

Klassifikation Primärer (angeborener) Immundefekte – Stand 2015

V. Wahn

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

Die Klassifikation primärer Immundefekte wird in mehrjährigen Abständen als Report einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe der International Union of Immunological Societies (IUIS) publiziert. Im deutschsprachigen Update werden die neuesten Änderungen dargestellt, basierend auf der Arbeit von Picard C et al. (2015). Gegenüber 2014 sind 34 neue Immundefekte integriert worden. Das Gliederungskonzept von 2014 wurde geringfügig verändert.

Warum einige Defekte nicht mehr aufgeführt werden, ist nicht ganz plausibel. Nach Auffassung des Autors sind sie als Immundefekte gut definiert und sollten in der Klassifikation enthalten sein. Sie werden mit ??? gekennzeichnet.

Gene sollten eigentlich in Kursivschrift gekennzeichnet sein. Darauf wurde der Einfachheit halber verzichtet. Sofern verfügbar, wird der Name der Gene in den Spalten 1 oder 2 erläutert.

Tabelle 1. Übersicht. Einteilung der Immundefekte gemäß IUIS Klassifikation (2015)

<ol style="list-style-type: none">1. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte incl. SCID2. 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 intrinsischen und natürlichen Immunität (innate immunity)7. <i>Autoinflammatorische Erkrankungen (hier nicht berücksichtigt)</i>8. Komplementdefekte9. Phänokopien (Differentialdiagnosen) primärer Immundefekte
--

Autoinflammatorische Erkrankungen (Punkt 7) präsentieren sich klinisch nicht unter dem Leitsymptom der vermehrten Infektanfälligkeit, und werden daher an dieser Stelle im Gegensatz zur IUIS weiterhin nicht erwähnt. Hier wird auf die Originalliteratur verwiesen.

Tabelle 2: Kombinierte Immundefekte (ohne syndromale Veränderungen)

Bezeichnung	Pathogenese/Gendefekt	Vererbung	Besondere Merkmale
1. SCID (T-B+)*			
X-chromosomal (γ c Defekt)	Mutationen in γ -Kette der IL-2,4,7,9,15,21-Rezeptoren	XL	Stark verminderte Anzahl auch an NK Zellen
Autosomal rezessiv (JAK3 Defekt)	Mutationen im JAK3-Gen, kodiert für Januskinase	AR	Stark verminderte Anzahl auch an NK Zellen
IL-7R α Defekt	Mutationen im IL7R α -Gen	AR	Normale Anzahl an NK Zellen
CD45 Defekt	Mutationen im PTPRC-Gen, CD45-Defekt	AR	Normale Anzahl an $\gamma\delta$ -T- Zellen
CD3 δ -Defekt	Mutationen im CD3 δ -Gen	AR	Normale NK-Zellen Keine γ/δ T-Zellen
CD3 ϵ -Defekt	Mutationen im CD3 ϵ -Gen	AR	Normale NK-Zellen Keine γ/δ T-Zellen
CD3 ζ -Defekt	Mutationen im CD3 ζ -Gen	AR	Normale NK-Zellen Keine γ/δ T-Zellen
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) DNA-Rekombinationsdefekte			
RAG-1 (recombination activating genes) Defekt	Mutationen im RAG1-Gen	AR	Störung bei der VDJ Rekombination
RAG-2 Defekt	Mutationen im RAG2-Gen	AR	Störung bei der VDJ Rekombination
DCLRE1C (DNA cross-link repair 1C, = Artemis)-Defekt	Mutationen im Artemis-Gen, Defekt im DNA-Rekombinase Reparatur Protein, defekte VDJ-Rekombination	AR	Radiosensitiv: Erhöhte Sensitivität gegenüber ionisierenden Strahlen
DNA PKcs (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit) Defekt	Mutation im PRKDC-Gen, Defekt im DNA PKcs Rekombinase Reparatur Protein	AR	Radiosensitiv; Gestörte VDJ-Rekombination, Mikrozephalie, Entwicklungsdefekte. Autoimmunität und Granulome möglich
Cernunnos/XLF Defekt	Mutation bei Cernunnos	AR	Radiosensitiv; Gestörte VDJ-Rekombination, Mikrozephalie, Entwicklungsdefekte.
DNA-Ligase IV Defekt	Mutation bei LIG4	AR	Radiosensitiv; Gestörte VDJ-Rekombination, Mikrozephalie, Entwicklungsdefekte.

Retikuläre Dysgenese, mitochondrialer (mitochondriale Adenylatkinase) Defekt	Mutationen im AK2-Gen, Defekte Reifung von T- und B-Zellen und myeloischen Zellen (Stammzelldefekt)	AR	Neutropenie, Taubheit t.w.
Adenosindesaminase (ADA) Mangel	T- und B-Zelldefekte aufgrund von toxischen Metaboliten (z.B. dATP, S-adenosylhomocystein) in Folge eines Enzymmangels	AR	NK-Zellen vermindert. Skelettveränderungen im Bereich costochondraler Verbindungen, Leber- und ZNS-Symptome möglich, Harnsäure normal. Cave: Milde late onset Variante möglich mit späteren und mildereren Symptomen
Kombinierte Immundefekte (CID), oft weniger gravierend als ein SCID			
DOCK2 (dedicator of cytokinesis 2) Defekt	Mutationen bei DOCK2 (nötig für RAC1 Aktivierung, Aktinpolymerisation, T-Zell-Proliferation u.a.)	AR	NK-Anzahl normal, aber Funktion gestört. Niedrige PHA-Reaktion, niedrige TREC, gestörte Reaktionen auf IFN
CD40-Ligand Mangel (X-chromosomales Hyper IgM Syndrom)	Mutationen im CD40-Ligand-Gen (TNFSF5 = CD 154), gestörte Signalübertragung in B- und dendritischen Zellen, gestörter Switch-Vorgang	XL	Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Gastrointestinal- & Leberbeteiligung, opportunistische Infektionen. Cave: IgM kann normal sein
CD40 Mangel	Mutationen im CD40-Gen, gestörte Signalübertragung in B- und dendritischen Zellen	AR	Neutropenie, Gastrointestinal- & Leberbeteiligung, opportunistische Infektionen Cave: IgM kann normal sein
ICOS Defekt	Mutationen bei ICOS, einem induzierbaren kostimulatorischen Molekül auf T-Zellen	AR	Pathologische Infektanfälligkeit, Autoimmunität. Granulome möglich
CD3 γ Defekt	Mutationen im Gen für CD3 γ	AR	Reduzierte Expression des T-Zell-Rezeptors. Einzelfälle mit Autoimmunität
CD8 Defekt	Mutationen bei CD8A (CD8 α Gen)	AR	CD8 stark reduziert oder fehlend
ZAP-70 Defekt	Mutationen im ZAP-70 Kinase-Gen. ZAP-70 ist ein wichtiges mit der ζ -Kette assoziiertes Signaltransduktions-	AR	CD8-Zellen vermindert, CD4 normal. Einzelfälle mit Autoimmunität

	element in T-Zellen		
MHC Klasse I Defekt	Mutationen im TAP-1-Gen. Keine Expression von MHC I	AR	CD8 vermindert, CD4 normal. Vaskulitis, Pyoderma gangraenosum
MHC Klasse I Defekt	Mutationen im TAP-2-Gen	AR	"
MHC Klasse I Defekt	Mutationen im TAPBP (Tapasin)-Gen	AR	"
MHC Klasse I Defekt	Mutationen im B2M-Gen. Keine Expression von MHC I. β 2-Mikroglobulin ist Bestandteil des MHC I-Komplexes, aber auch von CD1a-c)	AR	Sinopulmonale Infektionen, Granulome, Hypoproteinämie
MHC Klasse II Defekt, Gruppe A	Mutationen im Transkriptionsfaktorgen für MHC Klasse-II Moleküle (hier CIITA)	AR	Gedeihstörung, Durchfälle, Atemwegsinfektionen. CD4 oft vermindert
MHC Klasse II Defekt, Gruppe B	Mutationen im Transkriptionsfaktorgen für MHC Klasse-II Moleküle (hier RFXANK)	AR	"
MHC Klasse II Defekt, Gruppe C	Mutationen im Transkriptionsfaktorgen für MHC Klasse-II Moleküle (hier RFX5)	AR	"
MHC Klasse II Defekt, Gruppe D	Mutationen im Transkriptionsfaktorgen für MHC Klasse-II Moleküle (hier RFXAP)	AR	"
ITK (IL2 induzierbare Tyrosinkinase) Defekt	Mutation im ITK-Gen, nötig für T-Zell-Aktivierung	AR	EBV-assoziierte Lymphoproliferation wie bei XLP, Lymphome
MAGT1 (magnesium transporter protein 1) 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)
DOCK8 Defekt	Mutation im DOCK8-Gen	AR	T- und NK-Zellen \downarrow , IgM \downarrow , IgE \uparrow , Eosinophilie, ähnlich wie Hyper-IgE-Syndrom, Atopie, Neigung zu schweren kutanen bakteriellen und Virusinfektionen sowie Malignomen
RhoH (ras homolog gene family member H) Defekt	Mutation im RHOH Gen, kodierend für eine atypische Rho GTPase, einem Signaltransduktionselement in diversen Zellen	AR	T-Zellen und \downarrow -funktion vermindert, Repertoire eingeschränkt. HPV Infektionen, Lungengranulome, Mollusca contagiosa, Lymphome

MST1 (macrophage stimulating 1) 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
TCR α Defekt	Mutation bei TRAC, 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
LCK (Lymphozyten-spezifische Tyrosinkinase) Defekt	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	IgG und IgA normal, IgM möglicherweise \uparrow . Rezidivierende Infektionen, Immundysregulation, Autoimmunität, Diarrhöe
MALT1 (Mucosa-associated lymphoid tissue protein-1) Defekt	Mutation bei MALT1, einer Caspase-ähnlichen Cysteinprotease, die für die NF κ B Aktivierung benötigt wird. T-Zell-Proliferation gestört.	AR	Bakterielle, Pilz- und virale Infektionen
CARD11 (Caspase recruitment domain) Defekt	Defekt im CARD11 Gen. Teil des „Signalosoms“, nötig für NF κ B Aktivierung	AR	T- und B-Zell-Anzahl möglicherweise normal, Störung bei Funktion. Bakterielle Infektionen, PCP
BCL10 (B-cell lymphoma) Defekt	Defekt im BCL10 Gen. Teil des „Signalosoms“, nötig für NF κ B Aktivierung	AR	Bakterielle und virale Infektionen, Candidiasis, Gastroenteritis
IL-21 Defekt	Mutation im IL-21 Gen	AR	Niedrige B-Zellen, Hypogammaglobulinämie. Schwere früh manifeste Colitis
IL-21R Defekt	Defekt des IL-21R, der zusammen mit der gemeinsamen γ -Kette IL-21 bindet	AR	T- und B-Zellen möglicherweise normal, sehr spezifische Funktionsdefizite. Anfälligkeit für PCP und Cryptosporidien, Cholangitis
OX40 (CD134) Defekt	Defekt bei OX40 (TNFRSF4), einem wichtigen kostimulatorischen Molekül auf aktivierten T-Zellen.	AR	Kaposi-Sarkom. Gestörte Immunität gegenüber HHV8. B- und T-Zell Zahl normal.

IKBKB (I κ B Kinase β) Defekt	Defekt bei IKBKB, welches die I κ B Kinase 2 kodiert, eine wichtige Komponente im NF- κ B Aktivierungsweg.	AR	Klinischer Phänotyp des SCID! Bakterielle, virale und Pilzinfektionen. Keine regulatorischen, keine γ/δ T-Zellen. B-Zellen normal. Aktivierung von B- und T-Zellen aber gestört.
LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) Defekt	Mutation bei LRBA. CD4- und B-Zellen vermindert. T-Zell Dysregulation. Hypogammaglobulinämie	AR	Rezidivierende Infektionen, chronisch-entzündliche Darmerkrankung, Autoimmunität, EBV Infektion
CD27 Defekt	Mutation bei CD27, einem Mitglied der TNF-R Superfamilie (TNFRSF7), nötig für die Generierung und Aufrechterhaltung der T Zell Immunität.	AR	EBV-induzierte Hypogammaglobulinämie und Symptome, HLH. Aplastische Anämie, Lymphom. Keine Memory B-Zellen. Niedrige iNKT Zellen.
NIK (NF- κ B-inducing kinase) Defekt	Mutation im NIK-Gen MAP3K14	AR	Infektionen mit Bakterien, Viren, Kryptosporidien. T-Zellen normal, B- und geschwächte Memory B-Zellen \downarrow , NK-Zellen \downarrow
CTPS1 (CTP Synthase 1) Defekt	Mutation bei CTPS1, CTP Synthase 1, nötig für T-Zell-Aktivierung	AR	Infektionen mit VZV und EBV, bakterielle Infektionen, EBV-getriggertes NHL. B- und T-Zellen sowie Ig möglicherweise normal.
Omenn Syndrom (Phänotyp bei diversen Defekten)	Hypomorphe Mutationen im RAG1/2-Gen, bei IL7R α , ADA, Artemis, RMRP, DNA-Ligase IV, γ C-Kette, AK2-Defekt oder DiGeorge-Syndrom	Nach Defekt	Erythrodermie, Eosinophilie, hohes IgE, andere Ig \downarrow , Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie

Tabelle 3: Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Eigenschaften

1. Angeborene Thrombozytopenie				
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 funktionell defekte Plättchen; Ekzeme; Lymphome; Autoimmunerkrankungen. IgA-Nephropathie. Bakterielle und virale Infektionen. Die XL Thrombozytopenie ist eine milde Variante des WAS. Selten X-chromosomale Neutropenie, hervorgerufen durch Mutation in GTPase-bindender Domäne	
WIP (WAS interagierendes Protein) Defekt	Mutationen im WIPF1-Gen, Störung beim Zytoskelett und der immunologischen Synapse	AR	WAS-ähnliche Symptome	
2. DNA-Reparatur-Defekte				
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. Selten Hyper-IgM	AR	Ataxie; Teleangiectasien; Erhöhtes alpha 1-Fetoprotein. Lymphoretikuläre und andere Malignome, Radiosensitivität, Chromosomale Instabilität.	
??? Ataxia-ähnliche Erkrankung (ATLD)	Hypomorphe Mutationen im Mre11-Gen (kodiert für DNA Reparaturenzym)	AR	Mäßig ausgeprägte Ataxie, stark radiosensitiv	
Nijmegen breakage syndrome	Defekt in NBS1 (Nibrin); Störung des Zellzyklus und der DNA Reparatur. Oft IgA, IgE und IgG-Subklassen ↓	AR	Mikrozephalie, Vogel-ähnliches Gesicht, Lymphome; Radiosensitiv; chromosomale Instabilität	
Bloom Syndrom	Mutation im BLM: RecQ-ähnliche Helicase	AR	Chromosomale Instabilität, radiosensitiv, Knochenmarksinsuffizienz, Leukämie, Lymphome, Minderwuchs, Vogelkopfgesicht, Lichtempfindlichkeit, Teleangiectasien	
ICF1 Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialen Auffälligkeiten)	Mutation bei DNA-Methyltransferase DNMT3B, führt zu defekter DNA-Methylierung	AR	Faciale Dysmorphie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption. Hypogammaglobulinämie,	

				teils niedrige Antikörper, teils T-Zell-Funktion ↓
ICF2 Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialem Auffälligkeiten)	Mutation bei ZBTB24. Möglich: Hypogammaglobulinämie, T-Zell Defekt	AR		Faciale Dysmorphie, Hypogammaglobulinämie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption
PMS2 (PMS1 homolog 2) Defekt	Mutation bei PMS2, was zu Defekten bei den Klassenswitch-induzierten DNA-Doppelstrangbruch-Reparaturen führt	AR		Hyper-IgM-Phänotyp. B-Zellen ↓. Rezidivierende Infektionen, Café-au-lait-Flecken, Lymphome u.a. Tumoren
RNF168 (ring finger protein 168) Defekt (RIDDLE-Syndrom)	Mutation im RNF168 Gen, was zu gestörter Reparatur von DNA-Strangbrüchen führt. Leichte Verminderung von IgG, IgM oder IgA.	AR		Kleinwuchs, leichte neurologische Störungen, Mikrozephalie, leichte faciale Dysmorphie, Radiosensitivität
MCM4 (minichromosome maintenance complex component 4) Defekt	Mutationen im MCM4 Gen, das an DNA Replikation und Reparatur beteiligt ist	AR		Infektionen mit verschiedenen Herpesviren, Kleinwuchs, Nebenniereninsuffizienz. Niedrige NK-Zellen
3. Thymusdefekte mit zusätzlichen Anomalien				
DiGeorge Syndrom (Chromosom 22q11.2 Mikrodeletions-Syndrom)	Defekt, der zu 90% die Thymus-Entwicklung betrifft, ausgelöst durch 3 Mb Mikrodeletion 22q11.2 oder heterozygote Mutation beim Transkriptionsfaktor TBX1, lokalisiert innerhalb der Deletionsregion.	<i>De novo</i> Hapl oinsuffizienz oder AD		Hypoparathyroidismus: Conotrunkale Fehlbildungen, velopalatale Störungen; Auffällige Facies; Entwicklungsdefizite. Selten Deletion bei 10p. Schwerer T-Zell Defekt nur bei < 5% der Pat.
CHARGE Assoziation	Deletionen oder Mutationen im Transkriptionsregulator CHD7	<i>De novo</i> Hapl oinsuffizienz oder AD		Kolobom, Herzfehler, Choanalatresie, Retardierung, genitale und Ohr-Anomalien. Einzelne Patienten mit T-Lymphopenie, SCID-ähnlichem Bild und niedrigen TREC
CHARGE Assoziation	Deletionen oder Mutationen im Transkriptionsregulator SEMA3E	<i>De novo</i> Hapl oinsuffizienz oder AD		Kolobom, Herzfehler, Choanalatresie, Retardierung, genitale und Ohr-Anomalien. Einzelne Patienten mit T-Lymphopenie, SCID-ähnlichem Bild und niedrigen TREC
Winged Helix (nude) Defekt = syndromaler SCID	Defekt beim Transkriptionsfaktor FOXP1	AR		Alopezie, Nageldystrophie, schwere Infektionen. T-Zellen ↓, abnormes Thymusepithel mit unreifen T-Zellen

4. Immunoossäre Dysplasien			
Knorpel-Haar Hypoplasie	Mutation bei RMRP (RNA component of mitochondrial RNA processing endoribonuclease), das an der Prozessierung ribosomaler RNA und mitochondrialer DNA beteiligt ist. Variabel ausgeprägter Immundefekt bis zu SCID-ähnlichen Befunden	AR	Rezidivierende Infektionen, kurzgliedriger Zwergwuchs, metaphysäre Dysostosen, wenig Haare, Anämie, Neutropenie. Autoimmunität, erhöhte Anfälligkeit für maligne Erkrankungen, reduzierte Spermatogenese, intestinale neuronale Dysplasie
Schimke immunoossäre Dysplasie	Mutation bei SMARCAL 1, das am Chromatin-Remodelling beteiligt ist	AR	Primordialer Kleinwuchs, spondyloepiphysäre Knochendysplasien, Nephropathie. Rezidivierende Infektionen, t.w. wie SCID
5. Hyper-IgE Syndrome			
AD-HIES (Hiob Syndrom)	Dominant negative heterozygote Mutationen bei STAT3. TH17 und folliculäre TH-Zellen vermindert.	AD, oft de novo Defekt	Candidiasis der Nägel u.a., kalte Staphylokokken-Abszesse, Ekzeme, Pneumatozelen und Lungenabszesse (S. aureus, Pilze), typische Facies, Osteoporose, Skoliose, Dentitionsanomalien (verzögerter Zahnwechsel), Hypermobilität, frühzeitige Aneurysmenbildung.
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, B-Zellen vermindert
PGM3 Defekt	Defekt der Phosphoglucomutase 3, Störung bei Glykosylierungen	AR	Schwere Atopie, Autoimmunität, bakterielle und virale Infektionen, kognitive Störungen, Hypomyelinisierung. IgE ↑, Eosinophilie, evtl. B- und T-Zellen ↓
8. Dyskeratosis congenita mit Knochenmarksversagen und dysfunktionellen Telomerstrukturen			
XL Dyskeratosis congenita	Mutationen beim Dyskerin (DKC1)	XL	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie,

			Panzytopenie, rezidivierende Infektionen, Magen-Darm-Beteiligung, Reduktion von NK-Zellen und –Funktion, Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AR-DKC bei NHP2 Defekt	Mutation in NOLA2	AR	Panzytopenie, reduzierte Behaarung, periorbitale Teleangiektasien, hypo/dysplastische Nägel
AR-DKC bei NOP10 Defekt	Mutation in NOLA3 (NOP10, PCFT), Komponente des H/ACA RNP Komplexes	AR	Panzytopenie, reduzierte Behaarung, periorbitale Teleangiektasien, dysplastische Nägel
AR-DKC bei RTEL1 Defekt	Mutation in RTEL1, einem Regulator der Telomer Elongationshelicase 1	AR	Panzytopenie, reduzierte Behaarung, periorbitale Teleangiektasien, dysplastische Nägel. Präsentation als Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom möglich
AD-DKC bei TERC Defekt	Mutationen in TERC, einer Telomerase RNA Komponente	AD	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prä-maligne Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien. Präsentation als Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom möglich
AD-DKC bei TERT Defekt	Mutationen in TERT, Telomerase reverse Transkriptase	AD oder AR	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prä-maligne Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien. Kann HHS-ähnlich sein
AD-DKC bei TINF2 Defekt	Mutationen in TINF2, Telomerase interacting factor 2	AD	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prä-maligne Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien. Präsentation als HHS möglich
AD/AR-DKC bei TPP1 Defekt	Defekt bei TPP1, gestörte Rekrutierung der Telomerase an Telomere	AD/A R	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose,

			Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Leukämie, Anämie, Panzytopenie. Präsentation als HHS möglich
AD-DKC bei DCLREIB Defekt	Mutation bei DCLREIB /SNM1/APOLLO, DNA Crosslink Repair Protein 1B	AR	Dyskeratosis congenita und HHS
AR-DKC bei PARN Defekt	Mutation bei PARN, Polyadenylat-spezifischer Ribonuklease	AR	
7. Störungen im Vitamin B12 und Folatstoffwechsel			
TCN2 Defekt (Transcobalamin II Defekt)	Mutation in TCN2. Dieses kodiert für Transcobalamin, einen Transporter von Cobalamin in die Blutzellen hinein	AR	Megaloblastäre Anämie, Panzytopenie, Hypogammaglobulinämie. Ohne Therapie mentale Retardierung
SLC46A1/PCFT Defekt	Mutation in SLC46A1, einem protonengekoppelten Folattransporter (PCFT)	AR	Megaloblastäre Anämie, Hypogammaglobulinämie, Gedeihstörung. Ohne Therapie mentale Retardierung
MTHFD1 (10-formyltetrahydrofolate synthetase) Defekt	Mutation in MTHFD1; essentiell für die Prozessierung von Folatderivaten mit Methylgruppen	AR	Megaloblastäre Anämie, Neutropenie, Gedeihstörung. Ohne Therapie mentale Retardierung, Krampfanfälle
8. Anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)			
X-chromosomal (NEMO/IKBKG Defekt), (NFκB essential modulator)	Mutation in NEMO (IKBKG) bewirkt Störung der NFκB-Aktivierung	XL	Reduzierte Schweißproduktion, Ektodermaldysplasie (nicht obligat), teilweise konische Zähne, Fehlen polysaccharidspezifischer Antikörper, gesteigerte Infektneigung, erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien, Viren und Bakterien.
IKBA Defekt, anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	IκBα gain-of-function Mutation bewirkt Störung der NFκB-Aktivierung	AD GOF	Reduzierte Schweißproduktion, Ektodermaldysplasie, T-Zell-Defekt, gesteigerte Infektneigung, erhöhte Anfälligkeit gegenüber Pilzen, Viren und Bakterien.
9. Kalziumkanal-Defekte			

ORAI-1 (ORAI calcium release-activated calcium modulator 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
STIM-1 (stromal interaction molecule 1) Defekt	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
10. Andere Defekte			
Venookklusive Erkrankung der Leber mit Immundefekt (VODI)	Mutation in SP110	AR	Hypogammaglobulinämie, funktionelle Störungen bei B- und T-Zellen, venookklusive Erkrankung der Leber, Hepatosplenomegalie, Thrombopenie, PCP, Candida- und CMV-Infektionen, zerebrospinale Leukodystrophie
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
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. TTC7A Mutation kann sich auch als chronisch-entzündliche Darmerkrankung präsentieren
Vici (Eigename) Syndrom	Mutation bei EPG5, kodiert ektopisches P-Granula Autophagie Protein 5, Autophagieprozess gestört	AR	Agnesie des Corpus callosum, Katarakt, Kardiomyopathie, Hauthypopigmentierung, Gaumenspalte, Infektionen, CMC
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.
HOIL1 (heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase-1)	Mutation in HOIL1/RBCK1, einer Komponente von	AR	Bakterielle Infektionen, Autoinflammation,

Defekt		LUBAC. Störung der NFκB-Aktivierung		Amylopektinose
HOIP interacting Defekt	(HOIL-1 protein)	Mutation in HOIP1/RNF31, einer Komponente von LUBAC. Störung der NFκB-Aktivierung	AR	Bakterielle Infektionen, Autoinflammation, Amylopektinose, Lymphangiektasie
Hennekam Lymphangiektasie/ Lymphödem Syndrom		Mutation bei CCBE1	AR	Hypogammaglobulinämie, faciale und andere Dymorphien,
STAT5b Mangel		Defekt im STAT5b-Gen, Störung der T- und NK-Zell-Funktion. STAT5b ist für Signalling über IL-2 und IL-15 notwendig	AR	STH-refraktärer Kleinwuchs, Dymorphie, Ekzem, lymphoide interstitielle Pneumonie, Autoimmunität

Weitere 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, RMPR = 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, β1-subunit. 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.

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				
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
μ -Schwerketten Mangel	Mutationen in der μ -Schwerkette (IGHM), einer essentiellen Komponente des Prä-BZR	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen. Anzahl der Pro-B-Zellen normal
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
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
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
BLNK (B cell linker protein) Mangel	Mutationen in BLNK, einem Gerüstprotein, das an BTK bindet	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen, normale Anzahl von Pro-B-Zellen
PI3KR1 (phosphatidylinositol 3-kinase, regulatorische Untereinheit) Defekt	Mutation in PIK3R1, einer Kinase mit Bedeutung für diverse Zellen. Fehlen der p85 α Kette blockiert gesamte B-Zell Entwicklung	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen, verminderte oder fehlende Pro-B-Zellen. Die katalytische Untereinheit p110 wird durch die regulatorische Untereinheit p85 α stabilisiert)
Defekt des Transkriptionsfaktors E47	Mutation bei TCF3, nötig für B-Zell-Entwicklung	Alle Isotypen erniedrigt	AR	Schwere bakterielle Infektionen
Good-Syndrom (Thymom + Agammaglobulinämie)	Unbekannt	1 oder mehrere Isotypen erniedrigt	Sporadisch	Bakterielle und opportunistische Infektionen, Autoimmunität, verminderte Anzahl von

				Pro-B-Zellen
2. Starke Reduktion von mindestens 2 Ig-Isotypen (IgG und IgA) B-Zellzahl N oder ↓				
CVID	Unbekannt	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	Variabel, 10% mit pos. Familienanamnese)	Infektionen, autoimmune, granulomatöse und lymphoproliferative Komplikationen
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
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
CD20 Mangel	Mutationen in CD20, einem Oberflächenprotein für B-Zell und Plasmazellentwicklung	IgG vermindert, andere variabel	AR	Rezidivierende Infektionen
CD21 Mangel	Mutationen in CD21 (= Komplementrezeptor 3), komplexiert mit CD19	IgG vermindert, schlechte Polysaccharidantwort	AR	Rezidivierende Infektionen
TACI Defekt	Mutationen in TNFRSF13B (TACI). Gehört zur TNFR Familie, vorhanden auf B-Zellen. Rezeptor für BAFF und APRIL	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AD, AR oder komplex	Variable Ausprägung
Defekt des BAFF Rezeptors	Mutationen in TNFRSF13C (BAFF-R). Gehört zur TNFR Familie. Rezeptor für BAFF	Niedriges IgG und IgM	AR	Variable klinische Expression
TWEAK Defekt	Mutationen in TWEAK (TNFSF12)	Niedriges IgM und IgA, keine Polysaccharid-Ak	AD	Bakterielle Infektionen, Pneumonien, Warzen, Neutropenie, Thrombozytopenie

NFKB2 (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 2) Defekt	Defekt von NFKB2, das zum nicht-klassischen NFκB Signalweg gehört	Alle Isotypen erniedrigt, teilweise niedrige B-Zellen	AD	Rezidivierende Infektionen, Alopezie, NNR-Insuffizienz, ACTH-Mangel
MOGS Defekt	Mutationen in der Mannosyl-Oligosaccharid Glucosidase	Schwere Hypogammaglobulinämie	AR	Bakterielle und virale Infektionen, schwere neurologische Defizite. Gehört zu CDG
TRNT1 (tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding, 1) Defekt	Mutationen bei TRNT1, einer tRNA Polymerase	Hypogammaglobulinämie, B-Zell Mangel	AR	Angeborene sideroblastische Anämie, Taubheit, Entwicklungsverzögerung
TTC37 (tetratricopeptide repeat domain 37) Defekt	Mutation im TTC37 Gen	Schwache Antwort auf Polysaccharide	AR	Bakterielle und virale Infektionen, Trichorrhaxis nodosa
3. Verminderung von IgG und IgA bei normalem oder erhöhtem IgM bei normaler Anzahl von B-Zellen				
AID Mangel (Activation induced Cytidin deaminase)	Mutationen im AICDA-Gen	IgG und IgA erniedrigt, IgM erhöht	AR	Bakterielle Infektionen, vergrößerte Lymphknoten und Keimzentren
UNG-Mangel (Uracil-N-Glykosylase)	Mutationen im UNG-Gen	IgG und IgA erniedrigt, IgM erhöht	AR	Vergrößerte Lymphknoten und Keimzentren
INO80 (INO80 complex subunit) Defekt	Mutation bei INO80, nötig für Chromatin-Remodelling	IgG und IgA erniedrigt, IgM erhöht	AR	Schwere bakterielle Infektionen
MSH6 (mutS homolog 6) Defekt	Mutation im MSH6 Gen, DNA Reparatur-Defekt	IgG und IgA variabel, IgM erhöht. Niedrige gewichtete Memory B-Zellen, Störung von SHM und CSR	AR	Krebsrisiko erhöht
4. Isotyp- oder Leichtkettenmangel mit normalen B-Zellen				
Aktivierte PI3K-δ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit delta)	Mutation bei PIK3CD, kodiert p110 Untereinheit der PI3K	IgG2-Mangel, reduzierte Ak-Bildung gegen Polysaccharide	AD GOF Mutation	Atemwegsinfektionen, Bronchiektasen, chronische EBV und CMV-Infektionen, Autoimmunität

PI3KR1 Defekt	Mutation bei PIK3R1, kodiert p85 α Untereinheit der PI3K	IgA-Mangel, niedriges IgG, Hyper-IgM möglich	AD GOF Mutation	Wachstumsretardierung, chronische EBV und CMV-Infektionen, Lymphoproliferation
Defekt der schweren Immunglobulinkette	Chromosomaler Defekt bei 14q32	IgG1 oder IgG2, IgG4 nicht vorhanden, in einigen Fällen IgE und IgA1 oder IgA2 nicht vorhanden	AR	Teils asymptomatisch
κ -Ketten (IGKC) Defekt	Mutationen im konstanten kappa Gen	Alle Immunglobuline haben die λ -Kette	AR	Asymptomatisch
IgG Subklassendefekte	Unbekannt	Verminderung einer oder mehrerer Subklassen	Variabel	Meist asymptomatisch! Minderheit mit rezidivierenden Infektionen. Einige mit schlechter spezifischer Antikörperbildung
IgA plus IgG Subklassenmangel	Unbekannt	Verminderung von IgA und einer oder mehrerer Subklassen	Variabel	Meist rezidivierende bakterielle Infektionen
Mangel an spezifischen Antikörpern	Unbekannt	Ig und B-Zellen normal	Variabel	Gestörte Bildung bestimmter z.B. Polysaccharid-spezifischer Antikörper
??? 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.
Transitorische Hypogammaglobulinämie des Säuglings	Differenzierungsdefekt: verspätete Reifung der Helferzell-Funktion	IgG und IgA erniedrigt	Variabel	Meist asymptomatisch, normale Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper
CARD11 (caspase recruitment domain) Defekt	CARD11 GOF Mutation. Führt zu dauerhafter NF κ B-Aktivierung	Angeborene B-Zell-Lymphozytose	AD, GOF Mutation	Lymphadenopathie, Splenomegalie

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			
Perforin Mangel, FHL2	Mutationen im PRF1 (Perforin)-Gen. Perforin ist wichtiges zytolytisches Protein	AR	Schwere Entzündungszustände mit Fieber, Makrophagenaktivierung, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, erniedrigte NK- und CTL-Aktivitäten, T-Zellen aktiviert
UNC13-D (unc-13 homolog 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
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
STXBP2 (syntaxin binding protein 2, = 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
SH2D1A (src Homologie Domäne 2 oder SLAM-assoziiertes Protein (SAP)) 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, reduzierte NK- und CTL-Aktivität
XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) Defekt (XLP2)	Defekt bei XIAP, einem Inhibitor der Apoptose. Gesteigerte Anfälligkeit von T-Zellen für Apoptose	XL	Klinische und immunologische Manifestationen getriggert durch EBV Infektion; Splenomegalie, Hepatitis; Aplastische Anämie, Lymphome, Hämophagozytose, Colitis, CED. Niedrige iNKT Zellen
1.2. FHL mit Hypopigmentierung			
Chediak-Higashi Syndrom	Defekt im LYST – Gen, gestörter lysosomaler Transport	AR	Partieller Albinismus, Hepatosplenomegalie, HLH, niedrige NK und CTL Aktivitäten; stark vergrößerte Lysosomen, enzephalopathische akzelerierte Phase
Griscelli Syndrom Typ 2	Defekt im RAB27A-Gen, kodiert für GTPase für das	AR	Partieller Albinismus; Fieber, HLH; niedrige NK und CTL-Aktivitäten

	Andocken der sekretorischen Vesikeln an Zellmembran		
Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 2	Mutationen im AP3B1-Gen, kodiert für β -Untereinheit im AP-3-Komplex	AR	Partieller Albinismus, rezidivierende Infekte, Lungenfibrose, Blutungsneigung, HLH, Neutropenie, erniedrigte NK-Zellen und CTL, Blutungsneigung
Hermansky-Pudlak Syndrom Typ 9	Mutationen im PLDN-Gen, kodiert Pallidin, Teil des BLOC-Komplex	AR	Partieller Albinismus, rezidivierende Hautinfektionen, Leukopenie, Thrombopenie, erniedrigte NK-Zellen und CTL
2. Genetische Defekte der regulatorischen T-Zellen			
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
IPEX-like, CD25-Mangel	Mutation bei IL2RA, Defekt der IL-2R α -Kette	AR	Lymphoproliferation, Autoimmunität, gestörte T-Zell-Proliferation, keine CD4+/CD25+ Zellen
CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4) Defekt (ALPSV)	Mutation im CTLA4 Gen. Das Protein macht negative Regulation der T-Zell-Aktivierung	AR	Autoimmunzytopenien, Enteropathie, interstitielle Lungenerkrankung, lymphoide Infiltrate in nicht-lymphatischen Organen, Infektneigung. B-, T- und Treg Zellen ↓
STAT3 GOF Defekt	GOF Mutation bei STAT3	AD	Rezidivierende Infektionen, Lymphoproliferation, organbezogene Autoimmunität. B- und T-Zellen vermindert, verstärkte TH17 Differenzierung
3. Autoimmunität mit oder ohne Lymphoproliferation			
APECED = Autoimmunpolyendokrinopathie 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, Zahnschmelzhypoplasie, Alopecia areata, perniziöse Anämie, Enteropathie
ITCH (itchy E3 ubiquitin protein ligase) Defekt	Mutationen bei ITCH, einer E3 Ubiquitin-Ligase, die Ubiquitin auf Signalmoleküle überträgt incl. PLC γ 1	AR	Multiorgan-Autoimmunität mit Thyreoiditis, Typ 1 Diabetes, früh manifeste chronische interstitielle Lungenerkrankung, Gedeihstörung, Enteropathie, Entwicklungsverzögerung, faciale Dysmorphie
Tripeptidyl Peptidase II Defekt	Mutation bei TPP2, das eine Serin-Exopeptidase kodiert für extralysosomalen Peptidabbau	AR	Schwere Autoimmunzytopenien, variable Lymphoproliferation, Infektneigung. Verminderung von B- und T-Zellen, Immundysregulation, verfrühte Immunseneszenz
4. Autoimmune lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Nur teilweise als „Immundefekt“			

anzusehen				
ALPS-FAS, Mangel	CD95	Mutationen im dem Apoptose-Rezeptor CD95/Fas.	AD/AR	Schwere Erkrankung, Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunzytopenien, gestörte Apoptose, gesteigertes Lymphomrisiko. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt, IgG und IgA normal oder erhöht, Erhöhung von FasL, IL-10 und Vitamin B12
ALPS-FASLG, Ligand Mangel	CD95-	Mutationen im dem Liganden für den Apoptose-Rezeptor CD95	AR	Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunität, SLE, gestörte Apoptose. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt, <u>keine</u> Erhöhung von FasL
ALPS-Caspase 10, Caspase 10 Defekt	10,	Mutationen im CASP10 (beteiligt am apoptotischen Signalweg)	AD	Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunität, gestörte Apoptose. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt
ALPS-Caspase 8, Caspase 8 Defekt	8,	Mutationen im CASP8 (beteiligt am apoptotischen und Aktivierungs-Signalweg)	AR	Rezidivierende bakterielle und virale Infekte, Lymphadenopathie, Splenomegalie, gestörte Lymphozyten-Apoptose, Hypogammaglobulinämie. Nur geringe Vermehrung doppelt-negativer T-Zellen
FADD Defekt		Mutation bei FADD, Defekt des mit FAS assoziierten Adaptermoleküls	AR	Rezidivierende bakterielle und virale Infekte, funktionelle Hyposplenie, Episoden von Enzephalopathie und Leberdysfunktion
PRKC δ 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, SLE-ähnliche Autoimmunität. Apoptosedefekt in CD5+ B-Zellen
5. Immundysregulation mit Colitis				
IL-10 Defekt		Mutationen im IL-10 Gen	AR	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Follikulitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Arthritis. Fehlende Sekretion von IL-10
IL-10R α Defekt		Mutationen bei IL10RA, dem IL-10RA Gen	AR	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Follikulitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Arthritis, Lymphom. Kein Response über Rezeptoren der IL-10 Familie
IL-10R β Defekt		Mutationen bei IL10RB, dem IL-10RB Gen	AR	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, Follikulitis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, Arthritis, Lymphom. Kein Response über Rezeptoren der IL-10 Familie
NFAT5 (Nuclear Factor of Activated T-cells)		Hemizygoter Deletion von NFAT5	AD	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, rezidivierende Atemwegsinfektionen. Verminderung

Haploinsuffizienz			von Memory B-Zellen und Plasmablasten
6. Typ 1 Interferonopathien			
TREX1 (three prime repair exonuclease 1, = DNase III) 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/AD (de novo Mut.)	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen
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
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
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
SAMHD1 Defekt, AGS5	Mutationen bei SAMHD1, das einen Negativregulator der immunstimulatorischen Antwort auf DNA darstellt	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, zerebrale Atrophie, Leukodystrophie, chronische Liquorlymphozytose mit Laktaterhöhung, Anämie, Thrombozytopenie, Hepatosplenomegalie mit erhöhten Transaminasen. Mundulzera, Vaskulitis, Arthropathie
ADAR1 (adenosine deaminase, RNA-specific) Defekt, AGS6	Mutationen bei ADAR1, einer RNA-spezifischen Adenosindesaminase	AR	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, Leukodystrophie, schwere Entwicklungsverzögerung
Aicardi-Goutieres Syndrom 7, AGS7	IFIH1 Mutation. Produkt kodiert intrazellulären IFN Rezeptor	AD	Enzephalopathie, intrakranielle Verkalkungen, Leukodystrophie, schwere Entwicklungsverzögerung

Spondyloenchondrodysplasia mit Immundysregulation (SPENCD)	Mutationen bei ACP5, einer Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP). Führt zu Hochregulierung von IFN- α .	AR	Rezidivierende bakterielle und virale Infekte, intrakranielle Verkalkungen, SLE-ähnliche Autoimmunität, Raynaud Symptome, Vitiligo, Thrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämie, Kleinwuchs, Skelettdysplasie
STING- (stimulator of interferon genes) assoziierte Vaskulopathie	Mutation bei TMEM173, einem Stimulator für IFN-Gene. STING aktiviert NF κ B und IRF3 Signalwege	AR	Schwere früh manifeste autoinflammatorische Vaskulopathie
ADA2 Defekt	Mutation bei CECR1. Beteiligt an Inaktivierung von extrazellulärem Adenosin	AR	Früh manifeste PAN mit Fieber und Schlaganfällen

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-Zahl, -Funktion, oder –Zahl/-Funktion

Krankheit	Gendefekt	Vererbung	Merkmale
1. Defekte der Neutrophilen-Entwicklung			
ELANE (elastase, neutrophil expressed) Defekt (Schwere angeborene Neutropenie 1 = SCN1)	Mutation bei ELANE. Protein ist falsch gefaltet, Apoptose gesteigert	AD	Gestörte myeloide Differenzierung, Risiko für Myelodysplasie/Leukämie
GFI 1 (growth factor independent 1 transcription repressor) Defekt (SCN2)	Mutation bei GFI1, gestörte Suppression von ELANE	AD	Gestörte myeloide Differenzierung, B/T Lymphopenie
Kostmann Syndrom (SCN3)	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
G6PC3 Defekt (SCN4)	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
VPS45 (vacuolar protein sorting 45 homolog) Defekt (SCN5)	Mutation bei VPS45, welches den intrazellulären Vesikeltransport reguliert	AR	Extramedulläre Hämatopoese, Myelofibrose, Nephromegalie
Glykogenose Typ Ib	Mutation bei G6PT1, Glukose-6-Phosphat Transporter 1	AR	Neutropenie, Hunger-Hypoglykämie, Laktatazidose, Hyperlipidämie, Hepatomegalie
Zyklische Neutropenie	Mutation bei ELANE. Fehlgefaltetes Protein	AD	Zyklische Schwankungen von Retikulozyten, Thrombozyten und Leukozyten
X-chromosomale Neutropenie	GOF Mutation bei WAS (WASP-Gen, Regulator des Aktin-Zytoskeletts): Verlust der Autoinhibition	XL, GOF	Monozytopenie
P14 (LAMTOR2 = late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2) Mangel	Mutationen bei ROBLD3/LAMTOR2, dem endosomalen Adapterprotein 14	AR	Partieller Albinismus, Kleinwuchs, Hypogammaglobulinämie, CD8-Zytotoxizität vermindert

Barth Syndrom	Mutation im Tafazzin-Gen → abnorme Lipidstruktur der mitochondrialen Membran, Störung des Carnitinmetabolismus	XL	Kardiomyopathie und Myopathie, Kleinwuchs. Störung der myeloiden Differenzierung
Cohen Syndrom	Mutation im COH1-Gen	AR	Retinopathie, Entwicklungsverzögerung, Dismorphie Minderwuchs. Störung der myeloiden Differenzierung
Poikilodermie mit Neutropenie (Clericuzio Syndrom)	Mutation bei C16ORF57	AR	Poikilodermie, Neutropenie, MDS
JAGN1 (jagunal homolog 1) Defekt	Mutation bei JAGN1, das einen sekretorischen Stoffwechselweg reguliert	AR	Störung der myeloiden Differenzierung
3-Methyl-Glutaconacidurie	Mutation bei CLPB	AR	Mikrozephalie, Hypoglykämie, komplexe neurologische Symptome, i.u. Wachstumsretardierung. Störung der myeloiden Differenzierung
G-CSF-Rezeptor Defekt	Mutation bei CSF3R, dem G-CSF Rezeptor	AR	Resistenz gegenüber G-CSF Therapie
2. Störungen der Motilität			
Leukozyten Adhäsionsdefekt (LAD1)	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
Leukozyten Adhäsionsdefekt (LAD2)	2 Mutation bei SLC35C1/FUCT1, dem GDP-Fucose-Transporter	AR	Verzögerte Wundheilung, chronische Hautulzera, geistige und Wachstums-Retardierung, Leukozytose, Bombay Blutgruppe (hh)
Leukozyten Adhäsionsdefekt (LAD3)	3 Mutation bei KINDLIN3: Gestörte Rap1-Aktivierung der β1-3-Integrine	AR	Wie LAD1 + Blutungsneigung
Rac-2 (ras-related C3 botulinum toxin substrate 2) Defekt	Mutation der GTPase RAC-2, keine Regulation des Aktinskeletts	AD	Verzögerte Wundheilung, Leukozytose
β-Aktin Defekt	Mutation von ACTB (kodiert zytoplasmatisches Aktin)	AD	Mentale Retardierung, Kleinwuchs
Lokalisierte juvenile Periodontitis	Mutation bei FPR1 (Formylpeptid- und Chemokin-	AR	Peridontitis, gestörte Chemotaxis auf FMLP

	Rezeptor)		
Papillon-Lefèvre Syndrome	Störung im CTSC (Cathepsin C) - Gen: Störung der Kathepsin-Aktivierung von Serinproteasen	AR	Periodontitis, einige Patienten mit palmo-plantarer Hyperkeratose
Spezifischer Granulamangel	Mutation von C/EBPE, C/Enhancer-bindendem Protein ϵ ; = myeloider Transkriptionsfaktor	AR	Neutrophile mit bilobulären Kernen, Fehlen von Sekundärgranula und Defensinen
Shwachman-Bodian-Diamond Syndrom	Mutation bei SBDS, führt zu Ribosomopathie	AR	Panzytopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz, Chondrodysplasie
3. Defekte im respiratorischen Burst			
X-chromosomale septische Granulomatose	Defekt bei CYBB (gp91 phox), nötig für Elektronentransport	XL	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing Blutgruppe: McLeod Phänotyp möglich bei großer Deletion
(Autosomal rezessive septische Granulomatose, p22 phox Defekt)	Mutation in CYBA (Elektronentransportprotein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
Autosomal rezessive septische Granulomatose, p47 phox Defekt	Defekt bei NCF1 (Adapterprotein),	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
Autosomal rezessive septische Granulomatose, p67 phox Defekt	Defekt bei NCF2 (aktivierendes Protein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
Autosomal rezessive septische Granulomatose, p40 phox Defekt	Defekt bei NCF4 (aktivierendes Protein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
4. Andere Defekte			
GATA2 (GATA binding protein 2) Defekt (MonoMAC)	Mutation in GATA2, Verlust der Stammzellen für Monozyten, DC, NK und B-	AD	Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen Infektionen, Histoplasmose, Papillomviren, Alveolarproteinose, MDS/AML/CMML

	Zellen		
Pulmonale Alveolarproteinose	Mutation in CSF2RA, dadurch gestörte GM-CSF Signalübertragung	Biallelische Mutationen in pseudautosomalen Genen	Alveolarproteinose

Tabelle 7 Störungen der intrinsischen und natürlichen (innate) Immunität

1. Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease (MSMD)			
Interleukin-12 und IL-23 Rezeptor β 1 Defekt	Störungen bei IL12R β 1 und IL-23R β 1	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Gestörte Bildung von IFN- γ
Interleukin-12p40 Defekt	Mutation bei IL-12B. Kodiert p40, Untereinheit von IL-12 und IL-23	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Gestörte Bildung von IFN- γ
IFN- γ Rezeptor 1 Defekt	Defekt in IFNGR1 (IFN- γ -bindende Kette)	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Keine Bindung von IFN- γ , gestörtes Signalling
IFN- γ Rezeptor 1 Defekt	Defekt in IFNGR1 (IFN- γ -bindende Kette)	AD	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Keine Bindung von IFN- γ , gestörtes Signalling
IFN- γ Rezeptor 2 Defekt	Defekt in IFNGR2 (akzessorische Kette des Rezeptors)	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Salmonellen. Kein Signal durch IFN- γ
STAT1 Defekt (AD Form)	Mutation in STAT1 (LOF!)	AD	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien. Nur gestörtes IFN- γ -Signalling
Makrophagen-gp91 phox Defekt	Keimbahnmutation in CYBB, relevant nur in M ϕ	XL	Isolierte Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen Infektionen, Gestörtes Killing durch Makrophagen
IRF8 (interferon regulatory factor 8) Defekt (AD Form)	Defekt in IRF8. Störung der IL-12-Produktion durch CD1c+ myeloide dendritische Zellen (MDC)	AD	Isolierte Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen Infektionen
??? IRF8- Defekt (AR Form)	Defekt in IRF8. Störung der IL-12-Produktion durch DC	AR	Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen und Candida-Infektionen, Myeloproliferation
Tyk2 (Tyrosinkinase 2) Defekt	Mutationen in TYK2	AR	Anfälligkeit gegenüber intrazellulären Bakterien, Pilze und Viren. Keine Skelett- oder Bindegewebsauffälligkeiten. Gestörtes Signalling für diverse Zytokine
ISG 15 Defekt	Mutation in ISG15, einem durch Typ 1 Interferone induzierbaren Ubiquitin-ähnlichen Protein	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien. Verkalkungen im Gehirn. Gestörte Bildung von IFN- γ
RORc (RAR-related orphan receptor C) Defekt	Mutation in RORC	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Candida. Fehlende IFN- γ Produktion, völliges

			Fehlen von IL-17A/F produzierenden T-Zellen
2. Epidermodysplasia verruciformis			
EVER1 Defekt	Mutationen in TMC6. Beide EVER Proteine sind vermutlich an intrazellulärer Zinkhomöostase beteiligt	AR	HPV (Gruppe B1)-Infektionen und Hautkrebs
EVER2 Defekt	Mutationen in TMC8	AR	HPV (Gruppe B1)-Infektionen und Hautkrebs
WHIM (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelokathexis) Syndrom	Gain-of-function Mutation in CXCR4, Rezeptor für CXCL12. B Zellen vermindert	AD GOF	Warzen/HPV-Infektionen. Rezeptor reagiert zu stark auf Triggerung durch CXCL12 (SDF-1). Neutropenie, reduzierte B-Zellen, Hypogammaglobulinämie
3. Prädisposition zu schweren viralen Infektionen			
STAT1 Defekt	Mutationen bei STAT1	AR	Schwere virale und mykobakterielle Infektionen. Störung der STAT1-abhängigen Antwort auf IFN α und IFN β
STAT2 Defekt	Mutationen in STAT2. Response auf Typ 1-Interferone gestört	AR	Schwere Virusinfektionen, z.B. Impfmasern. Störung der STAT2-abhängigen Antwort auf IFN α und IFN β
IRF7 (interferon regulatory factor 7) Defekt	Mutationen bei IRF7	AR	Schwere Influenza Erkrankung. Störung der Synthese aller Typ1-Interferone
CD16 Defekt	Mutationen bei CD16	AR	Anfälligkeit gegenüber schweren Virusinfektionen, z.B. HSV, EBV, HPV
4. Herpes simplex Enzephalitis			
TLR3 Defekt	Mutationen in TLR3, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD oder AR	HSV-1 Enzephalitis (inkomplette Penetranz für diesen und folgende Defekte)
UNC93B1 (unc-93 homolog B1) Defekt	UNC93B1, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AR	HSV-1 Enzephalitis
TRAF3 (TNF receptor associated factor 3) Defekt	TRAF3, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD	HSV-1 Enzephalitis
TRIF/TICAM1 (toll-like receptor adaptor molecule 1) Defekt	TRIF (= TICAM1), beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD oder AR	HSV-1 Enzephalitis
TBK1 (TANK-binding kinase 1) Defekt	TBK1, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD	HSV-1 Enzephalitis
5. Disposition zu invasiven Pilzinfektionen			

CARD9 Defekt	Mutation bei CARD9. Gestörter Signalweg über CARD9	AR	Invasive Candida-Infektionen, tiefe Dermatophytosen
6. Chronisch mukokutane Candidiasis (CMC)			
IL-17RA Defekt	Mutation bei IL-17RA. Kein Signal durch IL-17 induzierbar	AR	CMC, Follikulitis
IL-17RC Defekt	Mutation bei IL-17RC.	AR	CMC. Kein Signal durch IL-17 induzierbar
IL-17F Defekt	Mutation bei IL-17F,	AD	CMC, Follikulitis. Reduzierte funktionell aktive IL-17-Dimere
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
ACT1 Defekt	Mutation bei ACT1. Fehlender Response auf IL-17 Isoformen	AR	CMC, Follikulitis, Blepharitis, Makroglossie
??? DECTIN-1 Defekt	Mutation bei DECTIN-1	AR	CMC, Onychomykosen. Defiziente Produktion von IL-17 nach Stimulation mit β -Glucan oder Candida
7. Störung des TIR (Toll-like und Interleukin-1R) Signallings			
IL-1-Rezeptor assoziierte Kinase 4 (IRAK-4) Mangel	Mutation bei IRAK4	AR	Bakterielle Infektionen. Störung des TLR und IL-1R Signallings
MyD88 Defekt	Mutation in MyD88	AR	Bakterielle Infektionen. Störung des TLR und IL-1R Signallings
8. Isolierte angeborene Asplenie (ICA)	Mutation bei RPSA (kodiert für eine Komponente der kleinen Ribosomen-Untereinheit)	AD	Fehlen der Milz, Infektionen mit bekapselten Bakterien
9. Trypanosomiasis	Mutation bei APOL-1	AD	Trypanosomiasis

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.

XR, X-chromosomal rezessiv; NEMO, NF- κ B essentieller Modulator; AD, autosomal dominant; AR, autosomal rezessive; 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.

In der IUIS Klassifikation folgen an dieser Stelle die autoinflammatorischen Erkrankungen. Ich führe diese hier nicht auf, da viele zwar durch Fieber u.a. Symptome auffallen, aber im Regelfall nicht durch pathologische Infektanfälligkeit. Zudem ist davon auszugehen, dass die Patienten in erster Linie bei Kinder-Rheumatologen vorgestellt werden.

Eine Ausnahme bildet der PLC γ 2 Defekt, bei dem es neben einer Kälte-Urticaria zu einer symptomatischen Hypogammaglobulinämie kommen kann.

Tabelle 8: Komplementdefekte

Defekt	Defekt	Vererbung	Wichtigste klinische Symptome
C1q Defekt	Mutation bei C1QA	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. Gestörte Elimination apoptotischer Zellen. CH50 nicht messbar.
C1q Defekt	Mutation bei C1QB	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. Gestörte Elimination apoptotischer Zellen. CH50 nicht messbar.
C1q Defekt	Mutation bei C1QC	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. Gestörte Elimination apoptotischer Zellen. CH50 nicht messbar.
C1r Defekt	Mutation bei C1R	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. CH50 nicht messbar.
C1s Defekt	Mutation bei C1S	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. CH50 nicht messbar.
C4 Defekt	Mutation bei C4A	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. Ein kompletter C4 Defekt erfordert biallelische Mutationen/Deletionen/Konversionen bei C4A und C4B
C4 Defekt	Mutation bei C4B	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern
C2 Defekt	Mutation bei C2	AR	SLE-ähnlich, Vaskulitis, Polymyositis, Infektionen mit bekapselten Erregern, Atherosklerose
C3 Defekt, LOF	Mutation bei C3	AR LOF	Rezidivierende eitrige Infektionen, Glomerulonephritis. Fehlen von CH50 und AP50.
C3 Defekt, GOF	Mutation bei C3	AD GOF	Atypisches HUS
C5 Defekt	Mutation bei C5	AR	Neisseria-Infektionen, SLE. Fehlen von CH50 und AP50.
C6 Defekt	Mutation bei C6	AR	Neisseria-Infektionen. Fehlen von CH50 und AP50.
C7 Defekt	Mutation bei C7	AR	Neisseria-Infektionen. Fehlen von CH50 und AP50.
C8 α - γ *** Defekt	Mutation bei C8A oder C8G	AR	Neisseria-Infektionen. Fehlen von CH50 und AP50.
C8 β Defekt	Mutation bei C8B	AR	Neisseria-Infektionen. Fehlen von CH50 und AP50.
C9 Defekt	Mutation bei C9	AR	Geringes Risiko für Neisseria-Infektionen. Verminderung von CH50 und AP50.

??? MASP1 Mangel	Mutation bei MASP1. Defiziente Aktivierung des Lektinweges	AR	Infektionen, 3MC Syndrom
MASP2 Mangel	Mutation bei MASP2. Defiziente Aktivierung des Lektinweges	AR	Eitrige Infektionen, entzündliche Lungenerkrankung, Autoimmunität
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
2. Regulatorische Komplementdefekte			
C1 Inhibitor Defekte			
C1-Inhibitor Homozygotie (sehr selten)	Mutationen bei SERPING1	AR	Milde Form des hereditären Angiödems
C1-Inhibitor Heterozygotie			
Typ I = Antigenmangel		AD	Hereditäres Angioödem
Typ II = Dysfunktion		AD	Hereditäres Angioödem
Typ III = Östrogen-abhängig; Antigen und in vitro-Funktion normal. Zuordnung zu Komplementdefekten <u>nur</u> aus klinischer Sicht.	Teilweise Mutationen im Gerinnungsfaktor XII, verstärkte Aktivierung von Kallikrein	?	Hereditäres Angioödem bei Frauen, sowie Männern mit Östrogenüberschuss
Defekt von Faktor B	Mutation bei CFB, führt zu gesteigerter APH50 Aktivität	AD GOF	Atypisches HUS
Faktor D Defekt	Mutation bei CFD	AR	Neisseria-Infektionen. Fehlen von AP50.
Properdin Defekt	Mutation bei CFP	XR	Neisseria-Infektionen. Fehlen von AP50.
Faktor I Defekt	Mutation bei CFI	AR	Rezidivierende bakterielle Infektionen incl. Neisserien, aHUS, MPGN, Präeklampsie. Spontane Aktivierung des AP mit C3-Verbrauch
Faktor H (Homozygotie)	Mutation bei CFH	AR	Rezidivierende bakterielle Infektionen incl. Neisserien, aHUS, MPGN, Präeklampsie. Spontane Aktivierung des AP mit C3-Verbrauch
Faktor H (Heterozygotie)	Mutation bei CFH	AD?	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
Defekte der Faktor H related proteins	Mutationen bei CFHRP1-5. Diese binden C3b.	AR/AD	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, Neisseria Infektionen. CH50 u. AP50 normal, Nachweis von Auto-Ak gegen H

Thrombomodulin Defekt	Mutation bei THBD, beteiligt an Gerinnungs- und Komplementregulation.	AD	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom. CH50 u. AP50 normal
Komplement-Rezeptor 3 Mangel	Mutation bei ITGB2	AR	Identisch mit LAD 1, s. Tab. 5
??? 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 Syndrom)
Komplement-Rezeptor 2 Mangel (CD21 Defekt)	Mutation bei CD21	AR	Ist bereits in Tab. 3 aufgeführt
Membran-Kofaktor-Protein (MCP, CD46) Defekt	Mutation bei CD46, beteiligt an Spaltung von C3b und C4b	AD	Infektionen, atypisches HUS, Präeklampsie
MAC-Inhibitor Defekt (CD59)	Mutation bei CD59, reguliert Bildung des Membranattacke-Komplexes	AR	Neigung zu Komplement-vermittelter Hämolyse, Polyneuropathie

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 (HAE Typ III). Es können zwei Formen unterschieden werden: eine mit nachweisbaren Mutationen im Faktor XII Gen und eine ohne entsprechenden Nachweis.

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			
ALPS-SFAS	Somatische Mutationen bei TNFRSF6. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, Autoimmunzytopenien. Apoptose defekt
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
(RAS-assoziierte autoimmune leukoproliferative Erkrankung (RALD))	Somatische Mutation bei NRAS (gain-of-function). Doppelt-negative T-Zellen vermehrt, Lymphozytose	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, Autoantikörper/ ALPS-ähnlich
Kryopyrinopathien (Muckle-Wells/CINCA/NOMID Syndrom)	Somatische Mutationen bei NLRP3	-	Urticaria-ähnli. Rash, Arthropathie, neurologische Symptome
Phänokopien assoziiert mit Autoantikörpern			
CMC entweder isoliert oder als APECED	Keimbahnmutation bei AIRE, Bildung von Auto-Ak gegen IL-17 und/oder IL-22		CMC, Endokrinopathie
Immundefekt mit Beginn im Erwachsenenalter	Autoantikörper gegen IFN- γ . Verminderung naiver T-Zellen	-	Mykobakterielle, Pilz-, Salmonellen-, VZV-Infektionen. MSMD oder CID
Rezidivierende Haut- und Viszeralinfektionen	Autoantikörper gegen IL-6	-	Staph.-Infektionen, STAT3-Mangel
Pulmonale Alveolarproteinose	Autoantikörper gegen GM-CSF	-	Pulmonale Alveolarproteinose, Kryptokokkenmeningitis, CSF2RA Mangel
Erworbenes Angioödem	Autoantikörper gegen C1 INH	-	Mangel an C1 INH
Atypisches HUS	Autoantikörper gegen H	-	aHUS, spontane Aktivierung des alternativen Weges

LITERATUR

Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* Oct 19 (2015)