

Klassifikation angeborener Immundefekte – Stand 2014

V. Wahn¹, T. Niehues², M. Weiß³

1 Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie
Virchow-Klinikum der Charité
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

² Prof. Dr. med. T. Niehues

HELIOS Klinikum Krefeld

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Lutherplatz 40

47805 Krefeld

³ Prof. Dr. Michael Weiß

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Kliniken der Stadt Köln gGmbH

Amsterdamer Str. 59

51058 Köln

Die Klassifikation primärer Immundefekte wird in mehrjährigen Abständen als Report einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe der International Union of Immunological Societies (IUIS) publiziert. In unserem deutschsprachigen Update werden die neuesten Änderungen dargestellt, basierend auf der Arbeit von Al-Herz et al. (2014). Gegenüber 2011 sind ca. 30 neue Immundefekte integriert worden. Auch wurde das Gliederungskonzept erheblich verändert.

Tabelle 1. Übersicht. Einteilung der Immundefekte gemäß IUIS Klassifikation (2014)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte2. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte mit syndromalen Eigenschaften3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht4. Störungen der Immunregulation5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion6. Defekte der natürlichen Immunität (innate immunity)7. Komplementdefekte8. Phänokopien (Differentialdiagnosen) primärer Immundefekte |
|---|

Die alten Kategorien 1 und 2 sind somit neu definiert worden. Autoinflammatorische Syndrome präsentieren sich aus unserer Sicht klinisch nicht unter dem Leitsymptom der vermehrten Infektanfälligkeit, und werden daher an dieser Stelle im Gegensatz zur IUIS weiterhin nicht erwähnt.

Tabelle 2: Kombinierte Immundefekte (ohne syndromale Veränderungen)

Bezeichnung	Pathogenese/Gendefekt	Vererbung	Besondere Merkmale
1. SCID (T-B+)*			
(a) X-chromosomal (γc Defekt)	Mutationen in γ-Kette der IL-2,4,7,9,15,21-Rezeptoren	XL	Stark verminderte Anzahl an NK Zellen
(b) Autosomal rezessiv (Jak3 Defekt)	Mutationen im Jak3-Gen	AR	Stark verminderte Anzahl an NK Zellen
(c) IL-7Rα Defekt	Mutationen im IL7Rα-Gen	AR	Normale Anzahl an NK Zellen
(d) CD45 Defekt	Mutationen im PTPRC-Gen, CD45-Defekt	AR	Normale Anzahl an γδ-T- Zellen
(e) CD3δ-Defekt	Mutationen im CD3δ-Gen	AR	Normale NK-Zellen Keine γ/δ T-Zellen
(f) CD3ε-Defekt	Mutationen im CD3ε-Gen	AR	Normale NK-Zellen Keine γ/δ T-Zellen
(g) CD3ζ-Defekt	Mutationen im CD3ζ-Gen	AR	Normale NK-Zellen Keine γ/δ T-Zellen
(h) Coronin 1A-Defekt	Mutation im Coronin 1A-Gen	AR	Thymus vorhanden, aber kein Output von T-Zellen; EBV-induzierte Lymphoproliferation
2. SCID (T-B-)*			
(i) Rekombinationsdefekte			
(a) RAG-1/RAG-2 Defekt	Mutationen im RAG1/2-Gen	AR	
(b) DCLRE1C (Artemis)-Defekt	Mutationen im Artemis-Gen, Defekt im DNA-Rekombinase Reparatur Protein, defekte VDJ-Rekombination	AR	Radiosensitiv: Erhöhte Sensitivität gegenüber ionisierenden Strahlen
(c) DNA PKcs Defekt	Mutation im PRKDC-Gen, Defekt im DNA PKcs Rekombinase Reparatur Protein	AR	Radiosensitiv; Gestörte VDJ-Rekombination, Mikrozephalie, Entwicklungsdefekte
(ii) Retikuläre Dysgenese, mitochondrialer AK2-Defekt	Mutationen im AK2-Gen (Adenylatkinase), Defekte Reifung von T- und B-Zellen und myeloischen Zellen (Stammzelldefekt)	AR	Neutropenie, t.w. Taubheit

(iii) Adenosindesaminase (ADA) Mangel	T- und B-Zelldefekte aufgrund von toxischen Metaboliten (z.B. dATP, S-adenosylhomocystein) in Folge eines Enzymmangels	AR	Skelettveränderungen im Bereich costochondraler Verbindungen, Leber- und ZNS-Symptome möglich, Harnsäure normal. Cave: Milde late onset Variante möglich mit milderem Symptomen
Kombinierte Immundefekte (CID), oft weniger gravierend als ein SCID			
3. CD40-Ligand Mangel (X-chromosomales Hyper IgM Syndrom)	Mutationen im CD40-Ligand-Gen, gestörte Signalübertragung in B- und dendritischen Zellen	XL	Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Gastrointestinal- & Leberbeteiligung, opportunistische Infektionen
4. CD40 Mangel	Mutationen im CD40-Gen, gestörte Signalübertragung in B- und dendritischen Zellen	AR	Neutropenie, Gastrointestinal- & Leberbeteiligung, opportunistische Infektionen
5. Purin Nucleosid Phosphorylase (PNP) Mangel	T-Zelldefekt aufgrund von toxischen Metaboliten (z. B. dGTP) in Folge eines Enzymmangels	AR	Autoimmunhämolytische Anämie, neurologische Symptome. Harnsäure erniedrigt.
6. CD3 γ Defekt	Mutationen im Gen für CD3 γ	AR	Reduzierte Expression des T-Zell-Rezeptors. Einzelfälle mit Autoimmunität
7. CD8 Mangel	Mutationen im CD8 α Gen	AR	CD8 stark reduziert oder fehlend
8. ZAP-70 Defekt	Mutationen im ZAP-70 Kinase-Gen	AR	CD8-Zellen vermindert, CD4 normal. Einzelfälle mit Autoimmunität
9. MHC Klasse I Defekt	Mutationen im TAP-1- oder TAP-2- oder TAPBP (Tapasin)-Gen	AR	CD8 vermindert, CD4 normal. Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum
10. MHC Klasse II Defekt	Mutationen in Transkriptionsfaktorgenen für MHC Klasse-II Moleküle (CIITA oder RFX5, RFXAP, RFXANK)	AR	Gedeihstörung, Durchfälle, Atemwegsinfektionen. CD4 normal oder vermindert
11. ITK Defekt	Mutation im ITK-Gen (IL2 induzierbare Tyrosinkinase)	AR	EBV-assoziierte Lymphoproliferation wie bei XLP, Lymphome
12. SH2D1A Defekt (XLP1)	Defekt bei SH2D1A, einem Adapterprotein zur Regulation intrazellulärer Signale	XL	Klinische und immunologische Manifestationen getriggert durch EBV Infektion; Hepatitis;

			Aplastische Anämie; Lymphome. Hypogammaglobulinämie, fehlende iNKT Zellen
13. Knorpel-Haar Hypoplasie	Mutation bei RMRP (nötig für Verarbeitung mitochondrialer RNA und für Zellzyklus-Kontrolle)	AR	Kurzgliedriger Zwergwuchs mit metaphysären Dysostosen, verminderte Behaarung, Knochenmarksversagen u.a.m. Abgeschwächte T-Zell-Proliferation. Schweregrad variabel!
14. MAGT1 Defekt	Mutation bei MAGT1, dadurch gestörter Mg-Flux und gestörtes TZR-Signalling	XL	EBV-Infektion, Lymphom, andere virale GI- und Atemwegsinfektionen. CD4 und RTE vermindert (recent thymic emigrants)
15. DOCK8 Defekt	Mutation im DOCK8-Gen	AR	IgM ↓, IgE ↑, ähnlich wie Hyper-IgE-Syndrom, Atopie, Neigung zu schweren kutanen bakteriellen und Virusinfektionen sowie Krebs
16. RhoH Defekt	Mutation im RHOH Gen, kodierend für eine atypische Rho GTPase	AR	HPV Infektionen, Lungengranulome, Mollusca contagiosa, Lymphome
17. MST1 Defekt	Mutation bei STK4, einer Serin/Threonin-Kinase. Terminal differenzierte Effektor Memory Zellen (TEMRA) vermindert, naive T Zellen vermindert mit eingeschränkten T Zell Repertoire in der TEMRA Population, gestörte T Zell Proliferation	AR	Rezidivierende bakterielle, virale und Candida Infektionen; intermittierende Neutropenie; EBV-getriggerte Lymphoproliferation, Lymphom, angeborene Herzfehler, Autoimmunzytopenien; HPV Infektion
18. TCR α Defekt	Fehlen der TZR- α -Kette. Alle CD3 T Zellen tragen TZR γ/δ , T Zell-Proliferation gestört	AR	Rezidivierende virale, bakterielle und Pilzinfektionen, Immundysregulation, Autoimmunität, Diarrhöe
19. LCK deficiency (Lymphozyten-spezifische Tyrosinkinase)	Mutation im Gen für eine proximale Tyrosinkinase. Bei normalen T-Zellzahlen CD4+ T Zell Lymphopenie, niedrige Treg, eingeschränktes T Zell Repertoire, gestörtes TZR Signalling	AR	Rezidivierende Infektionen, Immundysregulation, Autoimmunität, Diarrhöe

20. MALT1 Defekt	Mutation bei MALT1, einer Caspase-ähnlichen Cysteinprotease, die für die NFκB Aktivierung benötigt wird. T-Zell-Proliferation gestört.	AR	Bakterielle, Pilz- und virale Infektionen
21. IL-21R Defekt	Defekt des IL-21R, der zusammen mit der gemeinsamen γ-Kette IL-21 bindet	AR	Anfälligkeit für PCP und Cryptosporidien, Cholangitis
22. UNC119 Defekt	Defekt bei UNC119, einem Aktivator der src Tyrosinkinase. T-Lymphopenie, gestörtes Signalling in T-Zellen	AD	Rezidivierende Infektionen durch Bakterien, Pilze und Viren
23. CARD11 Defekt	Defekt bei CARD11, das als Gerüst für die NF-κB Aktivität bei der adaptiven Immunantwort fungiert. Dominanz naiver T-Zellen bei gestörter Proliferation	AR	Bakterielle Infektionen, PCP
24. OX40 Defekt	Defekt bei OX40, einem wichtigen kostimulatorischen Molekül auf aktivierten T-Zellen. B- und T-Zell Zahl normal	AR	Kaposi-Sarkom, gestörte Immunität gegenüber HHV8
25. IKBKB Defekt	Defekt bei IKBKB, welches die IκB Kinase 2 kodiert, eine wichtige Komponente im NF-κB Aktivierungsweg. Keine regulatorischen, keine γ/δ T-Zellen. B-Zellen normal. Aktivierung von B- und T-Zellen aber gestört.	AR	Klinischer Phänotyp des SCID!
26. Aktivierte PI3K-δ	GOF Mutation bei PIK3CD. T- und B-Zellen sowie geschwächte Memory B-Zellen vermindert, Bildung von Polysaccharidantikörpern gestört	AD (GOF)	Atemwegsinfektionen, Bronchiektasen, Autoimmunität, chronische EBV und CMV Infektion
27. LRBA Defekt	Mutation bei LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein). CD4- und B-Zellen vermindert. T-Zell Dysregulation. Hypogammaglobulinämie	AR	Rezidivierende Infektionen, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Autoimmunität, EBV Infektion
28. CD27 Defekt	Mutation bei CD27, einem Mitglied der TNF-R Superfamilie, nötig für die Generierung und Aufrechterhaltung der T Zell Immunität. Keine Memory B-Zellen. Niedrige	AR	EBV-induzierte Hypogammaglobulinämie und Symptome, HLH. Aplastische Anämie, Lymphom.

	iNKT Zellen.		
29. Omenn Syndrom (Phänotyp bei diversen Defekten)	Hypomorphe Mutationen im RAG1/2-Gen, bei IL7R α , ADA, Artemis, RMRP, DNA-Ligase IV, γ -Kette, AK2-Defekt oder DiGeorge-Syndrom	Nach Defekt	Erythrodermie, Eosinophilie, hohes IgE, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie

Tabelle 3: Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Eigenschaften

1. Angeborene Thrombozytopenie			
(a) Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)	Mutationen im WASP-Gen; zytoskeletaler Defekt, der Hämatopoese betrifft. Progressiver Verlust der anti-CD3 induzierten Proliferation, Mangel an IgM und Polysaccharidantikörpern bei erhöhtem IgA und IgE.	XL	Thrombozytopenie; kleine defekte Plättchen; Ekzeme; Lymphome; Autoimmunerkrankungen. IgA-Nephropathie. Bakterielle und virale Infektionen. Die XL Thrombozytopenie ist eine milde Variante. Selten X-chromosomale Neutropenie, hervorgerufen durch Mutation in GTPase-bindender Domäne
(b) WIP Defekt	Mutationen im WIPF1-Gen, Störung beim Zytoskelett und der immunologischen Synapse	AR	WAS-ähnliche Symptome
2. DNA-Reparatur-Defekte			
a) Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom)	Mutation im A-T -Gen (ATM); Störung des Zellzyklus; führt zu chromosomaler Instabilität. Variable Störungen bei IgG-Subklassen, IgA und IgE, spezifischen Antikörpern. Vermehrung des monomeren IgM	AR	Ataxie; Teleangiektasien; Erhöhtes alpha 1-Fetoprotein. Lymphoretikuläre und andere Malignome, Radiosensitivität, Chromosomale Instabilität.
(b) Ataxia-ähnliche Erkrankung (ATLD)	Hypomorphe Mutationen im Mre11-Gen (kodiert für DNA Reparaturenzym)	AR	Mäßig ausgeprägte Ataxie, stark radiosensitiv
(c) Nijmegen breakage syndrome	Defekt in NBS1 (Nibrin); Störung des Zellzyklus und der DNA Reparatur	AR	Mikrozephalie, Vogel-ähnliches Gesicht, Lymphome; Radiosensitiv; chromosomale Instabilität
(d) Bloom Syndrom	Mutation im BLM: RecQ-ähnliche Helicase	AR	Chromosomale Instabilität, radiosensitiv, Knochenmarksinsuffizienz, Leukämie, Lymphome, Minderwuchs, Vogelkopfgesicht, Lichtempfindlichkeit, Teleangiektasien
(e) ICF Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialen Auffälligkeiten), ICF1	Mutation bei DNA-Methyltransferase DNMT3B, führt zu defekter DNA-Methylierung	AR	Faciale Dysmorphie, Hypogammaglobulinämie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption
(f) ICF Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialen Auffälligkeiten),	Mutation bei ZBTB24. Hypogammaglobulinämie, T-Zell Defekt	AR	Faciale Dysmorphie, Hypogammaglobulinämie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische

ICF2			Infektionen, Malabsorption
(g) PMS2 Defekt	Mutation bei PMS2, was zu Defekten bei den Klassenswitch-induzierten DNA-Doppelstrangbrüchen führt	AR	Hyper-IgM-Phänotyp. Rezidivierende Infektionen, Café-au-lait-Flecken, Lymphome u.a. Tumoren
(h) RNF168 Defekt (Riddle-Syndrom)	Mutation im RNF168 Gen, was zu gestörter Reparatur von DNA-Strangbrüchen führt. Leichte Verminderung von IgG oder IgA.	AR	Kleinwuchs, leichte neurologische Störungen, Mikrozephalie, leichte faciale Dysmorphie, Radiosensitivität
(i) MCM4 Defekt	Mutationen im MCM4 (minichromosome maintenance complex component 4) Gen, das an DNA Replikation und Reparatur beteiligt ist	AR	Infektionen mit verschiedenen Herpesviren, Kleinwuchs, Nebenniereninsuffizienz
3. Thymusdefekte mit zusätzlichen Anomalien			
(a) DiGeorge Anomalie (Chromosom 22q11.2 Deletions-Syndrom)	Defekt, der zu 90% die Thymus-Entwicklung betrifft, ausgelöst durch Mikrodeletion 22q11.2 oder heterozygote Mutation beim Transkriptionsfaktor TBX1. Schwere T-Zell Defekt bei < 5%	<i>De novo</i> Defekt oder AD	Hypoparathyroidismus: Conotrunkale Missbildungen; Auffällige Facies; 3 Mb-Deletion bei 22q11.2, selten bei 10p
(b) CHARGE Assoziation	Deletionen oder Mutationen im CHD7, SEMA3E oder weiteren noch unbekannt Genen	<i>De novo</i> Defekt oder AD	Kolobom, Herzfehler, Choanalatresie, Retardierung, genitale und Ohr-Anomalien. Einzelne Patienten mit T-Lymphopenie
4. Immunoossäre Dysplasien			
(a) Knorpel-Haar Hypoplasie	Mutation bei RMRP (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease), das an der Prozessierung ribosomaler RNA und mitochondrialer DNA beteiligt ist. Variabler Immundefekt bis zu SCID-ähnlichen Befunden	AR	Rezidivierende Infektionen, kurzgliedriger Zwergwuchs, metaphysäre Dysostosen, wenig Haare, Anämie, Neutropenie. Autoimmunität, erhöhte Anfälligkeit für maligne Erkrankungen
(b) Schimke immunoossäre Dysplasie	Mutation bei SMARCAL1, das am Chromatin-Remodelling beteiligt ist	AR	Primordialer Kleinwuchs, spondyloepiphysäre Knochendysplasien, Nephropathie.

			Rezidivierende Infektionen, t.w. wie SCID
5. Hyper-IgE Syndrome			
(a) AD-HIES (Hiob Syndrom)	Dominant negative Mutationen bei STAT3. TH17 und folliculäre TH-Zellen vermindert.	AD, oft de novo Defekt	Kandidiasis der Nägel u.a., kalte Staphylokokken-Abszesse, Ekzeme, Pneumatozelen und Lungenabszesse, typische Facies, Osteoporose, Skoliose, Dentitionsanomalien (verzögerter Zahnwechsel), Hypermobilität, frühzeitige Aneurysmenbildung.
(b) Tyk2 Defekt	Mutationen in Tyk2	AR	Anfälligkeit gegenüber intrazellulären Bakterien, Pilze und Viren. Keine Skelett- oder Bindegewebsauffälligkeiten
(c) DOCK8 Defekt	Mutationen in DOCK8, einem Regulator der intrazellulären Actinreorganisation. Störung bei T-, NK- und B-Zellen, gestörter Switch-Vorgang	AR	Atemwegsinfektionen, schwere bakterielle und Virusinfektionen der Haut, schwere Atopie mit Neigung zu Anaphylaxie, erhöhtes Krebsrisiko
8. Dyskeratosis congenita			
(a) XL Dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom)	Mutationen beim Dyskerin (DKC1)	XL	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, Panzytopenie, rezidivierende Infektionen, Magen-Darm-Beteiligung, Reduktion von NK-Zellen und -Funktion
(b) AR-DKC bei NHP2 Defekt	Mutation in NOLA2	AR	Panzytopenie, reduzierte Behaarung, periorbitale Teleangiektasien, dysplastische Nägel
(c) AR-DKC bei NOP10 Defekt	Mutation in NOLA3 (NOP10 PCFT)	AR	Panzytopenie, reduzierte Behaarung, periorbitale Teleangiektasien, dysplastische Nägel
(d) AR-DKC bei RTEL1 Defekt	Mutation in RTEL1	AR	Panzytopenie, reduzierte Behaarung, periorbitale Teleangiektasien, dysplastische Nägel
(e) AD-DKC bei TERC Defekt	Mutationen in TERC	AD	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prä-maligne

			Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien
(f) AD-DKC bei TERT Defekt	Mutationen in TERT	AD	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prämaligne Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien
(g) AD-DKC bei TINF2 Defekt	Mutationen in TINF2	AD	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prämaligne Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien
7. Störungen im Vitamin B12 und Folatstoffwechsel			
(a) TCN2 Defekt (Transcobalamin II Defekt)	Mutation in TCN2. Dieses kodiert für Transcobalamin, einen Transporter von Cobalamin in die Blutzellen hinein	AR	Megaloblastäre Anämie, Panzytopenie, ohne Therapie mentale Retardierung
(b) SLC46A1 Defekt	Mutation in SLC46A1, einem protonengekoppelten Folattransporter (PCFT)	AR	Megaloblastäre Anämie, Gedeihstörung, ohne Therapie mentale Retardierung
(c) MTHFD1 Defekt	Mutation in MTHFD1; essentiell für die Prozessierung von Folatderivaten mit Methylgruppen	AR	Megaloblastäre Anämie, Neutropenie, Gedeihstörung, ohne Therapie mentale Retardierung, Krampfanfälle
8. Comel-Netherton Syndrom	Mutation in SPINK5, resultierend im Fehlen der Serinprotease LEKTI in Epithelzellen	AR	Angeborene Ichthyosis, Bambushaare, atopische Diathese, bakterielle Infektionen, Gedeihstörung. IgE ↑, Ak-Bildung variabel gestört
9. Winged Helix Nude (WHN) Defekt	Mutationen im FOXP1 Gen, das für den Forkhead N1 Transkriptionsfaktor kodiert	AR	Alopezie, abnormes Thymusepithel (menschliche Nacktmaus)
10. ORAI-1-Defekt	Mutation bei Orai-1, einer Komponente des durch Ca-Freisetzung aktivierten Ca-Kanals. Normale T-Zell-Zahl, aber defekte Aktivierung über den TZR	AR	Autoimmunität, anhidrotische Ektodermaldysplasie, nicht-progressive Myopathie

11. STIM-1-Defekt (stromal interaction molecule 1)	Mutation bei STIM-1, das an der Orai-1-Aktivierung beteiligt ist. Normale T-Zell-Zahl, aber defekte Aktivierung über den TZR	AR	Autoimmunität, anhidrotische Ektodermaldysplasie, nicht-progressive Myopathie
12. STAT5b Mangel	Defekt im STAT5b-Gen, Störung der Entwicklung von γ/δ -Zellen, regulatorischen T- und NK-Zellen, gestörte T-Zell-Proliferation	AR	STH-refraktärer Kleinwuchs, Dysmorphie, Ekzem, lymphoide interstitielle Pneumonie, Autoimmunität
13. Venookklusive Erkrankung der Leber mit Immundefekt (VODI)	Mutation in SP110	AR	Venookklusive Erkrankung der Leber, Hepatosplenomegalie, Thrombopenie, PCP, Candida- und CMV-Infektionen
14. IKAROS Defekt	Mutation in IKAROS, einem Hämatopoese-spezifischen Regulator der lymphoiden Differenzierung	AD de novo	Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie
15. FILS Syndrom (facial dysmorphism, immunodeficiency, livedo, short stature)	Mutation bei POLE1; gestörte DNA Replikation. Zu wenig naive T- und Memory B- Zellen, gestörte Proliferation, Hypogamma bei IgG und IgA, Fehlen von Polysaccharidantikörpern	AR	Milde faciale Dysmorphie (Kieferhypoplasie, prominente Stirn), Livedo, Kleinwuchs; rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Atemwege, rezidivierende Meningitis
16. Immundefekt mit multiplen Darmatresien	Mutation in TTC7A (tetratricopeptide repeat (TPR) domain 7A). Variabler Immundefekt bei B- und T-Zellen	AR	Multiple intestinale Atresien, oft mit intrauterinem Polyhydramnion; einzelne Patienten mit SCID Phänotyp

SCID, Schwerer kombinierter Immundefekt; XL, X-chromosomal rezessive Vererbung; JAK, Janus-assoziierte Kinase; IL-7R α , IL-7 Rezeptor α ; AR, autosomal rezessive Vererbung; NK, natürliche Killerzellen; dATP, Desoxyadenosin-Triphosphat; dGTP, Desoxyguanosin Diphosphat; ZAP-70, Zeta-assoziiertes Protein mit 70 kd; TAP, transporter associated with antigen processing. TAPBP, TAP bindendes Protein. DCLRE, DNA crosslink repair protein. RMRP, RNA of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease. XLF, XRCC4-like factor.; PTPRC Protein Tyrosin Phosphatase, Rezeptor Typ C; PRKDC protein kinase, DNA activated, catalytic polypeptide

*Atypische Präsentationen von SCID können bei sog. hypomorphen Mutationen oder bei einer angeborenen GvHD durch maternale T-Zellen vorkommen.

Abkürzungen: XL = X-chromosomal rezessiv; AR = autosomal rezessiv; AD = autosomal dominant; WASP = Wiskott-Aldrich Syndrom Protein; MRE11, meiotische Rekombination 11; NK = Natürliche Killer Zellen; CTL = Zytotoxische T-Zellen; EBV = Epstein Barr Virus, RMRP = RNA component of mitochondrial RNA-processing endoribonuclease; SMARCAL1 = SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily alpha-like 1; AP3B1 = adaptor-related protein complex 3, β 1-subunit

Tabelle 4: Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht

Bezeichnung	Pathogenese/ Gendefekt	Konstellation der Immunglobuline	Vererbung	Besondere Merkmale
1. Starke Reduktion aller Immunglobulin-Isotypen mit stark verminderten oder fehlenden B Zellen				
(a) X-chromosomale Agammaglobulinämie	Mutationen im btk-Gen. BTK wird nach Crosslinking des BZR aktiviert	Alle Isotypen erniedrigt	XL	Schwere bakterielle Infektionen. Anzahl der Pro-B-Zellen normal
(b) μ -Schwerketten Mangel	Mutationen in der μ -Schwerkette	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen. Anzahl der Pro-B-Zellen normal
(c) λ 5 Mangel	Mutationen in λ 5, Surrogat-Leichtkette im Prä-BZR	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen. Anzahl der Pro-B-Zellen normal
(d) Ig α Mangel	Mutationen in Ig α (CD79a), Teil des Prä-BZR	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen. Anzahl der Pro-B-Zellen normal
(e) Ig β Mangel	Mutation im Ig β (CD79b), Teil des Prä-BZR	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen, normale Anzahl von Pro-B-Zellen
(f) BLNK Mangel	Mutationen in BLNK, einem Gerüstprotein, das an BTK bindet	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen, normale Anzahl von Pro-B-Zellen
(g) PI3 Kinase Defekt	Mutation in PIK3R1, einer Kinase mit Bedeutung für diverse Zellen	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen, verminderte oder fehlende Pro-B-Zellen
(h) Defekt des Transkriptionsfaktors E47	Mutation bei TCF3, nötig für B-Zell-Entwicklung	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen
(i) Myelodysplasie mit Hypogammaglobulinämie	T.w. Monosomie 7, Trisomie 8, Dyskeratosis congenita	1 oder mehrere Isotypen ↓	Variabel	Verminderte Anzahl an Pro-B-Zellen
(j) Good-Syndrom (Thymom + Agammaglobulinämie)	Unbekannt	Alle Isotypen erniedrigt	Sporadisch	Infektionen, Autoimmunität, verminderte Anzahl von Pro-B-Zellen
2. Starke Reduktion von mindestens 2 Ig-				

Isotypen (IgG und IgA) B-Zellzahl N oder ↓				
(a) CVID	Unbekannt	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	Variabel, 10% mit pos. Familienanamnese)	Infektionen, autoimmune, granulomatöse und lymphoproliferative Komplikationen
(b) ICOS Mangel	Mutationen in ICOS	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AR	Rezidivierende Infektionen, Autoimmunität, einzelne mit Granulomen
(c) CD19 Mangel	Mutationen in CD19, einem Transmembranprotein für die Verstärkung des BZR-Signals	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AR	Rezidivierende Infektionen, Glomerulonephritis möglich
(d) CD81 Mangel	Mutationen in CD81, einem Transmembranprotein für die Verstärkung des BZR-Signals	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AR	Rezidivierende Infektionen, Glomerulonephritis möglich
(e) CD20 Mangel	Mutationen in CD20, einem Oberflächenprotein für B-Zell und Plasmazellentwicklung	IgG vermindert, andere variabel	AR	Rezidivierende Infektionen
(f) CD21 Mangel	Mutationen in CD21 (= Komplementrezeptor 3), komplexiert mit CD19	IgG vermindert, schlechte Polysaccharidantwort	AR	Rezidivierende Infektionen
(g) TACI Defekt	Mutationen in TNFRSF13B (TACI). Gehört zur TNFR Familie, vorhanden auf B-Zellen	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AD, AR oder komplex	Variable Ausprägung
(h) LRBA Defekt	Mutationen in LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein)	IgG und IgA bei den meisten vermindert	AR	Rezidivierende Infektionen, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Autoimmunität, EBV Infektion
(i) Defekt des BAFF Rezeptors	Mutationen in TNFRSF13C	Niedriges IgG und IgM	AR	Variable klinische Expression

	(BAFF-R). Gehört zur TNFR Familie			
(j) TWEAK Defekt	Mutationen in TWEAK	Niedriges IgM und IgA, keine Polysaccharid- Ak	AD	Bakterielle Infektionen, Pneumonien, Warzen, Neutropenie, Thrombozytopenie
(k) NFkB2 Defekt	Defekt von NFkB2, das zum nicht- zentralen NFkB Signalweg gehört	Alle Isotypen erniedrigt	AD	Rezidivierende Infektionen
(l) WHIM (Warzen, Hypogammaglo- bulinämie, Infektionen, Myelokathexis) Syndrom	Gain-of- function Mutation in CXCR4, Rezeptor für CXCL12	Alle Isotypen vermindert, B Zellen vermindert	AD	Neutropenie, reduzierte B-Zellen, Warzen/HPV- Infektionen. Rezeptor reagiert zu stark auf Triggerung.
3. Verminderung von IgG und IgA bei normalem oder erhöhtem IgM bei normaler Anzahl von B-Zellen				
(a) CD40-Ligand Mangel	Mutationen im CD40L, CD154	IgG und IgA erniedrigt, IgM normal oder erhöht, B- Zellen normal oder erhöht	XL	Opportunistische Infektionen, Neutropenie, Autoimmunität
(b) CD40 Mangel	Mutationen bei CD40	IgG und IgA erniedrigt, IgM normal oder erhöht, B- Zellen normal oder erhöht	AR	Opportunistische Infektionen, Neutropenie, Autoimmunität
(c) AID Mangel (Activation induced Cytidin deaminase)	Mutationen im AICDA-Gen	IgG und IgA erniedrigt, IgM erhöht	AR	Bakterielle Infektionen, vergrößerte Lymphknoten und Keimzentren
(d) UNG-Mangel (Uracil-N- Glykosylase)	Mutationen im UNG-Gen	IgG und IgA erniedrigt	AR	Vergrößerte Lymphknoten und Keimzentren
4. Isotyp- oder Leichtkettenmangel mit normalen B-Zellen				
(a) Defekt der schweren Immunglobulinket- te	Chromosoma- ler Defekt bei 14q32	IgG1 oder IgG2, IgG4 nicht vorhanden, in einigen Fällen IgE und IgA1 oder IgA2 nicht vorhanden	AR	Nicht immer symptomatisch

(b) κ -Ketten Defekt	Mutationen im konstanten kappa Gen	Alle Immunglobuline haben die lambda-Kette	AR	Teilweise asymptomatisch
(c) IgG Subklassendefekte	Unbekannt	Verminderung einer oder mehrerer Subklassen	Variabel	Meist asymptomatisch! Minderheit mit rezidivierenden Infektionen. Einige mit schlechter spezifischer Antikörperbildung
d) IgA plus IgG Subklassenmangel	Unbekannt	Verminderung von IgA und einer oder mehrerer Subklassen	Variabel	Meist rezidivierende bakterielle Infektionen
(e) PRKC δ Defekt	Mutation bei PRKCD, das zur Protein Kinase C Familie gehört, wichtig für Regulation von Zellüberleben, Proliferation und Apoptose	Nur IgG vermindert, IgA und IgM erhöht	AR	Rezidivierende Infektionen, chronische EBV Infektion, Lymphoproliferation, SLE-ähnliche Autoimmunität (nephrotisches und Antiphospholipid Syndrom)
(f) Aktivierte PI3K δ	Mutation bei PIK3CD, PI3K- δ	Verminderung von IgG2 und Polysaccharid-Ak	AD GOF	Atemwegsinfektionen, Bronchiektasen, Autoimmunität, chronische CMV und EBV Infektion
e) Selektiver IgA Mangel	Sehr wenige mit TACI-Mutation	IgA stark vermindert oder fehlend	Variabel	Meist asymptomatisch. Teilweise schlechte Antwort auf Polysaccharid-Ag. Einige entwickeln sich zum CVID, andere sind damit familiär koexistent
5. Antikörpermangel mit normalen Immunglobulinen und B-Zellen	Unbekannt	Normal	Variabel	Selektive Unfähigkeit zur Bildung von spezifischen, z.B. Polysaccharid-Antikörpern
6. Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings	Differenzierungsdefekt: verspätete Reifung der Helferzell-Funktion	IgG und IgA erniedrigt	Variabel	Meist asymptomatisch, normale Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper

Abkürzungen: XL = X-chromosomal rezessiv; AR = autosomal rezessiv; AD, autosomal dominanter Erbgang; BLNK, B-Zell Linker Protein; ICOS, inducible costimulator; TACI, transmembrane activator, calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor; BAFF, B-cell activating factor; AID, Aktivierungs-induzierte Cytidin-Desaminase; UNG, Uracil-DNA N-Glykosylase; Ig(κ) = Immunglobulin mit kappa-Leichtkette; btk = Bruton's Tyrosinkinase; *Unterschiedliche klinische Phänotypen.

Tabelle 5: Erkrankungen bei Immundysregulation

1. Familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytosen (FHL)			
1.1. FHL ohne Hypopigmentierung			
(a) Perforin Mangel, FHL2	Mutationen im PRF1 (Perforin)-Gen	AR	Schwere Entzündungszustände mit Fieber, Makrophagenaktivierung, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, erniedrigte NK- und CTL-Aktivitäten, T-Zellen aktiviert
(b) UNC13-D (Munc 13-4) Defekt, FHL3	Mutation im UNC 13-D-Gen, das die Vesikel zur Fusion brauchen	AR	Schwere Entzündungszustände mit Fieber, Makrophagenaktivierung, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, erniedrigte NK- und CTL-Aktivitäten, T-Zellen aktiviert
(c) Syntaxin 11 Defekt, FHL4	Mutation im STX11-Gen, nötig für Verschmelzung von sekretorischen Vesikeln mit Targetmembran	AR	Schwere Entzündungszustände mit Fieber, Makrophagenaktivierung, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, erniedrigte NK- und CTL-Aktivitäten, T-Zellen aktiviert
(d) STXBP2 (Munc 18-2) Defekt, FHL5	Mutationen bei STXBP2, nötig für Verschmelzung von sekretorischen Vesikeln mit Targetmembran	AR	Schwere Entzündungszustände mit Fieber, Makrophagenaktivierung, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, erniedrigte NK- und CTL-Aktivitäten, T-Zellen aktiviert
1.2. FHL mit Hypopigmentierung			
(a) Chediak-Higashi Syndrom	Defekt im LYST – Gen, gestörter lysosomaler Transport	AR	Partieller Albinismus; Akutphase-Reaktion; niedrige NK und CTL Aktivitäten; stark vergrößerte Lysosomen, enzephalopathische akzelerierte Phase
(b) Griscelli Syndrom Typ 2	Defekt im RAB27A-Gen, kodiert für GTPase in sekretorischen Vesikeln	AR	Partieller Albinismus; Akutphase-Reaktion; niedrige NK und CTL-Aktivitäten, progressive Enzephalopathie in schweren Fällen
(c) Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2	Mutationen im AP3B1-Gen, kodiert für β -Untereinheit im AP-3-Komplex	AR	Partieller Albinismus, Neutropenie, erniedrigte NK-Zellen und CTL, Blutungsneigung
2. Lymphoproliferative Syndrome			
(a) SH2D1A Defekt (XLP1)	Mutationen bei SH2D1A, einem Adapterprotein das intrazelluläre Signalübertragung reguliert	XL	Klinische und immunologische Manifestationen getriggert durch EBV Infektion, HLH, Lymphoproliferation, aplastische Anämie, Lymphom, Hypogammaglobulinämie. Fehlen von iNKT Zellen
(b) XIAP Defekt (XLP2)	Defekt bei XIAP, einem Inhibitor der	XL	Klinische und immunologische Manifestationen getriggert durch EBV

	Apoptose. Gesteigerte Anfälligkeit von T- Zellen für Apoptose		Infektion; Splenomegalie, Hepatitis; Aplastische Anämie, Lymphome, Hämophagozytose, Colitis, CED. Niedrige iNKT Zellen
(c) ITK Defekt	Mutation bei ITK, einer IL-2 induzierbaren T-Zell Kinase	AR	EBV-assoziierte Lymphoproliferation, Lymphom. IgG normal oder vermindert
(d) CD27 Defekt	Mutation bei CD27, gehört zur TNF-R Superfamilie, nötig für Langzeit T-Zell Immunität	AR	Klinische und immunologische Manifestationen getriggert durch EBV Infektion; Aplastische Anämie, Lymphome, HLH, Hypogammaglobulinämie. Niedrige iNKT Zellen
3. Genetische Defekte der regulatorischen T-Zellen			
(a) IPEX, Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X- chromosomal	Defekt bei FOXP3, einem Transkriptionsfaktor für regulatorische T- Zellen	XL	Autoimmunenteropathie, früh Diabetes, Thyreoiditis, hämolytische Anämie, Thrombopenie, Ekzem. Mangel an FOXP3-pos. CD4+/CD25+ Zellen
(b) IPEX-like, CD25- Mangel	Defekt der IL-2R α - Kette	AR	Lymphoproliferation, Autoimmunität, gestörte T-Zell-Proliferation, keine FOXP3-pos. CD4+/CD25+ Zellen
(c) STAT5b Mangel	Defekt im STAT5b- Gen, damit gestörtes Signalling über IL-2 und IL-15. Störung der Entwicklung von γ/δ - Zellen, regulatorischen T- und NK-Zellen, gestörte T-Zell- Proliferation	AR	STH-refraktärer Kleinwuchs, Dysmorphie, Ekzem, lymphoide interstitielle Pneumonie, Autoimmunität
4. Autoimmunität ohne Lymphoproliferation			
(a) APECED = Autoimmunpolyendo- krinopathie mit Kandidiasis und ektodermaler Dystrophie (= APS-1)	Defekt bei AIRE, einem Transkriptionsfaktor nötig für Ausbildung von „Selbst“- Toleranz im Thymus	AR	Autoimmunerkrankungen von Nebenschilddrüsen, Nebennieren und anderen endokrinen Organen, plus Candidiasis, Zahn- und Schmelzhypoplasie, Alopecia areata, perniziöse Anämie, Enteropathie
(b) ITCH-Defekt	Mutationen bei ITCH, einer Ubiquitin-Ligase, die Ubiquitin auf Signalmoleküle überträgt	AR	Multiorgan-Autoimmunität, früh manifeste chronische interstitielle Lungenerkrankung, Gedeihstörung
5. Autoimmune lymphoproliferative Syndrome (ALPS)			Nur teilweise als « Immundefekt » anzusehen
(a) CD95 Mangel	Mutationen im TNFRSF6, dem Apoptose-Rezeptor	AD	Schwere Erkrankung, Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunzytopenien, gestörte

	CD95/Fas. IgG und IgA normal oder erhöht, Erhöhung von FasL, IL-10 und Vitamin B12		Apoptose, gesteigertes Lymphomrisiko. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt
	Mutationen im TNFRSF6, dem Apoptose-Rezeptor CD95/Fas. IgG und IgA normal oder erhöht, Erhöhung von FasL, IL-10 und Vitamin B12	AR	Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunzytopenien, gestörte Apoptose, gesteigertes Lymphomrisiko. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt
(b) CD95-Ligand Mangel	Mutationen im TNFSF6, dem Liganden für den Apoptose-Rezeptor CD95	AR	Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunität, SLE, gestörte Apoptose. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt
(c) Caspase 10 Defekt	Mutationen im CASP10 (beteiligt am apoptotischen Signalweg)	AR	Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunität, gestörte Apoptose. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt
(d) Caspase 8 Defekt	Mutationen im CASP8 (beteiligt am apoptotischen und Aktivierungs-Signalweg)	AD	Rezidivierende bakterielle und virale Infekte, Lymphadenopathie, Splenomegalie, gestörte Lymphozyten-Apoptose, Hypogammaglobulinämie. Nur geringe Vermehrung doppelt-negativer T-Zellen
(e) FADD Defekt	Defekt des mit FAS assoziierten Adaptermoleküls	AR	Rezidivierende bakterielle und virale Infekte, funktionelle Hyposplenie, Episoden von Enzephalopathie und Leberdysfunktion
(f) CARD11 GOF Mutation	GOF Mutation bei CARD11, das für NFκB Aktivierung über den Antigenrezeptor benötigt wird. Daher konstitutive Aktivierung von NFκB	AD	Lymphoproliferation, rezidivierende Infekte, Hypogammaglobulinämie, chronische EBV Infektion, SLE-ähnliche Autoimmunität
(g) PRKCδ Defekt	Mutationen bei PRKCD, Mitglied der Protein Kinase C Familie, die Zellüberleben, Proliferation und Apoptose reguliert	AR	Lymphoproliferation, rezidivierende bakterielle und virale Infekte, Hypogammaglobulinämie, chronische EBV Infektion, Apoptosedefekt in B-Zellen
6. Immundysregulation mit Colitis			
(a) IL-10 Defekt	Mutationen im IL-10 Gen	AR	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Follikulitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Arthritis. Fehlende Sekretion von IL-10

(b) IL-10R α Defekt	Mutationen im IL-10RA Gen	AR	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Follikulitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Arthritis, Lymphom. Kein Response über Rezeptoren der IL-10 Familie
(c) IL-10R β Defekt	Mutationen im IL-10RB Gen	AR	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Follikulitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Arthritis, Lymphom. Kein Response über Rezeptoren der IL-10 Familie
7. Typ 1 Interferonopathien			
(a) TREX1 Defekt, Aicardi-Goutieres Syndrom Typ 1	Mutationen bei TREX1, einer Nuklease nötig für Reinigung von Zelltrümmern. Akkumulation von ssDNA triggert IFN1 Synthese im Liquor	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen
	Mutationen bei TREX1	AD (de novo Mut.)	idem
(b) RNASEH2B Defekt, AGS2	Mutationen bei RNASEH2B, einer Nuklease-Untereinheit nötig für Reinigung von Zelltrümmern. Akkumulation von ssDNA triggert IFN1 Synthese im Liquor	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen
(c) RNASEH2C Defekt, AGS3	Mutationen bei RNASEH2C, einer Nuklease-Untereinheit nötig für Reinigung von Zelltrümmern. Akkumulation von ssDNA triggert IFN1 Synthese im Liquor	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen
(d) RNASEH2A Defekt, AGS4	Mutationen bei RNASEH2A, einer Nuklease-Untereinheit nötig für Reinigung von Zelltrümmern. Akkumulation von ssDNA triggert IFN1 Synthese im Liquor	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen
(e) SAMHD1 Defekt, AGS5	Mutationen bei SAMHD1, das einen Negativregulator der immunstimulatorischen Antwort auf	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose mit Laktaterhöhung, Anämie, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten

	DNA darstellt		Transaminasen. Mundulzera, Vaskulitis, Arthropathie
(f) ADAR1 Defekt, AGS6	Mutationen bei ADAR1, einer RNA- spezifischen Adenosindesamina- se	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, Leukodystrophie, schwere Entwicklungsverzögerung
(g) Spondyloenchondro- dysplasia mit Immundysregulation (SPENCD)	Mutationen bei ACP5, einer Tartrat- resistenten sauren Phosphatase (TRAP)	AR	Rezidivierende bakterielle und virale Infekte, intrakranielle Verkalkungen, SLE-ähnliche Autoimmunität, Thrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämie, Kleinwuchs, Skelettdysplasie

NK, Natürliche Killerzelle; CTL, zytotoxische T-Zelle; XL = X-chromosomal rezessiv; AR = autosomal rezessiv; AD = autosomal dominant; LYST, lysosomal trafficking regulator; RAB27A, Rab Protein 27A; PRF1, Perforin 1; SH2D1A, SH2 domain protein 1A; APECED, autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy; AIRE, autoimmune regulator; IPEX, immune dysregulation–polyendocrinopathy–enteropathy–X-linked; FOXP3, Forkhead box protein 3.

Tabelle 6: Defekte der Phagozyten

Krankheit	Gendefekt	Vererbung	Merkmale
1. Defekte der Neutrophilen-Entwicklung			
(a) Schwere angeborene Neutropenie 1 = SCN1 (ELANE Defekt)	Mutation bei ELANE. Protein ist falsch gefaltet, Apoptose gesteigert	AD	Gestörte myeloide Differenzierung, Risiko für Myelodysplasie/Leukämie
(b) SCN2 (GFI 1 Defekt)	Mutation bei GFI1, gestörte Suppression von ELANE	AD	Gestörte myeloide Differenzierung, B/T Lymphopenie
(c) SCN3 (Kostmann Syndrom)	Mutation bei HAX1, dadurch unzureichende Kontrolle der Neutrophilen-Apoptose	AR	Kognitive und neurologische Defekte bei Patienten mit Mutationen in beiden HAX1 Isoformen, gestörte myeloide Differenzierung, Risiko für Myelodysplasie/Leukämie
(d) SCN4 G6PC3 Defekt	Mutation bei G6PC3. Fehlende Aktivität der Glukose-6-Phosphatase, aberrante Glykosylierung, gesteigerte Neutrophilen-Apoptose	AR	Neutropenie mit kardialen und urogenitalen Fehlbildungen, venöse Ektasien an Stamm und Gliedmaßen, Innenohrtaubheit
(e) SCN5	Mutation bei VPS45, welches den intrazellulären Vesikeltransport reguliert	AR	Extramedulläre Hämatopoese, Myelofibrose, Nephromegalie
(f) Glykogenose Typ Ib	Mutation bei G6PT1, Glukose-6-Phosphat Transporter 1	AR	Neutropenie, Hypoglykämie, Laktatazidose, Hyperlipidämie, Hepatomegalie
(g) Zyklische Neutropenie	Mutation bei ELANE. Fehlgefaltetes Protein	AD	Zyklische Schwankungen von Retikulozyten, Thrombozyten und Leukozyten
(h) X-chromosomale Neutropenie	GOF Mutation im WASP-Gen (Regulator des Aktin-Zytoskeletts): Verlust der Autoinhibition	XL, GOF	Monozytopenie
(i) P14 (LAMTOR2) Mangel	Mutationen bei ROBLD3/LAMTOR2, dem endosomalen Adapterprotein 14	AR	Partieller Albinismus, Hypogammaglobulinämie, CD8-Zytotoxizität vermindert, Kleinwuchs

(j) Barth Syndrom	Mutation im Tafazzin-Gen → abnorme Lipidstruktur der mitochondrialen Membran, Störung des Carnitinmetabolismus	XL	Kardiomyopathie und Myopathie, Kleinwuchs. Störung der myeloiden Differenzierung
(k) Cohen Syndrom	Mutation im COH1-Gen	AR	Retinopathie, Entwicklungsverzögerung, Dysmorphie Minderwuchs. Störung der myeloiden Differenzierung
(l) Poikilodermie mit Neutropenie (Clericuzio Syndrom)	Mutation bei C16ORF57	AR	Poikilodermie, Neutropenie, MDS
2. Störungen der Motilität			
(a) Leukozyten Adhäsionsdefekt 1	Mutation in ITG2: Beta-Kette (CD18) von LFA-1, Mac 1, p150,95	AR	Verspäteter Abfall der Nabelschnur, chronische Hautulzera, Periodontitis, Leukozytose, defekte T + NK-Zell Zytotoxizität
(b) Leukozyten Adhäsionsdefekt 2	Mutation bei dem FUCT1, GDP-Fucose-Transporter	AR	Verzögerte Wundheilung, chronische Hautulzera, geistige und Wachstums-Retardierung, Leukozytose, Bombay Blutgruppe (hh)
(c) Leukozyten Adhäsionsdefekt 3	Mutation bei KINDLIN3: Gestörte Rap1-Aktivierung der β1-3-Integrine	AR	Wie LAD1 + Blutungsneigung
(d) Rac-2 Defekt	Mutation der GTPase RAC-2, keine Regulation des Aktinskeletts	AD	Verzögerte Wundheilung, Leukozytose
(e) β-Aktin Defekt	Mutation von ACTB (kodiert zytoplasmatisches Aktin)	AD	Mentale Retardierung, Kleinwuchs
(f) Lokalisierte juvenile Periodontitis	Mutation bei FPR1 (Formylpeptid- und Chemokin-Rezeptor)	AR	Periodontitis, gestörte Chemotaxis auf FMLP
(g) Papillon-Lefèvre Syndrome	Störung im CTSC (Cathepsin C) - Gen: Störung der Kathepsin-Aktivierung von Serinproteasen	AR	Periodontitis, palmo-plantare Hyperkeratose
(h) Spezifischer Granulamangel	Mutation von C/Enhancer-bindendem Protein ε; = myeloider	AR	Neutrophile mit doppelt gelappten Kernen, Fehlen von Sekundärgranula und Defensinen

	Transkriptionsfaktor		
(i) Shwachman-Bodian-Diamond Syndrom	Mutation bei SBDS, führt zu Ribosomopathie	AR	Panzytopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz, Chondrodysplasie
3. Defekte im respiratorischen Burst			
(a) X-chromosomale septische Granulomatose	Defekt bei CYBB (gp91 phox), nötig für Elektronentransport	XL	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis. Keine O ₂ ⁻ Bildung. Blutgruppe: McLeod Phänotyp bei großer Deletion möglich
(b) Autosomal rezessive septische Granulomatose, p22 phox Defekt	Mutation in CYBA, Elektronentransportprotein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis. Keine O ₂ ⁻ Bildung, kein intrazelluläres Killing
(c) Autosomal rezessive septische Granulomatose, p47 phox Defekt	Defekt bei NCF1 (Adapterprotein),	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis. Keine O ₂ ⁻ Bildung, kein intrazelluläres Killing
(d) Autosomal rezessive septische Granulomatose, p67 phox Defekt	Defekt bei NCF2 (aktivierendes Protein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis. Keine O ₂ ⁻ Bildung, kein intrazelluläres Killing
(e) Autosomal rezessive septische Granulomatose, p40 phox Defekt	Defekt bei NCF4 (aktivierendes Protein)	AR	Nur chronisch entzündliche Darmerkrankung
4. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)			
(a) Interleukin-12 und IL-23 Rezeptor β1 Defekt	Störungen bei IL12Rβ1 und IL-23Rβ1	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Gestörte Bildung von IFN-γ
(b) Interleukin-12p40 Defekt	Mutation bei IL-12B. Kodiert p40, Teil von IL-12 und IL-23	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Gestörte Bildung von IFN-γ
(c) IFN-γ Rezeptor 1 Defekt	Defekt in IFNGR1 (Zytokin-bindende Kette)	AR/AD	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Keine Bindung von IFN-γ, gestörtes Signalling
(d) IFN-γ Rezeptor 2 Defekt	Defekt in IFNGR2 (akzessorische Kette)	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Kein Signal durch IFN-γ
(e) STAT1 Defekt (AD Form)	Mutation in STAT1 (LOF!)	AD	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien. Nur gestörtes IFN-γ-Signalling
(f) Makrophagen-gp91 phox Defekt	Keimbahnmutation in CYBB	XL	Isolierte Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen Infektionen, Gestörtes Killing durch Makrophagen
(g) IRF8 Defekt (AD Form)	Defekt in IRF8. Störung der IL-12-Produktion durch	AD	Isolierte Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen Infektionen

	CD1c+ myeloide dendritische Zellen (MDC)		
(h) ISG 15 Defekt	Mutation in ISG15, einem durch Typ 1 Interferone induzierbaren Ubiquitin-ähnlichen Protein	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien. Gestörte Bildung von IFN- γ
5. Andere Defekte			
(a) IRF8- Defekt (AR Form)	Defekt in IRF8. Störung der IL-12-Produktion durch DC	AR	Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen und Candida-Infektionen, Myeloproliferation
(b) GATA2 Defekt (MonoMAC)	Mutation in GATA2, Verlust der Stammzellen für Monozyten, DC, NK und B-Zellen	AD	Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen Infektionen, Histoplasmose, Papillomviren. Alveolarproteinose, MDS/AML/CMML
(c) Pulmonale Alveolarproteinose	Mutation in CSF2RA, dadurch gestörte GM-CSF Signalübertragung	Biallelische Mutationen in pseudautosomalen Genen	Alveolarproteinose

Abkürzungen: XL = X-chromosomal rezessiv; AR = autosomal rezessiv; AD = autosomal dominant; NK= Natürliche Killer Zellen; WASP = Wiskott-Aldrich Syndrom Protein; IFN = Interferon. LAD, Leukozytenadhäsions-Mangel; FUCT1, Fucose Transporter 1; GDP, Guanosine Diphosphat; SBDS, Shwachman-Bodian-Diamond Syndrom; STAT1, signal transducer and activator of transcription 1. Die AD Form des IFN- γ 1 oder des STAT1 Mangels wird durch dominant negative Mutationen verursacht. * Transkriptionsfaktor, der über den IFN γ -Rezeptor aktiviert wird

Tabelle 7: Defekte der innate immunity

Krankheit	Gendefekt	Vererbung	Merkmale
1. Anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)			
(a) X-chromosomal (NEMO Defekt)	Mutation in NEMO (IKBKG) bewirkt Störung der NF κ B-Aktivierung	XL	Reduzierte Schweißproduktion, Ektodermaldysplasie* (nicht obligat), Fehlen polysaccharidspezifischer Antikörper, gesteigerte Infektneigung, erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien, Viren und Bakterien.
(b) Anhidrotische	IKB α , gain-of-	AD	Reduzierte Schweißproduktion,

Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	function Mutation bewirkt Störung der NFκB-Aktivierung	GOF	Ektodermaldysplasie, T-Zell-Defekt, gesteigerte Infektneigung, erhöhte Anfälligkeit gegenüber Pilzen, Viren und Bakterien.
2. Störung des TIR (Toll-like und Interleukin-1R) Signallings			
(a) IL-1-Rezeptor assoziierte Kinase 4 (IRAK-4) Mangel	IRAK4	AR	Bakterielle Infektionen
(b) MyD88 Defekt	Mutation in MyD88, gestörtes Signalling über TIR und IL-1R	AR	Bakterielle Infektionen
3. HOIL1 Defekt	Mutation in HOIL1, einer Komponente von LUBAC. Störung der NFκB-Aktivierung	AR	Bakterielle Infektionen
4. WHIM (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelokathexis) Syndrom	Gain-of-function Mutation in CXCR4, Rezeptor für CXCL12. B Zellen vermindert	AD GOF	Neutropenie, reduzierte B-Zellen, Warzen/HPV-Infektionen. Rezeptor reagiert zu stark auf Triggerung.
5. Epidermodysplasia verruciformis			
(a) EVER1 Defekt	Mutationen in EVER1. Beide EVER Proteine sind vermutlich an intrazellulärer Zinkhomöostase beteiligt	AR	HPV (Gruppe B1)-Infektionen und Hautkrebs
(b) EVER2 Defekt	Mutationen in EVER2	AR	HPV (Gruppe B1)-Infektionen und Hautkrebs
6. Prädisposition zu schweren viralen Infektionen			
(a) STAT2 Defekt	Mutationen in STAT2. Response auf Typ 1-Interferone ist gestört	AR	Schwere Virusinfektionen, z.B. Impfmasern
(b) MCM4 Defekt	Mutationen in MCM4. DNA Reparatur gestört	AR	Infektionen durch HSV, CMV und EBV, Nebenniereninsuffizienz, Kleinwuchs
7. Herpes simplex Enzephalitis			
(a) TLR3 Defekt	Mutationen in TLR3, beteiligt an Bildung von IFN-α, -β, -λ	AD oder AR	HSV-1 Enzephalitis
(b) UNC93B1 Defekt	UNC93B1, beteiligt an Bildung von IFN-α, -β, -λ	AR	HSV-1 Enzephalitis
(c) TRAF3 Defekt	TRAF3, beteiligt an Bildung von	AD	HSV-1 Enzephalitis

	IFN- α , - β , - λ		
(d) TRIF Defekt	TRIF, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD oder AR	HSV-1 Enzephalitis
(e) TBK1 Defekt	TBK1, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD	HSV-1 Enzephalitis
8. Disposition zu invasiven Pilzinfektionen			
CARD9 Defekt	Mutation bei CARD9. Gestörter Signalweg über CARD9	AR	Invasive Candida-Infektionen
9. Chronisch mukokutane Candidiasis (CMC)			
(a) IL-17RA Defekt	Mutation bei IL-17RA. Kein Signal durch IL-17 induzierbar	AR	CMC, Follikulitis
(b) IL-17F Defekt	Mutation bei IL-17F, reduzierte funktionelle IL-17-Dimere	AD	CMC, Follikulitis
(c) STAT1 gain-of-function	Mutationen bei STAT1, niedrige TH17-Zellen	AD GOF	CMC, Infektionen durch Pilze, Bakterien und Viren (HSV), Autoimmunität (Thyreoiditis, Diabetes, Zytopenien), Enteropathie
(d) ACT1 Defekt	Mutation bei ACT1. Fehlender Response auf IL-17 Isoformen	AR	CMC, Follikulitis, Blepharitis, Makroglossie
(e) DECTIN-1 Defekt (dieser Defekt wurde bei der IUIS vergessen)	Mutation bei DECTIN-1, defiziente Produktion von IL-17 nach Stimulation mit β -Glucan oder Candida	AR	CMC, Onychomykosen
10. Trypanosomiasis	Mutation bei APOL-1	AD	Trypanosomiasis
11. Isolierte angeborene Asplenie (ICA)	Mutation bei RPSA (kodiert für eine Komponente der kleinen Ribosomen-Untereinheit)	AD	Fehlen der Milz, Infektionen mit bekapselten Bakterien

XR, X-chromosomal rezessiv; NEMO, NF- κ B essentieller Modulator; AD, autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv; NF- κ B, Nukleärer Faktor κ B; IRAK4, IL-1 Rezeptor-assoziierte Kinase 4; SDF-1, von Stroma-Zellen gebildeter Faktor 1; EVER, Epidermodysplasia verruciformis; TIR, Toll und IL-1 Rezeptor; HPV, humanes Papillomavirus. *Anmerkung der Autoren: NEMO Defekte sind auch ohne ektodermale Dysplasie beschrieben worden.

Tabelle 8: Komplementdefekte

Defekt	Defekt	Vererbung	Wichtigste klinische Symptome
1. C1q Defekt	Mutation bei C1QA, C1QB oder C1QC	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. Gestörte Elimination apoptotischer Zellen
2. C1r Defekt	Mutation bei C1R	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern
3. C1s Defekt	Mutation bei C1S	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern
4. C4 Defekt	Mutation bei C4A oder C4B	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern
5. C2 Defekt	Mutation bei C2	AR	SLE-ähnlich, Vaskulitis, Polymyositis, Infektionen mit bekapselten Erregern
6. C3 Defekt	Mutation bei C3	AR oder AD GOF	Rezidivierende eitrige Infektionen, Glomerulonephritis. Atypisches HUS bei AD GOF Mutation
7. C5 Defekt	Mutation bei C5	AR	Neisseria-Infektionen, SLE
8. C6 Defekt	Mutation bei C6	AR	Neisseria-Infektionen, SLE
9. C7 Defekt	Mutation bei C7	AR	Neisseria-Infektionen, SLE, Vaskulitis
10. C8 α - γ *** Defekt	Mutation bei C8A oder C8G	AR	Neisseria-Infektionen, SLE
11. C8 β Defekt	Mutation bei C8B	AR	Neisseria-Infektionen, SLE
12. C9 Defekt	Mutation bei C9	AR	Neisseria-Infektionen
13. C1 Inhibitor Defekte	Mutationen bei SERPING1		
C1-Inhibitor Homozygotie		AR	Milde Form des hereditären Angioödems
C1-Inhibitor Heterozygotie			Hereditäres Angioödem
Typ I = Antigenmangel		AD	Hereditäres Angioödem
Typ II = Dysfunktion		AD	Hereditäres Angioödem
# ‚Östrogen-abhängig‘ (Typ III); Antigen und in vitro-Funktion normal. Zuordnung zu Komplementdefekten <u>nur</u> aus klinischer Sicht.			Hereditäres Angioödem, bei Frauen, sowie Männern mit Östrogenüberschuss
14. Defekt von Faktor B	Mutation bei CFB, führt zu gesteigerter APH50 Aktivität	AD GOF	Atypisches HUS
15. Faktor D Defekt	Mutation bei CFD	AR	Neisseria-Infektionen
16. Properdin Defekt	Mutation bei CFP	XR	Neisseria-Infektionen
17. Faktor I Defekt	Mutation bei CFI. Spontane Aktivierung des AP mit C3-Verbrauch	AR	Rezidivierende bakterielle Infektionen, aHUS, MPGN, Präeklampsie

18. Faktor H (Homozygotie)	H	Mutation bei CFH	AR	Rezidivierende bakterielle Infektionen, aHUS, MPGN, Präeklampsie
Faktor H (Heterozygotie)				Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
19. Defekte der Faktor H related proteins		Mutationen bei CFHRP1-5. Diese binden C3b. CH50 u. APH50 normal, Auto-Ak gegen H	AR	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
20. Thrombomodulin Defekt		Mutation bei THBD, beteiligt an Gerinnungs- und Komplementregulation	AD	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
21. MASP1 Mangel		Mutation bei MASP1. Defiziente Aktivierung des Lektinweges	AR	Infektionen, 3MC Syndrom
22. MASP2 Mangel		Mutation bei MASP2. Defiziente Aktivierung des Lektinweges	AR	Eitrige Infektionen, entzündliche Lungenerkrankung, Autoimmunität
23. 3MC Syndrom, COLEC11 Defekt		Mutation bei COLEC11, bindet MASP-1 und MASP-3	AR	Fehlen des Typ C-Lektins CLK1, faciale Dysmorphie, Spaltbildung, Kraniosynostose, Lernbehinderung, benitale, vesicorenale und Gliederfehlbildungen (3MC syndrome)
24. Komplement-Rezeptor 2 Mangel (CD21 Defekt)		Mutation bei CD21	AR	Ist bereits in Tab. 3 aufgeführt
25. Komplement-Rezeptor 3 Mangel		Mutation bei ITGB2	AR	Identisch mit LAD 1, s. Tab. 5
26. Membran-Kofaktor-Protein (MCP, CD46) Defekt		Mutation bei CD46, beteiligt an Spaltung von C3b und C4b	AD	Infektionen, atypisches HUS, Präeklampsie
27. MAC-Inhibitor Defekt (CD59)		Mutation bei CD59, reguliert Bildung des Membranattacke-Komplexes	AR	Komplement-vermittelte Hämolyse, Polyneuropathie
28. Ficolin-3 Defekt		Mutation bei FCN3, beteiligt an Aktivierung des klassischen Weges	AR	Rezidivierende Infektionen besonders der Atemwege, Abszesse. Störung der Bildung von Pneumokokken-Ak

MBP = Mannose-bindendes Protein, MASP = MBP-assoziierte Serinprotease, MPGN II = membranoproliferative Glomerulonephritis Typ II

* Der C1r-Mangel ist meistens mit C1s-Mangel verbunden. Das C1s-Gen liegt in unmittelbarer Nähe des C1r-Gens auf demselben Chromosom (Locus 12 p ter).

** Der C2-Defekt ist im Kopplungsungleichgewicht mit HLA-A25, B-18, DR2, Komplotyp S042 von Faktor B, Typ 4 C4A, Typ 2 C4B

*** der C8 α -Mangel geht obligat mit einem C8 γ -Mangel einher, da die γ -Kette normalerweise kovalent an die α -Kette gebunden wird. Das γ -Gen selbst ist intakt.

Beim Hereditären Angioödem (HAE) sollten 3 Typen unterschieden werden: Mangel (ca. 85% der Patienten), Dysfunktion (ca. 15% der Patienten), und eine Variante mit typischer Klinik, aber normalen Laborbefunden. Diese Form wurde auch als HAE Typ III bezeichnet, was aber zu Missverständnissen führen kann, da **bei dieser Form kein C1-INH Mangel** vorliegt. Die bessere Namensgebung, die sich langsam durchsetzt ist „estrogen-dependent hereditary angioedema“. Es können zwei Formen unterschieden werden: eine mit nachweisbaren Mutationen im Faktor XII Gen und eine ohne möglichen Nachweis. Bis auf einen Fall sind nur Frauen mit FXII Mutationen bekannt. Bei der Form ohne nachweisbare Mutation des FXII Gens ist der Anteil der Männer höher.

Die hier wiedergegebene Klassifikation ist sicher nicht perfekt. Sie sollte aber verwendet werden, um die internationale Kommunikation zu erleichtern. Weitere Updates sind zu erwarten.

Tab. 9: Phänokopien (Differentialdiagnosen) primärer Immundefekte

Assoziiert mit somatischen Mutationen			
(a) ALPS-SFAS	Somatische Mutationen bei TNFRSF6. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, Autoimmunzytopenien
(b) RAS-assoziierte autoimmune leukoproliferative Erkrankung (RALD)	Somatische Mutation bei KRAS (gain-of-function). Doppelt-negative T-Zellen normal	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, autoimmune Zytopenien, Granulozytose, Monozytose/ALPS-ähnlich
(c) RAS-assoziierte autoimmune leukoproliferative Erkrankung (RALD)	Somatische Mutation bei NRAS (gain-of-function). Doppelt-negative T-Zellen vermehrt	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, Autoantikörper/ ALPS-ähnlich
Phänokopien assoziiert mit Autoantikörpern			
(a) CMC entweder isoliert oder als APECED	Keimbahnmutation bei AIRE, Bildung von Auto-Ak gegen IL-17 und/oder IL-22		CMC, Endokrinopathie
(b) Immundefekt mit Beginn im Erwachsenenalter	Autoantikörper gegen IFN- γ	-	Mykobakterielle, Pilz-, Salmonellen-, VZV-Infektionen. MSMD oder CID

(c) Rezidivierende Haut- und Viszeralinfektionen	Autoantikörper gegen IL-6	-	Staph.-Infektionen, STAT3-Mangel
(d) Pulmonale Alveolarproteinose	Autoantikörper gegen GM-CSF	-	Pulmonale Alveolarproteinose, Kryptokokkenmeningitis, CSF2RA Mangel
(e) Erworbenes Angioödem	Autoantikörper gegen C1 INH	-	Mangel an C1 INH

10. Vermutlich vergessen:

1. DNA Ligase IV	Mutationen in der DNA Ligase IV : Defekte VDJ-Rekombination	AR	Radiosensitivität, Mikrozephalie, faziale Dystrophie
2. Cernunnos/XLF-Mangel	Mutation bei Cernunnos	AR	Mikrozephalie, intrauterine Wachstumsretardierung, Radiosensitivität

LITERATUR

Waleed Al-Herz, Aziz Bousfiha, Jean-Laurent Casanova, Talal Chatila, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, H. Bobby Gaspar, Steven M. Holland, Christoph Klein, Shigeaki Nonoyama, Hans D. Ochs, Erik Oksenhendler, Capucine Picard, Jennifer M. Puck, Kate Sullivan, and Mimi L. K. Tang. Primary Immunodeficiency Diseases: An Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology* 5, 162 (2014)