

Leitlinie

„Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

- Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –

Autoren: Susan Farmand¹, Ulrich Baumann², Horst von Bernuth³, Michael Borte⁴, Stephan Borte⁵, Kaan Boztug⁶, Elisabeth Förster-Waldl⁷, Karsten Franke⁸, Pirmin Habermehl⁹, Fabian Hauck¹⁰, Petra Kapaun¹¹, Gerd Klock¹², Johannes Liese¹³, Reinhard Marks¹⁴, Rainer Müller¹⁵, Tim Niehues¹⁶, Ulrich Sack¹⁷, Ilka Schulze¹⁸, Volker Schuster¹⁹, Klaus Schwarz²⁰, Harald Renz²¹, Klaus Warnatz²², Tobias Welte²³, Torsten Witte²⁴, Stephan Ehl²⁵

Koordination der Leitlinie: Susan Farmand, Stephan Ehl

Federführende Fachgesellschaften: API und DGfI

¹Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Astrid Lindgrens Children´s Hospital, Karolinska University Hospital and Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. ²Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover. ³Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Berlin. ⁴Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig. ⁵Deutsche Gesellschaft für Immunologie; ImmunDefektCentrum Leipzig, Klinikum St.Georg gGmbH Leipzig und Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. ⁶Externer Experte; Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, St. Anna Kinderspital und Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich. ⁷AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde und Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie; Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Wien, Österreich. ⁸Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Siegen. ⁹Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Mainz-Hechtsheim. ¹⁰Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie; Immundefektambulanz und Immundiagnostisches Labor, Dr. von Haunersches Kinderspital, Ludwig-Maximilians-Universität München, München. ¹¹Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte; Kinderarztpraxis, Hoheluftchaussee 36, Hamburg. ¹²dsai, Regionalgruppe Frankfurt; Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Kaiserslautern. ¹³Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Würzburg. ¹⁴Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Freiburg. ¹⁵Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Dresden. ¹⁶Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin; Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld, Krefeld. ¹⁷Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V.; Institut für Klinische Immunologie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Leipzig. ¹⁸Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; KiJuMed-Praxis, Bern, Schweiz. ¹⁹Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin; Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig. ²⁰Externer Experte; Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm. ²¹Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin; Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Marburg. ²²Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Freiburg. ²³Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin; Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung. ²⁴Deutsche Gesellschaft für Immunologie; Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover. ²⁵Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Sektion für Pädiatrische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg.

Einleitung

Primäre Immundefekte sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, die in der IUIS-Klassifikation von 2015 in 9 Gruppen eingeteilt werden (s. Anhang, International Union of Immunological Societies (IUIS) classification 2015). Die übergeordneten Sammelbegriffe SCID, CID, CVID, HIGM, HIES, VEO-IBD, XLP etc. sind klinisch hilfreich, um einen Immundefekt primär einzugrenzen, sollten aber durch eine molekulare Diagnosestellung ergänzt werden. Diese erlaubt nicht nur eine bessere Prognoseabschätzung und genetische Beratung, sondern ist zunehmend auch die Grundlage zur Anwendung spezifischer Therapiekonzepte.

Primäre Immundefekte zählen zu den seltenen Erkrankungen, wobei genaue Daten zu Prävalenzen der mittlerweile fast 300 verschiedenen, meist molekulargenetisch definierten Immundefekte fehlen [1]. Inzidenzen und Prävalenzen zu primären Immundefekten variieren je nach Region und Bevölkerung deutlich. Auch wenn Antikörpermangelkrankungen insgesamt dominieren, so findet sich z.B. in Gesellschaften mit hoher Rate an konsanguinen Ehen eine erhöhte Prävalenz von autosomal-rezessiv vererbten primären Immundefekten [2] [3]. Da es sich in der Regel um retrospektive Untersuchungen an einzelnen Zentren handelt, kann die tatsächliche Häufigkeit jedoch nur geschätzt werden [4]. Verlässlicher sind z.B. Daten aus dem Neugeborenen-Screening auf SCID in den USA, die zeigen, dass ein SCID dort mit einer Inzidenz von 1:58 000 wesentlich häufiger auftritt als bisher angenommen wurde [5]. Aus Daten aus den USA wird die Prävalenz für einen klinisch relevanten Immundefekt zwischen 1:1200 und 1:2000 geschätzt [6]. Basierend hierauf folgerten epidemiologische Berechnungen, dass in Europa ca. 600 000 Menschen einen primären Immundefekt aufweisen [7]. 2014 waren im Patientenregister der *European Society for Immunodeficiencies* (ESID-Register) allerdings nur 19355 Patienten registriert [8].

Die mittlere Zeitverzögerung vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung lag in einer amerikanischen Studie bei 4,7 Jahren, wobei ein höheres Alter bei Diagnosestellung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war [9]. Durch zunehmende Aufklärung über primäre Immundefekte zeigt sich in den letzten Jahren in vielen Ländern eine erhöhte Diagnoserate sowie eine etwas rückläufige diagnostische Verzögerung zwischen Manifestation und Diagnosestellung [10] [11]. Die verkürzte diagnostische Latenz betrifft jedoch v.a. Immundefekte, die sich überwiegend mit Infektionsanfälligkeit manifestieren. Immundefekte mit Immundysregulation als Hauptsymptom oder mit Manifestation im Erwachsenenalter, insbesondere ein variables Immundefektsyndrom (CVID), werden weiterhin oft erst nach mehreren Jahren als Immundefekte erkannt [11] [12] [13]. Eine Studie an 2212 CVID-Patienten im ESID-Register zeigt, dass das Sterberisiko mit jedem Jahr diagnostischer Verzögerung um 1,7% steigt [13]. Es gibt keine Daten darüber

wie viele Menschen in Deutschland an einem primären Immundefekt leiden. Im 2009 etablierten deutschen PID-Register waren 2012 jedoch nur 1368 Patienten erfasst [14]. Es fand sich insbesondere für CVID eine unverändert lange diagnostische Zeitverzögerung von 4 Jahren. Eine frühzeitige Diagnosestellung hingegen ermöglicht eine rechtzeitige Einleitung von adäquaten therapeutischen Maßnahmen und fördert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten [15].

Um die Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland zu erhöhen und damit die erhebliche Morbidität und Mortalität der Patienten zu verringern, wurde im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) und der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) im Jahr 2011 eine interdisziplinäre S2k Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten erstellt. Bei der vorliegenden Version handelt es sich um eine Überarbeitung aus dem Jahr 2017 (Langversion). Es wurde darüber hinaus eine praxistaugliche Kurzversion erstellt.

Das Ziel der 2. Auflage dieser Leitlinie ist es, die Diagnoserate in Deutschland weiter zu erhöhen und insbesondere Ärzten ohne immunologischen Schwerpunkt gebündelte Hintergrundinformationen und Empfehlungen zur Diagnostik von primären Immundefekten zur Verfügung zu stellen.

Methodik

Die Erstversion der Leitlinie basiert im Wesentlichen auf Expertenmeinungen gestützt auf bereits verfügbare Leitlinien und Empfehlungen aus Deutschland und anderen Ländern, ergänzt durch Daten aus Studien, die die getroffenen Kernaussagen unterstützen (Evidenzgrad III). Da keine systematische Evidenzbasierung möglich war, entstand eine konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativer Entwicklergruppe und strukturierter Konsensusfindung (S2k). Bei der Überarbeitung im Jahr 2016/17 wurde das Evidenzniveau erneut überprüft. Es zeigte sich, dass weiterhin keine randomisierten, kontrollierten Studien zu den Fragestellungen der Leitlinie zur Verfügung standen. Die Inhalte der Leitlinie wurden einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche ohne Evidenzbewertung unterworfen und neue internationale Leitlinien wurden hinsichtlich ihrer Empfehlungen evaluiert. Darüber hinaus wurden innerhalb der Autorengruppe neue Schlüsselfragen identifiziert und ebenfalls systematisch erarbeitet. An der Leitlinienüberarbeitung waren Vertreter von 18 Fachgesellschaften, Vereinen und Verbänden beteiligt (siehe Anhang).

Der nominale Gruppenprozess zur Konsensfindung [16] [17] fand im Januar 2017 statt und wurde von Herrn PD Dr. Tobias Weberschock moderiert. Herr Weberschock ist von der

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.) (AWMF) als Leitlinienberater zertifiziert. Nach der Konferenz wurde das Manuskript erneut überarbeitet und mehrfach innerhalb der Autorengruppe zirkuliert. Weitere Details zur Erstellung der Leitlinie und dem genauen Ablauf des Konsensusprozess finden sich im Leitlinienreport.

Die einzelnen Kernaussagen wurden mit unterschiedlicher Konsensusstärke verabschiedet (Klassifikation der Konsensusstärke siehe Tabelle 1). Neben der inhaltlichen Aussage wurden vor allem unterschiedliche sprachliche Formulierungen und Gewichtungen dem Konsensusprozess unterworfen. Die unterhalb jeder Kernempfehlung angegebene Konsensusstärke bezieht sich auf die jeweilige Kernempfehlung in der vorliegenden Formulierung. Die männliche Form „Arzt“ bezieht sich auf Ärztinnen und Ärzte.

Tabelle 1: Klassifikation der Konsensusstärke [18]

starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer
mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer
kein Konsens	Zustimmung von ≤ 50 % der Teilnehmer

Durch die Bildung einer interdisziplinären Gruppe mit Mitgliedern unterschiedlicher Fachgesellschaften, Vereinigungen und Verbänden, sowie die Durchführung eines formalen Konsensusverfahrens mit externer Moderation sollte die redaktionelle Unabhängigkeit gewährleistet und möglichen Interessenskonflikten entgegengewirkt werden (Angabe der Interessenskonflikte sowie Bewertungsstrategie siehe externe Tabelle und Leitlinienreport).

Zielgruppe der Leitlinie: Kinderärzte, Internisten, Allgemeinmediziner, HNO-Ärzte

Gültigkeitsdauer der Leitlinie: 3 Jahre

Verantwortlich für die Überarbeitung der Leitlinie: Dr. med. Susan Farmand, Prof. Dr. med. Stephan Ehl

1. Pathologische Infektionsanfälligkeit als Leitsymptom von primären Immundefekten

Eine pathologische Infektionsanfälligkeit ist meist das führende Symptom eines primären Immundefekts. Die Abgrenzung zur physiologischen Infektionsanfälligkeit ist schwierig, da keine aktuellen epidemiologischen Daten dazu vorliegen, welche Anzahl, welche Art und welcher Verlauf von Infektionskrankheiten als normal zu bezeichnen ist. Die am häufigsten zitierten Daten zur physiologischen Häufigkeit von Infektionserkrankungen stammen aus einer prospektiven Kohortenstudie zur Häufigkeit von Atemwegsinfekten, die über 11 Jahre und 5363 Personenjahre im Ort Tecumseh im Staat Michigan, USA [19] durchgeführt wurde. Im Alter von 0-4 Jahren betrug die Infektionshäufigkeit im Mittelwert 4,9/Jahr, im Alter von 5-19 Jahren 2,8/Jahr, im Alter von 20-39 Jahren 2,2/Jahr und im Alter über 40 Jahre 1,6/Jahr. Die 1993 veröffentlichte Studie zeigt, dass die physiologische Infektionsanfälligkeit altersabhängig ist und daher auch die pathologische Infektionsanfälligkeit für Kinder und Erwachsene unterschiedlich definiert werden muss. Größere prospektive, epidemiologische Untersuchungen zur physiologischen Infektionshäufigkeit, die über Atemwegsinfekte hinausgehen, liegen nicht vor. Die Beeinflussung der Infektionshäufigkeit durch zahlreiche weitere Faktoren wie soziale Strukturen, Familiengröße oder Besuch einer Kindertagesstätte [20] [21] erschweren es, einen oberen Grenzwert für die physiologische Infektionshäufigkeit anzugeben.

2. „ELVIS“ als Akronym für eine pathologische Infektionsanfälligkeit

Im Jahr 2010 wurden von einer deutschen Expertengruppe Parameter zur Charakterisierung einer pathologischen Infektionsanfälligkeit unter dem Akronym „**ELVIS**“ (**E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität, **S**umme) zusammengefasst [22]. Verschiedene Studien und internationale Empfehlungen aus den letzten Jahren stützen inhaltlich diese Definition [21] [23].

Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit können Infektionen durch opportunistische **Erreger** sein, die bei immunkompetenten Personen nur selten zu schweren Erkrankungen führen, wie z.B. eine Pneumonie durch *Pneumocystis jirovecii* oder CMV, eine Candida-Sepsis, eine Darminfektionen und/oder Gallenwegsinfektionen durch Cryptosporidien oder Mikrosporidien, oder eine disseminierte Infektion durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) [24] [25] [26] [27] [28]. Auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern wie z.B. Pneumokokken oder Herpes-simplex-Viren können auf einen primären Immundefekt hinweisen [29]. Wiederholten Infektionen mit mikrobiologisch verwandten Erregern (z.B. bekapselte Bakterien) kann eine spezifische pathologische Infektionsanfälligkeit zugrunde liegen. Die isolierten Erreger können bereits einen ersten Hinweis auf den zugrunde liegenden Immundefekt liefern (siehe Tabelle 2)

Die **Lokalisation** der Infektion kann ein Hinweis für eine pathologische Infektionsanfälligkeit sein. Im Allgemeinen lassen *monotope* Infektionen eher an anatomische Ursachen, *polytope* Infektionen hingegen eher an eine systemische Abwehrschwäche denken. Eine pathologische Infektionsanfälligkeit kann auch durch *atypische* Lokalisationen von Infektionen, z.B. ein Hirnabszess durch *Aspergillus* spp. oder ein Leberabszess durch *S. aureus* charakterisiert sein [30] [31].

Der protrahierte **Verlauf** von Infektionen oder ein unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie sind ebenfalls häufig Hinweis auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit [32]. So berichtet z.B. eine systematische Literaturanalyse zur persistierenden, chronischen Rhinosinusitis, dass bei bis zu 50% der Patienten, die auf adäquate Therapie nicht ansprachen, letztlich ein primärer Immundefekt vorlag [33]. Zu ungewöhnlichen Verläufen von Infektionserkrankungen gehören auch Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger, die nach Lebendimpfungen (z.B. BCG-Impfung, MMR-, Varizella- oder Rotavirus-Impfung) auftreten können [34] [35] [36] [37].

Schließlich kann der Schweregrad (die **Intensität**) von Infektionserkrankungen Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit sein [38]. Mit dem Begriff „Major-Infektionen“ werden hierbei Pneumonie, Meningitis, Sepsis, Osteomyelitis und invasive Abszesse von sogenannten „Minor-Infektionen“, wie z.B. Otitis media, Sinusitis, Bronchitis und oberflächliche Hautabszesse, unterschieden. Major-Infektionen erfordern in der Regel eine intravenöse, antibiotische Therapie. Auch wenn das Auftreten von Major-Infektionen bei primären Immundefekten überwiegt, so können auch persistierende oder über das Maß rezidivierende Minor-Infektionen Ausdruck eines primären Immundefekts sein [39] [40].

Die Anzahl der Infektionen (die **Summe**) wird gerade von den Betroffenen bzw. Patientenelementen oft als führendes Symptom empfunden, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation in einem Beschwerdekalendarer beträchtliche Unterschiede bestehen können. Infektionen sind hierbei von Fieberschüben ohne Fokus oder infektionsähnlichen Symptomen (z.B. bei obstruktiven Bronchitiden) zu unterscheiden. Rezidivierende Infektionen können ein wesentliches Charakteristikum von Patienten mit primären Immundefekten sein. Wie oben erwähnt, ist die Angabe von Schwellenwerten, über denen eine pathologische Infektionshäufigkeit vorliegt, problematisch.

Kernempfehlung 1: Pathologische Infektionsanfälligkeit ist charakterisiert durch **Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS)**. Hierbei sollte auch die Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts initiiert werden.

Konsens

Tabelle 2: Markerpathogene für ausgewählte primäre Immundefekte

Markerpathogene	Klinischer Phänotyp (Beispiele)	Auswahl möglicher assoziierter primärer Immundefekte	Ref.
Intrazelluläre Erreger wie z.B. attenuierte Mykobakterien (BCG), nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM), Salmonellen, <i>Listeria monocytogenes</i>	Disseminierte mykobakterielle Infektion, Osteomyelitis/Arthritis, Dermatitis, Lymphadenitis, subkutane Abszesse	Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD) z.B. IL12/23-Defekte, Interferon- γ -pathway Defekte; SCID; NEMO-Defekt; Anti-Interferon- γ -Antikörper; CGD	[24] [41] [42] [43] [44] [45]
NTM, HPV, Pilzinfektionen	Disseminierte NTM-Infektion, Warzen, Pilzinfektionen + Monozytopenie (MonoMac Syndrom)	GATA2-Defizienz	[46]
Häufige Infektionen mit bekapselten Erregern z.B. <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N.meningitidis</i>	Pneumonie, Otitis, Sinusitis, Meningitis	Antikörpermangelkrankungen Komplementdefekte (C2-C3), (Komplement)faktor-I (CFI)-Mangel	[47] [48]
Wiederkehrende Neisseria spp. Infektionen	Meningitis	Terminale Komplementdefekte (C5-C9), (Komplement)faktor D-Mangel, Properdin-Mangel	[1] [47]
Invasive Herpes simplex Infektionen	Herpes-Enzephalitis	UNC93B1-, TLR3-, TRIF-, TRAF3-, TBK1-Defizienz	[1]
Schwere Infektionen mit extrazellulären, pyogenen Erregern (grampos. Erreger v.a. <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , gramneg. Erreger <i>P. aeruginosa</i>) v.a. im Kindesalter	z.B. Pneumokokken-Meningitis	IRAK-4-Defizienz, MyD88-Defizienz	[43]
Häufige <i>S.aureus</i> Infektionen + Candida Infektionen	z.B. <i>S. aureus</i> Hautinfektionen/ Pneumonie/Abszesse, mukokutane Candidiasis	STAT3-defizientes HIES, DOCK8-Defizienz, Primäre Immundefekte mit Störung der Neutrophilenfunktion (z.B. CGD)	[49] [50]
<i>Aspergillus spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Serratia marescens</i> , <i>Burholderia cepacia</i> , <i>Nocardia spec.</i>	Pneumonie, Sepsis, Lymphadenitis. <i>S. aureus</i> v.a. Abszess oder Lymphadenitis	Defekte der Neutrophilenfunktion insbesondere CGD	[24] [50]
CMV	Symptomatische, v.a. nicht-konatale CMV-Infektion z.B. Hepatitis, Darminfektion	Kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte	[24]
EBV	Fulminante EBV-Erkrankung: HLH-Phänotyp, unkontrollierte EBV-Infektion, EBV+ Malignome, EBV+ disseminierte Tumore der glatten Muskulatur	SAP-, XIAP-, ITK -, CORO1A-, CD27-, MAGT1-, STK4 -, CD70, FAAP24-, DOCK8-, CARMIL2-Defizienz, NFkB1-Haploinsuffizienz	[51] [52] [53] [54] [55] [56] [57]
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonie (PJP)	Kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte	[24]
HPV, Molluscum contagiosum	Warzen, Condylomata	WHIM-, DOCK8-, MAGT1-, STK4-, GATA2-, ZAP70-Defizienz	[1] [51] [52]
Enterovirus (z.B. Echo-, Coxsackie-, Poliovirus)	Chronische Enterovirus Meningoenzephalitis	BTK-Defizienz (XLA), CVID, Good Syndrom	[51]
Candida	Rekurrierende bzw. chronische mukokutane Candidiasis (CMC)	STAT1-gain-of-function-Mutationen, STAT3-defizientes HIES, ACT1-, IL-12R β 1-, CARD9-, IL-17- und IL-17RA Defizienz, APECED	[1] [58]

3. Störung der Immunregulation als Leitsymptom von primären Immundefekten

Das Immunsystem ist ein hochaktives System, das die Abwehr von Erregern und die Beseitigung von malignen Zellen gewährleisten muss, ohne die Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen zu gefährden. Es unterliegt einer komplexen Regulation.

Genetische Störungen von Abwehrvorgängen beeinträchtigen daher oft nicht nur die Kontrolle von Infektionen, sondern auch die Mechanismen der Toleranz. Störungen der Immunregulation können sich z.B. durch Fieber, Autoimmunerkrankungen, Lymphoproliferation, ekzematöse Hautveränderungen, chronische Darmentzündung oder Granulombildung äußern. Diese Zeichen der gestörten Immunregulation können wesentliche, manchmal alleinige Symptome eines primären Immundefekts sein (s. Tabelle 3) [59]. Während bei pathologischer Infektionsanfälligkeit häufiger an einen angeborenen Immundefekt gedacht wird, werden Patienten mit Leitsymptomen einer Immundysregulation viel zu selten auf einen Immundefekt abgeklärt [60]. Fehldiagnosen wie z.B. Kuhmilchallergie bei Säuglingen mit gastrointestinalen Symptomen und Ekzem [61] und eine deutlich längere diagnostische Latenz sind mögliche Folgen [62]. Bei einigen primären Immundefekten finden sich relativ häufig atopische Erkrankungen oder **Allergien** (z.B. bei DOCK8-Defizienz, WAS, IPEX-Syndrom, DiGeorge Syndrom, Antikörpermangelkrankungen, CVID) [12] [49] [63] [64] [65] [66]. Da Allergien jedoch auch in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere im Kindesalter, sehr häufig sind und weltweit zunehmen [67] [68] [69], ist diese Manifestation jedoch meist nur im Zusammenhang mit anderen Manifestationen hinweisend. Spezifischer sind die folgenden Manifestationen.

4. „GARFIELD“ als Akronym für eine Störung der Immunregulation

Nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige **Granulome** („sarcoid-like lesions“) können die erste Manifestation eines Immundefekts sein [70]. Sie treten vor allem in der Lunge, in lymphatischen Geweben, im Darm und in der Haut auf [71] [72]. Eine Assoziation mit Erregern (z.B. nichttuberkulösen Mykobakterien) ist möglich, meist können aber keine ursächlichen Keime identifiziert werden. Granulomatöse Entzündungen sind typisch für die septische Granulomatose (v.a. Darm, Urogenitaltrakt, Leber), sie werden aber auch bei ca. 8 % bis 20% der Patienten mit CVID nachgewiesen [13] [73]. Besonders häufig finden sich Granulome bei Patienten, die neben dem Antikörpermangel auch einen T-Zell-Defekt aufweisen (kombinierte Immundefekte) [74]. Sie können auch ein Leitsymptom bei SCID-Varianten (v.a. RAG-Defekt) und anderen kombinierten Immundefekten einschließlich radiosensitiven Immundefekten (z.B. AT, NBS) sein [75] [76].

Autoimmunität ist eine häufige Manifestation bei primären Immundefekten [77]. Am häufigsten sind Autoimmunzytopenien (v.a. bei humoralen Immundefekten, kombinierten

Immundefekten, ALPS, WAS, IPEX) und Autoimmunthyreoiditis. Ca. 12% bis 20% der Patienten mit CVID entwickeln eine Autoimmunzytopenie, die oftmals auch der Präsentation mit einer diagnoseweisenden Infektionsanfälligkeit vorausgeht [78] [79] [80] [81] [82]. Weitere Autoimmunmanifestationen bei Immundefekten können durch Autoantikörper, aber auch durch T-Zellen vermittelt sein und umfassen u.a. rheumatoide Arthritis, JIA, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Hepatitis, Zöliakie, Alopezie, Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Addison oder Hypoparathyreoidismus [83]. Komplementdefekte, partielle/selektive Antikörpermangeldefekte, CVID und CGD (insbesondere Trägerinnen) können mit SLE assoziiert sein [84] [85].

Rezidivierendes Fieber ohne infektiologischen Fokus ist die Hauptmanifestation bei periodischen Fiebersyndromen, bei denen das zusätzliche Auftreten von cervikaler Lymphadenopathie, Aphthen, Arthritiden, Myalgien oder abdominellen Beschwerden in der differenzialdiagnostischen Einordnung hilft [86]. Rezidivierendes unklares Fieber kann auch die erste Manifestation einer zyklischen Neutropenie [87] oder einer familiären hämophagozytischen Lymphohistiozytose (FHL) sein [88].

Ekzematöse Hauterkrankungen sind ein wesentliches Zeichen von primären Immundefekten. Hierzu gehören vor allem früh beginnende, oft schwer zu therapierende Ekzeme bis hin zur Erythrodermie mit/ohne Alopezie (z.B. bei OS, IPEX-Syndrom, WAS, HIES, SCID) [89]. In einer retrospektiven Untersuchung von 130 Kindern mit primären Immundefekten fanden sich bei 69% Hautauffälligkeiten, wobei diese bei der Mehrzahl der Kinder (79%) der Diagnose des primären Immundefekts vorausgingen. Als Hautmanifestationen fanden sich Infektionen (46%), eine ekzematöse Dermatitis (22%) und weitere Auffälligkeiten (32%), wie z.B. Vitiligo, Vaskulitis und Teleangiektasien [90].

Lymphoproliferation beschreibt die pathologische Vergrößerung von Milz, Leber und Lymphknoten bzw. die Etablierung von tertiärem lymphatischem Gewebe insbesondere in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Sie ist das wesentliche Leitsymptom bei ALPS, XLP, aber auch APDS, bei aktivierenden STAT3 Mutationen oder und der CTLA4-Defizienz [91] [92] [93] [94] [95] [96]. Bei der FHL ist die Hepatosplenomegalie ein diagnostisches Kriterium [88]. Bei Antikörpermangelsyndromen (CVID, manche HIGM) ist vor allem die Splenomegalie häufig. Des Weiteren findet sich oftmals eine nodulär-lymphoide Hyperplasie im Darm [32]. Chapel et al. (2008) fanden in ihrer CVID-Kohorte von 334 Patienten aus 7 europäischen Zentren bei 54% der Patienten Zeichen einer **Lymphoproliferation** [97]. Auch bei kombinierten Immundefekten kann Lymphoproliferation eine wesentliche Manifestation sein [12], noch bevor eine relevante Infektionsanfälligkeit auftritt.

Die chronische **Darmentzündung** wird zunehmend als Primärmanifestation von angeborenen Immundefekten erkannt. Besonders ein früher Beginn und/oder ein therapieresistenter Verlauf einer chronischen Diarrhoe kann ein wichtiger Hinweis auf einen Immundefekt sein. Die früh beginnende Colitis ist typisch für das IPEX-Syndrom, kann aber auch u.a. bei CGD, NEMO-Defizienz, XIAP-Defizienz, Defekten im IL-10/IL-10-Rezeptor oder kombinierten Immundefekten das entscheidende Leitsymptom sein [82] [92] [98] [99]. Die chronische Darmentzündung ist auch bei Antikörpermangelsyndromen häufig. In einer Untersuchung von 248 CVID-Patienten litten ca. 21% der Patienten unter unterschiedlichen gastrointestinalen Beschwerden, wie z.B. nodulär-lymphoider Hyperplasie, Colitis ulcerosa, Malabsorption oder Infektionen mit *Giardia lamblia*, *Campylobacter*, CMV oder Salmonellen [32].

Bei Säuglingen mit schweren Ekzemen oder chronischer Colitis, bei Patienten mit rezidivierendem Fieber, chronischer benigner Lymphoproliferation, granulomatösen Erkrankungen, Autoimmunzytopenien (v.a. wenn mehrere Zellreihen betroffen sind), Polyautoimmunerkrankungen, granulomatösen Erkrankungen oder unklarem Knochenmarksversagen sollte an Immundefekte gedacht werden – insbesondere, aber nicht nur, wenn diese Leitsymptome mit einer Infektionsanfälligkeit einhergehen.

Für die typischen Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten wurde in der Erstversion der Leitlinie das Akronym „**GARFIELD**“ (**G**ranulome, **A**utoimmunität, **r**ezidivierendes **F**ieber, **u**ngewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, **c**hronische **D**armentzündung) eingeführt. Epidemiologische Studien und Fallbeschreibungen aus den letzten Jahren stützen die in der 1. Auflage gewählten Kriterien, so dass GARFIELD inhaltlich die wesentlichen Manifestationen der Immundysregulation bei primären Immundefekten abzudecken scheint [12] [63] [77] [100]. Die wachsende Erkenntnis, dass Immundysregulation eine Manifestationsmöglichkeit von primären Immundefekten darstellt, zeigt sich auch in der Zunahme der Veröffentlichungen zu diesem Thema insbesondere aus der Perspektive anderer Fachrichtungen [65] [70] [85].

Kernempfehlung 2: Bei Immundysregulation, charakterisiert durch **G**ranulome, **A**utoimmunität, **R**ezidivierendes **F**ieber, ungewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, chronische **D**armentzündung (**GARFIELD**), sollte an einen primären Immundefekt gedacht werden.

Konsens

Tabelle 3: Immundysregulation und maligne Erkrankungen bei primären Immundefekten

Typische klinische Manifestation	Primärer Immundefekt (Beispiele)	Leitsymptome außer Infektionsanfälligkeit (Auswahl)
Ausschließlich Immundysregulation	Autoimmun-Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	Autoimmunität, chronische Lymphoproliferation [91], Lymphome [101]
	Periodische Fiebersyndrome	Fieber, Serositis [102]
	Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL)	Fieber, Lymphoproliferation, Zytopenien, neurologische Störungen [103]
	C1 Inhibitor Mangel	Hereditäres Angioödem [104]
Vorwiegend Immundysregulation + pathologische Infektionsanfälligkeit	Komplementdefekte (C1q/r/s, C2, C4)	SLE ähnliches Krankheitsbild [105]
	Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie (APECED)	Autoimmune Endokrinopathien, mukokutane Candidiasis [59]
	Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-linked (IPEX-Syndrom)	Chronische Darmentzündung, Ekzeme, IgE-Erhöhung, autoimmune Endokrinopathien [59]
	Aktivierende STAT1 Mutationen	Hypothyreoidismus, Aneurysmen [106]
	Aktivierende STAT3 Mutationen	“Early-onset” autoimmune Polyendokrinopathien (z.B. Typ1 Diabetes, Autoimmun-enteropathie, Hypothyreoidismus) [96]
Pathologische Infektionsanfälligkeit + Immundysregulation	Antikörpermangelkrankungen, z.B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom	Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation, Granulome [78]
	Omenn-Syndrom	Neonatale Erythrodermie, Lymphoproliferation [59]
	Atypischer schwerer, kombinierter Immundefekt (leaky SCID)	Ekzeme, Granulome, Autoimmunzytopenie, chronische Darmentzündung [107]
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Ekzeme, Petechien [108]
	Septische Granulomatose (CGD)	Chronische Darmentzündung [109]
	STAT3-defizientes Hyper IgE-Syndrom (HIES), DOCK8-Defizienz	Ekzeme, IgE-Erhöhung [110]. Vasculäre Malformationen bei STAT3-defizientem HIES [111]. Atopie und Allergien bei DOCK8-Defizienz [112]
	Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	chronische Darmentzündung [113]
	XLP-1 (SAP-Defizienz), XLP-2 (XIAP-Defizienz)	XLP-1: HLH, Vaskulitis, Lymphoproliferation; XLP-2: HLH, chronische Darmentzündung [92]
	CTLA4-Defizienz, APDS (activated phosphoinositide 3-kinase δ -Syndrom)	Lymphoproliferation, Autoimmunität, Granulome, chronische Darmentzündung [93] [94] [95]
	PLAID (PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation)	Kälteurtikaria, Autoimmunität, Granulome [114]
Pathologische Infektionsanfälligkeit + maligne Erkrankung	DNA-Reparatur-Defekte (z.B. Ataxia teleangiectasia (AT), Nijmegen-Breakage-(NBS) und Bloom-Syndrom)	Leukämien, Lymphome [115] [116]
	XLP-1 (SAP-Defizienz)	Lymphome [117]
	Antikörpermangelkrankungen (z.B. CVID)	Lymphome [117]
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Lymphome [117]
	GATA2-Defizienz	MDS, AML [118]

5. Weitere Leitsymptome für primäre Immundefekte

Maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome, können die erste klinische Manifestation von Immundefekten sein. Lymphome bei Immundefekten sind oft B-Zell-Lymphome, treten häufig bei jüngeren Kindern auf, zeigen häufiger einen extranodalen Befall, sprechen oft weniger gut auf die Therapie an und zeigen häufiger Rezidive. Oft, aber nicht immer sind die malignen Erkrankungen virusassoziiert (EBV, HPV). Besonders häufig treten **maligne Erkrankungen** bei primären Immundefekten mit Chromosomenbrüchigkeit (z.B. AT, NBS, Bloom-Syndrom, Ligase-IV-Defizienz, Artemis-Defizienz), SAP-Defizienz (XLP-1), ALPS und Knorpel-Haar-Hypoplasie auf [117] [119]. 30-50% der Patienten mit GATA2-Defizienz erkranken an einem MDS oder einer AML [118]. In der CVID-Kohorte von Chapel et al. entwickelten 6% der Patienten eine maligne Erkrankung, wobei es sich in 50% der Fälle um ein Lymphom handelte [97]. Auch bei kombinierten Immundefekten (z.B. WAS, atypischer SCID) treten häufig Lymphome auf [107] [117]. Ektope EBV-assoziierte Weichteiltumoren oder das HHV-8-assoziierte Kaposi-Sarkom können Ausdruck eines primären Immundefekts sein [56] [120]. Die Kenntnis eines zugrundeliegenden Immundefekts kann therapieentscheidend sein (z.B. Chemotherapie mit reduzierter Toxizität bei Chromosomenbrüchigkeit, ggf. frühzeitige Entscheidung zur Stammzelltransplantation) [118].

Syndromale Aspekte wie Dysmorphien (z.B. DiGeorge-Syndrom, HIES), Albinismus (z.B. Chediak-Higashi-Syndrom, Griscelli-Syndrom, Hermansky-Pudlak-Syndrom Typ 2), Mikrozephalie (z.B. NBS, Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel), Kleinwuchs (z.B. Knorpel-Haar-Hypoplasie, Schimke-Syndrom oder im Rahmen eines Wachstumshormon (GH)-Mangels wie z.B. beschrieben bei Shwachman-Diamond-Syndrom oder CVID) [121] oder eine ektodermale Dysplasie (z.B. Anhidrotische Ektodermale Dysplasie mit Immundefekt) können auf einen Immundefekt hinweisen [122]. Weiter zeigt sich zunehmend, dass viele gut definierte syndromale Erkrankungen und weitere chromosomale Aberrationen bisher kaum definierte Immundefekt-Phänotypen aufweisen können [123].

Einige primäre Immundefekte gehen mit deutlichen **neurologischen Auffälligkeiten** einher. Hierzu zählen u.a. die progressive Neurodegeneration des Kleinhirns bei AT und das Auftreten einer chronischen, aseptischen Meningitis bei NOMID (neonatal onset multisystem inflammatory disorder) [124]. Entwicklungsstörung bis hin zur mentalen Retardierung finden sich z.B. bei Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS), Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel, LAD II, β -Aktin-Mangel, ADA-SCID, PNP-SCID. Bei Chediak-Higashi-Syndrom und FHL finden sich häufig entzündlich-neurologische Manifestationen. Diese können auch z.B. bei ADA2-, DOCK8-, STAT3- oder CTLA4-Defizienz auftreten [1] [49] [94] [111]. Typ I-Interferonopathien gehen typischerweise mit einer progressiven Enzephalopathie,

intrazerebralen Verkalkungen und ZNS-Atrophie einher und nicht mit Infektionsanfälligkeit [1].

Zu den Manifestationsmöglichkeiten zählen gelegentlich auch **okuläre Auffälligkeiten** [125]. Teleangiektasien der Konjunktiven und Augenmotilitätsstörungen sind z.B. typisch für eine AT und treten meist ab einem Alter von 3 Jahren auf. Auch das Vorliegen einer CMV-Retinitis kann ein erster Hinweis auf einen primären Immundefekt sein. Die Beachtung von möglichen okulären Komplikationen sollte insbesondere bei der Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten berücksichtigt werden.

Radiologisch kann das **Fehlen eines Thymus** auf einem Röntgenbild oder im Ultraschall im Säuglingsalter Zeichen eines SCID oder eines DiGeorge-Syndroms sein [126] [127]. Auch hier sollte daher differentialdiagnostisch an einen primären Immundefekt gedacht werden.

Ein verspäteter Abfall der **Nabelschnur** (>21 Tage nach Geburt) kann ein Hinweis auf einen Granulozytenfunktionsdefekt (z.B. Leukozytenadhäsionsdefekt, RAC2-Defekt,) oder einen Defekt der Toll-like-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion (z.B. MyD88/IRAK-4-Defekt) sein [128] [129]. Allerdings zeigte eine Studie an 911 Neugeborenen, dass eine Reihe von anderen Faktoren Einfluss auf den verzögerten Nabelschnurabfall nehmen (z.B. Frühgeburtlichkeit, Entbindung per Sectio, postpartale antibiotische Therapie) [130]. Das charakteristischere Symptom für einen Granulozytendefekt ist eher die Omphalitis in Verbindung mit dem verzögerten Abfall der Nabelschnur.

Kernempfehlung 3: Trotz fehlender Infektionsanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen.

starker Konsens

6. Manifestation von primären Immundefekten im Erwachsenenalter

Als angeborene Erkrankungen manifestieren sich die meisten primären Immundefekte bereits im Kindes- oder Jugendalter. Neuere epidemiologische Schätzung deuten jedoch darauf hin, dass bis zu 50% der neu diagnostizierten primären Immundefekte Patienten über 25 Jahre betreffen und die Prävalenz von primären Immundefekten insgesamt im Erwachsenenalter überwiegt [7] [10]. Ursächlich für die hohe Zahl neudiagnostizierter primärer Immundefekte bei Erwachsenen sind zum einen die späte Manifestation ausgewählter, jedoch häufiger Immundefekte sowie die wachsende Erkenntnis, dass auch Erkrankungen mit überwiegender Autoimmunität und ohne Infektionsanfälligkeit ihre Ursache in einem primären Immundefekt haben können. Dennoch sind Erwachsene in den nationalen

Registern häufig unterrepräsentiert [7]. Im Gegensatz hierzu waren 2012 im deutschen PID-NET-Register 55,2% der Patienten Erwachsene [14]. Die dokumentierte Zahl von 1368 Patienten ist jedoch weit von der vermuteten Gesamtprävalenz entfernt, so dass insgesamt von einer großen Zahl nicht erfasster bzw. noch nicht diagnostizierter Patienten auch in Deutschland auszugehen ist. Dies zeigt wie wichtig die Schärfung der Aufmerksamkeit bezüglich möglicher Symptome von primären Immundefekten im Erwachsenenalter ist.

Zu den typischerweise erst im Erwachsenenalter manifesten primären Immundefekten zählen vor allem die Antikörpermangelkrankungen, insbesondere ein CVID, der sich im Median mit ca. 24 Lebensjahren manifestiert [32] [97]. In einer Studie an 2212 CVID-Patienten zeigten jedoch 34% erste Symptome bereits vor dem 10. Lebensjahr [13]. Auch das APECED-Syndrom wird oftmals erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen evident [131].

Darüber hinaus kann eine Reihe von primären Immundefekten, die sich typischerweise schon in der Kindheit zeigen, in Ausnahmefällen auch erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden. Insbesondere, wenn die Mutationen in den betroffenen Genen keine Nullmutationen sind, sondern eine Restfunktion des betroffenen Genprodukts erlauben, kann sich fast jeder primäre Immundefekt spät und oft mit einem atypischen klinischen Bild manifestieren. Häufig berichtete Beispiele sind die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie, die CGD, SCID-Varianten wie z.B. die ADA-Defizienz, ALPS oder XLP [132] [133].

Kernempfehlung 4: Primäre Immundefekte können sich in jedem Lebensalter manifestieren.

Konsens

7. Die Verwendung von Warnzeichen zur Erkennung von primären Immundefekten

1992 wurde von der Jeffrey Modell Foundation (JMF) eine Liste von 10 Warnzeichen für das Vorliegen eines Immundefekts veröffentlicht (s. Anhang). Die JMF berichtete 12 Monate nach Beginn ihrer Kampagne (Physician Education and Patient Awareness Campaign, PEPAC), die u.a. die Veröffentlichung der 10 Warnzeichen und der 4 Stufen zur Diagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt beinhaltete, über eine Verdopplung der diagnostizierten Patienten mit primärem Immundefekt [134]. Die meisten dieser 10 Warnzeichen, die mittlerweile in Warnzeichen für Kinder und Erwachsene unterschieden werden, beschreiben die pathologische Infektionsanfälligkeit der Patienten. Grundlage der 10 Warnzeichen ist eine Expertenmeinung des Medical Advisory Boards der JMF, die keinem formalen Prozess unterworfen war. In verschiedenen Studien der letzten Jahre stellte sich nur ein kleiner Teil der Warnzeichen (z.B. positive Familienanamnese, Gedeihstörung,

intravenöse Antibiotikatherapie), als prädiktiv heraus, wobei insbesondere Patienten mit nicht-klassifizierbarem primärem Immundefekt durch die Warnzeichen nicht ausreichend erkannt werden. Zusammenfassend häufen sich seit der Erstversion der Leitlinie 2011 die Hinweise [64] [135] [136] [137], dass die 10 Warnzeichen nur unzureichend zwischen Patienten mit und ohne primären Immundefekt unterscheiden können.

8. Modifikationen der Warnzeichen

In verschiedenen Ländern wurden Empfehlungen zur Erkennung von primären Immundefekten formuliert [138] [139] [140]. Auf Grundlage der 10 Warnzeichen der JMF wurden vor allem für Kinder verschiedene Ergänzungen und Modifikationen der Warnzeichen vorgeschlagen. Keine dieser Modifikationen geht in ihrem Evidenzgrad über eine Expertenmeinung hinaus. Von britischen Autoren wurden zu den 10 JMF-Warnzeichen als zusätzliche Warnzeichen Autoimmunerkrankungen unklarer Genese, opportunistische Infektionen und Komplikationen nach Lebendimpfungen ergänzt [141]. Die amerikanische Immune Deficiency Foundation (IDF) veröffentlichte 2009 eine Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten, bei der folgende Warnzeichen für primäre Immundefekte aufgestellt wurden: (i) Infektionen, die rezidivieren, persistieren oder durch einen ungewöhnlichen Erreger verursacht sind. (ii) Schwerer, u.U. lebensbedrohlicher Verlauf einer in der Kindheit üblicherweise mild verlaufenden Infektion. (iii) Niedrige oder persistierend hohe Lymphozyten, Neutrophile oder Thrombozyten [142]. Von Prof. Dr. Volker Wahn (Berlin) wurden die 10 JMF-Warnzeichen um die „chronische Graft-versus-Host-Reaktion“ (nach materno-fetalem T-Zell-Transfer) und die „(rezidivierenden) systemischen Infektionen mit atypischen Mykobakterien“ auf 12 Warnzeichen erweitert (www.immundefekt.de, 12 Warnzeichen). Schließlich wurden 2010 durch eine deutsche Expertenrunde PID-Algorithmen erstellt, die u.a. eine Aufstellung von Warnzeichen für Kinder und Erwachsene enthalten. Hierbei wurden als zusätzliche Warnzeichen für Säuglinge das Vorliegen einer persistierenden Dermatitis und der verspätete Abfall der Nabelschnur aufgenommen und für die pathologische Infektionsanfälligkeit, wie bereits erwähnt, das Akronym „**ELVIS**“ (**E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität und **S**umme der Infektionen) geprägt (s. Anhang). Es wurde darauf hingewiesen, dass eine Evaluation auf einen primären Immundefekt indiziert ist, wenn mindestens ein Warnzeichen positiv ist. Insgesamt fehlt eine prospektive Evaluation dieser ergänzenden Warnzeichen, um ihre Wertigkeit zu dokumentieren [22].

Von einigen Autoren wurde die Formulierung von spezifischen Warnzeichen für unterschiedliche Adressaten empfohlen (z.B. Warnzeichen für Neonatologen, Warnzeichen für Dermatologen, Warnzeichen für Gastroenterologen, etc.) [23] [143].

9. Warnzeichen zur Identifizierung von primären Immundefekten im Erwachsenenalter

Im Mai 2007 wurden in Schweden Richtlinien zur Diagnostik und Therapie bei primären Immundefekten von einer Arbeitsgruppe der SLIPI (Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist = Interessengemeinschaft schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte, Mitglieder der Arbeitsgruppe siehe Anhang) aufgestellt [144]. Im Rahmen dieser Richtlinien wurden Warnzeichen zur Erkennung von Immundefekten bei Erwachsenen formuliert. 2008 wurden diese Warnzeichen auf der Tagung der ESID (European Society for Immunodeficiencies) vorgestellt und durch ein Votum als ESID-Warnzeichen angenommen (s. Anhang). Die schwedischen Richtlinien wurden zuletzt 2015 revidiert, wobei die Warnzeichen gegenüber den ESID-Warnzeichen leicht abgeändert wurden (siehe Anhang) [145]. Auch diese Warnzeichen basieren auf Expertenmeinung. In einer prospektiven Erhebung an 3510 Patienten von denen 24 letztlich mit einem primären Immundefekt diagnostiziert wurden, wiesen die ESID-Warnzeichen eine niedrige Sensitivität aber eine hohe Spezifität und negativen prädikativen Wert auf. Bei 1/6 der Patienten war keines der Warnzeichen positiv, da sie keine infektiösen sondern immundysregulatorische Symptome (z.B. gastrointestinale Beschwerden) aufwiesen. Die Autoren folgerten die Notwendigkeit der Einbeziehung von nicht-infektiösen Warnzeichen für Erwachsene [146].

10. Revidierte Warnzeichen für primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen

Für Kinder und Erwachsene wurden bereits in der Erstauflage der Leitlinie revidierte Warnzeichen aufgestellt (siehe Anhang) [147]. Deskriptive Studien und Fallbeschreibungen zu primären Immundefekten der letzten Jahre zeigen, dass die formulierten Warnzeichen die unterschiedlichen Manifestationen von primären Immundefekten abdecken [2] [12] [82] [148]. Eine prospektive Studie an 210 Patienten, die bezüglich eines primären Immundefekts evaluiert wurden, fand für das Vorliegen von nur einem der in der Erstauflage formulierten Warnzeichen [147] eine niedrige Spezifität [149]. Die Autoren schlugen stattdessen basierend auf einer retrospektiven Analyse den Gebrauch einer Kombination von 5 Warnzeichen vor, die bei gleichzeitigem Vorliegen die höchste Sensitivität und Spezifität aufwiesen (Lymphopenie, >7 Otitiden/Jahr, Gedeihstörung, Wachstumsstörung, >1 Pneumonie/Jahr). Diese vorgeschlagenen Warnzeichen decken jedoch nicht primäre Immundefekte mit Immundysregulation ab.

Auf Basis der diskutierten Leitsymptome von primären Immundefekten wurden die Leitlinien-Warnzeichen im Rahmen der Überarbeitung wie folgt revidiert:

Kernempfehlung 5: Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei V.a. primären Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden.		
	Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektionsanfälligkeit „ ELVIS “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, S umme	
2.	Immundysregulation „ GARFIELD “ G ranulome, A utoimmunität, R ezidivierende F ieber, ungewöhnliche E kzeme, L ymphoproliferation, chronische D armentzündung	
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)	
5.	Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie	
6.	Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte	

Konsens

Hervorzuheben ist hier, dass diese AWMF-Warnzeichen dazu dienen sollen, den klinischen Verdacht hinsichtlich des möglichen Vorliegens eines primären Immundefekts zu schärfen, insbesondere wenn für das jeweilige Symptom des Patienten keine anderweitige Ursache gefunden wurde. Daher wird bei den hier formulierten AWMF-Empfehlungen auch explizit darauf verzichtet, eine Zahl von Warnzeichen anzugeben, die mindestens positiv sein muss, um eine weitere Evaluierung auf einen primären Immundefekt zu indizieren.

11. Differenzialdiagnosen zu primären Immundefekten

Die Differenzialdiagnose einer pathologischen Infektionsanfälligkeit geht weit über die primären Immundefekte hinaus und umfasst zahlreiche Störungen der Haut- bzw. Schleimhautbarriere. Das Asthma bronchiale ist z.B. mit einer erhöhten Frequenz von Lungenentzündungen assoziiert [150]. Auch andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Adipositas oder chronische Rauchexposition prädisponieren zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit [151] [152] [153] [154] [155]. Angeborene Erkrankungen mit erhöhter Infektionsanfälligkeit sind die zystische Fibrose [156] und die primäre Ziliendyskinesie (Kartagener-Syndrom) [157].

Ein schwerwiegender erworbener sekundärer Immundefekt ist AIDS verursacht durch eine HIV-Infektion. Darüber hinaus kann auch ein sekundärer Antikörpermangel zu einer pathologischen Infektionsanfälligkeit führen. Er kann z.B. durch chronischen enteralen oder renalen Verlust, Medikamenteneinnahme (z.B. bestimmte Antiepileptika, Antimalaria-Medikamente, Immunsuppressiva oder Chemotherapien) oder maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome und Leukämien entstehen [158]. Patienten mit einer erworbenen oder funktionellen Asplenie zeigen eine besondere Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Erregern [159].

Kernempfehlung 6: Sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen, die mit pathologischer Infektionsanfälligkeit einhergehen, sollen von primären Immundefekten abgegrenzt werden.

Konsens

12. Auffällige Laborbefunde als erstes Zeichen für einen primären Immundefekt

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wurde von verschiedenen Autoren evaluiert [160] [161] [162] [163] [164] [165]. Es ist zu beachten, dass auffällige Laborbefunde, die in anderem Zusammenhang erhoben wurden, klinischen Hinweisen auf einen Immundefekt vorausgehen können, da die klinische Manifestation des Immundefektes oft von einer Erregerexposition abhängt. Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie können Begleiterscheinungen einer einfachen, unkomplizierten viralen Infektion sein, aber auch erster Hinweis auf einen Immundefekt [166] [167]. Der Nachweis eines Antikörpermangels sollte Kontrollen sowie ggf. weitere Untersuchungen nach sich ziehen [168]. Vor allem Säuglinge mit einem schweren kombinierten Immundefekt (SCID), einer schweren kongenitalen Neutropenie (SCN) oder einer Agammaglobulinämie können bei der ersten Infektion lebensbedrohlich erkranken. Bei reproduzierbar auffälligen Laborbefunden sind dann eine sofortige weitere immunologische Abklärung sowie je nach Erkrankung geeignete protektive Maßnahmen (z.B. antibiotische und antimykotische Prophylaxe, Isolation des Patienten, Verzicht auf Lebendimpfungen, Stillverzicht bei CMV-positiver Mutter) erforderlich.

Kernempfehlung 7: Bei reproduzierbar auffälligen Laboruntersuchungen kann trotz fehlender klinischer Hinweise ein primärer Immundefekt vorliegen.

starker Konsens

13. Basisdiagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt

Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wird ein Blutbild mit Differenzierung sowie die Bestimmung der Immunglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE) empfohlen [169] [JMF „4 Stages of

Testing“ 2009] [72]. Im Differenzialblutbild können Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Neutropenie, Monozytopenie oder Thrombzytopenie erster Hinweis auf einen Immundefekt sein und bedürfen weiterer Abklärung. Wichtig ist die Beurteilung der Absolutzahlen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte [170]. Die erniedrigten Werte können auf eine verminderte Produktion (z.B. SCID, SCN, WAS, chronisches Knochenmarksversagen bei kombinierten Immundefekten) oder ein reduziertes Überleben (z.B. ITP, AIHA, AIN oder HLH) hinweisen [122]. Auch eine Eosinophilie kann im Zusammenhang mit Infektionsanfälligkeit oder Immundysregulation ein Hinweis auf einen primären Immundefekt sein (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom) [110]. Schließlich kann auch die morphologische Beurteilung des Blutausstrichs wichtige Hinweise auf einen primären Immundefekt geben (z.B. Howell-Jolly-Körperchen bei Asplenie, Mikrothrombozytopenie bei WAS, Riesengranula bei Chediak-Higashi-Syndrom).

Etwa die Hälfte der Patienten mit einem primären Immundefekt leidet an einer Antikörpermangelkrankung (ESID-Register, www.esid.org). Die Bestimmung der Immunglobulinspiegel ist daher eine wichtige Untersuchung bei Verdacht auf einen primären Immundefekt. Insbesondere im Kindesalter ist die Beachtung der altersspezifischen Normwerte dabei wesentlich. Bis zum 6.-10. Lebensmonat sind diaplazentar übertragene mütterliche IgG-Antikörper nachweisbar, so dass eine zuverlässige Beurteilung der kindlichen IgG-Produktion erst danach möglich ist [171]. Ehemalige Frühgeborene zeigen oft erniedrigte IgG-Level, die darüber hinaus schneller ihren Nadir erreichen [172]. Die IgA-Produktion reift oft erst im Verlauf der ersten Lebensjahre heran, so dass ein IgA-Mangel erst nach dem 4. Lebensjahr sicher diagnostiziert werden kann. Auch erhöhte Immunglobulinspiegel können auf einen Immundefekt hinweisen, insbesondere ein erhöhtes IgE (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom) [110], ein erhöhtes IgM (z.B. bei HIGM, manche Patienten mit NEMO-Defizienz) aber auch ein erhöhtes IgG (z.B. bei ALPS) [173].

Kernempfehlung 8: Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt soll eine Stufendiagnostik erfolgen: Als Basisdiagnostik dient die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Blutbild mit Differenzierung (altersentsprechende Normwerte sind zu beachten).

Konsens

14. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten

2010 wurde mit dem sogenannten *next generation sequencing* (NGS) eine neue Ära der genomischen Diagnostik eingeleitet. Im Vergleich zur klassischen Sanger-Sequenzierung ermöglicht diese Technik eine parallele, rasche und perspektivisch kostengünstigere Analyse zahlreicher Gene und führt aktuell zu einem rapiden Anstieg neuer molekulargenetischer Diagnosen von primären Immundefekten [174] [175] [176] [177] [178] [179] [180] [181] [182].

Die meisten bisher genetisch definierten primären Immundefekte sind monogenetisch. Viele zeigen jedoch eine variable Expressivität und Penetranz [57] [175]. Das bedeutet, dass Patienten mit derselben Mutation sehr unterschiedliche Phänotypen zeigen können. Dies gilt insbesondere für „hypomorphe“ Varianten, bei denen das betroffene Genprodukt nicht fehlt, sondern eine Restfunktion behält [183]. Bei manchen Immundefekten führen Varianten in bestimmten Bereichen eines Gens zu charakteristischen Phänotypen [175], bei den meisten Defekten besteht aber keine konstante Genotyp-Phänotyp Korrelation. Ein weiteres diagnostisches Problem ist, dass ein ähnlicher klinischer Phänotyp auf Mutationen in unterschiedlichen Genen beruhen kann [184] [185]. Bei manchen Immundefekten können auch somatische Mutationen zu einer Erkrankung führen (z.B. ALPS). Hier kann häufig aus Leukozyten-DNA des Blutes keine Diagnose gestellt werden, sondern nur aus angereicherten Zellpopulationen. Auch Rückmutationen in die Wildtypsequenz in bestimmten Zellpopulationen (somatische Reversionen) können zu atypischen Phänotypen beitragen [186]. Schließlich scheinen viele bisher nicht definierte Immundefekte durch multiple Gene beeinflusst zu werden [187] [188] [189] [190].

Neben der klassischen gezielten Sanger-Sequenzierung einzelner Gene werden inzwischen häufig parallele Multi-Genanalysen mittels *next generation sequencing* (NGS) eingesetzt. Hierzu gehört die Genpanel-Diagnostik mit der Analyse einer Gruppe von bekannten krankheitsassoziierten Genen, die Sequenzierung aller Protein-kodierender Gene (*whole exome sequencing*, WES) oder des gesamten Genoms (*whole genome sequencing*, WGS). Bei klaren klinischen und immunologischen Phänotypen ist derzeit die gezielte Sanger-Sequenzierung weiterhin das Verfahren der ersten Wahl, bei unklaren Phänotypen können Multi-Genanalysen schneller zur Diagnose führen. Die Identifizierung von größeren *Deletionen* oder komplexen Mutationen wie Translokationen mittels NGS Verfahren alleine stellt jedoch eine Herausforderung dar [182] [191] und bedarf der Analyse von Copy Number Varianten (CNV) mit adäquater Methodik. Grundsätzlich können durch WES oder WGS auch neue Gendefekte identifiziert werden. Die experimentelle Validierung von Kandidatengenen ist jedoch oft sehr aufwändig, so dass dies in der akuten Diagnostik nur selten weiterhilft. Trotz Einsatz modernster Verfahren kann bei einem relevanten Anteil der Patienten mit Immundefekten heute noch keine Diagnose gestellt werden.

Problem aller genetischen Untersuchungen ist der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen den gefundenen genetischen Varianten (bei erweitertem genetischen Screening mittels WES und WGS oft in mehreren Genen) und der klinischen Erkrankung. Wenn eine bisher nicht eindeutig krankheitsassoziierte Variante vorliegt, muss ihre Bedeutung mittels funktioneller Tests bestätigt werden. Die Interpretation genetischer Daten kann nur in

Zusammenschau von klinischer Präsentation, immunologischen Befunden und sorgfältigem Abgleich mit publizierten Daten erfolgen [188] [191] [192] [193]. Insbesondere WGS und WES erzeugen eine große Menge von genetischer Information über den Patienten und ggf. nahe Angehörige, die nicht zwingend mit dem primären Immundefekt assoziiert sind. Der Umgang mit dieser nicht beabsichtigten Information kann ein ethisches Problem darstellen und sollte im Vorfeld thematisiert werden.

Die Bedeutung einer genomischen Analytik zeigt sich exemplarisch in einer internationalen Studie an 278 Patienten mit phänotypisch heterogenen Immundefekten bei denen mittels WES und CNV in 40% der Fälle eine molekulare Diagnose gestellt wurde. Diese führte bei der Hälfte der Patienten zu einer Diagnoseänderung und bei fast einem Viertel zur Therapieänderung [187]. Ungewöhnliche phänotypische Varianten von bereits bekannten Immundefekten können aufgedeckt werden [175] [177] [194] und zu erwartende Komplikationen können zuverlässiger eingeschätzt werden. So wurden in den letzten Jahren einige Patienten mit der ursprünglichen Diagnose CVID oder chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) molekulargenetisch präziser klassifiziert [176] [180] [181] [195] [196] [197] [198]. Darüber hinaus ermöglicht die genetische Diagnostik die Identifizierung von pathogen-spezifischen Immundefekten [199]. Zu den Vorteilen einer genetisch gesicherten Diagnose zählen u.a. die humangenetische Familienberatung, die nähere Beschreibung von Phenotyp/Genotyp-Assoziationen und die Identifizierung von Patienten für die spezielle Therapien indiziert sind (z.B. hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), Gentherapie, Pharmakotherapie) [44] [187] [200] [201] [202].

Kernempfehlung 9: Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein.

starker Konsens

Kernempfehlung 10: Die genetische Diagnostik von primären Immundefekten soll nach begründeter ärztlicher Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt und nach Durchführung einer genetischen Beratung erfolgen.

starker Konsens

15. Bewertung weiterer immunologischer Untersuchungen

Die Untersuchung der **Impfantikörper** stellt eine aussagekräftige Untersuchung der Funktionsfähigkeit vieler Elemente des Immunsystems dar. Allerdings ist die Interpretation der spezifischen Antikörperkonzentrationen nur in Zusammenschau mit der jeweiligen Immunisierung und dem Alter des Patienten in Kenntnis der spezifischen Ansprechraten auf

das jeweilige Impfantigen möglich. In einer großen amerikanischen Studie wurden Impfantikörperkonzentrationen für Tetanus und Diphtherie bei 18 045 Personen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass jeweils nur 60,5% bzw. 72,3% der Individuen über 6 Jahren schützende Impfantikörper gegen Diphtherie bzw. Tetanus aufwiesen. Obwohl die Impfstoffe i.d.R. kombiniert verabreicht wurden, war bei 37% der Personen mit schützender Tetanusantikörperkonzentration kein Impfschutz gegen Diphtherie nachweisbar. Obgleich Kleinkinder eine vergleichsweise hohe Schutzrate aufwiesen, hatten Jugendliche nur noch in 80% der Fälle ausreichende Antikörperkonzentrationen [203]. Auch nach regelrecht erfolgter Grundimmunisierung muss nicht immer eine schützende Antikörperkonzentration vorhanden sein. So zeigten z.B. nach 4-maliger Kombinationsimpfung gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Hämophilus influenzae Typ b und Hepatitis B (Infanrix hexa®) 85,3% der Kinder im Alter von 4-5 Jahren seroprotektive Anti-HBs-Spiegel, während der Impferfolg nach einer erneuten Boosterung bei 98,6% lag [204]. Einerseits sprechen also nicht alle immunologisch gesunden Personen in der Höhe vergleichbar auf eine Impfung an, andererseits kann auch bei klinisch relevanten Antikörpermangelsyndromen ein partielles Impfansprechen erhalten sein. Die Untersuchung und Interpretation des Impfantikörperprofils unter gezieltem Einsatz von Booster-Impfungen sollte daher als diagnostischer Test in Absprache mit einem in der Immundefektdiagnostik und -therapie erfahrenen Arzt eingesetzt werden.

Auch die Bestimmung der **IgG-Subklassen** gehört zu den Untersuchungen, deren Interpretation Erfahrung und Hintergrundwissen bedarf. Zum einen sind hier in besonderem Maße die altersabhängigen Normwerte zu beachten, da die Subklassen-Synthese (v.a. von IgG2 und IgG4) bei Kindern erst mit dem Alter zunimmt und erst mit dem 4. Lebensjahr ausreift. Zum anderen kann das isolierte Fehlen einzelner Subklassen ohne klinische Relevanz bleiben [205], in manchen Fällen aber in Kombination mit klinischen Symptomen und Impfantikörperkonzentrationen auch wichtige Hinweise auf Immundefekte geben [206] [207].

Die **Lymphozytenphänotypisierung** hat einen wesentlichen diagnostischen Wert in der Klassifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Numerische Veränderungen der Lymphozytenpopulationen geben Hinweise auf den zugrundeliegenden Immundefekt und können wegweisend für die Einleitung weiterführender diagnostischer Maßnahmen (z.B. Mutationsanalyse) sein [208]. Darüber hinaus können sich auch prophylaktische Konsequenzen (z.B. Cotrimoxazol-Prophylaxe bei erniedrigten CD4-Zahlen) aus der Typisierung ableiten. Die korrekte Phänotypisierung erfordert jedoch insbesondere im Kindesalter eine Orientierung an altersentsprechenden Normwerten [209]. Für die

Interpretation der Ergebnisse ist darüber hinaus der klinische Zusammenhang wesentlich. Hierzu ist meist ein großes Hintergrundwissen zu Immundefekten notwendig. Daher sollten Lymphozytentypisierungen bei V.a. einen primären Immundefekt am besten an einem in der Immundefektdiagnostik und -therapie erfahrenem Zentrum durchgeführt oder gemeinsam mit diesem interpretiert werden.

Die **Eiweißelektrophorese** kann zur Diagnose von Paraproteinämie oder Hypoproteinämie eingesetzt werden und somit indirekt auch mögliche Hinweise auf einen primären Immundefekt liefern. Sie kann aber nicht zwischen den verschiedenen Antikörperklassen unterscheiden und bietet somit keinen Vorteil gegenüber der direkten Immunglobulinbestimmung.

Die Bestimmung der **CH50** ist ein Globaltest zur Untersuchung des klassischen Komplementweges [161]. Die Komponenten des alternativen Komplementwegs werden über die Bestimmung der **AP50** untersucht. Aufgrund der Labilität der Komplementfaktoren ist eine rasche Probenverarbeitung notwendig, so dass bei verzögerter Untersuchung häufiger falsch pathologische Werte zu messen sind. Der Anteil der Komplementdefekte unter den primären Immundefekten ist relativ gering [210], so dass diese Tests nicht als Basisuntersuchungen bei Infektionsanfälligkeit empfohlen werden.

Die Algorithmen zur Labordiagnostik bei primären Immundefekten sind komplex und aufgrund ständiger Fortschritte regelmäßiger Änderung unterworfen. Manche Diagnostik ist darüber hinaus technisch kompliziert und die Befundinterpretation erfordert oft eine genaue Kenntnis des klinischen Zusammenhangs, u.a. da viele Infektionen den Immunphänotyp sekundär verändern können. Fehlende Berücksichtigung von präanalytischen Problemen (z.B. große Latenz zwischen Probenabnahme und Analyse) kann insbesondere bei funktionellen Tests zu falsch-positiven/falsch-negativen Ergebnissen führen. Manche Labore bieten bei immunologischen Fragestellungen oftmals eine weiterführende Labordiagnostik an, die sich häufig nicht an den klinischen Befunden des Patienten orientiert. Oft erfolgt auch eine Bewertung der Laborbefunde ohne Berücksichtigung des Alters und der Vorbefunde des Patienten, was zu erheblicher Verunsicherung von Patienten und behandelnden Ärzten führen kann und unnötige Kosten verursacht.

Kernempfehlung 11: Die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik soll in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen.

starker Konsens

16. Primäre Immundefekte, die durch die Basisdiagnostik nicht erfasst werden

Eine Reihe von Immundefekten wird nicht durch diese Basisdiagnostik erfasst (s. Tabelle 3) [122]. Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelkrankungen, viele Defekte der angeborenen Immunität (z.B. Komplementdefekte, IRAK-4 oder NEMO-Defizienz, Neutrophilenfunktionsdefekte, Defekte der IL-12/IFN- γ -Achse) sowie eine Reihe von Immundefekten, bei denen die Immundysregulation im Vordergrund steht (z.B. FHL im symptomfreien Intervall, autoinflammatorische Erkrankungen). Darüber hinaus können bei Erkrankungen, die typischerweise Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik zeigen, Varianten oder atypische Formen vorliegen. So zeigen z.B. SCID-Patienten typischerweise eine Lymphopenie [211], die Lymphozytenzahlen können aber bei Vorliegen einer hypomorphen Mutation in einem SCID-verursachenden Gen, bei materno-fetaler Übertragung von T-Zellen oder bei bestimmten molekularen SCID-Formen (z.B. Ca²⁺-Kanaldefekte, MHC-I-Defekt) normal oder auch erhöht sein.

Tabelle 3: Erfassung von primären Immundefekten durch die Basislabordiagnostik

Immunglobuline und/oder Differenzialblutbild	Primäre Immundefekte (Beispiele)
Auffällig	<ul style="list-style-type: none"> - Die meisten Antikörpermangelkrankungen und schweren, kombinierten Immundefekte - Kongenitale Neutropenien - HIES - HIGM - ALPS - WAS - Die meisten DNA-Reparatur-Defekte
Generell unauffällig	<ul style="list-style-type: none"> - Isolierter IgG-Subklassendefekt - spezifischer Antikörperdefekt mit normalen IgG-Konzentrationen - Erkrankungen mit Immundysregulation, z.B. FHL im symptomfreien Intervall - Defekte der natürlichen Immunität - Autoinflammatorische Syndrome - Komplementdefekte - Einige kombinierte Immundefekte: z.B. CD3γ-Defekt, CD8-Defekt, Ca²⁺-Kanal-Defekte, ZAP-70-Defizienz, MHC-Klasse-I-Defizienz
Möglicherweise unauffällig	<ul style="list-style-type: none"> - Mikrodeletion 22q11 (DiGeorge Syndrom) - SCID mit maternalen T-Zellen - Kombinierte Immundefekte: z.B. MHC-Klasse-II-Defizienz, ITK-Defizienz

Kernempfehlung 12: Es kann trotz normaler Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen. Falls der klinische Verdacht auf einen primären Immundefekt trotz normaler Basisdiagnostik fortbesteht, soll ein in der Immundefektdiagnostik erfahrener Arzt kontaktiert werden.

starker Konsens

17. Ausblick Neugeborenen-Screening für primäre Immundefekte

In den letzten Jahren wurde auf internationaler Ebene von vielen immunologischen Experten die Entwicklung und Implementierung eines Neugeborenen-Screenings (NG-Screening) für SCID gefordert und entsprechende Empfehlungen formuliert [212] [213] [214] [215] [216]. Hierdurch können die Patienten vor der Entwicklung klinischer Symptome identifiziert werden. Die neonatale Diagnosestellung eines SCID führt zu einem signifikant verbesserten Outcome und reduzierter Mortalität der Patienten, insbesondere durch den rechtzeitigen Einsatz von prophylaktischen Maßnahmen (Infektionsschutz) sowie auch durch die Möglichkeit einer frühzeitigen kurativen Therapie mittels HSZT [217] [218] [219]. Darüber hinaus geht eine frühzeitige HSZT auch mit niedrigeren Therapiekosten einher [220] [221].

Technisch basiert das SCID-Neugeborenen-Screening, welches in verschiedenen Staaten der USA bereits seit 2008 durchgeführt wird [222] [223] [<https://www.scid.net>], auf der Analyse von T-cell-receptor excision circles (TRECs) als Korrelat einer funktionierenden T-Zell Entwicklung. Es wurde vorgeschlagen, dies durch Analyse von Immunglobulin K-deleting recombinant excision circles (KRECs) zur gleichzeitigen Diagnose von B-Zell-Defekten auszuweiten [224] [225]. Beide können aus den üblicherweise im NG-Screening verwendeten, getrockneten Filterblutkarten bestimmt werden und erfordern somit keine zusätzliche Blutentnahme. Nicht erfasst werden SCID-Erkrankungen, die mit normalen Zellzahlen und somit normalen TRECs, aber gestörter Zellfunktion einhergehen (z.B. OS, CARD11-Defizienz, ZAP70-Defizienz, MHC II-Defizienz, ORAI-Defizienz, IKK β -Defizienz) [226] [227]. Andererseits können z.B. Frühgeburtlichkeit, Vorliegen einer Trisomie 21, Hydrops, Gastroschisis, oder mütterliche Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten in der Schwangerschaft [5] [225] zu erniedrigten TRECs führen ohne dass eine SCID-Erkrankung vorliegt [228].

Die Zahl an Pilot-Studien zur Implementierung des Neugeborenen SCID-Screening hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen [5] [177] [225] [229] [230]. In den bisher etablierten Programmen in den USA wird derzeit nur nach TRECs gescreent. Der Kosten-Nutzen-Faktor einer zusätzlichen KRECs-Analyse [224] [225] [228] oder einem ADA- und/oder PNP-Metabolite-Screening mittels Tandem-Massenspektrometrie [231] [232] ist noch nicht abschließend geklärt.

In Deutschland wurde 2013 von der API-AG Neugeborenen-Screening ein Projektentwurf für die Etablierung des Neugeborenen-SCID-Screening formuliert, welches dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Prüfung vorgelegt wurde [233]. Die mögliche Einführung eines SCID-Neugeborenen-Screenings wird derzeit vom G-BA geprüft. Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) hat eine AG Neugeborenen-Screening eingerichtet, die als fachlicher Ansprechpartner zur Verfügung steht. Nach Einführung des Screenings soll eine Erweiterung der Leitlinie zu diesem Thema erfolgen.

18. Medizinische Notfälle unter den primären Immundefekten

Wie bereits beschrieben, können sich insbesondere im Neugeborenen- und Säuglingsalter einige primäre Immundefekte mit einer lebensbedrohlichen Infektion manifestieren. Es wurden daher immunologische „Notfallsituationen“ definiert, in denen ein sofortiges Handeln zur schnellen Diagnosestellung und Therapieeinleitung notwendig ist. Zu diesen medizinischen Notfällen zählen insbesondere ein schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), ein primäres Hämophagozytosesyndrom und die schwere kongenitale Neutropenie (SCN).

Kernaussage 13: Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:

- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (V.a. schweren kombinierten Immundefekt)
- persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. primäres Hämophagozytosesyndrom)
- schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/ μ l, V.a. schwere kongenitale Neutropenie)
- schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie)

starker Konsens

Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API Homepage (www.kinderimmunologie.de) und der DGfI Homepage (www.immunologie.de) zu finden.

19. Stellenwert von Zentren mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie

Für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem primären Immundefekt bedarf es einer richtigen Interpretation von immunologischen Befunden, Kenntnis im Einsatz und der klinischen Bewertung einer spezialisierten weiterführenden Diagnostik sowie Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen, die nur in Zentren mit Erfahrung in der Immundefektdiagnostik und -therapie geleistet werden kann. Insbesondere auch die Einleitung spezieller Therapiemaßnahmen (z.B. fundierte Entscheidung zur Stammzelltransplantation, Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika) erfordert Erfahrung und Kenntnis im rasch wachsenden Feld der primären Immundefekte. In Analogie zu anderen seltenen hereditären Erkrankungen, wie z.B. der Hämophilie [234], ist eine Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten in immunologischen Zentren zu empfehlen, um die Morbidität und die Mortalität der Patienten zu senken. Für Patienten mit primärem Immundefekt, für die eine Stammzelltransplantation empfohlen wird, stellte eine Expertengruppe von über 30 Immunologen und Transplantationsmedizinern eine Empfehlung auf [235]. In dieser Veröffentlichung werden insbesondere die Wichtigkeit einer

frühzeitigen Diagnosestellung von primären Immundefekten und die gemeinsame weiterführende Betreuung dieser Patienten durch immunologische Experten hervorgehoben.

Der **Gemeinsame Bundesausschuss** (G-BA) hat zur Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V in der Sitzung vom 18. Dezember 2008 eine Konkretisierung der Diagnostik und Versorgung von Patienten mit schwerwiegenden immunologischen Erkrankungen beschlossen. Für die Behandlung dieser Patienten (Kinder und Erwachsene) wird vom G-BA gefordert: „Die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Behandlungsteams müssen über ausreichende Erfahrung in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden immunologischen Erkrankungen verfügen und regelmäßig an spezifischen Fortbildungsveranstaltungen sowie interdisziplinären Fallkonferenzen teilnehmen.“

Kernempfehlung 14: Bei Diagnose eines primären Immundefekts soll ein in der Immundefektdiagnostik und –behandlung erfahrener Arzt in die Betreuung einbezogen werden.

starker Konsens

20. Offene Fragen und zu erhebende Daten

Aus den identifizierten Daten wird deutlich, dass eine prospektive Studie zur Evaluation der Sensitivität und Spezifität der hier aufgestellten Warnzeichen für primäre Immundefekte (s. Kernempfehlung 5) notwendig ist. Zusätzlich sollte eine prospektive multizentrische Untersuchung zeigen, welcher Anteil der primären Immundefekte durch die empfohlene Basisdiagnostik erfasst wird. Die systematische Erfassung von Patienten mit primären Immundefekten in Registern, wie z.B. dem europäischen Register der ESID (www.esid.org), kann eine nützliche Plattform für die Evaluation der hier formulierten Warnzeichen darstellen. Studien aus anderen Ländern legen nahe, dass die Diagnoserate v.a. durch Fortbildungsmaßnahmen von ärztlichen Kollegen gesteigert werden kann [236]. Eine Evaluation unter Allgemeinärzten in den USA zeigte, dass sich viele Ärzte der existierenden professionellen Leitlinien gar nicht bewusst sind [237]. Dies zeigt die große Bedeutung von Fortbildungsmaßnahmen zu primären Immundefekten insbesondere in der Gruppe der niedergelassenen Kollegen. Die hier veröffentlichte Leitlinie wurde 2012 in verschiedenen deutschen Zeitschriften veröffentlicht, auf Kongressen vorgestellt und auf der Homepage von relevanten Fachgesellschaften verlinkt. Für die Implementierung der überarbeiteten Version werden weitere Vertriebsmöglichkeiten diskutiert werden.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis:

ADA: Adenosindesaminase
AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome
AIN: Autoimmun-Neutropenie
AIHA: Autoimmun-hämolytische Anämie
ALPS: Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom
APDS: Activated PI3K Delta Syndrom
APECED: Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie
AP50: Alternative pathway
AT: Ataxia teleangiectasia
AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.)
BCG: Bacille Calmette Guérin
BTK: Bruton's tyrosine kinase
CARD9: Caspase recruitment domain family member 9
CARD11: Caspase recruitment domain family member 11
CARMIL2: Capping protein regulator and myosin 1 linker 2
CD27: Cluster of differentiation 27 = Oberflächenantigen 27
CD70: Cluster of differentiation 70 = Oberflächenantigen 70
CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CGD: Chronic granulomatous disease = Septische Granulomatose
CH50: Gesamthämolytische Komplementaktivität
CFI: Complement factor I
CID: Combined immune deficiency= kombinierter Immundefekt
CMC: Chronische mukokutane Candidiasis
CMV: Cytomegalovirus = Zytomegalie-Virus
CNV: Copy number variation
CORO1A: Coronin 1A
CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CVID: Common variable immunodeficiency = variables Immundefektsyndrom
DNA: Desoxyribonukleinsäure
DOCK8: Deducator of cytokinesis 8
EBV: Epstein-Barr-Virus
EDA-ID: Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt
ELVIS: Akronym für Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe
ESID: European Society for Immunodeficiencies
FAAP24: Fanconi anemia-associated protein 24
FHL: Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose
GARFIELD: Akronym für Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
GATA2: GATA binding protein 2
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss
GH: Growth hormone
grampos. Erreger: Grampositive Erreger
gramneg. Erreger: Gramnegative Erreger
HHV-8: Humanes Herpesvirus Typ 8
H. influenzae: Hämophilus influenzae
HIES: Hyper-IgE-Syndrom
HIGM: Hyper-IgM-Syndrom
HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HPV: Humanes Papillomavirus
HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation
IDF: Immune Deficiency Foundation
IKK β : I κ B Kinase
IL-10: Interleukin 10
IL-12 und IL12R β 1: Interleukin 12 und Interleukin 12-Rezeptor β 1
IL-17 und IL-17RA: Interleukin 17 und Interleukin 17-Rezeptor
IFN- γ : Interferon-gamma
IgA: Immunglobulin A

IgG: Immunglobulin G
IgE: Immunglobulin E
IgM: Immunglobulin M
ITK: Interleukin-2-Inducible T-cell Kinase
ITP: Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IPEX: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked
IRAK-4: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4
ITP: Immuno-thrombozytopenie
IUIS: International union of immunological societies
JIA: Juvenile idiopathische Arthritis
JMF: Jeffrey Modell Foundation
KRECs: Immunglobulin K-deleting recombinant excision circles
LAD: Leukocyte adhesion deficiency
MAGT1: Magnesium cation transporter protein
MDS: Myelodysplastisches Syndrom
MHC-I-Defizienz: Major histocompatibility complex I Defizienz
MHC-II-Defizienz: Major histocompatibility complex II Defizienz
MMR: Masern, Mumps, Röteln
MyD88: Myeloid differentiation primary response protein
NBS: Nijmegen-Breakage-Syndrom
NEMO: Nuclear factor kappa B (NFκB) essential modifier
NFKB1: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1
NGS: Next-generation sequencing
N. meningitides: Neisseria meningitides
NOMID: Neonatal onset multisystem inflammatory disorder
NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien
OS: Omenn-Syndrom
P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa
PJP: *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie
PEPAC: Physician Education and Patient Awareness Campaign
PID: Primary Immunodeficiency = primärer Immundefekt
PLAID: PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation
PNP: Purin-Nukleosid-Phosphorylase
RAC-2: Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate 2 (Rho Family, Small GTP Binding Protein Rac2)
RAG: Recombination-activating genes
S. aureus: *Staphylococcus aureus*
S. pneumoniae: *Streptococcus pneumoniae*
SAP: SLAM-assoziiertes Protein
SCID: Severe combined immunodeficiency = schwerer kombinierter Immundefekt
SCN: Severe chronic/congenital neutropenia = schwere chronische/angeborene Neutropenie
SLE: Systemischer Lupus erythematodes
SLIPI: Sveriges läkare intresseförening för primär immunbrist = Interessengemeinschaft schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte
STAT1 und STAT3: Signal transducer and activator of transcription 1 bzw. 3
STK4: Serine/Threonine Kinase 4
TBK1: TANK Binding Kinase 1
TLR3: Toll-like receptor 3
TRAF3: TNF receptor-associated factor 3
TRECs: T-cell-receptor excision circles
TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β
UNC93B1: Unc-93 homolog B1
VEO-IBD: very early onset inflammatory bowel disease
WAS: Wiskott-Aldrich-Syndrom
WES: Whole exome sequencing
WGS: Whole genome sequencing
WHIM: Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis
XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein
XLA: X-linked agammaglobulinemia
XLF: XRCC4-like factor
XLP: X-chromosomale lymphoproliferative Erkrankung
ZAP70: Zeta chain of T-cell receptor associated protein kinase 70

Beteiligte Fachgesellschaften, Vereine, Verbände 2. Version von 2017:

Federführung: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Beteiligung: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR), Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH) AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ohne Stimmrecht), Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI) (ohne Stimmrecht), Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL), Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD) und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (dsai).

Moderation der Konsensuskonferenz am 20.01.2017:

PD Dr. Tobias Weberschock^{1,2} (zertifizierter Leitlinienberater der AWMF)

¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt. ²Arbeitsgruppe Evidenzbasierte Medizin Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt

Externe Experten: Das Kapitel „14. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten“ wurde zusätzlich von Herrn Dr. Klaus Schwarz und Herrn Prof. Dr. Kaan Boztug als externe Experten evaluiert.

Finanzielle Unterstützung der Leitlinienentwicklung:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

PROimmun e.V.

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)

**Autoren der Erstauflage AWMF-Leitlinie (S2k) Diagnostik primärer Immundefekte
Stand 12/2011 [147]:**

Autoren: Susan Farmand¹, Ulrich Baumann², Horst von Bernuth³, Michael Borte⁴, Elisabeth Förster-Waldl⁵, Karsten Franke⁶, Pirmin Habermehl⁷, Petra Kapaun⁸, Gerd Klock⁹, Johannes Liese¹⁰, Reinhard Marks¹¹, Rainer Müller¹², Thomas Nebe¹³, Tim Niehues¹⁴, Volker Schuster¹⁵, Klaus Warnatz¹⁶, Torsten Witte¹⁷, Stephan Ehl¹, Ilka Schulze¹ **Koordination der Leitlinie:** Stephan Ehl, Ilka Schulze

¹Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Sektion für Pädiatrische Immunologie und Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg, ²Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, ³Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie, Universitätskinderklinik der Charité, Klinik für Kinderheilkunde mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, ⁴Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie, Klinikum St. Georg gGmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Pädiatrische Rheumatologie, Immunologie und Infektiologie, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig, ⁵AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Ambulanz für Störungen der Immunabwehr, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien, ⁶Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, St. Marien-Krankenhaus Siegen gemGmbH, Kampenstr. 51, 57072 Siegen, ⁷Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, Kinderarztpraxis, Neue Mainzer Str. 76-78, 55129 Mainz-Hechtsheim, ⁸Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Kinderarztpraxis, Hoheluftchaussee 36, 20253 Hamburg, ⁹dsai, Regionalgruppe Frankfurt, Fachbereich Chemie, Fachrichtung Biochemie, Erwin-Schrödinger-Straße, 67663 Kaiserslautern, ¹⁰Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Universitäts-Kinderklinik Würzburg, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, ¹¹Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz und Kompetenzzentrum Leukämien und Präleukämien, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, ¹²Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V., Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für HNO-Heilkunde, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, ¹³Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (IGLD), MVZ Onkologikum Frankfurt, Hämatologisches Speziallabor, Gartenstr. 134, 60596 Frankfurt/Main, ¹⁴Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, HELIOS Klinikum Krefeld, Lutherplatz 40, 47805 Krefeld, ¹⁵Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Liebigstr. 20a, 04103 Leipzig, ¹⁶Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (DGIM) und Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Universitätsklinikum Freiburg, Centrum für Chronische Immundefizienz, Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg, ¹⁷Deutsche Gesellschaft für Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Carl-Neuberg-Str.1, 30625 Hannover

Warnzeichen der Erstauflage:

Kernaussage 4: Warnzeichen können helfen, primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen zu identifizieren:	
Warnzeichen für primäre Immundefekte	
Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektanfälligkeit: „ ELVIS “ Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe
2.	Immundysregulation: „ GARFIELD “ Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
3.	Gedeihstörung Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (z.B. Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektanfälligkeit)
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie

Konsens

IUIS-Klassifikation 2015: Einteilung in Erkrankungsgruppen [1]

1. Immundefekte, die zelluläre und humorale Immunität betreffen
2. Kombinierte Immundefekte mit assoziierten oder syndromalen Erscheinungen
3. Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
4. Erkrankungen mit Immundysregulation
5. Angeborene Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
6. Defekte der intrinsischen oder natürlichen Immunität
7. Autoinflammatorische Erkrankungen
8. Komplementdefekte
9. Phänokopien primärer Immundefekte

Weitere internationale Richtlinien oder diagnostische Algorithmen:

Bonilla et al. 2015 [44] (Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology)

- ⇒ sehr ausführliche Leitlinie, die insgesamt 239 detaillierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von primären Immundefekten enthält.

The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies [238]

Aziz Bousfiha, Leïla Jeddane, Waleed Al-Herz, Fatima Ailal, Jean-Laurent Casanova, Talal Chatila, Mary Ellen Conley, Charlotte Cunningham-Rundles, Amos Etzioni, Jose Luis Franco, H. Bobby Gaspar, Steven M. Holland, Christoph Klein, Shigeaki Nonoyama, Hans D. Ochs, Eric Oksenhendler, Capucine Picard, Jennifer M. Puck, Kathleen E. Sullivan, and Mimi L. K. Tang. *J Clin Immunol.* 2015; 35(8): 727–738.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659854/>

- ⇒ Experten-basierte graphische Darstellung diagnostischer Algorithmen ausgehend von typischen Phänotypen

JMF-Warnzeichen für Kinder und Erwachsene (<http://www.info4pi.org>).

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. **If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.**

- 1** Four or more new ear infections within 1 year.
- 2** Two or more serious sinus infections within 1 year.
- 3** Two or more months on antibiotics with little effect.
- 4** Two or more pneumonias within 1 year.
- 5** Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 6** Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 7** Persistent thrush in mouth or fungal infection on skin.
- 8** Need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 9** Two or more deep-seated infections including septicemia.
- 10** A family history of PI.

10 Warning Signs of Primary Immunodeficiency FOR ADULTS

Primary Immunodeficiency (PI) causes children and adults to have infections that come back frequently or are unusually hard to cure. 1:500 persons are affected by one of the known Primary Immunodeficiencies. **If you or someone you know is affected by two or more of the following Warning Signs, speak to a physician about the possible presence of an underlying Primary Immunodeficiency.**

- 1** Two or more new ear infections within 1 year.
- 2** Two or more new sinus infections within 1 year, in the absence of allergy.
- 3** One pneumonia per year for more than 1 year.
- 4** Chronic diarrhea with weight loss.
- 5** Recurrent viral infections (colds, herpes, warts, condyloma).
- 6** Recurrent need for intravenous antibiotics to clear infections.
- 7** Recurrent, deep abscesses of the skin or internal organs.
- 8** Persistent thrush or fungal infection on skin or elsewhere.
- 9** Infection with normally harmless tuberculosis-like bacteria.
- 10** A family history of PI.

JMF 4 Stages of Testing for PID (Primary Immunodeficiency) (<http://www.info4pi.org>).

4 Stages of Testing for Primary Immunodeficiency

- 1**
 - History and physical examination, height and weight
 - CBC and differential
 - Quantitative Immunoglobulin levels IgG, IgM, IgA (related to age)
- 2**
 - Specific antibody responses (tetanus, diphtheria)
 - Response to pneumococcal vaccine (pre/post) (for ages 3 and up)
 - IgG subclass analysis
- 3**
 - Candida and Tetanus skin tests
 - Lymphocyte surface markers CD3/CD4/CD8/CD19/CD16/CD56
 - Mononuclear lymphocyte proliferation studies (using mitogen and antigen stimulation)
 - Neutrophil oxidation burst (if indicated)
- 4**
 - Complement screening CH50, C3, C4
 - Enzyme measurements (adenosine deaminase, purine nucleoside phosphorylase)
 - Phagocyte studies (surface glycoproteins, mobility, phagocytosis)
 - NK cytotoxicity studies
 - Further complement studies AH50
 - Neo antigen to test antibody production
 - Other surface/cytoplasmic molecules
 - Cytokine receptor studies
 - Family/genetic studies

Aktualisierte SLIPI-Warnzeichen für Erwachsene von 2015 (Original und deutsche Übersetzung) [145]

VARNINGSTECKEN

för primär immunbrist (PID) hos vuxna

Stämmer ett eller flera av följande varningstecken in, bör utredning avseende primär immunbrist övervägas:

1. ≥ 4 antibiotikkrävande luftvägsinfektioner per år under 2-3 år, exempelvis otitis media, sinuit, bronkit eller pneumoni
 2. Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika eller upprepade recidiv
 3. ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelinfektioner
 4. ≥ 2 röntgenverifierade sinuiter eller pneumonier under en period av 3 år
 5. Infektioner med ovanlig lokalisation och/eller orsakade av ovanliga agens
 6. Känd primär immunbristsjukdom i familjen
-

Übersetzung: Warnzeichen für einen primären Immundefekt bei Erwachsenen

Eine Abklärung hinsichtlich eines primären Immundefekts sollte erwogen werden, wenn eins oder mehrere der folgenden Warnzeichen vorhanden sind:

1. Vier oder mehr Atemwegsinfektionen mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie innerhalb eines Jahres über 2-3 Jahre, z.B. Otitis, Sinusitis, Bronchitis oder Pneumonie
2. Schlechter oder ausbleibender Effekt einer antibiotischen Behandlung oder wiederholte Rezidive
3. Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen, z.B. Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis oder Weichteilinfektionen
4. Zwei oder mehr röntgenologisch verifizierte Sinusitiden oder Pneumonien über einen Zeitraum von 3 Jahren
5. Infektionen mit ungewöhnlicher Lokalisation und/oder durch ungewöhnliche Erreger verursacht
6. Bekannter primärer Immundefekt in der Familie

ESID-Warnzeichen (www.esid.org: Originalzitate und deutsche Übersetzung)

The 6 ESID warning signs for ADULT primary immunodeficiency diseases

Die 6 Warnzeichen der ESID für das Vorliegen eines Primären Immundefekts im Erwachsenenalter sind:

1. Four or more infections requiring antibiotics within one year (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonia)

1. Vier oder mehr Infektionen mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie innerhalb eines Jahres (Otitis, Bronchitis, Sinusitis, Pneumonie)

2. Recurring infections or infection requiring prolonged antibiotic therapy

2. Rezidivierende Infektionen oder Infektion mit der Notwendigkeit einer prolongierten antibiotischen Therapie

3. Two or more severe bacterial infections (osteomyelitis, meningitis, septicemia, cellulitis)

3. Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen (Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis, Zellulitis)

4. Two or more radiologically proven pneumonia within 3 years

4. Zwei oder mehr radiologisch gesicherte Pneumonien innerhalb von 3 Jahren

5. Infection with unusual localization or unusual pathogen

5. Infektion an außergewöhnlicher Stelle oder mit ungewöhnlichem Erreger

6. PID in the family

6. Vorliegen eines primären Immundefekts in der Familie

Warnzeichen der PID-Algorithmmen [\[22\]](#)

Warnzeichen Kinder ≥ 1 Jahre: Evaluation indiziert, wenn mindestens eines positiv ist. Eine Kombination mehrerer Warnzeichen macht PID (=primärer Immundefekt) wahrscheinlicher.

1. Pathologische Infektionsanfälligkeit: „ELVIS“
2. Indizierte antibiotische Therapie ohne heilenden Effekt
3. Gedeihstörung (mit/ohne chronische Diarrhoe)
4. Komplikationen nach Lebendimpfung (Impfinfektion)
5. Auffällige Familienanamnese (z.B. Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, unklare Todesfälle)
6. Labor: z.B. Lymphopenie $< 1500 / \mu\text{L}$; Neutropenie $< 500 / \mu\text{L}$, Immunglobuline vermindert (altersabhängige Normwerte!)

Zusätzliche Warnzeichen bei Säuglingen:

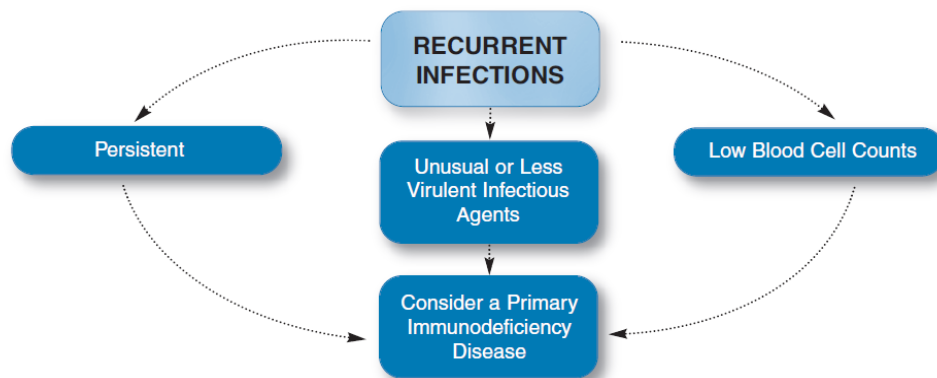
1. Persistierende Dermatitis, insbesondere vor dem 2. Lebensmonat
2. Verspäteter Abfall der Nabelschnur

Pathologische Infektionsanfälligkeit E.L.V.I.S.:

- **Erreger:** Hier weisen vor allem opportunistische Erreger, d.h. Erreger, die auch normale Personen kolonisieren aber bei Immundefekten invasiv werden können, auf einen PID (=primären Immundefekt) hin.
- **Lokalisation:** Monotope Infektionen lassen eher an anatomische Ursachen denken, polytope Infektionen an Abwehrdefekte, die sich systemisch auswirken. Ebenso können untypische Lokalisation für einzelne Erreger (z.B. Hirnabszess durch Aspergillus) Hinweis auf PID (=primären Immundefekt) geben
- **Verlauf:** Ein unerwartet chronischer oder rezidivierender Verlauf einer Infektion, sowie unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie (siehe auch Warnzeichen 2).
- **Intensität:** = Schweregrad. Ungewöhnlich schwer verlaufende Infektionen sollten an einen PID (=primären Immundefekt) denken lassen. Major-Infektionen (wie Pneumonien, Meningitiden etc.) überwiegen meist, aber auch persistierende und über das Maß rezidivierende Minor-Infektionen (wie Otitis media, akute Gastroenteritis) sind verdächtig auf PID (=primären Immundefekt).
- **Summe der Infektionen:** werden von den Betroffenen bzw. Patientenelementen meist als führendes Symptom erwähnt (Hier kann ein Fieberkalender hilfreich sein). Es ist nicht möglich, einen exakten „cut-off“ für „noch normale“ Anzahl und pathologische Häufung anzugeben. Als Annäherungswerte (bei Kleinkindern) können gelten: \geq acht Minorinfektionen pro Jahr, \geq zwei Pneumonien oder schwere Sinusitiden pro Jahr.

Autoren der PID Algorithmen [22]: PD Dr. U. Baumann (Hannover), Prof. Dr. B. Belohradsky (München), Dr. H. v. Bernuth (Berlin), Prof. Dr. W. Friedrich (Ulm), Dr. Dr. R. Linde (Frankfurt), Prof. Dr. T. Niehues (Krefeld), PD Dr. E. Renner (München), Dr. I. Schöndorf (Frankfurt), Dr. I. Schulze (Freiburg), Prof. Dr. V. Wahn (Berlin), PD Dr. K. Warnatz (Freiburg)

IDF Guideline [142]



Suspect a primary immunodeficiency if:

- » There are recurrent infections or there is an unusual or persistent infection
- » A usually mild childhood disease takes a turn for the worse (may become life-threatening)
- » Blood cell counts are low or persistently high

KEY CONCEPTS

SITE OF INFECTIONS	POSSIBLE CAUSE	SCREENING DIAGNOSTIC TESTS
Upper Respiratory Tract	Antibody or Complement Deficiency	Serum immunoglobulin levels, antibody titers to protein and polysaccharide vaccines; isohemagglutinins; CH50
Lower Respiratory Tract	Antibody or Complement Deficiency; T Cell Deficiency; Phagocytic Cell Defect	Serum immunoglobulin levels, antibody titers to protein and polysaccharide vaccines; isohemagglutinins; CH50; WBC with manual differential to count neutrophils, lymphocytes and platelets; Respiratory Burst Assay
Skin, internal organs	Phagocytic Cell Defect	Respiratory Burst Assay/CD11/CD18 Assay
Blood or Central Nervous System (meninges)	Antibody or Complement Deficiency	Serum immunoglobulin levels, antibody titers to protein and polysaccharide vaccines; CH50

Autoren der IDF-Guidelines [142]: Rebecca H. Buckley, MD (Editor), Mark Ballow, MD; Melvin Berger, MD, PhD; R. Michael Blaese, MD; Francisco A. Bonilla, MD, PhD; Mary Ellen Conley, MD; Charlotte Cunningham-Rundles, MD, PhD; Alexandra H. Filipovich, MD; Thomas A. Fleisher, MD; Ramsey Fuleihan, MD; Erwin W. Gelfand, MD; Steven M. Holland, MD; Richard Hong, MD; Richard B. Johnston, Jr, MD; Roger Kobayashi, MD; Howard Lederman, MD, PhD; David Lewis, MD; Harry L. Malech, MD; Bruce Mazer, MD; Stephen Miles, MD; Hans D. Ochs, MD; Jordan Orange, MD, PhD; Jennifer Puck, MD; William T. Shearer, MD, PhD; E. Richard Stiehm, MD; Kathleen Sullivan, MD, PhD; Jerry A. Winkelstein, MD.

Autoren der SLIPI-Richtlinien [144]: Prof. Janne Björkander (Jönköping), Dr. Maria Björkqvist (Örebro), ÖL Nicholas Brodzki (Lund), Prof. Anders Fasth (Göteborg), Prof. Pia Forsberg (Linköping), ÖL Vanda Friman (Göteborg), ÖL Carl Granert (Stockholm), ÖL Günther Göran (Uppsala), Prof. Lennart Hammarström (Stockholm), Dr. Göran Jönsson (Lund), ÖL Peter Lanbeck (Malmö), ÖL Kerstin Löfdahl (Göteborg), ÖL Lars Marthinsen (Halmstad), ÖL Hans Matsols (Falun), ÖL Ann-Margreth Olinder-Nielsen (Jönköping), ÖL Sólveig Óskarsdóttir (Göteborg), Doc Karlis Pauksens (Uppsala), ÖL Per Wågström (Jönköping), ÖL Anders Åhlin (Stockholm)

Literatur (nicht im Literaturverzeichnis)

Gemeinsamer Bundesausschuss, Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V, Konkretisierung der Diagnostik und Versorgung von Patienten mit schwerwiegenden immunologischen Erkrankungen, vom 18. Dezember 2008. www.g-ba.de

Literaturverzeichnis

1. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C *et al*: **Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015**. *J Clin Immunol* 2015, **35**(8):696-726.
2. Al-Tamemi S, Naseem SU, Al-Siyabi N, El-Nour I, Al-Rawas A, Dennison D: **Primary Immunodeficiency Diseases in Oman: 10-Year Experience in a Tertiary Care Hospital**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(8):785-792.
3. Madkaikar M, Mishra A, Desai M, Gupta M, Mhatre S, Ghosh K: **Comprehensive report of primary immunodeficiency disorders from a tertiary care center in India**. *J Clin Immunol* 2013, **33**(3):507-512.
4. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, Watanabe LA, Marinho AK, Castro AP, Pastorino AC *et al*: **Primary immunodeficiency diseases in different age groups: a report on 1,008 cases from a single Brazilian reference center**. *J Clin Immunol* 2013, **33**(4):716-724.
5. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, Baker M, Ballow M, Bartoshesky LE, Bonilla FA *et al*: **Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States**. *JAMA* 2014, **312**(7):729-738.
6. Boyle JM, Buckley RH: **Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States**. *J Clin Immunol* 2007, **27**(5):497-502.
7. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, Abel L: **Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought**. *J Clin Immunol* 2013, **33**(1):1-7.
8. Grimbacher B, Party ERW: **The European Society for Immunodeficiencies (ESID) registry 2014**. *Clin Exp Immunol* 2014, **178** Suppl 1:18-20.
9. Joshi AY, Iyer VN, Hagan JB, St Sauver JL, Boyce TG: **Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: a population-based cohort study**. *Mayo Clin Proc* 2009, **84**(1):16-22.
10. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S: **Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007**. *J Clin Immunol* 2014, **34**(8):954-961.
11. Michos A, Raptaki M, Tantou S, Tzanoudaki M, Spanou K, Liatsis M, Constantinidou N, Paschali E, Varela I, Moraloglou O *et al*: **Primary immunodeficiency diseases: a 30-year patient registry from the referral center for primary immunodeficiencies in Greece**. *J Clin Immunol* 2014, **34**(7):836-843.
12. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanic N, Jazbec J, Kopac P, Debeljak M, Ihan A, Avcin T: **Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency-a Report from the Slovenian National Registry**. *J Clin Immunol* 2016, **36**(8):764-773.
13. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, Schulze I, Kindle G, Kuijpers TW, Dutch WID *et al*: **Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency**. *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**(1):116-126.

14. Gathmann B, Goldacker S, Klima M, Belohradsky BH, Notheis G, Ehl S, Ritterbusch H, Baumann U, Meyer-Bahlburg A, Witte T *et al*: **The German national registry for primary immunodeficiencies (PID)**. *Clin Exp Immunol* 2013, **173**(2):372-380.
15. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG: **Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease**. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015, **11**:27.
16. http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/II-glossar.pdf
17. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T: **Consensus development methods, and their use in clinical guideline development**. *Health Technol Assess* 1998, **2**(3):i-iv, 1-88.
18. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/II-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/II-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html>
19. Monto AS, Sullivan KM: **Acute Respiratory Illness in the Community - Frequency of Illness and the Agents Involved**. *Epidemiol Infect* 1993, **110**(1):145-160.
20. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK: **Day care centers and respiratory health**. *Pediatr* 1999, **103**(4):753-758.
21. Gray PE, Namasivayam M, Ziegler JB: **Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency?** *J Paediatr Child Health* 2012, **48**(3):202-209.
22. Baumann U, Belohradsky B, v. Bernuth H, Friedrich W, Linde R, Niehues T, Renner E, Schöndorf I, Schulze I, Wahn V *et al*: **Primäre Immundefekte - Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung**. In., vol. 1. Auflage. D-28323 Bremen: UNI-MED Verlag AG 2010.
23. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, Porras O, Bezrodnik L, Oleastro M, Sorensen RU *et al*: **Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice**. *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):10-22.
24. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, Chiu CH: **Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs)**. *J Formos Med Assoc* 2011, **110**(12):750-758.
25. Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Galloway A, Cant AJ: **Unsuspected Pneumocystis carinii pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency**. *Arch Dis Child* 2000, **82**(2):144-147.
26. Stark D, Barratt JL, van Hal S, Marriott D, Harkness J, Ellis JT: **Clinical significance of enteric protozoa in the immunosuppressed human population**. *Clinical microbiology reviews* 2009, **22**(4):634-650.
27. Subauste CS: **Primary immunodeficiencies and susceptibility to parasitic infections**. *Parasite immunology* 2006, **28**(11):567-575.
28. Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, Holland SM, Casanova JL: **Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies**. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001, **1**(6):503-511.
29. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases**. *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(1):39-48.
30. Patiroglu T, Unal E, Yikilmaz A, Koker MY, Ozturk MK: **Atypical presentation of chronic granulomatous disease in an adolescent boy with frontal lobe located Aspergillus abscess mimicking intracranial tumor**. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2010, **26**(2):149-154.
31. Muorah M, Hinds R, Verma A, Yu D, Samyn M, Mieli-Vergani G, Hadzic N: **Liver abscesses in children: a single center experience in the developed world**. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2006, **42**(2):201-206.
32. Cunningham-Rundles C, Bodian C: **Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients**. *Clinical immunology* 1999, **92**(1):34-48.

33. Mazza JM, Lin SY: **Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review.** *Int Forum Allergy Rhinol* 2016, **6**(10):1029-1033.
34. Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T, Nunes AA: **A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency.** *Ital J Pediatr* 2013, **39**:54.
35. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D: **Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS).** *Vaccine* 2010, **28**(40):6609-6612.
36. Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, Forbes LR, Demmler-Harrison GJ, Hanson IC, Pearson NM, Noroski LM, Zaki SR, Bellini WJ *et al*: **Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray.** *Clin Exp Immunol* 2014, **178**(3):459-469.
37. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, Ikinogullari A, Reda SM, Gennery A, Thon V *et al*: **BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**(4):1134-1141.
38. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, Stiehm ER, Conley ME: **The X-linked hyper-IgM syndrome - Clinical and immunologic features of 79 patients.** *Medicine* 2003, **82**(6):373-384.
39. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Ishaiean A, Tahaei A, Talaei-Khoei M, Kouhi A, Abdollahzade S *et al*: **Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections.** *American journal of otolaryngology* 2008, **29**(6):385-392.
40. Owayed A, Al-Herz W: **Sinopulmonary Complications in Subjects With Primary Immunodeficiency.** *Respir Care* 2016, **61**(8):1067-1072.
41. Ehlayel MS, Bener A, Laban MA: **Primary immunodeficiency diseases in children: 15 year experience in a tertiary care medical center in Qatar.** *J Clin Immunol* 2013, **33**(2):317-324.
42. Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N: **The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey--two centers study.** *J Clin Immunol* 2013, **33**(1):74-83.
43. Takada H: **Primary immunodeficiency in Japan; epidemiology, diagnosis, and pathogenesis.** *Pediatr Int* 2013, **55**(6):671-674.
44. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, Keller M, Kobrynski LJ, Komarow HD, Mazer B *et al*: **Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **136**(5):1186-1205 e1181-1178.
45. Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S, Rosenzweig SD, Rezaei N: **Bacillus Calmette-Guerin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases.** *J Infect* 2012, **64**(6):543-554.
46. Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM: **GATA2 deficiency.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015, **15**(1):104-109.
47. Colten HR: **Navigating the maze of complement genetics: a guide for clinicians.** *Curr Allergy Asthma Rep* 2002, **2**(5):379-384.
48. Franco-Jarava C, Colobran R, Mestre-Torres J, Vargas V, Pujol-Borrell R, Hernandez-Gonzalez M: **Clinical laboratory standard capillary protein electrophoresis alerted of a low C3 state and lead to the identification of a Factor I deficiency due to a novel homozygous mutation.** *Immunol Lett* 2016, **174**:19-22.
49. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schaffer AA, Sigmund EC, Glocker C, Saghafi S, Pourpak Z, Ceja R, Sassi A *et al*: **The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **136**(2):402-412.

50. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, Yockey L, Darnell DN, Barnhart L, Daub J *et al*: **Common severe infections in chronic granulomatous disease.** *Clin Infect Dis* 2015, **60**(8):1176-1183.
51. Rezaei N, Hedayat M, Aghamohammadi A, Nichols KE: **Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(6):1329-1341 e1322; quiz 1342-1323.
52. Palendira U, Rickinson AB: **Primary immunodeficiencies and the control of Epstein-Barr virus infection.** *Ann N Y Acad Sci* 2015, **1356**:22-44.
53. Abolhassani H, Edwards ES, Ikinciogullari A, Jing H, Borte S, Buggert M, Du L, Matsuda-Lennikov M, Romano R, Caridha R *et al*: **Combined immunodeficiency and Epstein-Barr virus-induced B cell malignancy in humans with inherited CD70 deficiency.** *J Exp Med* 2017, **214**(1):91-106.
54. Daschkey S, Bienemann K, Schuster V, Kreth HW, Linka RM, Honscheid A, Fritz G, Johannes C, Fleckenstein B, Kempkes B *et al*: **Fatal Lymphoproliferative Disease in Two Siblings Lacking Functional FAAP24.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(7):684-692.
55. Dimitriades VR, Devlin V, Pittaluga S, Su HC, Holland SM, Wilson W, Dunleavy K, Shah NN, Freeman AF: **DOCK 8 Deficiency, EBV+ Lymphomatoid Granulomatosis, and Intrafamilial Variation in Presentation.** *Front Pediatr* 2017, **5**:38.
56. Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, Weisser T, Fehlner K, Mautner J, Walz C *et al*: **A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2.** *Nat Commun* 2017, **8**:14209.
57. Boztug H, Hirschmugl T, Holter W, Lakatos K, Kager L, Trapin D, Pickl W, Forster-Waldl E, Boztug K: **NF-kappaB1 Haploinsufficiency Causing Immunodeficiency and EBV-Driven Lymphoproliferation.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(6):533-540.
58. Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, Tezcan I, Dogu F, Sologuren I, Pedraza-Sanchez S, Keser M, Tanir G, Nieuwhof C *et al*: **Clinical features of Candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor beta1 deficiency.** *Clin Infect Dis* 2014, **58**(2):204-213.
59. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR: **Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases.** *Scandinavian journal of immunology* 2010, **71**(5):317-328.
60. Arkwright PD, Gennery AR: **Ten warning signs of primary immunodeficiency: a new paradigm is needed for the 21st century.** *Ann N Y Acad Sci* 2011, **1238**:7-14.
61. Melo KM, Dantas E, De Moraes-Pinto MI, Condino-Neto A, Gonzalez IG, Mallozi MC, Franco JM, Costa-Carvalho BT: **Primary Immunodeficiency May Be Misdiagnosed as Cow's Milk Allergy: Seven Cases Referred to a Tertiary Pediatric Hospital.** *ISRN Pediatr* 2013, **2013**:470286.
62. Schatorje EJ, Gathmann B, van Hout RW, de Vries E, Ped PADc: **The PedPAD study: boys predominate in the hypogammaglobulinaemia registry of the ESID online database.** *Clin Exp Immunol* 2014, **176**(3):387-393.
63. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernandez A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, Espana-Cabrera C, Hernandez-Lopez CA, Yamazaki-Nakashimada MA, Espinosa-Rosales FJ, Espinosa-Padilla SE *et al*: **Clinical Features, Non-Infectious Manifestations and Survival Analysis of 161 Children with Primary Immunodeficiency in Mexico: A Single Center Experience Over two Decades.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(1):56-65.
64. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S: **Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency.** *Pediatr Allergy Immunol* 2011, **22**(7):671-675.
65. Chan SK, Gelfand EW: **Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease.** *Immunol Allergy Clin North Am* 2015, **35**(4):767-778.
66. Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, Sadeghi B, Ghajar A, Afarideh M, Parvaneh N *et al*: **Primary Antibody**

- Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment.** *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015, **25**(6):416-425.
67. AAAAI: <http://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>. 2017.
68. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, Ebisawa M, Sampson HA, Beyer K, Lee BW: **A global survey of changing patterns of food allergy burden in children.** *World Allergy Organ J* 2013, **6**(1):21.
69. Langen U SR, Steppuhn H.: **Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland.** *Bundesgesundheitsbl* 2013, **56**:698-706.
70. Harp J, Coggshall K, Ruben BS, Ramirez-Valle F, He SY, Berger TG: **Cutaneous granulomas in the setting of primary immunodeficiency: a report of four cases and review of the literature.** *Int J Dermatol* 2015, **54**(6):617-625.
71. Park MA, Li JT, Hagan JB, Maddox DE, Abraham RS: **Common variable immunodeficiency: a new look at an old disease.** *Lancet* 2008, **372**(9637):489-502.
72. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E: **Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children.** *Front Pediatr* 2014, **2**:77.
73. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C: **Granulomatous disease in common variable immunodeficiency.** *Clinical immunology* 2009, **133**(2):198-207.
74. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, Berezne A, Nove-Josserand R, Lemoing V, Tetu L *et al*: **Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**(9):1329-1338.
75. Paller AS, Massey RB, Curtis MA, Pelachyck JM, Dombrowski HC, Leickly FE, Swift M: **Cutaneous granulomatous lesions in patients with ataxia-telangiectasia.** *J Pediatr* 1991, **119**(6):917-922.
76. Notarangelo LD: **Combined immunodeficiencies with nonfunctional T lymphocytes.** *Adv Immunol* 2014, **121**:121-190.
77. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A: **Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency.** *Front Immunol* 2015, **6**:185.
78. Cunningham-Rundles C: **Hematologic complications of primary immune deficiencies.** *Blood Rev* 2002, **16**(1):61-64.
79. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, Claudio P, Franco D, Maria Pesce A, Borghese F *et al*: **Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency.** *J Clin Immunol* 2007, **27**(3):308-316.
80. Wang J, Cunningham-Rundles C: **Treatment and outcome of autoimmune hematologic disease in common variable immunodeficiency (CVID).** *Journal of autoimmunity* 2005, **25**(1):57-62.
81. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, Oksenhendler E, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B: **Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency - Analysis of 21 cases and review of the literature.** *Medicine* 2004, **83**(4):254-263.
82. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R: **Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity.** *Front Immunol* 2012, **3**:211.
83. Westerberg LS, Klein C, Snapper SB: **Breakdown of T cell tolerance and autoimmunity in primary immunodeficiency-lessons learned from monogenic disorders in mice and men.** *Curr Opin Immunol* 2008, **20**(6):646-654.
84. Jesus AA, Liphaut BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, Carneiro-Sampaio M: **Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients.** *Lupus* 2011, **20**(12):1275-1284.
85. Dimitriades VR, Sorensen R: **Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases.** *Clin Rheumatol* 2016, **35**(4):843-850.
86. Lierl M: **Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist.** *Allergy* 2007, **62**(12):1349-1358.

87. Dale DC, In: Pagon RA BT, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; , 14]. -JuJ: *GeneReviews* 1993-2002
88. Janka GE: **Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis**. *Eur J Pediatr* 2007, **166**(2):95-109.
89. Sillevius Smitt JH, Kuijpers TW: **Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency**. *Curr Opin Pediatr* 2013, **25**(4):492-497.
90. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R: **Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children**. *Pediatr Dermatol* 2000, **17**(2):91-96.
91. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA: **Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)**. *British journal of haematology* 2010, **148**(2):205-216.
92. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I *et al*: **Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency)**. *Blood* 2011, **117**(5):1522-1529.
93. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Screatton N, Goodlad JR, Farmer G, Steele CL, Leahy TR *et al*: **Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: A large patient cohort study**. *J Allergy Clin Immunol* 2017, **139**(2):597-606 e594.
94. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, Schickel JN, Tran DQ, Stoddard J, Zhang Y *et al*: **Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4**. *Science* 2014, **345**(6204):1623-1627.
95. Schubert D, Bode C, Kenefeck R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, Bulashevskaya A, Petersen BS, Schaffer AA, Gruning BA *et al*: **Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations**. *Nat Med* 2014, **20**(12):1410-1416.
96. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Lango Allen H, De Franco E, McDonald TJ, Rajala H, Ramelius A, Barton J *et al*: **Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease**. *Nat Genet* 2014, **46**(8):812-814.
97. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, Fieschi C, Thon V, Abedi MR, Hammarstrom L: **Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes**. *Blood* 2008, **112**(2):277-286.
98. Guerrerio AL, Frischmeyer-Guerrerio PA, Lederman HM, Oliva-Hemker M: **Recognizing gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases**. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2010, **51**(5):548-555.
99. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, Pfeifer D, Kreipe H, Pfister ED, Baumann U *et al*: **Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy**. *Gastroenterology* 2012, **143**(2):347-355.
100. Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, Cao RM, Zhang H, Chen Y, Chen TX: **Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004-2009)**. *J Clin Immunol* 2011, **31**(3):297-308.
101. Li P, Huang P, Yang Y, Hao M, Peng H, Li F: **Updated Understanding of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)**. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016, **50**(1):55-63.
102. Samuels J, Ozen S: **Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever**. *Current opinion in rheumatology* 2006, **18**(1):108-117.
103. Filipovich AH: **Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders**. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:127-131.

104. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C *et al*: **C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document.** *Clin Exp Immunol* 2015, **180**(3):475-483.
105. Lipsker D, Hauptmann G: **Cutaneous manifestations of complement deficiencies.** *Lupus* 2010, **19**(9):1096-1106.
106. Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, Gkrania-Klotsas E, Kumararatne D, Atkinson TP, Schroeder HW, Jr. *et al*: **The Extended Clinical Phenotype of 26 Patients with Chronic Mucocutaneous Candidiasis due to Gain-of-Function Mutations in STAT1.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(1):73-84.
107. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T *et al*: **Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency.** *Clinical immunology* 2011.
108. Ochs HD, Thrasher AJ: **The Wiskott-Aldrich syndrome.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, **117**(4):725-738; quiz 739.
109. Schappi MG, Klein NJ, Lindley KJ, Rampling D, Smith VV, Goldblatt D, Milla PJ: **The nature of colitis in chronic granulomatous disease.** *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2003, **36**(5):623-631.
110. Schimke LF, Sawalle-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, Rieber N, Cremer R, Maass E, Dopfer R *et al*: **Diagnostic approach to the hyper-IgE syndromes: immunologic and clinical key findings to differentiate hyper-IgE syndromes from atopic dermatitis.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **126**(3):611-617 e611.
111. Chandesris MO, Azarine A, Ong KT, Taleb S, Boutouyrie P, Mousseaux E, Romain M, Bozec E, Laurent S, Boddaert N *et al*: **Frequent and widespread vascular abnormalities in human signal transducer and activator of transcription 3 deficiency.** *Circ Cardiovasc Genet* 2012, **5**(1):25-34.
112. Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, Halm BE, Ballenberger N, Pinarci M, Heinz V, Kreilinger D, Spielberger BD, Schimke-Marques LF *et al*: **Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern.** *Allergy* 2014, **69**(7):943-953.
113. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW: **Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome.** *Clinical immunology* 2009, **132**(1):124-131.
114. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, Subramanian N, Bunney TD, Baxendale RW, Martins MS *et al*: **Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions.** *N Engl J Med* 2012, **366**(4):330-338.
115. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP, van Engelen BG, Gabreels FJ, Smeets DF, van der Burgt I, Chrzanovska KH, Bernatowska E, Krajewska-Walasek M *et al*: **Nijmegen breakage syndrome.** *Arch Dis Child* 2000, **82**(5):400-406.
116. Payne M, Hickson ID: **Genomic instability and cancer: lessons from analysis of Bloom's syndrome.** *Biochemical Society transactions* 2009, **37**(Pt 3):553-559.
117. Shapiro RS: **Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists.** *American journal of hematology* 2011, **86**(1):48-55.
118. van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M: **Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency.** *Eur J Med Genet* 2016, **59**(12):647-653.
119. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A: **Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies.** *Anticancer Res* 2008, **28**(2B):1263-1269.
120. Byun M, Ma CS, Akcay A, Pederghana V, Palendira U, Myoung J, Avery DT, Liu Y, Abhyankar A, Lorenzo L *et al*: **Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood.** *J Exp Med* 2013, **210**(9):1743-1759.

121. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T: **Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012, **77**(4):628-634.
122. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary I, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Hammartrom L *et al*: **Primary immunodeficiencies: 2009 update.** *J Allergy Clin Immunol* 2009, **124**(6):1161-1178.
123. Schatorje E, van der Flier M, Seppanen M, Browning M, Morsheimer M, Henriët S, Neves JF, Vinh DC, Alsina L, Grumach A *et al*: **Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey.** *Orphanet J Rare Dis* 2016, **11**(1):110.
124. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: **Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations.** *J Clin Immunol* 2012, **32**(1):1-24.
125. Hosseinverdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: **Ocular involvement in primary immunodeficiency diseases.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(1):23-38.
126. McWilliams LM, Dell Railey M, Buckley RH: **Positive Family History, Infection, Low Absolute Lymphocyte Count (ALC), and Absent Thymic Shadow: Diagnostic Clues for All Molecular Forms of Severe Combined Immunodeficiency (SCID).** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, **3**(4):585-591.
127. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR: **Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome.** *Scandinavian journal of immunology* 2007, **66**(1):1-7.
128. Hayward AR, Harvey BAM, Leonard J, Greenwood MC, Wood CBS, Soothill JF: **Delayed Separation of the Umbilical-Cord, Widespread Infections, and Defective Neutrophil Mobility.** *Lancet* 1979, **1**(8126):1099-1101.
129. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, Nomura A, Hara T: **Delayed separation of the umbilical cord in two siblings with Interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency: rapid screening by flow cytometer.** *J Pediatr* 2006, **148**(4):546-548.
130. Oudesluysmurphy AM, Eilers GAM, Degroot CJ: **The Time of Separation of the Umbilical-Cord.** *Eur J Pediatr* 1987, **146**(4):387-389.
131. Perheentupa J: **Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy.** *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**(8):2843-2850.
132. Nelson KS, Lewis DB: **Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves.** *Curr Opin Infect Dis* 2010, **23**(4):359-364.
133. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LD, Deacock SJ, Hughes JM, Lechler RI, Webster AD, Sun XM, Webb JC, Soutar AK: **Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency.** *J Immunol* 1994, **153**(5):2331-2339.
134. Modell V: **The impact of physician education and public awareness on early diagnosis of primary immunodeficiencies: Robert A. Good Immunology Symposium.** *Immunologic research* 2007, **38**(1-3):43-47.
135. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, Arkwright PD: **Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases.** *Pediatr* 2011, **127**(5):810-816.
136. Reda SM, Afifi HM, Amine MM: **Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study.** *J Clin Immunol* 2009, **29**(3):343-351.
137. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM: **Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children.** *Allergy Asthma Immunol Res* 2013, **5**(2):88-95.
138. Wood P: **Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients.** *Clin Med* 2009, **9**(6):595-599.

139. Azar AE, Ballas ZK: **Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency.** *Am J Med* 2007, **120**(9):764-768.
140. de Vries E, Driessen G: **Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge.** *Eur J Pediatr* 2011, **170**(2):169-177.
141. Slatter MA, Gennery AR: **Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood.** *Clin Exp Immunol* 2008, **152**(3):389-396.
142. Buckley RH, Ballou M, Berger M, Blaesse RM, Bonilla FA, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Filipovich AH, Fleisher TA, Fuleihan R *et al*: **Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases.** In., second edn: Immune Deficiency Foundation; 2009.
143. O'Sullivan MD, Cant AJ: **The 10 warning signs: a time for a change?** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, **12**(6):588-594.
144. Björkander J, Björkqvist M, Brodzki N, Fasth A, Forsberg P, Friman V, Granert C, Günther G, Hammarström L, Jönsson G *et al*: **Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av primär immunbrist: CVID, IgG-subklassbrist, IgA-brist, XLA, SCID och CGD.** In., Version II edn; 2009.
145. SLIPI: <http://slipi.nu/medicinsk-info/>. 2015.
146. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, Reisli I, Guner SN, Sayar EH, Baloglu I: **How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease?** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016, **116**(2):151-155 e151.
147. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J *et al*: **[Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency].** *Klin Padiatr* 2011, **223**(6):378-385.
148. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, Parvaneh N, Zeiaee V, Mirsaeed-Ghazi B, Chavoushzadeh Z *et al*: **Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry.** *J Clin Immunol* 2014, **34**(4):478-490.
149. Lankisch P, Schiffner J, Ghosh S, Babor F, Borkhardt A, Laws HJ: **The Duesseldorf warning signs for primary immunodeficiency: is it time to change the rules?** *J Clin Immunol* 2015, **35**(3):273-279.
150. Teepe J, Grigoryan L, Verheij TJ: **Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care.** *The European respiratory journal* 2010, **35**(5):1113-1117.
151. Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, Mroz E, Bianchi I: **Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland.** *Public Health* 1998, **112**(3):189-195.
152. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB: **Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions.** *Jama* 2000, **283**(4):499-505.
153. Shah BR, Hux JE: **Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes.** *Diabetes Care* 2003, **26**(2):510-513.
154. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schonheyder HC, Sorensen HT: **Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: A 10-year, population-based study among adults.** *Clinical Infectious Diseases* 2005, **40**(4):628-631.
155. Cheraghi M, Salvi S: **Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children.** *Eur J Pediatr* 2009, **168**(8):897-905.
156. Conese M, Assael BM: **Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients.** *The Pediatric infectious disease journal* 2001, **20**(2):207-213.

157. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, Hariri M, Hogg C, Lucas J, Mitchison HM *et al*: **Primary ciliary dyskinesia: current state of the art.** *Arch Dis Child* 2007, **92**(12):1136-1140.
158. Herriot R, Sewell WA: **Antibody deficiency.** *J Clin Pathol* 2008, **61**(9):994-1000.
159. Schutze GE, Mason EO, Jr., Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, Tan TQ, Bradley JS, Yogev R, Kaplan SL: **Invasive pneumococcal infections in children with asplenia.** *The Pediatric infectious disease journal* 2002, **21**(4):278-282.
160. Oliveira JB, Fleisher TA: **Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies.** *J Allergy Clin Immunol* 2010, **125**(2 Suppl 2):S297-305.
161. Noroski LM, Shearer WT: **Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory.** *Clin Immunol Immunopathol* 1998, **86**(3):237-245.
162. Ballow M: **Approach to the patient with recurrent infections.** *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, **34**(2):129-140.
163. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA: **The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency.** *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001, **87**(5):362-369; quiz 370, 423.
164. Folds JD, Schmitz JL: **24. Clinical and laboratory assessment of immunity.** *J Allergy Clin Immunol* 2003, **111**(2 Suppl):S702-711.
165. Lehman H, Hernandez-Trujillo V, Ballow M: **Diagnosing primary immunodeficiency: a practical approach for the non-immunologist.** *Curr Med Res Opin* 2015, **31**(4):697-706.
166. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C: **Recognizing primary immune deficiency in clinical practice.** *Clin Vaccine Immunol* 2006, **13**(3):329-332.
167. Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, Wang X, Liu QH, Zhao W, Chen TX: **Clinical characteristics and genetic profiles of 44 patients with severe combined immunodeficiency (SCID): report from Shanghai, China (2004-2011).** *J Clin Immunol* 2013, **33**(3):526-539.
168. Furst DE: **Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go?** *Semin Arthritis Rheum* 2009, **39**(1):18-29.
169. de Vries E, Clinical Working Party of the European Society for I: **Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists.** *Clin Exp Immunol* 2006, **145**(2):204-214.
170. Uffelman JA, Engelhar.We, Jolliff CR: **Quantitation of Immunoglobulins in Normal Children.** *Clinica Chimica Acta* 1970, **28**(1):185-&.
171. Feigin R CJ, Demmler G, Kaplan S: **Textbook of pediatric infectious disease.** . In: *Immunological and Phagocytic Responses to Infection.* vol. Volume 1 5th Edition. edn; 2004.
172. Ballow M, Cates KL, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C: **Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections.** *Pediatr Res* 1986, **20**(9):899-904.
173. Seif AE, Manno CS, Sheen C, Grupp SA, Teachey DT: **Identifying autoimmune lymphoproliferative syndrome in children with Evans syndrome: a multi-institutional study.** *Blood* 2010, **115**(11):2142-2145.
174. Moshous D, Martin E, Carpentier W, Lim A, Callebaut I, Canioni D, Hauck F, Majewski J, Schwartzentruber J, Nitschke P *et al*: **Whole-exome sequencing identifies Coronin-1A deficiency in 3 siblings with immunodeficiency and EBV-associated B-cell lymphoproliferation.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(6):1594-1603.
175. Conley ME, Casanova JL: **Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing.** *Curr Opin Immunol* 2014, **30**:17-23.
176. Salzer E, Kansu A, Sic H, Majek P, Ikinciogullari A, Dogu FE, Prengemann NK, Santos-Valente E, Pickl WF, Bilic I *et al*: **Early-onset inflammatory bowel disease**

- and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014, **133**(6):1651-1659 e1612.**
177. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, Hsu LW, Hu MH, Hwu WL: **Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population.** *J Formos Med Assoc* 2015, **114**(1):12-16.
178. Merico D, Roifman M, Braunschweig U, Yuen RK, Alexandrova R, Bates A, Reid B, Nalpathamkalam T, Wang Z, Thiruvahindrapuram B *et al*: **Compound heterozygous mutations in the noncoding RNU4ATAC cause Roifman Syndrome by disrupting minor intron splicing.** *Nat Commun* 2015, **6**:8718.
179. Schepp J, Bulashevskaya A, Mannhardt-Laakmann W, Cao H, Yang F, Seidl M, Kelly S, Hershfield M, Grimbacher B: **Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Causes Antibody Deficiency.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(3):179-186.
180. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, Maffucci P, Pierce KR, Abbott JK, Voelkerding KV *et al*: **Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS.** *N Engl J Med* 2016, **374**(11):1032-1043.
181. Fliegau M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, Winzer S, Bulashevskaya A, Scerri T, Leung E *et al*: **Haploinsufficiency of the NF-kappaB1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency.** *Am J Hum Genet* 2015, **97**(3):389-403.
182. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, Pedergrana V, Moens L, Picard C, Cobat A *et al*: **Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(4):957-969.
183. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, Ravell J, Zhang Y, McElwee J, Nugent D, Coonrod EM, Durtschi JD, Augustine NH *et al*: **Identification of patients with RAG mutations previously diagnosed with common variable immunodeficiency disorders.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(2):119-124.
184. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsuiki N, Asano T, Ohnishi H, Kato Z, Sekinaka Y, Zaha K *et al*: **Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase delta syndrome-like immunodeficiency.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(6):1672-1680 e1610.
185. Moens LN, Falk-Sorqvist E, Asplund AC, Bernatowska E, Smith CI, Nilsson M: **Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach.** *PLoS One* 2014, **9**(12):e114901.
186. Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, Wada T, Gunji M, Toma T, Kato T *et al*: **Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(7):610-614.
187. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, Erichsen HC, Forbes LR, Gu S, Yuan B *et al*: **Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders.** *J Allergy Clin Immunol* 2017, **139**(1):232-245.
188. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, Kanapin A, Lunter G, Fiddy S, Allan C *et al*: **Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders.** *Nat Genet* 2015, **47**(7):717-726.
189. Itan Y, Casanova JL: **Novel primary immunodeficiency candidate genes predicted by the human gene connectome.** *Front Immunol* 2015, **6**:142.
190. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarstrom L: **Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders - Future Directions.** *J Clin Immunol* 2016, **36** Suppl 1:68-75.
191. Woon ST, Ameratunga R: **Comprehensive genetic testing for primary immunodeficiency disorders in a tertiary hospital: 10-year experience in Auckland, New Zealand.** *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016, **12**:65.

192. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghoniaum A, Al-Saud B, Al-Dhekri H, Arnaout R, Al-Muhsen S, Ades N *et al*: **Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **137**(6):1780-1787.
193. Chou J, Ohsumi TK, Geha RS: **Use of whole exome and genome sequencing in the identification of genetic causes of primary immunodeficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012, **12**(6):623-628.
194. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD: **Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs.** *Front Immunol* 2014, **5**:531.
195. Dinwiddie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, Miller NA, Singh V, Zwick DL, Roberts CC *et al*: **Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing.** *Genomics* 2013, **102**(5-6):442-447.
196. Abolhassani H, Sagvand BT, Shokuhfar T, Mirminachi B, Rezaei N, Aghamohammadi A: **A review on guidelines for management and treatment of common variable immunodeficiency.** *Expert Rev Clin Immunol* 2013, **9**(6):561-574; quiz 575.
197. Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, Pauly-Hubbard H, Martinez A, Maurer K, Soong J *et al*: **Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease.** *Gastroenterology* 2015, **149**(6):1415-1424.
198. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F: **Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all?** *J Med Genet* 2016, **53**(9):575-590.
199. McLaren PJ, Fellay J, Telenti A: **European genetic diversity and susceptibility to pathogens.** *Hum Hered* 2013, **76**(3-4):187-193.
200. Ramakrishnan KA, Pengelly RJ, Gao Y, Morgan M, Patel SV, Davies EG, Ennis S, Faust SN, Williams AP: **Precision Molecular Diagnosis Defines Specific Therapy in Combined Immunodeficiency with Megaloblastic Anemia Secondary to MTHFD1 Deficiency.** *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016, **4**(6):1160-1166 e1110.
201. Yu H, Zhang VW, Stray-Pedersen A, Hanson IC, Forbes LR, de la Morena MT, Chinn IK, Gorman E, Mendelsohn NJ, Pozos T *et al*: **Rapid molecular diagnostics of severe primary immunodeficiency determined by using targeted next-generation sequencing.** *J Allergy Clin Immunol* 2016, **138**(4):1142-1151 e1142.
202. Nielsen OH, LaCasse EC: **How genetic testing can lead to targeted management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease.** *Genet Med* 2017, **19**(2):133-143.
203. McQuillan GM, Kruszon-Moran D, Deforest A, Chu SY, Wharton M: **Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States.** *Ann Intern Med* 2002, **136**(9):660-666.
204. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meeren O, Jacquet JM, Schuster V: **Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life.** *BMC Infect Dis* 2010, **10**:9.
205. Ochs HD, Wedgwood RJ: **IgG subclass deficiencies.** *Annu Rev Med* 1987, **38**:325-340.
206. Aucouturier P, Bremard-Oury C, Griscelli C, Berthier M, Preud'homme JL: **Serum IgG subclass deficiency in ataxia-telangiectasia.** *Clin Exp Immunol* 1987, **68**(2):392-396.
207. Stray-Pedersen A, Jonsson T, Heiberg A, Lindman CR, Widing E, Aaberge IS, Borresen-Dale AL, Abrahamsen TG: **The impact of an early truncating founder ATM mutation on immunoglobulins, specific antibodies and lymphocyte populations in ataxia-telangiectasia patients and their parents.** *Clin Exp Immunol* 2004, **137**(1):179-186.

208. Oliveira JB, Notarangelo LD, Fleisher TA: **Applications of flow cytometry for the study of primary immune deficiencies.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008, **8**(6):499-509.
209. Tosato F, Buccioli G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, Plebani M: **Lymphocytes subsets reference values in childhood.** *Cytometry A* 2015, **87**(1):81-85.
210. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, Knerr V, Kindle G: **The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008.** *Clin Exp Immunol* 2009, **157** Suppl 1:3-11.
211. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ: **Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome.** *Arch Dis Child* 1994, **70**(4):260-263.
212. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, Meissner HC, Cooper ER, DeMaria A, Sahai I *et al*: **Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency.** *J Inherit Metab Dis* 2010, **33**(Suppl 2):S273-281.
213. Puck JM: **Neonatal screening for severe combined immunodeficiency.** *Curr Opin Pediatr* 2011, **23**(6):667-673.
214. Borte S, von Döbeln U, Hammarström L: **Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases.** *Curr Opin Hematol* 2013, **20**(1):48-54.
215. Etzioni A: **World Primary Immunodeficiency Week: a call for newborn screening.** *Eur J Immunol* 2014, **44**(4):925-926.
216. Gaspar HB, Hammarström L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S: **The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID).** *J Clin Immunol* 2014, **34**(4):393-397.
217. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, Veys P, Gennery AR, Gaspar HB: **Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening.** *Blood* 2011, **117**(11):3243-3246.
218. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S *et al*: **Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009.** *N Engl J Med* 2014, **371**(5):434-446.
219. de Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, Driessen GJ, Dutch Working Party for I: **Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening.** *Eur J Pediatr* 2015, **174**(9):1183-1188.
220. Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabetrano H, Hoang L, Neven B, Moshous D, Cavazzana M, Blanche S *et al*: **Systematic neonatal screening for severe combined immunodeficiency and severe T-cell lymphopenia: Analysis of cost-effectiveness based on French real field data.** *J Allergy Clin Immunol* 2015, **135**(6):1589-1593.
221. Gardulf A, Winiarski J, Thorin M, Heibert Arnlin M, von Döbeln U, Hammarström L: **Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency-rationale for newborn screening in Sweden.** *J Allergy Clin Immunol* 2016.
222. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, Baker MW: **Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia.** *JAMA* 2009, **302**(22):2465-2470.
223. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, Reddy S, Margolis D, Casper J, Gries M *et al*: **Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011).** *J Clin Immunol* 2012, **32**(1):82-88.
224. Chiarini M, Zanotti C, Serana F, Sottini A, Bertoli D, Caimi L, Imberti L: **T-cell Receptor and K-deleting Recombination Excision Circles in Newborn Screening of T- and B-cell Defects: Review of the Literature and Future Challenges.** *J Public Health Res* 2013, **2**(1):9-16.

225. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterstrom RH, King J, Winiarski J, von Döbeln U, Hammarstrom L: **Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study.** *J Clin Immunol* 2017, **37**(1):51-60.
226. Kuo CY, Chase J, Garcia Lloret M, Stiehm ER, Moore T, Aguilera MJ, Lopez Siles J, Church JA: **Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome.** *J Allergy Clin Immunol* 2013, **131**(6):1693-1695.
227. Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, Van Caesele P, Rockman-Greenberg C, Schroeder ML: **Retrospective TREC testing of newborns with Severe Combined Immunodeficiency and other primary immunodeficiency diseases.** *Mol Genet Metab Rep* 2014, **1**:324-333.
228. Kwan A, Puck JM: **History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency.** *Semin Perinatol* 2015, **39**(3):194-205.
229. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Acquesta AL, Genov IR, Holanda SM, Di Gesu RS, Goulart AL *et al*: **Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil.** *J Pediatr (Rio J)* 2016, **92**(4):374-380.
230. Somech R, Lev A, Simon AJ, Korn D, Garty BZ, Amariglio N, Rechavi G, Almashanu S, Zlotogora J, Etzioni A: **Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study.** *Isr Med Assoc J* 2013, **15**(8):404-409.
231. Azzari C, la Marca G, Resti M: **Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**(6):1394-1399.
232. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Malvagia S, Funghini S, Moriondo M, Valleriani C, Lippi F, Ombrone D *et al*: **Diagnosis of immunodeficiency caused by a purine nucleoside phosphorylase defect by using tandem mass spectrometry on dried blood spots.** *J Allergy Clin Immunol* 2014, **134**(1):155-159.
233. Abert M BS, Wahn V.: **Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenen-Screening auf angeborene Immundefekte.** *Kinder-Immunologische Mitteilungen* 2013, **2**(2):12-18.
234. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM: **The management of hemophilia in elderly patients.** *Clin Interv Aging* 2007, **2**(3):361-368.
235. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, Schultz KR, Buckley RH, Eapen M, Kamani NR, O'Reilly RJ *et al*: **Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs.** *J Allergy Clin Immunol* 2008, **122**(6):1087-1096.
236. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SO, Ventura-Juarez J, Lopez-Valdez JA, Martinez-Medina L, Santillan-Artolozaga A, Cajero-Avelar A, De Luna-Sosa AR, Torres-Bernal LF *et al*: **Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program.** *J Clin Immunol* 2016, **36**(3):173-178.
237. Orange JS, Seeborg FO, Boyle M, Scalchunes C, Hernandez-Trujillo V: **Family Physician Perspectives on Primary Immunodeficiency Diseases.** *Front Med (Lausanne)* 2016, **3**:12.
238. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL *et al*: **The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies.** *J Clin Immunol* 2015, **35**(8):727-738.



AWMF-Register Nr.	112-001	Klasse:	S2k
--------------------------	----------------	----------------	------------

Erstellungsdatum: 10/2017

Überarbeitung von: 2016/2017

Nächste Überprüfung geplant: 2020

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Immunologie u.a.
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

05.08.2020: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 30.10.2022