

Klassifikation Primärer (angeborener) Immundefekte – Stand 2017

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 wird die neueste Version dargestellt, basierend auf der Arbeit von Sullivan KE et al. (im Druck). Gegenüber 2015 sind diverse neue Immundefekte integriert worden. Das Gliederungskonzept von 2015 wurde wiederum verändert:

- Kategorie 10 (Phänokopien) ist entfallen. Wegen der differenzialdiagnostischen Wichtigkeit wird diese Tabelle aber zur Orientierung beibehalten
- Einige Defekte, die nach Auffassung des Autors berücksichtigt werden sollten, sind gelb hervorgehoben, und am Ende sind die Defekte aufgeführt, die dem Expertengremium von mir zur Berücksichtigung vorgeschlagen wurden incl. Verweisen auf die Literatur.
- Autoinflammatorische Erkrankungen sind nun auch berücksichtigt, auch wenn die Klinik nicht klassischen „Immundefekten“ mit pathologischer Infektanfälligkeit entspricht.

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

Tabelle 1. Übersicht. Einteilung der Immundefekte gemäß IUIS Klassifikation (2017/8)

1. Defekte der humoralen und zellulären Immunität (kombinierte T/B/(NK)-Zell-Immundefekte incl. „SCID“) (Tabelle 2)
2. Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte mit syndromalen Eigenschaften (Tabelle 3)
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht (Tabelle 4)
4. Störungen der Immunregulation (Tabelle 5)
5. Defekte der Phagozytenzahl und/oder –funktion (Tabelle 6)
6. Defekte der intrinsischen und natürlichen Immunität (innate immunity, Tabelle 7)
7. Autoinflammatorische Erkrankungen (Tabelle 8)
8. Komplementdefekte (Tabelle 9)
9 Phänokopien (Tabelle 10, aus der Klassifikation 2015 beibehalten)

Tabelle 2: Kombinierte Immundefekte (ohne syndromale Veränderungen). Auf eine Nummerierung wurde verzichtet. Immunologische Befunde finden sich in den Spalten 2 und 4.

Bezeichnung	Pathogenese/Gendefekt/Befunde	Vererbung	Besondere Merkmale und Befunde
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 T- und NK-Zellen
Autosomal rezessiv (JAK3 Defekt)	Mutationen im JAK3-Gen, kodiert für Januskinase	AR	Stark verminderte Anzahl T- und 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
LAT (linker for activation of T cells) Defekt	LOF Mutation im LAT-Gen	AR	Adenopathie, Splenomegalie, rezidivierende Infektionen, Autoimmunität. Progressiver kombinierter ID, B- und CD4-Lymphopenie
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 AK2- (mitochondriale Adenylatkinase) Defekt	Mutationen im AK2-Gen, Defekte Reifung von T- und B-Zellen und myeloischen Zellen (Stammzelldefekt)	AR	Neutropenie, t.w. Taubheit
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 und Alveolarproteinose möglich, Harnsäure normal. Cave: Milde delayed und late onset Varianten möglich mit späteren und mildereren Symptomen
Weitere kombinierte Immundefekte (CID), manchmal 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. Keine B-Zellen mit sIgG	XL	Neutropenie, Thrombozytopenie, hämolytische Anämie, Gastrointestinal- & Leberbeteiligung, opportunistische Infektionen, auch Cryptosporidien. Cave: IgM kann normal sein!
CD40 Mangel	Mutationen im CD40-Gen, gestörte Signalübertragung in B- und dendritischen Zellen	AR	Neutropenie, Gastrointestinal- & Leberbeteiligung, opportunistische Infektionen, auch Cryptosporidien. Cave: IgM kann normal sein
ICOS Defekt	Mutationen bei ICOS,	AR	Pathologische

	einem induzierbaren kostimulatorischen Molekül auf T-Zellen		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. Betroffene können asymptomatisch sein.
ZAP-70 Defekt	Mutationen im ZAP-70 Kinase-Gen. ZAP-70 ist ein wichtiges mit der ζ -Kette assoziiertes Signaltransduktions-element in T-Zellen	AR	CD8-Zellen vermindert, CD4 normal. Einzelfälle mit Autoimmunität oder Immundysregulation
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 (= β 2-Mikroglobulin Defekt)	Mutationen im B2M-Gen. Keine Expression von MHC I. β 2-Mikroglobulin ist Bestandteil des MHC I-Komplexes, aber auch von CD1a-c und FcRn)	AR	Sinopulmonale Infektionen, Granulome, Hypoproteinämie
MHC Klasse II Defekt, Gruppe A	Mutationen im Transkriptionsfaktorgen für MHC Klasse-II Moleküle (hier CIITA)	AR	Gedeihstörung, Durchfälle, Atemwegs- und GI-Infektionen, Gallenwegs- und Lebererkrankungen. 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	"
DOCK8 Defekt	Mutation im DOCK8-Gen	AR	T-, geschwächte B- und NK-Zellen \downarrow , IgM \downarrow , IgE \uparrow , Eosinophilie, ähnlich wie Hyper-IgE-Syndrom, schwere Atopie, Neigung zu schweren kutanen bakteriellen,

			Pilz- 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 –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, naïve 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 Signaling	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) LOF 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 und virale 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. B- und T-Zellen evtl. normal, Funktion gestört
BCL11B Defekt	Defekt im BCL11B Gen	AD	Angeborene Anomalien, neonatale Zähne, dysmorphe Facies, Fehlen des Corpus callosum, neurokognitive Defizite.

			T-Zellen erniedrigt, reduzierte Funktion
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, Memory gestört.
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.
NIK (NF- κ B-inducing kinase) Defekt	Mutation im NIK-Gen MAP3K14	AR	Infektionen mit Bakterien, Viren, Kryptosporidien. T-Zellen normal mit gestörter Funktion, B- und geschwächte Memory B-Zellen \downarrow , NK-Zellen \downarrow
RelA Defekt	Heterozygote Mutation im RELA Gen, Haploinsuffizienz	AD	Mukokutane Ulzerationen, responsiv auf anti-TNF Gaben
RelB Defekt	Mutation im RELB Gen	AR	Rezidivierende Infektionen. T-Zellen normal, Funktion und Repertoire gestört
Moesin Defekt	Mutation im MSN Gen	XL	Rezidivierende Infektionen durch Bakterien und VZV. T-Zellen normal, Proliferation und Migration gestört
TRFC Defekt	Mutation im TRFC Gen	AR	Rezidivierende Infektionen, Neutropenie, Thrombopenie. T-Zellen normal mit gestörter Proliferation, Memory B-Zellen \downarrow

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, andere Ig \downarrow , Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie
--	---	-------------	--

Tabelle 3: Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Eigenschaften

1. PID mit angeborener 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
ARPC1B deficiency	Mutation im ARPCB1 Gen	AR	Leichte Thrombozytopenie mit normal großen Plättchen, rezidivierende invasive Infektionen, Colitis, Vaskulitis, Autoantikörper (ANA, ANCA), Eosinophilie, Störung der Arp2/3 Filament Verzweigung. B- und T-Zellen normal
2. DNA-Reparatur-Defekte			
Ataxia teleangiectatica (AT, 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; Teleangiektasien; Erhöhtes alpha 1-Fetoprotein. Lymphoretikuläre und andere Malignome, Radiosensitivität, Chromosomale Instabilität.
AT-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 facialem Auffälligkeiten)	Mutation bei DNMT3B, führt zu defekter DNA-Methylierung. B/T-Zellen und Funktion normal bis ↓	AR	Faciale Dysmorphie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption. Hypogammaglobulinämie, teils niedrige Antikörper, teils T-Zell-Funktion ↓. Multiradiales Konfigurationen der Chromosomen 1, 9 und 16
ICF2 Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialem Auffälligkeiten)	Mutation bei ZBTB24. B/T-Zellen und Funktion normal bis ↓	AR	Faciale Dysmorphie, Hypogammaglobulinämie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption. Multiradiales Konfigurationen der Chromosomen 1, 9 und 16
ICF3 Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialem Auffälligkeiten)	Mutation bei CDCA7. B/T-Zellen und Funktion normal bis ↓	AR	Faciale Dysmorphie, Hypogammaglobulinämie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption. Multiradiales Konfigurationen der Chromosomen 1, 9 und 16
ICF4 Syndrom (Immundefekt mit Centromer-Instabilität und facialem Auffälligkeiten)	Mutation bei HELLS. B/T-Zellen und Funktion normal bis ↓	AR	Faciale Dysmorphie, Hypogammaglobulinämie, Makroglossie, bakterielle und opportunistische Infektionen, Malabsorption. Multiradiales Konfigurationen der Chromosomen 1, 9 und 16
PMS2 (PMS1 homolog 2) Defekt	Mutation bei PMS2, was zu Defekten bei den Klassenswitch-induzierten DNA-Doppelstrangbruch-Reparaturen führt	AR	Hyper-IgM-Phänotyp möglich. B-Zellen ↓. Rezidivierende Infektionen, Café-au-lait-Flecken, Lymphome u.a. maligne 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)	Mutationen im MCM4 Gen,	AR	Infektionen mit

maintenance complex component 4) Defekt	das an DNA Replikation und Reparatur beteiligt ist		verschiedenen Herpesviren, Kleinwuchs, Nebenniereninsuffizienz. Niedrige NK-Zellen
POLE1 (Polymerase ϵ subunit 1) Defekt (FILS Syndrom)	Defekt im POLE Gen	AR	Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Meningitis, faziale Dysmorphie, Livedo, Kleinwuchs. T-Zell-Proliferation \downarrow , Memory B-Zellen \downarrow
POLE2 (Polymerase ϵ subunit 1) Defekt	Defekt im POLE2 Gen	AR	Rezidivierende Infektionen, disseminierte BCG Infektion, Autoimmunität (Typ 1 Diabetes, Hypothyreose, faziale Dysmorphie. B- und T-Zellen stark \downarrow , TRECs \downarrow , kaum T-Zell Funktion
Ligase I Defekt	Defekt im LIG1 Gen	AR	Rezidivierende Atemwegsinfektionen, Kleinwuchs, Licht- und Strahlenempfindlichkeit, Lymphome. T-Lymphopenie, Proliferation \downarrow
NSMCE3 Defekt	Defekt im NSMCE3 Gen	AR	Schwere Lungenerkrankung (viral?), Thymushypoplasie, Chromosomenbrüchigkeit \uparrow ; Radiosensitivität. T-Zellen und – funktion \downarrow
ERCC6L2 (Hebo Defekt)	Defekt im ERCC6L2 Gen	AR	Faziale Dysmorphie, Microzephalie, Knochenmarksversagen. B- und T-Zellen vermindert
GINS1 Defekt	Defekt im GINS Gen	AR	Neutropenie, intrauterine Wachstumsverzögerung, B- und T-Zellen N/ \downarrow , NK-Zellen sehr niedrig.
3. Thymusdefekte mit zusätzlichen Anomalien			
DiGeorge Syndrom (velokardiofaciales Syndrom, Chromosom 22q11.2 Mikrodeletions-Syndrom)	Defekt, der zu 90% die Thymus-Entwicklung betrifft, ausgelöst durch 3 Mb Mikrodeletion 22q11.2	AD	Hypoparathyroidismus, conotrunkale Fehlbildungen, velopalatale Störungen, auffällige Facies, Entwicklungsdefizite. Schwerer T-Zell Defekt nur bei < 5% der Pat.
DiGeorge Syndrom (velokardiofaciales Syndrom)	Unbekannt	Sporadisch	Hypoparathyroidismus, conotrunkale Fehlbildungen, velopalatale Störungen, auffällige Facies, Entwicklungsdefizite. T-

			Zellen N/↓
TBX1 Defekt	heterozygote Mutation beim Transkriptionsfaktor TBX1, lokalisiert innerhalb der o.g. Deletionsregion	AD	Hypoparathyroidismus, conotrunkale Fehlbildungen, velopalatale Störungen, auffällige Facies, Entwicklungsdefizite. T-Zellen N/↓
CHARGE Assoziation (Syndrom) bei CHD7 Defekt	Mutationen beim Transkriptionsregulator CHD7	AD	Kolobom, Herzfehler, Choanalatresie, Retardierung, genitale und Ohr-Anomalien. Einzelne Patienten mit T-Lymphopenie, SCID-ähnlichem Bild und niedrigen TREC
CHARGE Assoziation (Syndrom) bei SEMA3E Defekt	Mutationen beim Transkriptionsregulator SEMA3E	AD	Kolobom, Herzfehler, Choanalatresie, Retardierung, genitale und Ohr-Anomalien. Einzelne Patienten mit T-Lymphopenie, SCID-ähnlichem Bild und niedrigen TREC
CHARGE Assoziation (Syndrom)	Unbekannt		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 FOXN1	AR	Alopezie, Nageldystrophie, schwere Infektionen. T-Zellen ↓, abnormes Thymusepithel mit unreifen T-Zellen
Chromosom 10p13-p14 Deletions-Syndrom (10p13-p14DS)	Del10p13-p14	AD	Hypoparathyroidismus, renale Erkrankung, Taubheit, Wachstumsverzögerung, faciale Dysmorphie, t.w. Herzfehler, t.w. rezidivierende Infektionen. B/T-Zellen meist normal, t.w. T-Lymphopenie mit Funktion ↓
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 T-Zelldefekt 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, T-Lymphopenie
MYSM1 Defekt	Mutation bei MYSM1	AR	Kleinwuchs, Rezidivierende Infektionen, angeborenes Knochenmarksversagen, Myelodysplasie, Skelettanomalien, Katarakt, Entwicklungsverzögerung. Immundefekt bei B-Zellen und Granulozyten
MOPD1 Defekt	Mutation bei RNU4ATAC	AR	Rezidivierende bakterielle Infektionen, Lymphadenopathie, spondyloepiphysäre Knochendysplasien, extreme intrauterine Wachstumsretardierung, retinale Dystrophie, faciale Dysmorphie, t.w. Microcephalie
EXTL3 Defekt	Mutation bei EXTL3	AR	Platyspondylie, Kyphose, variable Skelettanomalien, Entwicklungsverzögerung. T-Zellen ↓
5. Hyper-IgE Syndrome			
AD-HIES (Hiob Syndrom)	Dominant negative heterozygote LOF Mutationen bei STAT3. TH17 und follikuläre TH-Zellen vermindert. Verminderung von Memory B-Zellen, vermehrte BAFF Expression	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, Kleinwuchs, Brachydaktylie, faciale Dysmorphie. IgE ↑, Eosinophilie, evtl. B- und T-Zellen ↓
8. Dyskeratosis congenita mit Knochenmarksversagen und dysfunktionellen Telomerstrukturen			
XL Dyskeratosis congenita	Mutationen beim Dyskerin (DKC1). Verkürzung der Telomere	XL	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prä maligne Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AR-DKC bei NHP2 Defekt	Mutation in NHP2 (NOLA2). Verkürzung der Telomere	AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prä maligne Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AR-DKC bei NOP10 Defekt	Mutation in NOLA3 (NOP10, PCFT), Komponente des H/ACA RNP Komplexes. Verkürzung der Telomere	AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen,

			prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AR-DKC bei RTEL1 Defekt	Mutation in RTEL1, einem Regulator der Telomer Elongationshelicase 1. Verkürzung der Telomere	AD oder AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AD-DKC bei TERC Defekt	Mutationen in TERC, einer Telomerase RNA Komponente. Verkürzung der Telomere	AD	Retikuläre Hyperpigmentierung der Haut, Nageldystrophie, Osteoporose, prämaligene Leukokeratose der Mundmukosa, palmare Hyperkeratose, Zytopenien. Präsentation als Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom möglich
AD-DKC bei TERT Defekt	Mutationen in TERT, Telomerase reverse Transkriptase. Verkürzung der Telomere	AD oder AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AD-DKC bei TINF2 Defekt	Mutationen in TINF2, Telomerase interacting factor 2. Verkürzung der Telomere	AD	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie,

			Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AD/AR-DKC bei TPP1 Defekt	Defekt bei TPP1, gestörte Rekrutierung der Telomerase an Telomere. Verkürzung der Telomere	AD oder AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AD-DKC bei DCLRE1B Defekt	Mutation bei DCLRE1B /SNM1/APOLLO, DNA Crosslink Repair Protein 1B. Verkürzung der Telomere	AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AR-DKC bei PARN Defekt	Mutation bei PARN, Polyadenylat-spezifischer Ribonuklease. Verkürzung der Telomere	AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
AR-DKC bei WRAP53 Defekt	Mutation bei WRAP53. Verkürzung der Telomere	AR	Intrauteriner Minderwuchs, Mikrozephalie, Nageldystrophie, reduzierte

			Behaarung, palmare Hyperkeratose, Hyperpigmentierungen, prämaligene Leukoplakie, Panzytopenie, Myelodysplasie, rezidivierende Infektionen. Schwerer Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung und Kleinhirnhypoplasie = Hoyeraal-Hreidarsson-Syndrom
Coats plus Syndrom bei STN1 Defekt	Mutation bei STN1. Verkürzung der Telomere	AR	Intrauterine Wachstumsretardierung, spärlicher grülicher Haarwuchs, Nageldystrophie trilineares Knochenmarksversagen, Osteopenie, Magen-Darm-Blutungen wegen vaskulärer Ektasien, retinal Telangiektasie, intrakranielle Verkalkungen
Coats plus Syndrom bei CTC1 Defekt	Mutation bei CTC1. Verkürzung der Telomere	AR	Intrauterine Wachstumsretardierung, spärlicher grülicher Haarwuchs, Nageldystrophie trilineares Knochenmarksversagen, Osteopenie, Magen-Darm-Blutungen wegen vaskulärer Ektasien, retinal Telangiektasie, intrakranielle Verkalkungen
SAMD9 Defekt	Mutation bei SAMD9. Verkürzung der Telomere	AD GOF	Intrauterine Wachstumsretardierung mit gonadalen Anomalien, NNR Insuffizienz, Disposition zu MDS mit Chromosom 7 Aberrationen, Anfälligkeit für Infektionen, Enteropathie, Asplenie
SAMD9L Defekt	Mutation bei SAMD9L. Verkürzung der Telomere	AD GOF	Zytopenie, Disposition zu MDS mit Chromosom 7 Aberrationen, Immunodefekt, progressive cerebelläre Dysfunktion
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. Besserung durch Folatgabe
8. Anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)			
X-chromosomal (NEMO/IKBKG Defekt), (NFκB essential modulator)	Mutation in NEMO (IKBKG) bewirkt Störung der NFκB-Aktivierung in verschiedenen Zellen	XL	Reduzierte Schweißproduktion, Ektodermaldysplasie (nicht obligat), teilweise konische Zähne, Fehlen polysaccharidspezifischer Antikörper, gesteigerte Infektneigung, erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien, Viren und Bakterien, Kolitis.
IKBA (NFKBIA) Defekt, anhidrotische Ektodermaldysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	IκBα gain-of-function (GOF) Mutation bewirkt Störung der NFκB-Aktivierung	AD GOF	Reduzierte Schweißproduktion, Ektodermaldysplasie, teilweise konische Zähne, Fehlen polysaccharidspezifischer Antikörper, gesteigerte Infektneigung, erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien, Viren und Bakterien, Kolitis.
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			
Purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency	Mutation bei PNP. T-Zelldefekt aufgrund von toxischen Metaboliten (z.	AR	Autoimmunhämolytische Anämie, neurologische Störungen. Z.T. SCID-

	B. dGTP) in Folge des Enzymmangels. Harnsäure erniedrigt.		ähnliches Bild (PNP-SCID)
Immundefekt mit multiplen intestinalen Atresien	Mutation in TTC7A (tetratricopeptide repeat (TPR) domain 7A). Variabler Immundefekt bei B- und T-Zellen	AR	Bakterielle (Sepsis), Pilz-, virale Infektionen, multiple intestinale Atresien, oft mit intrauterinem Polyhydramnion. Z.T. SCID Phänotyp. TTC7A Mutation kann sich auch als chronisch-entzündliche Darmerkrankung präsentieren
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
Vici (Eigenname) Syndrom	Mutation bei EPG5, kodiert ektopisches P-Granula Autophagie Protein 5, Autophagieprozess gestört	AR	Agnesie des Corpus callosum, Katarakt, Kardiomyopathie, Hauthypopigmentierung, Gaumenspalte, Mikrozephalie, intellektuelle Defizite, Infektionen, CMC
HOIL1 (heme-oxidized IRP2 ubiquitin ligase-1, RBCK1) Defekt	Mutation in HOIL1/RBCK1, einer Komponente von LUBAC. Störung der NFκB-Aktivierung	AR	Bakterielle Infektionen, Autoinflammation, Amylopektinose
HOIP (HOIL-1 interacting protein, RNF31) Defekt	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 Dysmorphien
Hennekam Lymphangiektasie/ Lymphödem Syndrom	Mutation bei FAT4	AR	Hypogammaglobulinämie, faciale und andere Dysmorphien
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, Dysmorphie, Ekzem, lymphoide interstitielle Pneumonie, Autoimmunität
Kabuki Syndrom Typ 1	Mutation bei KMT2D (MLL2)	AD	Typische Facies,

			Spaltbildung/hoher Gaumen, skeletale Anomalien, Kleinwuchs, intellektuelle Defizite, angeborene Vitien, rezidivierende Infektionen (Otitis media, Pneumonie) bei 50% der Patienten. Autoimmunität möglich
Kabuki Syndrom Typ 2	Mutation bei KDM6A	XL (auch wbl. betroffen)	idem

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, β 1-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 normalerweise 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) LOF Defekt	LOF Mutation in PIK3R1, einer Kinase mit Bedeutung für diverse Zellen. Fehlen der p85 α Kette	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). Pro B-Zellen vermindert der fehlend

	blockiert gesamte B-Zell Entwicklung			
Defekt des Transkriptionsfaktors E47	Mutation bei TCF3, nötig für B-Zell-Entwicklung	Alle Isotypen erniedrigt	AD	Schwere bakterielle Infektionen
Good-Syndrom (Thymom + Agammaglobulinämie). In Klassifikation von 2017 nicht enth.	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, Autoimmunzytopenien, granulomatöse und polyklonale lymphoproliferative Komplikationen. CVID Phänotyp
Aktivierte PI3K- δ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat 3-kinase, catalytic subunit delta)	GOF Mutation bei PIK3CD, kodiert p110 Untereinheit der PI3K	IgG2-Mangel, reduzierte Ak-Bildung gegen Polysaccharide	AD	Atemwegsinfektionen, Bronchiektasen, chronische EBV und CMV-Infektionen, Autoimmunität
PI3KR1 Defekt	Aktivierende LOF Mutation bei PIK3R1, kodiert p85 α Untereinheit der PI3K	IgA-Mangel, niedriges IgG, Hyper-IgM möglich	AD	Wachstumsretardierung, chronische EBV und CMV-Infektionen, Lymphoproliferation.
PTEN Defekt (LOF)	Mutation bei PTEN		AD	Lymphoproliferation, Autoimmunität
CD19 Mangel	Mutationen in CD19, einem Transmembranprotein für die Verstärkung des BZ-Signals	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AR	Rezidivierende Infektionen, Glomerulonephritis möglich
CD81 Mangel	Mutationen in CD81, einem Transmembranprotein für	IgG und IgA erniedrigt, IgM kann normal sein	AR	Rezidivierende Infektionen, Glomerulonephritis möglich

	die Verstärkung des BZR-Signals			
CD20 Mangel	Mutationen im MSA41 (CD20) Gen, einem Oberflächenprotein für B-Zell und Plasmazellentwicklung	IgG vermindert, andere variabel	AR	Rezidivierende Infektionen
CD21 Mangel	Mutationen in CD21 (= Komplementrezeptor 3, CR3), 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 oder AR	Variable klinische 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
MOGS (Mannosyl-Oligosaccharid Glucosidase) Defekt	Mutationen im MOGS (GCS1) Gen	Schwere Hypogammaglobulinämie	AR	Bakterielle und virale Infektionen, schwere neurologische Defizite. Entspricht CDG-IIb
TRNT1 (tRNA nucleotidyl transferase, CCA-adding,	Mutationen bei TRNT1, einer tRNA Polymerase	Hypogammaglobulinämie, B-Zell Mangel möglich	AR	Angeborene sideroblastische Anämie, Taubheit, Entwicklungsverzögerung

1) Defekt				
TTC37 (tetra-ricopeptide repeat domain 37) Defekt	Mutation im TTC37 Gen	Schwache Antwort auf Polysaccharide	AR	Bakterielle und virale Infektionen, Trichorrhexis nodosa Haare:
NFKB1 (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1) Defekt	Mutation bei NFKB1, Teil des klassischen (kanonischen) NFκB Weges	B-Zellen N/↓	AD	Rezidivierende sinopulmonale Infektionen, COPD, EBV Proliferation, Autoimmunzytopenien, Alopecie und Autoimmunthyreoiditis
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
IKAROS Defekt	Mutation bei IKZF1	CVID Phänotyp	AD	Rezidivierende sinopulmonale Infektionen
IRF2BP2 Defekt	Mutation bei IRF2BP2	CVID Phänotyp	AD	Rezidivierende Infektionen, Autoimmunität und inflammatorische Erkrankungen möglich
ATP6AP1 Defekt	Mutation bei ATP6AP1	CVID Phänotyp	XL	Hepatopathie, Leukopenie, niedriges Kupfer
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 geschwächte Memory B-Zellen, Störung von SHM und	AR	Krebsrisiko erhöht

		CSR		
4. Isotyp- oder Leichtkettenmangel mit normalen B-Zellen				
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 NFκB-Aktivierung	Angeborene B-Zell-Lymphozytose. Verminderte Antikörperbildung	AD, GOF Mutation	Lymphadenopathie, Splenomegalie.
Selektiver IgM Mangel	Unbekannt	?	?	Bakterielle Infektionen, z.B. Pneumokokken

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 oder AD		Schwere Entzündungszustände mit Fieber, Makrophagenaktivierung, Panzytopenie, Hepatosplenomegalie, erniedrigte NK- und CTL-Aktivitäten, T-Zellen aktiviert
FAAP24 Defekt	Mutation bei FAAP24	AR		EBV-induzierte Lymphoproliferation
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 Andocken der sekretorischen Vesikeln an Zellmembran	AR		Partieller Albinismus; Fieber, HLH; niedrige NK und CTL-Aktivitäten
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 10	Mutationen im AP3D1-Gen	AR		Partieller Albinismus, rezidivierende Infektionen, Neutropenie, Hörverlust, Krämpfe, Entwicklungsverzögerung

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, IgA und IgE ↑
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 ↓
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
STAT3 GOF Defekt	GOF Mutation bei STAT3	AD	Rezidivierende Infektionen, Lymphoproliferation, organbezogene Autoimmunität. B- und T-Zellen vermindert, verstärkte TH17 Differenzierung
BACH Defekt	Mutation bei BACH	AD	Lymphozytäre Kolitis, sinopulmonale Infektionen
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 oder AD	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
ZAP-70 Defekte (hypomorph und aktivierend)	Mutation bei ZAP-70	AR LOF + GOF	Schwere Autoimmunität. CD8 Zellen stark ↓, CD4 N/↓, B-Zellen N/↓
Tripeptidyl Peptidase II Defekt	Mutation bei TPP2, das eine Serin-Exopeptidase kodiert für extralysosomalen Peptidabbau	AR	Schwere Autoimmunzytopenien, variable Lymphoproliferation, Hypergammaglobulinämie, Infektneigung. Verminderung von B- und T-Zellen, Immundysregulation, verfrühte Immunseneszenz
JAK1 GOF Defekt	Mutation bei JAK1	AD GOF	HSM, Eosinophilie, eosinophile Enteritis, Wachstumsverzögerung, virale Infektionen

Prolidase-Mangel	Mutation bei PEPD	AR	Oft Autoantikörper, chronische Hautulzera, Ekzem, Infektneigung
4. Autoimmune lymphoproliferative Syndrome (ALPS). Nur teilweise als „Immundefekt“ anzusehen			
ALPS-FAS, CD95 Mangel (Canale Smith Syndrom)	Mutationen im TNFRSF6, dem Apoptose-Rezeptor CD95/Fas.	AD oder 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, CD95-Ligand Mangel (Canale Smith Syndrom)	Mutationen im FASLG Gen, 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 (Canale Smith Syndrom)	Mutationen im CASP10 (beteiligt am apoptotischen Signalweg)	AD	Adenopathie, Splenomegalie, Autoimmunität, gestörte Apoptose. Doppelt-negative T-Zellen vermehrt
ALPS-Caspase 8, Caspase 8 Defekt (Canale Smith Syndrom)	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
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) Haploinsuffizienz	Hemizygotie Deletion von NFAT5	AD	Chronisch entzündliche Darmerkrankung, rezidivierende Atemwegsinfektionen. Verminderung von Memory B-Zellen und Plasmablasten
6. Immundysregulation mit Anfälligkeit gegenüber EBV/Lymphoproliferation			
SH2D1A (src	Mutationen bei	XL	Klinische und immunologische

Homologie Domäne 2 oder SLAM-assoziiertes Protein (SAP)) Defekt (XLP1)	SH2D1A, einem Adapterprotein das intrazelluläre Signalübertragung reguliert		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
CD27 Defekt	Defekt 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.
CTPS1 Defekt	Mutation im CTPS1 Gen. CTP Synthase 1, nötig für T-Zell-Aktivierung	AR	Rezidivierende bakterielle und virale Infektionen (EBV, VZV), EBV Lymphoproliferation, B-Zell non-Hodgkin Lymphom. B- und T-Zellen sowie Ig möglicherweise normal.
RASGRP1 Defekt	Mutation bei RASGRP1	AR	Rezidivierende Pneumonien, Herpesinfektionen, EBV-assoz. Lymphom
CD70 Defekt	Mutation bei CD70 (TNFSF7)	AR	EBV Anfälligkeit, M. Hodgkin. T- und B-Zell Dysfunktion, niedrige Treg
RLTPR (CARMIL2)	Mutation bei RLTPR	AR	Rezidivierende bakterielle, mykobakterielle und Pilz-Infektionen, virale Warzen, Mollusken, EBV Lymphoproliferation, andere Malignome, Atopie
ITK (IL2 induzierbare Tyrosinkinase) Defekt	Mutation im ITK-Gen, nötig für T-Zell-Aktivierung	AR	EBV-assoziierte Lymphoproliferation wie bei XLP, Lymphome. Hypogammaglobulinämie möglich
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 (recent thymic emigrants) vermindert
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, SLE-ähnliche Autoimmunität (Nephrose, Antiphospholipidsyndrom). Apoptosedefekt in CD5+ B-Zellen, diese sind ↑

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, kongenitale Neutropenien			
Elastase Defekt (Schwere angeborene Neutropenie 1 = SCN1)	Mutation bei ELANE (elastase, neutrophil expressed). Protein ist falsch gefaltet, Apoptose gesteigert	AD	Gestörte myeloide Differenzierung, Risiko für Myelodysplasie/Leukämie. Manifestation als SCN oder zyklische Neutropenie
GFI 1 (growth factor independent 1 transcription repressor) Defekt (SCN2)	Mutation bei GFI1, gestörte Suppression von ELANE	AD	Gestörte myeloide Differenzierung, B/T Lymphopenie
HAX1 Defekt (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
WAS GOF Defekt, X-chromosomale Neutropenie	GOF Mutation bei WAS (WASP-Gen, Regulator des Aktin-Zytosketts): Verlust der Autoinhibition	XL, GOF	Monozytopenie möglich
P14 (LAMTOR2 = late endosomal/lysosomal adaptor, MAPK and MTOR activator 2) Mangel	Mutationen bei LAMTOR2, dem endosomalen Adapterprotein 14	AR	Partieller Albinismus, Kleinwuchs, Hypogammaglobulinämie, CD8-Zytotoxizität vermindert
Barth Syndrom (3-Methylglutaconic aciduria)	Mutation im Tafazzin-Gen TAZ	XL	Kardiomyopathie und Myopathie, Kleinwuchs. Störung der myeloiden

type II)		→ abnorme Lipidstruktur der mitochondrialen Membran, Störung des Carnitinmetabolismus		Differenzierung
Cohen Syndrom		Mutation im VPS13B-Gen	AR	Retinopathie, Entwicklungsverzögerung, Taubheit, Adipositas. Störung der myeloiden Differenzierung
Poikilodermie mit Neutropenie (Clericuzio Syndrom)		Mutation bei USB1	AR	Poikilodermie, Entwicklungsverzögerung, Dysmorphie, Neutropenie, MDS
JAGN1 (jagunal homolog 1) Defekt		Mutation bei JAGN1, das einen sekretorischen Stoffwechselweg reguliert	AR	Osteopenie, Störung der myeloiden Differenzierung
3-Methyl-Glutaconacidurie		Mutation bei CLPB	AR	Mikrozephalie, Hypoglykämie, komplexe neurologische Symptome, i.u. Wachstumsretardierung, Hypotonie, Ataxie, Krämpfe, Katarakt. Störung der myeloiden Differenzierung
G-CSF-Rezeptor Defekt		Mutation bei CSF3R, dem G-CSF Rezeptor	AR	Resistenz gegenüber G-CSF Therapie
SMARCD2 Defekt		Mutation bei SMARCD2	AR	Neutropenia, Entwicklungsstörungen, skeletale Anomalien, Myelodysplasie
HYOU1 Defekt		Mutation bei HYOU1	AR	Hypoglykämie, inflammatorische Komplikationen
2. Störungen der Motilität				
Leukozyten Adhäsionsdefekt (LAD1)	1	Mutation in ITGB2: 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 FERMT3/KINDLIN 3: Gestörte Rap1-Aktivierung der β 1-3-Integrine	AR	Wie LAD1 + Blutungsneigung
Rac 2 (ras-related C3 botulinum toxin substrate 2) Defekt		Mutation der GTPase RAC2, keine Regulation des Aktinskeletts	AD	Verzögerte Wundheilung, Leukozytose
β -Aktin Defekt		Mutation von ACTB (kodiert	AD	Mentale Retardierung, Kleinwuchs

	zytoplasmatisches Aktin)		
Lokalisierte juvenile Periodontitis	Mutation bei FPR1 (Formylpeptid- und Chemokin-Rezeptor)	AR	Peridontitis, gestörte Chemotaxis auf FMLP
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 bei CEBPE, C/Enhancer-bindendem Protein ϵ ; = myeloider Transkriptionsfaktor	AR	Neutrophile mit bilobulären Zellkernen, Fehlen von Sekundärgranula und Defensinen
Shwachman-Bodian-Diamond Syndrom	Mutation bei SBDS, führt zu Ribosomopathie	AR	Panzytopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz, Chondrodysplasie
WDR1 Defekt	Mutation bei WDR1	AR	Leichte Neutropenie, schlechte Wundheilung, schwere Stomatitis, Herniierung der Neutrophilenkerne
Zystische Fibrose	Mutation bei CFTR	AR	Respiratorische Infektionen, exokrine Pankreasinsuffizienz, erhöhter Chloridgehalt im Schweiß
Shwachman-Diamond Syndrom bei DNAJC21 Defekt	Mutation bei DNAJC21	AR	Metaphyseale Veränderungen, Kleinwuchs, Entwicklungsverzögerung, pankreatische Dysfunktion, Knochenmarksversagen
Neutropenie mit kombiniertem ID infolge MKL1 Defekt	MKL1	AR	Leichte Thrombozytopenie
3. Defekte im respiratorischen Burst			
X-chromosomale septische Granulomatose	Defekt bei CYBB (gp91 phox), nötig für Elektronentransport	XL	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Granulome und Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing Blutgruppe: McLeod Phänotyp möglich bei großer Deletion
(Autosomal rezessive septische Granulomatose, phox Defekt p22	Mutation in CYBA (Elektronentransportprotein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Granulome und Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
Autosomal rezessive septische Granulomatose, phox Defekt p47	Defekt bei NCF1 (Adapterprotein),	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Granulome und Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -

			Bildung, kein intrazelluläres Killing
Autosomal rezessive septische Granulomatose, phox Defekt p67	Defekt bei NCF2 (aktivierendes Protein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Granulome und Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
Autosomal rezessive septische Granulomatose, phox Defekt p40	Defekt bei NCF4 (aktivierendes Protein)	AR	Rezidivierende bakterielle und Pilzinfektionen (besonders Aspergillus!), Granulome und Colitis bei Autoinflammation. Keine O ₂ -Bildung, kein intrazelluläres Killing
G6PD Defekt Klasse 1	Mutation bei G6PD	XL	Rezidivierende Infektionen
4. Andere non-lymphozytäre Defekte			
GATA2 (GATA binding protein 2) 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
Pulmonale Alveolarproteinose bei CSF2RB Defekt	Mutation in CSF2RB, dadurch gestörte GM-CSF Signalübertragung	AR	Alveolarproteinose
Pulmonale Alveolarproteinose bei CSF2RA Defekt	Mutation in CSF2RA, dadurch gestörte GM-CSF Signalübertragung	XL (pseudautosomal)	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/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 CD1c+ DC	AR	Anfälligkeit gegenüber mykobakteriellen und diversen anderen Infektionen
Tyk2 (Tyrosinkinase 2) Defekt	Mutationen in TYK2	AR	Anfälligkeit gegenüber intrazellulären Bakterien, Pilze und Viren. Gestörtes Signalling für diverse Zytokine. Erhöhtes IgE möglich
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
JAK1 LOF Defekt	Mutation bei JAK1	AR	Erhöhte Anfälligkeit gegenüber Mykobakterien und Viren, Urothel-Ca.

2. Epidermodysplasia verruciformis			
EVER1 Defekt	Mutationen in TMC6. Beide EVER Proteine sind vermutlich an intrazellulärer Zinkhomöostase beteiligt	AR	HPV (Gruppe B1)-Infektionen und Hautkrebs. Defekte in Keratinozyten und Leukozyten
EVER2 Defekt	Mutationen in TMC8	AR	HPV (Gruppe B1)-Infektionen und Hautkrebs Defekte in Keratinozyten und Leukozyten
WHIM (Warzen, Hypogammaglobulinämie, Infektionen, Myelokathexis) Syndrom	Gain-of-function Mutation in CXCR4, Rezeptor für CXCL12	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 LOF Defekt	LOF Mutationen bei STAT1	AR	Schwere virale und mykobakterielle Infektionen. Störung der STAT1-abhängigen Antwort auf IFN α und IFN β . Störungen bei T- und NK-Zellen
STAT2 Defekt	Mutationen in STAT2. Response auf Typ 1-Interferone gestört	AR	Schwere Virusinfektionen, z.B. disseminierte Impfmasern. Störung der STAT2-abhängigen Antwort auf IFN α und IFN β . Störungen bei T- und NK-Zellen
IRF7 (interferon regulatory factor 7) Defekt	Mutationen bei IRF7	AR	Schwere Influenza Erkrankung. Störung der Synthese aller Typ1-Interferone. Störungen in hämatopoetischen und nicht-hämatopoetischen Zellen
IFNAR2 Defekt	Mutationen bei IFNAR2	AR	Schwere Virusinfektionen, z.B. disseminierte Impfmasern oder HHV6-Infektionen
CD16 Defekt (niedrigaffiner Fc γ Rezeptor)	Mutationen bei FCGR3A	AR	Anfälligkeit gegenüber schweren Virusinfektionen, z.B. HSV, EBV, HPV
MDA5 LOF Defekt (= Singleton Merten Sy. ?)	Mutationen bei IFIH1	AR	Anfälligkeit gegenüber Rhino- und anderen RNA-Viren
4. Herpes simplex Enzephalitis			
TLR3 Defekt	Mutationen in TLR3, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ . Defekt in Zellen des ZNS und Fibroblasten	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. Defekt in Zellen des ZNS und Fibroblasten

TRAF3 (TNF receptor associated factor 3) Defekt	TRAF3, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD	HSV-1 Enzephalitis. Defekt in Zellen des ZNS und Fibroblasten
TRIF Defekt	Mutation bei TICAM1 (toll-like receptor adaptor molecule 1), beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD oder AR	HSV-1 Enzephalitis. Defekt in Zellen des ZNS und Fibroblasten
TBK1 (TANK-binding kinase 1) Defekt	Mutation bei TBK1, beteiligt an Bildung von IFN- α , - β , - λ	AD	HSV-1 Enzephalitis. Defekt in Zellen des ZNS und Fibroblasten
IRF3 Defekt	Mutation bei IRF3	AD	HSV-1 Enzephalitis. Defekt in Zellen des ZNS und Fibroblasten
5. Disposition zu invasiven Pilzinfektionen			
CARD9 Defekt	Mutation bei CARD9. Gestörter Signalweg über CARD9	AR	Invasive Candida-Infektionen, tiefe Dermatophytosen, invasive Infektionen mit anderen Pilzen.
6. Chronisch mukokutane Candidiasis (CMC)			
IL-17RA Defekt	Mutation bei IL-17RA. Kein Signal durch IL-17 induzierbar	AR	CMC, Follikulitis. Defekt in Epithelzellen, Fibroblasten, Monozyten
IL-17RC Defekt	Mutation bei IL-17RC	AR	CMC. Kein Signal durch IL-17 induzierbar. Defekt in Epithelzellen, Fibroblasten, Monozyten
IL-17F Defekt	Mutation bei IL-17F	AD	CMC, Follikulitis. Reduzierte funktionell aktive IL-17-Dimere. Defekt in T-Zellen
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. Defekt in B-/T-Zellen und Monozyten
ACT1 Defekt	Mutation bei TRAF3IPT2. 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 mit Suszeptibilität gegenüber Bakterien			
IL-1-Rezeptor assoziierte Kinase 4 (IRAK-4) Mangel	Mutation bei IRAK4	AR	Bakterielle Infektionen. Störung des TLR und IL-1R Signallings. Defekt in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten
MyD88 Defekt	Mutation in MyD88	AR	Bakterielle Infektionen. Störung des TLR und IL-1R Signallings. Defekt in

			Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten
IRAK-1 Defekt	Mutation bei IRAK1	XL	Bakterielle Infektionen. X-chromosomales MECP2 Defektsyndrom infolge großer de novo Xq28 chromosomaler Deletion incl. MECP2 und IRAK1. Defekt in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten
TIRAP Defekt	Mutation bei TIRAP	AR	Schon früh Staphylokokkeninfektionen. Defekt in Lymphozyten, Granulozyten und Monozyten
8. Andere angeborene Defekte der Immunität mit Beteiligung nicht-hämatopoetischer Gewebe			
Isolierte angeborene Asplenie (ICA) bei RPSA Defekt	Mutation bei RPSA (kodiert für eine Komponente der kleinen Ribosomen-Untereinheit)	AD	Fehlen der Milz, Infektionen mit bekapselten Bakterien
Isolierte angeborene Asplenie (ICA) bei HMOX Defekt	Mutation bei HMOX	AR	Hämolyse, Nephritis, Inflammation
Trypanosomiasis	Mutation bei APOL-1	AD	Trypanosomiasis
Akutes Leberversagen bei NBAS Defekt	Mutation bei NBAS	AR	Fieber-induziertes Leberversagen
Akute nekrotisierende Enzephalopathie	RANBP2	AD	Fieber-induzierte akute Enzephalopathie
Osteopetrosis bei CLCN7 Defekt	CLCN7	AR	Osteopetrosis, Hypokalzämie, neurologische Auffälligkeiten
Osteopetrosis bei SNX10 Defekt	SNX10	AR	Osteopetrosis mit Visusbeeinträchtigung
Osteopetrosis bei OSTM1 Defekt	OSTM1	AR	Osteopetrosis, Hypokalzämie, neurologische Auffälligkeiten
Osteopetrosis bei PLEKHM1 Defekt	PLEKHM1	AR	Osteopetrosis
Osteopetrosis bei TCIRG1 Defekt	TCIRG1	AR	Osteopetrosis, Hypokalzämie
Osteopetrosis bei TNFRSF11A Defekt	TNFRSF11A	AR	Osteopetrosis
Osteopetrosis bei TNFSF11 Defekt	TNFSF11	AR	Osteopetrosis, starke Wachstumsverzögerung
NCSTN Defekt Hidradenitis suppurativa	NCSTN	AD	Hidradenitis suppurativa mit Akne
PSEN Defekt Hidradenitis suppurativa	PSEN	AD	Hidradenitis suppurativa mit kutanen Hyperpigmentierungen
PSENEN Defekt Hidradenitis suppurativa	PSENEN	AD	Hidradenitis suppurativa

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-R 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.

Tabelle 8: Autoinflammatorische Erkrankungen

1. 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	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
X-chromosomale Erkrankung mit retikulären Pigmentierungen	Mutation bei POLA1	XL	Hyperpigmentierung, charakteristische Facies, Lungen- und GI Beteiligung
USP18 Defekt	Mutation bei USP18	AR	TORCH-ähnliches Syndrom
CANDLE (chronic atypical neutrophilic dermatitis with lipodystrophy)	Mutation bei PSMB8	AR oder AD	Kontrakturen, Pannikulitis, ICC, Fieber
CANDLE	Defekte bei PSMA3 (kodiert α7), PSMB4 (kodiert β7), PSMB9 (kodiert β1i), und POMP (proteasome maturation protein)		
2. Defekte des Inflammasoms			
Familiäres Mittelmeerfieber	Mutation bei MEFV	AR oder AD	Rezidivierendes Fieber, Serositis und Inflammation ansprechend auf Colchicin. Disoposition zu Vaskulitis und entzündlicher Darmerkrankung
Mevalonatkinase Defekt (Hyper IgD Syndrom)	Mutation bei MVK	AR	Periodisches Fieber, Leukozytose, hohes IgD
Muckle-Wells Syndrom	Mutation bei NLRP3 (= NALP3 CIAS1 oder PYPAF1)	AD GOF	Urticaria, SNHL, Amyloidose
Familiäres Kälte-autoinflammatorisches Syndrom 1	Mutation bei NLRP3	AD GOF	Nicht-juckende Urticaria, Arthritis, Schüttelfrost, Fieber und Leukozytose nach Kälteexposition
Familiäres Kälte-autoinflammatorisches Syndrom 2	Mutation bei NLRP12	AD GOF	Nicht-juckende Urticaria, Arthritis, Schüttelfrost, Fieber und Leukozytose nach Kälteexposition
NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disease) oder CINCA (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome)	Mutation bei NLRP3	AD GOF	Neonatal beginnender Rash, chronische Meningitis und Arthropathie mit Fieber und Inflammation
NLRC4-MAS (macrophage activating syndrome)	Mutation bei NLRC4	AD GOF	Schwere Enterocolitis, Makrophagenaktivierung

or familial cold autoinflammatory syndrome 4			
PLAID (PLC γ 2 associated antibody deficiency and immune dysregulation) oder familiäres Kälte-autoinflammatorisches Syndrom 3 oder APLAID (c2120A>C)	Mutation bei PLCG2	AD GOF	Kälte-Urticaria, Hypogammaglobulinämie, Autoinflammation
NLRP1 deficiency	Mutation bei NLRP1	AR	Dyskeratosis, Autoimmunität und Arthritis
3. Non-Inflammasom abhängige Autoinflammation			
TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome)	Mutation bei TNFRSF1A	AR	Rezidivierendes Fieber, Serositis, Rash, okuläre oder Gelenkentzündung
PAPA (pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne) Syndrom, Hyperzinkämie und Hypercalprotectinämie	Mutation bei PSTPIP1 (= C2BP1)	AD	Destruierende Arthritis, inflammatorischer Rash, Myositis
Blau Syndrom	Mutation bei NOD2 (= CARD15)	AD	Uveitis, granulomatöse Synovitis, Camptodactylie, Rash, cranielle Neuropathien, 30% entwickeln Crohn-Colitis
ADAM17 Defekt	Mutation bei ASAM17	AR	Früh manifeste Durchfälle und Hautläsionen
CRMO (chronic recurrent multifocal osteomyelitis) und congenitale dyserythropoietische Anämie (Majeed Syndrom)	Mutation bei LPIN2	AR	Chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis, transfusionpflichtige Anämie, inflammatorische Hauterkrankung
DIRA (deficiency of the Interleukin 1 Receptor Antagonist)	Mutation bei IL1RN	AR	Neonatal beginnende sterile multifokale Osteomyelitis, Periostitis und Pustulose
DITRA (deficiency of IL-36 receptor antagonist)	Mutation bei IL36RN	AR	Pustuläre Psoriasis
SLC29A3 Defekt	Mutation bei SLC29A3	AR	Hyperpigmentierung, Hypertrichose, Histiocytose-Lymphadenopathie + Syndrom
CAMPS (CARD14 mediated psoriasis)	Mutation bei CARD14	AD	Psoriasis
Cherubism	Mutation bei SH3BP2	AD	Knochendegeneration in Kiefergelenken
COPA Defekt	Mutation bei COPA	AD	Autoimmune inflammatorische Arthritis und interstitielle Lungenerkrankung mit Th17 Dysregulation und autoantikörperbildung

Otulipenia/ORAS	Mutation bei OTULIN	AR	Fieber, Diarrhöe, Dermatitis
A20 Defekt	Mutation bei TNFAIP3	AD LOF	Arthralgien, mukosale Ulzera, okuläre Inflammation
ADA2 Defekt	Mutation bei CECR1. Beteiligt an Inaktivierung von extrazellulärem Adenosin	AR	Früh manifeste PAN mit Fieber und frühzeitigen Schlaganfällen
AP1S3 Defekt	Mutation bei AP1S3	AR	Pustuläre Psoriasis

Tabelle 9: 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.
Kompletter C4 Defekt (C4A + C4B)	Mutation bei C4A + C4B	AR	SLE-ähnlich, Infektionen mit bekapselten Erregern. Ein kompletter C4 Defekt erfordert biallelische Mutationen/Deletionen/Konversionen bei C4A <u>und</u> C4B. Partielle Defekte bei C4A oder C4B sind relativ häufig, die Klinik ist aber milder
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. Atypisches HUS
C3 Defekt, GOF	Mutation bei C3	AD GOF	Atypisches HUS
C3 Dysfunktion	p. I734T Mutation bei C3	AR	C3 Glomerulopathie
C5 Defekt	Mutation bei C5	AR	Neisseria-Infektionen, SLE
C6 Defekt	Mutation bei C6	AR	Neisseria-Infektionen
C7 Defekt	Mutation bei C7	AR	Neisseria-Infektionen
C8 α Defekt	Mutation bei C8A	AR	Neisseria-Infektionen
C8 γ Defekt	Mutation bei C8G	AR	Neisseria-Infektionen
C8 β Defekt	Mutation bei C8B	AR	Neisseria-Infektionen
C9 Defekt	Mutation bei C9	AR	Geringes Risiko für Neisseria-Infektionen
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 Angioödems
C1-Inhibitor Heterozygotie			
Typ I = Antigenmangel	Mutationen bei SERPING1	AD	Hereditäres Angioödem
Typ II = Dysfunktion	Mutationen bei SERPING1	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 GOF	Mutation bei CFB, führt zu gesteigerter AP50 Aktivität	AD GOF	Atypisches HUS
Defekt von Faktor B LOF	Mutation bei CFB, führt zu verminderter AP50 Aktivität	AD LOF	Infektionen mit bekapselten Bakterien
Faktor D Defekt	Mutation bei CFD	AR	Neisseria-Infektionen
Properdin Defekt	Mutation bei CFP	XR	Neisseria-Infektionen
Faktor I Defekt	Mutation bei CFI	AR	Rezidivierende bakterielle Infektionen incl. Neisserien, aHUS, MPGN, Präeklampsie. Spontane Aktivierung des AP mit C3-Verbrauch
Faktor H Defekt	Mutation bei CFH	AR oder AD	Rezidivierende bakterielle Infektionen incl. Neisserien, aHUS, MPGN, Präeklampsie. Spontane Aktivierung des AP mit C3-Verbrauch
Defekte der Faktor H related proteins	Mutationen bei CFHRP1-5. Diese Faktoren binden C3b.	AR oder 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
CD55 Defekt (CHAPEL Erkrankung)	Mutation bei CD55	AR	Proteinverlustenteropathie, Thrombosen

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

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 mehrere Formen unterschieden werden.

Tab. 10: Phänokopien (Differentialdiagnosen) primärer Immundefekte (in Klassifikation von 2017 nicht mehr enthalten)

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 (GOF). Doppelt-negative T-Zellen normal	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, autoimmune Zytopenien, Granulozytose, Monozytose/ALPS-ähnlich
(RAS-assoziierte autoimmune leukoproliferative Erkrankung (RALD))	Somatische Mutation bei NRAS (GOF). Doppelt-negative T-Zellen vermehrt, Lymphozytose	-	Splenomegalie, Lymphadenopathie, Autoantikörper/ ALPS-ähnlich
Phänokopien assoziiert mit Autoantikörpern			
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

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

LITERATUR

Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Crow YJ, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Tang MLK, Tangye SG, Torgerson TR, Sullivan KE. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 2017 Dec 11. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9. [Epub ahead of print]

An Experten vorgeschlagene Ergänzungen/Änderungen, z.T. in deutsche Version integriert:

HAE Typ 3

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28601681>

RELA Haploinsuffizienz

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28600438>

C3 Dysfunktion

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26471127>

1 APDS

No 125 is PIK3R1 deficiency

No 128 is PIK3CD mutation (GOF)

No 129 is PIK3R1 deficiency (LOF)

It is not quite clear what is the difference between 125 and 129. Further, activating mutations leading to APDS have been described for the p85 and p110 chains. Is it possible to make this clearer?

2 Omenn phenotype

It is no longer mentioned. For me it is clear that it is no "syndrome" because 11 different mostly monogenic disorders are possible associated with this phenotype. As many people might be confused a brief sentence should clarify this.

3 MRE11 deficiency

This has been described as an AT-like disorder. For Review see

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252998>

4 Good's syndrome

Of course it is not monogenic but it is clearly an immunodeficiency. What shall we do with these pts?

5 CMC

I miss DECTIN-1 deficiency which has been described here

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19864674>

Of course, it has been discussed

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107226>

A brief statement could clarify this

6 Complement deficiencies

I have missed the 3MC syndrome described here

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258343>

Here, the lectin pathway is clearly affected

Hereditary angioedema is mentioned only once. I think that we should clearly differentiate between

Type 1 (deficiency)

Type 2 (dysfunction)

Type 3 (HAE with normal protein and function)

- With factor XII mutation
- With plasminogen mutation
- Possibly: plasminogen activator inhibitor 2