

AWMF-Register Nr.	189-003	Klasse:	S3
-------------------	---------	---------	----

Leitlinie

„Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts“

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

3. Auflage

Susan Farmand¹, Susanne Aydin¹, Ulrich Baumann², Horst von Bernuth³, Markus Bickel⁴, Kaan Boztug⁵, Franziska Dunst⁶, Maria Faßhauer⁷, Elisabeth Förster-Waldl⁸, Moritz Gröger⁹, Pirmin Habermehl¹⁰, Gabriele Hahn¹¹, Leif Hanitsch¹², Sandra von Hardenberg¹³, Pia Hartmann¹⁴, Fabian Hauck¹⁵, Christian Klemann⁶, Gerd Klock¹⁶, Hannah Kurz¹⁷, Henner Morbach¹⁸, Jennifer Neubert¹⁹, Tim Niehues²⁰, Jana Pachlopnik Schmid²¹, Winfried F. Pickl²², Harald Renz²³, Ulrich Sack²⁴, Catharina Schütz²⁵, Stephanie Thee²⁶, Klaus Warnatz²⁷, Claudia Wehr²⁸, Tobias Welte²⁹, Torsten Witte³⁰, Kirsten Wittke³¹, Stephan Eh³²

¹Sektion Pädiatrische Stammzelltransplantation und Immunologie, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg. ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Pneumologie. ³Klinik für Pädiatrie, Sektion Immunologie und Infektiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin. ⁴Infektiologikum Frankfurt, Frankfurt am Main. ⁵Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Österreich; Klinik für Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Bonn. ⁶Pädiatrische Immunologie, Kinderrheumatologie und -infektiologie, Uniklinik Leipzig. ⁷Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; IDCL (ImmunDefektCentrum Leipzig). ⁸Medizinische Universität Wien, Comprehensive Center for Inflammation and Immunity und Pädiatrische Immunologie, Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde und & Konsulentin Immunologische Tagesklinik mit Biomedizinischem Institut Wien, Österreich. ⁹Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, LMU Klinikum, Universität München. ¹⁰Kinderärztliche Gemeinschaftspraxis Mainz-Hechtsheim. ¹¹Kinderradiologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden. ¹²Institut für Medizinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin. ¹³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik. ¹⁴Department für Klinische Infektiologie, Cellitinnen-Krankenhaus St. Vinzenz, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln. ¹⁵Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr von Haunerschen Kinderspital, LMU Klinikum München. ¹⁶dsai, Regionalgruppe Frankfurt; FB Chemie und Biotechnologie, Hochschule Darmstadt. ¹⁷Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Hamburg. ¹⁸Pädiatrische Entzündungsmedizin, Kinderklinik, Universitätsklinikum Würzburg. ¹⁹Kinder- und Jugendpraxis Neuss. ²⁰Helios Klinikum Krefeld. ²¹Abt. Immunologie, Universitäts-KinderSpital, Zürich und Universität Zürich, Schweiz. ²²Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Institut für Immunologie, Medizinische Universität Wien, Österreich. ²³Institut für Laboratoriumsmedizin, Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, Philipps Universität Marburg, Universitätsklinikum Gießen und Marburg. ²⁴Institut für Klinische Immunologie, Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, ²⁵Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden. ²⁶Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin und Berlin Institute of Health (BIH), Berlin. ²⁷Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg. ²⁸Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Freiburg. ²⁹Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Medizinische Hochschule Hannover. ³⁰Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover. ³¹Institut für Medizinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin. ³²Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg.

Federführende Fachgesellschaft: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API)

Beteiligte Fachgesellschaften/Vereine/Verbände: 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 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 & Durchfluszytometrie e.V. (IGLD), Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (GPOH), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR), Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH), AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), Pädiatrie Schweiz und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (dsai e.V.).

Im Text der Leitlinie wird zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind alle Geschlechter.

Einleitung

Primäre Immundefekte sind angeborene Erkrankungen des Immunsystems, die in der IUIS-Klassifikation von 2024 in 10 Gruppen eingeteilt werden ([1](#)) (s. Anhang, *International Union of Immunological Societies (IUIS) Klassifikation 2024*). Übergeordneten Sammelbegriffe wie beispielsweise **SCID** (=schwerer kombinierter Immundefekt, *severe combined immunodeficiency*), **CID** (=kombinierter Immundefekt, *combined immunodeficiency*), **CVID** (variables Immundefektsyndrom, *common variable immunodeficiency*), **SCN** (= schwere kongenitale Neutropenie, *severe congenital neutropenia*), **HIES** (=Hyper-IgE Syndrom), oder **VEO-IBD** (=sehr früh beginnende inflammatorische Darmerkrankung, *very early onset-inflammatory bowel disease*) sind zwar klinisch hilfreich, um einen Immundefekt initial einzugrenzen, sollten aber möglichst genau auf phänotypischer, funktioneller und genetischer Ebene charakterisiert werden. Dies 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 exakte Daten zu Prävalenzen der mittlerweile 555 verschiedenen (IUIS Klassifikation 2024), meist molekulargenetisch definierten Immundefekten fehlen ([1](#)). Inzidenzen und Prävalenzen zu primären Immundefekten variieren je nach Region und Bevölkerung deutlich. Antikörpermangelerkrankungen dominieren insgesamt als häufigste Form primärer Immundefekte. In Gesellschaften mit hoher Rate an konsanguinen Ehen findet sich jedoch auch eine erhöhte Prävalenz von selteneren, meist autosomal-rezessiv vererbten primären Immundefekten ([2](#), [3](#)). Da es sich in der Regel um retrospektive Untersuchungen an einzelnen Zentren handelt, kann die tatsächliche Häufigkeit letztlich nur geschätzt werden ([4](#)). Verlässlicher sind z.B. Daten aus dem Neugeborenen-Screening (NG-Screening) aus den USA, die zeigen, dass ein schwerer kombinierter Immundefekt (*Severe combined immunodeficiency*, SCID) dort mit einer Inzidenz von 1:58.000 wesentlich häufiger auftritt als bisher angenommen wurde ([5](#)). In Deutschland liegt die errechnete Inzidenz aus dem im August 2019 eingeführten SCID-NG-Screening bei 1:54.000 für einen SCID und bei 1:21.000 für eine angeborene schwere T-Zell-Lymphozytopenie ([6](#)). Aus Daten aus den USA wird die Prävalenz für einen klinisch relevanten Immundefekt zwischen 1:1.200 und 1:2.000 geschätzt ([7](#)). Basierend hierauf folgerten epidemiologische Berechnungen, dass in Europa ca. 600.000 Menschen einen primären Immundefekt aufweisen ([8](#)). 2024 waren im Patientenregister der Europäischen Gesellschaft für Immundefekte (*European Society for Immunodeficiencies*, ESID) ([9](#)) allerdings nur 32.569 Patienten registriert (<https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de/#/> ESID Registry Network Reporting Tool public webpage, Stand 11.11.2024). 2020 waren weltweit 104.614 Patienten in einem Register erfasst, so dass von einer hohen Rate an noch nicht diagnostizierter und/oder nicht erfasster Patienten ausgegangen wird ([10](#)).

Die mittlere Zeitverzögerung vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung lag in einer amerikanischen Studie im Jahr 2009 bei 4,7 Jahren, wobei ein höheres Alter bei Diagnosestellung mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war ([11](#)). Durch zunehmende Aufklärung über primäre Immundefekte zeigt sich in den letzten Jahren in vielen Ländern eine erhöhte Diagnoserate, sowie eine etwas rückläufige Verzögerung zwischen Manifestation und Diagnosestellung ([12](#), [13](#)). 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 ([13-15](#)). Es ist unklar, wie viele Menschen in Deutschland an einem primären Immundefekt leiden. Im 2009 etablierten deutschen PID-Register waren 2017 jedoch nur 2.453 Patienten erfasst ([16](#)). Es fand sich insbesondere für CVID weiterhin eine lange diagnostische Zeitverzögerung von 7 Jahren. Eine ESID-Register Studie an 2.212 CVID-Patienten zeigt, dass das Sterberisiko mit jedem Jahr diagnostischer Verzögerung um 1,7% steigt ([15](#)). Eine frühzeitige Diagnosestellung hingegen ermöglicht eine rechtzeitige Einleitung von adäquaten therapeutischen Maßnahmen und fördert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ([17](#)).

Um die Diagnoserate von Patienten mit primären Immundefekten im Kindes- und Erwachsenenalter im deutschsprachigen Raum 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 die dritte Überarbeitung mit zusätzlicher Erweiterung auf ein S3-Niveau aus dem Jahr 2025 (Langversion). Es wurde darüber hinaus eine praxistaugliche Kurzversion erstellt.

Das Ziel der 3. Auflage dieser Leitlinie ist es, die Diagnoserate im deutschsprachigen Raum 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 aus dem Jahr 2011 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). Es entstand eine konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativer Entwicklergruppe und strukturierter Konsensusfindung (S2k). Bei der Überarbeitung im Jahr 2016/17 wurden die Inhalte der Leitlinie einer aktualisierten systematischen Literaturrecherche ohne Evidenzbewertung unterzogen und neue internationale Leitlinien hinsichtlich ihrer Empfehlungen evaluiert. Für die hier vorliegende, dritte Edition der Leitlinie wurde neben einer Aktualisierung auch eine Erweiterung auf ein S3-Niveau durchgeführt. Entsprechend des Vorgehens für eine S3 Leitlinie wurden sowohl eine systematische Literaturanalyse als auch eine Evidenzbewertung zu den Kernthemen sowie zu den bisherigen Empfehlungen und Kernaussagen der Leitlinie durchgeführt. Die Kernthemen wurden anhand von 5 PICO-Fragen analysiert (PICO: **Patient/Population, Intervention, Comparison, Outcome**).

Als Basis der PICO-Fragen dienten folgende klinische Fragen:

1. **Thema Warnzeichen/Manifestation:** Werden Patienten mit primären Immundefekten durch die in der Leitlinie formulierten Warnzeichen erkannt und ist die Diagnosestellung mit einem klinischen Nutzen für die Patienten verbunden?
2. **Thema Autoinflammation:** Welche diagnostischen Kriterien sind geeignet, um Patienten mit autoinflammatorischen PID zu identifizieren?
3. **Thema Genetik:** Führt eine genetische Diagnostik zu einem klinischen Benefit für Patienten mit Verdacht auf primären Immundefekt?
4. **Thema Neugeborenen-Screening:** Werden durch das Neugeborenen-Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) Patienten mit SCID identifiziert und hat dies einen klinischen Nutzen für die betroffenen Patienten?
5. **Thema Radiologische Diagnostik:** Welche radiologischen Zeichen sind suggestiv für das Vorliegen eines PID?

Für die Konsensuskonferenz wurde den Teilnehmern die systematisch, erarbeitete Literatur zu den PICO-Fragen tabellarisch zur Verfügung gestellt. Die Evidenzbewertung erfolgte entsprechend der *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* (OCEBM) Klassifikation von 2011 (siehe Tabelle 1, deutsche Übersetzung, Original auf S. 43) ([18](#)). Für weitere Details wird auf den Leitlinienreport, die PRISMA-Flowcharts (PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) und die Evidenztabellen verwiesen. In letzteren findet sich eine umfassende Zusammenfassung der eingeschlossenen Literatur, die als Basis der Evidenzbewertung der einzelnen Kernaussagen und Kernempfehlungen dient.

Tabelle 1: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Klassifikation von 2011

Frage	Stufe 1 (Level 1)	Stufe 2 (Level 2)	Stufe 3 (Level 3)	Stufe 4 (Level 4)	Stufe 5 (Level 5)
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Stichprobenbefragungen (oder Volkszählungen)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die eine Anpassung an lokale Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale nicht-zufällige Stichprobe**	Fallserien**	keine Angabe
Ist dieses Diagnose- oder Monitoring-Verfahren genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittsstudien mit konsequent angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittsstudien mit konsequent angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht-konsekutive Studien oder Studien ohne konsequent angewandte Referenzstandards**	Fall-Kontroll-Studien oder "schlechter" oder nicht unabhängiger Referenzstandard**	Mechanismus-basierte Argumentation
Was wird passieren, wenn wir keine Therapie hinzufügen? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Anfangskohorten-Studien	Anfangskohorten-Studien	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserien oder Fallkontrollstudien oder prognostische Kohortenstudien von schlechter Qualität**	keine Angabe
Hilft diese Maßnahme? (Nutzen der Behandlung)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder n=1-Studien	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten-/Folgestudie**	Fallserien, Fall-Kontroll-Studien oder historisch kontrollierte Studien**	Mechanismus-basierte Argumentation
Was sind die HÄUFIGEN Schäden? (Behandlungsschäden)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien, systematische Übersichtsarbeit von eingebetteten Fall-Kontroll-Studien, n=1-Studie mit dem Patienten, zu dem Sie die Fragestellung bearbeiten, oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	Einzelne randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten-/Folgestudie (Überwachung nach der Zulassung), sofern die Zahl der Teilnehmer ausreicht, um einen allgemeinen Schaden auszuschließen. (Bei langfristigen Schäden muss die Dauer der Nachbeobachtung ausreichend sein)**.	Fallserien, Fall-Kontroll- oder historisch kontrollierte Studien**	Mechanismus-basierte Argumentation
Was sind die SELTENEN Schäden? (Behandlungsschäden)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder n=1-Studie	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten-/Folgestudie **	Fallserien, Fall-Kontroll- oder historisch kontrollierte Studien**	Mechanismus-basierte Argumentation
Ist diese (Früherkennungs) Untersuchung sinnvoll (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten-/Folgestudie **	Fallserien, Fall-Kontroll- oder historisch kontrollierte Studien**	Mechanismus-basierte Argumentation

*Die Stufe kann aufgrund der Qualität der Studie, der Ungenauigkeit, der Indirektheit (PICO der Studie stimmt nicht mit den PICO-Fragen überein), der Inkonsistenz zwischen den Studien oder der sehr geringen absoluten Effektgröße herabgestuft werden; die Stufe kann bei einer großen oder sehr großen Effektgröße heraufgestuft werden. **Wie immer ist eine systematische Überprüfung im Allgemeinen besser als eine einzelne Studie.

Für die vorliegende S3-Leitlinie wurden zwei Konsensuskonferenzen mit nominalem Gruppenprozess zur strukturierten Konsensfindung ([19](#), [20](#)) abgehalten (Erste Konferenz: persönlich oder online in Hannover am 01.03.2024; Zweite Konferenz: online am 10.04.2024). Es erfolgte eine unabhängige Moderation durch Frau Dr. Monika Nothacker als Vertreterin der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.) (AWMF). Nach der Zweiten Konferenz wurde den Autoren, die nicht teilnehmen konnten, mittels Delphi-Verfahren eine Abstimmungsmöglichkeit gegeben, sowie Unklarheiten noch einmal in der Autorenrunde diskutiert. Im Anschluss wurde das Manuskript erneut überarbeitet und mehrfach innerhalb der Autorengruppe zirkuliert. Weitere Details zur Erstellung der Leitlinie und dem genauen Ablauf des Konsensusprozesses finden sich im Leitlinienreport.

Die einzelnen Kernaussagen und Kernempfehlungen wurden mit unterschiedlicher Konsensusstärke verabschiedet (Klassifikation der Konsensusstärke siehe Tabelle 2). 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. Zur besseren Lesbarkeit wird im Text durchgehend das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind ausdrücklich alle Geschlechter ohne Einschränkungen.

Tabelle 2: Klassifikation der Konsensusstärke (21)

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 aus 22 unterschiedlichen 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, Immunologen, Infektiologen, Hämatologen, Pneumonologen, Rheumatologen, Labormediziner, HNO-Ärzte, betroffene Patienten. Information für Allgemeinmediziner.

Gültigkeitsdauer der Leitlinie: Maximal 5 Jahre (bis 13.07.2030)

Verantwortlich für die Überarbeitung: Dr. Susan Farmand, Prof. Dr. 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 kaum epidemiologische 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 1993 veröffentlichten, prospektiven Kohortenstudie zur Häufigkeit von Atemwegsinfektionen, die über 11 Jahre und 5363 Personenjahre im Ort Tecumseh im Staat Michigan, USA (22) 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 Studie zeigt, dass die physiologische Infektionsanfälligkeit altersabhängig ist und daher auch die pathologische Infektionsanfälligkeit insbesondere für Kinder und Erwachsene unterschiedlich definiert werden muss. Prospektiv erhobene Daten von in Deutschland lebenden Kindern bis zum 12. Lebensjahr (Gesamt 760 Kinder, jährliche Erhebung zwischen 1990 bis 2002), zeigen eine vergleichbare Abnahme der Häufigkeit von Atemwegsinfektionen mit zunehmendem Alter, allerdings auf etwas niedrigerem Niveau: Hier lag die mittlere Anzahl an Atemwegsinfektionen bei 3,4 pro Jahr im Säuglingsalter, abnehmend auf 1,1 Episoden im Schulalter. Allerdings betrug die zweifache Standardabweichung bis zu 11 Episoden in den ersten beiden Lebensjahren und bis zu 4 Episoden im Schulkindalter (23).

Weitere prospektive, epidemiologische Untersuchungen zur physiologischen Infektionshäufigkeit, die über Atemwegsinfekte hinausgehen, liegen nicht vor. Die zusätzliche Beeinflussung der Infektionshäufigkeit durch zahlreiche weitere Faktoren wie soziale Strukturen, Familiengröße oder Besuch einer Kindertagesstätte (24, 25), aber auch dynamische Veränderungen, wie beispielsweise im Rahmen der Coronaepidemie beobachtet (26), 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“ (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) zusammengefasst (27). Verschiedene Studien und internationale Empfehlungen aus den letzten Jahren stützen inhaltlich diese Definition (25, 28).

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 Cytomegalieviren (CMV), eine Candida-Sepsis, eine chronische oder schwere Darminfektion und/oder Gallenwegsinfektion durch Cryptosporidien oder Mikrosporidien, oder eine disseminierte Infektion durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) (29-34). Auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern wie z.B. Pneumokokken oder Herpes-simplex-Viren können auf einen primären Immundefekt hinweisen (35). Wiederholten Infektionen mit mikrobiologisch verwandten Erregern (z.B. bekapselte Bakterien) kann eine spezifische pathologische Infektionsanfälligkeit zugrunde liegen (36). Schwer verlaufende Virusinfektionen können Ausdruck einer T-Zell Defizienz oder genetischen Störung des Interferonsignalwegs sein (37). Die identifizierten Erreger können bereits einen ersten Hinweis auf den zugrunde liegenden Immundefekt liefern (siehe Tabelle 3).

Die **Lokalisation** der Infektion kann ein Hinweis für eine pathologische Infektionsanfälligkeit sein. Im Allgemeinen lassen *monotope* Infektionen eher an anatomische Ursachen oder lokale Barrierestörung, *polytopic* 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 (38, 39).

Der protrahierte **Verlauf** von Infektionen oder ein unzureichendes Ansprechen auf antibiotische Therapie sind ebenfalls häufig Hinweis auf eine pathologische

Infektionsanfälligkeit ([40](#)). So berichtet z.B. eine systematische Literaturanalyse zur persistierenden, chronischen Rhinosinusitis, dass bei bis zu 50% der Patienten, die auf eine adäquate Therapie nicht ansprachen, letztlich ein primärer Immundefekt vorlag ([41](#)). Zu ungewöhnlichen Verläufen von Infektionserkrankungen gehören auch Infektionskomplikationen durch abgeschwächte Erreger, die nach Lebendimpfungen (z.B. Bacille-Calmette-Guérin (BCG)-Impfung, Masern/Mumps/Röteln (MMR)-, Varizella- oder Rotavirus-Impfung) auftreten können ([42-47](#)).

Schließlich kann der Schweregrad (die **Intensität**) von Infektionserkrankungen Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit sein ([48](#)). 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, sowie oberflächliche Haut- und Weichteilinfektionen (inklusive unkomplizierte Hautabszesse) unterschieden. Major-Infektionen erfordern in der Regel eine intravenöse antibiotische Therapie. Auch wenn das Auftreten von Major-Infektionen bei primären Immundefekten häufig vorkommt, so können auch persistierende oder über das Maß rezidivierende Minor-Infektionen Ausdruck eines primären Immundefekts sein ([49, 50](#)).

Die Anzahl der Infektionen (die **Summe**) wird gerade von den Betroffenen bzw. Patienteneltern oft als führendes Symptom empfunden, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation in einem Beschwerdekalender 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 aber die Angabe von Schwellenwerten, über denen eine pathologische Infektionshäufigkeit vorliegt, nicht verlässlich möglich.

	Kernaussage 1	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Pathologische Infektionsanfälligkeit ist charakterisiert durch Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe (ELVIS) .	
	Kernempfehlung 1	
	Bei Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit (ELVIS) soll auch die Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts initiiert werden.	
	Referenzen: (9 , 30 , 36 , 37 , 41 , 47 , 51-68)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 93%	Konsens

Tabelle 3: 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), <i>Listeria monocytogenes</i> , Salmonellen	Disseminierte mykobakterielle Infektion, Osteomyelitis/Arthritis, Dermatitis, Lymphadenitis, subkutane Abszesse	Mendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD) z.B. IL-12/23-Defekte, Interferon- γ -pathway Defekte; SCID; NEMO-Defekt; Anti-Interferon- γ -Antikörper; STAT1 LOF, STAT3 GOF, chronische Granulomatose (CGD), ROR γ T-Defizienz (hier v.a. Mykobakterien/BCG)	(29, 69, 75)
NTM, HPV, Pilzinfektionen	Disseminierte NTM-Infektion, Warzen, Pilzinfektionen + Monozytopenie (MonoMac Syndrom)	GATA2-Defizienz	(76)
Häufige Infektionen mit bekapselten Erregern z.B. <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Pneumonie, Otitis, Sinusitis, Meningitis	Antikörpermangelerkrankungen Komplementdefekte (C2-C3), (Komplement)faktor-I (CFI)-Mangel	(77, 78)
Wiederkehrende <i>Neisseria spp.</i> Infektionen	Meningitis	Terminale Komplementdefekte (C5-C9), (Komplement)faktor D-Mangel, Properdin-Mangel	(77, 79)
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, insbesondere ohne Ausbildung einer adäquaten Entzündungsreaktion	IRAK-4-Defizienz, MyD88-Defizienz	(71, 80)
Häufige oder schwere <i>S. aureus</i> Infektionen	z.B. rezidivierende <i>S. aureus</i> Hautinfektionen, Pneumonie, Abszesse	STAT3 LOF HIES, Neutrophilendefekte, DOCK8-Defizienz, ZNF341-Defizienz, IL6ST-Defizienz, IL6R-Defizienz	(81-84)
<i>Aspergillus spp.</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Serratia marescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Nocardia spec.</i>	Pneumonie, Sepsis, Lymphadenitis. <i>S. aureus</i> : v.a. Abszesse oder Lymphadenitis	Defekte der Neutrophilenfunktion insbesondere CGD	(29, 67, 82)
<i>Nocardia spec.</i>	Pneumonie: V.a. CGD, zerebrale Nocardiosis: IL-12 Defekte	CGD, IL-12/23 Defekte, Anti-GM-CSF Antikörper, SCID, CD4+ T-Zellymphopenie, CVID	(67)
CMV	Symptomatische, v.a. nicht-konnatale CMV-Infektion z.B. Hepatitis, Darminfektion	Kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte, ZNFX1-Defizienz, NOS2-Defizienz	(1, 29, 37)
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, CD137/CD137L-, RASGRP1-, CD16a-Defizienz, NFKB1-Haploinsuffizienz	(85-92)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonie (PJP)	Kombinierte Immundefekte, schwere T-Zell-Defekte	(29)
HPV, Molluscum contagiosum	Warzen, Condylomata	WHIM-, DOCK8-, MAGT1-, STK4-, GATA2-, ZAP70-Defizienz, CARD11LOF	(1, 85, 86)
Enterovirus (z.B. Echo-, Coxsackie-, Poliovirus)	Chronische Enterovirus Meningoenzephalitis	BTK-Defizienz (XLA), CVID, Good Syndrom	(85)
Schwer verlaufende Virusinfektionen	Generalisiert Anfälligkeit für Virusinfektionen oder selektiv z.B. nur Influenza	Generalisiert: Störungen des Typ I und III IFN Signalwegs (IFNAR Defizienz, STAT1 LOF, STAT2 LOF), ZNFX1-Defizienz; Nur Influenza: IRF7-, IRF9-Defizienz.	(1)
Candida	Rekurrende systemische bzw. chronisch mukokutane Candidiasis (CMC)	Systemische Candidiasis: CARD9-Defizienz (v.a. ZNS), Neutrophilendefekte, STAT1 GOF; CMC: (S)CID, STAT3 LOF HIES, STAT1 GOF, AIRE LOF, ACT1-, IL-12R β 1-, IL-17- und IL-17RA Defizienz, ROR γ T-, ZNF341-Defizienz	(1, 75, 93, 94)
Klinische Erkrankungen nach MMRV-Impfung (=abgeschwächte Lebendimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln, Varicellen)	Impfmasern, Impfvarizellen, Enzephalitis, Rötelngranulome	T-Zelldefekte (nicht zwingend im NG-Screening auffällig, daher Patient nach dem 1. Lebensjahr geimpft), Ataxia Teleangiectatica (AT), Störungen des Typ I und III IFN Signalwegs (IFNAR-, Tyk2-Defizienz, STAT1 LOF, STAT2 LOF), Zytotoxizitäts-Defekte (v.a. Griscelli-Syndrom)	(95-97)

Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für weitere Defekte oder Manifestationen wird auf die Primärliteratur verwiesen.

3. Störung der Immunregulation als Leitsymptom von primären Immundefekten

Das Immunsystem ist ein komplex reguliertes, hochaktives System, das die Abwehr von Erregern und die Beseitigung von malignen Zellen gewährleisten muss, ohne die Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen und harmlosen Fremdantigenen zu gefährden.

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 wiederkehrendes 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 5) ([98](#)). Während bei pathologischer Infektionsanfälligkeit häufiger an einen angeborenen Immundefekt gedacht wird, werden Patienten mit Leitsymptomen einer Immundysregulation viel zu selten auf einen Immundefekt hin untersucht ([99](#)). Fehldiagnosen wie z.B. Kuhmilchallergie bei Säuglingen mit gastrointestinalen Symptomen und Ekzem ([100](#)) und eine deutlich längere diagnostische Latenz sind mögliche Folgen ([101](#), [102](#)).

Bei einigen primären Immundefekten finden sich relativ häufig **atopische Erkrankungen** oder schwere **Allergien** (u.a. bei DOCK8-Defizienz, WAS, IPEX-Syndrom, DiGeorge Syndrom, Antikörpermangelerkrankungen, CVID) ([14](#), [81](#), [103-108](#)). Da Allergien jedoch auch in der Allgemeinbevölkerung, insbesondere im Kindesalter, sehr häufig sind ([109-111](#)), sollten sie dann als Warnzeichen für einen Immundefekt aufgefasst werden, wenn sie im Zusammenhang mit anderen für Immundefekte typischen Manifestationen auftreten, bei besonders frühem Beginn, besonderer Schwere oder Therapieresistenz.

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

Für die typischen Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten wurde in der Erstversion der Leitlinie das Akronym „**GARFIELD**“ (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung) eingeführt.

Nicht-nekrotisierende, kleinherdige, epitheloidzellige **Granulome** („*sarcoid-like lesions*“) können die erste Manifestation eines Immundefekts sein ([112](#)). Sie treten vor allem in der Lunge, in lymphatischen Geweben, im Darm und in der Haut auf ([113](#), [114](#)). Eine Assoziation mit Erregern (z.B. NTM, Röteln-Impfivirus) 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 ([15](#), [115](#)). Besonders häufig finden sich Granulome bei

Patienten, die neben dem Antikörpermangel auch einen T-Zell-Defekt aufweisen (kombinierte Immundefekte) ([116](#)). Sie können auch ein Leitsymptom bei SCID-Varianten (v.a. RAG-Defekt) und anderen kombinierten Immundefekten einschließlich radiosensitiven Immundefekten (z.B. AT, NBS) sein ([117-119](#)). Röteln Impfvirus-induzierte Granulome treten auch gehäuft bei Patienten mit Zytotoxizitätsdefekten auf (insbesondere Griscelli-Syndrom Typ 2, manche FHL) ([95](#)).

Autoimmunität ist eine häufige Manifestation bei primären Immundefekten ([120](#), [121](#)). 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 ([122-126](#)). Weitere Autoimmunmanifestationen bei Immundefekten können durch Autoantikörper, aber auch durch T-Zellen vermittelt sein und umfassen u.a. Gewebsentzündung wie eine Arthritis, Vaskulitis, Glomerulonephritis, Hepatitis, Zöliakie-ähnliche Enteropathie, Alopecia, Vitiligo, Diabetes mellitus Typ 1, Morbus Addison oder Hypoparathyreoidismus ([64](#), [127](#), [128](#)). Komplementdefekte, partielle/selektive Antikörpermangeldefekte, CVID und septische Granulomatose (CGD) (insbesondere bei Trägerinnen), aber auch Typ-I-Interferonopathien können mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) assoziiert sein ([129](#), [130](#)). Früh beginnende (Poly)autoimmunität kann ein Leitsymptom verschiedener genetisch definierter Immundefekte sein (u.a. SOCS1-Defizienz, STAT3 GOF, AIRE LOF, LRBA-Defizienz, CTLA4-Defizienz) ([68](#), [74](#), [131](#), [132](#)).

Rezidivierendes Fieber ohne infektiologischen Fokus ist die Hauptmanifestation bei den sogenannten angeborenen Fiebersyndromen. Zu diesen zählen z.B. das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), das Hyper-IgD-Syndrom (HIDS), Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome (CAPS), oder das TNF-Rezeptor-assoziierte periodisches Syndrom (TRAPS). Die Fieberdauer und Periodizität, aber auch das zusätzliche schubweise Auftreten von cervikaler Lymphadenopathie, Aphthen, Arthritiden, Myalgien, abdominellen Beschwerden oder Hautveränderungen kann hier in der differenzialdiagnostischen Einordnung helfen ([133](#), [134](#)). Auch andere autoinflammatorische Erkrankungen wie z.B. manche Typ-I Interferonopathien (u.a. CANDLE-Syndrom (*Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*, SAVI (*STING-associated vasculopathy of infancy*)), manche Aicardi-Goutières Syndrome (AGS)) ([135](#)), sowie Erkrankungen mit aberranter NF-κB und/oder TNF-α Aktivität (z.B. HA20, DADA2-Defizienz) können neben anderen Symptomen auch durch nicht-infektiös bedingte Fieberepisoden auffallen ([136](#)). Rezidivierendes Fieber kann darüber hinaus die erste Manifestation einer zyklischen Neutropenie sein ([137](#)). Persistierendes Fieber

kann ein erster Hinweis auf eine familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL) sein. Hierbei handelt es sich um eine schwere systemische Erkrankung, bei der neben dem Fieber auch weitere Symptome einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) vorliegen ([138](#)).

Ekzematöse Hauterkrankungen sind ein wesentliches Zeichen von primären Immundefekten ([139](#)). 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) ([140](#), [141](#)). 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 ([142](#)). In den letzten Jahren wurde auf internationaler Ebene vorgeschlagen, monogenetische Immundefekte, die sich typischerweise mit **schweren atopischen Phänotypen** manifestieren als primär atopische Erkrankungen einzuteilen, wobei bisher keine einheitliche Systematik vorhanden ist ([108](#), [143-146](#)). Die meisten dieser Defekte weisen, neben weiteren Symptomen, auch Hautveränderungen auf. Typische Beispiele sind u.a. Defekte mit gestörter Hautbarriere (z.B. Netherton Syndrom, CARD14 GOF, Filaggrin Defizienz), Defekte mit Funktionsverlust der regulatorischen T-Zellen (z.B. IPEX), Immundefekte mit defektem T-Zell-Rezeptor *Signaling* oder limitiertem T-Zell-Rezeptor Repertoire (z.B. RAG1/2, CARD11, DOCK8, WAS, ZAP70-Defekt), Defekte mit verändertem Zytokin *Signaling* (z.B. STAT3 LOF HIES, STAT1 GOF, STAT5B GOF/LOF, STAT6 GOF, JAK1 GOF, IL4RA GOF, IL-6R LOF, ZNF341 LOF, ERBIN LOF), sowie auch Defekte mit Dysregulation von Mastzellen (z.B. PLAID) ([143](#), [144](#)). Neben Ekzemen können bei diesen Erkrankungen oft auch weitere schwere allergische Manifestationen wie Urtikaria, Nahrungsmittelallergien oder hypereosinophile Syndrome auftreten. Auch bei manchen autoinflammatorischen Erkrankungen findet sich zusätzlich zu anderen Symptomen eine erhöhte Rate an wiederkehrenden Exanthemen, die auch urtikariell sein können ([147](#), [148](#)).

Lymphoproliferation beschreibt die pathologische Vergrößerung von Milz, Leber und Lymphknoten bzw. die Neubildung von tertiärem lymphatischem Gewebe insbesondere in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Sie ist u.a. das wesentliche Leitsymptom bei ALPS, bei X-chromosomal lymphoproliferativen Erkrankung (XLP), beim aktivierten Phosphoinositid-3-Kinase-δ-Syndrom (APDS), bei aktivierenden STAT3 Varianten, SOCS1-Defizienz, NFkB1-Defizienz oder der CTLA4-Defizienz ([54](#), [131](#), [149-154](#)). Auch bei autoinflammatorischen Erkrankungen finden sich manchmal Zeichen der Lymphoproliferation ([155](#)). Bei der FHL ist die Hepatosplenomegalie ein diagnostisches Kriterium ([156](#)). Bei Antikörpermangel-

syndromen (CVID, manche HIGM) ist vor allem die Splenomegalie häufig. Des Weiteren findet sich oftmals eine nodulär-lymphoide Hyperplasie im Darm ([40](#)). Chapel et al. (2008) fanden in ihrer CVID-Kohorte von 334 Patienten aus 7 europäischen Zentren bei 54% der Patienten Zeichen einer Lymphoproliferation ([157](#)). Auch bei kombinierten Immundefekten kann Lymphoproliferation eine wesentliche Manifestation sein ([14](#)), 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 ([30](#), [126](#), [150](#), [158-160](#)). Eine chronische Darmentzündung ist auch bei Antikörpermangelsyndromen häufig wobei die Prävalenz gastrointestinaler Beschwerden mit einer durchschnittlichen Rate zwischen 9-20% sehr variabel ist ([161](#)). In mehreren nationalen CVID Kohorten litt ein beträchtlicher Teil der Patienten an nicht-infektiös bedingten gastrointestinalen Symptomen, die v.a. auf eine nicht Gluten-sensitive Zöliakie-ähnliche Autoimmunenteropathie des Dünndarms, eine lymphozytäre Kolitis, oder seltener auf eine M. Crohn ähnliche Darmentzündung zurückzuführen waren ([40](#), [162-164](#)). Zusätzlich zu nicht-infektiösen Ursachen zeigte sich bei einem Teil der Patienten ein oftmals anhaltender Nachweis pathogener Darmerreger, insbesondere Noroviren, CMV, Giardia lamblia, Salmonellen und Campylobacter. In wie weit diese möglicherweise auch zur Exazerbation bestehender nicht-infektiöser GI-Beschwerden beitragen, ist nicht abschließend geklärt ([162-164](#)).

Epidemiologische Studien und Fallbeschreibungen aus den letzten Jahren stützen die in der 1. Auflage der Leitlinie gewählten Kriterien, so dass GARFIELD inhaltlich die wesentlichen Manifestationen der Immundysregulation bei primären Immundefekten erfasst ([14](#), [103](#), [120](#), [165](#)). Die wachsende Erkenntnis, dass Immundysregulation eine mögliche Manifestation von primären Immundefekten darstellt, zeigt sich auch in der Zunahme der Veröffentlichungen zu diesem Thema insbesondere aus der Perspektive anderer Fachrichtungen ([105](#), [112](#), [130](#)).

	Kernaussage 2	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Immundysregulation kann durch Granulome, Autoimmunität, Rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung (GARFIELD) charakterisiert sein.	
	Kernempfehlung 2	
	Bei Zeichen einer Immundysregulation (wie GARFIELD) sollte eine Abklärung in Bezug auf einen primären Immundefekt erfolgen.	
	Referenzen: (9 , 14 , 30 , 47 , 51-54 , 56-62 , 64-66 , 68 , 102 , 139 , 147 , 155 , 158 , 166-172)	
Empfehlungsgrad B	Konsensstärke: 96%	Starker Konsens

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), schwerer Atopie, Polyautoimmunerkrankungen, Autoinflammation oder unklarem Knochenmarksversagen sollte an einen Immundefekt gedacht werden – insbesondere, aber nicht nur, wenn diese Leitsymptome mit einer Infektionsanfälligkeit einhergehen.

5. Autoinflammation als Leitsymptom für primäre Immundefekte

Der Begriff der Autoinflammation wurde erst Ende der 90er Jahre als eigene Krankheitsentität geprägt ([173](#)). Autoinflammation entsteht Antigen-Antikörper-unabhängig und beruht i.d.R. auf einer Überfunktion der angeborenen Immunität. Durch Dysregulation von Entzündungssignalen/Zytokinen (v.a. IL-1β, IL-18, IL-6, TNF-α, Typ-I-INF) kommt es zu rezidivierendem oder anhaltendem Fieber sowie auch zu Organentzündungen, die bei unzureichender Gegenregulation zur Organschädigung führen können. Neben monogenetischen Ursachen findet sich Autoinflammation aber auch als Symptom von Erkrankungen mit multifaktorieller Ursache (z.B. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, rheumatische Erkrankungen). Der Anteil an monogenetischen, autoinflammatorischen Erkrankungen entsprechend der IUIS-Klassifikation betrug 2024 knapp 12% (n=68, Gruppe 7, IUIS-Klassifikation 2024) ([1](#)). In der IUIS-Klassifikation werden die Erkrankungen nochmal auf Basis des überwiegenden betroffenen Signalwegs in **Inflamasomopathien, Typ-1-Interferonopathien und Nicht-Inflamasom-bezogene Erkrankungen** unterteilt. Die Nicht-Inflamasom bezogenen Erkrankungen werden von anderen Autoren nochmal in die sogenannten Relopathien (=Erkrankungen mit NF-κB-Aktivierung), Erkrankungen mit Makrophagen Aktivierung sowie andere/unklare Mechanismen unterteilt ([174](#)). Da autoinflammatorische Erkrankungen erst seit ca. 30 Jahren erforscht werden, ist davon auszugehen, dass in den nächsten Jahren weitere Mechanismen entdeckt werden und einzelne Erkrankungen noch besser klassifiziert werden.

Zu den genetisch bedingten autoinflammatorischen Erkrankungen zählen die sogenannten **angeborenen Fiebersyndrome**, bei denen durch unterschiedliche genetische Ursache und pathophysiologische Mechanismen letztlich meist eine verstärkte **Inflammasomaktivierung** mit nachfolgender IL-1 β und/oder IL-18 Dysregulation vorliegt (u.a. FMF, CAPS, HIDS). Das häufigste monogenetische Fiebersyndrom ist auch im deutschsprachigen Raum das familiäre Mittelmeerfieber (FMF), welches eine deutlich erhöhte Inzidenz bei Personen mit Abstammung aus dem östlichen Mittelmeerraum aufweist ([175](#)). Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist vor allem im Kindesalter das sehr häufige, gutartig und ohne Organschäden verlaufende PFAPA-Syndrom (Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis) ([176](#), [177](#)). Das PFAPA-Syndrom hat keine eindeutige monogenetische Ursache und ist daher kein angeborener Immundefekt. Ein Fieber- und Beschwerdekalender kann in der Differenzierung zwischen einzelnen Fiebersyndromen sowie auch in der Abgrenzung zu infektiologisch bedingten Fieberepisoden helfen ([134](#)). Neben den genetischen Fiebersyndromen gibt es auch noch weitere autoinflammatorische Erkrankungen wie z.B. das PAPA-Syndrom (*pyogenic steril arthrithis*, *pyoderma gangrenosum*, *acne* durch AD-PSTPIP1 Varianten), welche zu einer vermehrten Inflammasomaktivierung und gesteigerter Produktion von IL-1 β und IL-18 führen ([1](#), [178](#)).

Bei den **Typ-1-Interferonopathien** handelt es sich um seltene Erkrankungen unterschiedlicher genetischer Ursache. Gemeinsam und namensgebend ist die Hochregulierung von Typ-I-Interferonen und das Vorliegen einer systemischen Inflammation unterschiedlichen Ausmaßes. CANDLE, SAVI und die AGS (aktuell Typ I-VII) sind am häufigsten berichtet und weisen meist einen schweren Phänotyp auf ([135](#)). Obgleich diese auf unterschiedlichen genetischen Veränderungen beruhen, können sie sich insbesondere in der frühen Kindheit mit überlappenden Manifestationen präsentieren. Hierzu gehören Zeichen einer ungeklärten, systemischen Inflammation (erhöhte Akut-Phase Parameter v.a. bei CANDLE, SAVI) in Kombination mit Hautveränderungen, Lipodystrophie, muskuloskelettale, neurologische oder pulmologische Auffälligkeiten ([1](#)).

Letztlich gibt es eine Reihe von primären Immundefekten, die neben anderen charakteristischen Manifestationen (z.B. Infektionsanfälligkeit, Lymphoproliferation, Autoimmunität), zusätzlich Zeichen der Autoinflammation aufweisen. Diese werden durch unterschiedlichste Mechanismen und Zytokindysregulation ausgelöst (z.B. COPA-Syndrom, ZNFX1-, CDC42-, NCKAP1L-Defizienz) ([1](#)). Zu den häufigen autoinflammatorischen Immundefekten zählt hierbei die ADA2-Defizienz (DADA2), welche eine geschätzte Prävalenz von 1:222.000 hat ([179](#)). Aufgrund des insgesamt niedrigen Bewusstseins für den Defekt und der breiten phänotypischen Variabilität sind jedoch viele Patienten mit DADA2 noch nicht

diagnostiziert ([179](#)). Hier findet sich typischerweise ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, rekurrierendes Fieber, Lymphoproliferation, charakteristische Hautauffälligkeiten (Polyarteritis nodosa, Erythem mit Livedo racemosa) sowie häufig Blutbildauffälligkeiten und Hypogammaglobulinämie ([155](#)). Es ist zu erwarten, dass durch die zunehmende Anwendung von *next generation sequencing* (NGS) in den nächsten Jahren weitere genetische Ursachen von autoinflammatorischen Erkrankungen identifiziert werden, wobei die funktionelle Validierung, insbesondere von Varianten unklarer Signifikanz (VUS), essentiell ist ([180](#), [181](#)).

Die meisten monogenetischen, autoinflammatorischen Erkrankungen führen unbehandelt aufgrund der anhaltenden inflammatorischen Aktivität langfristig zu Organschäden, so dass je nach Gendefekt, Penetranz und Klinik auch auf Zeichen von subklinischer Aktivität (z.B. anhaltende Erhöhung von Serum-Amyloid A (SAA)) geachtet werden muss ([59](#), [182](#)). Die korrekte Diagnosestellung eines zugrunde liegenden Immundefekts bei autoinflammatorischen Erkrankungen kann zur Therapieoptimierung und einem verbesserten Outcome beitragen ([183](#)).

Innerhalb Europas werden autoinflammatorischen Erkrankungen und Immundefekte mit Immundysregulation in verschiedenen Registern dokumentiert. Dies erschwert die einheitliche Erfassung und die Etablierung allgemein gültiger diagnostischer und therapeutischer Leitlinien ([184](#)). Auch in Deutschland werden viele autoinflammatorische Erkrankungen traditionell der Rheumatologie zugeordnet. Aufgrund der überlappenden Phänotypen ist daher eine interdisziplinäre Zusammenarbeit essentiell ([183](#)). Zum einen können typische rheumatologische Erkrankungen eine monogenetische Ursache haben (z.B. Dermatomyositis oder Vaskulitis auf Basis einer Typ-I-Interferonopathie) ([128](#)), zum anderen können auch klassische Immundefekte rheumatologische Manifestationen zeigen, die eine zusätzliche antirheumatische Behandlung notwendig machen (z.B. rheumatoide Arthritis bei XLA, CVID). So fand sich im USIDNET Register bei 5,5% der 5058 registrierten Patienten mit primären Immundefekten auch eine rheumatische Diagnose ([185](#)). Besonders häufig traten diese bei den Interferonopathien (v.a. Vaskulitiden), bei ALPS (v.a. Arthritis, Sjögren Syndrom), bei IgG-Subklassendefekten (rheumatoide Arthritis), aber auch bei XLA-Patienten (inflammatorische Myopathie, Arthritis) auf.

Typische Charakteristika von autoinflammatorischen Manifestationen sind in Tabelle 4 zusammengefasst, wobei insbesondere bei **rekurrendem Auftreten von mehreren Symptomen oder besonders schwerer Ausprägung** an eine autoinflammatorische Erkrankung gedacht werden sollte.

Tabelle 4: Mögliche Zeichen autoinflammatorischer Erkrankungen

Entzündliche Manifestation	Charakteristika
Fieber	Meist >39°, oft periodisch und ohne Erkältungssymptome, unterschiedliche Dauer, unregelmäßiger Rhythmus möglich
Hautauffälligkeiten	Exanthem: oft urtikariell, z.T. flüchtig, <i>chilblains</i> , Livedo racemosa, noduläre Exantheme, Panniculitis
Gelenkbeteiligung	teils (flüchtige) Gelenkschwellung (Arthritis), teils nur Arthralgien
Aphthen	Chronisch-rezidivierend, oral oder genital
Schmerzhafte Serositis	Rezidivierende Bauchschmerzen (+/-Diarrhoe), Thoraxschmerzen (Pleuritis/Perikarditis)
Augenbeteiligung	(seröse) Konjunktivitis, periorbitales Ödem, Uveitis, Retinopathie
Vaskulitis	z.B. Polyarteritis nodosa (PAN), ZNS Vaskulitis/Vaskulopathie
Lymphoproliferation	v.a. Splenomegalie, zervikale Lymphknotenvergrößerungen bei Fiebersyndromen
Lungenbeteiligung	Interstitielle Lungenveränderungen
Neuroinflammation	Aseptische Meningitis, zerebrale Verkalkungen (Basalganglien)
Laborauffälligkeiten	Häufig erhöhte Akute-Phase-Reaktion auch im symptomfreien Intervall (d.h. 10-14 Tage nach Schub) z.B. BSG, CRP, SAA Blutbild-Veränderungen, z.T. Hypogammaglobulinämie

Referenzen: ([135](#), [147](#), [148](#), [186-189](#))

6. 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 sogenannten DNA-Reparaturdefekten (z.B. AT, NBS, Bloom-Syndrom, Ligase-IV-Defizienz, Artemis-Defizienz), SAP-Defizienz, ALPS und Knorpel-Haar-Hypoplasie auf ([190-192](#)). 30-50% der Patienten mit GATA2-Defizienz erkranken an einem MDS oder einer AML ([193](#)). Ca. 6-8% der Patienten mit CVID entwickeln eine maligne Erkrankung, wobei es sich in 50% der Fälle um ein Lymphom handelt ([157](#), [194](#)). Auch bei kombinierten Immundefekten (z.B. WAS, atypischer SCID) treten Lymphome auf ([190](#), [195](#)). Daten aus dem USIDNET Register zeigten bei Patienten mit Immundefekten ein 8-10fach erhöhtes Lymphom-Risiko im Vergleich zur altersadaptierten Kontrollpopulation ([196](#)). Auch für Haut- und Magenkrebs fand sich eine erhöhte Inzidenz bei den PID-Patienten (v.a. bei CVID) ([196](#), [197](#)). Besonders anfällig scheinen Patienten mit CTLA4-Haploinsuffizienz zu sein, bei denen ein 60-fach erhöhtes Hodgkin-Lymphom-Risiko und 17-fach erhöhtes Magenkrebsrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung gefunden wurde, wobei in diesen Fällen die Manifestation des Lymphoms im jüngeren Erwachsenenalter (mittleres Erkrankungsalter 32 Jahre) lag ([198](#)). Inwiefern eine vorausgehende therapeutische Immunsuppression nach Diagnosestellung die

Lymphomentstehung bei diesen Patienten mit beeinflusst ist aktuell unklar. Ektopie EBV-assozierte Weichteltumore oder das HHV-8-assozierte Kaposi-Sarkom können Ausdruck eines primären Immundefekts sein (90, 199). Die Kenntnis eines zugrundeliegenden Immundefekts kann therapieentscheidend sein (z.B. Chemotherapie mit reduzierter Toxizität bei DNA-Reparaturdefekten, ggf. frühzeitige Entscheidung zur Stammzelltransplantation) (193). Bei Auftreten von unerwarteter Toxizität unter einer Krebstherapie (z.B. anhaltende Aplasie oder Lymphozytopenie) sollte daher insbesondere im Kindesalter auch an einen Immundefekt gedacht werden (200).

Neben malignen blutbildenden Erkrankungen manifestieren sich manche Immundefekte jedoch z.T. auch mit Zeichen eines **Knochenmarkversagens**. Hierzu zählen z.B. die Dyskeratosis congenita und verschiedene genetische Ursachen einer Fanconi-Anämie (1).

Syndromale Aspekte wie Dysmorphien (z.B. DiGeorge-Syndrom, STAT3-HIES, Roifman-Syndrom), 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, XLA oder CVID) (201) oder ektodermale Dysplasien (z.B. Anhidrotische Ektodermale Dysplasie mit Immundefekt) können auf einen syndromalen Immundefekt hinweisen (202). Darüber hinaus weisen zahlreiche gut definierte syndromale Erkrankungen bzw. chromosomal Aberrationen bisher noch schlecht definierte Immundefekt-Phänotypen auf (203, 204). Im ESID-Register fanden sich bei 12% der Patienten syndromale Aspekte als Erstmanifestation, so dass das Vorliegen einer syndromalen Erkrankung eine immunologische Mitbeurteilung rechtfertigen kann (9).

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*) (205, 206). Entwicklungsstörung bis hin zur mentalen Retardierung finden sich z.B. beim Nijmegen-Breakage-Syndrom (NBS), Cernunnos/XLF-Mangel, DNA Ligase-IV-Mangel, Leukozytenadhäsionsdefekt (LAD) II, β-Aktin-Mangel, ADA-SCID, PNP-SCID. Das Chediak-Higashi-Syndrom und weitere Formen der familiären Hämophagozytose (FHL) zeigen häufig entzündlich-neurologischen Symptome. Diese können auch z.B. bei ADA2-, DOCK8-, STAT3- oder CTLA4-Defizienz auftreten (68, 79, 81, 152, 207). Schwer ausgeprägte Typ-I-Interferonopathien gehen typischerweise mit einer progressiven

Enzephalopathie, intrazerebralen Verkalkungen und ZNS-Atrophie einher ([79](#), [189](#)). Früh einsetzende Schlaganfälle können auf einer ADA2-Defizienz beruhen ([155](#)).

Zum Symptomspektrum von primären Immundefekten zählen gelegentlich auch **okuläre Auffälligkeiten** ([208](#)). 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. Insbesondere bei Patienten mit autoinflammatorischen oder immundysregulatorischen PID treten häufig entzündliche okuläre Erkrankungen auf, die schwere Folgeerscheinungen (z.B. eingeschränkte Sehfähigkeit) haben können ([209](#), [210](#)). Mögliche okuläre Komplikationen sollten bei der Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten ebenfalls berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit Phagozytendefekten (z.B. angeborene Neutropenien, LAD, CGD), aber auch bei Patienten mit STAT1GOF und NK-κB1-Defizienz finden sich häufig auch **Auffälligkeiten in der Mundhöhle/Mundschleimhaut** (z.B. Gingivitis, aphthöse Läsionen, verzögerter Zahnausfall, etc.) ([211-213](#)). Bei Patienten mit STAT3 LOF HIES fehlt häufig der Ausfall der Milchzähne, so dass es zur Ausbildung einer doppelten Zahnreihe kommen kann ([214](#)).

Ein verzögerter Abfall der **Nabelschnur** (>21 Tage nach Geburt) kann ein Hinweis auf einen Granulozytenfunktionsdefekt (z.B. LAD, RAC2-Defekt,) oder einen Defekt der Toll-like-Rezeptor vermittelten Signaltransduktion (z.B. MyD88/IRAK-4-Defekt) sein ([215](#), [216](#)). Allerdings zeigte eine Studie an 911 Neugeborenen, dass eine Reihe anderer Faktoren Einfluss auf den verzögerten Nabelschnurabfall nehmen (z.B. Frühgeburtlichkeit, Entbindung per Sectio, postpartale antibiotische Therapie) ([217](#)). Das charakteristischere Symptom für einen Granulozytendefekt ist eher die Omphalitis in Verbindung mit dem verzögerten Abfall der Nabelschnur.

	Kernaussage 3	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Trotz fehlender Infektionsanfälligkeit kann ein primärer Immundefekt vorliegen.	
	Referenzen: (9 , 14 , 53 , 56 , 57 , 60 , 61 , 68 , 102 , 128 , 147 , 155 , 166-170 , 172 , 218 , 219)	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

Tabelle 5: Immundysregulation und maligne Erkrankungen bei primären Immundefekten

Typische klinische Manifestation	Primärer Immundefekt (Beispiele, Mehrfachnennung möglich)	Leitsymptome außer Infektionsanfälligkeit (Auswahl)
Ausschließlich Immundysregulation	Autoimmun-Lymphoproliferative Syndrome (ALPS)	Autoimmunität, chronische Lymphoproliferation (149), Lymphome (220)
	Angeborene Fiebersyndrome	Fieber, Serositis (221)
	Interferonopathien (z.B. AGS, STING-associated vasculopathy of infancy (SAVI), COPA-Syndrom)	Je nach genetischem Defekt z.B. Vaskulitis, SLE, Fieber, Dermatomyositis; interstitielle Lungenerkrankung (SAVI, COPA-Syndrom) (135 , 222)
	Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (FHL)	Fieber, Lymphoproliferation, Zytopenien, Hyperferritinämie, neurologische Störungen (138)
	C1-Esterase-Inhibitor Mangel	Hereditäres Angioödem (223)
Vorwiegend Immundysregulation + pathologische Infektionsanfälligkeit	Komplementdefekte (C1q/r/s, C2, C4)	SLE-ähnliches Krankheitsbild (224)
	Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie (APECED durch AIRE LOF)	Autoimmune Endokrinopathien, mukokutane Candidiasis (98)
	Immudysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-linked (IPEX-Syndrom)	Chronische Darmentzündung, Ekzeme, IgE-Erhöhung, autoimmune Endokrinopathien (98)
	STAT1 GOF	Hypothyreoidismus, Aneurysmen (225)
	STAT3 GOF	Lymphoproliferation, Autoimmunität (v.a. Zytopenien), interstitielle Lungenerkrankung, Enteropathie, (Poly)endokrinopathien, Gedeihstörung (74 , 154)
	ADA2-Defizienz (DADA2)	Vaskulitis/Vaskulopathie, HSM, Hautveränderungen, Fieber, frühe Schlaganfälle (155)
Pathologische Infektionsanfälligkeit + Immundysregulation	Antikörpermangelerkrankungen, z.B. CVID, Hyper-IgM-Syndrom	Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferation, Granulome (122)
	Omenn-Syndrom	Neonatale Erythrodermie, Lymphoproliferation (98)
	Atypischer schwerer, kombinierter Immundefekt (<i>leaky</i> SCID)	Ekzeme, Granulome, Autoimmunzytopenie, chronische Darmentzündung (195)
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Ekzeme, Petechien (226)
	Septische Granulomatose (CGD)	Chronische Darmentzündung (227)
	STAT3 LOF HIES, DOCK8-Defizienz	Ekzeme, IgE-Erhöhung (228). Vaskuläre Malformationen bei STAT3 LOF HIES (207). Atopie und Allergien bei DOCK8-Defizienz (229)
	Anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immundefekt (EDA-ID)	chronische Darmentzündung (230)
	SAP-Defizienz, XIAP-Defizienz	SAP-Defizienz: HLH, Vaskulitis, Lymphoproliferation; XIAP-Defizienz: HLH, chronische Darmentzündung (150)
	CTLA4-Defizienz, APDS, LRBA (Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein)-Defizienz	Lymphoproliferation und Lymphome, Autoimmunität, Granulome, chronische Darmentzündung (51 , 151-153)
	PLAID (PLCG2 associated antibody deficiency and immune dysregulation)	Kälteurtikaria, Autoimmunität, Granulome, Autoinflammation (je nach genetischer Variante) (231 , 232)
Pathologische Infektionsanfälligkeit + maligne Erkrankung	ZNFX1-Defizienz	Anfälligkeit für Virusinfektionen mit nachfolgender Hyperinflammation, HLH-ähnliche Episoden (37)
	DNA-Reparatur-Defekte (z.B. Ataxia Teleangiectatica (AT), Nijmegen-Breakage-(NBS) und Bloom-Syndrom)	Leukämien, Lymphome (233 , 234)
	SAP-Defizienz	Lymphome (190)
	Antikörpermangelerkrankungen (z.B. CVID)	Lymphome (190), Gastrointestinale Malignome (235)
	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)	Lymphome (190)
	GATA2-Defizienz	MDS, AML (193)
CD27- oder CD70 Defizienz	CD27- oder CD70 Defizienz	Lymphoproliferation, Lymphome, Autoinflammation (169)

Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für weitere Defekte oder Manifestationen wird auf die Primärliteratur verwiesen.

7. Manifestation von primären Immundefekten im Erwachsenenalter

Als angeborene Erkrankungen manifestieren sich die meisten primären Immundefekte bereits im Kindes- oder Jugendalter. Neuere epidemiologische Schätzungen 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 ([8](#), [12](#)). Ursächlich für die hohe Zahl neudiagnostizierter primärer Immundefekte bei Erwachsenen sind zum einen die späte Manifestation einiger der häufigeren 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 ([8](#)). 2017 waren im deutschen PID-NET-Register allerdings 55% der Patienten Erwachsene ([16](#)). Die dokumentierte Zahl von insgesamt 2453 Patienten ist jedoch weit von der vermuteten Gesamtprävalenz entfernt, so dass auch in Deutschland von einer großen Zahl nicht erfasster bzw. noch nicht diagnostizierter Patienten auszugehen ist. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, die Aufmerksamkeit von behandelnden Erwachsenenmedizinern darauf zu lenken, welche Symptome Hinweise auf einen primären Immundefekt im Erwachsenenalter geben können.

Zu den typischerweise erst im Erwachsenenalter manifesten primären Immundefekten zählen vor allem die Antikörpermangelerkrankungen, insbesondere ein CVID, der sich im Median mit ca. 24 Lebensjahren manifestiert ([40](#), [157](#)). In einer Studie an 2212 CVID-Patienten zeigten jedoch 34% erste Symptome bereits vor dem 10. Lebensjahr ([15](#)). Auch das APECED-Syndrom wird oftmals erst bei Jugendlichen oder Erwachsenen diagnostiziert ([236](#)). Im Rahmen von Familienuntersuchungen werden Immundefekte zunehmend auch bei Eltern stärker betroffener pädiatrischer Patienten diagnostiziert, da nicht alle genetischen Varianten im gleichen Ausmaß symptomatisch sein müssen oder weil bisher, trotz hinreichender Symptome, bei den Familienangehörigen nicht an die Möglichkeit eines Immundefektes gedacht wurde. Ein variabler klinischer Phänotyp kann insbesondere bei Patienten mit überwiegend autoinflammatorischen Symptomen zu einer verzögerten Diagnosestellung führen ([188](#), [237](#)).

Darüber hinaus kann eine Reihe von primären Immundefekten, die sich typischerweise in der Kindheit zeigen, in Ausnahmefällen auch erst im späteren Jugend- oder Erwachsenenalter symptomatisch werden. Insbesondere, wenn die Varianten 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, ALPS, XLP, SCID-Varianten wie z.B. die ADA-Defizienz, ([238](#), [239](#)), aber auch die Ataxia Teleangiectatica (AT) ([206](#)).

	Kernaussage 4	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Primäre Immundefekte können sich in jedem Lebensalter manifestieren.	
	Referenzen: (9 , 51 , 55 , 56 , 59 , 60 , 128 , 206 , 237 , 240)	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

8. 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 ([241](#)). 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. Obgleich die Verbreitung der 10 Warnzeichen entscheidend dazu beigetragen hat, die Aufmerksamkeit für PID zu erhöhen, zeigen verschiedene neuere Studien, dass nur ein kleiner Teil der Warnzeichen (z.B. positive Familienanamnese, Gedeihstörung, intravenöse Antibiotikatherapie) tatsächlich prädiktiv für einen PID sind. Insbesondere Patienten mit nicht-klassifizierbarem primärem Immundefekt werden durch die Warnzeichen nicht ausreichend erkannt. Zusammenfassend häufen sich seit der Erstversion der Leitlinie 2011 die Hinweise ([104](#), [242-244](#)), dass die 10 Warnzeichen nur unzureichend zwischen Patienten mit und ohne primären Immundefekt unterscheiden können.

9. Modifikationen der Warnzeichen

In verschiedenen Ländern wurden Empfehlungen zur Erkennung von primären Immundefekten formuliert ([245-247](#)). 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 ([248](#)). 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 Granulozyten oder Thrombozyten (43). 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). 2010 wurden 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**“ (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität und Summe der Infektionen) geprägt (s. Anhang). Es wurde initial 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 (27). Von einigen Autoren wurde die Formulierung von spezifischen Warnzeichen für unterschiedliche Adressaten empfohlen (z.B. Warnzeichen für Neonatologen, für Dermatologen, für Gastroenterologen, etc.) (28, 249).

10. Warnzeichen zur Identifizierung von primären Immundefekten im Erwachsenenalter

Im Jahr 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) erstellt (250). In diesem Rahmen wurden Warnzeichen zur Erkennung von Immundefekten bei Erwachsenen formuliert. Auch diese Warnzeichen basieren auf Expertenmeinung. 2008 wurden diese SLIPI-Warnzeichen auf der ESID-Tagung der ESID vorgestellt und durch ein Votum als ESID-Warnzeichen angenommen (s. Anhang). Die schwedischen Richtlinien wurden zuletzt 2024 revidiert, wobei die Warnzeichen gegenüber den ESID-Warnzeichen sowie auch vorherigen Versionen abgeändert und insbesondere um die Warnzeichen „Entwicklung von Bronchiektasen“, „Vorkommen von Autoimmunität mit/ohne Infektionsproblematik“ und „autoinflammatorische Erkrankungen“ ergänzt wurden (Details siehe Anhang) (251). Die ESID-Warnzeichen wurden bisher jedoch nicht verändert. 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 einen hohen negativen prädiktiven Wert auf. Bei 1/6 der Patienten war keines der Warnzeichen positiv, da sie keine infektiösen, sondern immundysregulatorische Symptome aufwiesen (z.B. gastrointestinale

Beschwerden). Die Autoren folgerten die Notwendigkeit der Einbeziehung von nicht-infektiösen Warnzeichen für Erwachsene ([252](#)).

11. Revidierte Warnzeichen für primäre Immundefekte bei Kindern und Erwachsenen

Für Kinder und Erwachsene wurden bereits in der Erstauflage dieser Leitlinie 2011 revidierte Warnzeichen aufgestellt (siehe Anhang) ([253](#)). Deskriptive Studien und Fallbeschreibungen zu primären Immundefekten der letzten Jahre zeigen, dass die formulierten Warnzeichen die unterschiedlichen Manifestationen von primären Immundefekten abdecken ([2](#), [14](#), [126](#), [254](#)). 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 ([253](#)) jedoch eine niedrige Spezifität ([255](#)). Die Autoren schlugen stattdessen, basierend auf einer retrospektiven Analyse, eine Kombination von 5 Warnzeichen vor, die bei gleichzeitigem Vorliegen die höchste Sensitivität und Spezifität aufwiesen (Lymphozytopenie, >7 Otitiden/Jahr, Gedeihstörung, Wachstumsstörung, >1 Pneumonie/Jahr). Diese Warnzeichen decken jedoch nicht Immundefekte mit Immundysregulation ab. Im Gegensatz dazu stützen Daten aus dem ESID-Register die hier vorliegenden Leitlinien-Warnzeichen ([9](#)). Auf Basis der Literatur zeigt sich eine stärkere diagnostische Latenz für Immundefekte, die sich mit Multi-Organ Autoimmunität oder Autoinflammation manifestieren ([102](#)). Insbesondere bei Erkrankungen, die sich mit multiplen Auffälligkeiten manifestieren, wird zu selten an einen möglichen zugrunde liegenden Immundefekt gedacht, wie die lange Latenz zwischen dem mittleren Erkrankungsalter von 12 Jahren und der Diagnosestellung mit 23 Jahren bei Patienten mit pathogenen NFkB1 Varianten exemplarisch zeigt ([54](#)). Eine große, systematische Meta-Analyse mit >8000 CVID-Patienten unterstreicht ebenfalls, dass die häufigen nicht-infektiösen Manifestationen bei der Formulierung von Warnzeichen berücksichtigt werden sollten ([60](#)).

Auf Basis der oben diskutierten Leitsymptome von primären Immundefekten und der vorliegenden systematischen Evidenzanalyse der Literatur wurden die Leitlinien-Warnzeichen, wie in Kernempfehlung 3 dargestellt, revidiert. Im Rahmen der API-Tagung im Mai 2025 wurde dem Vorschlag aus der Autorengruppe zugestimmt, für die hier formulierten Warnzeichen in Abgrenzung zu anderen Warnzeichen in der Literatur bis auf Weiteres den Begriff „**API-Warnzeichen**“ zu verwenden.

	Kernempfehlung 3		geprüft 2025
	Kinder	Erwachsene	
1.	Pathologische Infektionsanfälligkeit „ ELVIS “ (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe)		
2.	Immundysregulation „ GARFIELD “ (Granulome, Autoimmunität, Rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung), Autoinflammation sowie schwere Allergien		
3.	Gedeihstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe	
4.	Syndromale Erkrankung		
5.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)		
6.	Hypogammaglobulinämie, anhaltende oder rezidivierende Lymphozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie		
7.	Ein auffälliges Neugeborenen SCID-Screening		
Referenzen: (9 , 14 , 30 , 47 , 51-62 , 64-66 , 68 , 102 , 128 , 139 , 147 , 155 , 158 , 166-172 , 196 , 198 , 204 , 218 , 256 , 257)			
Evidenzgrad 2-3	Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

Hervorzuheben ist hier, dass die hier formulierten 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 Empfehlungen auch explizit darauf verzichtet, eine bestimmte Anzahl von Warnzeichen anzugeben, die mindestens erfüllt sein muss, um eine weitere Evaluierung auf einen primären Immundefekt zu initiieren.

12. 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 ([258](#)). Auch andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Adipositas, oder chronische Zigarettenrauchexposition prädisponieren zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit ([259-263](#)). Angeborene Erkrankungen mit erhöhter Infektionsanfälligkeit sind u.a. die zystische Fibrose ([264](#)) und die primäre Ziliendyskinesie (Kartagener-Syndrom) ([265](#)).

Ein schwerwiegender erworberner 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, immunmodulatorische Therapien (z.B. B-Zelldepletion mittels monoklonaler Antikörper oder Chemotherapien) oder maligne Erkrankungen, insbesondere Lymphome und Leukämien, entstehen ([266](#)). Patienten mit einer erworbenen oder funktionellen Asplenie zeigen eine besondere Anfälligkeit für Infektionen mit bekapselten Erregern ([267](#)).

	Kernempfehlung 4	geprüft 2025
Evidenzgrad 3-4	Sekundäre Immundefekte und Differenzialdiagnosen, die mit pathologischer Infektionsanfälligkeit oder mit Immundysregulation einhergehen, sollen von primären Immundefekten abgegrenzt werden.	
	Referenzen: (63 , 268 , 269)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

13. Auffällige Laborbefunde als erstes Zeichen für einen primären Immundefekt

Das diagnostische Vorgehen bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wurde von verschiedenen Autoren evaluiert ([270-275](#)). Es ist zu beachten, dass auffällige Laborbefunde, die in anderem Zusammenhang erhoben wurden, klinischen Hinweisen auf einen Immundefekt vorausgehen können, da die Manifestation des Immundefektes oft von einer Erregerexposition abhängt. Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie können Begleiterscheinungen einer einfachen, unkomplizierten viralen Infektion, aber auch erster Hinweis auf einen Immundefekt sein ([276](#), [277](#)). Der Nachweis eines Antikörpermangels sollte Kontrollen sowie ggf. weitere Untersuchungen nach sich ziehen ([278](#)). 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.

	Kernaussage 5	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Bei reproduzierbar auffälligen Laboruntersuchungen kann trotz fehlender klinischer Hinweise ein primärer Immundefekt vorliegen.	
	Referenzen: (9 , 53 , 56 , 60 , 179 , 218)	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

14. Radiologische Zeichen für das Vorliegen eines Immundefekts

Viele primäre Immundefekte manifestieren sich mit Lungenerkrankungen. Diese tragen oft erheblich zur Morbidität und Mortalität der Patienten bei. Ursächlich für die pulmonalen

Auffälligkeiten sind sowohl infektiologische Komplikationen (postinfektiöse, strukturelle Veränderung der Atemwege) als auch immundysregulatorische Vorgänge ([166](#)). Radiologische Zeichen können somit ebenfalls auf das Vorliegen eines primären Immundefekts hinweisen.

So kann das **Fehlen eines Thymus** auf einem Röntgenbild oder im Ultraschall im Säuglingsalter Zeichen eines SCID oder eines DiGeorge-Syndroms sein ([279](#), [280](#)). Im Gegensatz dazu kann das Vorliegen eines **Thymoms** ab dem mittleren Erwachsenenalter differentialdiagnostisch auf ein sogenanntes Good-Syndrom, eine erworbene Immundefizienz mit progressiver, absoluter B-Zelllymphopenie und Hypogammaglobulinämie, hinweisen ([281](#), [282](#)).

Besonders häufig finden sich bei primären Immundefekten **Bronchiektasen**. So zeigte sich in einer systematischen Meta-Analyse mit 8535 CVID-Patienten (55 Studien) eine Prävalenz von Bronchiektasen von 34% ([283](#)). Diese können sowohl durch rezidivierende Infektionen, aber auch infektionsunabhängig entstehen und werden nach Ausschluss einer cystischen Fibrose (CF) als Non-CF Bronchiektasen bezeichnet ([268](#)). Das Vorliegen von Bronchiektasen bedarf immer einer weiteren Abklärung, zu der auch der Ausschluss eines Immundefekts gehört ([268](#), [284](#)).

Als pathognomonische Veränderung findet sich bei Patienten mit Defekten im IL-6/STAT3 Signalweg (z.B. STAT3 LOF HIES, ZNF341 Defizienz, AD IL6ST Defizienz) neben den ebenfalls häufigen Bronchiektasen oft **Pneumatozelen** (=lufthaltige Pseudozysten) im Lungenparenchym ([285](#)).

Der Nachweis von **pulmonalen Noduli** (Lungenrundherd <30 mm, +/- Halo Zeichen) im CT oder MRT kann Zeichen einer pulmonalen Pilzinfektion oder von Granulomen bei Vorliegen einer septischen Granulomatose -noch vor dem Auftreten von wesentlichen klinischen Symptomen- sein ([286](#)).

Interstitielle Lungenveränderungen (Interstitial lung disease=ILD) im CT können auf einen primären Immundefekt hinweisen ([287](#)). Besonders häufig findet sich eine ILD bei Patienten mit CVID (ca. 10-20% der Patienten), wobei die Inzidenz auch von der zugrunde liegenden genetischen Ursache bestimmt wird. Auch bei Vorliegen mancher Interferonopathien ist eine Lungenbeteiligung häufig. So fand sich bei Patienten mit SAVI (*STING associated vasculopathy with onset in infancy*) in fast 70% der Fälle eine interstitielle Lungenerkrankung ([128](#)). Strukturelle Lungenveränderung (Bronchiektasen, multiple Noduli, „Air trapping“) im CT

sind bereits bei Kindern mit CVID oder Antikörpermangelerkrankungen häufig vorhanden ([288](#)).

	Kernempfehlung 5	geprüft 2025
Evidenzgrad 2-3	Bei Vorliegen von Non-CF Bronchiektasen soll auch die Diagnostik auf einen primären Immundefekt veranlasst werden.	
	Referenzen: (47 , 51 , 53 , 59 , 60 , 64 , 268 , 269 , 283 , 288 , 289)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

15. Basisdiagnostik bei Verdacht auf einen primären Immundefekt

Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt werden ein Blutbild mit Differenzierung sowie die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) empfohlen ([290](#)) (JMF „4 Stages of Testing“ 2009) ([114](#)). Im Differenzialblutbild können Leukozytopenie, Lymphozytopenie, Neutropenie, Monozytopenie oder Thrombozytopenie erster Hinweis auf einen Immundefekt sein und bedürfen weiterer Abklärung. Wichtig ist die Beurteilung der Absolutzahlen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte ([291](#)) ([www.immundefekt.de](#)). 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) hindeuten ([202](#)). Auch eine Eosinophilie kann im Zusammenhang mit Infektionsanfälligkeit oder Immundysregulation ein Hinweis auf einen primären Immundefekt sein (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom, STAT6 GOF) ([141](#), [171](#), [228](#)). Schließlich kann auch die morphologische Beurteilung des Blutausschlags 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 Antikörpermangelerkrankung (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 diaplazentär übertragene mütterliche IgG-Antikörper nachweisbar, so dass eine zuverlässige Beurteilung der kindlichen IgG-Produktion erst danach möglich ist ([292](#)). Ehemalige Frühgeborene zeigen oft erniedrigte IgG-Werte, die darüber hinaus schneller ihren Nadir erreichen ([293](#)). 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 Immunglobulinwerte können auf einen Immundefekt hinweisen, insbesondere ein erhöhtes IgE (z.B. bei HIES, OS, IPEX-Syndrom) ([228](#)), ein erhöhtes IgM (z.B. bei HIGM, manche Patienten mit NEMO-Defizienz, APDS1) aber auch ein erhöhtes IgG (z.B. bei ALPS) ([51](#), [294](#)).

	Kernempfehlung 6	geprüft 2025
Evidenzgrad 3	Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt soll eine Basisdiagnostik erfolgen: Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) und ein Differentialblutbild (altersentsprechende Normwerte sind zu beachten).	
	Referenzen: (54 , 56 , 58 , 155 , 179 , 204 , 218 , 269)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

	Kernempfehlung 7	geprüft 2025
Konsensbasierte Empfehlung	Bei auffälliger Basisdiagnostik soll ein/e in der Immundefektdiagnostik erfahrene/r Ärztin oder Arzt kontaktiert werden.	
	Referenzen: (54 , 155 , 179 , 204 , 218)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

16. 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 18045 Personen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass jeweils nur 60,5% bzw. 72,3% der Individuen über 6 Jahren als zum Schutz ausreichende Impfantikörper gegen Diphtherie bzw. Tetanus aufwiesen. Obwohl die Impfstoffe i.d.R. kombiniert verabreicht wurden, war bei 37% der Personen mit als schützend angesehener Tetanusantikörperkonzentration kein Impfschutz gegen Diphtherie nachweisbar. Obgleich Kleinkinder vergleichsweise hohe Titer aufwiesen, hatten Jugendliche nur noch in 80% der Fälle als ausreichend angesehene Antikörperkonzentrationen ([295](#)). Auch nach regelrecht erfolgter Grundimmunisierung muss nicht immer eine ausreichend hohe 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 als seroprotektive definierte Anti-HBs-Spiegel, während der Impferfolg nach einer erneuten Boosterung bei 98,6% lag ([296](#)). 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 einer in der Immundefektdiagnostik und -therapie erfahrenen Ärztin oder 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 ([297](#)), in manchen Fällen aber, in Kombination mit klinischen Symptomen und Impfantikörperkonzentrationen, auch wichtige Hinweise auf Immundefekte geben ([298](#), [299](#)).

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. genetische Analyse) sein ([300](#)). Darüber hinaus können sich auch prophylaktische Konsequenzen (z.B. PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol bei erniedrigten CD4-Zahlen) aus der Typisierung ableiten. Die korrekte Phänotypisierung erfordert jedoch insbesondere im Kindesalter eine Orientierung an altersentsprechenden Normwerten ([301](#)). Für die Interpretation der Ergebnisse ist darüber hinaus der klinische Zusammenhang unerlässlich. 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 ([271](#)). 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 oft falsch pathologische Werte gemessen werden ([302](#)). Der Anteil der Komplementdefekte unter den primären Immundefekten ist relativ gering (3.5% im ESID-Register, Abfrage vom 19.1.2025 <https://cci-reporting.uniklinik-freiburg.de/#/>) ([16](#), [303](#)), so dass diese Tests nicht als Basisuntersuchungen bei Infektionsanfälligkeit sondern bei Vorliegen von charakteristischen Auffälligkeiten empfohlen werden. Zu den typischen Symptomen von Komplementdefekten

zählen schwere oder wiederkehrende Infektionen mit bekapselten Erregern (Pneumokokken, Meningokokken), sowie auch Autoimmunität in Form von SLE und Glomerulonephritis ([36](#)).

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, Temperaturschwankungen) kann insbesondere bei funktionellen Tests zu falsch-positiven/falsch-negativen Ergebnissen führen. Manche Labore bieten bei immunologischen Fragestellungen 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 8	geprüft 2025
Evidenzgrad 3-4	Die Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik soll in enger Zusammenarbeit mit einer/m in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Ärztin oder Arzt erfolgen.	
	Referenzen: (59 , 155 , 218 , 269 , 302 , 304)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

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

Eine Reihe von Immundefekten wird nicht durch die Basisdiagnostik erfasst (s. Tabelle 6) ([1](#)). Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelerkrankungen, 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) ([305](#)). 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 Lymphozytopenie ([306](#)), die Lymphozytenzahlen können aber bei Vorliegen einer hypomorphen pathogenen Varianten 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 6: Erfassung von primären Immundefekten durch die Basislabordiagnostik

Immunglobuline und/oder Differenzialblutbild	Primäre Immundefekte (Beispiele)
Auffällig	<ul style="list-style-type: none"> - Die meisten Antikörpermangelerkrankungen und schweren, kombinierten Immundefekte - Kongenitale Neutropenien - HIES - HIGM - ALPS - WAS - Die meisten DNA-Reparatur-Defekte - Leukozytenadhäsionsdefekte (meistens)
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 - PID mit überwiegender Immundysregulation z.B. XIAP-Defizienz

	Kernaussage 6	geprüft 2025
Evidenzgrad 3	Es kann trotz unauffälliger Basisdiagnostik ein primärer Immundefekt vorliegen.	
	Referenzen: (51 , 65 , 170 , 172 , 302 , 305)	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

	Kernempfehlung 9	geprüft 2025
Konsensbasierte Empfehlung	Falls der klinische Verdacht auf einen primären Immundefekt trotz unauffälliger Basisdiagnostik fortbesteht, soll ein/e in der Immundefektdiagnostik erfahrene/r Arzt oder Ärztin kontaktiert werden.	
	Referenzen: (170 , 305)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

18. Stellenwert genetischer Diagnostik bei primären Immundefekten

2010 wurde mit dem sogenannten *next generation sequencing* (NGS) eine neue Ära der genetischen Labordiagnostik auch für Patienten mit V.a. auf Immundefekt 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 molekulargenetischer Diagnosen von primären Immundefekten ([307-315](#)).

Die meisten bisher genetisch definierten primären Immundefekte sind monogenetisch. Viele zeigen jedoch eine variable Expressivität und Penetranz ([91, 308](#)). Das bedeutet, dass Patienten mit derselben genetischen Variante sehr unterschiedliche Phänotypen zeigen können. Dies gilt insbesondere für „hypomorphe“ Varianten, bei denen das betroffene Genprodukt nicht fehlt, sondern eine Restfunktion behält ([316](#)). Bei manchen Immundefekten führen Varianten in bestimmten Bereichen eines Gens zu charakteristischen Phänotypen ([308](#)), bei den meisten Defekten besteht aber keine konstante Genotyp-Phänotyp Korrelation. Eine weitere diagnostische Herausforderung ist, dass ein ähnlicher klinischer Phänotyp auf pathogenen Varianten in unterschiedlichen Genen beruhen kann ([66, 317, 318](#)). Bei manchen Immundefekten können auch somatische Varianten zu einer Erkrankung führen (z.B. ALPS). Hier sind oft spezielle tiefe Sequenzierungsverfahren notwendig (deep sequencing panels), um die krankheitsverursachenden Varianten zu identifizieren. Parallel Untersuchungen aus Haarwurzelzellen oder Wangenabstrichen können helfen, zwischen Keimbahn- und somatischen Varianten zu unterscheiden. Auch Rückmutationen in die Wildtypsequenz in bestimmten Zellpopulationen (somatic Reversionen) können zu atypischen Phänotypen beitragen ([319](#)). Schließlich scheinen viele bisher nicht definierte Immundefekte durch multiple Gene beeinflusst zu werden ([320-323](#)). Daher werden neben der klassischen gezielten Sanger-Sequenzierung einzelner Gene inzwischen häufiger parallele Multi-Genanalysen mittels NGS eingesetzt. Hierzu gehört die Genpanel-Diagnostik mit der Analyse einer Gruppe von bekannten krankheitsassoziierten Genen, die Sequenzierung aller Protein-kodierenden Gene (*whole exome sequencing*, WES) oder des gesamten Genoms (*whole genome sequencing*, WGS). Die Identifizierung größerer *Deletionen* oder komplexer genetischer Veränderungen wie z.B. Translokationen mittels NGS Verfahren stellt jedoch eine Herausforderung dar ([314, 324](#)) und birgt die Gefahr der Fehlinterpretation. Hier bedarf es einer zusätzlichen Analyse von Copy Number Varianten (CNV) mit adäquater Methodik. Eine Panel-Analyse bzw. ein WES kann trotz Vorliegen einer größeren Duplikation oder Deletion relevanter Regionen als unauffällig interpretiert werden. Die Analyse von Genen, die im Genom ein fast identisches Pseudogen aufweisen (z.B. in *NCF-1*) ist nicht immer sicher beurteilbar.

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, klinischen Diagnostik nur selten weiterhilft. Trotz Einsatz modernster Verfahren kann bei einem relevanten Anteil der Patienten mit Immundefekten heute noch keine Diagnose gestellt werden. Bei Vorliegen von Konsanguinität kann die diagnostische Ausbeute

insbesondere für autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen erhöht sein ([30](#), [47](#), [257](#)). Auch die Durchführung eines Trio-WES oder Trio-WGS kann die Diagnoserate verbessern, da durch den Abgleich mit den i.d.R. nicht betroffenen Eltern beim Indexpatienten neu entstandene „*de novo*“-Varianten einfacher identifiziert werden können ([325](#), [326](#)). In Einzelfällen kann auch die Sequenzierung einzelner Zellpopulationen bei V.a. Vorliegen somatischer Mosaiken entscheidend sein (z.B. Nachweis von FAS-Varianten in doppelt-negativen T-Zellen), wobei dies zum aktuellen Zeitpunkt über die Routinediagnostik hinausgeht ([168](#), [327](#)). Moderne, NGS-basierte *long-read sequencing* Verfahren haben das Potential, krankheitsverursachende Varianten, die mittels WES oder anderen Methoden schwer zu erfassen sind, beispielsweise strukturelle Veränderungen oder auch pathogene Varianten in Regionen mit zahlreichen genetischen „*Repeats*“ (z.B. CG-*Repeats*) zu detektieren. Der präzise Stellenwert dieser Verfahren wird erst in der näheren Zukunft anhand größerer Kohorten in denen mit Standard-NGS Methoden keine Varianten gefunden werden konnten, einzuordnen sein.

Die große Herausforderung genetischer Diagnostik ist der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen genetischen Varianten (bei erweitertem genetischem Screening mittels WES und WGS oft in mehreren Genen) und der klinischen Erkrankung. Liegt eine bisher nicht eindeutig krankheitsassoziierte Variante vor (*variant of unknown significance*, VUS), muss ggfs. ihre Bedeutung mittels funktioneller Tests bestätigt werden, insbesondere wenn der klinische Phänotyp suggeriert, dass die genetische Variante in kausalem Zusammenhang stehen könnte. Darüber hinaus kann auch die Identifikation von pathogenen Varianten mit inkompletter Penetranz zu Verunsicherung von Patienten und Angehörigen führen ([328](#)). Die Bewertung von heterozygot vorliegenden Varianten, welche als Risikofaktor eingestuft werden, bedarf ebenfalls weiterer Forschung ([329](#)). Die Interpretation genetischer Daten kann daher nur in Zusammenschau von klinischer Präsentation, immunologischen Befunden und sorgfältigem Abgleich mit publizierten Daten erfolgen ([321](#), [324](#), [330](#), [331](#)). 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 ist. Der Umgang mit Zufalls- und Zusatzbefunden stellt ein ethisches Problem dar und muss gemäß Gendiagnostikgesetz im Vorfeld der genetischen Diagnostik thematisiert werden.

Die Bedeutung einer genomweiten Analyse zeigt sich exemplarisch in einer internationalen Studie an 278 Patienten mit phänotypisch heterogenen Immundefekten, bei denen mittels WES (einschließlich CNV-Analyse) 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 ([320](#)). Ungewöhnliche klinische Phänotypen von bereits bekannten

Immundefekte können aufgedeckt werden ([308](#), [332](#)) und zu erwartende Komplikationen können zuverlässiger eingeschätzt werden ([333](#)). So wurden in den letzten Jahren einige Patienten mit der klinischen Diagnose CVID oder chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) molekulargenetisch klassifiziert ([309](#), [312](#), [313](#), [334-337](#)). Darüber hinaus ermöglicht die genetische Diagnostik die Identifizierung von pathogen-spezifischen Immundefekten ([338](#)). Zu den Vorteilen einer genetisch gesicherten Diagnose zählen u.a. die humangenetische Familienberatung, die nähere Beschreibung von Phänotyp/Genotyp-Assoziationen und die Identifizierung von Patienten, für welche spezielle Therapien indiziert sind (z.B. hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), Gentherapie, zielgerichtete Pharmakotherapie) ([72](#), [169](#), [320](#), [339-342](#)). Die Kenntnis des zugrunde liegenden Defekts erlaubt in vielen Fällen auch eine bessere Risikoabschätzung in Hinblick auf die Notwendigkeit von spezifischen Vorsorgemaßnahmen (z.B. Lymphom- oder GI-Krebssurveillance) ([235](#), [343](#)) sowie möglicherweise auch die Inanspruchnahme einer Pränataldiagnostik bei weiterem Kinderwunsch der Eltern von betroffenen Patienten. Bei sehr dringlichen Fragestellungen (z.B. Ausschluss einer kongenitalen HLH oder bei kritisch-kranken, intensivpflichtigen Patienten) sind prinzipiell - in Abhängigkeit von der zukünftigen Verfügbarkeit - auch schnelle 48h-Paneluntersuchung sowie Exom- oder Genom-weite genetische Analysen innerhalb von 3 Tagen technisch möglich ([344](#), [345](#)).

	Kernaussage 7	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein.	
	Referenzen: (51 , 61 , 65 , 66 , 155 , 168-170 , 192 , 204 , 218 , 235 , 257 , 315 , 326 , 329 , 333 , 342 , 343 , 346-354)	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

	Kernempfehlung 10	geprüft 2025
Evidenzgrad 2-3	Die genetische Diagnostik von primären Immundefekten soll nach begründeter ärztlicher Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit einem/einer in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt/Ärztin erfolgen.	
	Referenzen: (51 , 61 , 65 , 66 , 168-170 , 204 , 218 , 235 , 257 , 315 , 326 , 328 , 329 , 342 , 346-354)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

19. Neugeborenen-Screening für primäre Immundefekte

In den letzten 15 Jahren wurden auf internationaler Ebene von vielen immunologischen Experten die Entwicklung und Implementierung eines Neugeborenen-Screenings (NG-Screening) für SCID gefordert und entsprechende Empfehlungen formuliert ([355-359](#)).

Hierdurch können die Patienten vor dem Auftreten klinischer Symptome identifiziert werden. Die neonatale Diagnosestellung eines SCID führt zur 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 ([360-364](#)). Darüber hinaus geht eine frühzeitige HSZT auch mit niedrigeren Therapiekosten einher ([365](#), [366](#)).

Technisch basiert das SCID-Neugeborenen-Screening, welches in verschiedenen Staaten der USA bereits seit 2008 durchgeführt wird ([367](#), [368](#)) [<https://www.scid.net>], auf der Analyse von *T-cell-receptor excision circles* (TRECs) als Korrelat einer funktionierenden T-Zell-Entwicklung. Ergänzend kann durch Analyse von *Kappa-deleting recombinant excision circles* (KRECs) auch eine gleichzeitige Diagnose von schweren B-Zell-Defekten gestellt werden ([369](#), [370](#)). TRECs und KRECs 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. CARD11-Defizienz, ZAP70-Defizienz, MHC II-Defizienz, ORAI-Defizienz, IKK β -Defizienz) ([371](#), [372](#)), sowie SCID-Phänotypen, bei denen es erst nach der Geburt zu einem deutlichen Abfall der T-Zellen kommt (z.B. PNP-SCID durch die Anhäufung von toxischen Metaboliten) ([62](#)). Andererseits können z.B. Frühgeburtlichkeit, Vorliegen einer Trisomie 21, Hydrops fetalis, Gastroschisis oder mütterliche Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten in der Schwangerschaft ([5](#), [370](#)) zu erniedrigten TRECs führen, ohne dass eine SCID-Erkrankung vorliegt ([373](#), [374](#)). Auch im Rahmen der weiterführenden Immunphänotypisierung zeigt sich, dass die Referenzwerte von Gestationsalter und Gewicht abhängig sind, was unbedingt bei der Bewertung der Bestätigungsdiagnostik berücksichtigt werden sollte ([375](#)). Die Zahl an Pilot-Studien zur Implementierung des Neugeborenen SCID-Screening hat in den letzten Jahren weltweit zugenommen ([5](#), [370](#), [376-378](#)). In den USA wird derzeit nur nach TRECs gescreent. Der Kosten-Nutzen-Faktor einer zusätzlichen KREC-Analyse ([369](#), [370](#), [373](#)) oder einem ADA- und/oder PNP-Metabolite-Screening mittels Tandem-Massenspektrometrie ([379](#), [380](#)) ist noch nicht abschließend geklärt.

In Deutschland wurde 2013 von der API-Arbeitsgruppe NeugeborenenScreening ein Projektentwurf für die Etablierung des Neugeborenen-SCID-Screening formuliert, welches dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Prüfung vorgelegt wurde ([381](#)). Im Jahr 2015 wurde das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Screenings auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) beauftragt. Auf Basis einer systematischen Literaturanalyse und Evidenzbewertung zieht der

IQWiG-Abschlussbericht das Fazit, dass das SCID-Screening „in Kombination mit einer infektionsprophylaktischen Therapie, die in eine kurative Therapie mündet, Anhaltspunkt für einen Nutzen zeigt“ (Abschlussbericht S15-02, Version 1.0, Stand 16.11.2016) ([382](#)). Die Machbarkeit des TREC-Screenings sowie die Bedeutung von durchdachten Screening-Algorithmen wird auch von anderen systematischen, internationalen Arbeiten unterstrichen ([374](#), [383](#)). Im August 2019 wurde in Deutschland das SCID-Screening auf Basis des IQWiG-Berichts eingeführt. Durch die Etablierung des API-CID-Netzwerks wird eine prompte Abklärung und entsprechende Therapieeinleitung der identifizierten Patienten gewährleistet. Mittels 6-monatlicher, standardisierter Abfrage werden alle identifizierten Kinder prospektiv verfolgt. Basierend auf der ersten Analyse nach 2,5 Jahren SCID-Screening zeigt sich für Deutschland eine Gesamtinzidenz einer schweren T-Zelldefizienz von ca. 1:21.000 (inklusive syndromaler Erkrankungen und idiopathischer T-Zelllymphozytopenie) ([6](#)). Die Inzidenz für SCID/*leaky* SCID/Omenn Syndrom lag bei ca. 1:54.000 und liegt somit etwas höher als vorherige Schätzungen von 1:62.500, die auf einer ESPED-Studie (Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) basieren ([384](#)). Die aktuelle, prospektive Studie nach Einführung des SCID-Screenings bestätigt den exzellenten Outcome der Patienten im Falle einer frühen HSZT ([6](#)). Der Nutzen einer frühzeitig möglichen Transplantation durch Patienten-Identifikation mittels SCID-Screening - insbesondere vor Auftreten von schweren, lebensbedrohlichen Infektionen - wird auch in anderen Studien belegt ([363](#), [364](#), [385](#)).

Bei auffälligem TREC-Screening-Befund gibt ein standardisierter Algorithmus das weitere Procedere vor (siehe Anhang, Seite 44 dieser Leitlinie). Für weitere Details und Updates sei jeweils auf die API-Homepage (www.kinderimmunologie.de) und die aktuellste Version der S2k Neugeborenen-Screening Leitlinie (Reg.-Nr. **024 – 012**) verwiesen.

	Kernaussage 8	geprüft 2025
Evidenzgrad 2	Das Neugeborenen-Screening auf schwere T-Zelldefizienz trägt zu einer frühzeitigen Diagnosestellung bei und ermöglicht so eine optimierte Therapie mit verbesserten Überlebenschancen.	
	Referenzen: (6 , 363 , 364 , 382 , 385)	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

In der Schweiz und Österreich erfolgt aktuell neben dem TREC-Screening auch ein KREC-Screening, welches die Diagnose eines B-zellulären Defekts erlaubt ([386](#), [387](#)). Die Bewertung des KREC-Screenings ist nicht Teil der PICO-Fragen der vorliegenden Leitlinie, so dass hierzu folgende konsensbasierte Kernaussage formuliert wurde.

	Kernaussage 9	geprüft 2025
Konsensbasierte Aussage	Das Neugeborenen-Screening auf schwere B-Zelldefizienz trägt zu einer frühzeitigen Diagnosestellung bei und ermöglicht so eine optimierte Therapie mit verminderter Krankheitslast.	
	Konsensstärke: 92%	Konsens

20. 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 der schwere kombinierte Immundefekt (SCID), das primäre Hämophagozytosesyndrom (FHL) und die schwere kongenitale Neutropenie (SCN).

	Kernempfehlung 11	geprüft 2025
Evidenzgrad 2-3	<p>Bei folgenden immunologischen Notfällen soll eine sofortige Kontaktaufnahme mit einer in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Klinik erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auffälliger Befund im Neugeborenen TREC-Screening (V.a. SCID) - Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (V.a. SCID) - Schwere Lymphozytopenie im 1. Lebensjahr (V.a. SCID) - Persistierendes Fieber und Zytopenie (V.a. FHL) - Schwere Neutropenie im Kindesalter (<500/μl, V.a. SCN) - Schwere Hypogammaglobulinämie (V.a. SCID, Agammaglobulinämie) 	
Empfehlungsgrad A	<p>Referenzen: (6, 348, 363, 375, 385, 388)¹</p>	
	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens
Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API Homepage (www.kinderimmunologie.de) und auf der DGfI Homepage (www.immunologie.de) zu finden.		

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

Für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem primären Immundefekt bedarf es einer korrekten 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 können. Klinische Erfahrung und weiterführende Kenntnisse über das rasch wachsende Gebiet der primären Immundefekte sind insbesondere auch erforderlich, um spezielle Therapiemaßnahmen einzuleiten (z.B. fundierte Entscheidung zur Stammzelltransplantation, Behandlung mit Immunsuppressiva oder Biologika) ([304](#)). In Analogie zu anderen seltenen hereditären Erkrankungen, wie z.B. der Hämophilie ([389](#)), ist

¹Referenz Nr.388 ist dem Hintergrundtext zugeordnet.

eine Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten in Zentren mit immunologischer Expertise 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 ([390](#)). In dieser Veröffentlichung wird insbesondere die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung von primären Immundefekten und die gemeinsame weiterführende Betreuung dieser Patienten durch immunologische Experten hervorgehoben. Der G-BA hat zur Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (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“. Durch die optimierte Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten in einem multidisziplinären Setting soll neben Krankheitsreduktion auch eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Patienten erreicht werden ([391](#)).

	Kernempfehlung 12	geprüft 2025
Evidenzgrad 2-3	Bei Diagnose eines primären Immundefekts soll ein/e in der Immundefektdiagnostik und –behandlung erfahrene Ärztin oder Arzt in die Betreuung einbezogen werden.	
	Referenzen: (10 , 30 , 54 , 169 , 170 , 235 , 304 , 350 , 391 , 392)	
Empfehlungsgrad A	Konsensstärke: 100%	Starker Konsens

22. Offene Fragen und zu erhebende Daten

Auf Basis der Literaturanalyse und Evidenzbewertung zeigt sich, dass die Leitlinie die wesentlichen Hauptmanifestationen von primären Immundefekten abdeckt. In Hinblick auf die autoinflammatorischen Zeichen von primären Immundefekten ist die Evidenzlage jedoch aufgrund der eingeschränkten Studienlage und der Überlappung zu rheumatologischen Erkrankungen weniger eindeutig. Obgleich auf Expertenebene große Einigkeit in Hinblick auf die Durchführung einer Stufendiagnostik zur immunologischen Abklärung besteht, ist letztlich nicht ganz klar, welcher Anteil der primären Immundefekte durch die empfohlene Basisdiagnostik erfasst wird. Die Evidenz für die empfohlene Kontaktaufnahme und Diskussion mit immunologischen Experten bei verschiedenen Konstellationen (z.B. auffällige Basisdiagnostik, normale Basisdiagnostik aber fortbestehender V.a. Immundefekt) lässt sich allein durch die Literatur auf internationaler Ebene ebenfalls nicht eindeutig herausarbeiten.

Eine zielführende Diskussion ist letztlich an eine ausreichende Verfügbarkeit geknüpft, so dass es wünschenswert erscheint, die Versorgungslandschaft in Deutschland näher zur charakterisieren. Eine Herausforderung stellt z.T. auch die Transition von pädiatrischen Patienten mit Immundefekten in entsprechende Versorgungsstrukturen in der Erwachsenenmedizin daher.

Die systematische Erfassung von Patienten mit primären Immundefekten in Registern, wie z.B. dem europäischen Register der ESID (www.esid.org), kann eine wertvolle Plattform für die Evaluation der hier formulierten Warnzeichen darstellen. Innerhalb des deutschsprachigen Raums haben sich die Akronyme „**ELVIS**“ und „**GARFIELD**“ als Zeichen von pathologischer Infektionsanfälligkeit bzw. Immundysregulation in den letzten Jahren dank verschiedener edukativer Maßnahmen verbreitet. Studien aus anderen Ländern legen nahe, dass die Diagnoserate v.a. durch Fortbildungsmaßnahmen von ärztlichen Kollegen gesteigert werden kann ([393](#)). Eine Evaluation unter Allgemeinärzten in den USA zeigte, dass sich viele Ärzte professioneller Leitlinien gar nicht bewusst sind ([394](#)). Dies zeigt die große Bedeutung von Fortbildungsmaßnahmen zu primären Immundefekten insbesondere für niedergelassene Kollegen. Alle bisherigen Versionen der hier veröffentlichten Leitlinie wurden in verschiedenen deutschen Zeitschriften veröffentlicht, auf Kongressen vorgestellt und auf den Homepages relevanter Fachgesellschaften verlinkt. Für die Implementierung der überarbeiteten S3-Version werden weitere Verbreitungsmöglichkeiten diskutiert werden. Darüber hinaus wird eine englischsprachige Publikation der Leitlinieninhalte angestrebt, um diese zum einen international verfügbar zu machen, sowie auch den Dialog der Leitlinieninhalte auf internationaler Ebene (z.B. Revision der ESID-Warnzeichen) anzuregen.

Anhang

Abkürzungsverzeichnis:

ADA: Adenosindesaminase

AGS: Aicardi-Goutières Syndrom

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

AIN: Autoimmun-Neutropenie

AIHA: Autoimmun-hämolytische Anämie

AIRE: Autoimmun-Regulator

ALPS: Autoimmun-lymphoproliferatives Syndrom

APDS: Aktiviertes Phosphoinositid-3-Kinase-δ-Syndrom (*Activated PI3K Delta Syndrome*)

APECED: Autoimmun-Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dystrophie

AP50: Alternative pathway: dient der Aktivitätstestung des alternativen Komplementwegs

AT: Ataxia Teleangiectatica

AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.)

BCG: Bacille Calmette Guérin

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

BTK: Bruton's tyrosine kinase

CANDLE: Chronic atypical neutrophilic dermatoses with lipodystrophy and elevated temperature

CAPS: Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrome

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
CDC42: cell division control protein 42 homolog
CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CGD: Chronic granulomatous disease = Septische Granulomatose
CH50: Gesamthämolytische Komplementaktivität: dient der Aktivitätstestung des klassischen Komplementwegs
CFI: Complement factor I
CID: Combined immune deficiency= kombinierter Immundefekt
CMC: Chronische mukokutane Candidiasis
CMV: Cytomegalovirus = Zytomegalie-Virus
CNV: Copy number variation
COPA-Syndrom: COPI coat complex subunit alpha
CORO1A: Coronin 1A
CRP: C-reaktives Protein
CTLA4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
CVID: Common variable immunodeficiency = variables Immundefektsyndrom
DADA2: ADA2-Defizienz
DNA: Desoxyribonukleinsäure
DOCK8: Dicator 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
FMF: familiäres Mittelmeerfieber
GARFIELD: Akronym für Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung
GATA2: GATA binding protein 2
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss
GH: Growth hormone
GOF: Gain of function (=genetische Varianten die zu einer verstärkten Funktion führen)
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 : IkB Kinase
IL-1 β : Interleukin 1beta
IL6R-Defizienz: Interleukin 6 Rezeptor
IL6ST-Defizienz: Interleukin 6 cytokine family signal transducer Mangel
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
IL-18: Interleukin 18
IFN- γ : Interferon-gamma
IgA: Immunglobulin A
IgG: Immunglobulin G
IgE: Immunglobulin E
IgM: Immunglobulin M
IPEX: Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked
IRAK-4: Interleukin-1 receptor-associated kinase 4

ITK: Interleukin-2-Inducible T-cell Kinase
ITP: Immunothrombozytopenie
IUIS: International union of immunological societies
JIA: Juvenile idiopathic Arthritis
JMF: Jeffrey Modell Foundation
KRECs: Immunoglobulin K-deleting recombinant excision circles
LAD: Leukocyte adhesion deficiency
LOF: Loss of function (=genetische Varianten die zu einem Funktionsverlust führen)
LRBA: Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein
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
NCKAP1L: Nck-associated protein 1-like
NEMO: Nuclear factor kappa B (NFkB) essential modifier
NFKB1: Nuclear Factor Kappa B Subunit 1
NGS: Next-generation sequencing
N. meningitidis: Neisseria meningitidis
NOMID: Neonatal onset multisystem inflammatory disorder
NOS2-Defizienz: Mangel an nitric oxide synthase 2
NTM: Nichttuberkulöse Mykobakterien
OS: Omenn-Syndrom
PAPA-Syndrom: pyogenic steril arthrithis, pyoderma gangrenosum, acne
PFAPA-Syndrom: Periodisches Fieber, aphthöse Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis
P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa
PPJ: *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
ROR γ T: Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma-t
RASGRP1: RAS guanyl-releasing protein 1
SAA: Serum-Amyloid A
SAVI: STING-associated vasculopathy of infancy
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 erythematoses
SLIPI: *Sveriges läkare intresseförening för primär immunbrist* = Interessengemeinschaft schwedischer Ärzte für primäre Immundefekte
STAT: Signal transducer and activator of transcription
STAT3 LOF HIES= STAT3-defizientes HIES=Autosomal-dominantes Hyper-IgE Syndrom
STK4: Serine/Threonine Kinase 4
TBK1: TANK Binding Kinase 1
TLR3: Toll-like receptor 3
TNF- α : Tumor necrosis factor alpha
TRAF3: TNF receptor-associated factor 3
TRAPS: TNF-Rezeptor-assoziierte periodisches Syndrom
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-chromosomal lymphoproliferative Erkrankung

ZAP70: Zeta chain of T-cell receptor associated protein kinase 70

ZNFX1: Zinc Finger NFX1-Type Containing 1

ZNF341: zinc finger protein 341

Tabelle 1 (Originalversion)

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)*	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson

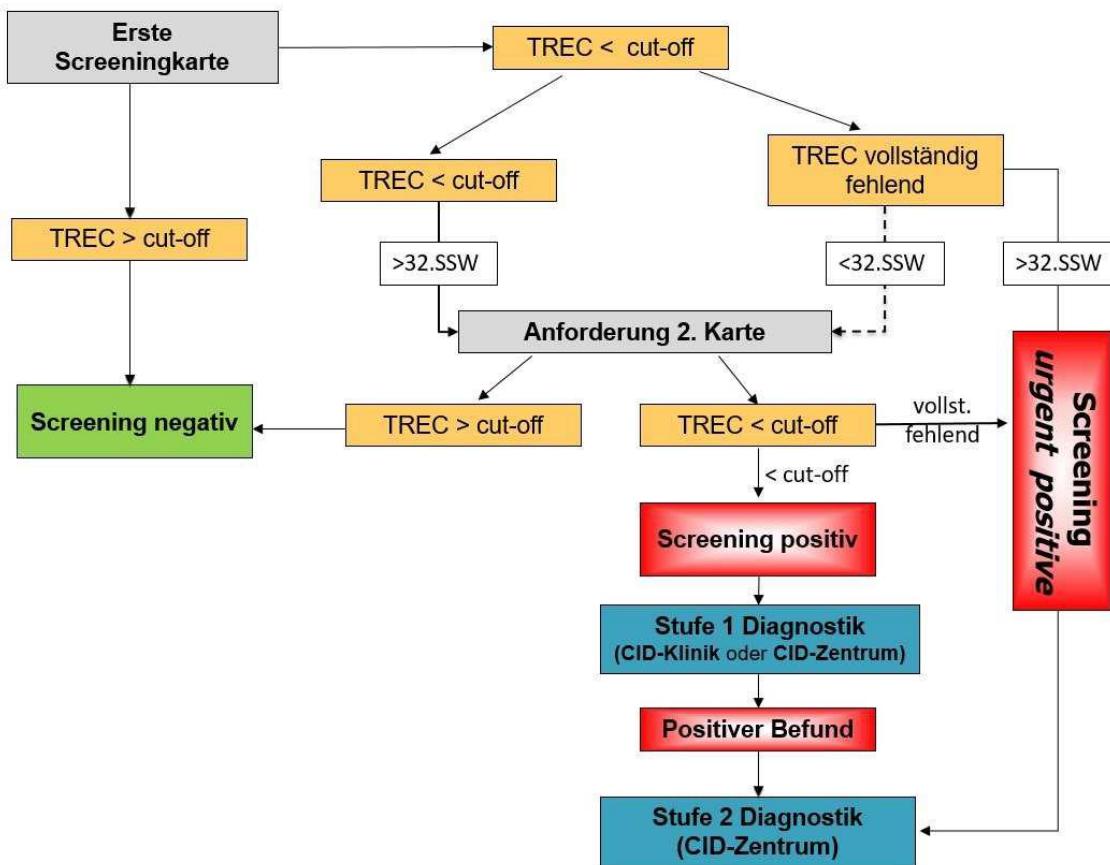
IUIS-Klassifikation 2024 (1): Einteilung in Erkrankungsgruppen

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. Knochenmarkversagen
10. Phänokopien primärer Immundefekte, die mit Autoantikörpern oder somatischen Varianten assoziiert sind

Algorithmus des SCID-Screenings in Deutschland

Entsprechend der Version 4.2. der S2k-Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellarthropathie, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose (Reg.Nr. 024-012). Die Leitlinie befindet sich zum aktuellen Zeitpunkt in Überarbeitung. Für eventuelle Updates verweisen wir auf die Originalpublikation:

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/024-012>



Beteiligte Fachgesellschaften, Vereine, Verbände aktuelle S3-Version (07/2025):

Federführende Fachgesellschaft: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (**API**), vertreten durch: Prof. Stephan Ehl, Dr. Susan Farmand, Dr. Maria Faßhauer, Prof. Kaan Boztug

Beteiligte Fachgesellschaften/Vereine/Verbände und Angabe der jeweiligen Vertreter: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (**DGKJ**): Prof. Horst von Bernuth, Hannah Kurz, Prof. Tim Niehues; Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (**DGPI**): PD Dr. Henner Morbach, PD Dr. Jennifer Neubert; Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (**GPP**): Prof. Ulrich Baumann, Dr. Stephanie Thee; Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (**BVKJ**): Dr. Susanne Aydin, Dr. Pirmin Habermehl; Gesellschaft für Kinder- und Jugendlrheumatologie (**GKJR**): Dr. Franziska Dunst, Prof. Catharina Schütz; Deutsche Gesellschaft für Internistische Medizin (**DGIM**): Prof. Pia Hartmann; Prof. Klaus Warnatz; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (**DGHO**): Dr. Claudia Wehr, Dr. Kirsten Wittke; Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e.V.: Prof. Moritz Gröger; Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (**DGP**): Dr. Leif Hanitsch; Prof. Tobias Welte; Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (**DGKL**): Prof. Harald Renz; Interdisziplinäre Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V. (**IGLD**): Prof. Ulrich Sack; Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (**DGRh**): Prof. Klaus Warnatz; Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (**GPOH**): Prof. Fabian Hauck; Deutsche Gesellschaft für Immunologie (**DGfI**): Prof. Christian Kleemann, Prof. Torsten Witte; Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (**DGI**): PD Dr. Markus Bickel; Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (**GPR**): Dr. Gabriele Hahn; Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (**GfH**): Dr. Sandra von Hardenberg; AG Immunologie der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde: Prof. Kaan Boztug; Österreichische Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (**ÖGAI**): Prof. Elisabeth Förster-Waldl, Prof. Winfried Pickl; **Pädiatrie Schweiz**: Prof. Jana Pachlopnik Schmid; und Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte (**dsai e.V.**): Dr. Gerd Klock.

Moderation der Konsensuskonferenz am 01.03.2024 (Medizinische Hochschule Hannover und online) und am 10.04.2024 (online): Dr. med. Monika Nothacker, MPH, stellvertr. Leiterin AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement c/o Philipps Universität Marburg, Karl-von-Frisch-Str.2, 35043 Marburg

Finanzielle Unterstützung der Leitlinienentwicklung:

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (**DGKJ**)
Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (**GPOH**)
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (**API**)
Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (**DGPI**)

Autoren der Zweitaufgabe AWMF-Leitlinie (S2k) „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts - Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen von primären Immundefekten –“ Stand 10/2017:

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 DGfL

¹Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie; Astrid Lindgrens Children's Hospital, Karolinska University Hospital und 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 Pädiatrische 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 gGmbH, 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; KJUMed-Praxis, Bern, Schweiz. ¹⁹Deutsche Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin; Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig. ²⁰Externer Experte; Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik 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.

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 (OGAI) (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

Warnzeichen der Zweitaufgabe:

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, Summe	
2.	Immundysregulation „GARFIELD“ Granulome, Autoimmunität, Rezidivierende Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
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	

Autoren der Erstauflage AWMF-Leitlinie (S2k) Diagnostik primärer Immundefekte Stand 12/2011, Reg.-Nr. 027-050 (253):

Autoren: Susan Farmand¹, Ulrich Baumann², Horst von Bernuth³, Michael Borte⁴, Elisabeth Förster-Waldi⁵, 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 Immunologie, 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 Pädiatrische 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 Infektfälligkeit: „ 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 Infektfälligkeit)	
5.	Labor: Lymphopenie, Neutropenie, Hypogammaglobulinämie	

Konsens

Weitere internationale Richtlinien oder diagnostische Algorithmen:

Bonilla et al. 2015 (72) (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 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, Rundles CC, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Puel A, Puck J, Seppänen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I. *J Clin Immunol.* 2022 Oct;42(7):1508-1520. doi: 10.1007/s10875-022-01352-z. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36198931 (187)

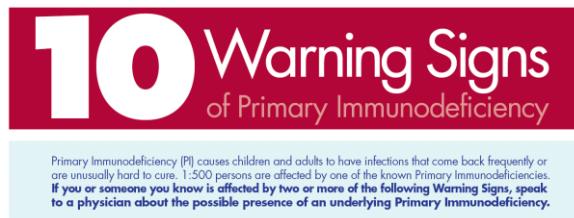
- ⇒ Experten-basierte graphische Darstellung diagnostischer Algorithmen ausgehend von typischen Phänotypen

Multidimensionale Datenbank für primäre Immundefekte: [GenIA - home](#)

Andrés Caballero-Oteyza¹, Laura Crispóni², Xiao P Peng³, Kevin Yauy⁴, Stefano Volpi⁵, Stefano Giardino⁶, Alexandra F Freeman⁷, Bodo Grimbacher⁸, Michele Proietti⁹. **GenIA, the Genetic Immunology Advisor database for inborn errors of immunity** *J Allergy Clin Immunol.* 2024 Mar;153(3):831-843. doi: 10.1016/j.jaci.2023.11.022. Epub 2023 Nov 30.

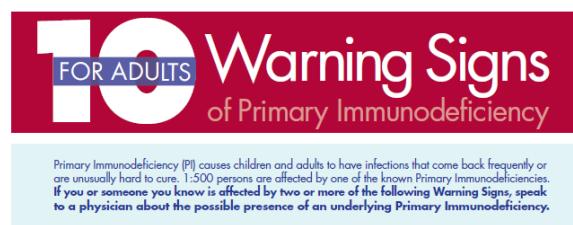
- ⇒ Experten-basierte Datenbank mit Suchmöglichkeit nach Genen, Genotyp, Phänotyp, Genetischen Varianten, Funktionellen Untersuchungen

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



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.

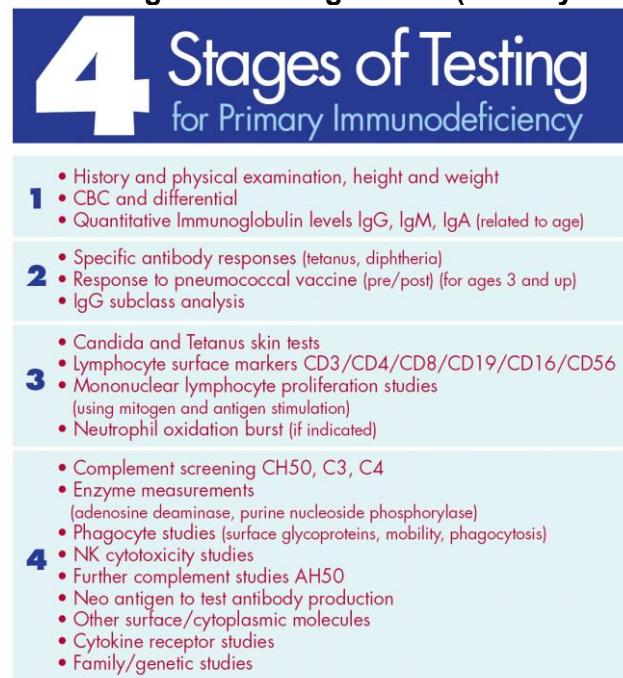
- 1 Four or more new ear infections within 1 year.
- 2 Two or more serious sinus infections within 1 year.
- 3 Two or more months on antibiotics with little effect.
- 4 Two or more pneumonias within 1 year.
- 5 Failure of an infant to gain weight or grow normally.
- 6 Recurrent, deep skin or organ abscesses.
- 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.



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>).



SLIPI-Warnzeichen für Erwachsene von 2015 (Original und deutsche Übersetzung)

VARNINGSTECKEN

för primär immunbrist (PID) hos vuxna

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

1. ≥ 4 antibiotikakrävande 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 mjukdelsinfektioner
4. ≥ 2 röntgenverifierade sinuiter eller pneumonier under en period av 3 år
5. Infektioner med ovanlig lokalisering 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

Autoren der SLIPI-Richtlinien (250): 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 Sölveig Óskarsdóttir (Göteborg), Doc Karlis Pauksens (Uppsala), ÖL Per Wågström (Jönköping), ÖL Anders Åhlin (Stockholm)

SLIPI-Warnzeichen für Erwachsene von 2024 (Original und deutsche Übersetzung)(251)

Varningstecken för IEI hos vuxna

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

- 1) ≥ 2 svåra bakteriella infektioner, såsom osteomyelit, meningit, sepsis eller mjukdelsinfektioner
- 2) ≥ 2 verifierade sinuiter och/eller pneumonier under en period av 2 år, liksom utveckling av bronkiektasier
- 3) ≥ 4 antibiotikakrävande, helst odlingsverifierade luftvägsinfektioner per år under 2 år, exempelvis otitis media, bronkit etc.
OBS! Inte alltid feber och CRP-stegning men ofta uttalad generell orkeslöshet
- 4) Dålig eller utebliven effekt vid behandling med antibiotika och/eller snabba recidiv
- 5) Infektioner med ovanlig lokalisering och/eller orsakade av ovanliga agens
- 6) Förekomst av autoimmunitet med/utan infektionsproblematik
- 7) Autoinflammatoriska sjukdomar, dvs återkommande episoder av generaliserad inflammation, där ingen infektiös, malign eller autoimmun orsak kan identifieras
- 8) Känd IEI i familjen

Deutsche Übersetzung:

Warnzeichen für angeborene Defekt der Immunität bei Erwachsenen

Treffen eins oder mehrere der folgenden Warnzeichen zu, sollte eine Abklärung erwogen werden:

- 1) ≥ 2 schwere bakterielle Infektionen, z.B. Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis oder Weichteilinfektionen
- 2) ≥ 2 röntgenologisch verifizierte Sinusitiden oder Pneumonien über einen Zeitraum von 2 Jahren, ebenso wie die Entwicklung von Bronchiektasen
- 3) ≥ 4 Atemwegsinfektionen, idealerweise mit kulturellem Pathogennachweis, mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie innerhalb eines Jahres über 2 Jahre, z.B. Otitis, Bronchitis, etc.
Achtung: Es besteht nicht immer Fieber oder eine CRP-Erhöhung aber häufig ausgesprochen allgemeiner Mangel an Energie
- 4) Schlechter oder ausbleibender Effekt einer antibiotischen Behandlung und/oder rasche Rezidive
- 5) Infektionen mit ungewöhnlicher Lokalisation und/oder durch ungewöhnliche Erreger verursacht.
- 6) Vorkommen von Autoimmunität mit/ohne Infektionsproblematik
- 7) Autoinflammatorische Erkrankungen, d.h. wiederkehrende Episoden generalisierter Inflammation, bei der keine infektiöse, maligne oder autoimmunologische Ursache identifiziert werden konnte
- 8) Bekannter primärer Immundefekt in der Familie

ESID-Warnzeichen (www.esid.org: Orginalzitate und deutsche Übersetzung)
Abgerufen 10.09.2024

The 6 ESID warning signs for ADULT primary immunodeficiency diseases

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

- 1. Four or more infections requiring antibiotics within one year (otitis, bronchitis, sinusitis, pneumonia)** (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**
(Rezidivierende Infektionen oder Infektion mit der Notwendigkeit einer prolongierten antibiotischen Therapie)
- 3. Two or more severe bacterial infections (osteomyelitis, meningitis, septicemia, cellulitis)** (Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen (Osteomyelitis, Meningitis, Sepsis, Zellulitis))
- 4. Two or more radiologically proven pneumonia within 3 years** (Zwei oder mehr radiologisch gesicherte Pneumonien innerhalb von 3 Jahren)
- 5. Infection with unusual localization or unusual pathogen** (Infektion an außergewöhnlicher Stelle oder mit ungewöhnlichem Erreger)
- 6. PID in the family** (Vorliegen eines primären Immundefekts in der Familie)

Warnzeichen der PID-Algorithmen ([27](#))

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 / µL; Neutropenie < 500 / µL, Immunglobuline vermindert (altersabhängige Normwerte!)

Zusätzliche Warnzeichen bei Säuglingen:

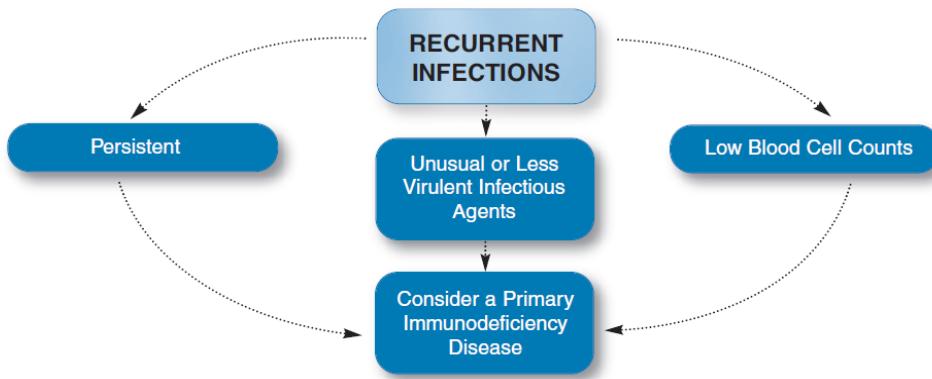
1. Persistierende Dermatitis, insbesondere vor dem 2. Lebensmonat
2. Verspäteter Abfall der Nabelschnur

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. Patienteneltern 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: ≥ acht Minorinfektionen pro Jahr, ≥ zwei Pneumonien oder schwere Sinusitiden pro Jahr.

Autoren der PID Algorithmen (27): 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 (43)



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 (43): 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.

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



1. Edition: Reg.-Nr. 027-050 (S2k), 12/2011

2. Edition: Reg.-Nr. 112-001 (S2k), 10/2017

Überarbeitung von: 14.07.2025 (**3. Edition**, S3)

Maximale Gültigkeit bis: 13.07.2030

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!**

© Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie (API) u.a.

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Literaturverzeichnis

1. M. Cecilia Poli IA, Aziz Bousfiha, Charlotte Cunningham-Rundles, Sophie Hambleton, Christoph Klein, Tomohiro Morio, Capucine Picard, Anne Puel, Nima Rezaei, Mikko R. J. Seppänen, Raz Somech, Helen C. Su, Kathleen E. Sullivan, Troy R. Torgerson, Isabelle Meyts, Stuart G. Tangye. Human inborn errors of immunity: 2024 Update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. 2024.
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):785-92.
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):507-12.

4. Carneiro-Sampaio M, Moraes-Vasconcelos D, Kokron CM, Jacob CM, Toledo-Barros M, Dorna MB, 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):716-24.
5. Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA*. 2014;312(7):729-38.
6. Speckmann C, Nennstiel U, Höning M, Albert MH, Ghosh S, Schuetz C, et al. Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol*. 2023;43(5):965-78.
7. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*. 2007;27(5):497-502.
8. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7.
9. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, Rusch S, Seppänen MRJ, Fischer A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1332-41.e5.
10. Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavar S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(7):717-32.
11. 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.
12. Kobrynski L, Powell RW, Bowen S. Prevalence and morbidity of primary immunodeficiency diseases, United States 2001-2007. *J Clin Immunol*. 2014;34(8):954-61.
13. Michos A, Raptaki M, Tantou S, Tzanoudaki M, Spanou K, Liatsis M, 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):836-43.
14. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, Toplak N, Bratanic N, Jazbec J, et al. Autoimmune and Inflammatory Manifestations in 247 Patients with Primary Immunodeficiency-a Report from the Slovenian National Registry. *J Clin Immunol*. 2016;36(8):764-73.
15. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, Gerard L, Oksenhendler E, Warnatz K, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(1):116-26.
16. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, Ehl SR, Heeg M, Maccari ME, et al. The German National Registry of Primary Immunodeficiencies (2012-2017). *Front Immunol*. 2019;10:1272.
17. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11:27.
18. OCEBM Levels of Evidence Working Group = Jeremy Howick ICJLL, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford Levels of Evidence 2". In: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/cebm-levels-of-evidence> OCFE-BM, editor.
19. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (e.V.) [Available from: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Leitlinien.pdf].
20. Murphy MK, Black NA, Lampert DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess*. 1998;2(3):i-iv, 1-88.
21. AWMF. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung/awmf-regelwerk-03-leitlinienentwicklung/ll-entwicklung-strukturierte-konsensfindung.html> AWMF-Homepage2017 [
22. Monto AS, Sullivan KM. Acute Respiratory Illness in the Community - Frequency of Illness and the Agents Involved. *Epidemiol Infect*. 1993;110(1):145-60.
23. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(6):505-12.
24. Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJK. Day care centers and respiratory health. *Pediatr*. 1999;103(4):753-8.
25. Gray PE, Namavaisamy M, Ziegler JB. Recurrent infection in children: when and how to investigate for primary immunodeficiency? *J Paediatr Child Health*. 2012;48(3):202-9.
26. Singer R, Abu Sin M, Tenenbaum T, Toepfner N, Berner R, Buda S, et al. The Increase in Invasive Bacterial Infections With Respiratory Transmission in Germany, 2022/2023. *Dtsch Arztebl Int*. 2024;121(4):114-20.
27. Baumann U, Belohradsky B, v. Bernuth H, Friedrich W, Linde R, Niehues T, et al. Primäre Immundefekte - Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung [Buch]: D-28323 Bremen: UNI-MED Verlag AG 2010.
28. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, Espinosa-Rosales FJ, Leiva LE, King A, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014;34(1):10-22.
29. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC, et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc*. 2011;110(12):750-8.
30. Abd Elaziz D, El Hawary R, Meshal S, Alkady R, Lofty S, Eldash A, et al. Chronic Granulomatous Disease: a Cohort of 173 Patients-10-Years Single Center Experience from Egypt. *J Clin Immunol*. 2023;43(8):1799-811.
31. 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):144-7.
32. 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):634-50.
33. Subauste CS. Primary immunodeficiencies and susceptibility to parasitic infections. *Parasite immunology*. 2006;28(11):567-75.
34. 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):503-11.
35. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, Picard C, Puel A, Abel L, et al. Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol*. 2008;20(1):39-48.
36. Blazina Š, Debeljak M, Košnik M, Simčič S, Stopnišek S, Markelj G, et al. Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies. *Front Immunol*. 2018;9:500.
37. Vavassori S, Chou J, Faletti LE, Haunerdinger V, Opitz L, Josep P, et al. Multisystem inflammation and susceptibility to viral infections in human ZNF1X deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):381-93.
38. 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):149-54.
39. Muorah M, Hinds R, Verma A, Yu D, Samyn M, Mieli-Vergani G, et al. Liver abscesses in children: a single center experience in the developed world. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42(2):201-6.
40. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology*. 1999;92(1):34-48.
41. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(10):1029-33.
42. Roxo-Junior P, Silva J, Andrea M, Oliveira L, Ramalho F, Bezerra T, et al. 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.
43. Buckley RH, Ballow M, Berger M, Blaesser RM, Bonilla FA, Conley ME, et al. Immune Deficiency Foundation Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases2009.
44. 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):6609-12.
45. Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, Forbes LR, Demmier-Harrison GJ, Hanson IC, 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):459-69.
46. Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1134-41.
47. Shendi HM, Al Kuwaiti AA, Al Daheri AD, Al-Hammadi S. The Spectrum of Inborn Errors of Immunity in the United Arab Emirates: 5 Year Experience in a Tertiary Center. *Front Immunol*. 2022;13:837243.
48. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PR, Geha R, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome - Clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine*. 2003;82(6):373-84.
49. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, Naraghi M, Zandieh F, Isaeian A, et al. Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *American journal of otolaryngology*. 2008;29(6):385-92.
50. Owayed A, Al-Herz W. Sinopulmonary Complications in Subjects With Primary Immunodeficiency. *Respir Care*. 2016;61(8):1067-72.

51. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kδ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):323-33.
52. Wood P, Stanworth S, Burton J, Jones A, Peckham DG, Green T, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):410-23.
53. Kido T, Hosaka S, Imagawa K, Fukushima H, Morio T, Nonoyama S, et al. Initial manifestations in Patients with Inborn Errors of Immunity Based on Onset Age: a Study from a Nationwide Survey in Japan. *J Clin Immunol.* 2023;43(4):747-55.
54. Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, Frede N, Proietti M, Bulashevskaya A, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):901-11.
55. Bhattacharjee S, Mohite RS, Singh N, Koticha U, Jhawar P, Ramprakash S, et al. Profile of 208 patients with inborn errors of immunity at a tertiary care center in South India. *Clin Exp Med.* 2023;23(8):5399-412.
56. Christiansen M, Offersen R, Jensen JMB, Petersen MS, Larsen CS, Mogensen TH. Identification of Novel Genetic Variants in CVID Patients With Autoimmunity, Autoinflammation, or Malignancy. *Front Immunol.* 2019;10:3022.
57. Cakir M, Yakici N, Sag E, Kaya G, Bahadir A, Cebi AH, et al. Primary Immunodeficiencies in Children Initially Admitted with Gastrointestinal/Liver Manifestations. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2023;26(4):201-12.
58. Rasouli SE, Tavakoli M, Sadri H, Chavoshzadeh Z, Alireza Mahdaviani S, Delavari S, et al. The spectrum of inborn errors of immunity: a single tertiary center retrospective study in Alborz, Iran. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2023;55(1):19-28.
59. Delplanque M, Galicier L, Ozil E, Ducharme-Bénard S, Oksenhendler E, Buob D, et al. AA Amyloidosis Secondary to Primary Immune Deficiency: About 40 Cases Including 2 New French Cases and a Systematic Literature Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):745-52.e1.
60. Janssen LMA, van der Flier M, de Vries E. Lessons Learned From the Clinical Presentation of Common Variable Immunodeficiency Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021;12:620709.
61. López-Nevado M, González-Granado LI, Ruiz-García R, Pleguezuelo D, Cabrera-Marante O, Salmón N, et al. Primary Immune Regulatory Disorders With an Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-Like Phenotype: Immunologic Evaluation, Early Diagnosis and Management. *Front Immunol.* 2021;12:671755.
62. Habib Dzulkarnain SM, Hashmi IF, Zainudeen ZT, Taib F, Mohamad N, Nasir A, et al. Purine Nucleoside Phosphorylase Deficient Severe Combined Immunodeficiencies: A Case Report and Systematic Review (1975-2022). *J Clin Immunol.* 2023;43(7):1623-39.
63. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 Warning Signs in Primary and Secondary Immunodeficient Patients. *Front Immunol.* 2022;13:900055.
64. Habibi S, Zaki-Dizaji M, Rafiemanesh H, Lo B, Jamee M, Gámez-Díaz L, et al. Clinical, Immunologic, and Molecular Spectrum of Patients with LPS-Responsive Beige-Like Anchorage Protein Deficiency: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2379-86.e5.
65. Zhang W, Chen X, Gao G, Xing S, Zhou L, Tang X, et al. Clinical Relevance of Gain- and Loss-of-Function Germline Mutations in STAT1: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2021;12:654406.
66. Kiaee F, Zaki-Dizaji M, Hafezi N, Almasi-Hashiani A, Hamedifar H, Sabzevari A, et al. Clinical, Immunologic and Molecular Spectrum of Patients with Immunodeficiency, Centromeric Instability, and Facial Anomalies (ICF) Syndrome: A Systematic Review. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021;21(4):664-72.
67. Lafont E, Marciano BE, Mahlaoui N, Neven B, Bustamante J, Rodriguez-Navarro V, et al. Nocardiosis Associated with Primary Immunodeficiencies (Nocard-DIP): an International Retrospective Study and Literature Review. *J Clin Immunol.* 2020;40(8):1144-55.
68. Jamee M, Hosseini-zadeh S, Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Matloubi M, Hasani M, et al. Comprehensive comparison between 222 CTLA-4 haploinsufficiency and 212 LRBA deficiency patients: a systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2021;205(1):28-43.
69. 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):317-24.
70. 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.
71. Takada H. Primary immunodeficiency in Japan: epidemiology, diagnosis, and pathogenesis. *Pediatr Int.* 2013;55(6):671-4.
72. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1186-205.e1-78.
73. 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):543-54.
74. Leiding JW, Vogel TP, Santarlas VGJ, Mhaskar R, Smith MR, Carisey A, et al. Monogenic early-onset lymphoproliferation and autoimmunity: Natural history of STAT3 gain-of-function syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(4):1081-95.
75. Okada S, Markle JG, Deenick EK, Mele F, Averbach D, Lagos M, et al. IMMUNODEFICIENCIES. Impairment of immunity to Candida and Mycobacterium in humans with bi-allelic RORC mutations. *Science.* 2015;349(6248):606-13.
76. Hsu AP, McReynolds LJ, Holland SM. GATA2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(1):104-9.
77. Colten HR. Navigating the maze of complement genetics: a guide for clinicians. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(5):379-84.
78. 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.
79. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, 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.
80. Picard C, Casanova JL, Puel A. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or IkBa deficiency. *Clinical microbiology reviews.* 2011;24(3):490-7.
81. Engelhardt KR, Gertz ME, Keles S, Schaffer AA, Sigmund EC, Glocker C, et al. The extended clinical phenotype of 64 patients with dedicator of cytokinesis 8 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):402-12.
82. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T, Osgood S, et al. Common severe infections in chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1176-83.
83. Bézat V, Fieschi C, Momeni-lindari M, Migaud M, Belaid B, Djidjik R, et al. Inherited human ZNF341 deficiency. *Current Opinion in Immunology.* 2023;82:102326.
84. Kurz H, Lehmburg K, Farmand S. Inborn errors of immunity with susceptibility to *S. aureus* infections. *Front Pediatr.* 2024;12:1389650.
85. Rezaei N, Hedayati M, Aghamohammadi A, Nichols KE. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1329-41.e2; quiz 42-3.
86. Palendira U, Rickinson AB. Primary immunodeficiencies and the control of Epstein-Barr virus infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1356:22-44.
87. Abolhassani H, Edwards ES, Ikinciogullari A, Jing H, Borte S, Buggert M, 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.
88. Daschkey S, Bienemann K, Schuster V, Kreth HW, Linka RM, Honscheid A, et al. Fatal Lymphoproliferative Disease in Two Siblings Lacking Functional FAAP24. *J Clin Immunol.* 2016;36(7):684-92.
89. Dimitriades VR, Devlin V, Pittaluga S, Su HC, Holland SM, Wilson W, et al. DOCK 8 Deficiency, EBV+ Lymphomatoid Granulomatosis, and Intrafamilial Variation in Presentation. *Front Pediatr.* 2017;5:38.
90. Schober T, Magg T, Laschinger M, Rohlf M, Linhares ND, Puchalka J, et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CARMIL2. *Nat Commun.* 2017;8:14209.
91. Boztug H, Hirschmugl T, Holter W, Lakatos K, Kager L, Trapin D, et al. NF-kappaB1 Haploinsufficiency Causing Immunodeficiency and EBV-Driven Lymphoproliferation. *J Clin Immunol.* 2016;36(6):533-40.
92. Fournier B, Latour S. Immunity to EBV as revealed by immunodeficiencies. *Curr Opin Immunol.* 2021;72:107-15.
93. Ouederni M, Sanal O, Ikinciogullari A, Tezcan I, Dogu F, Sologuren I, et al. Clinical features of Candidiasis in patients with inherited interleukin 12 receptor beta1 deficiency. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):204-13.
94. Puel A. Human inborn errors of immunity underlying superficial or invasive candidiasis. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):1011-22.
95. Groß M, Speckmann C, May A, Gajardo-Carrasco T, Wustrau K, Maier SL, et al. Rubella vaccine-induced granulomas are a novel phenotype with incomplete penetrance of genetic defects in cytotoxicity. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(1):388-99.e4.
96. Perelygina L, Faisthalab R, Abernathy E, Chen MH, Hao L, Bercovitch L, et al. Rubella Virus Infected Macrophages and Neutrophils Define Patterns of Granulomatous Inflammation in Inborn and Acquired Errors of Immunity. *Front Immunol.* 2021;12:796065.
97. Pöyhönen L, Bustamante J, Casanova JL, Jouanguy E, Zhang Q. Life-Threatening Infections Due to Live-Attenuated Vaccines: Early Manifestations of Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2019;39(4):376-90.
98. Arason GJ, Jorgenson GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scandinavian journal of immunology.* 2010;71(5):317-28.
99. 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.

100. Melo KM, Dantas E, De Moraes-Pinto MI, Condino-Neto A, Gonzalez IG, Mallozi MC, et al. Primary Immunodeficiency May Be Misdiagnosed as Cow's Milk Allergy: Seven Cases Referred to a Tertiary Pediatric Hospital. *ISRN Pediatr.* 2013;2013:470286.
101. Schatorjé EJ, Gathmann B, van Hout RW, de Vries E, Peet PADc. The PedPAD study: boys predominate in the hypogammaglobulinaemia registry of the ESID online database. *Clin Exp Immunol.* 2014;176(3):387-93.
102. Staus P, Rusch S, El-Helou S, Müller G, Krausz M, Geisen U, et al. The GAIN Registry - a New Prospective Study for Patients with Multi-organ Autoimmunity and Autoinflammation. *J Clin Immunol.* 2023;43(6):1289-301.
103. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernandez A, Medina-Torres EA, Ramirez-Lopez AB, Espana-Cabrera C, 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.
104. MacGinnitie A, Aloia F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22(7):671-5.
105. Chan SK, Gelfand EW. Primary Immunodeficiency Masquerading as Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(4):767-78.
106. Mohammadinejad P, Pourhamdi S, Abolhassani H, Mirminachi B, Havaei A, Masoom SN, et al. Primary Antibody Deficiency in a Tertiary Referral Hospital: A 30-Year Experiment. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(6):416-25.
107. El-Sayed ZA, El-Ghoneimy DH, Ortega-Martell JA, Radwan N, Aldave JC, Al-Herz W, et al. Allergic manifestations of inborn errors of immunity and their impact on the diagnosis: A worldwide study. *World Allergy Organ J.* 2022;15(6):100657.
108. Milner JD. Primary Atopic Disorders. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:785-808.
109. Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, Campbell DE, Sinn J, Fiocchi A, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):21.
110. Langen U SR, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl* 2013;56:698-706.
111. Schmitz R, Kuhnert R, Thamm M. 12-Month prevalence of allergies in Germany. *J Health Monit.* 2017;2(1):70-4.
112. 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):617-25.
113. 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.
114. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014;2:77.
115. Ardeniz O, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clinical immunology.* 2009;133(2):198-207.
116. Malphettes M, Gerard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis.* 2009;49(9):1329-38.
117. Paller AS, Massey RB, Curtis MA, Pelachy JM, Dombrowski HC, Leckley FE, et al. Cutaneous granulomatous lesions in patients with ataxiatelangiectasia. *J Pediatr.* 1991;119(6):917-22.
118. Notarangelo LD. Combined immunodeficiencies with nonfunctional T lymphocytes. *Adv Immunol.* 2014;121:121-90.
119. Kilic G, Perelygina L, Sullivan KE. Rubella virus chronic inflammatory disease and other unusual viral phenotypes in inborn errors of immunity. *Immunol Rev.* 2024;322(1):113-37.
120. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Early-onset autoimmune disease as a manifestation of primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2015;6:185.
121. Fischer A, Provost J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1388-93.e8.
122. Cunningham-Rundles C. Hematologic complications of primary immune deficiencies. *Blood Rev.* 2002;16(1):61-4.
123. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, Martino S, Donnanno S, Agostini C, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2007;27(3):308-16.
124. 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.
125. Michel M, Chanet V, Galicier L, Ruivard M, Levy Y, Hermine O, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency - Analysis of 21 cases and review of the literature. *Medicine.* 2004;83(4):254-63.
126. Barzaghi F, Passerini L, Bacchetta R. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, x-linked syndrome: a paradigm of immunodeficiency with autoimmunity. *Front Immunol.* 2012;3:211.
127. 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):646-54.
128. Staels F, Betrains A, Doubel P, Willmensem M, Cleemput V, Vanderschueren S, et al. Adult-Onset ANCA-Associated Vasculitis in SAVI: Extension of the Phenotypic Spectrum, Case Report and Review of the Literature. *Front Immunol.* 2020;11:575219.
129. Jesus AA, Liphaus BL, Silva CA, Bando SY, Andrade LE, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2011;20(12):1275-84.
130. Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Clin Rheumatol.* 2016;35(4):843-50.
131. Hadjadj J, Castro CN, Tusseau M, Stolzenberg MC, Mazerolles F, Aladjidi N, et al. Early-onset autoimmunity associated with SOCS1 haploinsufficiency. *Nat Commun.* 2020;11(1):5341.
132. Azizi G, Tavakoli M, Yazdani R, Delavari S, Moeini Shad T, Rasouli SE, et al. Autoimmune manifestations among 461 patients with monogenic inborn errors of immunity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(6):1335-48.
133. Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy.* 2007;62(12):1349-58.
134. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1025-32.
135. Cetin Gedik K, Lamot L, Romano M, Demirkaya E, Piskin D, Torreggiani S, et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANdle/PRAAS, SAVI and AGS. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022;81(5):601-13.
136. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;146(5):925-37.
137. Dale DC, In: Pagon RA BT, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; , 14]. -JuJ. *GeneReviews.* 1993-2002
138. Henter JI, Sieni E, Eriksson J, Bergsten E, Hed Myrberg I, Canna SW, et al. Diagnostic guidelines for familial hemophagocytic lymphohistiocytosis revisited. *Blood.* 2024;144(22):2308-18.
139. de Wit J, Brada RJK, van Veldhuizen J, Dalm V, Pasmans S. Skin disorders are prominent features in primary immunodeficiency diseases: A systematic overview of current data. *Allergy.* 2019;74(3):464-82.
140. Sillevius Smitt JH, Kuijpers TW. Cutaneous manifestations of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(4):492-7.
141. Castagnoli R, Lougaris V, Giardino G, Volpi S, Leonardi L, La Torre F, et al. Inborn errors of immunity with atopic phenotypes: A practical guide for allergists. *World Allergy Organ J.* 2021;14(2):100513.
142. Berron-Ruiz A, Berron-Perez R, Ruiz-Maldonado R. Cutaneous markers of primary immunodeficiency diseases in children. *Pediatr Dermatol.* 2000;17(2):91-6.
143. Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. *Journal of Experimental Medicine.* 2018;215(4):1009-22.
144. Vaseghi-Shanjan M, Samra S, Yousefi P, Biggs CM, Turvey SE. Primary atopic disorders: inborn errors of immunity causing severe allergic disease. *Current Opinion in Immunology.* 2025;94:102538.
145. Nelson RW, Geha RS, McDonald DR. Inborn Errors of the Immune System Associated With Atopy. *Front Immunol.* 2022;13:860821.
146. Niehues T, von Hardenberg S, Velleuer E. Rapid identification of primary atopic disorders (PAD) by a clinical landmark-guided, upfront use of genomic sequencing. *Allergol Select.* 2024;8:304-23.
147. Chear CT, Nallusamy R, Canna SW, Chan KC, Baharin MF, Hishamshah M, et al. A novel de novo NLRC4 mutation reinforces the likely pathogenicity of specific LRR domain mutation. *Clinical immunology.* 2020;211:108328.
148. Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, Gattorno M, Kallinich T, de Koning HD, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy.* 2012;67(12):1465-74.
149. Teachey DT, Seif AE, Grupp SA. Advances in the management and understanding of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *British journal of haematology.* 2010;148(2):205-16.
150. Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, 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):1522-9.
151. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, Babar J, Curtis J, Scretton N, 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 e4.

152. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science*. 2014;345(6204):1623-7.
153. Schubert D, Bode C, Kenefech R, Hou TZ, Wing JB, Kennedy A, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med*. 2014;20(12):1410-6.
154. Flanagan SE, Haapaniemi E, Russell MA, Caswell R, Lango Allen H, De Franco E, et al. Activating germline mutations in STAT3 cause early-onset multi-organ autoimmune disease. *Nat Genet*. 2014;46(8):812-4.
155. Wang W, Zhang T, Zheng W, Zhong L, Wang L, Li J, et al. Diagnosis and management of adenosine deaminase 2 deficiency children: the experience from China. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):44.
156. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Pediatr*. 2007;166(2):95-109.
157. Chapel H, Lucas M, Lee M, Bjorkander J, Webster D, Grimbacher B, et al. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes. *Blood*. 2008;112(2):277-86.
158. Both T, Dalrn V, Richardson SA, van Schie N, van den Broek LM, de Vries AC, et al. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiency disorders is a heterogeneous clinical entity requiring an individualized treatment strategy: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(8):102872.
159. Guerrero AL, Frischmeyer-Guerrero PA, Lederman HM, Oliva-Hemker M. Recognizing gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(5):548-55.
160. Kotlarz D, Beier R, Murugan D, Diestelhorst J, Jensen O, Boztug K, et al. Loss of interleukin-10 signaling and infantile inflammatory bowel disease: implications for diagnosis and therapy. *Gastroenterology*. 2012;143(2):347-55.
161. Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal Disorders Associated with Common Variable Immune Deficiency (CVID) and Chronic Granulomatous Disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(4):17.
162. Pikkariainen S, Marttila T, Ristimaki A, Siitonen S, Seppänen MRJ, Färkkilä M. A High Prevalence of Gastrointestinal Manifestations in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):648-55.
163. Jørgensen SF, Reims HM, Frydenlund D, Holm K, Paulsen V, Michelsen AE, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Pathology in Patients With Common Variable Immunodeficiency. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(10):1467-75.
164. Sanchez DA, Rotella K, Toribio C, Hernandez M, Cunningham-Rundles C. Characterization of infectious and non-infectious gastrointestinal disease in common variable immunodeficiency: analysis of 114 patient cohort. *Front Immunol*. 2023;14:1209570.
165. Wang LL, Jin YY, Hao YQ, Wang JJ, Yao CM, Wang X, et al. Distribution and clinical features of primary immunodeficiency diseases in Chinese children (2004-2009). *J Clin Immunol*. 2011;31(3):297-308.
166. Mauracher AA, Gujer E, Bachmann LM, Güsewell S, Pachlornik Schmid J. Patterns of Immune Dysregulation in Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(2):792-802.e10.
167. Kačar M, Markelj G, Avčin T. Autoimmune and autoinflammatory manifestations in inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022;22(6):343-51.
168. Hafezi N, Zaki-Dizaji M, Nirouei M, Asadi G, Sharifnejad N, Jamee M, et al. Clinical, immunological, and genetic features in 780 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and ALPS-like diseases: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(7):1519-32.
169. Ghosh S, Köstel Bal S, Edwards ESJ, Pillay B, Jiménez Heredia R, Erol Cipe F, et al. Extended clinical and immunological phenotype and transplant outcome in CD27 and CD70 deficiency. *Blood*. 2020;136(23):2638-55.
170. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bégué B, Brousse N, Canioni D, et al. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1131-41.e9.
171. Sharma M, Leung D, Momeniand M, Jones LCW, Pacillo L, James AE, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med*. 2023;220(5).
172. Sharifnejad N, Zaki-Dizaji M, Sepahvandi R, Fayyaz F, Dos Santos Vilela MM, ElGhazali G, et al. The clinical, molecular, and therapeutic features of patients with IL10/IL10R deficiency: a systematic review. *Clin Exp Immunol*. 2022;208(3):281-91.
173. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133-44.
174. Kallinich T, Wittkowski H. Einleitung/Klassifikation autoinflammatorischer Syndrome bei Kindern und Jugendlichen. In: Wagner N, Dannecker G, Kallinich T, editors. *Pädiatrische Rheumatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2022. p. 725-38.
175. Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. A systematic literature review of efficacy, effectiveness and safety of biologic therapies for treatment of familial Mediterranean fever. *Rheumatology*. 2020;59(10):2711-24.
176. Hausmann J, Dedeoglu F, Broderick L. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome and Syndrome of Unexplained Recurrent Fevers in Children and Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1676-87.
177. Amarilly G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, et al. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):31.
178. Stone DL, Ombrello A, Arostegui JL, Schneider C, Dang V, de Jesus A, et al. Excess Serum Interleukin-18 Distinguishes Patients With Pathogenic Mutations in PSTPIP1. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(2):353-7.
179. Lee PY, Davidson BA, Abraham RS, Alter B, Arostegui JL, Bell K, et al. Evaluation and Management of Deficiency of Adenosine Deaminase 2: An International Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2023;6(5):e2315894.
180. Kostik MM, Suspitsin EN, Guseva MN, Levina AS, Kazantseva AY, Sokolenko AP, et al. Multigene sequencing reveals heterogeneity of NLRP12-related autoinflammatory disorders. *Rheumatol Int*. 2018;38(5):887-93.
181. Jafarpour S, Banerjee A, Boyd NK, Vogel BN, Paulsen KC, Ahsan N, et al. Association of rare variants in genes of immune regulation with pediatric autoimmune CNS diseases. *J Neurol*. 2022;269(12):6512-29.
182. Ehlers L, Rolfs E, Lieber M, Müller D, Lainka E, Gohar F, et al. Treat-to-target strategies for the management of familial Mediterranean Fever in children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2023;21(1):108.
183. Michnacki TF, Walkovich K, DeMeyer L, Saad N, Hannibal M, Basiaga ML, et al. SOCS1 Haploinsufficiency Presenting as Severe Enthesitis, Bone Marrow Hypocellularity, and Refractory Thrombocytopenia in a Pediatric Patient with Subsequent Response to JAK Inhibition. *J Clin Immunol*. 2022;42(8):1766-77.
184. Papa R, Cant A, Klein C, Little MA, Wulfraat NM, Gattorno M, et al. Towards European harmonisation of healthcare for patients with rare immune disorders: outcome from the ERN RITA registries survey. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):33.
185. Padem N, Wright H, Fuleihan R, Garabedian E, Suez D, Cunningham-Rundles C, et al. Rheumatologic diseases in patients with inborn errors of immunity in the USIDNET registry. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2197-203.
186. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozan S. Vasculitis in Systemic Autoinflammatory Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:377.
187. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, Picard C, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-20.
188. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, Meyts I, Humblet-Baron S, De Langhe E, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev*. 2021;20(4):10274.
189. Duncan CJA, Thompson BJ, Chen R, Rice GI, Gothe F, Young DF, et al. Severe type I interferonopathy and unrestrained interferon signaling due to a homozygous germline mutation in STAT2. *Sci Immunol*. 2019;4(42).
190. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *American journal of hematology*. 2011;86(1):48-55.
191. Salvarou K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1263-9.
192. Riaz IB, Faridi W, Pattnai MM, Abraham RS. A Systematic Review on Predisposition to Lymphoid (B and T cell) Neoplasias in Patients With Primary Immunodeficiencies and Immune Dysregulatory Disorders (Inborn Errors of Immunity). *Front Immunol*. 2019;10:777.
193. 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):647-53.
194. Kiaee F, Azizi G, Rafiemanesh H, Zainaldain H, Sadaat Rizvi F, Alizadeh M, et al. Malignancy in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1105-13.
195. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Markelj G, et al. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clinical immunology*. 2011.
196. Mayor PC, Eng KH, Singel KL, Abrams SI, Odusni K, Moysich KB, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1028-35.
197. Bruns L, Panagiota V, von Hardenberg S, Schmidt G, Adriawan IR, Sogka E, et al. Common Variable Immunodeficiency-Associated Cancers: The Role of Clinical Phenotypes, Immunological and Genetic Factors. *Front Immunol*. 2022;13:742530.
198. Egg D, Schwab C, Gabrys A, Arkwright PD, Cheesman E, Giulino-Roth L, et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. *Front Immunol*. 2018;9:2012.

199. Byun M, Ma CS, Akcay A, Pedergnana V, Palendira U, Myoung J, et al. Inherited human OX40 deficiency underlying classic Kaposi sarcoma of childhood. *J Exp Med.* 2013;210(9):1743-59.
200. Bosch J, Hlaváčková E, Derpoorter C, Fischer U, Saettini F, Ghosh S, et al. How to recognize inborn errors of immunity in a child presenting with a malignancy: guidelines for the pediatric hemato-oncologist. *Pediatr Hematol Oncol.* 2023;40(2):131-46.
201. Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, et al. Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(4):628-34.
202. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary I, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1161-78.
203. Schatorje E, van der Flier M, Seppanen M, Browning M, Morsheimer M, Henriet S, et al. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):110.
204. Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, et al. Prevalence of Immunological Defects in a Cohort of 97 Rubinstein-Taybi Syndrome Patients. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):851-60.
205. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. *J Clin Immunol.* 2012;32(1):1-24.
206. Moeini Shad T, Yazdani R, Amirifar P, Delavari S, Heidarzadeh Arani M, Mahdaviani SA, et al. Atypical Ataxia Presentation in Variant Ataxia Telangiectasia: Iranian Case-Series and Review of the Literature. *Front Immunol.* 2021;12:779502.
207. Chandesris MO, Azarine A, Ong KT, Taleb S, Boutouyrie P, Mousseaux E, 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.
208. HosseiniVerdi S, Hashemi H, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Ocular involvement in primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* 2014;34(1):23-38.
209. Pham MN, Fuleihan RL, Sullivan KE, Cunningham-Rundles C. Ocular Manifestations in Primary Immunodeficiency Disorders: A Report From the United States Immunodeficiency Network (USIDNET) Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(7):1788-96.
210. Matsuda T, Kambe N, Ueki Y, Kanazawa N, Izawa K, Honda Y, et al. Clinical characteristics and treatment of 50 cases of Blau syndrome in Japan confirmed by genetic analysis of the NOD2 mutation. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1492-9.
211. Ziae H, Tonkaboni A, Shamshiri A, Rezaei N. "Oral Manifestations of Patients with Inherited Defect in Phagocyte Number or Function" a systematic review. *Clinical immunology.* 2021;229:108796.
212. Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, 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.
213. Kaustio M, Haapaniemi E, Göös H, Hautala T, Park G, Syrjänen J, et al. Damaging heterozygous mutations in *NFKB1* lead to diverse immunologic phenotypes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;140(3):782-96.
214. Meixner I, Hagl B, Kröner Cl, Spielberg BD, Paschos E, Dücker G, et al. Retained primary teeth in STAT3 hyper-IgE syndrome: early intervention in childhood is essential. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):244.
215. 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):1099-101.
216. Takada H, Yoshikawa H, Imaizumi M, Kitamura T, Takeyama J, Kumaki S, et al. 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):546-8.
217. OudesluysMurphy AM, Eilers GAM, Degroot CJ. The Time of Separation of the Umbilical-Cord. *Eur J Pediatr.* 1987;146(4):387-9.
218. Schiavo E, Martini B, Attardi E, Consonni F, Ciullini Mannurita S, Coniglio ML, et al. Autoimmune Cytopenias and Dysregulated Immunophenotype Act as Warning Signs of Inborn Errors of Immunity: Results From a Prospective Study. *Front Immunol.* 2021;12:790455.
219. Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, Endo A, Imai K, Nonoyama S. The Primary Immunodeficiency Database in Japan. *Front Immunol.* 2021;12:805766.
220. 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.
221. Samuels J, Ozan S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Current opinion in rheumatology.* 2006;18(1):108-17.
222. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nature Reviews Immunology.* 2022;22(8):471-83.
223. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):475-83.
224. Lipsker D, Hauptmann G. Cutaneous manifestations of complement deficiencies. *Lupus.* 2010;19(9):1096-106.
225. Depner M, Fuchs S, Raabe J, Frede N, Glocker C, Doffinger R, 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.
226. Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(4):725-38; quiz 39.
227. Schappi MG, Klein NJ, Lindley KJ, Rampling D, Smith VV, Goldblatt D, et al. The nature of colitis in chronic granulomatous disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2003;36(5):623-31.
228. Schimke LF, Sawaille-Belohradsky J, Roesler J, Wollenberg A, Rack A, Borte M, 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):611-7 e1.
229. Boos AC, Hagl B, Schlesinger A, Halrn BE, Ballenberger N, Pinarcı M, et al. Atopic dermatitis, STAT3- and DOCK8-hyper-IgE syndromes differ in IgE-based sensitization pattern. *Allergy.* 2014;69(7):943-53.
230. Cheng LE, Kanwar B, Tcherekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, et al. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clinical immunology.* 2009;132(1):124-31.
231. Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, et al. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLG2 deletions. *N Engl J Med.* 2012;366(4):330-8.
232. Baysac K, Sun G, Nakano H, Schmitz EG, Cruz AC, Fisher C, et al. PLG2-associated immune dysregulation (PLAID) comprises broad and distinct clinical presentations related to functional classes of genetic variants. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(1):230-42.
233. Hiel JA, Weemaes CM, van den Heuvel LP, van Engelen BG, Gabreels FJ, Smeets DF, et al. Nijmegen breakage syndrome. *Arch Dis Child.* 2000;82(5):400-6.
234. Payne M, Hickson ID. Genomic instability and cancer: lessons from analysis of Bloom's syndrome. *Biochemical Society transactions.* 2009;37(Pt 3):553-9.
235. Zheng B, Artin MG, Chung H, Chen B, Sun S, May BL, et al. Immunogenetics of gastrointestinal cancers: A systematic review and retrospective survey of inborn errors of immunity in humans. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(6):973-82.
236. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2843-50.
237. Staels F, De Keukeleire K, Kinnunen M, Keskitalo S, Lorenzetti F, Vanmeert M, et al. Common variable immunodeficiency in two kindreds with heterogeneous phenotypes caused by novel heterozygous *NFKB1* mutations. *Front Immunol.* 2022;13:973543.
238. Nelson KS, Lewis DB. Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23(4):359-64.
239. Shovlin CL, Simmonds HA, Fairbanks LD, Deacock SJ, Hughes JM, Lechner RI, et al. Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency. *J Immunol.* 1994;153(5):2331-9.
240. Shillitoe B, Bangs C, Guzman D, Gennery AR, Longhurst HJ, Slatter M, et al. The United Kingdom Primary Immune Deficiency (UKPID) registry 2012 to 2017. *Clin Exp Immunol.* 2018;192(3):284-91.
241. 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):43-7.
242. Subbarayan A, Colarusso G, Hughes SM, Gennery AR, Slatter M, Cant AJ, et al. Clinical features that identify children with primary immunodeficiency diseases. *Pediatr.* 2011;127(5):810-6.
243. Reda SM, Afifi HM, Amine MM. Primary immunodeficiency diseases in Egyptian children: a single-center study. *J Clin Immunol.* 2009;29(3):343-51.
244. Reda SM, El-Ghoneimy DH, Afifi HM. Clinical predictors of primary immunodeficiency diseases in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5(2):88-95.
245. Wood P. Primary antibody deficiencies: recognition, clinical diagnosis and referral of patients. *Clin Med.* 2009;9(6):595-9.
246. Azar AE, Ballas ZK. Evaluation of the adult with suspected immunodeficiency. *Am J Med.* 2007;120(9):764-8.
247. de Vries E, Driessens G. Educational paper: Primary immunodeficiencies in children: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr.* 2011;170(2):169-77.
248. Slatter MA, Gennery AR. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent infections in childhood. *Clin Exp Immunol.* 2008;152(3):389-96.
249. O'Sullivan MD, Cant AJ. The 10 warning signs: a time for a change? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):588-94.

250. Björkander J, Björkvist M, Brodzki N, Fasth A, Forsberg P, Friman V, et al. Riktlinjer för utredning, diagnostik och behandling av primär immunbrist: CVID, IgG-subklassbrist, IgA-brist, XLA, SCID och CGD2009.
251. SLIPI. <http://slipi.nu/medicinsk-info/>. 2024.
252. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, Reisli I, Guner SN, Sayar EH, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(2):151-5 e1.
253. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, et al. [Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency]. *Klin Pediatr.* 2011;223(6):378-85.
254. Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirmirachi B, Movahedi M, Gharagouzlu M, 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):478-90.
255. 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):273-9.
256. Galal N, Meshaal S, Elhawary R, ElAziz DA, Alkady R, Lotfy S, et al. Patterns of Primary Immunodeficiency Disorders Among a Highly Consanguineous Population: Cairo University Pediatric Hospital's 5-Year Experience. *J Clin Immunol.* 2016;36(7):649-55.
257. Al-Herz W, Al-Ahmad M, Al-Khabaz A, Husain A, Sadek A, Othman Y. The Kuwait National Primary Immunodeficiency Registry 2004-2018. *Front Immunol.* 2019;10:1754.
258. 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):1113-7.
259. 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):189-95.
260. 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.
261. Shah BR, Hux JE. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(2):510-3.
262. Thomsen RW, Hundborg HH, Lerlang 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):628-31.
263. Cheraghi M, Salvi S. Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):897-905.
264. Conese M, Assael BM. Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients. *The Pediatric infectious disease journal.* 2001;20(2):207-13.
265. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child.* 2007;92(12):1136-40.
266. Herriot R, Sewell WA. Antibody deficiency. *J Clin Pathol.* 2008;61(9):994-1000.
267. Schutze GE, Mason EO, Jr., Barson WJ, Kim KS, Wald ER, Givner LB, et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002;21(4):278-82.
268. Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects. *BMC Pediatr.* 2014;14:4.
269. Çağdaş D, Pehlivantürk Kızılkın M, Tagiyev A, Emiralioglu N, Keleş A, Yalçın E, et al. Primary Immunodeficiency Disorders in children with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(6):271-6.
270. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S297-305.
271. Noroski LM, Shearer WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory. *Clin Immunol Immunopathol.* 1998;86(3):237-45.
272. Ballow M. Approach to the patient with recurrent infections. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;34(2):129-40.
273. Tangsinmankong N, Bahna SL, Good RA. The immunologic workup of the child suspected of immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87(5):362-9; quiz 70, 423.
274. Folds JD, Schmitz JL. 24. Clinical and laboratory assessment of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S702-11.
275. 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.
276. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C. Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13(3):329-32.
277. Yao CM, Han XH, Zhang YD, Zhang H, Jin YY, Cao RM, et al. 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):526-39.
278. Furst DE. Serum Immunoglobulins and Risk of Infection: How Low Can You Go? *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(1):18-29.
279. 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):585-91.
280. McLean-Tooke A, Spickett GP, Gennery AR. Immunodeficiency and autoimmunity in 22q11.2 deletion syndrome. *Scandinavian journal of immunology.* 2007;66(1):1-7.
281. Kabir A, Polito V, Tsoukas CM. Unraveling the Natural History of Good's Syndrome: A Progressive Adult Combined Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(3):744-52.e3.
282. Zaman M, Huissoon A, Buckland M, Patel S, Alachkar H, Edgar JD, et al. Clinical and laboratory features of seventy-eight UK patients with Good's syndrome (thymoma and hypogammaglobulinaemia). *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):132-8.
283. Ramzi N, Jamee M, Bakhtiyari M, Rafeiemanesh H, Zainaldain H, Tavakol M, et al. Bronchiectasis in common variable immunodeficiency: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(2):292-9.
284. Ringshausen FC, Baumann I, de Roux A, Dettmer S, Diel R, Eichinger M, et al. [Management of adult bronchiectasis - Consensus-based Guidelines for the German Respiratory Society (DGP) e.V. (AWMF registration number 020-030)]. *Pneumologie.* 2024;78(11):833-99.
285. Chen YH, Spencer S, Laurence A, Thaventhiran JE, Uhlig HH. Inborn errors of IL-6 family cytokine responses. *Curr Opin Immunol.* 2021;72:135-45.
286. Bondioni MP, Lougaris V, Di Gaetano G, Lorenzini T, Soresina A, Laffranchi F, et al. Early Identification of Lung Fungal Infections in Chronic Granulomatous Disease (CGD) Using Multidetector Computer Tomography. *J Clin Immunol.* 2017;37(1):36-41.
287. Sullivan NP, Maniam N, Maglione PJ. Interstitial lung diseases in inborn errors of immunity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(6):500-6.
288. van de Ven AA, van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SW, Beek FJ, Hoytema van Konijnenburg DP, Kessels OA, et al. A CT scan score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. *Chest.* 2010;138(2):371-9.
289. de Gracia J, Vendrell M, Alvarez A, Pallisa E, Rodrigo MJ, de la Rosa D, et al. Immunoglobulin therapy to control lung damage in patients with common variable immunodeficiency. *Int Immunopharmacol.* 2004;4(6):745-53.
290. 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):204-14.
291. Uffelman JA, Engelhart WE, Jolliff CR. Quantitation of Immunoglobulins in Normal Children. *Clinica Chimica Acta.* 1970;28(1):185-&.
292. Feigin R CJ, Demmler G, Kaplan S. Textbook of pediatric infectious disease. 2004.
293. 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.
294. 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):2142-5.
295. 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):660-6.
296. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van Der Meerden 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.
297. Ochs HD, Wedgwood RJ. IgG subclass deficiencies. *Annu Rev Med.* 1987;38:325-40.
298. 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):392-6.
299. Stray-Pedersen A, Jonsson T, Heiberg A, Lindman CR, Widing E, Aaberge IS, et al. 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):179-86.
300. 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.
301. Tosato F, Bucciol G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G, et al. Lymphocytes subsets reference values in childhood. *Cytometry A.* 2015;87(1):81-5.

302. Brodzszi N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, et al. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *J Clin Immunol*. 2020;40(4):576-91.
303. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-2008. *Clin Exp Immunol*. 2009;157 Suppl 1:3-11.
304. Wobma H, Perkins R, Bartnikas L, Dedeoglu F, Chou J, Vleugels RA, et al. Genetic diagnosis of immune dysregulation can lead to targeted therapy for interstitial lung disease: A case series and single center approach. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(7):1577-87.
305. Zhou Q, Yu X, Demirkaya E, Deutlich N, Stone D, Tsai WL, et al. Biallelic hypomorphic mutations in a linear deubiquitinase define otulipenia, an early-onset autoinflammatory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(36):10127-32.
306. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ. Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child*. 1994;70(4):260-3.
307. Moskous D, Martin E, Carpenter W, Lim A, Callebaut I, Canioni D, 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):1594-603.
308. Conley ME, Casanova JL. Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Curr Opin Immunol*. 2014;30:17-23.
309. Salzer E, Kansu A, Sic H, Majek P, Ikinciogullari A, Dogu FE, 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):1651-9 e12.
310. Merico D, Roifman M, Braunschweig U, Yuen RK, Alexandrova R, Bates A, et al. Compound heterozygous mutations in the noncoding RNU4ATAC cause Roifman Syndrome by disrupting minor intron splicing. *Nat Commun*. 2015;6:8718.
311. Schepp J, Bulashevskaya A, Mannhardt-Laakmann W, Cao H, Yang F, Seidl M, et al. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 Causes Antibody Deficiency. *J Clin Immunol*. 2016;36(3):179-86.
312. Kuehn HS, Boisson B, Cunningham-Rundles C, Reichenbach J, Stray-Pedersen A, Gelfand EW, et al. Loss of B Cells in Patients with Heterozygous Mutations in IKAROS. *N Engl J Med*. 2016;374(11):1032-43.
313. Fliegau M, Bryant VL, Frede N, Slade C, Woon ST, Lehnert K, et al. Haploinsufficiency of the NF-kappaB1 Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2015;97(3):389-403.
314. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):957-69.
315. Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. Diagnostic Yield of Next Generation Sequencing in Genetically Undiagnosed Patients with Primary Immunodeficiencies: a Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2019;39(6):577-91.
316. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, Ravell J, Zhang Y, McElwee J, et al. Identification of patients with RAG mutations previously diagnosed with common variable immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol*. 2015;35(2):119-24.
317. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, Yeh TW, Mitsukui N, Asano T, 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):1672-80 e10.
318. 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.
319. Okuno Y, Hoshino A, Muramatsu H, Kawashima N, Wang X, Yoshida K, et al. Late-Onset Combined Immunodeficiency with a Novel IL2RG Mutation and Probable Revertant Somatic Mosaicism. *J Clin Immunol*. 2015;35(7):610-4.
320. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, Gambin T, Chinn IK, Coban Akdemir ZH, et al. Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):232-45.
321. Taylor JC, Martin HC, Lise S, Broxholme J, Cazier JB, Rimmer A, et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders. *Nat Genet*. 2015;47(7):717-26.
322. Itan Y, Casanova JL. Novel primary immunodeficiency candidate genes predicted by the human gene connectome. *Front Immunol*. 2015;6:142.
323. 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.
324. 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.
325. Farwell KD, Shahmirzadi L, El-Khechen D, Powis Z, Chao EC, Tippin Davis B, et al. Enhanced utility of family-centered diagnostic exome sequencing with inheritance model-based analysis: results from 500 unselected families with undiagnosed genetic conditions. *Genet Med*. 2015;17(7):578-86.
326. Hebert A, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers JHM, Koenen H, Zonneveld-Huijssoon E, Henriet SSV, et al. Trio-based whole exome sequencing in patients with suspected sporadic inborn errors of immunity: A retrospective cohort study. *Elife*. 2022;11.
327. Aluri J, Cooper MA. Somatic mosaicism in inborn errors of immunity: Current knowledge, challenges, and future perspectives. *Semin Immunol*. 2023;67:101761.
328. Tuovinen EA, Kuusmin O, Soikkonen L, Martelius T, Kaustio M, Hämäläinen S, et al. Long-term follow up of families with pathogenic NFKB1 variants reveals incomplete penetrance and frequent inflammatory sequelae. *Clinical immunology*. 2023;246:109181.
329. Mo W, Wei W, Sun Y, Yang Y, Guan Z, Li M, et al. Application of blood and immunodeficiency gene detection in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis patients. *Exp Hematol*. 2019;78:62-9.
330. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, Al-Tassan N, Al-Ghonaium A, Al-Saud B, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1780-7.
331. 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):623-8.
332. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs. *Front Immunol*. 2014;5:531.
333. Ripen AM, Chear CT, Baharin MF, Nallusamy R, Chan KC, Kassim A, et al. A single-center pilot study in Malaysia on the clinical utility of whole-exome sequencing for inborn errors of immunity. *Clin Exp Immunol*. 2021;206(2):119-28.
334. Dinwidie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, et al. Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing. *Genomics*. 2013;102(5-6):442-7.
335. 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):561-74; quiz 75.
336. Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ, Petersen BS, Sarmady M, Sasson A, et al. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1415-24.
337. Bogaert DJ, Dullaers M, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haeryck F. Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet*. 2016;53(9):575-90.
338. McLaren PJ, Fellay J, Telenti A. European genetic diversity and susceptibility to pathogens. *Hum Hered*. 2013;76(3-4):187-93.
339. Ramakrishnan KA, Pengelly RJ, Gao Y, Morgan M, Patel SV, Davies EG, et al. Precision Molecular Diagnosis Defines Specific Therapy in Combined Immunodeficiency with Megaloblastic Anemia Secondary to MTHFD1 Deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(6):1160-6 e10.
340. Yu H, Zhang VV, Stray-Pedersen A, Hanson IC, Forbes LR, de la Morena MT, et al. Rapid molecular diagnostics of severe primary immunodeficiency determined by using targeted next-generation sequencing. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):1142-51 e2.
341. Nielsen OH, LaCasse EC. How genetic testing can lead to targeted management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2017;19(2):133-43.
342. Arts P, Simons A, AlZahrani MS, Yilmaz E, Alldrissi E, van Aerde KJ, et al. Exome sequencing in routine diagnostics: a generic test for 254 patients with primary immunodeficiencies. *Genome Med*. 2019;11(1):38.
343. Mohammadi T, Azizi G, Rafiemanesh H, Farahani P, Nirouei M, Tavakol M. A systematic review regarding the prevalence of malignancy in patients with the hyper-IgE syndrome. *Clin Exp Med*. 2023;23(8):4835-59.
344. McCreary D, Omoyinmi E, Hong Y, Jensen B, Burleigh A, Price-Kuehne F, et al. A rapid turnaround gene panel for severe autoinflammation: Genetic results within 48 hours. *Front Immunol*. 2022;13:998967.
345. Auber B, Schmidt G, Du C, von Hardenberg S. Diagnostic genomic sequencing in critically ill children. *Med Genet*. 2023;35(2):105-12.
346. Poker Y, von Hardenberg S, Hofmann W, Tang M, Baumann U, Schwerk N, et al. Systematic genetic analysis of pediatric patients with autoinflammatory diseases. *Front Genet*. 2023;14:1065907.
347. Sharifnejad N, Jamee M, Zaki-Dizaji M, Lo B, Shaghaghi M, Mohammadi H, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in 49 Patients With ZAP-70 Deficiency: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2020;11:831.
348. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2018;132(1):89-100.
349. Biglari S, Moghaddam AS, Tabatabaeifar MA, Sherkat R, Youssefian L, Saeidian AH, et al. Monogenic etiologies of persistent human papillomavirus infections: A comprehensive systematic review. *Genet Med*. 2024;26(2):101028.
350. Ngwube A, Hanson IC, Orange J, Rider NL, Seeborg F, Shearer W, et al. Outcomes after Allogeneic Transplant in Patients with Wiskott-Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):537-41.

351. Grossi A, Miano M, Lanciotti M, Fioredda F, Guardo D, Palmisani E, et al. Targeted NGS Yields Plentiful Ultra-Rare Variants in Inborn Errors of Immunity Patients. *Genes (Basel)*. 2021;12(9).
352. Xia Y, He T, Luo Y, Li C, Lim CK, Abolhassani H, et al. Targeted next-generation sequencing for genetic diagnosis of 160 patients with primary immunodeficiency in south China. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(8):863-72.
353. Similuk MN, Yan J, Ghosh R, Oler AJ, Franco LM, Setzer MR, et al. Clinical exome sequencing of 1000 families with complex immune phenotypes: Toward comprehensive genomic evaluations. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(4):947-54.
354. Mensa-Vilaró A, Bravo García-Morato M, de la Calle-Martin O, Franco-Jarava C, Martínez-Saavedra MT, González-Granado LI, et al. Unexpected relevant role of gene mosaicism in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):359-68.
355. Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(Suppl 2):S273-81.
356. Puck JM. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):667-73.
357. Borte S, von Dobeln U, Hammarstrom L. Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(1):48-54.
358. Etzioni A. World Primary Immunodeficiency Week: a call for newborn screening. *Eur J Immunol*. 2014;44(4):925-6.
359. Gaspar HB, Hammarstrom L, Mahlaoui N, Borte M, Borte S. The case for mandatory newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *J Clin Immunol*. 2014;34(4):393-7.
360. Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, et al. Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood*. 2011;117(11):3243-6.
361. Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434-46.
362. de Pagter AP, Bredius RG, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *Eur J Pediatr*. 2015;174(9):1183-8.
363. Cuvelier GDE, Logan BR, Prockop SE, Buckley RH, Kuo CY, Griffith LM, et al. Outcomes following treatment for ADA-deficient severe combined immunodeficiency: a report from the PIDTCD. *Blood*. 2022;140(7):685-705.
364. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, et al. Measuring the effect of newborn screening on survival after hematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet*. 2023;402(10396):129-40.
365. Clement MC, Mahlaoui N, Mignot C, Le Bihan C, Rabétrano H, Hoang L, 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):1589-93.
366. Gardulf A, Winiarski J, Thorin M, Heibert Arnlind M, von Dobeln U, Hammarstrom L. Costs associated with treatment of severe combined immunodeficiency-rationales for newborn screening in Sweden. *J Allergy Clin Immunol*. 2016.
367. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA*. 2009;302(22):2465-70.
368. Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; the Wisconsin experience (2008-2011). *J Clin Immunol*. 2012;32(1):82-8.
369. Chiarini M, Zanotti C, Serana F, Sottoni A, Bertoli D, Caimi L, et al. 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.
370. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterstrom RH, King J, et al. 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.
371. Kuo CY, Chase J, Garcia Lloret M, Stiehm ER, Moore T, Aguilera MJ, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency does not identify bare lymphocyte syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1693-5.
372. Jilkina O, Thompson JR, Kwan L, Van Caeseele 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;1:324-33.
373. Kwan A, Puck JM. History and current status of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Semin Perinatol*. 2015;39(3):194-205.
374. Mauracher AA, Pagliarulo F, Faes L, Vavassori S, Güngör T, Bachmann LM, et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1457-60.e22.
375. Amatuni GS, Sciotino S, Currier RJ, Naides SJ, Church JA, Puck JM. Reference intervals for lymphocyte subsets in preterm and term neonates without immune defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1674-83.
376. Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(1):12-6.
377. Kanegae MP, Barreiros LA, Mazzucchelli JT, Hadachi SM, de Figueiredo Ferreira Guilhoto LM, Acquesta AL, et al. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2016;92(4):374-80.
378. Somech R, Lev A, Simon AJ, Korn D, Garty BZ, Amariglio N, et al. Newborn screening for severe T and B cell immunodeficiency in Israel: a pilot study. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(8):404-9.
379. 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):1394-9.
380. la Marca G, Canessa C, Giocaliere E, Romano F, Malvaglia S, Funghini S, 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):155-9.
381. Abert M BS, Wahn V. Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenenscreening auf angeborene Immundefekte. *Kinder-Immunologische Mitteilungen*. 2013;2(2):12-8.
382. IQWiG. IQWiG-Bericht -Nr.463: Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen - Abschlussbericht S15-02.
383. van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol*. 2015;35(4):416-30.
384. Shai S, Perez-Becker R, Andres O, Bakhtiar S, Baumann U, von Bernuth H, et al. Incidence of SCID in Germany from 2014 to 2015 an ESPED* Survey on Behalf of the API*** Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (German Paediatric Surveillance Unit) ** Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie. *Journal of clinical immunology*. 2020;40(5):708-17.
385. Thomas C, Durand-Zaleski I, Frenkiel J, Mirallie S, Léger A, Cheillan D, et al. Clinical and economic aspects of newborn screening for severe combined immunodeficiency: DEPISTREC study results. *Clinical immunology*. 2019;202:33-9.
386. Trück J, Prader S, Natalucci G, Haggmann C, Brotschi B, Kelly J, et al. Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay - management recommendations. *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20254.
387. Soomani M, Bily V, Elgizouli M, Kraemer D, Akgül G, von Bernuth H, et al. Variants in IGLL1 cause a broad phenotype from agammaglobulinemia to transient hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;154(5):1313-24.e7.
388. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17032.
389. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM. The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 2007;2(3):361-8.
390. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, Notarangelo LD, Puck JM, Schultz KR, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary immune deficiency diseases: current status and critical needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(6):1087-96.
391. Barlogis V, Mahlaoui N, Auquier P, Fouyssac F, Pellier I, Vercasson C, et al. Burden of Poor Health Conditions and Quality of Life in 656 Children with Primary Immunodeficiency. *J Pediatr*. 2018;194:211-7.e5.
392. Peskho D, Kulbachinskaya E, Korsunskiy I, Kondrikova E, Pulvirenti F, Quinti I, et al. Health-Related Quality of Life in Children and Adults with Primary Immunodeficiencies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1929-57.e5.
393. Alvarez-Cardona A, Espinosa-Padilla SE, Reyes SO, Ventura-Juarez J, Lopez-Valdez JA, Martinez-Medina L, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Aguascalientes, Mexico: Results from an Educational Program. *J Clin Immunol*. 2016;36(3):173-8.
394. Orange JS, Seeborg FO, Boyle M, Scalchunes C, Hernandez-Trujillo V. Family Physician Perspectives on Primary Immunodeficiency Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:12.

Versionsnummer: 3.0

Versionsnummer: 1.0 (2011) publiziert unter 027-050

Versionsnummer: 2.0 (2017) publiziert unter 112-001

Überarbeitung von: 07/2025

Nächste Überprüfung geplant: 07/2030

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online