	IgM and IgD increased or normal other isotypes decreased	IgM and IgD bearing cells present others absent	Mutations in CD40 ligand gene	XL	Neutropenia Thrombocytopenia. Haemolytic anaemia Opportunistic infections
(b) other	"	"	Unknown isotope switch defect	AR, unknown	"
3. Ig heavy-chain gene deletions	IgG1 or IgG2, IgG4 absent and in some cases IgE and IgA2absent	Normal	Chromosomal deletion at 14q32	AR	-
4. X Chain deficiency mutations at AR	Ig(K) decreased: antibody response normal or decreased	Normal or decreased κ -bearing cells	Point mutations at chromosome 2p11 in some patients	AR	-
5. Selective deficiency of IgG subclasses with or without IgA deficiency	Decrease in one or more IgG isotypes	Normal or immature	Defects of isotype differentiation	Unknown	-
6. Antibody deficiency with normal Ig's	Normal	Normal	Unknown	Unknown	-
7. Common variable immunodeficiency	Various decreases of multiple isotypes	Normal or immature or decreased	Variable; undetermined	Varied: AR, AD, or unknown	See text section 9.3.
8. IgA deficiency	IgA1 and IgA2 decreased	Normal or immature	Failure of terminal differentiation in IgA+ B cells	Various: AR, unknown	Autoimmune and allergic disorders
9. Transient hypogammaglobulinaemia of infancy	IgG and IgA decreased	Normal	Differentiation defect: delayed maturation of helper function	Unknown	Frequent in families with other IDs

Table 5: Other well-defined immunodeficiency syndromes

Designation	Serum Ig and antibodies	Circulating B cells	Circulating T cells	Genetic defect	Inheritance	Associated features
1. Wiskott-Aldrich syndrome	Decreased IgM: antibody to polysaccharides particularly decreased; often increased IgA and IgE	Normal	Progressive decrease	Mutations in WASP gene; cytoskeletal defect affecting haematopoietic stem cell derivatives	XL	Thrombocytopenia; small defective platelets; eczema; lymphomas; autoimmune disease
2. Ataxia-telangiectasia	Often decreased IgA, IgE and IgG subclasses; increased IgM monomers; antibodies variably decreased	Normal	Decreased	Mutation in A-T gene (<i>ATM</i>); disorder of cell cycle checkpoint pathway leading to chromosomal instability	AR	Ataxia; telangiectasia; increased alpha fetoprotein; lymphoreticular and other malignancies; increased X-ray sensitivity
3. DiGeorge anomaly	Normal or decreased	Normal	Decreased or normal	Contiguous gene defect in 90% affecting thymic development	De novo defect or AD	Hypoparathyroidism; conotruncal malformation; abnormal facies; partial monosomy of 22q11-pter or 10p in some patients

Table 6: Complement deficiencies

Deficiency	Inheritance	Chromosomal location	Chromosomal symptom
C1q	AR	1	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infection
C1r*	AR	12	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infection
C4	AR	6	SLE-like syndrome, rheumatoid disease, infection
C2**	AR	6	SLE-like syndrome, vasculitis, polymyositis
C3	AR	19	Recurrent pyogenic infections
C5	AR	9	Neisserial infection, SLE
C6	AR	5	Neisserial infection, SLE
C7	AR	5	Neisserial infection, SLE, vasculitis
C8 α ***	AR	1	Neisserial infection, SLE
C8 β	AR	1	Neisserial infection, SLE
C9	AR	5	Neisserial infection
C1 inhibitor	AD	11	Hereditary angioedema
Factor I	AR	4	Recurrent pyogenic infections
Factor H	AR	1	Recurrent pyogenic infections
Factor D	AR	?	Neisserial infection
Properdin	XL	X	Neisserial infection

* C1r deficiency in most cases is associated with C1s deficiency. The gene for C1s also maps to chromosome 12 p ter.

** C2 deficiency is in linkage disequilibrium with HLA-A25, B18 and -DR2 and complotype, SO42 [slow variant of Factor B, absent C2, type 4 C4A, type 2 C4B].

***C8 α deficiency is always associated with C8 γ deficiency. The gene encoding C8 γ maps to chromosome 9 and is normal but C8 γ covalently binds to C8 α .

Table 7: Defects of phagocytic function

Disease	Affected cells	Functional defects	Inheritance	Features
Chronic granulomatous disease (a) X-linked CGD (deficiency of 91kD binding chain of cytochrome b)	N + M	Killing (faulty production of superoxide metabolites)	XL	McLeod phenotype*
(b) Autosomal recessive (See Table 7)	N	Killing — as above	AR	—
Leukocyte adhesion defect I (deficiency of beta chain (CD18) of LFA-1, Mac 1, p150,95)	N + M + L + NK	Mobility, chemotaxis, adherence, endocytosis	AR	Delayed wound healing; chronic skin ulcers, periodontitis, leukocytosis
Leukocyte adhesion defect 2 (failure to convert GDP mannose to fucose)	N + M + L + NK	Mobility, chemotaxis adherence, endocytosis	AR	Delayed wound healing chronic skin ulcers, periodontitis, mental retardation, leukocytosis
Neutrophil G6PD deficiency	N	Killing	XL	Anaemia
Myeloperoxidase deficiency	N	Killing	AR	—
Secondary granule deficiency	N	Killing	AR	—
Schwachman syndrome	N	Chemotaxis	AR	Anaemia, thrombocytopenia, pancreatic insufficiency hypogammaglobulinaemia

Table 8. Other primary immunodeficiency diseases

Primary CD4 Deficiency
Primary CD7 Deficiency
IL-2 Deficiency
Multiple Cytokine Deficiency
Signal Transduction Deficiency

Table 9. Immunodeficiency associated with or secondary to other diseases

Chromosomal instability or defective repair	Immunodeficiency with dermatological defects
Bloom syndrome	Partial albinism
Fanconi anaemia	Dyskeratosis congenita
ICF syndrome	Netherton syndrome
Nijmegen breakage syndrome	Acrodermatitis enteropathica
Seckel syndrome	Anhidrotic ectodermal dysplasia
Xeroderma pigmentosa	Papillon-Lefevre syndrome
Chromosomal defects	Hereditary metabolic defects
Down syndrome	Transcobalamin 2 deficiency
Turner syndrome	Methylmalonic acidemia
Chromosome 18 rings and deletions	Type 1 hereditary orotic aciduria
Skeletal abnormalities	Biotin dependent carboxylase deficiency
Short-limbed skeletal dysplasia	Mannosidosis
Cartilage-hair hypoplasia	Glycogen storage disease, Type 1b
	Chediak-Higashi syndrome
Immunodeficiency with generalized growth retardation	Hypercatabolism of immunoglobulin
Schimke immuno-osseous dysplasia	Familial hypercatabolism
Immunodeficiency with absent thumbs	Intestinal lymphangiectasia
Dubowitz syndrome	
Growth retardation, facial anomalies and immunodeficiency	Other
Progeria (Hutchinson-Gilford syndrome)	Hyper IgE syndrome
	Chronic mucocutaneous candidiasis
	Hereditary or congenital hypo- or asplenia
	Ivermark syndrome

Für einige wenige Fälle muss eine erweiterte WHO-Klassifikation E-WHO benutzt werden. Dabei handelt es sich um primäre Immundefekte, die entweder mit bekannten, schon von der Arbeitsgruppe erfassten Immundefekten in Zusammenhang stehen oder als aktuelle Ergänzung zu diesen gesehen werden können. (57)

In einer NON-WHO-Klassifikation werden primäre Immundefekte aufgeführt, die durch die WHO noch nicht erfasst sind, aber zur Aufnahme in die Liste angeborener Immundefekte vorgeschlagen sind. (57)

Die eben beschriebenen Abweichungen von der WHO-Klassifikation, z.B. bei den Neutropenien, sind notwendig, um einen Vergleich der eigenen Zahlen mit denen anderer Autoren, die ebenso verfahren, zu ermöglichen.

In einer gesonderten Aufstellung werden die Patienten mit primärem Immundefekt erfasst und analysiert, die eine Knochenmarktransplantation bekamen.

4. Ergebnisse

4.1 Einzelaufstellung der primären Immundefekte bei Patienten

Es wurden 855 gesicherte primäre Immundefekte gefunden. Bei 51 ergab sich der V.a. primären Immundefekt.

Diese werden in den folgenden Tabellen 10 bis 17 entsprechend der WHO-Klassifikation von 1995 ihren Gruppen zugeordnet und aufgelistet.

						m	w	n
1.	SCID					45	12	57
			m	w	n			
	davon	nicht näher klassifizierbar	19	3	22			
		x-linked	3	-	3			
		autosomal-rezessiv	11	6	17			
		T- B+	3	1	4			
		T- B-	2	-	2			
		Ca-Kanaldefekt von T-Zellen	2	-	2			
		Omenn-Syndrom *	5	2	7			
2.	PNP-Defekt					-	2	2
3.	MHC-Klasse-II-Defekt					5	1	6
4.	retikuläre Dysgenese					-	1	1
						50	16	66

*E-WHO

Tab.10: Kombinierte Immundefekte (CID).

1.	<u>x-linked</u> Agammaglobulinämie (XLA)						m	w	n
	Typ Bruton						43	-	43
							43	-	43
2.	<u>Hyper-IgM-Syndrom</u>								
	davon	a) x-linked					6	-	6
		b) autosomal-rezessiv					-	1	1
		c) nicht klassifiziert					4	-	4
							10	1	11
			m	w	n				
3.	<u>IgG-Subklassendefekt</u>								
	betreffend	IgG 1	3	4	7				
		IgG 2	16	15	31				
		IgG 3	5	4	9				
		IgG 4	16	16	32				
	davon	Einzeldefekte					15	15	30
		Zweierkombinationen (meist IgG 2 + IgG 4)					10	10	20
			m	w	n				
		kombiniertes Auftreten							
		mit C ₃ -Mangel	1	-	1				
		mit Trisomie	1	1	2				
		mit IgA-Mangel	5	6	11				
		Dreierkombinationen (IgG 2 + IgG 3 + IgG 4)					2	1	3
							27	26	53
			m	w	n				
4.	<u>CVID (common variable immunodeficiency)</u>								
	mit	IgM-Mangel	4	-	4				
		primärer B-Zell-Defekt	1	-	1				
5.	<u>IgA-Mangel</u>								
	Davon	innerhalb 2 σ der Altersnormabweichung					30	21	51
		selektiver IgA-Mangel					47	28	75
		sekretorischer IgA-Mangel					3	1	4
		transitorischer IgA-Mangel					3	1	4
		nicht näher klassifiziert					20	19	39
							103	70	173
6.	<u>transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter</u>						68	31	99
							280	147	427

Anm.: Doppeldiagnosen bei IgG-Subklassendefekten und IgA-Mangel werden bei der Summenbildung berücksichtigt.

Tab11: Vorwiegend Antikörperdefekte.

		m	w	n
1.	Interleukin-2-Defekt	1	-	1
2.	unklarer primärer T-Zell-Defekt	1	-	1

Tab. 12: vorwiegend T-Zell-Defekte.

			m	w	n			
1.	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)					34	-	34
2.	Ataxia teleangiectasia					6	6	12
			m	w	n			
3.	Di-George-Syndrom					52	31	83
	davon	a) komplett	4	4	8			
		b) partiell	44	26	70			
		c) nicht näher klassifizierbar	4	1	5			
						92	37	129

Tab.13: Primäre Immundefekte kombiniert mit größeren anderen Defekten.

		m	w	n
1.	mit Chromosomen-Instabilität			
	Bloom-Syndrom	1	-	1
	Fanconi-Anämie	2	3	5
2.	mit Chromosomendefekten			
	Down-Syndrom	6	2	8
3.	mit Skelettanomalien			
	Cartilage-Hair-Hypoplasie	-	1	1
4.	mit generalisierter Wachstumsretardierung			
	Dubowitz-Syndrom	1	2	3
	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	1	-	1
5.	mit dermatologischen Defekten			
	Dyskeratosis congenita	3	-	3
	Netherton-Syndrom	-	1	1
	Acrodermatitis enterohepatica	2	-	2
	Papillon-Lefèvre-Syndrom	-	1	1
6.	mit erbten metabolischen Defekten			
	Methylmalonacidämie	1	-	1
	Glykogen-Speicherkrankheit Typ Ib	2	2	4
	Chédiak-Higashi-Syndrom	3	3	6
	Zystinose	1	1	2
	Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2	-	1	1
	Autoimmunpolyendokrinopathie	6	7	13
7.	mit Hyperkatabolismus von Immunglobulinen			
	intestinale Lymphangiektasie	6	2	8
	intrathorakale Lymphangiektasie	1	-	1
8.	andere			
	Hyper-IgE-Syndrom	21	5	26
	chronische mukokutane Candidiasis	2	1	3
	angeborene Asplenie	1	1	2
	Ivemark-Syndrom	2	4	6
	Immotile-Zilien-Syndrom	2	-	2
	Kartagener-Syndrom	3	1	4
	Osteopetrosis	2	1	3
	EBV-assoziiertes primäres Immundefekt, autosom.-rezessiv	2	-	2
	Purtilo-Syndrom (x-linked)	11	-	11
	Hyper-IgD-Syndrom	1	-	1
	Splenomegalie-Syndrom mit Keimzentren-Hypoplasie	-	1	1
		81	42	123

Tab.14: Assoziierte Immundefekte, bei denen der Immundefekt nicht im Vordergrund steht.

	m	w	n
C ₂ -Mangel	-	1	1
C ₃ -Mangel	1	-	1
C ₄ -Mangel	-	1	1
C ₈ -Mangel	-	1	1
C ₁ -Inhibitor- Mangel	-	3	3
	1	5	6

Anm.: Einmal ist der C₄-Mangel kombiniert mit einem C₁-Inhibitor-Mangel.

Tab.15: Komplementdefekte.

		m	w	n
1.	chronische Granulomatose (CGD)	29	2	31
		m	w	n
	a) x-linked	20	-	20
	b) autosomal-rezessiv	6	2	8
	c) nicht näher klassifiziert	3	-	3
2.	Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD)	2	1	3
	a) LAD 1	2	1	3
	b) LAD 2	-	-	-
3.	Neutrophiler G-6-PD-Defekt	1	-	1
4.	Myeloperoxidase-Defekt	1	-	1
5.	sekundärer Granulozytendefekt	-	-	-
6.	Shwachman-Syndrom	15	3	18
7.	andere:	11	14	25
	schwere kongenitale Neutropenie	8	10	18
	zyklische Neutropenie (davon 2 mit fam. Kardiomyopathie)	3	2	5
	angeborene Panzytopenie	-	1	1
	Agranulozytose unklarer Ursache	-	1	1
		59	20	79

Tab.16: Phagozytendefekte.

Letzlich bleiben noch einige Fälle, bei denen zwar ein primärer Immundefekt gesichert ist, jedoch eine Zuordnung zu den bisher genannten Gruppen nicht möglich ist.

Es handelt sich um 24 Patienten.

m	w	n
10	14	24

Tab.17: Primäre Immundefekte unklarer Ursache.

Es folgt noch eine Gruppe von 51 Patienten, bei denen die Diagnose primärer Immundefekt nicht gesichert werden konnte.

	m	w	n
CVID	3	3	6
Transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter	1	1	2
Di-George-Syndrom	17	13	30
Autoimmunpolyendokrinopathie	1	-	1
Hyper-IgE-Syndrom	2	-	2
Immotile-Zilien-Syndrom	1	-	1
Zyklische Neutropenie	1	-	1
Immundefekte, unklar, ob primär oder sekundär	4	4	8
	30	21	51

Tab.8: Patienten mit V.a. primären Immundefekt.

Diese Patienten werden bei den folgenden Zusammenfassungen und Betrachtungen nicht mehr berücksichtigt.

4.2 Zusammenfassende Tabellen und Graphiken

Unter Beibehaltung der Reihenfolge der WHO-Klassifikation lässt sich die folgende Liste der Einzeldiagnosen erstellen.

	m	w	n	%
1. SCID, alle Formen	45	12	57	6.7
2. PNP	-	2	2	0.2
3. MHC-II-Defekt	5	1	6	0.7
4. retikuläre Dysgenese	-	1	1	0.1
5. x-linked Agammaglobulinämie	43	-	43	5.0
6. Hyper-IgM-Syndrom	10	1	11	1.3
7. IgG-Subklassendefekt	27	26	53	6.2
8. CVID	38	24	62	7.3
9. IgA-Mangel	103	70	173	20.2
10. transitorische Hypogammaglobulinämie	68	31	99	11.6
11. vorwiegend T-Zell (-IL2) -Defekt	-	1	1	0.1
12. Wiskott-Aldrich-Syndrom	34	-	34	4.0
13. Ataxia teleangiectasia	6	6	12	1.4
14. Di-George-Syndrom	52	31	83	9.7
15. Bloom-Syndrom	1	-	1	0.1
16. Fanconi-Anämie	2	3	5	0.6
17. Down-Syndrom	6	2	8	0.9
18. Cartilage-Hair-Hypoplasie	-	1	1	0.1
19. Dubowitz-Syndrom	1	2	3	0.4
20. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	1	-	1	0.1
21. Dysceratosis congenita	3	-	3	0.4
22. Netherton-Syndrom	-	1	1	0.1
23. Acrodermatitis enterohepatica	2	-	2	0.2
24. Papillon-Lefèvre-Syndrom	-	1	1	0.1
25. Methylmalonacidämie	-	1	1	0.1
26. Glykogen-Speicherkrankheit Typ Ib	2	2	4	0.5
27. Chédiak-Higashi-Syndrom	3	3	6	0.7
28. Zystinose	1	1	2	0.2
29. Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II	-	1	1	0.1
30. Autoimmunpolyendokrinopathie	6	7	13	1.5
31. intestinale Lymphangiektasie	6	2	8	0.9
32. intrathorakale Lymphangiektasie	1	-	1	0.1
33. Hyper-IgE-Syndrom	21	5	26	3.0
34. chronische mukokutane Candidiasis	2	1	3	0.4
35. angeborene Asplenie	1	1	2	0.2
36. Ivemark-Syndrom	2	4	6	0.7
37. Immotile-Zilien-Syndrom	2	-	2	0.2
38. Kartagener-Syndrom	3	1	4	0.5
39. Osteopetrosis	2	1	3	0.4
40. EBV-assoziiertes primäres Immundefekt, autosomal-rezessiv	2	-	2	0.2
41. Purtilo-Syndrom (x-linked)	11	-	11	1.3
42. Hyper-IgD-Syndrom	1	-	1	0.1
43. Splenomegalie-Syndrom mit Keimzentren-Hypoplasie	-	1	1	0.1
44. Komplementdefekte	1	5	6	0.7
45. chronische Granulomatose (CGD)	29	2	31	3.6
46. Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD) 1	2	1	3	0.4
47. Neutrophiler G-6-PD-Defekt	1	-	1	0.1
48. Shwachman-Syndrom	15	3	18	2.1
49. andere assoziierte Immundefekte	11	14	25	2.9
50. nicht näher klassifizierbare Immundefekte	10	14	24	2.8
	573	282	855	100.0

Tab.19: Liste der Einzeldiagnosen von primären Immundefekten.

Aus der vorstehenden Tabelle 19 werden die häufigsten Einzeldiagnosen auszugsweise dargestellt.

		n	%
1.	IgA-Defekt	173	20.2
2.	transitorische Hypogammaglobulinämie	99	11.6
3.	Di-George-Syndrom	83	9.7
4.	CVID	62	7.3
5.	SCID	57	6.7
6.	IgG-Subklassendefekt	53	6.2
7.	x-linked Agammaglobulinämie	43	5.0
8.	Wiskott-Aldrich-Syndrom	34	4.0
9.	chronische Granulomatose	31	3.6
10.	Hyper-IgE-Syndrom	26	3.0

Tab.20: Rangfolge der häufigsten Diagnosen.

Es folgt eine Zusammenfassung nach Gruppen, wie sie auch in der WHO vorgenommen wird.

	m	w	n	%
CID (kombinierte Immundefekte)	50	16	66	7.7
vorwiegend AK-Defekte	280	147	427	50.0
vorwiegend T-Zell-Defekte	0	1	1	0.1
komb. Defekte mit größeren anderen Defekten	92	37	129	15.1
assoziierte Defekte	81	42	123	14.4
Komplementdefekte	1	5	6	0.7
Phagozytendefekte	59	20	79	9.2
nicht näher klassifizierbare primäre Immundefekte	10	14	24	2.8
	573	282	855	100.0
%	67,0	33,0	100,0	

Tab.21: Übersicht nach Gruppen der primären Immundefekte nach WHO (1995).

Für einen Vergleich mit den in anderen Ländern existierenden Registern wird eine dort gebräuchliche Gruppenverteilung benutzt.

	m	w	n	%
vorwiegend AK-Defekte	280	147	427	50.0
vorwiegend T-Zell- oder kombinierte Defekte	223	96	319	37.3
Komplementdefekte	1	5	6	0.7
Phagozytendefekte	59	20	79	9.2
andere primäre Immundefekte	10	14	24	2.8
	573	282	855	100.0

Tab.22: Übersicht nach Gruppen der primären Immundefekte (mod. nach WHO).

Eine bildliche Darstellung der prozentualen Anteile aus Tab. 22 zeigt Abb. 2.

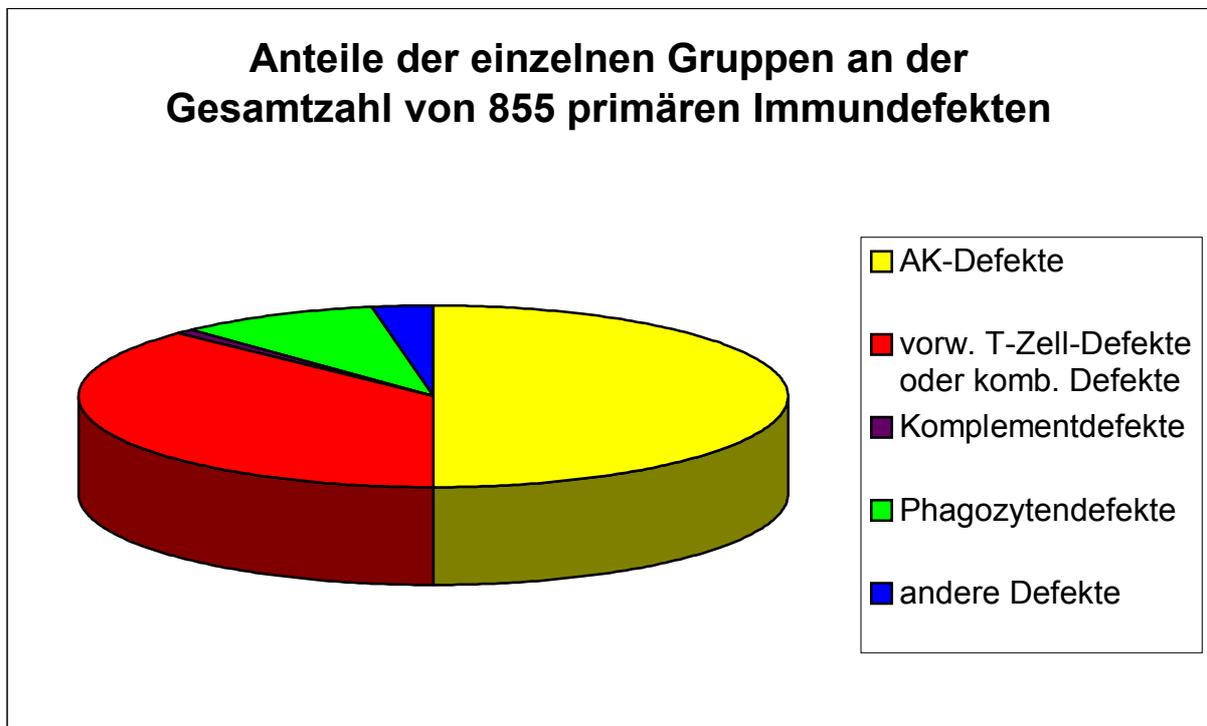


Abb. 2: Anteile der einzelnen Gruppen.

Eine graphische Darstellung der Geschlechtsverteilung aus Tab. 22 zeigt Abb. 3.

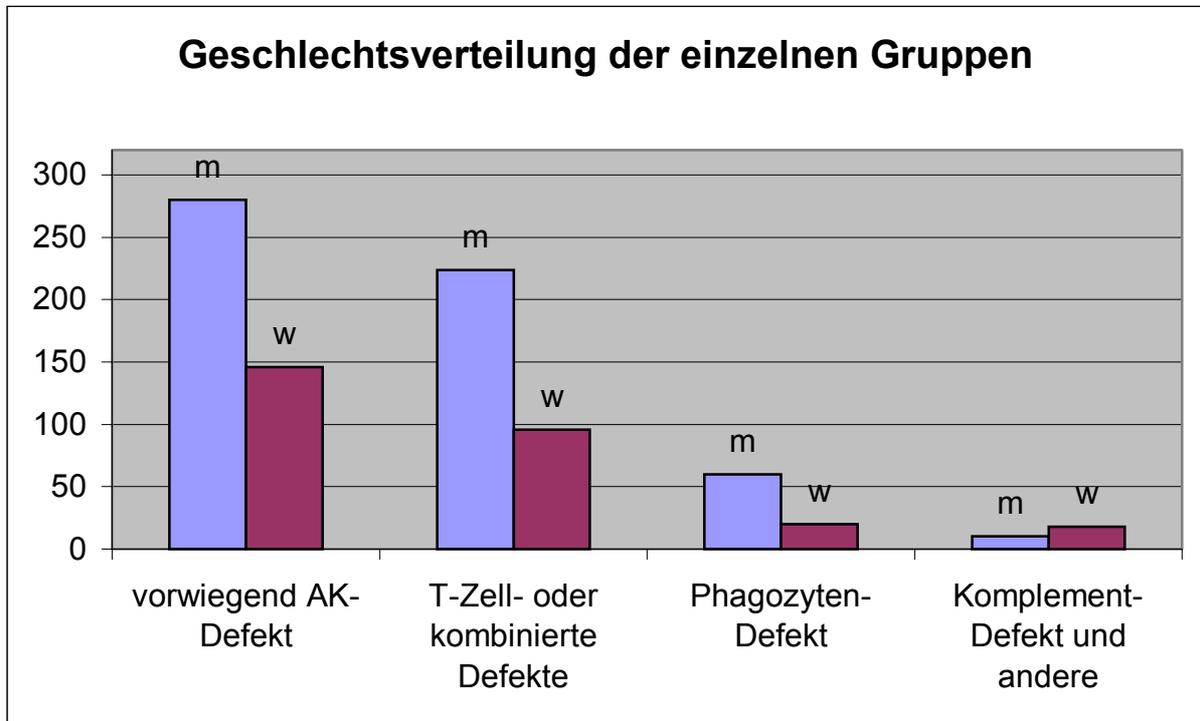


Abb.3: Geschlechtsverteilung der einzelnen Gruppen.

In der folgenden Tab. 23 werden die Patienten mit gesicherten primären Immundefekten nach ihren Geburtsjahrgängen aufgeführt.

Jahrgang	m	w	n	%
1936-1940	3	1	4	
1941-1945	2	2	4	
1946-1950	6	3	9	
1951-1955	9	2	11	
1956-1960	14	6	20	
	34	14	48	5.6
1961	3	2	5	
1962	2	-	2	
1963	1	3	4	
1964	3	1	4	
1965	5	3	8	
1966	9	4	13	
1967	1	-	1	
1968	6	3	9	
1969	4	-	4	
1970	7	3	10	
1971	6	2	8	
1972	10	1	11	
1973	10	4	14	
1974	5	6	11	
1975	10	8	18	
1976	13	6	19	
1977	20	10	30	
1978	14	4	18	
1979	8	7	15	
1980	13	5	18	
1981	14	8	22	
1982	17	10	27	
1983	23	9	32	
1984	19	9	28	
1985	31	16	47	
1986	36	13	49	
1987	26	13	39	
1988	41	22	63	
1989	32	17	49	
1990	38	21	59	
1991	30	23	53	
1992	36	12	48	
1993	20	11	31	
1994	18	11	29	
1995	8	1	9	
	573	282	855	

Tab.23: Analyse der gesicherten primären Immundefekte nach Jahrgängen.

In der graphischen Darstellung der Tab. 23 wird die Häufigkeit der primären Immundefekte für die einzelnen Jahrgänge getrennt nach Geschlechtern sichtbar.

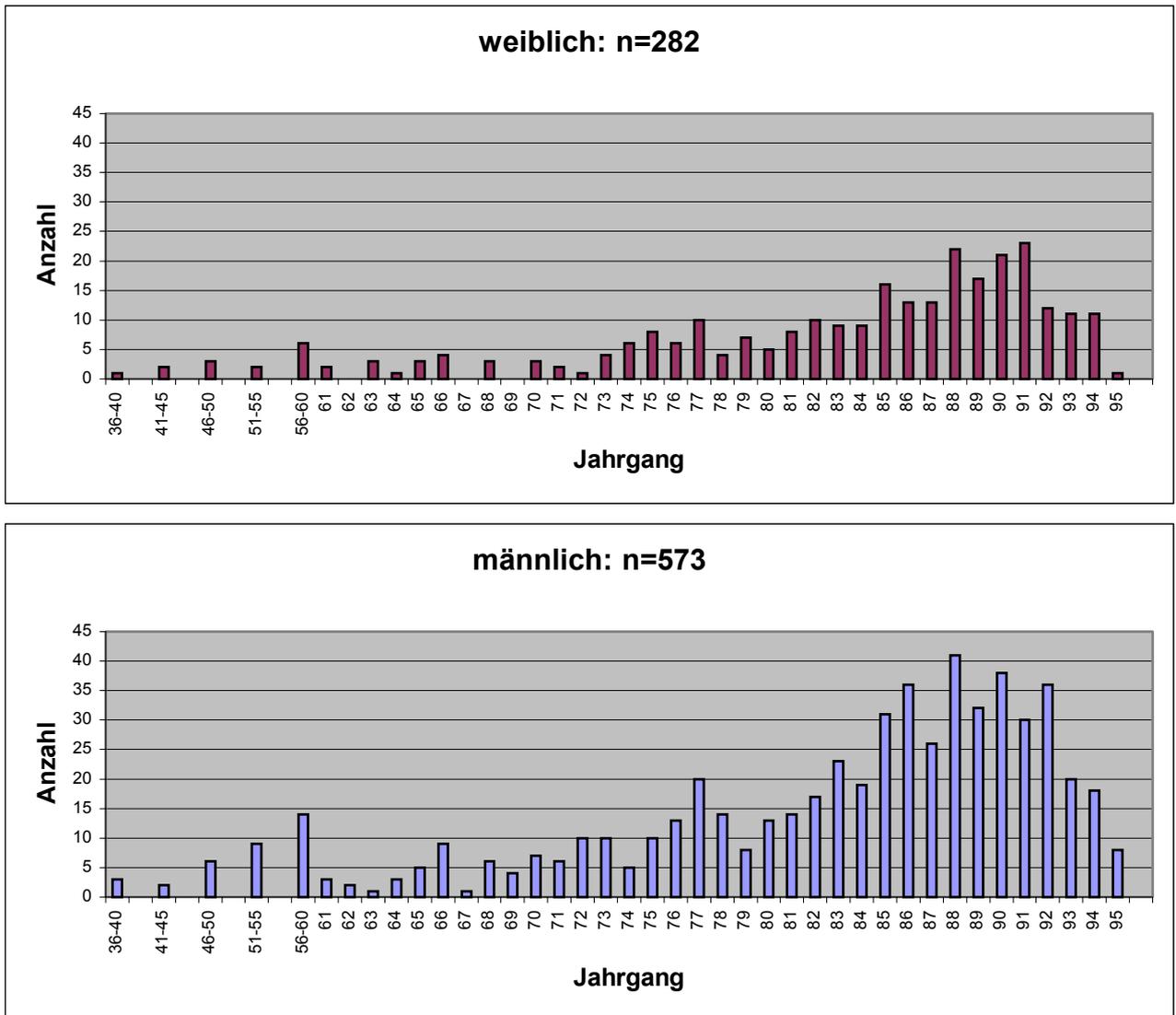


Abb. 4: Übersicht der betroffenen Jahrgänge getrennt nach Geschlechtern.

In Fünfjahresgruppen zusammengefasst zeigt sich das folgende Bild der Abb. 5.

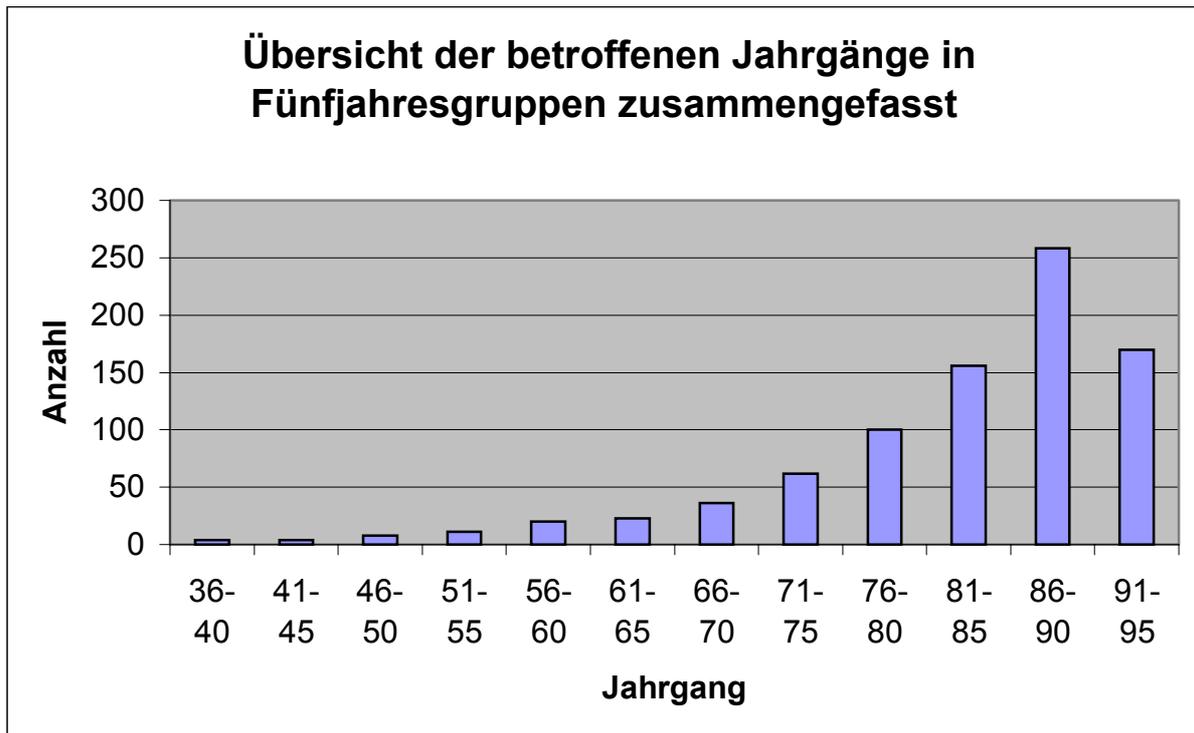


Abb. 5: Übersicht der betroffenen Jahrgänge in Fünfjahresgruppen zusammengefasst.

4.3. Vergleichstabellen mit anderen Ländern

In der folgenden Tab. 24 wird unsere Gesamtzahl und prozentuale Verteilung aus Tab. 22 den entsprechenden Zahlen aus anderen europäischen Ländern, vor allem denen mit nationalen Registern, gegenübergestellt.

	Gesamtzahl	AK-Defekt %	T-Zell- u. komb. Def. %	Phagozytendefekt %	Komplementdefekt %	andere PID %
1. Spanien	1642	71,7	14,4	5,4	6,6	1,8
2. England	1544	72,0	13,8	5,6	6,3	2,3
3. Schweden	934	87,0	7,4	4,8	0	0,7
4. Holland	624	66,5	22,1	6,9	0,5	4,0
5. Italien	602	60,5	31,9	5,8	0,3	1,5
6. Schweiz	548	55,7	13,1	12,0	17,7	1,5
7. Tschech. Republik	518	78,0	8,1	1,2	11,6	1,2
8. Frankreich	425	27,5	44,7	22,6	0,7	4,5
9. Griechenland	323	84,5	10,2	3,4	0,3	1,5
10. Polen	322	55,0	24,8	14,3	0,3	5,6
11.-26. restl. 16 Länder	1389	57,7	20,7	9,4	9,0	3,2
alle 26 Länder	8871	67,1	17,5	7,4	5,6	2,3
unsere Zahlen	855	50,0	37,3	9,2	0,7	2,8

Anm.: Die europäischen Länder mit Registern sind vollständig enthalten.

Tab. 24: Vergleich unserer Zahlen mit 26 Ländern des ESID-Registers (European Society für Immunodeficiencies) von 2000 aus dem Internet.

Wegen nicht vergleichbarer Zahlen bei den Antikörperdefekten werden in der folgenden Tab. 25 die Antikörperdefekte bei allen Ländern herausgerechnet und die prozentualen Anteile der übrigen Gruppen neu bestimmt.

	Gesamtzahl ohne AK- Def.	T-Zell- u. komb. Def. %	Phagozytendefekt %	Komplementdefekt %	andere PID %
1. Spanien	464	51,0	19,2	23,3	6,4
2. England	433	49,2	20,1	22,4	8,3
3. Schweden	121	57,0	37,2	-	5,8
4. Holland	209	66,0	20,6	1,4	12,0
5. Italien	238	80,7	14,7	0,8	3,8
6. Schweiz	243	29,6	27,2	39,9	3,3
7. Tschech. Republik	114	36,8	5,3	52,6	5,3
8. Frankreich	308	61,7	31,2	1,0	6,1
9. Griechenland	50	66,0	22,0	2,0	10,0
10. Polen	145	55,2	31,7	0,7	12,4
11.-26. restl. 16 Länder	588	49,0	22,3	21,3	7,5
alle 26 Länder	2913	53,3	22,5	17,1	7,1
unsere Zahlen	427	74,6	18,4	1,4	5,6

Anm.: Die europäischen Länder mit Registern sind vollständig enthalten.

Tab. 25: Vergleich unserer Zahlen mit 26 Ländern des ESID-Registers unter Ausblendung von AK-Defekten.

4.4 Knochenmarktransplantationen

In unserem Krankengut konnten 32 Patienten mit primären Immundefekten gefunden werden, die bis 1995 mit Knochenmarktransplantationen behandelt worden sind.

In der folgenden Tab. 26 sind sie nach Indikationen in der Reihenfolge der WHO-Klassifikation aufgelistet.

Patient	Geschlecht	Indikation	Alter (Jahre)	Jahr der KMT	Spender	Konditionierung	Ergebnis	Bemerkung
1.	w	SCID	< 1	1983	haploid	+	verstorben	GvHD
2.	m	SCID	1	1986	haploid	+	verstorben	
3.	m	SCID	< 1	1986 2x	haploid	+	verstorben	GvHD
4.	m	SCID	< 1	1986	haploid	+	verstorben	GvHD
5.	m	SCID	1	1989 3x	haploid	+	verstorben	GvHD
6.	m	SCID	< 1	1989	id.	-	gut	
7.	m	SCID	< 1	1992	haploid	+	gut	
8.	m	SCID	< 1	1992	id.	+	gut	
9.	m	SCID	1 1/2	1994	id.	+	gut	
10.	m	SCID	2 1/4	1994	id.	+	gut	
11.	w	SCID	< 1	1995	id.	-	gut	
12.	m	Omenn-Syndrom	< 1	1987	id.	+	gut	
13.	m	Omenn-Syndrom	< 1	1988	haploid	+	verstorben	GvHD
14.	w	Omenn-Syndrom	< 1	1994	haploid	+	gut	GvHD
15.	w	MHC-II-Defekt	< 1	1986	haploid	+	verstorben	GvHD
16.	m	MHC-II-Defekt	5	1989	id.	+	gut	
17.	m	MHC-II-Defekt	2	1990	id.	k.A.	verstorben	k.A.
18.	m	WAS	< 1	1986	haploid	+	gut	
19.	m	WAS	< 1	1986 3x	haploid	+	gut	
20.	m	WAS	2 3/4	1988	id. Fr	+	gut	
21.	m	WAS	4 1/4	1989	id.	+	gut	
22.	m	WAS	3 1/2	1993	id. Fr	+	gut	
23.	m	WAS	2 1/2	1994	haploid	+	gut	
24.	w	Di-George-Syndrom	< 1	1988	haploid	-	verstorben	GvHD
25.	w	Fanconi-Anämie	11	1986	haploid	+	gut	
26.	w	Fanconi-Anämie	7	1988	id.	+	gut	
27.	m	Fanconi-Anämie	7	1988	id.*	+	gut	
28.	w	Fanconi-Anämie	8	1991	id.	+	gut	
29.	w	Chediak-Higashi-S.	10	1984	id.*	+	verstorben	GvHD
30.	w	Chediak-Higashi-S.	10	1987	id.*	+	verstorben	GvHD
31.	w	Osteopetrosis	< 1	1995	id.	+	verstorben	GvHD
32.	m	LAD 1	2 1/2	1990 2x	haploid	+	gut	

Abk.: id. = HLA identisch id.* = HLA identisch Elternteil GvHD = Graft versus host disease
id. Fr = HLA identisch Fremder haploid = HLA haploidentisch k.A. = keine Angaben

Tab. 26: Knochenmarktransplantationen bei primären Immundefekten bis 1995

In der folgenden Tab. 27 werden die Ergebnisse der Knochenmarktransplantationen nach Häufigkeit der Indikationen und dem Spenderstatus aufgelistet und dem Buckley-Report (10) gegenübergestellt.

Type of Immune Defect	Total No. of Patients		No. of Patients with HLA-Identical Donor		No. of Patients with Haplo-Identical Donor		No. of Patients with Unrelated Donor	
	No. Transplanted	No. Surviving	No. Transplanted	No. Surviving	No. Transplanted	No. Surviving	No. Transplanted	No. Surviving
Severe combined immunodeficiency*	517	341	119	100	382	230	16	11
Wiskott-Aldrich syndrome	143	91	61	55	56	19	26	17
Nezelof syndrome	49	23	13	10	34	13	2	0
Omenn syndrome	39	18	9	8	24	7	6	3
Major histocompatibility complex antigen deficiency	30	13	8	4	20	7	2	2
Leukocyte adhesion defect, type 1	26	21	7	6	16	12	3	3
Chédiak-Higashi syndrome	18	13	9	7	4	0	5	5
Chronic granulomatous disease	10	6	7	4	0	0	3	2
Purine nucleoside phosphorylase deficiency	8	4	5	2	2	2	1	0
DiGeorge anomaly	7	2	3	2	4	0	0	0
Cartilage-hair hypoplasia	6	3	2	2	3	1	1	0
Hyper-IgM immunodeficiency	6	3	2	1	3	1	1	1
X-linked lymphoproliferative syndrome	5	2	5	2	0	0	0	0
Other illnesses	21	12	15	7	6	5	0	0
TOTAL patients (% survival)	889	551 (62%)	265	210 (79%)	554	297 (54%)	66	44 (67%)

*Including adenosine deaminase deficiency.

Type of Immune Defect	Total No. of Patients		No. of Patients with HLA-Identical Donor		No. of Patients with Haplo-Identical Donor		No. of Patients with Unrelated Donor	
	No. Transplanted	No. Surviving	No. Transplanted	No. Surviving	No. Transplanted	No. Surviving	No. Transplanted	No. Surviving
Severe combined immunodeficiency	11	6	5	5	6	1		
Wiskott-Aldrich syndrome	6	6	1	1	3	3	2	2
Omenn syndrome	3	2	1	1	2	1		
Major histocompatibility complex antigen deficiency	3	1	2	1	1	0		
Leukocyte adhesion defect, type 1	1	1			1	1		
Chédiak-Higashi syndrome	2	0	2	0				
DiGeorge anomaly	1	0			1	0		
Fanconi anemia*	4	4	3	3	1	1		
Osteopetrosis*	1	0	1	0				
Total patients (% surviv.)	32	20 (63%)	15	11 (73%)	15	7 (47%)	2	2 (100%)

* Fanconi anemia und Osteopetrosis befinden sich im Buckley-Report unter Other illnesses.

Tab. 27: Vergleich unserer Analyse (unten) mit dem Buckley-Report (1968-1995) (oben) für primäre Immundefekte mit Knochenmarktransplantation

5. Diskussion

Es wurden 855 Patienten mit gesicherten primären Immundefekten (PID) gefunden. Die Tab. 19 listet dafür 49 Einzeldiagnosen auf. Die größte vergleichbare Zahl an Einzeldiagnosen weist die spanische Statistik mit 31 Einzeldiagnosen auf. (39) In der schwedischen (18), italienischen (37), japanischen (26), dänischen (29), schweizerischen Statistik (1) sind es jeweils etwa 20 Einzeldiagnosen. Offensichtlich sind Einzeldiagnosen in anderen Diagnosen enthalten, weil weitere differentialdiagnostische Möglichkeiten fehlen.

Relativ einheitlich ist der IgA-Defekt die am häufigsten gestellte Diagnose, jedoch schwanken die Prozentzahlen hier am stärksten. In unserem Krankengut sind es 20,2% aller PID, in Schweden 60%, in Italien 48,3%, in Spanien 37,4%, UdSSR (21) 28,8%, Dänemark 16%, in Japan 12%. Für Japan wurde der niedrige Wert durch eine großangelegte Studie bestätigt, in der gesunde japanische Blutspender auf selektiven IgA-Mangel untersucht und analysiert wurden (28). Andererseits wurde der hohe Prozentsatz von 48,3% aus Italien durch eine Studie über italienische Immigranten in Kanada bestätigt (37). Die japanischen und italienischen Studienergebnisse weisen demnach auf genetische Unterschiede hin. Außerdem wird vermutet, dass die unterschiedlichen Resultate durch variierende Kriterien bei der Datensammlung entstanden sein könnten (37). Unsere relativ niedrige Prozentzahl kann auch damit zu erklären sein, dass ein IgA-Defekt nicht besonders schwierig zu diagnostizieren ist und in einer kleineren Klinik mit ausreichender Sicherheit festzustellen ist. Diese Patienten fehlen in unserer Statistik.

In mehreren Ländern steht in der Rangfolge der Einzeldiagnosen CVID an 2. Stelle, bei uns an 4. Stelle mit 7,3%.

In Italien sind es 13,1%, in Spanien 19%, in Japan 21,3%. Hierbei könnte der Grund für hohe Prozentzahlen sein, dass CVID für einige Erkrankungen einen Diagnose-Pool bildet (47).

Die transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter ist in unserer Statistik an 2. Stelle mit 11,6%, in der dänischen mit 0%, in der spanischen mit 0,6%, in der japanischen mit 4,8%, in der italienischen nicht aufgeführt oder nicht vorhanden.

Aus den drei Beispielen IgA-Defekt, CVID und transitorische Hypogammaglobulinämie im Säuglingsalter ist zu ersehen, dass ein Vergleich der Prozentzahlen von Einzeldiagnosen nicht möglich ist, auch wenn sich alle Register auf WHO-Klassifizierungen berufen.

Es ist folglich zu untersuchen, ob sich eine Vergleichbarkeit ergibt, wenn die Einzeldiagnosen in Gruppen zusammengefasst sind (Tab.24). Weil alle drei genannten Beispiele zu derselben Gruppe von PID, den „vorwiegend Antikörperdefekten“ gehören, unterscheidet sich der Anteil dieser Gruppe in den verschiedenen Ländern entsprechend gravierend. Zum Vergleich für unsere Zahlen ist das ESID (European Society for Immunodeficiencies) Register mit 8871 Patienten aus 26 Ländern aufgeführt, wobei aus Vereinfachungsgründen die 10 Länder mit den meisten gemeldeten Patienten einzeln aufgelistet sind. Alle europäischen Länder mit landesweiten Registern sind enthalten. Die 16 Länder mit weniger gemeldeten Patienten sind zusammengefasst.

Die Gesamtzahl unserer gesicherten Immundefekte wäre im oberen Drittel einzuordnen.

In der Gruppe der „vorwiegend Antikörperdefekte“ reichen die Prozentzahlen von 87% für Schweden, 84,5% für Griechenland bis zu 27,5% für Frankreich. In der nicht aufgeführten japanischen Statistik (26) sind es 46,7%. Unsere Zahl liegt mit 50% relativ niedrig, wie schon bei den Einzeldiagnosen zu vermuten war. Festzuhalten ist, dass wegen erheblicher

Abweichungen eine Vergleichbarkeit in dieser Hauptgruppe „vorwiegend Antikörperdefekte“ nicht gegeben ist.

Der Nachteil des Vergleichs von Prozentzahlen ist, dass sich der Unterschied in einem Summanden auf die Restsumme zu 100% in gleichem Maße auswirkt. Wenn „vorwiegend Antikörperdefekte“ 87% verbrauchen, bleiben für die restlichen Gruppen noch 13% zu verteilen. Es folgen kleine Prozentzahlen. Sind die „vorwiegend Antikörperdefekte“ nur zu 27,5% vertreten, bleiben für die anderen Gruppen 72,5% und es ergeben sich große Prozentzahlen.

Um eine neue Vergleichsmöglichkeit zu schaffen, wird in Tab. 25 die Gruppe „vorwiegend Antikörperdefekte“ ausgeblendet und die prozentuale Verteilung für die restlichen Gruppen neu berechnet. Jetzt sind unsere Zahlen mit den Daten von Holland, Italien, Frankreich und Griechenland absolut zu vergleichen, die Unterschiede zu den übrigen Ländern haben sich deutlich vermindert. Daraus kann gefolgert werden, dass sich die primären Immundefekte eines einzelnen immunologischen Labors mit nationalen Registern vergleichen lassen, mit Ausnahme der Antikörperdefekte, wo auch die nationalen Register erheblich variieren.

Die Geschlechtsverteilung ist in unserer Statistik 573 männliche zu 282 weiblichen Patienten oder 67% zu 33% oder 2 zu 1.

Dies trifft ausnahmslos für alle vergleichbaren Statistiken zu.

Als Ursache wird die x-chromosomale Vererbung von einer Reihe von primären Immundefekten angesehen. Es ist nur eine einzige Mutation erforderlich, dass die Krankheit manifest wird, hingegen bei der autosomal-rezessiven Form beide Kopien eines Gens betroffen sein müssen (20) .

Übereinstimmend mit den vergleichbaren Statistiken ist das deutliche männliche Übergewicht in den Hauptgruppen der primären Immundefekte mit einer Ausnahme: Bei der relativ kleinen Gruppe von Komplementdefekten überwiegt das weibliche Geschlecht leicht (Abb.3).

Die Altersverteilung (Tab.23) in unserer Statistik zeigt, dass nur 34 Patienten Erwachsene sind, d.h. 5,6% von 855.

Meist handelt es sich um Verwandte von pädiatrischen Patienten.

In der Schweizer Statistik (49) ist der Anteil der Erwachsenen mit 50,5% schon sehr hoch, in einer jüngeren Statistik sogar 56,9% (1). Das erklärt zum Teil die überhöhte Zahl von Komplementdefekten.

In der japanischen Statistik ist der Erwachsenenanteil etwa 10%, in der schwedischen 0%, in der italienischen ist er nicht aufgeführt.

Werden unsere jüngeren Patienten nach Jahrgängen aufgegliedert (Abb.4), zeigt sich ein überproportionaler Anstieg. Am deutlichsten ist dies zu sehen, wenn jeweils fünf Jahrgänge zusammengefasst werden (Abb.5). Ursache hierfür könnte eine steigende Geburtenrate sein. Laut Statistischem Landesamt blieb sie aber über den gesamten Untersuchungszeitraum relativ konstant (56). Eine Zunahme von Neuerkrankungen ist nicht anzunehmen. Bleiben als Ursache für den überproportionalen Anstieg ein höherer Bekanntheitsgrad des Labors, eine größeres Einzugsgebiet und eine häufigere Diagnosestellung durch verbesserte Testmöglichkeiten. Nicht zuletzt ist dafür eine höhere Überweisungsrate verantwortlich, da Klinikärzte bei rezidivierenden Defekten häufiger an primäre Immundefekte denken.

Der letzte Block für die Jahrgänge 1991-1995 wird bei einer späteren Untersuchung um die Zahl der Patienten erhöht werden müssen, deren Diagnose nach 1995 gestellt worden ist oder werden wird.

Der überproportionale Anstieg ist auch in den anderen verglichenen Ländern zu beobachten. (24,36,37; 17,18; 23,26; 1,50; 13,39)

Bei nationalen Registern kommt als weiterer Aspekt dazu, dass sich die meisten Register in der Aufbau- oder Sammelphase befinden (46).

Erst wenn die Erfassung von PID vollständig ist, kann eine fundierte Inzidenzaussage gemacht werden. Dies wird in kleinen Ländern mit hohem medizinischen Standard, frühem Registerbeginn und flächendeckender Erfassung am ehesten der Fall sein, z.B. Dänemark und Schweden. Das Gegenteil trifft auf die UdSSR zu (21), wo bei der Größe des Landes eine intensive Versorgung auf wenige medizinische Zentren beschränkt ist. Eine Aussage über die Inzidenz von PID kann aus unserer Statistik nicht gemacht werden, da keine Vergleichspopulation definiert werden kann.

Über die gesteigerte Tumorinzidenz bei PID-Patienten berichten einige Register und vergleichen ihre Ergebnisse mit den USA (55). Ebenso werden Aussagen über das gehäufte Auftreten von Autoimmunerkrankungen gemacht. Zu beiden Themen fehlen uns die Daten, die nur aus dem klinischen Bereich kommen könnten.

Über Knochenmarktransplantationen wird in Registern selten berichtet.

Lediglich das spanische Register (39) gibt Auskunft über 61 Knochenmarktransplantationen und die Indikationen, jedoch ohne Ergebnisse dazu.

Da PID-Patienten, die knochenmarktransplantiert wurden, durch unser Labor voruntersucht und oft mehrere Jahre nachuntersucht wurden, ist uns der klinische Verlauf bekannt.

Es konnten 32 Patienten mit Knochenmarktransplantationen gefunden und analysiert werden (Tab.26). Die Transplantationen fanden hauptsächlich in München, neun in Ulm, zwei in Wien, je eine in Frankreich und in den USA statt. Es ist zu vermuten, dass noch weitere von uns diagnostizierte Patienten diese Therapie bekamen, wir aber nicht informiert sind. Ebenso nicht in dieser Zahl enthalten sind zwei vor 1995 diagnostizierte SCID-Patienten mit ADA-Defekt, die nach 1995 transplantiert worden sind.

Alle aufgelisteten 32 Patienten wurden nach 1980 transplantiert, nachdem auch HLA-haploidentische Spender erfolgreich einbezogen werden konnten. HLA-identische und HLA-haploidentische Spender sind je 15mal vertreten. Auffallend ist, dass bei drei Patienten ein Elternteil HLA-identisch war, ein Beweis für Konsanguinität der Eltern. Unter Kuwaitis werden bei PID-Patienten bis zu 68% konsanguine Eltern hochgerechnet (61). Für zwei Patienten wurde je ein HLA-identischer Nichtfamilienangehöriger als Spender gefunden.

Auf eine Konditionierung wurde bei zwei SCID Patienten verzichtet, dazu bei einem Di-George-Patienten.

Die Geschlechtsverteilung von 21 männlichen zu 11 weiblichen PatientInnen zeigt das gleiche männliche Übergewicht, wie es bei der Analyse der Diagnosen festgestellt worden ist. Die Indikationen umfassen fast das ganze Spektrum der PID, die mit KMT erfolgreich behandelt werden können (4,10,43). Die häufigste Indikation ist SCID mit elf Patienten; wird Omenn-Syndrom dazugerechnet, sind es 14 Patienten.

Durch die chronologische Anordnung der Patienten innerhalb einer Indikation wird sichtbar, dass sich die Ergebnisse im Laufe der Jahre verbesserten.

Nächsthäufigste Indikationen sind Fanconi-Anämie und WAS mit hervorragenden Ergebnissen. Im Unterschied zu SCID-Patienten sind die Kinder älter und die Grunderkrankungen nicht so schwer. Für die übrigen Indikationen sind die Zahlen nicht groß genug, um fundierte Aussagen zu machen.

Aus der Einzelauflistung wird nicht deutlich, wie sich der Spenderstatus auf das Ergebnis einer Knochenmarktransplantation auswirkt. Als Vorlage dient der Buckley-Report (10), eine große Sammelstatistik von 1995, in der 889 KMT bei PID entsprechend der Häufigkeit zusammengefasst sind, und die Ergebnisse nach Spenderstatus getrennt dargestellt werden. Für einen optimalen Vergleich wurde unsere Statistik in die gleiche Form gebracht (Tab.27).

Erwartungsgemäß sind die Ergebnisse bei HLA-identischen Spendern besser als bei haploidentischen. Dies trifft sowohl bei den Einzeldiagnosen als auch bei der Summe aller Diagnosen zu. Die Ergebnisse in unserer Statistik (73% zu 47%) liegen leicht unter denen des Buckley-Reports (79% zu 54%), die prozentuale Differenz ist gleich. Da für unsere Patienten mehr HLA-identische Spender gefunden werden konnten als im Buckley-Report, ist das Gesamtergebnis mit 62% bzw. 63% Überlebenden identisch.

Die eingangs gestellte Frage, ob sich die PID Patienten eines einzelnen immunologischen Zentrums mit den gesammelten Daten aus Registern anderer Länder vergleichen lassen, kann bejaht werden. Einschränkungen sind bei den Antikörperdefekten zu machen. Klinische Fragen können meist nicht beantwortet werden ausgenommen bei Knochenmarktransplantationen.

Es wäre zu wünschen, dass auch in Deutschland ein nationales Register für PID eingerichtet würde. Vielleicht kann auf unsere Statistik aufgebaut werden, wie das spanische Register (39) aus einer katalanischen Studie (16) hervorgegangen ist.

6. Zusammenfassung

Aus der Zeit von 1970 bis 1995 werden die Krankenblätter von 4831 Patienten mit pathologisch gesteigerter Infektionsanfälligkeit eines einzelnen pädiatrisch-immunologischen Zentrums retrospektiv analysiert, ob ein primärer Immundefekt vorgelegen hat. Bei 51 Patienten ergibt sich der Verdacht auf primären Immundefekt, bei 855 Patienten handelt es sich um einen gesicherten primären Immundefekt. 49 verschiedene Diagnosen werden nach der WHO-Klassifikation von 1995 differenziert.

Die häufigste Diagnose ist der IgA-Defekt mit 20,2 % , gefolgt von der transitorischen Hypogammaglobulinämie mit 11,6%, dem Di-George-Syndrom mit 9,7%, CVID (variabler Immundefekt) mit 7,3%, SCID (schwerer kombinierter Immundefekt) mit 6,7% und dem IgG-Subklassendefekt mit 6,2%.

Bei der Zusammenfassung gehören 50% zu den vorwiegend Antikörperdefekten, 37,3% zu den vorwiegend T-Zell- oder kombinierten Defekten, 0,7% zu den Komplementdefekten, 9,2% zu den Phagozytendefekten, 2,8% sind nicht näher klassifizierbar.

Gesamtzahl und prozentuale Verteilung werden verglichen mit 8871 Patienten des ESID-Registers aus dem Jahre 2000, gemeldet von 26 europäischen Ländern mit nationalen Registern. Eine gute Übereinstimmung zeigt sich, wenn die Gruppe der vorwiegend Antikörperdefekte ausgeblendet wird, bei der auch die nationalen Register erheblich variieren.

Bei der Geschlechterverteilung überwiegt das männliche Geschlecht mit 573 Patienten zu 282 weiblichen Patienten im Verhältnis 2:1. Zum Teil erklärt sich dies durch x-chromosomal vererbte Erkrankungen (Agammaglobulinämie, Formen der septischen Granulomatose u.a.).

Überwiegend handelt es sich um pädiatrische Patienten, nur 5,6% sind zugewiesene Erwachsene.

Eine Aufgliederung nach Geburtsjahrgängen zeigt einen überproportionalen Anteil der primären Immundefekte bei jüngeren Patienten, wohl bedingt durch bessere Aufklärung der betroffenen Familien und der behandelnden Ärzte und bessere Diagnosemöglichkeiten.

Bei 32 Patienten wurden Knochenmarktransplantationen durchgeführt, 21 waren männlich, 11 weiblich. Die häufigste Indikation war SCID, gefolgt von Wiskott-Aldrich-Syndrom und Fanconi-Anämie.

Bei HLA-identischen Spendern überlebten 73%, bei HLA-haploidentischen Spendern 47%. Diese Zahlen stimmen überein mit dem Buckley-Report von 1996, einer Sammelstatistik von 889 Patienten, die wegen eines primären Immundefekts mit einer Knochenmarktransplantation behandelt worden sind.

7. Literaturverzeichnis

1. Affentranger, P., Morell, A., Spath, P., Seger, R.:
Registry of primary immunodeficiencies in Switzerland. *Immunodef.* 4: 193-195 (1993)
2. Ahlin, A., De Boer, M., Roos, D., Leusen, J., Smith, C.I.E., Sundin, U., Rabbani, H., Palmblad, J., Elinder, G.:
Prevalance, genetics and clinical presentation of chronic granulomatous disease in Sweden. *Acta Paediatr.* 84: 1386-1394 (1995)
3. Amos, D. B., Bach, F. H.:
Phenotypic expressions of the major histocompatibility locus in man (HL-A): leukocyte antigens and mixed leukocyte culture reactivity. *J. Exp. Med.* 128: 623-637 (1968)
4. Armitage, J. O.:
Bone marrow transplantations. *New Engl. J. Med.* 330: 827-838 (1994)
5. Belohradsky, B. H.:
Primäre Immundefekte.
Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart (1986)
6. Belohradsky, B. H., Weiß, M.:
Gesteigerte Infektionsanfälligkeit, rezidivierende Infektionen, Abwehrschwäche
In: Michalk, D., Schönau, E.: *Differentialdiagnose Pädiatrie.*
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, S. 13-22 (1999)
7. Bernatowska, E., Madalinski, K., Michalkiewicz, J., Gregorek, H.:
Primary immunodeficiency diseases in children treated in the Children's Memorial Hospital, Poland. *Immunol. Invest.* 17: 107-120 (1988)
8. Brenner, M. K., Rill, D. R., Holladay, M. S., Heslop, H. E., Moen, R. C., Buschle, M., Krance, R. A., Santana, V. M., Anderson, W. F., Ihle, J. N.:
Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores longterm hemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 342: 1134-1137 (1994)
9. Buckley, R. H.:
Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. *Clin. Immunol.* 41: 665-65 (1994)
10. Buckley, R. H.:
Transplantation.
In: Stiehm, E. R.: *Immunological Disorders in Infants and Children.*
W. B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 4. Auflage, S. 1014-1058 (1996)

11. Buckley, R. H., Schiff, R. I., Schiff, S. E., Markert, M. L., Williams, L. W., Harville, T. O., Roberts, J. L., Puck, J. M.:
Human severe combined immunodeficiency: genetic, phenotypic and functional diversity in one hundred eight infants. *J. Pediatr.* 130: 378-387 (1997)
12. Conley, M. E., Etzioni, A.:
ESID –Newsletter 9 (1999)
13. Cooper, M. D., Faulk, W. P., Fudenberg, H. H., Good, R. A., Hitzig, W., Kunkel, H., Rosen, F. S., Seligmann, M., Soothill, J., Wedgwood, R. J.:
Classification of primary immunodeficiencies. *New Engl. J. Med.* 288: 966-967 (1973)
14. Eibl, M., Griscelli, C., Seligmann, M., Aiuti, F., Kishimoto, T., Matsumoto, S., Hanson, L. A., Hitzig, W. H., Thompson, R. A., Cooper, M. D., Good, R. A., Rosen, F. S., Waldmann, T. A., Wedgwood, R. J.:
Primary immunodeficiency diseases. Report of a WHO sponsored meeting. *Immunodef. Rev.* 1: 173-205 (1989)
15. Eisenstein, E. M., Sneller, M. C.:
Common variable immunodeficiency: diagnosis and management. *Ann. Allergy* 73: 285-291 (1994)
16. Español, T., Arumi, R. G., Sanz, G., López, F. M., Martín, M. A., Sierra, J. I., Plaza, A. M., Bosque, M., Marco, M. T., Catalá, M., Sáez, A.:
Immunodeficiencias primarias en Cataluña. *Immunologia* 4: 76-68 (1985)
17. Fasth, A. :
Primary immunodeficiency disorders in Sweden : cases among children, 1974-1979. *J. Clin. Immunol.* 2: 86-92 (1982)
18. Fasth, A. :
Immunodeficiency in children in Sweden 1974-1983.
In: Griscelli, C., Vossen, J.: *Progress in Immunodeficiency Research and Therapy I.* Elsevier Science Publishers B. V., S. 461-467 (1984)
19. Friedrich, W., Fischer, A., Landais, P.:
Primary immunodeficiencies initial report. European Blood and Marrow Transplantation Registry, European Society for Immunodeficiency: Transplantationsprotokoll 2-17 (1997) (persönliche Mitteilung)
20. Gause, A., Pfreundschuh, M.:
Immunologie.
In: Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K.: *Innere Medizin* Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 3. Auflage, S. 445-461, 469-472 (1994)

21. Gomez, L., Yartsev, M.:
Primary immunodeficiencies in the USSR: update of a nine-year study. *Dis. Markers*, 10: 19-25 (1992)
22. Good, R. A.:
Bone marrow transplantation symposium: bone marrow transplantation for immunodeficiency diseases. *Am. J. Med. Sci.* 294: 68-74 (1987)
23. Hayakawa, H., Iwata, T., Yata, J., Kobayashi, N.:
Primary immunodeficiency syndrome in Japan. I. Overview of a Nationwide Survey on Primary Immunodeficiency Syndromes. *J. Clin. Immunol.* 1: 31-39 (1981)
24. Hayakawa, H.:
The immunodeficiency syndrome. *Asian Med. J.* 25: 278-285 (1982)
25. Hayakawa, H., Kobayashi, N., Yata, J.:
Primary immunodeficiency diseases and malignancy in Japan. *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)* 77: 74-79 (1986)
26. Hayakawa, H. et al:
A nationwide survey on primary immunodeficiency diseases – Recent results. *Med. Immunol.* 19, 2 (1990)
27. Islam, K. B., Baskin, B., Nilsson, L., Hammarström, L., Sideras, P., Smith, C. I. E. :
Molecular analysis of IgA deficiency. *J. Immunol.* 152: 1442-1452 (1994)
28. Kanoh, T., Mizumato, T., Yasuda, N., Koya, M., Ohno, Y., Uchino, H., Yoshimura, K., Ohkubo, Y., Yamaguchi, H.:
Selektive IgA deficiency in Japanese blood donors: Frequency and statistical analysis. *Vox. Sang.* 50: 81-86 (1986)
29. Koch, C., Andersen, V., Faber, V., Friis, B., Pedersen, F. K., Platz, P.:
Registration of primary immunodeficiencies. *Ugeskr laeger* 143: 2479-2484 (1981)
30. Kolb, H. J.:
Transplantation.
In: Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K.: *Innere Medizin Urban und Schwarzenberg München-Wien-Baltimore*, 3. Auflage, S. 132-139, 145-147 (1994)
31. Klein, C., Belohradsky, B. H.:
Primäre Immundefekte der T-Zelle. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 143: 952-963 (1995)

32. Linch, D. C., Levinsky, R. J.:
Prenatal diagnosis of immunodeficiency disorders. *Brit. Med. Bull.* 39: 399-404 (1983)
33. Lorenz, E., Cogdon, C., Uphof, D.:
Modification of acute radiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injection. *Radiol.* 58: 863-877 (1952)
34. Luzi, G., Businco, L., Aiuti, F.:
A national registry for primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report for the period 1972-1982. *Birth Defects: Original Article Series*, 19, 3: 161-163 (1983)
35. Luzi, G., Businco, L., Aiuti, F.:
Primary immunodeficiency syndromes in Italy: a report of the national register in children and adults. *J. Clin. Immunol.* 3: 316-320 (1983)
36. Luzi, G., D'Offizi, G. P., Bonomo, R., Mezzaroma, I., Graziano, M., Aiuti, F.:
Il registro italiano delle immunodeficienze primitive. *Federazione Medica* 39: 1179-1192 (1986)
37. Luzi, G., Pesce, A. M., Rinaldi, S.:
Primary immunodeficiencies in Italy. Data revised from the Italian Register of Immunodeficiencies (IRID) (1977-88). *Allergol. Immunopathol.* 19: 53-57 (1991)
38. Martin, P. J., Hansen, J. A., Storb, R., Thomas, E. D.:
Human marrow transplantation in immunological perspective. *Adv. Immunol.* 40: 379-438 (1987)
39. Mila, L., Extragibel, G., Matamores, F.:
The Spanish Registry of Primary Immunodeficiencies (REDIP). *Allergol. Immunopathol.* 29: 122-125 (2001)
40. Moritz, H., Heerde, E.:
Methodische Mitteilung: Immunglobulin G-Subklassen. *Diagnose und Labor* 45: 158-164 (1995)
41. Núñez, R. M.:
Primary immunodeficiency in Columbian children. *Allergol. et Immunopathol.* 16 : 273-275 (1988)
42. Ochs, H. D., Smith, C. I. E., Puck, J. M.:
Primary immunodeficiency diseases. Oxford University Press. New York-Oxford, S. 3-11 (1999)

43. O'Reilly, R. J., Brochstein, J., Dinsmore, R., Kirkpatrick, D.:
Marrow transplantation for congenital disorders. *Semin. Hematol.* 21: 188-221 (1984)
44. Rosen, F. S., Cooper, M. D., Wedgwood, R. J.:
The primary immunodeficiencies. *New Engl. J. Med.* 333: 431-437 (1995)
45. Rosen, F. S., Wedgwood, R. J., Eibl, M., Griscelli, C., Seligmann, M., Aiuti, F., Kishimoto, T., Matsumoto, S., Khakhalin, L. N., Hanson, L. A., Hitzig, W. H., Thompson, R. A., Cooper, M. D., Good, R. A., Waldmann, T. A.:
Primary immunodeficiency diseases, Report of a WHO Scientific Group, *Immunodef. Rev.* 3: 195-236 (1992)
46. Rosen, F. S., Wedgwood, R. J., Eibl, M., Griscelli, C., Seligmann, M., Aiuti, F., Kishimoto, T., Matsumoto, S., Reznik, I. B., Hanson, L. A., Thompson, R. A., Cooper, M. D., Good, R. A., Waldmann, T. A.:
Primary immunodeficiency diseases, Report of a WHO Scientific Group: *Clin. Exp. Immunol.* 99, Suppl. 1: 1-24 (1995)
47. Rosen, F. S., Wedgwood, R. J., Eibl, M., Fischer, A., Aiuti, F., Notarangelo, L., Kishimoto, T., Resnick, I., Hammarstrom, L., Seger, R., Chapel, H., Thompson, R. A., Cooper, M. D., Geha, R. S., Good, R. A., Waldmann, T. A.:
Primary immunodeficiency diseases, Report of a WHO Scientific Group: *Clin. Exp. Immunol.* 109: 1-28 (1997)
48. Rowlings, P. A., Horowitz, M. M., Armitage, J. O., Gale, R. P., Sobocinski, K. A., Zhang, M., Bortin, M. M.: Report from the international bone marrow transplant registry and the North American autologous bone marrow transplant registry.
In: Terasaki, P. I., Cecka, J. M.: eds. *Clinical Transplants 1993*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, S. 101-108 (1994)
49. Ryser, O.:
Register primärer Immundefekte der Schweiz. *Med. Diss. Bern* (1987)
50. Ryser, O., Morell, A., Hitzig, W. H.:
Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J. Clin. Immunol.* 8: 479-485 (1988)
51. Sandberg, E., Kline M., Shearer W.:
The secondary immunodeficiencies.
In: Stiehm, E. R.: *Immunological Disorders in Infants and Children*. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 4. Auflage, S. 553-601 (1996)
52. Schindelhauer, D., Weiss, M., Hellebrand, H., Golla, A., Hergersberg, M., Seger, R., Belohradsky, B. H., Meindl, A.:
Wiskott-Aldrich syndrome: no strict genotype-phenotype correlations but clustering of missense mutations in the amino-terminal part of the WASP gene product. *Hum. Genet.* 98: 68-76 (1996)

53. Schuster, V., Grimm, T., Kress, W., Seidenspinner, S., Belohradsky, B. H., Müller, P., Kreth, H. W.:
Die x-chromosomal-rezessive Erkrankung (XLP): molekulargenetische Untersuchungen. *Klin. Pädiatr.* 207: 271-276 (1995)
54. Soede-Bobok, A. A., Touw, I. P.: Molecular understanding of hematopoietin/cytokine receptor signaling defects in hematopoietic disorders. *J. Mol. Med.* 75: 470-477 (1997)
55. Spector, B. D., Perry, G. S. III, Kersey, J. H.:
Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: report from the immunodeficiency-cancer registry. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 11, 12-29 (1978)
56. Statistisches Landesamt Bayern, München: Jahrbücher 1969-1992
57. Stojanov, S.:
Die primären Immundefekte. Klinische Bedeutung einer Erweiterung der WHO-Klassifikation. *Med. Diss. München* (1996)
58. Thomas, E. D.:
Marrow transplantation for malignant disease. *Am. J. Med. Sci.*, 294: 75-79 (1987)
59. Voigt, C.:
Prävalenz der Hepatitis C bei immundefizienten Patienten unter i. v. Immunglobulinbehandlung. *Med. Diss. München* (2000)
60. Wahn, U., Wahn, V.: Erkrankungen des Immunsystems, Immundefekte
In: Harnack, G. A. von: *Kinderheilkunde*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 9. Auflage, S. 237-243 (1994)
61. White, A. G., Raju, K. T., Abounda, G. M.:
A six years experience with recurrent infection and immunodeficiency in children in Kuwait. *J. Clin. Lab. Immunol.* 26: 97-101 (1988)
62. Wu, A. M., Till, J. E., Siminovitch, L., McCulloch, E. A.:
A cytological study of the capacity for differentiation of normal hemopoietic colony-forming cells. *J. Cell. Physiol.* 69: 177-184 (1967)
63. Wu, A. M., Till, J. E., Siminovitch, L., McCulloch, E. A.:
Cytological evidence for a relationship between normal hemopoietic colony-forming cells and cells of the lymphoid system. *J. Exp. Med.* 127: 455-463 (1968)

Lebenslauf

Name: Rolf Kammermeier

geb.: 30.12.1971 in Landshut

Eltern: Erna Kammermeier, geb. Bäumel, Oberstudienrätin
Dr. Klaus Kammermeier, Frauenarzt

Schulen: 1977-1981 Grundschule St. Nikola, Landshut
1981-1990 Hans-Carossa-Gymnasium, Landshut

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife 1990

Bundeswehr: 1990-1991 Grundwehrdienst

Studium: Humanmedizin
1991-1998 Ludwig-Maximilians-Universität und Technische
Universität München

Studienabschluss: 1998 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Arzt im Praktikum: 1999-2000 Klinikum Landshut, Chirurgische Klinik

Assistenzarzt: seit 15.8.2000 Krankenhaus Landshut-Achdorf, Frauenklinik