

# „Common variable Immunodeficiency“ – Eine seltene pneumologische Differenzialdiagnose

## “Common Variable Immunodeficiency” – First Diagnosis of a Rare Pneumological Disease

### Autoren

C. Priegnitz<sup>1</sup>, K. Berg<sup>2</sup>, W. Galetke<sup>3</sup>, W. J. Randerath<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Institut für Pneumologie an der Universität Witten Herdecke (Prof. Dr. med. Winfried J. Randerath)  
Krankenhaus Bethanien gGmbH, Solingen

<sup>2</sup> MVZ RNR, Solingen

<sup>3</sup> Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln

eingereicht 04. 05. 2011  
akzeptiert nach Revision  
28. 06. 2011

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1256676>  
Online-Publikation: 24.8.2011  
Pneumologie 2011; 65: 589–595  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Christina Priegnitz**  
Institut für Pneumologie an der  
Universität Witten Herdecke  
Krankenhaus Bethanien gGmbH  
Aufderhöher Str. 169-175  
42699 Solingen  
[christina.priegnitz@klinikbethanien.de](mailto:christina.priegnitz@klinikbethanien.de)

### Zusammenfassung

Common variable Immunodeficiency (CVID) wird synonym mit dem Begriff „late onset hypogammaglobulinemia“ verwandt, was die entscheidende Pathologie bereits beschreibt. Kennzeichnend ist eine defekte B-Zelldifferenzierung, die zu einer gestörten Synthese von Immunglobulinen und damit zu einer eingeschränkten Immunantwort führt. Bei dem hier geschilderten Patienten wurde der Verdacht auf eine CVID nach der Anamnese gestellt. Nach Ausschluss pneumologischer Differenzialdiagnosen erfolgte die Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Anhand dieses Falles soll die CVID als eine Ursache für rezidivierende pneumologische Infekte fokussiert betrachtet werden, da sie das häufigste Antikörpermangelsyndrom bei Kindern und Erwachsenen ist und mit einer Wahrscheinlichkeit von 1: 25 000 in der Bevölkerung auftritt.

### Fallbeschreibung: Akute Symptomatik

Im Sommer 2009 stellte sich ein 32-jähriger Patient erstmalig in unserer pneumologischen Fachklinik mit seit zwei Wochen bestehendem Husten mit gelblich-grünlichem Auswurf sowie Temperaturen bis zu 38 Grad Celsius vor. Es bestanden beim 187 cm großen und 102 kg schweren Patienten (Body-Mass-Index 29,2 kg/m<sup>2</sup>) eine aktuelle Gewichtsreduktion von drei Kilogramm, thorakale inspiratorische Schmerzen sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl mit reduzierter Belastbarkeit. Parallel wies der Patient seit zehn Tagen Diarrhoen mit breiig-wässrigen Stühlen ohne Blutbeimengung auf, ansonsten keine weiteren abdominalen Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Tenesmen. Die weitere infektiologische Umgebungsanamnese war leer. Zwei Wochen zuvor verbrachte der Patient einen zweiwöchigen Aufenthalt auf Mallorca. Nach der Rückkehr ent-

### Abstract

Common variable immunodeficiency (CVID) is generally used synonymously with “late onset hypogammaglobulinaemia”, which is already indicative of the central pathological finding. Patients with CVID produce specifically less immunoglobulins, thus reducing their immunological competence. Our patient showed the typical medical history of undetected CVID. After excluding differential pneumological diseases, the suspected diagnosis was confirmed. This case report examines the complex of CVID as a cause for recurrent pneumological infections. It is the most prevalent form of severe antibody deficiency in children and adults and occurs with a probability of 1:25,000 in the population.

ckelte er am Folgetag Temperaturen bis 39 Grad Celsius, die mit Cephalgien einhergingen. Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt endemisch aufgetretenen Infektion mit H1N1-Mexiko-RNA-Viren war eine Vorstellung beim Notarzt erfolgt. Dieser habe nach einer Schnelltestung eine „Schweinegrippe“ ausgeschlossen und dem Patienten Doxycyclin wegen eines vermuteten unteren Atemwegsinfektes verordnet. Nach siebentägiger verlässlicher Einnahme war keine relevante Besserung eingetreten.

### Medizinische Vorgeschichte

Als Kind habe der deutsche Patient an keinen relevanten Infektionskrankheiten gelitten, übe seit mehreren Jahren einen Beruf als Kraftfahrzeugmechaniker aus. Der Patient nehme keine regelmäßige Medikation. Die chirurgische Anamnese war leer.

**Tab. 1** Blutbild inklusive Differenzialblutbild.

Normwerte	Blutbild	
4,3 – 10 /nl	Leukozyten	2,8
4,5 – 5,9 × 10 <sup>6</sup> /μl	Erythrozyten	5,6
14 – 18 g/dl	Hämoglobin	14,3
38 – 52 %	Hämatokrit	43
82 – 101 fl	MCV	76,8
27 – 34 pg	MCH	25,5
31,5 – 36 g/dl	MCHC	33,3
140 – 440 × 10 <sup>3</sup> /μl	Thrombozyten	89
40 – 75 %	Neutrophile	61,9
20 – 45 %	Lymphozyten	23,7
2 – 14 %	Monozyten	14
0 – 4 %	Eosinophile	0,4
0 – 1 %	Basophile	0

Nach einer Türkeireise vor fünf Jahren (2004) habe der Patient chronische Diarrhoen entwickelt, die nach hausärztlicher Betreuung zu einer gastroenterologischen Vorstellung mit der Diagnose einer Lambliasis geführt haben. Auf Nachfragen bei den bisher betreuenden gastroenterologischen Kollegen war erstmalig im März 2008 eine kombinierte Thrombozytopenie in Verbindung mit einer Hypogammaglobulinämie dokumentiert worden. Nach initialer Metronidazoltherapie sei eine Resistenz gegen das Antibiotikum diagnostiziert und daher die Vorstellung in einem gastroenterologischen Zentrum vereinbart worden. Der Patient habe dort Quinacrine ohne Therapieerfolg erhalten. Übrig geblieben seien regelmäßig wiederkehrende breiig-wässrige Stühle, die außer einer Eisentherapie keiner weiteren Therapie bedürft hätten. Eine Hepatitis B oder C sowie eine HIV-Infektion sei ausgeschlossen worden.

Die Lambliasis war im Juli 2009 weiterhin nachweisbar, sodass von einer zumindest zweijährig dokumentierten kombinierten Hypogammaglobulinämie, Thrombozytopenie und Lambliasis ausgegangen werden kann.

### Körperlicher Untersuchungsbefund

Der körperliche Untersuchungsbefund des 32-jährigen war bis auf seinen pulmonalen Befund unauffällig. Pulmonal rechts basal waren inspiratorisch feinblasige Rasselgeräusche zu auskultieren. Der Klopfeschall war beidseits sonor, die restlichen Atemgeräusche unauffällig.

### Laborbefunde

*Blutbild inklusive Differenzialblutbild:* siehe [Tab. 1](#).

*Serumeiweißelektrophorese inklusive Immunglobulindifferenzierung:*

siehe [Tab. 2](#) und auch [Abb. 1](#): Eiweißelektrophorese August 2009

*Erweiterte Laborchemie:* Procalcitonin 0,06 ng/ml, CRP 1,7 mg/dl (Norm < 5 mg/dl)

### Bildgebung

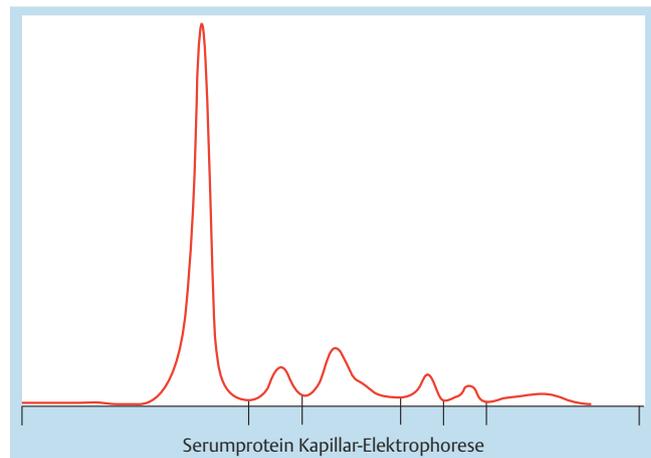
Abdomensonografisch waren eine Splenomegalie sowie Zeichen einer Enteritis darzustellen.

Im initialen Röntgen-Thorax ließen sich fleckförmige Transparenzminderungen in beiden Unterfeldern und in den angrenzenden Mittelfeldern, rechts mehr als links, außerdem kräftige pulmonale Gefäße darstellen.

In der Kontrollaufnahme nach einer Woche war die grobfleckige Transparenzminderung über beiden Unterfeldern bei bestehen-

**Tab. 2** Serumeiweißelektrophorese inklusive Immunglobulindifferenzierung.

Normwerte	Eiweißelektrophorese	
55 – 65 %	Albumin	62
3,1 – 6,5 %	Alpha 1-Globulin	7,4
8,0 – 12,7 %	Alpha 2-Globulin	17
4,9 – 7,2 %	Beta 1-Globulin	4,9
3,1 – 6,1 %	Beta 2-Globulin	3
10,3 – 18,3 %	Gamma-Globulin	5,2
0,7 – 4,9 g/l	IgA	0,06
7,0 – 16,0 g/l	IgG	3
0,4 – 2,3 g/l	IgM	0,21
1,7 – 3,1 g/l	LK-Kappa quantitativ	0,64
1,1 – 3,4 g/l	LK-Lambda quantitativ	0,33

**Abb. 1** Eiweißelektrophorese August 2009.

dem Restbefund deutlich regredient. Es lag kein Hinweis auf einen Pleuraerguss vor. Auch im Seitbild waren die Transparenzminderungen, die akzentuiert über S10 zu erkennen waren, deutlich rückläufig.

Computertomografisch (inklusive high resolution Schichtungen) ließen sich thorakale fleckförmig konfluierende dorso-basal betonte und verstärkt subpleural lokalisierte beidseitige, relativ symmetrische Infiltrate nachweisen. Es bestanden weder Pleuraerguss noch pulmonale Einschmelzungen im Sinne einer Abszedierung. Des Weiteren zeigten sich ausgeprägte Lymphadenopathien mediastinal, hilär und axillär sowie eine Splenomegalie. ([Abb. 2](#), [Abb. 3](#) und [Abb. 4](#): Thorax-CT im August 2009)

### Pneumologische Untersuchungsergebnisse Lungenfunktionsanalyse und Blutgasanalyse

Der 32-jährige wies eine leichte respiratorische Partialinsuffizienz mit einem pO<sub>2</sub> von 71 mmHg (Normwert 77 mmHg) bei Normokapnie (pCO<sub>2</sub> 35 mmHg) und ausgeglichenem Säurebasenstatus auf (pH und Bicarbonat normwertig).

Die Lungenfunktion war unauffällig, Resistancekurve und Flussvolumenkurve ohne Auffälligkeiten. Es lagen keine Anzeichen für eine Überblähung vor.

### Bronchoskopie

Die Bronchoskopie zeigte ein unauffälliges zentrales Tracheobronchialsystem mit nur geringer, allerdings gelblich-grünlicher Dyskrinie. Der bakteriologische Befund blieb unauffällig, kein

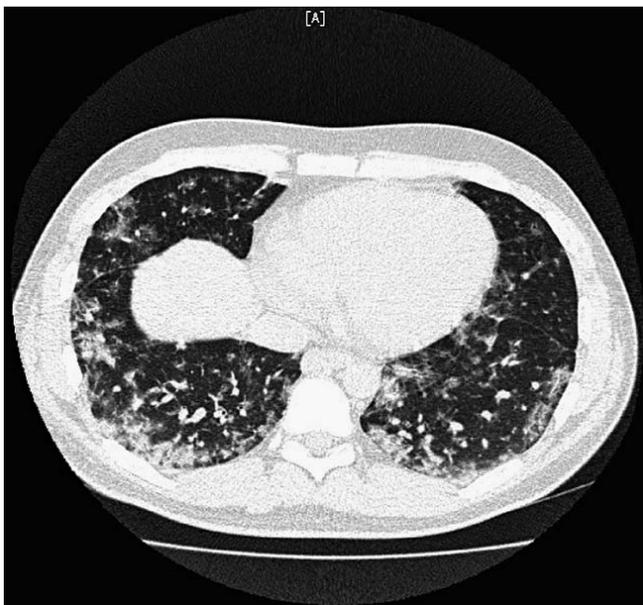


Abb. 2 CT-Thorax August 2009.

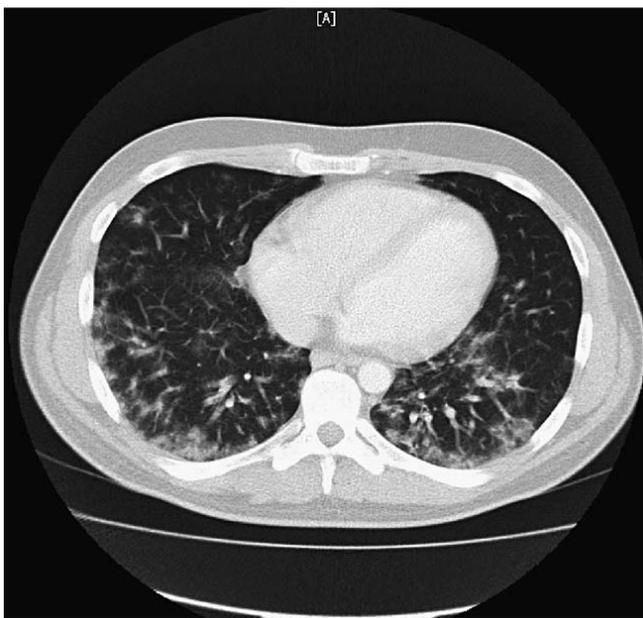


Abb. 4 CT-Thorax August 2009.

Nachweis einer Tuberkulose. Die virologische Aufarbeitung ergab einen positiven EBV-Nachweis (PCR), des Weiteren keinen Nachweis von Herpes simplex-, Varizellen- oder Cytomegalieviren. Die Pilzdiagnostik hinsichtlich Pneumozysten blieb negativ.

In der pathologischen Aufarbeitung der pulmonalen Katheterbiopsie vom rechten Unterlappen zeigte sich eine chronisch mäßig aktive lymphatische Zellinfiltration im Lungenparenchym. Es bestand kein Anhalt für Riesenzellen, Tumorzellen oder Pneumozysten sowie für eine spezifische Entzündung.

In der Kontrollbronchoskopie nach einwöchiger antibiotischer Therapie mit Imipenem und intravenösem Clarithromycin zeigte sich ein makroskopisch unveränderter Befund mit nur noch wenig weißlichem Sekret.

Es wurde eine bronchoalveoläre Lavage sowie eine transbronchiale Biopsie des rechten Unterlappens (Segment 8) entnommen. In

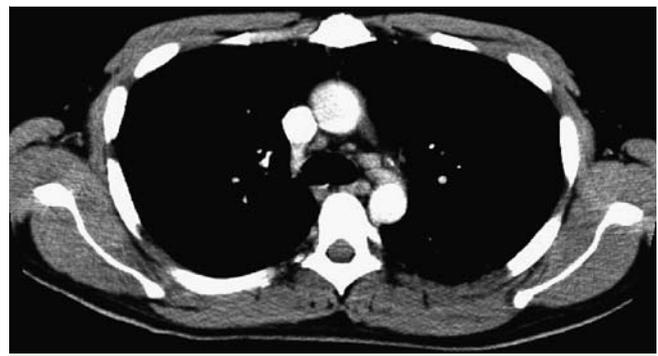


Abb. 3 CT-Thorax August 2009.

der Lavage zeigte sich bei guter Recovery (60 ml von 100 ml instillierter NaCl-Lösung) eine Zellvitalität von 88 %. Die Gesamtzellzahl der trüben Flüssigkeit lag bei 24 Millionen. Die Differenzierung ergab 39% Makrophagen, 57% Lymphozyten und 4% Neutrophile. In der Lymphozytendifferenzierung ließen sich folgende prozentuale Verteilungen darstellen: CD3 84%, CD4 60%, CD8 50%, Helfer-Suppressor-Quotient 1,2, NK-Zellen 0. Dies entspricht einer lymphozytär-neutrophilen Alveolitis.

Nach der histologischen Aufarbeitung der Lungenbiopsie S8 rechts (Lungenparenchym mit geringer Fibrosierung, Alveolardeckzellkatarrh sowie mittelgradiger chronischer lymphozytärer intramuraler Entzündung mit einzelnen hämosiderinspeichernden Makrophagen ohne nachweisbare Granulome) war ein unspezifischer Entzündungsprozess zu diagnostizieren. Es zeigte sich kein Anhalt für eine Malignität.

#### Zusammenfassung der Befunde und Verdachtsdiagnose

- ▶ Kombiniertes IgA-, IgM- und IgG-Mangel mit disseminierten Unterlappeninfiltraten und unspezifischer intrapulmonaler lymphozytärer Beteiligung, grenzwertiger Thrombozytopenie, Splenomegalie sowie vorbekannter chronischer Lambliasis

In Zusammenschau aller Ergebnisse wurde der Verdacht auf eine CVID gestellt, der im weiteren Verlauf bestätigt wurde.

Nach klinischer Stabilisierung mittels antibiotischer Therapie (Imipenem mit Clarithromycin) und supportiven Maßnahmen konnte der Patient in seine häusliche Umgebung entlassen werden. Die nachfolgende Substitutionstherapie mit Hilfe von Immunglobulinen reduzierte das Auftreten pneumologischer Infekte sowie eine zwischenzeitlich aufgetretene Hämolyse, die Lamblieninfektion ließ sich trotz Heranziehung aller verfügbaren Medikamente nicht eradizieren (Stand Juni 2011).

#### Common variable immunodeficiency

##### ▼ Allgemeines

Die Common variable Immunodeficiency (CVID) stellt das häufigste primäre Antikörpermangelsyndrom bei Kindern und Erwachsenen dar und tritt mit einer Prävalenz von 1:25 000 in der Bevölkerung auf [1, 2]. Kennzeichnend ist eine defekte B-Zell-differenzierung, die zu einer gestörten Synthese von Immunglobulinen (Ig) und damit zu einer eingeschränkten Immunantwort führt [3]. Als ursächlich wurden multiple Gendefekte beschrieben [4]. In 90% der Fälle tritt die CVID sporadisch auf [5]. Neben der eingeschränkten B-Zellantwort bestehen überhäufig auch suboptimale T-Zellfunktionen [6].

**Tab. 3** Ätiologien sekundärer Hypogammaglobulinämien.

Malignome z. B. CLL
Medikamente z. B. Zytostatika, Glukokortikoide, Antikörpertherapie, Antikonvulsiva
virale Infekte z. B. HIV-Infektion
Systemerkrankungen z. B. Lupus erythematodes
Verlust von Immunglobulinen z. B. bei nephrotischem Syndrom
gastrointestinale Erkrankungen z. B. bei Leberzirrhose

Der Altersgipfel zum Diagnosezeitpunkt liegt bei ein bis fünf bzw. bei 16 bis 20 Jahren, zumeist wird die CVID vor dem dreißigsten Lebensjahr diagnostiziert [6].

Definitionsgemäß müssen bei der CVID ein IgG- sowie ein IgA- und/oder IgM-Mangel von mindestens zwei Standardabweichungen vorliegen [7]. Des Weiteren darf höchstens eine minimale Immunantwort auf Impfungen ohne Vorliegen einer anders erklärbaren Immundefizienz vorliegen [1, 5, 7].

Die Antikörpermangelsyndrome sind differenzialdiagnostisch in primäre, die zumeist im Kindesalter auftreten, bzw. in sekundäre Hypogammaglobulinämien aufzuteilen. Im Gegensatz zu anderen primären Hypogammaglobulinämien geht die CVID auf eine Reihe unterschiedlicher Gendefekte zurück [8]. Die genetische Heterogenität der CVID bedingt eine immunologische Heterogenität und damit auch unterschiedlichste klinische Manifestationen [8]. B-Zellen von CVID-Patienten sind teilweise CD27-Antigen-negativ [9, 10]. Um eine effektive Immunantwort zu erreichen, muss jedoch eine B-Vorläuferzelle nach Antigenstimulation unter anderem CD27 exprimieren. Hiermit liegt ein für die Klinik klassifizierendes Merkmal der Immunkompetenz vor, das mittels FACS-Analyse (Durchflusszytometrie) einfach zu bestimmen ist [9, 11].

Sekundäre Hypogammaglobulinämien können unter anderem auf Malignome (z. B. die chronisch lymphatische Leukämie), den Gebrauch von Medikamenten wie Zytostatika und Glukokortikoiden, Antikörpertherapien oder auch Antikonvulsiva sowie virale Infekte (HIV-Infektion) oder Systemerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes) zurückzuführen sein [3]. Auch das nephrotische Syndrom, die Leberzirrhose, die exsudative Enteropathie oder septische Krankheitsverläufe, bei denen ein Verlust oder eine reduzierte Produktion an Immunglobulinen besteht, sind Beispiele für eine erworbene Immuninkompetenz (s. **Tab. 3**: Ätiologien sekundärer Hypogammaglobulinämien) [12].

### Klinik

Es wird zumeist von einer siebenjährigen Latenz zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur Diagnose berichtet, wie es auch hier annähernd der Fall war [6, 13]. Der Patient gab nach mehrmaligem Fragen an, seit bereits fünf Jahren rezidivierende Diarrhöen aufgrund einer Lambliasis zu haben, die bisher frustriert therapiert worden seien. Auch der kombinierte Immunglobulinmangel, die Thrombozytopenie und die Splenomegalie waren seit längerem bekannt.

Ähnlich wie in unserem Beispiel fallen die Patienten zumeist über rezidivierende Infektionskrankheiten auf [3]. Es sind Infektionen mit Pneumokokken, *Haemophilus influenzae* oder Mykoplasmen, an denen die Patienten – ähnlich wie ihre gesunde Umgebung – erkranken [3]. Über 75% der Patienten entwickeln vor der Diagnose eine Pneumonie [4, 14]. Bei unbehandelten CVID-Patienten ist die Rhinosinusitis eine häufige Diagnose [15]. Zu-

sätzlich können *Haemophilus-influenzae*-assoziierte Konjunktividen auftreten [3].

Septische Arthritiden wurden zumeist im Zusammenhang mit einer Mykoplasmeninfektion bei der CVID diagnostiziert. Die Arthritis kann monoartikulär, erosiv, chronisch und therapieresistent sein [16].

Chronische Lungenerkrankungen sind ein häufiges Problem von Patienten mit CVID, die zu wiederkehrenden Hospitalisationen mit erhöhter Morbidität führen [1, 6, 17]. Circa 30% der Patienten weisen bei Diagnosestellung chronische Lungenerkrankungen auf; im weiteren Follow up steigt die Zahl auf 46% [18]. Als häufigste pneumologische Beteiligung werden sinupulmonale Infektionen bzw. Bronchiektasen angesehen, die in 25–45% der Fälle auftreten und durch die Kombination aus unkoordinierter Inflammation und wiederkehrenden Infektionen begünstigt werden [3].

Eine Vielzahl von interstitiellen Lungenerkrankungen ist überproportional oft mit der CVID assoziiert [19]. Dazu gehören unter anderem die lymphoide interstitielle Pneumonie sowie die granulomatös-lymphozytisch interstitielle Lungenerkrankung (GLILD) [20, 21]. Als weitere seltene pneumologische Manifestationen gelten die folliculäre Bronchiolitis und die lymphoide Hyperplasie [20, 21]. In unserem Fall waren sowohl in der Katheterbiopsie als auch in der bronchoalveolären Lavage lymphatische Zellinfiltrationen bzw. Zellnachweise zu dokumentieren.

Die CVID geht mit einer Häufung an granulomatösen Erkrankungen ohne zentrale Nekrose einher, die in Lymphknoten sowie soliden Organen in 8 bis 20% der Fälle auftritt [22]. Betroffen sind vorzugsweise Lunge und Gastrointestinaltrakt, jedoch auch Leber, Milz, Gehirn und Haut [22].

Die Sarkoidose korreliert überhäufig mit der CVID, was durch die gestörte B-Zellaktivität bei beiden Erkrankungen erklärt wird [3, 23, 24].

Die Laborchemie bleibt überwiegend unauffällig [3].

Die Pathogenese der CVID bedingt eine gestörte B-Zellfunktion und hiermit auch eine pathologische Immunglobulinproduktion. Hieraus resultiert ein pathognomisches Muster in der Elektrophorese, nämlich die reduzierte Gammazacke, die auch im vorliegenden Fall zu sehen war [6].

Die B-Zellzahl bleibt zumeist normal. Mit der Differenzierung der Immunglobuline kann die Erniedrigung einzelner Immunglobuline genauer bestimmt werden [6]. Auch eine Subklassendifferenzierung von IgG ist möglich, wenngleich sie für die Diagnosestellung der CVID bei absoluter Reduktion grundsätzlich nicht erforderlich ist [3, 6].

Parallel dazu können die Patienten vielgestaltige Symptome anderer beteiligter Organsysteme aufweisen. In 25% der Fälle treten im Zusammenhang mit der CVID Autoimmunerkrankungen auf [25]. Hierbei sind insbesondere autoimmunhämolytische Anämien, Thrombozytopenien wie die chronisch idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), die rheumatoide Arthritis, die perniziöse Anämie oder auch der systemische Lupus erythematodes zu nennen [25].

Ein gastrointestinaler Befall wird in einem Fünftel der Patientenklientel beobachtet [6, 26]. Zumeist fallen die Patienten mit Diarrhöen auf, mittels derer sich chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, die chronische Lambliasis wie in unserem Fall, jedoch auch Infektionen mit Cytomegalieviren oder Kryptosporidien und Malabsorptionserkrankungen manifestieren können [3].

**Tab. 4** Häufige klinische Manifestationen bei CVID.

Systembeteiligungen	Manifestation	Häufigkeit
Atemwege	Rhinosinusitis, Bronchitiden, Pneumonie, Bronchiektasen, Sarkoidose interstitielle Beteiligung	25–75 %
Autoimmunsystem	autoimmunhämolyt. Anämie, Splenomegalie mit Thrombozytopenie	25 %
Gastrointestinaltrakt	Diarrhöen unterschiedlicher Ätiologie z. B. bei Lambliasis	20 %
Malignome	NHL, Magenkarzinom	deutlich erhöhtes Risiko

Eine häufige Begleiterscheinung stellt die Splenomegalie mit ca. 25 % d. F. dar, die auch bei unserem Patienten auftrat und als wahrscheinlichste Ursache der grenzwertigen Thrombozytopenie zu sehen ist [3].

Zehn Prozent der Betroffenen weisen eine Leberbeteiligung auf, die sich zumeist als granulomatöse Veränderungen manifestiert [27]. Die dauerhafte Immunglobulintherapie war in der Vergangenheit mit einem relevanten Risiko einer infektiösen Hepatitis und deren spezifischen Konsequenzen assoziiert [28]. Zusätzlich weisen CVID-Patienten im Vergleich zu anderen Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie überhäufig und überproportional schwere Verläufe der Hepatitis C auf [28, 29].

CVID-Patienten haben ein erhöhtes Malignomrisiko [30]. Insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome sowie Magenkarzinome auf dem Boden einer perniziösen Anämie wurden diagnostiziert. Es handelt sich zumeist um B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome, die primär extranodal liegen [3]. Eine Fallbeschreibung dokumentiert ein intrapulmonales MALT-Lymphom [31].

Eine tabellarische Zusammenfassung häufiger klinischer Manifestationen bei der CVID ist in **Tab. 4** zu finden.

### Diagnosestellung

Eine CVID sollte als Differenzialdiagnose erwogen werden, wenn jüngere Patienten (<30 Jahre) überhäufig an rezidivierenden Infektionen leiden, ohne dass eine weitere immunologische Ursache nachvollziehbar ist [3].

Die Eiweißelektrophorese mit niedriger Gammaglobulinzacke gilt als ausgesprochen wichtiges Merkmal einer CVID, genau wie die hierzu korrelierende reduzierte bzw. fehlende Immunantwort bei vorangegangenen Infekten [5, 8].

Gemäß der Definition einer CVID muss eine andere Genese der Hypogammaglobulinämie sicher ausgeschlossen werden, bevor eine Differenzierung der Immunglobuline sinnvoll erscheint. Erst dann sollte eine CVID als ursächlich angesehen werden [5].

### Therapeutische Konsequenzen

Da die CVID eine reduzierte Immunkompetenz bedingt, gilt es, diese langfristig zu rekompensieren [1, 11]. Dies gelingt am effektivsten mit Hilfe einer Substitution von Immunglobulinen [1, 10]. In diesem Zusammenhang soll der Antibiotikaverbrauch sinken und Hospitalisierungen reduziert werden [32]. Trotzdem sind die Patienten weiterhin infektfährdet, insbesondere was sinupulmonale sowie gastroenterologische Infektionen betrifft [32].

Es gibt Hinweise, dass die Gabe von Immunglobulinen eine Besserung der Lungenfunktion hinsichtlich FEV1 und FVC bewirkt [33].

Die Immunglobuline werden intravenös oder subcutan verabreicht. Gemäß einer 1A-Empfehlung sollen 400 bis 600 mg/KG pro Monat intravenös gegeben werden [1, 32]. Als Faustregel gilt, dass die definierte Dosis X (in mg/KG) den IgG-Level um einen äquipotenten Wert X (in mg/dl) erhöht [1]. Nach drei- bis sechsmonatiger Gabe soll ein niedrig normaler IgG-Spiegel erreicht werden. Dieser sollte alle sechs Monate laborchemisch kontrolliert werden [1]. Als Grad 2C-Empfehlung bei chronischer pulmonaler Beteiligung wird eine Erhöhung der Therapie auf 600 mg/KG pro Monat intravenös in der Literatur genannt [1]. Insgesamt scheint jedoch das Ansprechen innerhalb der Patientengruppe auf die Immunglobulintherapie variabel zu sein, sodass vorab keine Standarddosis genannt werden kann [3]. Des Weiteren hängt der Ausgangswert des Immunglobulinspiegels mit dem erreichbaren Zielbereich eng zusammen. Zur groben Orientierung sei ein Immunglobulin-G-Zielbereich von 5 bis 10 g/l genannt [1]. Bislang liegt keine grundsätzliche Empfehlung für eine Antibiotikaprophylaxe vor. Liegen jedoch die CD4-Zellen unter 200/nl, erscheint eine *Pneumozystis jirovecii*-Prophylaxe, ähnlich wie bei HIV-Patienten, empfehlenswert [1].

Eine Antibiotikatherapie bleibt trotz Immunglobulingabe bei schwerwiegenden bakteriellen Infekten notwendig, da Patienten mit CVID diese üblicherweise nicht ohne medikamentöse Unterstützung eradizieren können [1]. Gefordert wird eine frühe Erregerdiagnostik. Bemerkenswerterweise sollen CVID-Patienten trotz wiederholter identischer Antibiotikagaben keine erhöhten Antibiotikaresistenzen aufweisen [1, 34].

Sinupulmonale Infektionen werden zumeist durch *Streptokokkus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* und *Moraxella catarrhalis* provoziert, die wie üblicherweise mit einem Penicillin bzw. Cephalosporin oder einem Makrolid behandelt werden sollen. *Staphylococcus aureus*, Pseudomonaden und Anaerobier treten zumeist erst bei Chronifizierung der Infektionen auf und erfordern eine Anpassung der Antibiotika [1]. Gemäß Empfehlung soll die Antibiotikatherapie bei Pneumonien zehn bis vierzehn Tage dauern [1].

Dasselbe gilt grundsätzlich bei infektiösen Bronchiektasen. Die Infektionen hierbei können jedoch chronifizieren, sodass langfristige intravenöse Antibiotikatherapien notwendig werden können [35].

Zur Verlaufskontrolle sind neben Anamnese und begründeter Laborkontrolle auch Lungenfunktion sowie Bildgebung hilfreich, da trotz Immunglobulintherapie pulmonale Veränderungen fortschreiten können [1, 18, 25, 33]. In seltenen Fällen kann eine chirurgische Sanierung oder auch Lungentransplantation überlegenswert sein, wobei die Erfolgsrate im Vergleich zu anderen Patienten deutlich schlechter sein soll und die CVID als Systemerkrankung zu bedenken ist [14, 36].

Aus gastroenterologischer Sicht sind Infektionen des Magen-Darmtraktes im Rahmen der CVID mit *Giardia lamblia* wie bei unserem Patienten und Infektionen mit *Campylobacter*, *Salmonellen* oder Kryptosporidien ein häufiges Problem [37].

Bei unserem Patienten war bei reduzierter Immunkompetenz nachvollziehbar, dass trotz mehrfacher Antibiotikatherapie eine Eradikation der Parasiten nicht stattfand. Nach ausreichender Substitution kann eine erneute Antibiotikatherapie Erfolg haben. Eine weitaus intensivere Betreuung benötigen diejenigen CVID-Patienten, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung zusätzlich eine Autoimmunerkrankung aufweisen [1, 38]. Die Kombination

**Tab. 5** Zusammenfassung CVID aus pneumologischer Sicht.

Anamnese überhäufiger rezidivierender Infektionserkrankungen, insbesondere sinupulmonal und gastrointestinal
zumeist junge Patienten (< 30 Jahre bei Erstdiagnose)
Immunglobulinmangel (IgG und IgA +/- IgM)
Bronchiektasen trotz jugendlichen Alters
kombinierte Autoimmunerkrankungen
erhöhte Malignitätsrate

aus B- und T-Zelldysfunktion erfordert in diesen Fällen die Kenntnisse eines Hämatonkologen. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang das nationale CVID-Zentrum, das an der Universitätsklinik Freiburg angesiedelt ist.

### Prophylaxe

Seit der Einführung einer Immunglobulin-Substitutionstherapie ist die Lebensqualität der CVID-Patienten deutlich gebessert [39]. Ein normaler Lebenswandel und eine Berufsausübung sind möglich. Gefahrenberufe, die mit einer erhöhten Infektionsbelastung einhergehen, sollten dennoch gemieden werden.

Da die Immunantwort der Patienten auch bei Impfungen deutlich reduziert ist, sind diese nicht sinnvoll, wenngleich eine Schädigung bei Totimpfstoffen nicht dokumentiert wurde [3]. Abstand genommen werden sollte jedoch von Lebendimpfstoffen [3].

### Prognose

Die Erkrankung geht oft mit einer kürzeren Überlebenszeit im Vergleich zu gleichaltrigen Gesunden einher. So lag die Sterblichkeitsrate bei 334 CVID-Patienten über einen Zeitraum von 22,5 Jahren bei 15% [1]. Als Haupttodesursache gelten Bronchiektasen sowie Lymphomerkkrankungen [1, 3]. Zudem scheint es eine positive Korrelation zwischen der Höhe der B-Zellen und der Überlebenszeit zu geben [3].

Um eine optimale Therapie für CVID-Patienten zu erreichen, ist eine lebenslange Immunsustitution notwendig [3]. Da eine deutlich erhöhte Malignomrate im Raum steht, sollten CVID-Patienten sich zu den routinemäßigen Vorsorgeuntersuchungen vorstellen [3].

(In [Tab. 5](#) ist ein Überblick der CVID aus pneumologischer Sicht beschrieben.)

### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Danksagungen

Unser Dank geht an unseren niedergelassenen hämatonkologischen Kollegen Dr. Antonis Tsamaloukas in Hilden.

### Literatur

- Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010; 116: 7–15
- Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20: 477–485
- Chapel H, Cunningham-Rundles C. Update in understanding common variable immunodeficiency disorders (CVIDs) and the management of patients with these conditions. *Br J Haematol* 2009; 145: 709–727
- Sneller MC, Strober W, Eisenstein E et al. NIH conference. New insights into common variable immunodeficiency. *Ann intern med* 1993; 118: 720–730
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190–197
- Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92: 34–48
- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 776–794
- Kopecky O, Lukesova S. Genetic defects in common variable immunodeficiency. *Int J Immunogenet* 2007; 34: 225–229
- Warnatz K, Denz A, Dräger R et al. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27(+)/IgM(-)/IgD(-)) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease. *Blood* 2002; 99: 1544–51
- Detkova D, de Gracia J, Lopes-da-Silva S et al. Common variable immunodeficiency: association between memory B cells and lung diseases. *Chest* 2007; 131: 1883–1889
- Piqueras B, Lavenu-Bomble C, Galicier L et al. Common variable immunodeficiency patient classification based on impaired B cell memory differentiation correlates with clinical aspects. *J Clin Immunol* 2003; 23: 385–400
- Siegenthaler W, Hrsg. Differentialdiagnose: Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose. Stuttgart: Thieme; 2005
- Oksenhendler E, Gerard L, Fieschi C et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1547–1554
- Busse PJ, Farzan S, Cunningham-Rundles C. Pulmonary complications of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 1–8; quiz 8–11, 43
- Yalavarthy UC, Panda M. A middle-aged female with recurrent sinopulmonary infections: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 117
- Franz A, Webster AD, Furr PM et al. Mycoplasmal arthritis in patients with primary immunoglobulin deficiency: clinical features and outcome in 18 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 661–668
- Kaimulainen L, Varpula M, Liippo K et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1031–1036
- Quinti I, Soresina A, Spadaro G et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2007; 27: 308–316
- Popa V, Colby TV, Reich SB. Pulmonary interstitial disease in Ig deficiency. *Chest* 2002; 122: 1594–1603
- Arish N, Eldor R, Fellig Y et al. Lymphocytic interstitial pneumonia associated with common variable immunodeficiency resolved with intravenous immunoglobulins. *Thorax* 2006; 61: 1096–1097
- Park JH, Levinson AI. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (GLILD) in common variable immunodeficiency (CVID). *Clin Immunol* 2010; 134: 97–103
- Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2009; 133: 198–207
- Sutor G, Fabel H. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. A case of a malignant course of sarcoidosis in conjunction with severe impairment of the cellular and humoral immune system. *Respiration* 2000; 67: 204–208
- Fasano MB, Sullivan KE, Sarpong SB et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 1996; 75: 251–261
- Cunningham-Rundles C. Autoimmune manifestations in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2008; 28: S42–S45

- 26 Agarwal S, Mayer L. Pathogenesis and treatment of gastrointestinal disease in antibody deficiency syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 658–664
- 27 Ward C, Lucas M, Piris J et al. Abnormal liver function in common variable immunodeficiency disorders due to nodular regenerative hyperplasia. *Clin Exp Immunol* 2008; 153: 331–337
- 28 Bjoro K, Haaland T, Skaug K et al. The spectrum of hepatobiliary disease in primary hypogammaglobulinaemia. *J Intern Med* 1999; 245: 517–524
- 29 Bjoro K, Froland SS, Yun Z et al. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994; 331: 1607–1611
- 30 Mellemkjaer L, Hammarstrom L, Andersen V et al. Cancer risk among patients with IgA deficiency or common variable immunodeficiency and their relatives: a combined Danish and Swedish study. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 495–500
- 31 Reichenberger F, Wyser C, Gonon M et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in a patient with common variable immunodeficiency syndrome. *Respiration* 2001; 68: 109–112
- 32 Busse PJ, Razvi S, Cunningham-Rundles C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the prevention of pneumonia in patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 1001–1004
- 33 Roifman CM, Levison H, Gelfand EW. High-dose versus low-dose intravenous immunoglobulin in hypogammaglobulinaemia and chronic lung disease. *Lancet* 1987; 329: 1075–1077
- 34 Samuelson A, Borrelli S, Gustafson R et al. Characterization of Haemophilus influenzae isolates from the respiratory tract of patients with primary antibody deficiencies: evidence for persistent colonizations. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 303–313
- 35 Cunningham Rundles C, Hrsg. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: Saunders; 2005
- 36 Burton CM, Milman N, Andersen CB et al. Common variable immune deficiency and lung transplantation. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 362–367
- 37 Washington K, Stenzel TT, Buckley RH et al. Gastrointestinal pathology in patients with common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1240–1252
- 38 Wang J, Cunningham-Rundles C. Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID). *J Autoimmun* 2005; 25: 57–62
- 39 Gardulf A, Bjorvell H, Andersen V et al. Lifelong treatment with gamma-globulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs* 1995; 21: 917–927