

Primäre Immundefekte

Wenn ein Infekt auf den anderen folgt

Empfehlungen zur Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen bei Verdacht auf primären Immundefekt.

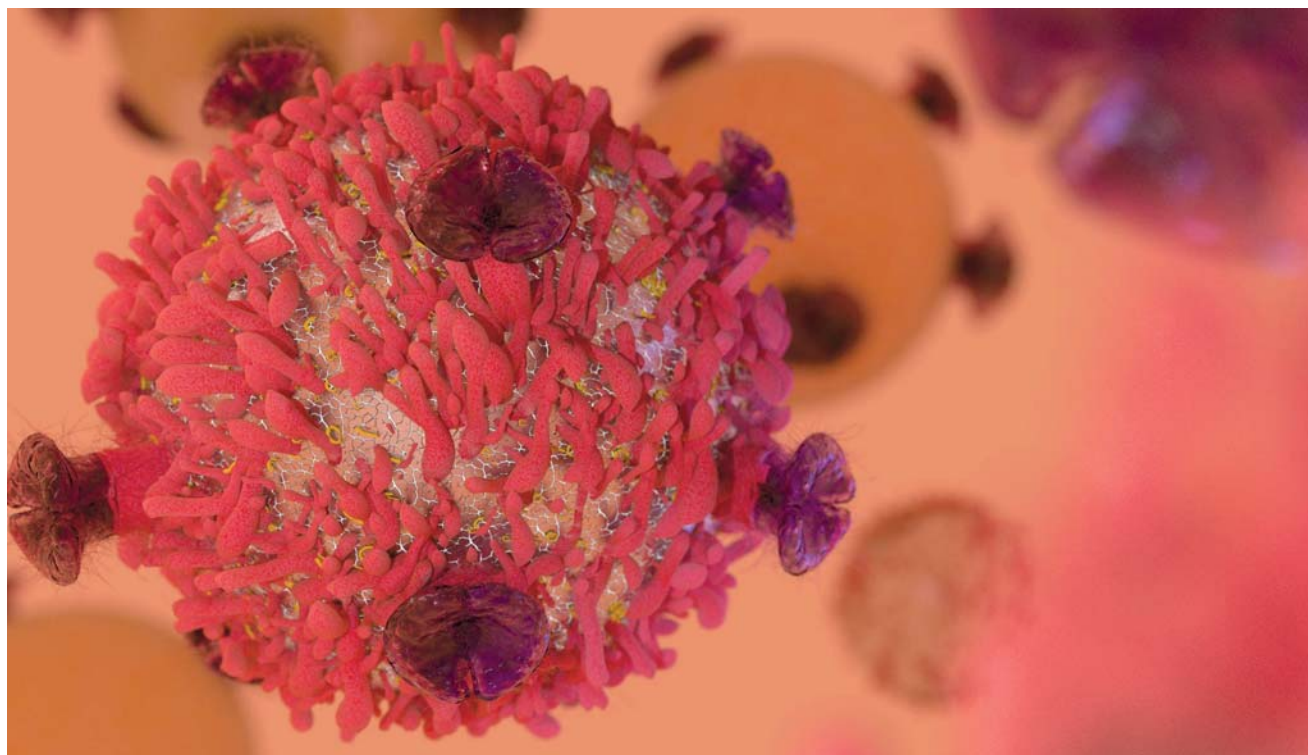


Foto: CIPhoto/Stockphoto

Zu den primären (angeborenen) Immundefekten (PID) zählen derzeit über 350 verschiedene, meist molekulargenetisch definierte Erkrankungen (1). Mit einer geschätzten Gesamtprävalenz aus den USA zwischen 1:1 200 und 1:2 000 sind PID häufiger als angenommen (2). Basierend hierauf wären in Deutschland mindestens 40 000 Menschen betroffen. Im deutschen Immundefektergister sind allerdings bisher nur rund 3 100 Patienten erfasst (3), was dafür sprechen könnte, dass viele nicht gemeldet oder noch nicht diagnostiziert sind.

Eine frühzeitige Diagnosestellung ist essenziell für die rechtzeitige Einleitung von adäquaten therapeutischen Maßnahmen und fördert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten (4). Um die Diagnoserate von Patienten mit

Lymphozytopenie kann ein erster Hinweis auf einen primären Immundefekt sein.

primären Immundefekten im Kindes- und Erwachsenenalter in Deutschland zu erhöhen, wurde die S2k-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten überarbeitet (<http://daebl.de/KG99>). Nachfolgend sind die wichtigsten Inhalte und Empfehlungen zusammengefasst.

Infektionsanfälligkeit

Eine pathologische Infektionsanfälligkeit ist das häufigste Leitsymptom eines primären Immundefekts, wobei die Abgrenzung zur physiologischen Infektionsanfälligkeit oft schwierig ist (5). Die Parameter zur Charakterisierung einer pathologischen Infektionsanfälligkeit können unter dem Akronym „ELVIS“ (Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe) zusammengefasst werden (6). Zeichen einer pathologischen Infektionsanfälligkeit kön-

nen Infektionen durch ungewöhnliche Erreger sein, die bei immunkompetenten Personen nur selten zu schweren Erkrankungen führen, oder auch rezidivierende schwere Infektionen mit „gewöhnlichen“ Erregern (7, 8).

Die Lokalisation der Infektion kann ein Hinweis auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit sein, wobei insbesondere polytope Infektionen oder atypische Lokalisationen von Infektionen (z. B. ein Leberabszess durch *S. aureus*) eher auf eine systemische Abwehrschwäche hindeuten (9).

Der protrahierte Verlauf von Infektionen, ein unzureichendes Ansprechen auf Antibiotika oder ungewöhnliche Verläufe (z. B. Impffektion bei Lebendimpfungen) sind ebenfalls häufig Hinweis auf eine pathologische Infektionsanfälligkeit (10–12). Auch der Schweregrad (In-

tensität) von Infektionserkrankungen kann Ausdruck einer pathologischen Infektionsanfälligkeit sein (13). Wichtig ist das Auftreten von Majorinfektionen (z. B. Pneumonie, Meningitis, Sepsis), doch auch persistierende oder über das Maß rezidivierende Minorinfektionen (z. B. Otitis media, Sinusitis, Bronchitis) können Ausdruck eines primären Immundefekts sein (14, 15).

Die Anzahl der Infektionen (Summe) wird von den Betroffenen oft als führendes Symptom wahrgenommen, wobei zwischen dem subjektiven Empfinden und der objektivierbaren Dokumentation beträchtliche Unterschiede bestehen können. Bei Vorliegen von pathologischer Infektionsanfälligkeit sollte auch die Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts initiiert werden.

Störung der Immunregulation

Genetische Störungen von Abwehrvorgängen beeinträchtigen oft auch die Homöostase des Immunsystems einschließlich der immunologischen Toleranz. Störungen der Immunregulation können sich zum Beispiel durch Fieber, Autoimmunität, Lymphoproliferation, ekzematöse Hautveränderungen, chronische Darmentzündung oder Granulombildung äußern (16, 17). Diese Zeichen der gestörten Immunregulation können wesentliche, manchmal alleinige Symptome eines primären Immundefekts sein (18).

Für die typischen Manifestationen einer gestörten Immunregulation bei primären Immundefekten wurde das Akronym „GARFIELD“ (Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung) eingeführt (19). Bei Immundysregulation sollte an einen primären Immundefekt gedacht werden.

Weitere Leitsymptome

Zu weiteren Leitsymptomen von primären Immundefekten zählen maligne Erkrankungen (insbesondere Lymphome) (20), syndromale Aspekte (z. B. Dysmorphien, Albinismus, Mikrozephalie, Kleinwuchs oder eine ektodermale Dys-

plasie) (21) oder auch neurologische Auffälligkeiten (z. B. progressive Neurodegeneration des Kleinhirns, chronische aseptische Meningitis, Entwicklungsstörungen, entzündlich-neurologische Manifestationen) (22).

Im Rahmen eines Granulozyten-defekts oder eines Defekts der Tolllike-Rezeptor-vermittelten Signaltransduktion ist die Omphalitis – oft in Verbindung mit verzögertem Abfall der Nabelschnur – ein charakteristisches Symptom (23, 24). Zusammenfassend kann trotz fehlender Infektionsanfälligkeit ein primärer Immundefekt vorliegen.

Die meisten primären Immundefekte manifestieren sich im Kindes- oder Jugendalter. Bis zu 50 % der Erstdiagnosen betreffen aber Patienten über 25 Jahre, womit die Prävalenz von primären Immundefekten insgesamt im Erwachsenenalter überwiegt (25). Fast jeder primäre Immundefekt kann sich spät und mit einem atypischen klinischen Bild manifestieren, insbesondere wenn die Mutationen eine Restfunktion des betroffenen Gens erlauben (26).

Warnzeichen bei Kindern und Erwachsenen: Auf Basis der Leitsymptome von primären Immundefekten wurden für den Zweck dieser Leitlinie die nachfolgenden Warnzeichen aufgestellt (*siehe Tabelle*). Sie sollen dazu dienen, 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.

Differenzialdiagnosen

Die Differenzialdiagnose einer pathologischen Infektionsanfälligkeit geht weit über primäre Immundefekte hinaus. Chronische und angeborene Erkrankungen (z. B. Asthma, Diabetes mellitus, Herzerkrankungen, Adipositas, zystische Fibrose, primäre Ziliendyskinesie) (27–31) prädisponieren zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit. Auch sekundäre Immundefekte (z. B. HIV-Infektion, sekundärer Antikörpermangel, erworbene oder funktionelle Asplenie) können zu einer pa-

thologischen Infektionsanfälligkeit führen (32).

Auffällige Laborbefunde, die in einem anderen Zusammenhang erhoben wurden, können klinischen Hinweisen auf einen Immundefekt vorausgehen. Neutropenie, Lymphozytopenie und Thrombozytopenie können Begleiterscheinungen einer unkomplizierten viralen Infektion sein, aber auch erster Hinweis auf einen primären Immundefekt (33, 34). Antikörperkonzentrationen unter dem altersentsprechenden Normbereich sind ein wichtiger Hinweis auf einen Immundefekt, da etwa die Hälfte der Patienten mit einem primären Immundefekt an einer Antikörpermangelkrankung leidet (ESID-Register, www.esid.org).

Vor allem Säuglinge mit SCID („severe combined immunodeficiency“) Agammaglobulinämie oder SCN („severe chronic/congenital neutropenia“) können bei der ersten Infektion lebensbedrohlich erkranken. Bei reproduzierbar auffälligen Laborbefunden sind daher eine sofortige weitere immunologische Abklärung und je nach Erkrankung geeignete protektive Maßnahmen erforderlich.

Basisdiagnostik

Bei Verdacht auf einen primären Immundefekt wird ein Differenzialblutbild sowie die Bestimmung der Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE) empfohlen (35, 36). Wichtig ist die Beurteilung der Absolutzahlen unter Berücksichtigung altersabhängiger Normwerte (37). Da bis zum 6.–10. Lebensmonat diaplazentär übertragene mütterliche IgG-Antikörper nachweisbar sind, ist die zuverlässige Beurteilung der kindlichen IgG-Produktion erst danach möglich (38).

Genetische Diagnostik

Viele der bisher definierten monogenetischen primären Immundefekte zeigen eine variable Expressivität und Penetranz. Oft fehlt eine konstante Genotyp-Phänotyp-Korrelation (39). Patienten mit der gleichen Mutation können sehr unterschiedliche Phänotypen zeigen (40), und ein ähnlicher klinischer Phänotyp kann auf Mutationen in unterschiedlichen Genen be-

ruhen (41). Darüber hinaus scheinen viele bisher nicht definierte Immundefekte durch multiple Gene beeinflusst zu werden (42, 43). Das Problem aller genetischen Untersuchungen ist der Nachweis eines Kausalzusammenhangs zwischen den gefundenen genetischen Varianten und der klinischen Erkrankung. Die Interpretation genetischer Daten kann daher nur in der Zusammenschau von klinischer Präsentation, immunologischen Befunden und sorgfältigem Abgleich mit publizierten Daten erfolgen (44, 45).

Zu den Vorteilen einer genetischen Diagnosesicherung zählen unter anderem die bessere prognostische Einschätzung, die Identifizierung von Patienten, für die spezielle Therapien indiziert sind (z. B. hämatopoetische Stammzelltransplantation, Gentherapie, Pharmakotherapie), und die Möglichkeit der humangenetischen Familienberatung (42, 46).

Die molekulargenetische Diagnosesicherung kann bei primären Immundefekten für die Behandlung und Beratung von Patienten und deren Angehörigen notwendig sein. Es wird empfohlen, dass die genetische Diagnostik von primären Immundefekten nach begründeter ärztlicher Indikationsstellung in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt und nach Durchführung einer genetischen Beratung erfolgen soll.

Rolle weiterer Untersuchungen

Die Algorithmen zur weiteren Labordiagnostik bei primären Immundefekten sind komplex und auf-

grund ständiger Fortschritte regelmäßigen Änderungen unterworfen. Die Befundinterpretation erfordert oft eine genaue Kenntnis des klinischen Zusammenhangs. In der Langversion der Leitlinie wird auf den Stellenwert weiterführender Diagnostik eingegangen. Es wird empfohlen, dass Planung, Durchführung und Bewertung aller weiterführenden Diagnostik in enger Zusammenarbeit mit einem in der Diagnostik und Behandlung von Immundefekten erfahrenen Arzt erfolgen soll.

Eine Reihe von primären Immundefekten wird nicht durch die Basisdiagnostik erfasst (21). Hierzu gehören spezifische Antikörpermangelkrankungen, viele Defekte der angeborenen Immunität sowie eine Reihe von Immundefekten, bei denen die Immundysregulation im Vordergrund steht. Darüber hinaus können bei Erkrankungen, die typischerweise Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik zeigen, Varianten oder atypische Formen vorliegen (47). Falls der klinische Verdacht auf einen primären Immundefekt trotz normaler Basisdiagnostik fortbesteht, soll ein in der Immundefektdiagnostik erfahrener Arzt kontaktiert werden.

Medizinische Notfälle

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

- Erythrodermie in den ersten Lebenswochen (Verdacht auf

schweren kombinierten Immundefekt);

- schwere Lymphopenie im 1. Lebensjahr (Verdacht auf schweren kombinierten Immundefekt);
- persistierendes Fieber und Zytopenie (Verdacht auf primäres Hä-mophagozytosesyndrom);
- schwere Neutropenie im Kindesalter (< 500/µl, Verdacht auf schwere kongenitale Neutropenie);
- schwere Hypogammaglobulinämie (Verdacht auf schweren kombinierten Immundefekt oder Agammaglobulinämie).

Adressen entsprechender Kliniken sind auf der API-Homepage (www.kinderimmunologie.de) und über den Internetauftritt der DGfI (www.das-immunsystem.de) zu finden.

Stellenwert von Zentren: Für die Diagnostik und Therapie von Patienten mit einem primären Immundefekt bedarf es einer richtigen Interpretation von immunologischen Befunden, Kenntnis im Einsatz und in der klinischen Bewertung einer spezialisierten weiterführenden Diagnostik und Erfahrung in der Behandlung der Erkrankungen. In Analogie zu anderen seltenen hereditären Erkrankungen (48) ist eine Betreuung von Patienten mit primären Immundefekten in immunologischen Zentren zu empfehlen, um Morbidität und Mortalität zu senken (49)

Dr. med. Susan Farmand*

Astrid Lindgrens Children's Hospital, Karolinska University Hospital und Department of Microbiology, Tumor and Cell Biology, Karolinska Institute, Stockholm

Prof. Dr. med. Stephan Ehl*

Abteilung Pädiatrische Immunologie, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin und Centrum für Chronische Immundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg

Komplette Autorenliste siehe: www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/112-001.html

*Für die Autoren der Leitlinie

Interessenkonflikt: Dr. Farmand erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht. Prof. Ehl erhielt Beraterhonorare von der Firma UCB, außerdem auf ein Drittmittelkonto Gelder für Forschung und klinische Studien von UCB und Novartis.

Der Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet: www.aerzteblatt.de/leit2719 oder über QR-Code.



TABELLE

Warnzeichen sind hilfreich bei der Identifizierung von Patienten mit primärem Immundefekt. Bei Verdacht auf primären Immundefekt sollen alle Warnzeichen überprüft werden.

	Kinder	Erwachsene
1.	Pathologische Infektionsanfälligkeit ELVIS : Erreger, Lokalisation, Verlauf, Intensität, Summe	
2.	Immudysregulation GARFIELD : Granulome, Autoimmunität, rezidivierendes Fieber, ungewöhnliche Ekzeme, Lymphoproliferation, chronische Darmentzündung	
3.	Gedeinstörung	Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe
4.	Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immudysregulation, 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	

Primäre Immundefekte

Wenn ein Infekt auf den anderen folgt

Empfehlungen zur Abklärung von Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation und weiteren Symptomen bei Verdacht auf primären Immundefekt.

Literatur

1. Picard C, Bobby Gaspar H, et al.: International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
2. Boyle JM, Buckley RH: Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol* 2007; 27 (5): 497–502.
3. El-Helou SM, Biegner AK, Bode S, et al.: The German National Registry of Primary Immunodeficiency (2012–2017). *Front Immunol* 2019; in press. doi: 10.3389/fimmu.2019.01272. Mündliches Update: El-Helou SM, April 2019; persönliche Mitteilung.
4. Jiang F, Torgerson TR, Ayars AG: Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 27.
5. Monto AS, Sullivan KM: Acute Respiratory Illness in the Community – Frequency of Illness and the Agents Involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110 (1): 145–60.
6. Baumann U, Belohradsky B, Bernuth Hv, Friedrich W, Linde R, Niehues T, Renner E, Schöndorf I, Schulze I, Wahn V, et al.: Primäre Immundefekte – Warnzeichen und Algorithmen zur Diagnosefindung, 1. Aufl. Bremen: UNI-MED 2010.
7. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Jouanguy E, et al.: Novel primary immunodeficiencies revealed by the investigation of paediatric infectious diseases. *Curr Opin Immunol* 2008; 20 (1): 39–48.
8. Berrington JE, Flood TJ, Abinun M, Gallo-way A, Cant AJ: Unsuspected Pneumocystis carinii pneumonia at presentation of severe primary immunodeficiency. *Arch Dis Child* 2000; 82 (2): 144–7.
9. Muorah M, Hinds R, Verma A, et al.: Liver abscesses in children: a single center experience in the developed world. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42 (2): 201–6.
10. Cunningham-Rundles C, Bodian C: Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clinical immunology* 1999; 92 (1): 34–48.
11. Mazza JM, Lin SY: Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 (10): 1029–33.
12. 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.
13. Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al.: The X-linked hyper-IgM syndrome – Clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine* 2003; 82 (6): 373–84.
14. Aghamohammadi A, Moin M, Karimi A, et al.: Immunologic evaluation of patients with recurrent ear, nose, and throat infections. *Am J Otolaryngol* 2008; 29 (6): 385–92.
15. Owayed A, Al-Herz W: Sinopulmonary Complications in Subjects With Primary Immunodeficiency. *Respir Care* 2016; 61 (8): 1067–72.
16. Lugo Reyes SO, Ramirez-Vazquez G, Cruz Hernandez A, 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.
17. Blazina S, Markelj G, Jeverica AK, 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.
18. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR: Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. *Scand J Immunol* 2010; 71 (5): 317–28.
19. Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Wald E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J, et al.: Interdisciplinary AWMF guideline for the diagnostics of primary immunodeficiency. *Klinische Padiatrie* 2011; 223 (6): 378–85.
20. Shapiro RS: Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: Implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol* 2011; 86 (1): 48–55.
21. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary I, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al.: Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (6): 1161–78.
22. Dehkordy SF, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N: Primary immunodeficiency diseases associated with neurologic manifestations. *J Clin Immunol* 2012; 32 (1): 1–24.
23. Oudesluysmurfury AM, Eilers GAM, Degroot CJ: The Time of Separation of the Umbilical-Cord. *Eur J Pediatr* 1987; 146 (4): 387–9.
24. 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.
25. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al.: Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol* 2013; 33 (1): 1–7.
26. Nelson KS, Lewis DB: Adult-onset presentations of genetic immunodeficiencies: genes can throw slow curves. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23 (4): 359–64.
27. Cheraghi M, Salvi S: Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 2009; 168 (8): 897–905.
28. Conese M, Assael BM: Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (2): 207–13.
29. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al.: Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92 (12): 1136–40.
30. Teepe J, Grigoryan L, Verheij TJM: Determinants of community-acquired pneumonia in children and young adults in primary care. *Eur Respir J* 2010; 35 (5): 1113–7.
31. Shah BR, Hux JE: Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (2): 510–3.
32. Herriot R, Sewell WA: Antibody deficiency. *J Clin Pathol* 2008; 61 (9): 994–1000.
33. Yarmohammadi H, Estrella L, Doucette J, Cunningham-Rundles C: Recognizing primary immune deficiency in clinical practice. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13 (3): 329–32.
34. Yao CM, Han XH, Zhang YD, 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.
35. 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.
36. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E: Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr* 2014; 2: 77.
37. Uffelman JA, Engelhar WE, Jolliff CR: Quantitation of Immunoglobulins in Normal Children. *Clinica Chimica Acta* 1970; 28 (1): 185–8.
38. Feigin RCJ, Demmler G, Kaplan S: Textbook of pediatric infectious disease, 5. Aufl. Vol. 1. Philadelphia: Saunders 2004.
39. Conley ME, Casanova JL: Discovery of single-gene inborn errors of immunity by next generation sequencing. *Curr Opin Immunol* 2014; 30: 17–23.
40. Buchbinder D, Baker R, Lee YN, et al.: Identification of patients with RAG mutations previously diagnosed with common variable immunodeficiency disorders. *J Clin Immunol* 2015; 35 (2): 119–24.
41. 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.
42. Stray-Pedersen A, Sorte HS, Samarakoon P, et al.: Primary immunodeficiency diseases: Genomic approaches delineate heterogeneous Mendelian disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139 (1): 232–45.
43. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarstrom L: Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency

- ciency Disorders – Future Directions. *J Clin Immunol* 2016; 36 (1): 68–75.
44. Taylor JC, Martin HC, Lise S, et al.: Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders. *Nat Genet* 2015; 47 (7): 717–26.
 45. 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.
 46. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al.: Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (5): 1186–205.e1–78.
 47. Hague RA, Rassam S, Morgan G, Cant AJ: Early diagnosis of severe combined immunodeficiency syndrome. *Arch Dis Child* 1994; 70 (4): 260–3.
 48. Franchini M, Tagliaferri A, Mannucci PM: The management of hemophilia in elderly patients. *Clin Interv Aging* 2007; 2 (3): 361–8.
 49. Griffith LM, Cowan MJ, Kohn DB, 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.