



Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin



Schwere Kombinierte Immundefekte

Manfred Hönig, Pädiatrische Stammzelltransplantation

Universitätsklinikum Ulm

Hämatologie Heute

20.04.2018

- 4. Kind, Geschwister gesund
- Geburt, prä- und postnataler Verlauf unauffällig

2,5 LM: Rotavirus-Schluckimpfung-> chron. Durchfall, Gedeihstörung
chronischer Husten (rezidivierende Bronchitiden)

3,5 LM: stationäre Aufnahme bei Lungenentzündung
antibiotische Therapie
akute respiratorische Insuffizienz, Beatmung
Nachweis von Pneumocystis jirovecii und CMV in resp. Sekreten
Myokarditis / Encephalitis (CMV)

Immunophänotypisierung

zellulär:

Lymphopenie: 260/ μ l

T-Zellen
2 / μ l
(2280-6540)

B-Zellen
199 / μ l
(500-1500)

NK-Zellen
44 / μ l
(300-950)

humoral:

IgG 0,5 g/l

IgM 0,38 g/l

IgA < 0,24 g/l

Immunophänotypisierung

zellulär:

Lymphopenie: 260/ μ l

T-Zellen
2 / μ l
(2280-6540)

B-Zellen
199 / μ l
(500-1500)

NK-Zellen
44 / μ l
(300-950)

humoral:

IgG 0,5 g/l

IgM 0,38 g/l

IgA < 0,24 g/l

-> SCID: T-B+NK+

Immunophänotypisierung

zellulär:

Lymphopenie: 260/ μ l

T-Zellen
2 / μ l
(2280-6540)

B-Zellen
199 / μ l
(500-1500)

NK-Zellen
44 / μ l
(300-950)

humoral:

IgG 0,5 g/l

IgM 0,38 g/l

IgA < 0,24 g/l

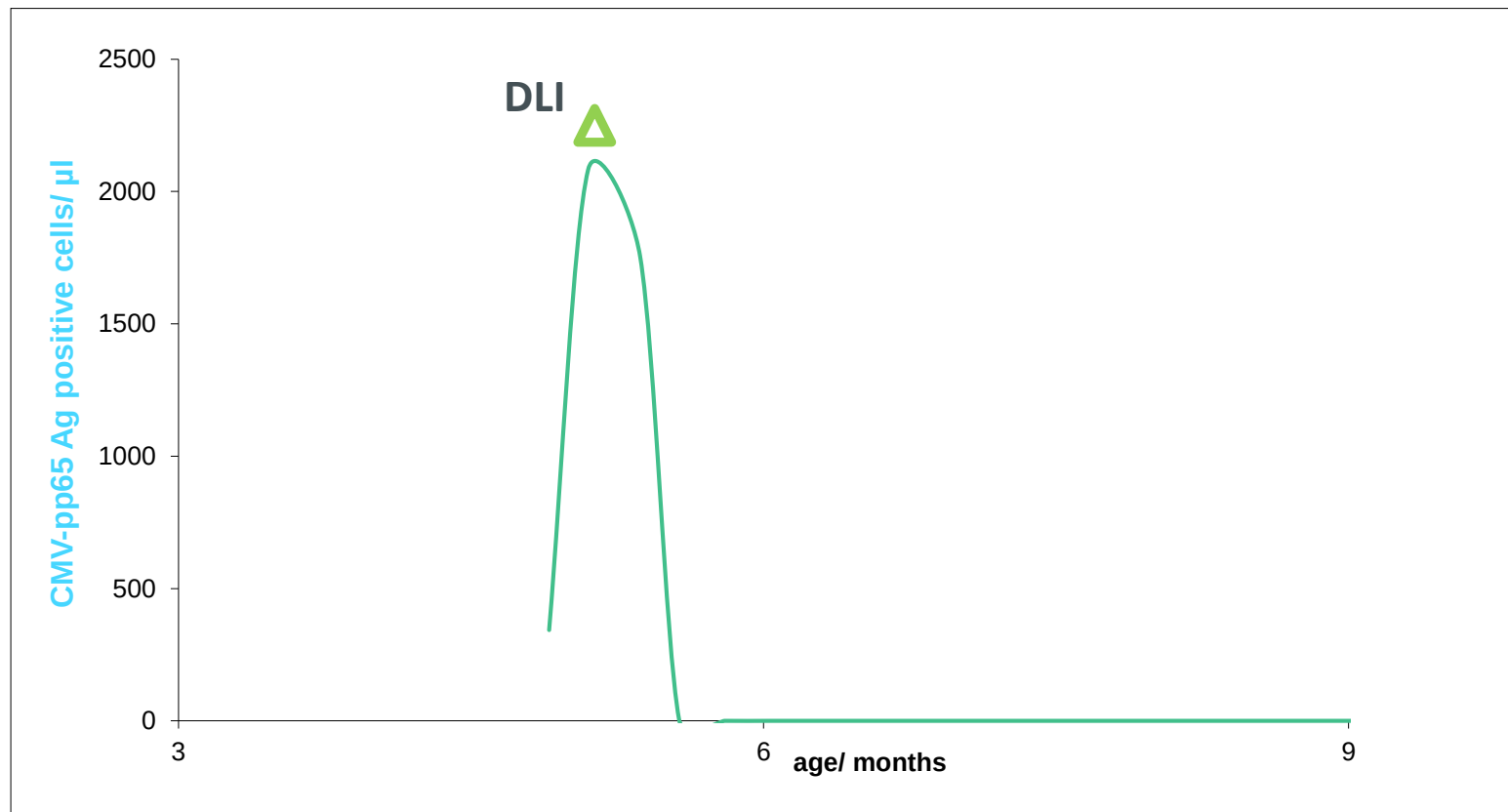
-> SCID: T-B+NK+

Genetik

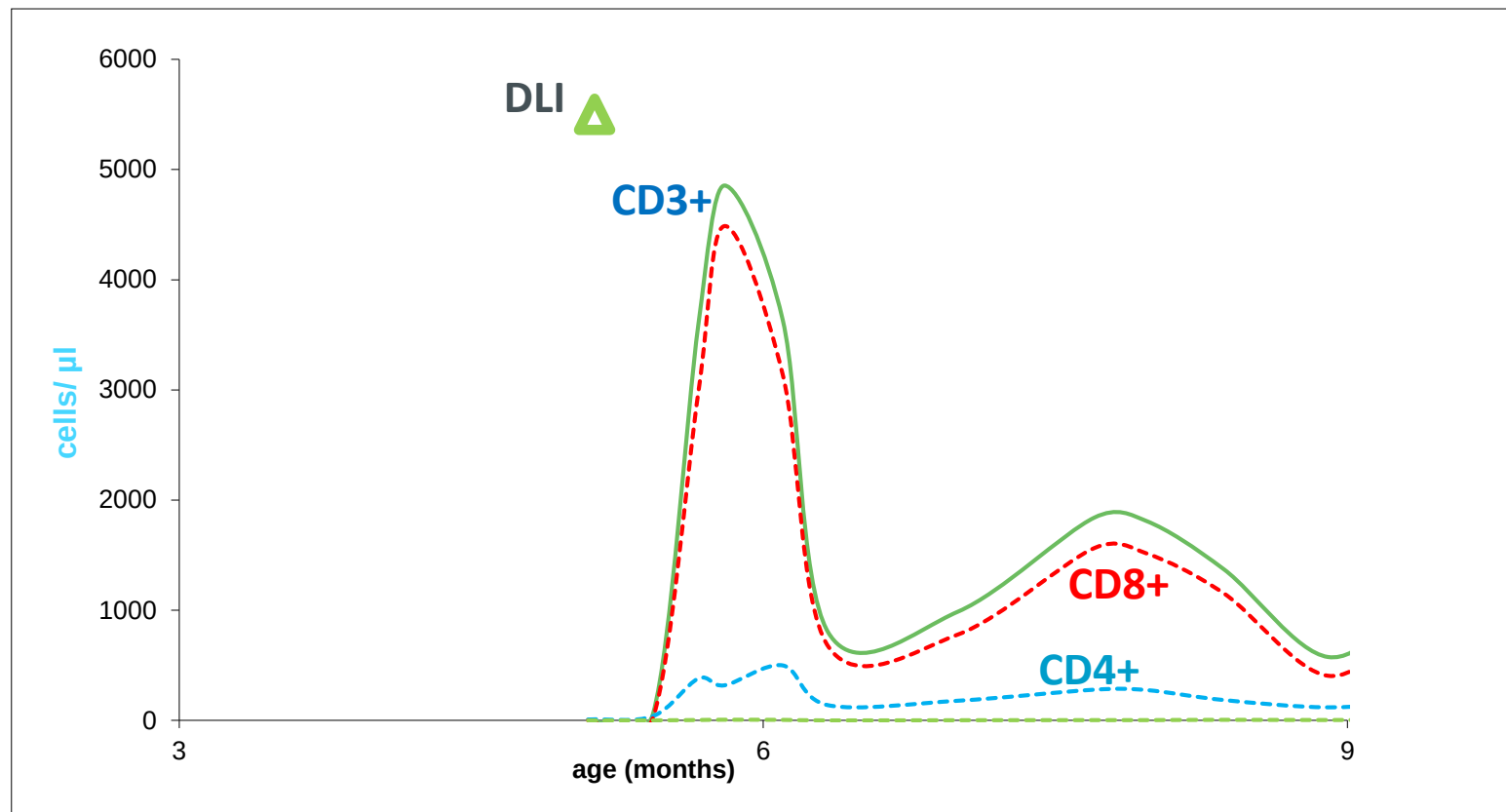
JAK3: homozygous mutation (c.[1019C>A] [1019C>A]; p.[S340X] [S340X])

- HLA-Typisierung: Mutter HLA-ident. (10/10)
- Mutter: negative Infektiologie, CMV seropositiv
- Blutgruppe Mutter A Rh+
- Blutgruppe Patient A Rh-
- Transfusion von 1,6 ml heparin. Blut mit 5×10^5 / kg CD3+ Zellen

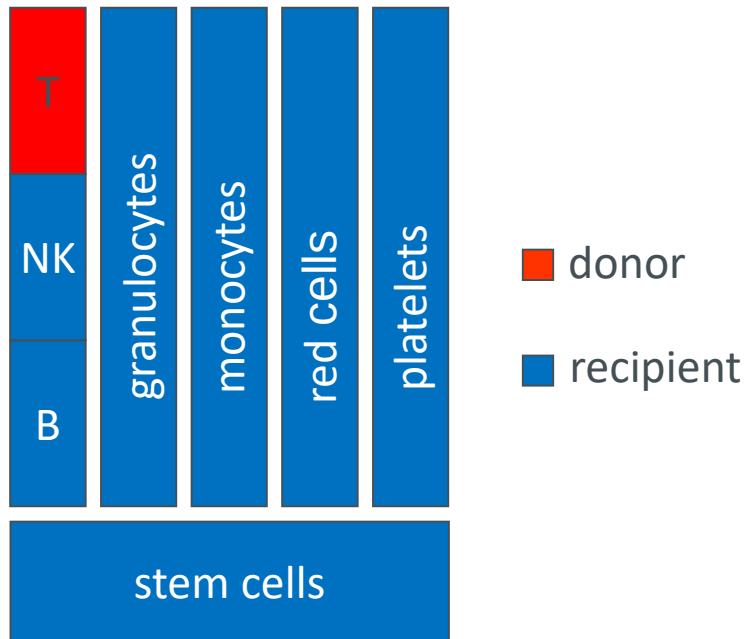
CMV nach DLI



T-cell reconstitution

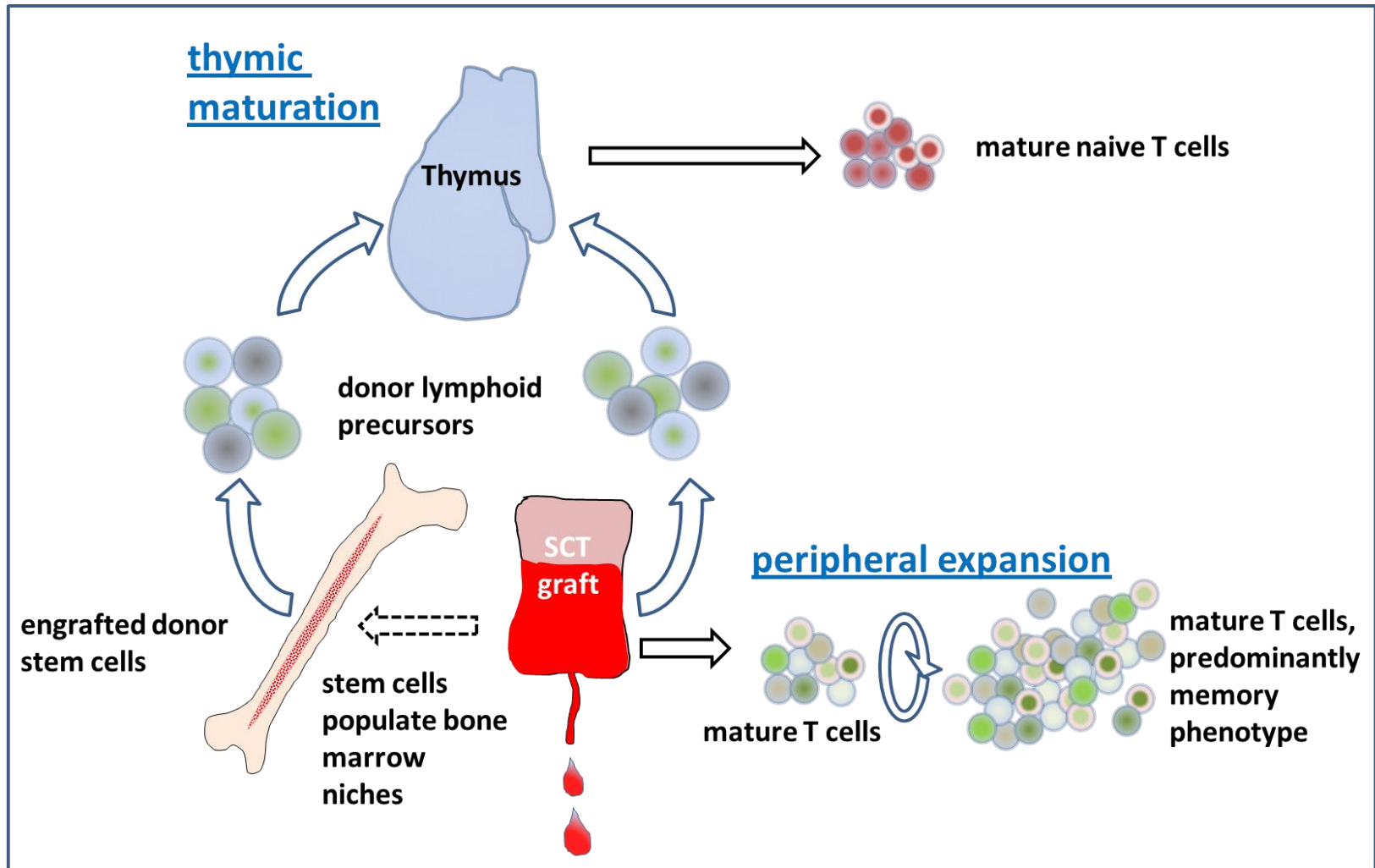


gemischter Chimärismus

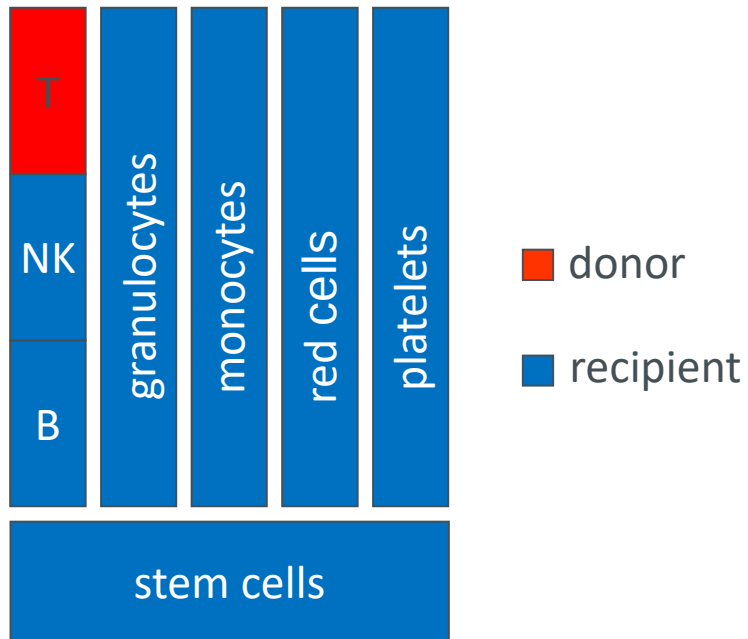


Erfolg?

T-Zell-Rekonstitution

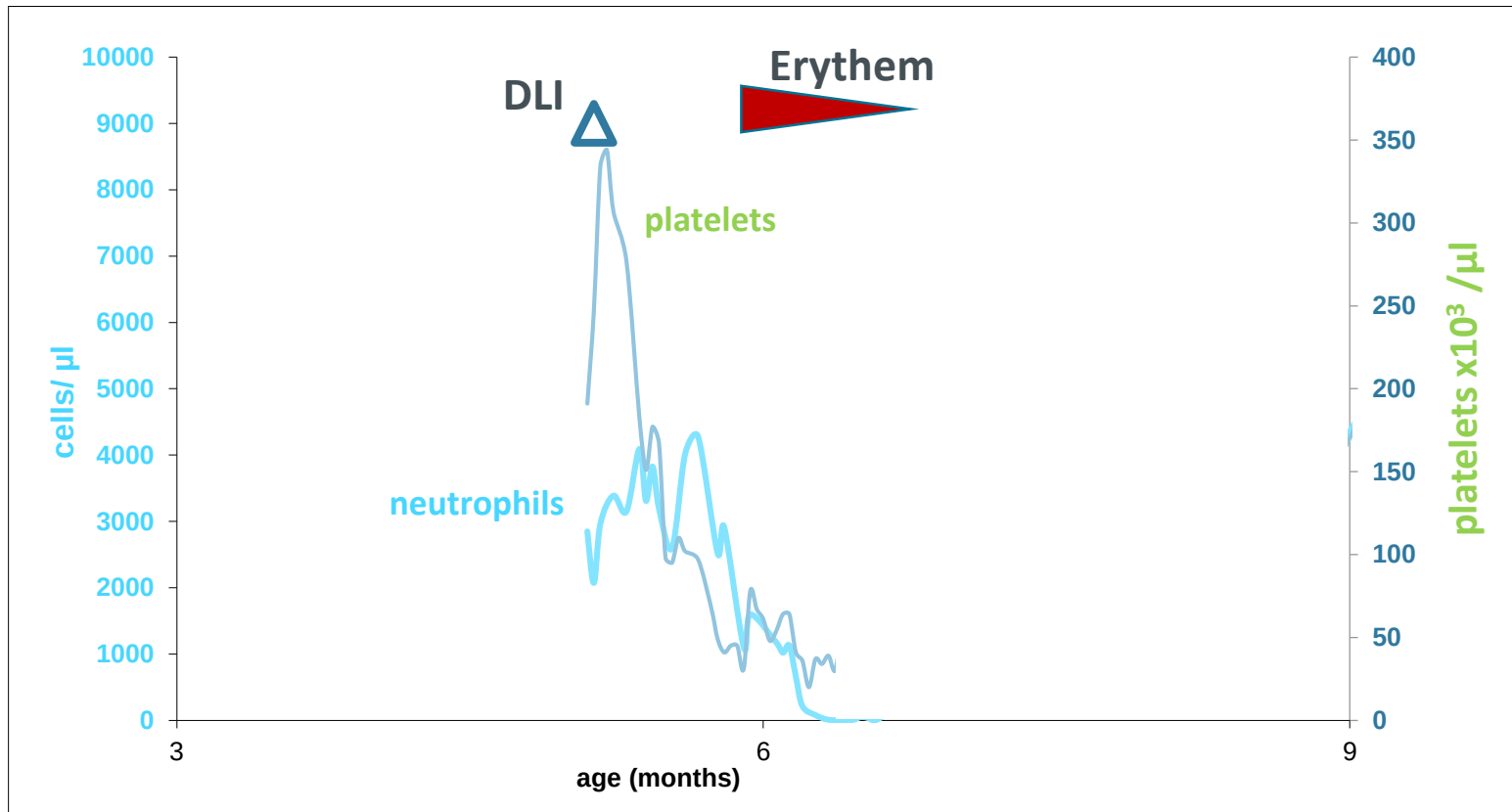


gemischter Chimärismus

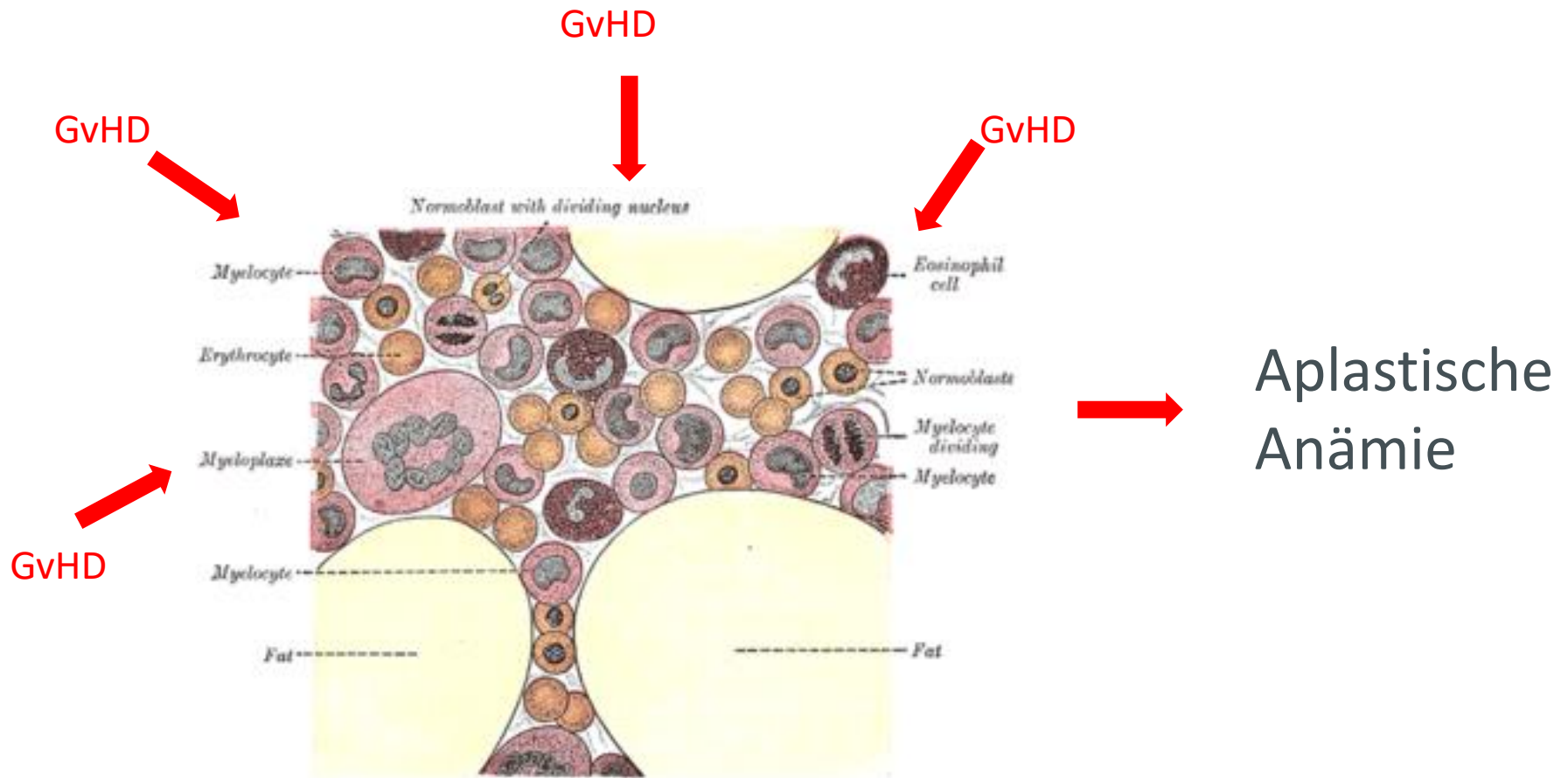


Erfolg?

- „ausreichend“ für Schutz vor schweren (opportunistischen) Infektionen
- keine B-Zell-Funktion
-> Ig-Substitution



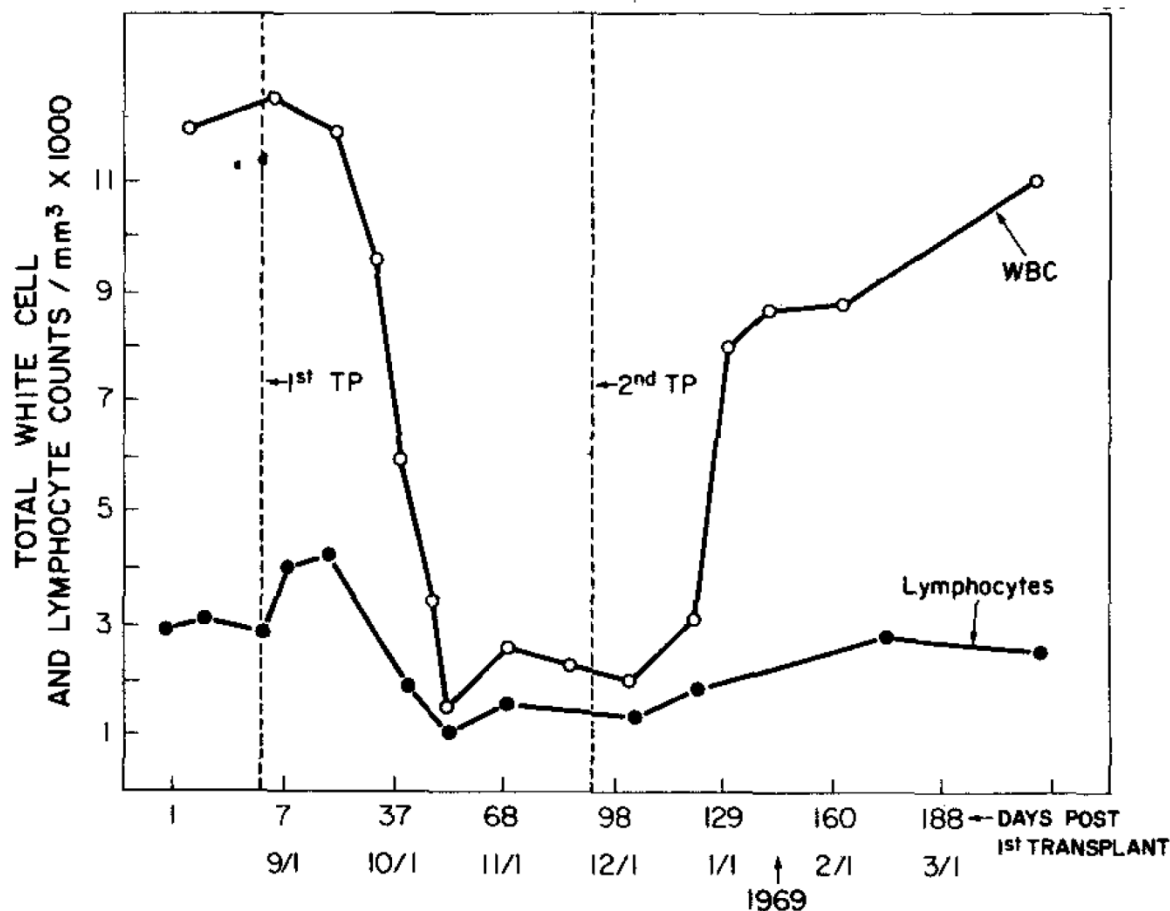
Aplastische Anämie

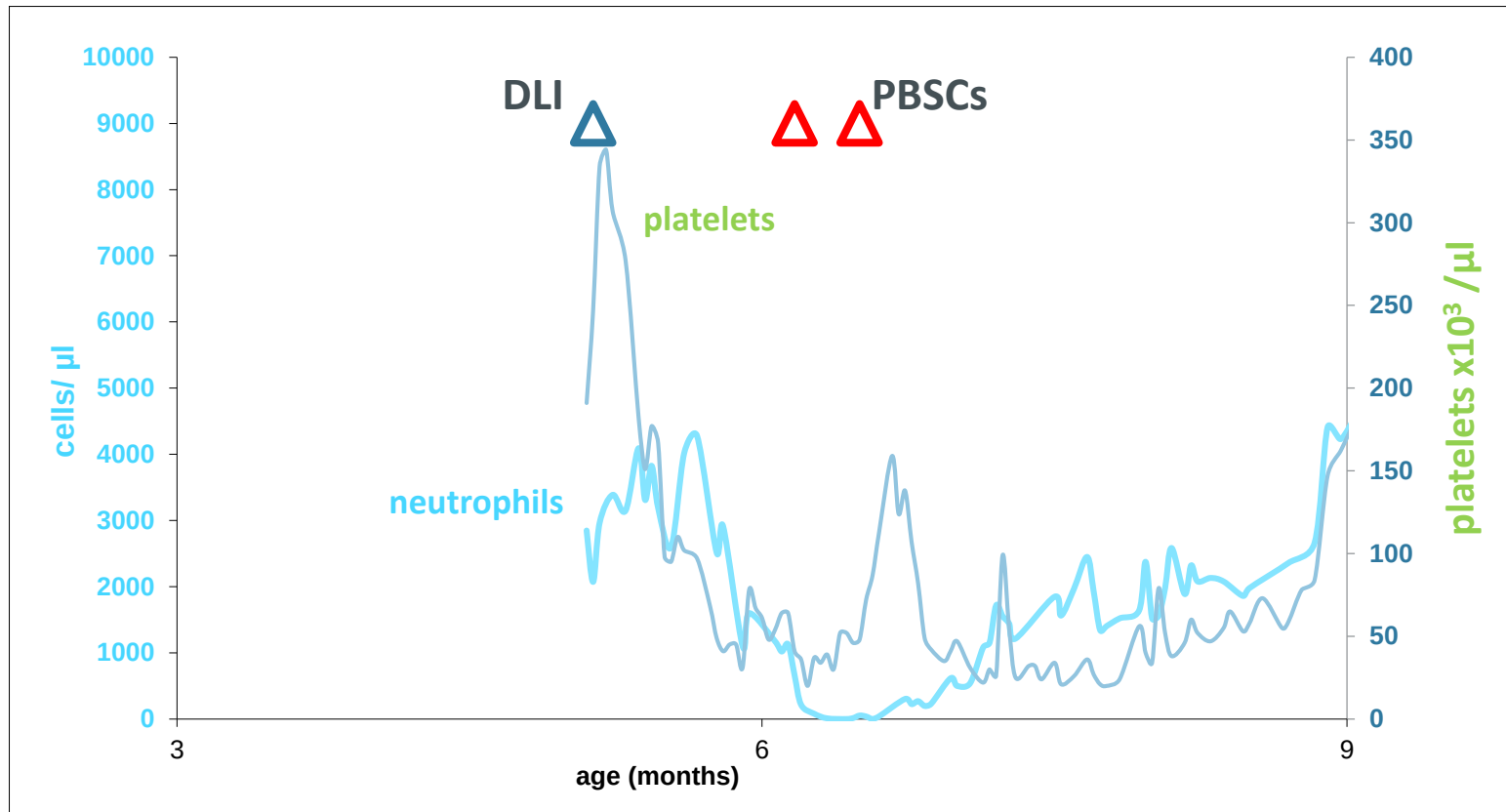


TREATMENT OF LYMPHOPENIC HYPOGAMMAGLOBULINEMIA AND BONE-MARROW APLASIA BY TRANSPLANTATION OF ALLOGENEIC MARROW*

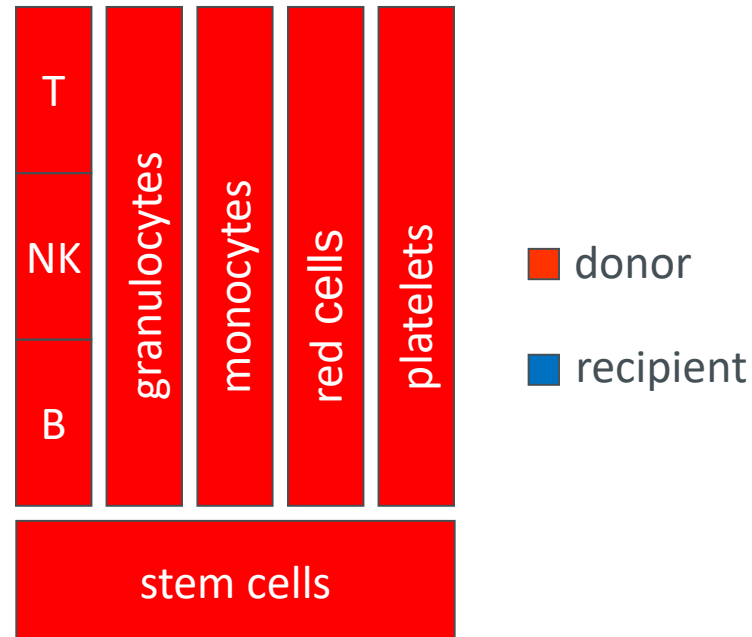
Crucial Role of Histocompatibility Matching

H. J. MEUWISSEN, M.D., R. A. GATTI, M.D., P. I. TERASAKI, PH.D., R. HONG, M.D.,
AND R. A. GOOD, M.D.

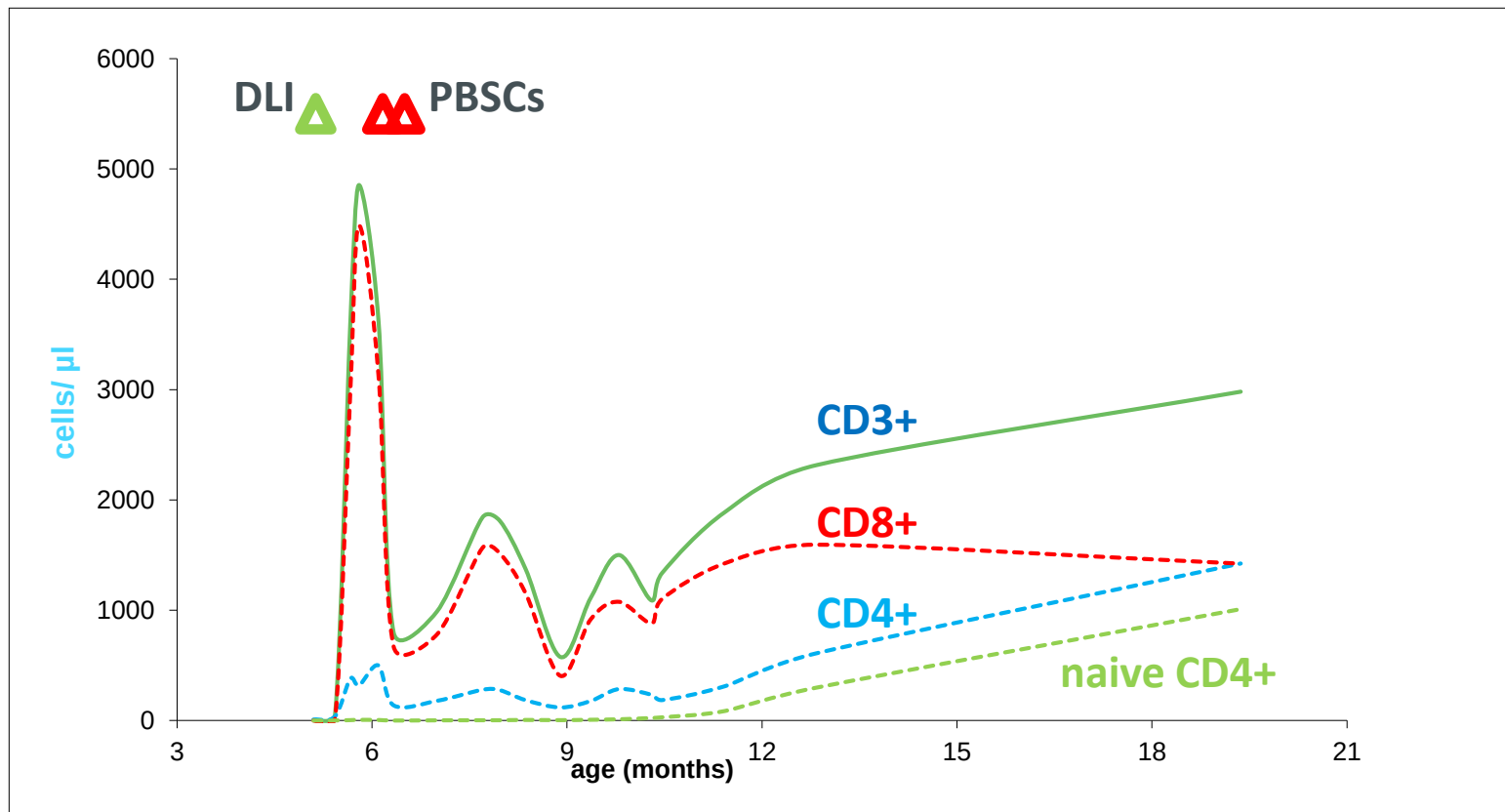




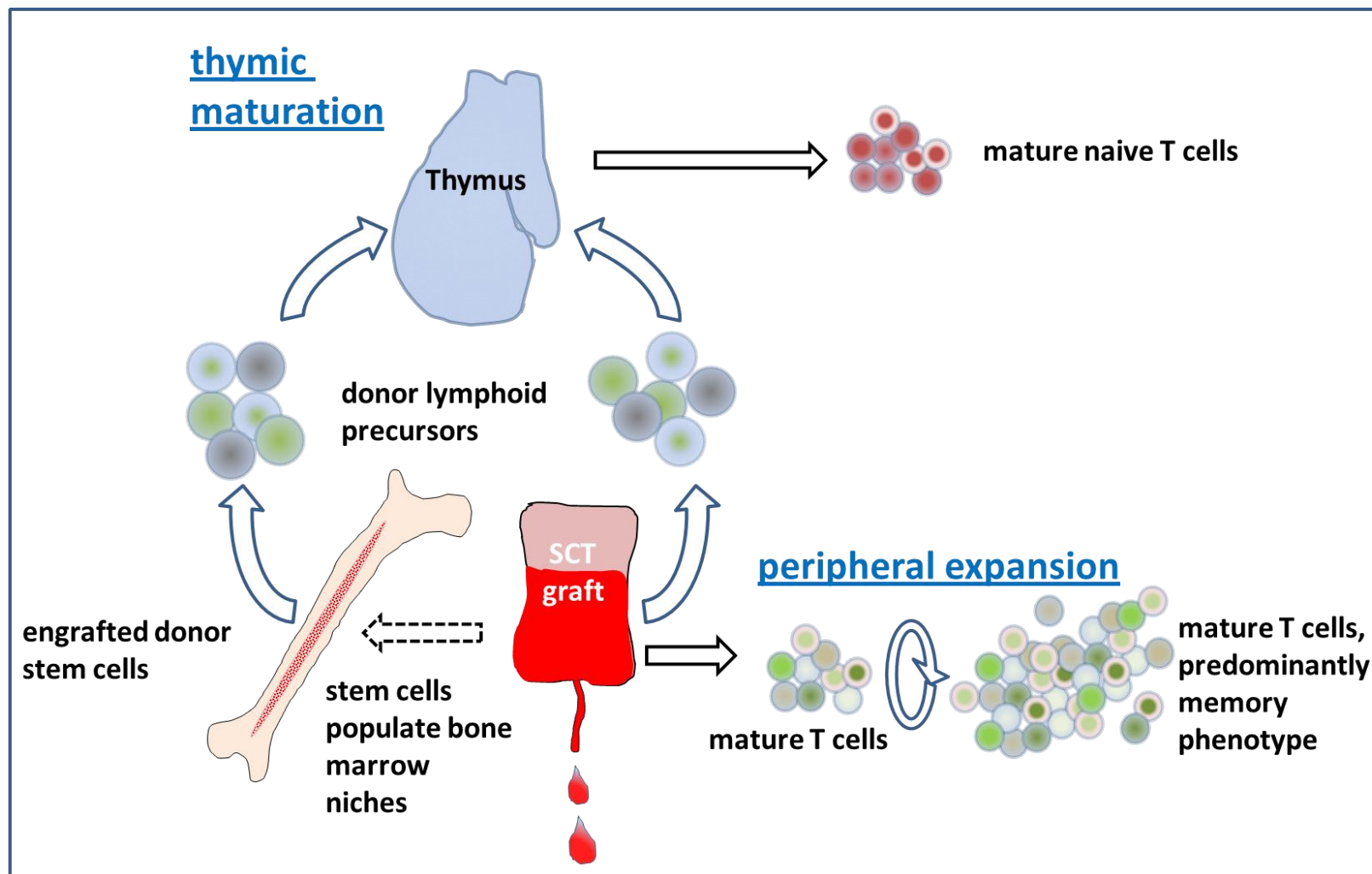
kompletter Spenderchimärismus



T-cell reconstitution



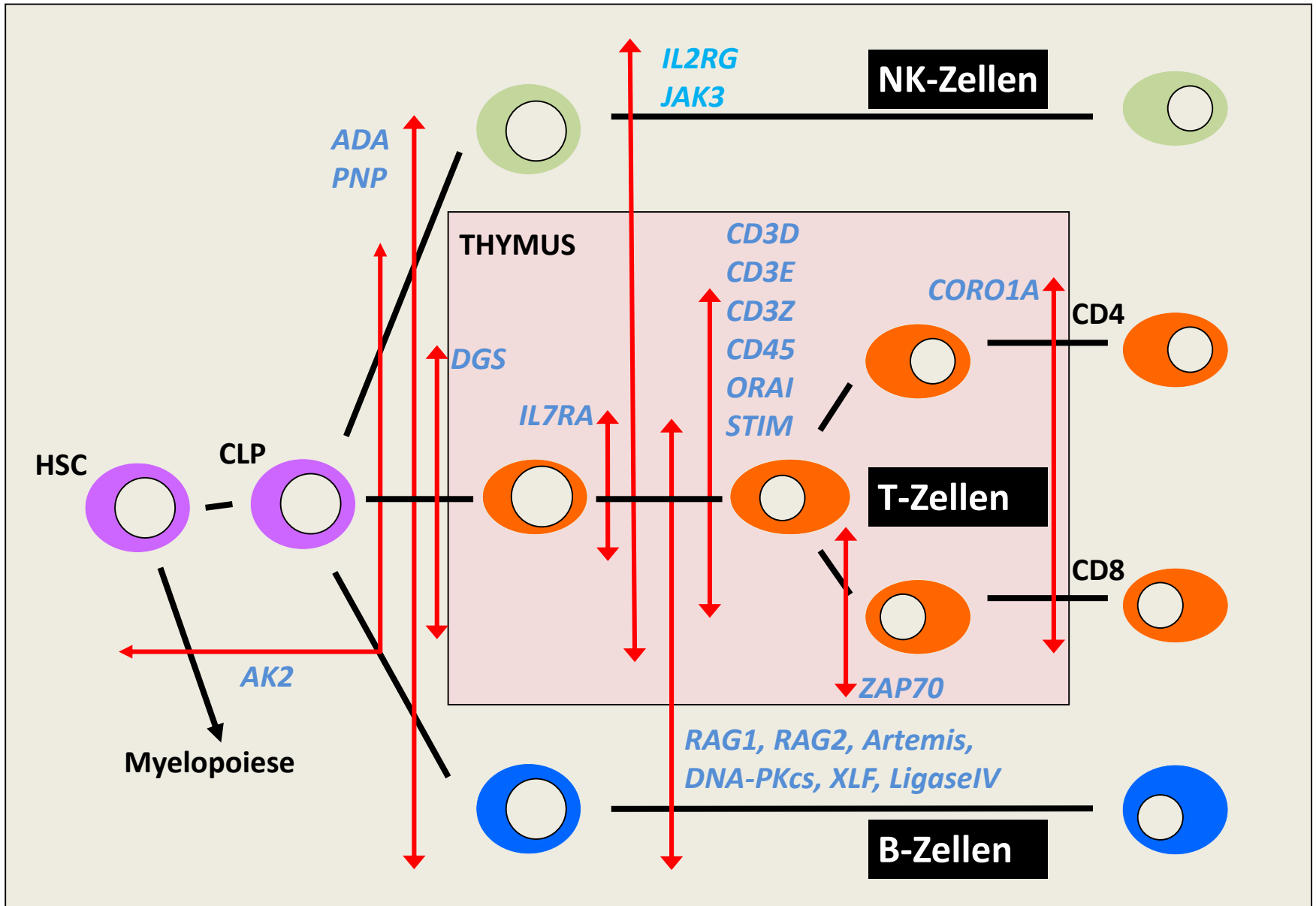
T-Zell-Rekonstitution

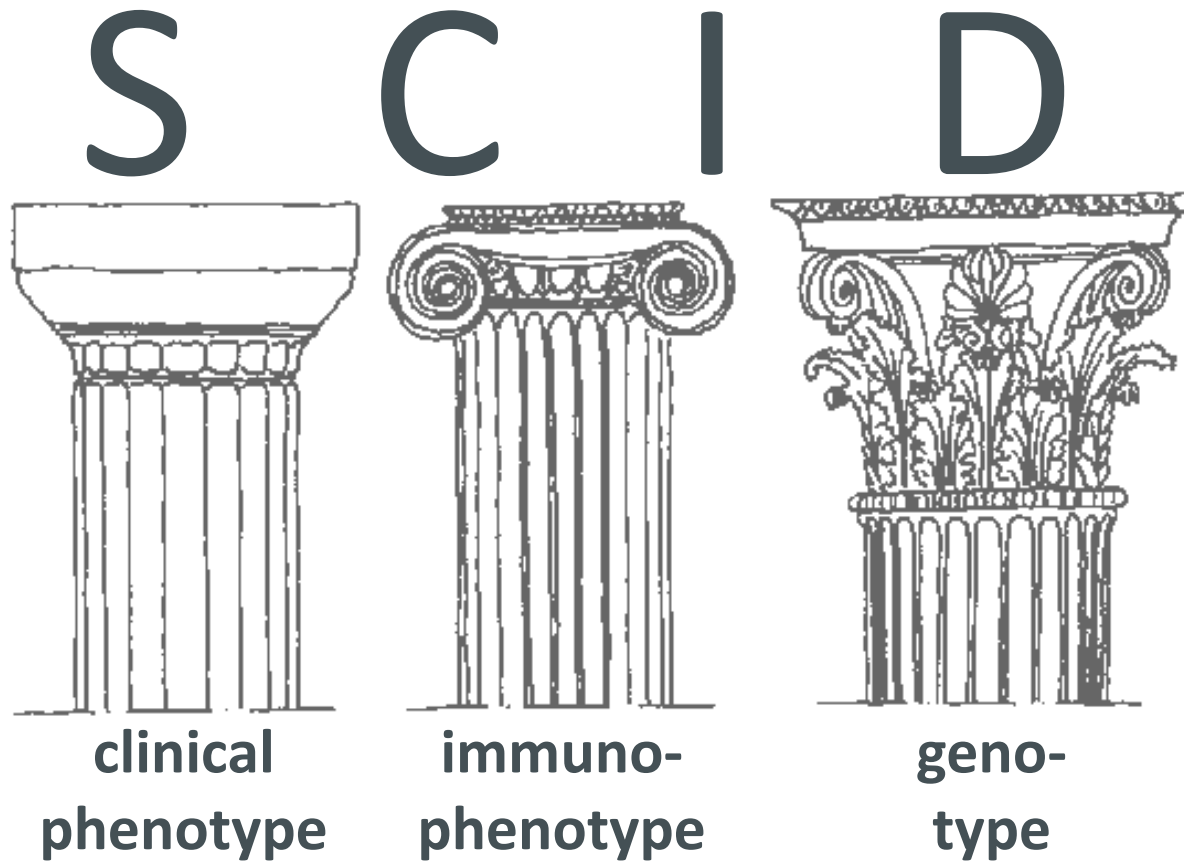


- primäres Therapieziel: Etablierung eines T-Zell-Systems
- Stammzellengraftment nicht zwingend erforderlich
- Konditionierung nicht zwingend erforderlich
- gemischter Chimärismus bietet mittelfristig Schutz gegen schwere Infektionen

Was ist SCID?

	Bezeichnung	Phenotype OMIM number
1	γ c deficiency (IL2RG)	300400
2	JAK3	600802
3	IL7R α	608971
4	CD45	608971
5	CD3 δ	615617
6	CD3 ϵ	615615
7	CD3 ζ	610163
8	Coronin 1A	615401
9	RAG1	601457
10	RAG2	601457
11	DCLRE1C (Artemis)	602450
12	DNA PKcs	615966
13	Cernunnos/ XLF	611291
14	DNA ligase IV	606593
15	Retikuläre Dysgenese/ AK2	267500
16	Adenosin-Desaminase (ADA)	102700
17	Purin-Nukleosid-Phosphorylase (PNP)	613179
18	ZAP-70	269840
19	MHCII	209920
20	CARD11	615206
21	IKBKB	615592
22	ORAI1	612782
23	complete DGS (DiGeorge syndrome)	188400





age <24 months

clinical

infections

atypical, invasive, recurrent, opportunistic

Omenn Syndrome

clinical criteria

failure to thrive

FHx for SCID

TREC screening +

lab*

maternal T cells

↓ T-cell function

proliferation to mitogens <30% of control

↓ T-cell count

<50% of age matched reference

↓ naive T cells

<50% of age matched reference

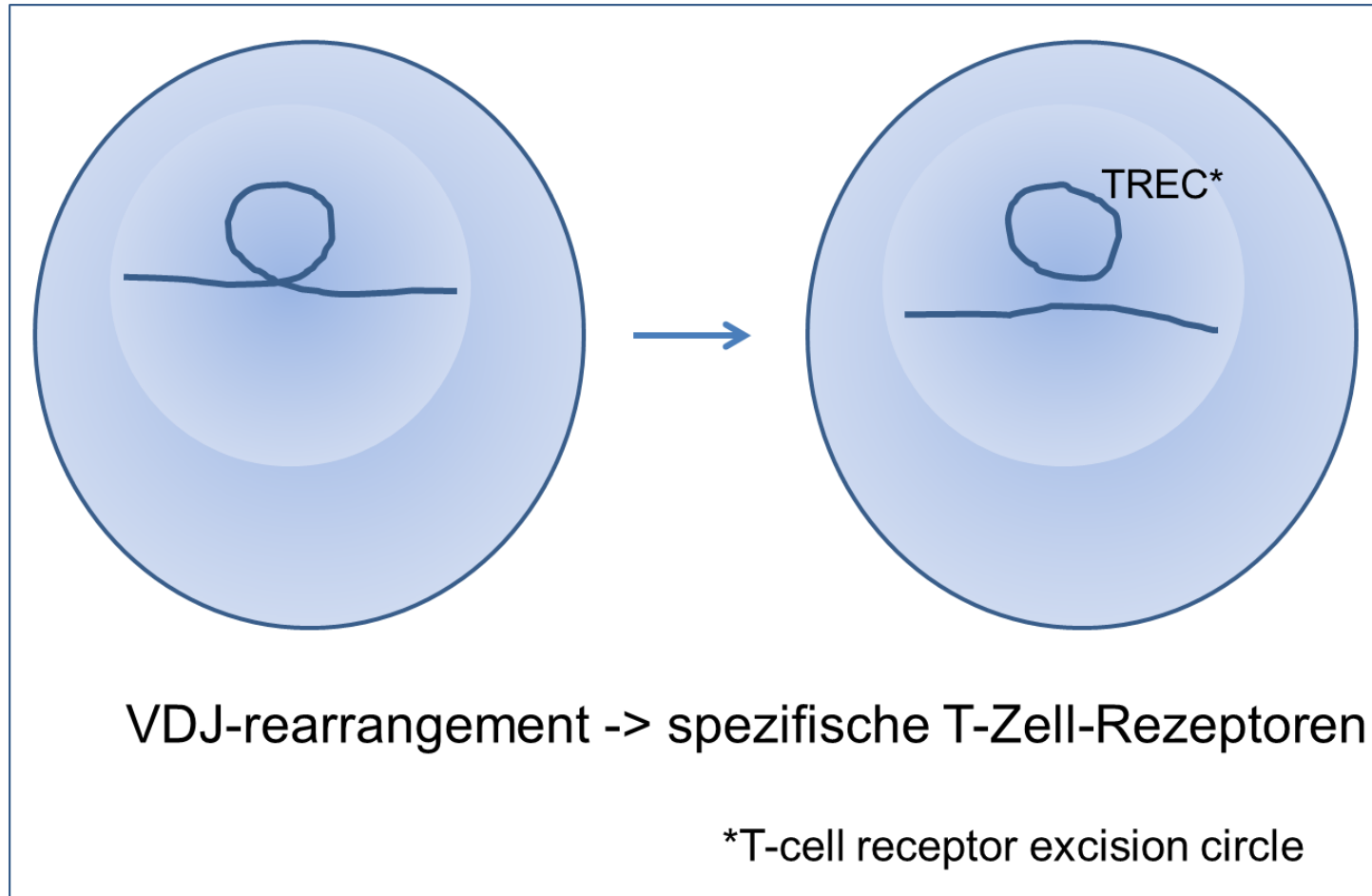
Mutation

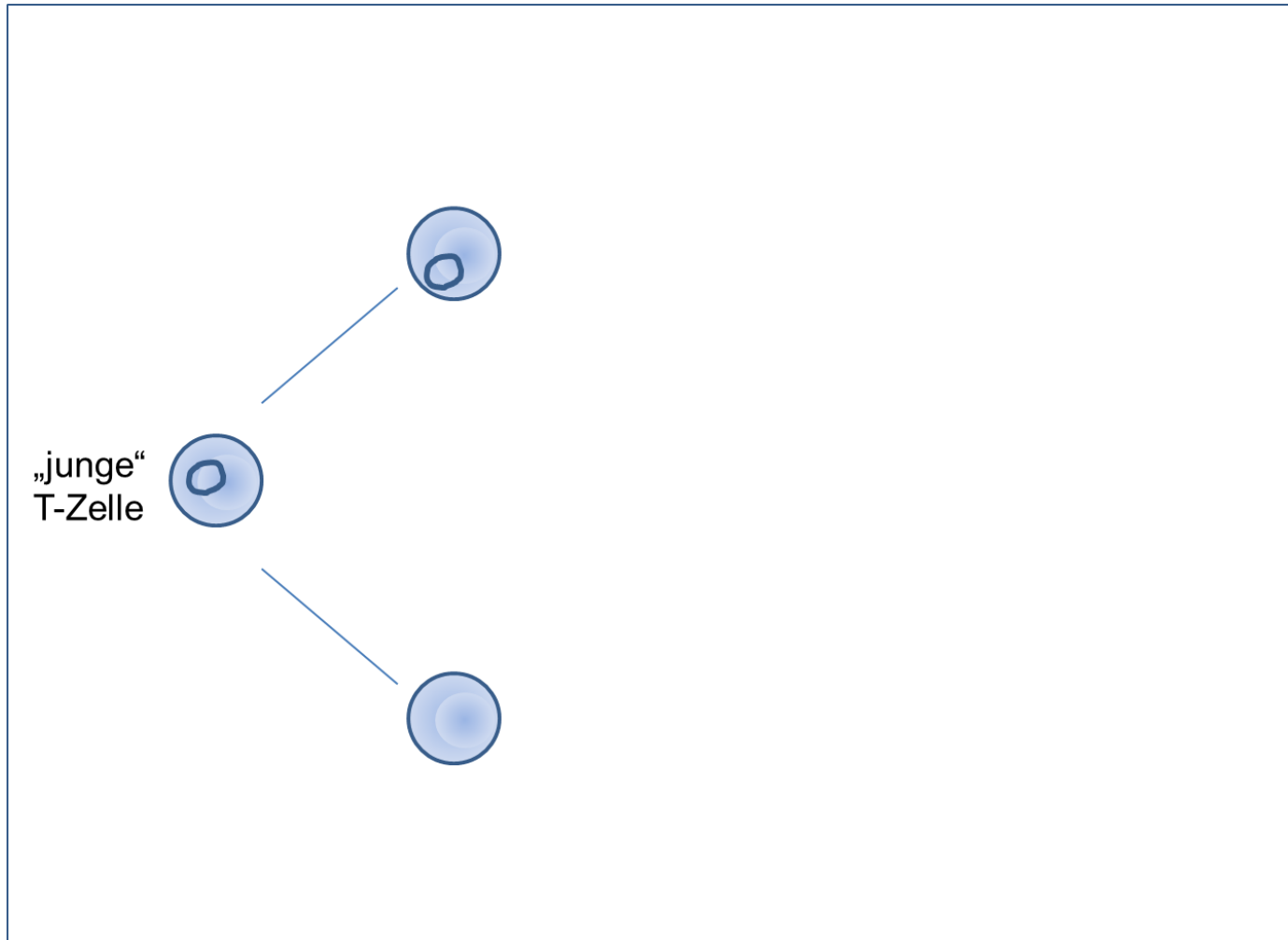
in known SCID-causing gene

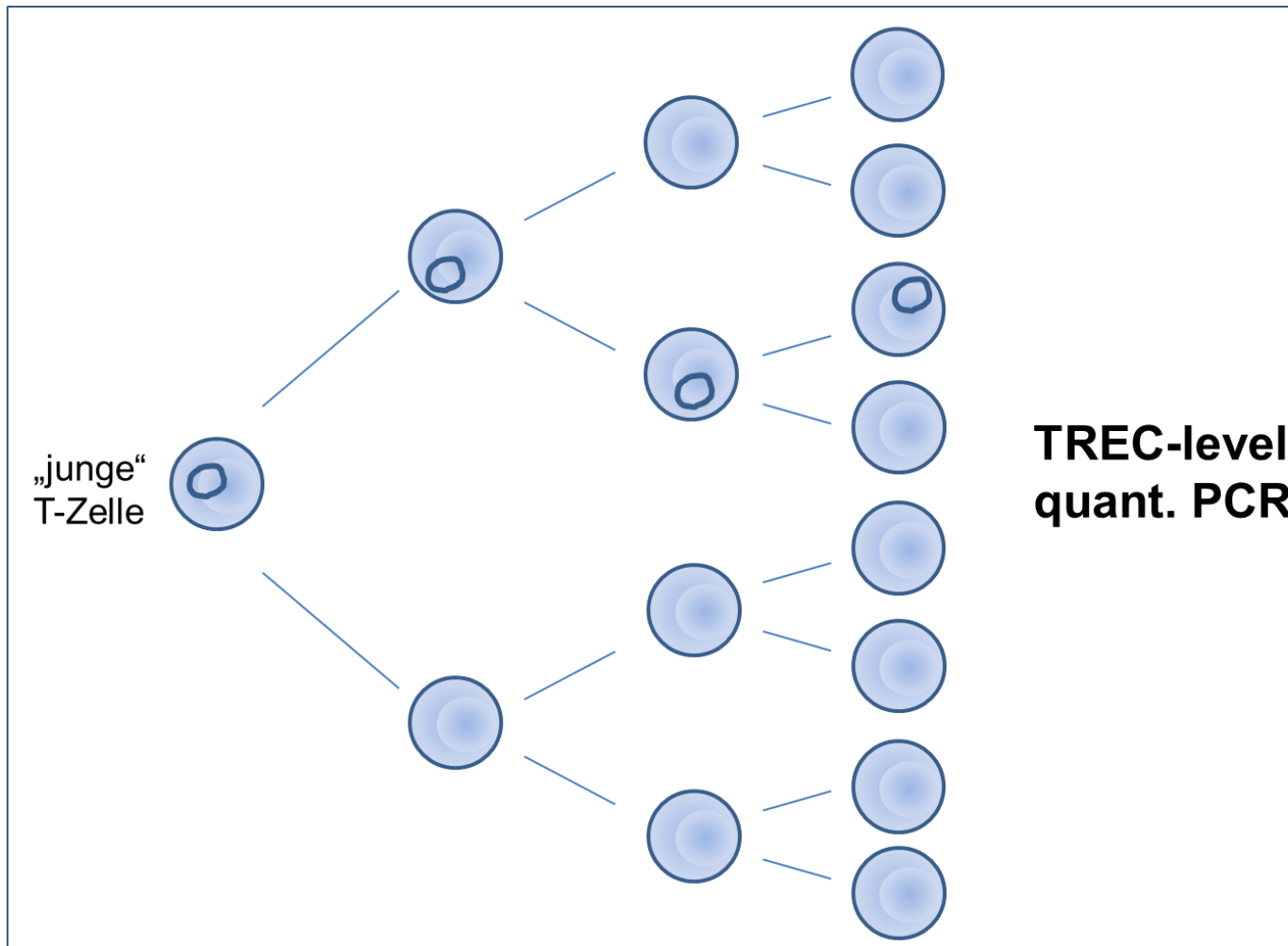
$\begin{matrix} \geq 1 \\ + \end{matrix}$ $\begin{matrix} \geq 1 \\ + \end{matrix}$ or $\begin{matrix} \geq 1 \\ + \end{matrix}$ $\begin{matrix} \geq 2 \\ + \end{matrix}$ = inclusion

*HIV excluded





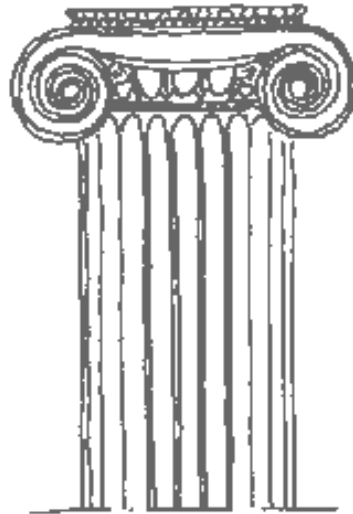




S C I D

Neugeborenen-
Screening

clinical
phenotype



immuno-
phenotype



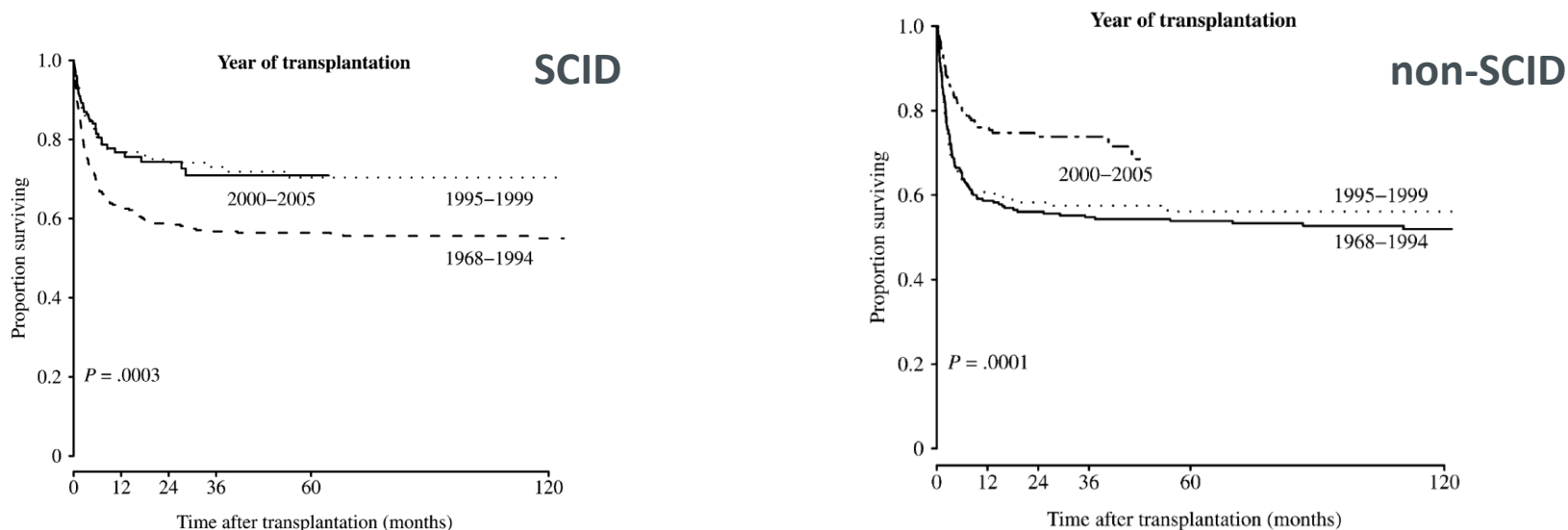
geno-
type

Immune deficiencies, infection, and systemic immune disorders

JACI 126:3, 2010

Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better?

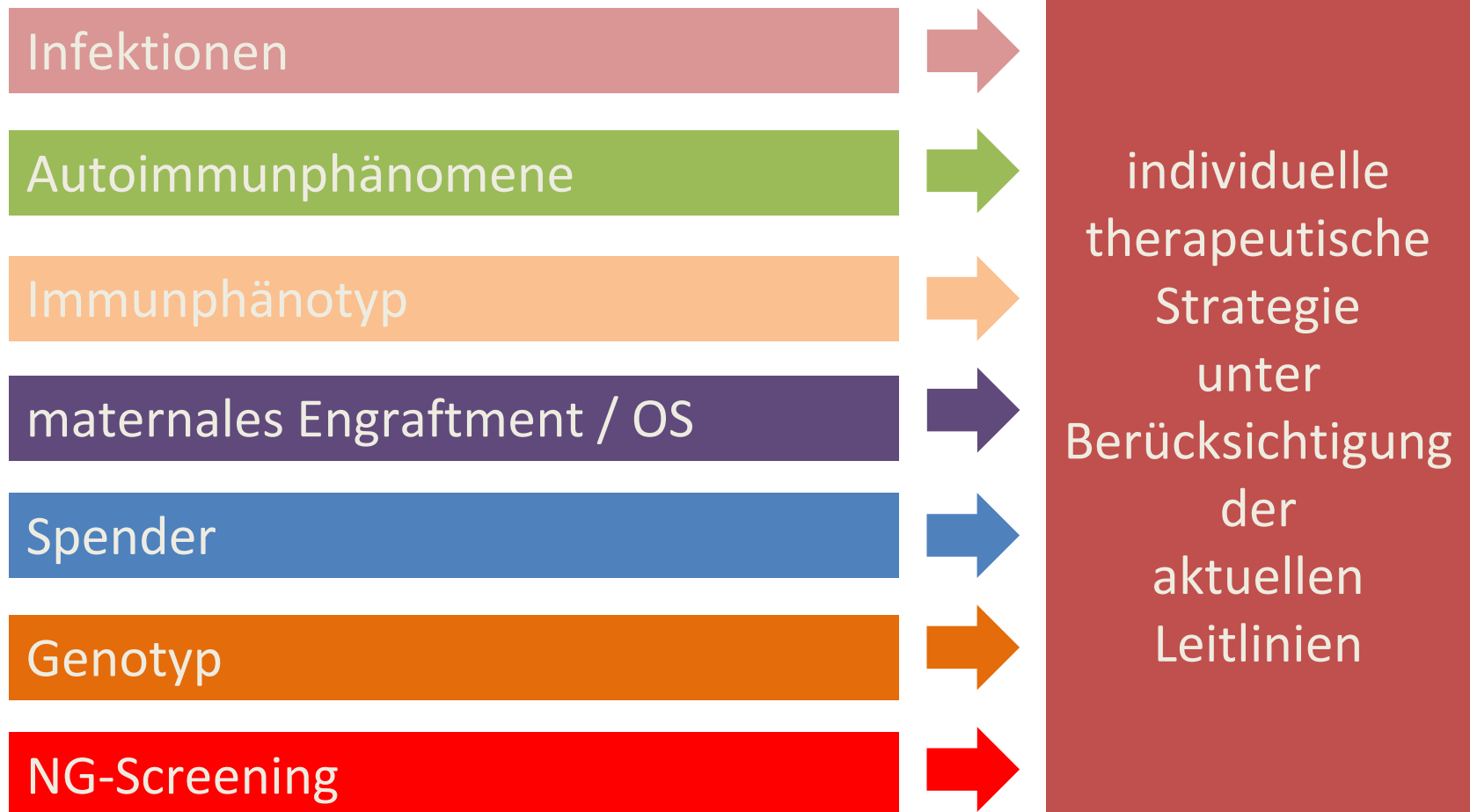
Andrew R. Gennery, MD,^{a,b,*} Mary A. Slatter, MD,^{a,b,*} Laure Grandin, MSc,^c Pierre Taupin, MD,^c Andrew J. Cant, FRCP,^b Paul Veys, FRCP,^f Persis J. Amrolia, FRCP,^f H. Bobby Gaspar, PhD,^f E. Graham Davies, FRCPCH,^f Wilhelm Friedrich, PhD,^g Manfred Hoenig, MD,^g Luigi D. Notarangelo, MD,^h Evelina Mazzolari, MD,^h Fulvio Porta, MD,^h Robbert G. M. Bredius, PhD,ⁱ Arjen C. Lankester, PhD,ⁱ Nico M. Wulffraat, PhD,^j Reinhard Seger, MD,^k Tayfun Güngör, MD,^k Anders Fasth, PhD,^l Petr Sedlacek, PhD,^m Benedicte Neven, MD,^d Stephane Blanche, MD,^d Alain Fischer, PhD,^d Marina Cavazzana-Calvo, PhD,^{e,*} and Paul Landais, PhD,^{c,*} on behalf of members of the Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and European Society for Immunodeficiency *Newcastle Upon Tyne and London, United Kingdom, Paris, France, Ulm, Germany, Brescia, Italy, Leiden and Utrecht, The Netherlands, Zurich, Switzerland, Göteborg, Sweden, and Prague, Czech Republic*



SCID	MSD	MRD	MUD/UCB	HAPLO	GT
SCID-X1	✓ (no cond)	✓ (no cond)	? (seroRx only)	✓ (no cond)	✓
IL-7Ra/CD3 defects	✓ (no cond)	✓ (no cond)	? (seroRx only)	✓ (no cond)	
ADA SCID	✓ (no cond)	✓ (no cond)	? (seroRx only)	X	✓
RAG1/2 SCID	✓ (no cond)	✓ (no cond)	✓ (cond)	✓ (cond)	? future
Artemis	✓ (no cond)	✓ (no cond)	✓ (cond)	✓ (cond)	? future

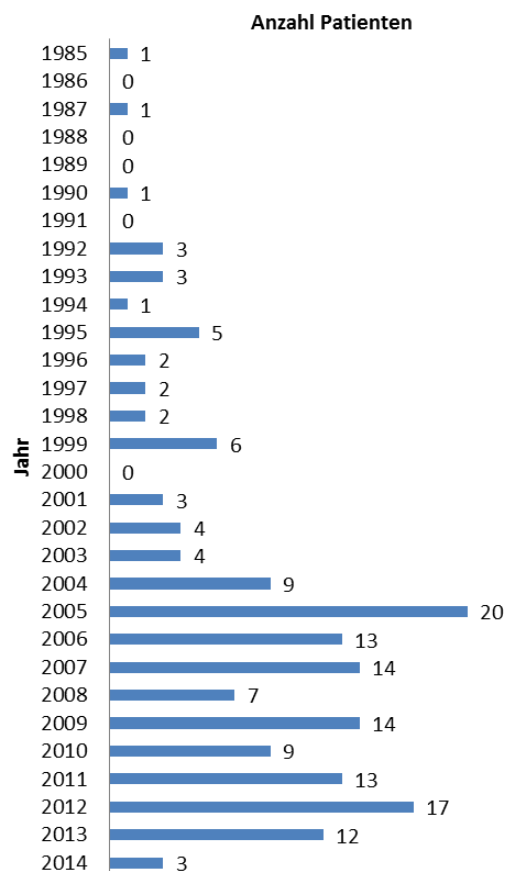
freundlicherweise überlassen von B.Gaspar, GOS Hospital, London, UK

Therapie



Therapie - Inzidenz

transplantierte Patienten mit SCID/ Jahr nach PRST



Datenabfrage PRST, April 2015

Mittelwert 2004-2013:

12 transplantierte
Patienten mit SCID /Jahr

Erfassung aller Patienten mit der Diagnose „**Schwerer Kombiniertes Immundefekt, SCID**“, die in Deutschland geborenen und/ oder therapiert werden

prospektiv standardisierte Diagnostik



Beratung Diagnostik/ Therapie



standardisierte Nachbeobachtung



Versorgungs-
Qualität

Michael Albert
München



Therapieregister Schwere Kombinierte Immundefekte

Kaan Boztug
Wien

Stephan Ehl
Freiburg

Tayfun Güngör
Zürich

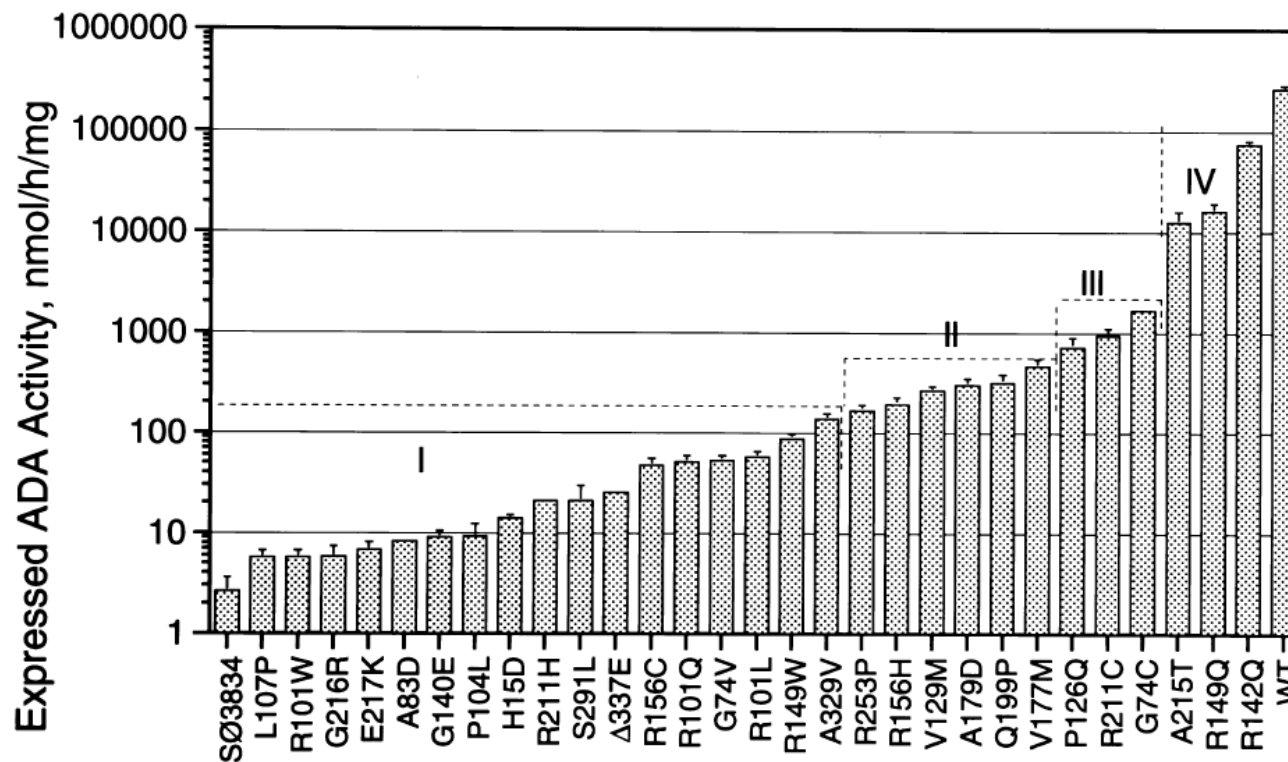
Manfred Hönic
Ulm

Jörn-Sven Kühl
Leipzig

Karl-Walter Sykora
Hannover



ADA enzyme activity in e.coli



Arredondo-Vega et al., *Am. J. Hum. Genet.* 63:1049–1059, 1998

- SCID: genetisch und phänotypisch heterogene Gruppe angeborener Immundefekte
- individualisierte zelluläre Therapie
- NG-screening -> Veränderungen in den Versorgungsabläufen

VIELEN DANK !

Klaus-Michael Debatin

Ansgar Schulz

Catharina Schütz

Fabian Speth

Mehtap Sirin

Kerstin Felgentreff

Verena Mohr

Florian Kropp

Florence Junghanns

Jana Stursberg

Andrea Scheuern

Anja Ruppmann

Franz Wimmer

Wilhelm Friedrich

Immunologisches Labor:

KMT-Koordinatorinnen:

Dokumentarin:

Eva-Maria Jacobsen

Claudia Fuchs, Daniela Penz

Sandra Steinmann

