

V138 Autoimmune Zytopenien bei Patienten mit Common Variable Immunodeficiency Syndrom (CVID)

Wittke K., Hanitsch L.G., Na I.-K., Grabowski P., Scheibenbogen C.

**Jahrestagung 2017
der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH**

**Kirsten Wittke
30.9.2017**





Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

keine

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

keine

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

keine

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

keine

5. Honorare

Vortrag Shire

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

keine

7. Andere finanzielle Beziehungen

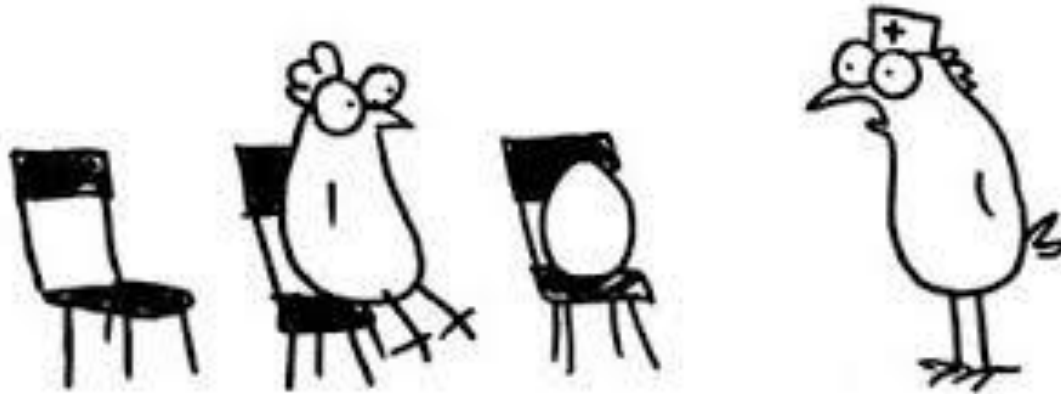
Reisekosten Shire, Behring

8. Immaterielle Interessenkonflikte

keine

Autoimmunzytopenie und COVID

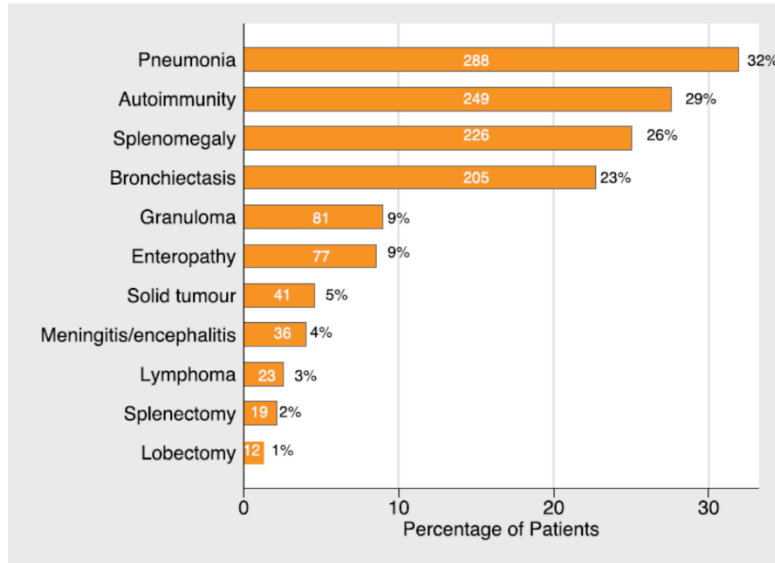
SO - UND WER WAR JETZT ZUERST DA?



Autoimmune Zytopenien bei Patienten mit CVID

1. Diagnosekriterien CVID, europäische Registerdaten
2. Vorstellung der eigenen Studiendaten
3. Einordnung in bereits publizierte Studien
4. Diagnoseleitlinien der ITP
5. Ausblick

1.1 CVID Symptome



Diagnosekriterien CVID (ESID 2016)

- Klinische Symptome
- IgG, IgA +/- IgM erniedrigt
- Pathologische Impfantwort
- und/oder verminderte Gedächtnis-B-Zellen

Time	Lymphoma (n = 75), no. (%)	Autoimmunity (n = 261), no. (%)	Splenomegaly (n = 226), no. (%)
Before diagnosis	11 (20%)	60 (49%)	4 (22%)
Year of diagnosis	19 (34%)	25 (20%)	5 (28%)
After initiation of immunoglobulin replacement	26 (46%)	38 (31%)	9 (50%)
Missing data	19	138	208

1.2 Zeitverzögerung zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung COVID

Country	No.	Diagnostic delay, median (IQR)	No.	Diagnostic delay, median (IQR)	P value
		Year of diagnosis <2000		Year of diagnosis ≥2000	
Czech Republic	31	4.0 (1.7-14.5)	40	2.3 (0.9-5.7)	.05
France	262	4.7 (1.0-12.2)	544	4.5 (1.0-13.0)	.54
Germany	93	5.0 (1.1-11.8)	226	4.8 (1.30-12.0)	.70
The Netherlands	61	1.0 (0.0-7.2)	112	2.7 (0.4-7.3)	.06
Spain	80	9.0 (3.0-20.5)	57	4.6 (0.5-13.4)	.04
United Kingdom	126	5.3 (1.4-17.0)	114	4.5 (1.0-11.6)	.26
Complete cohort	653	5.0 (1.0-13.5)	1093	4.2 (1.0-12.0)	.37
		Age at onset <10 y		Age at onset ≥10 y	
Czech Republic	14	8.6 (4.3-18.0)	57	2.0 (1.0-5.7)	<.001
France	203	10.0 (3.0-20.0)	603	3.1 (0.6-10.3)	<.001
Germany	127	6.0 (1.8-16.3)	192	4.0 (0.8-9.2)	.003
The Netherlands	72	3.2 (0.8-7.3)	101	1.2 (0.0-7.2)	.05
Spain	64	7.5 (3.0-23.0)	72	6.0 (0.8-20.0)	.26
United Kingdom	80	8.8 (1.7-28.9)	160	4.0 (1.0-10.3)	.002
Complete cohort	560	7.2 (2.0-18.3)	1185	3.1 (0.7-10.0)	<.001

Gathmann et al. 2014

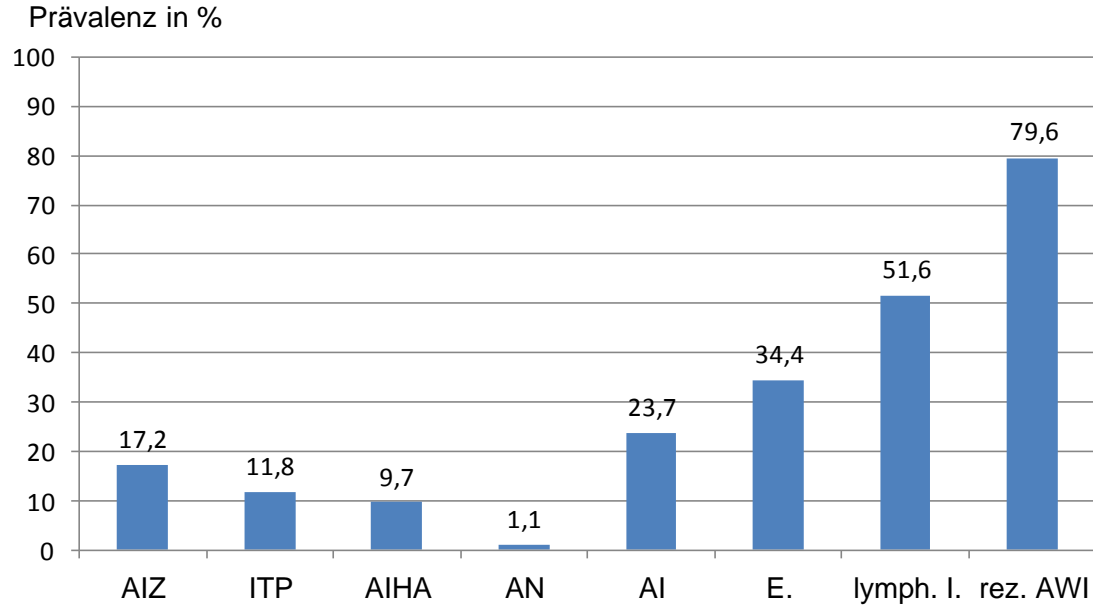
2.1 Studiendesign

- Erwachsene Patienten mit COVID, Vorstellungszeitraum 2011-2017
- retrospektive Analyse
- Immundefektambulanz für Erwachsene Charité, monozentrisch Studie
- Prävalenz der Autoimmunzytopenien
- Symptome bei Erstmanifestation
- Zeitpunkt des Auftretens der Autoimmunzytopenien
- Auswertung bezüglich der unterschiedlichen Klassifikation (Freiburger Klassifikation, EUROclass)

2.2 Patientencharakteristika

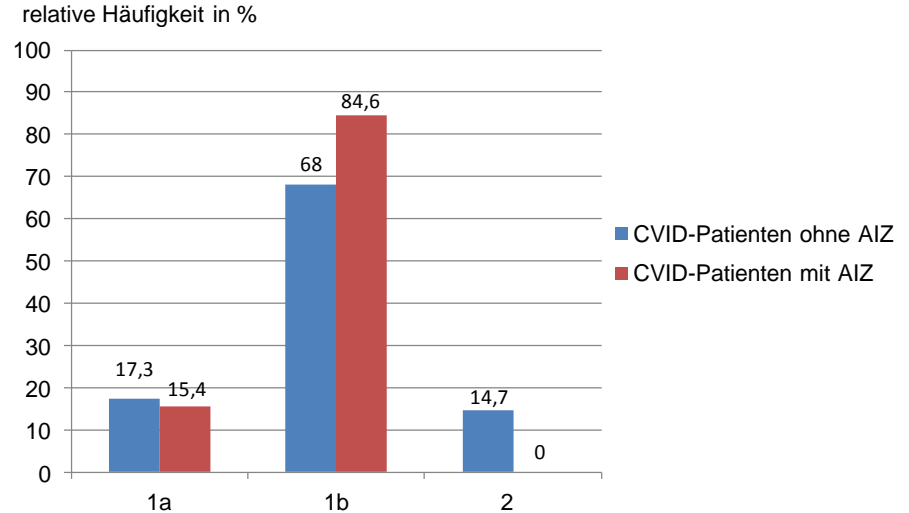
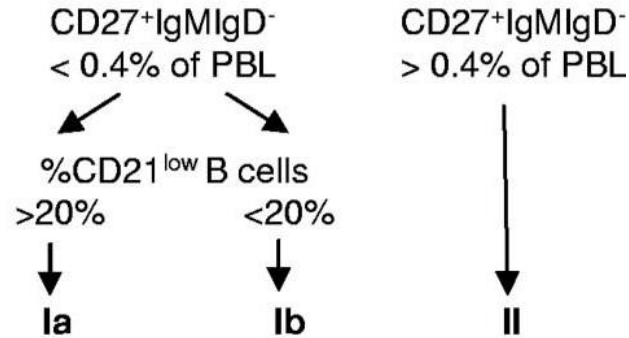
Patienten	n = 92
Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose COVID	7-84 (Median 41 Jahre, n = 88)
Alter zum Studieneinschluß	22-89
Männlich	42 (45,7%)
Weiblich	50 (54,3%)
Immunzytopenien gesamt	n = 15 (16%)
ITP	n = 7
AIHA	n = 3
Autoimmunneutropenie	n = 0
Kombinierte Immunzytopenie	n = 5
Alter zum Zeitpunkt der Autoimmunzytopenie	10 -51 (Median 30 Jahre, n = 14)
Diagnose Immunzytopenie vor oder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose COVID	n = 12 (80%; n = 10 vor ED COVID, n = 2 zum Zeitpunkt der COVID) 0-25 Jahre vor ED COVID

2.3 Symptome bei Erstmanifestation in Studienpopulation



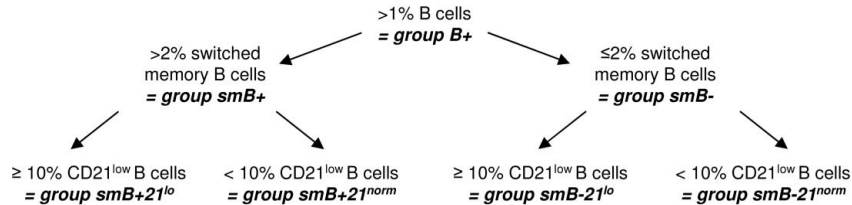
AIZ Autoimmunzytopenie, AN Autoimmunneutropenie, AI Autoimmunität, E Enteropathie, Lymphozytäre Infiltrationen, AWI Atemwegsinfektionen

2.4 Verteilung der Patienten gemäß Freiburger Klassifikation

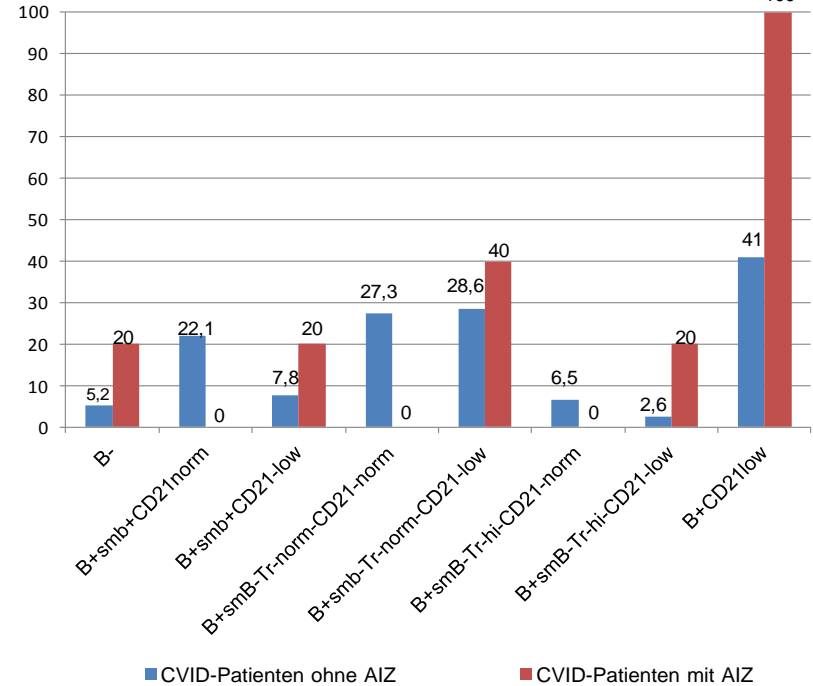


2.5 Verteilung der Patienten gemäß EUROclass Klassifikation

- Gr. B-
- Gr. B+
- Gr. B+, Gr. smB+
- Gr. B+, Gr. smB+ 21^{low}
- Gr. B+, Gr. smB+ 21^{norm}
- Gr. B+, Gr. smB-
- Gr. B+, Gr. smB-Tr^{hi}
- Gr. B+, Gr. smB-Tr^{norm}
- Gr. B+, Gr. smB-Tr^{hi} 21^{low}
- Gr. B+, Gr. smB-Tr^{hi} 21^{norm}
- Gr. B+, Gr. smB-Tr^{norm} 21^{low}
- Gr. B+, Gr. smB-Tr^{norm} 21^{norm}



relative Häufigkeit in %



3.1 Studienlage

	Studienpopulation	Autoimmunzytopenien	Assoziation mit Phänotyp (Freiburger/ EUROclass)
Warnatz et al. 2002	n = 40 Pat. mit CVID; Monozentrisch Freiburg	n = 9 ITP (22,5%); n = 4 AIHA (10%);	Signifikante Assoziation mit Typ Ia
EUROClass Trial (Wehr et al. 2008)	n = 303 Pat. mit CVID; n = 213 Daten bzgl AIZ Multizentrisch, Europa	n = 43 AIZ (20,2%), 64% ITP	Nicht signifikant
DEFI Study Group (Boileau et al. 2011)	n = 311 Pat. mit CVID Multizentrisch, Frankreich	n = 55 AIZ (17,7%), n = 41 ITP	CD21 low B-Zellen sind signifikant expandiert bei AIZ-Patienten

3.2 Zusammenfassung und offene Fragen

- Autoimmunzytopenien sind häufig das erste und zum Teil das einzige Symptom bei Erstmanifestation eines CVID, in unserer Studienpopulation trat bei 2 von 3 Patienten die Autoimmunzytopenie vor der Erstdiagnose CVID auf
- Es besteht eine erhebliche zeitliche Verzögerung zwischen Auftreten erster Symptome und Erstdiagnose eines CVID
- Bei Patienten mit CVID und Autoimmunzytopenien besteht vermehrt eine Expansion von CD21^{low} B-Zellen
- Sollte bei ED einer ITP ein Screening für CVID erfolgen?
- Lassen sich Patienten mit CVID und Autoimmunzytopenien z.B. über den Genotyp weiter charakterisieren?

4.1 Onkopedia Leitlinie 2013 (Basisdiagnostik)

Tabelle 4: Basisdiagnostik bei Erstvorstellung und zunächst nur klinischem V.a. ITP

Anamnese	aktuelle und frühere Blutungen, Infektionen, Medikamente, Alkohol, Schwangerschaft, frühere Thrombosen, Familienanamnese, Berufsanamnese
Körperliche Untersuchung	Blutungszeichen, Lymphknoten, Leber-, Milzgrösse, etc.
Blutbild	EDTA und Citrat, zum Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie
Blutausstrich	Begutachtung durch einen in der Diagnostik von hämatologischen Erkrankungen erfahrenen Arzt
Gerinnungsparameter	Thromboplastinzeit (Quick-Wert), aPTT
Blutgruppentestung	bei hohem Blutungsrisiko; auch für Notfall-Pass
Knochenmarkpunktion	Ausschluss von anderen hämatologischen Erkrankungen (siehe Tabelle 5) ; bei atypischen Befunden in der Basisdiagnostik empfohlen, insbesondere zu diskutieren bei älteren Patienten (> 60 Jahre)
Weiteres	<ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung auf irreguläre erythrozytäre Autoantikörper, insbesondere bei gleichzeitiger Anämie, • Haemoccult, Urinuntersuchung auf Blut • Blutzucker / Urinzucker zum Ausschluss eines subklinischen Diabetes mellitus

4.2 Onkopedia Leitlinie 2013 (weiterführende Diagnostik)

Tabelle 6: Weiterführende Diagnostik

Diagnostik	Begründung, Konsequenz
Serum-Elektrophorese oder Serum-Immunglobuline	Ausschluss von Immundefekt-Syndromen (z.B. Common Variable Immundeficiency), eines Myeloms.
Autoimmundiagnostik (CCP-Antikörper, ANA, ANCA, anti-DS-DNA, Antiphospholipid-AK, Lupus Antikoagulans)	Ausschluss einer sekundären ITP im Rahmen anderer Immunerkrankungen.
Thrombozytglykoproteinspezifische Autoantikörper	Bei Patienten mit persistierender Thrombozytopenie, wenn Zweifel an der Diagnose ITP bestehen; der Wert dieser Diagnostik ist umstritten (nur hilfreich, wenn positiv).
Multimeren-Analyse	Bei von Willebrand Syndrom Typ IIb können mäßige bis schwere Thrombozytopenien auftreten.
Schilddrüsendiagnostik	Bis zu 10% der ITP-Patienten haben Hinweise auf eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse und müssen ggf. behandelt werden.
H. pylori-Testung	Mittels Atem- oder Stuhltest auch nicht-invasiv möglich. Ein Ansprechen der Thrombozytopenie auf eine H. pylori Eradikation ist auch bei Europäern beschreiben, allerdings nicht so häufig wie bei Asiaten.
Hepatitis B, C, HIV-Serologie	Falls positiv, erhöhtes Risiko für immunsuppressive Therapie.
Sonographie, Röntgen	Ausschluss solider Tumor, Lymphom u.a. hämatologische Erkrankung.

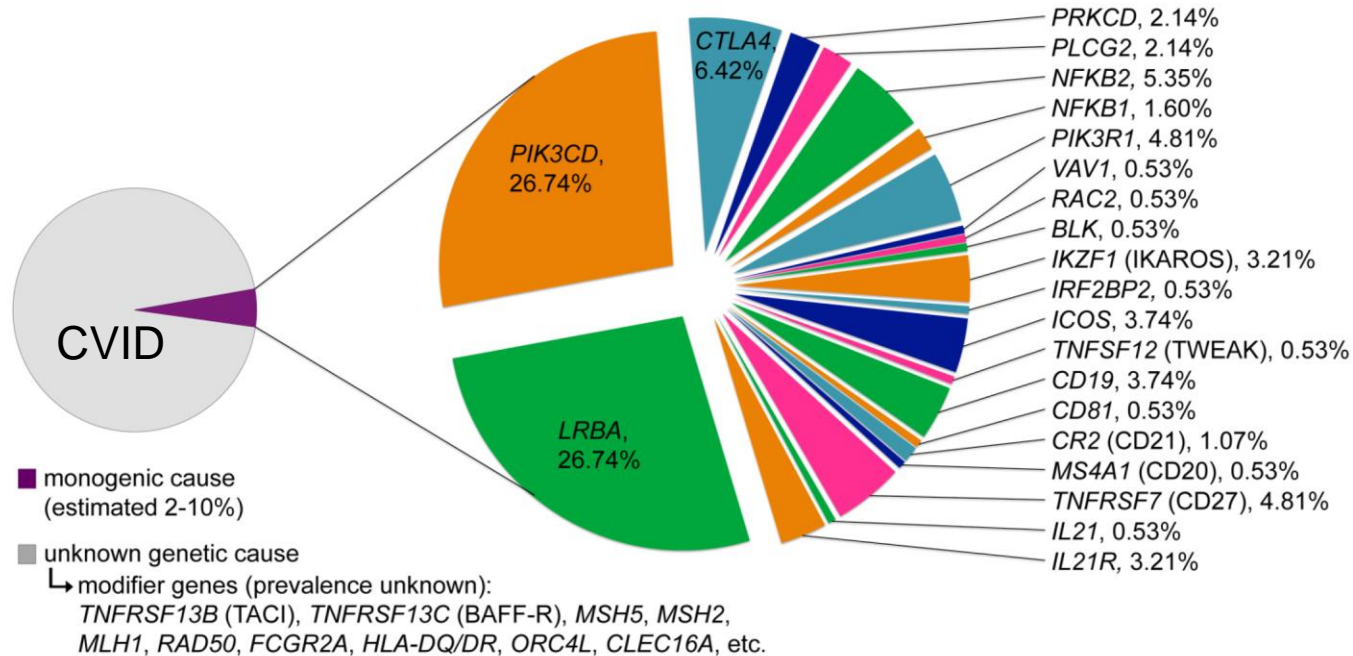
4.3 International Consensus Report ITP 2010

Table 1. Recommendations for the diagnosis of ITP in children and adults

Basic evaluation	Tests of potential utility in the management of an ITP patient	Tests of unproven or uncertain benefit
<ul style="list-style-type: none">● Patient history● Family history● Physical examination● Complete blood count and reticulocyte count● Peripheral blood film● Quantitative immunoglobulin level measurement*● Bone marrow examination (in selected patients; refer to text)● Blood group (Rh)● Direct antiglobulin test● <i>H pylori</i>†● HIV†● HCV†	<ul style="list-style-type: none">● Glycoprotein-specific antibody● Antiphospholipid antibodies (including anticardiolipin and lupus anticoagulant)● Antithyroid antibodies and thyroid function● Pregnancy test in women of childbearing potential● Antinuclear antibodies● Viral PCR for parvovirus and CMV	<ul style="list-style-type: none">● TPO● Reticulated platelets● PaIgG● Platelet survival study● Bleeding time● Serum complement

Proven et al. 2010

5.1 Bekannte Genetische Veränderungen bei CVID



Bogaert et al. 2016

5.2 Ausblick

1. Genetische Charakterisierung von Patienten mit CVID und AIZ (Studienpopulation)

2. Untersuchung einer Studienpopulation von Patienten mit ITP ohne bekannten ID

- Gezielte Anamnese bezüglich Immundefekt
- Serumimmunglobulinspiegel bei ED ITP
- B-Zell-Subsets

3. Verlauf der Autoimmunzytopenien bei CVID-Patienten

- Therapieansprechen
- Rezidive unter laufender Immunglobulinsubstitution

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Carmen Scheibenbogen
HD Volk
Kirsten Wittke
Patricia Grabowski
Leif Hanitsch
Il-Kang Na (Hämatologie)
Yüksel Vural
Michaela Antelmann

Sandra Bauer
Madlen Löbel
Jelka Hartwig
Franziska Sotzny
Helma Freitag
Sophie Steiner
Julia Waschan

Horst von Bernuth
Renate Krüger
Sybille Landwehr-Kenzel

Axel Pruß
Oliver Meyer
Beate Mayer

Christian Meisel
Uwe Kölsch
Nadine Unterwalder

Nadja Ehmke
Magdalena Daniel
Anna Stittrich
Stefan Mundlos

Fragen???



ESID Registry

