



Angeborene Immundefekte

Schwere chronische Neutropenie

**Patienten mit einer
schweren kongenitalen
Neutropenie...**

... haben eine erheblich verminderte Anzahl an neutrophilen Granulozyten und die verbleibenden neutrophilen Granulozyten haben häufig zusätzliche funktionelle Defekte. Die Patienten leiden deshalb insbesondere an wiederkehrenden und in den Körper eindringenden schwersten bakteriellen Infektionen. Zusätzlich kommt es zu chronischen Entzündungen der Mund- und Darmschleimhaut und insbesondere unter antibiotischer Behandlung zu schweren Pilzinfektionen. Da die neutrophilen Granulozyten im Knochenmark entstehen, kann es im Verlauf einer schweren kongenitalen Neutropenie auch zu Knochenmarksversagen oder zur akuten myeloischen Leukämie kommen.

Die schwere kongenitale Neutropenie kann in Anlehnung an die klinischen Diagnosekriterien der Europäischen Gesellschaft für Immundefizienzen (ESID) wie folgt erkannt werden:

Neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ in mindestens 3 unabhängigen Messungen oder neutrophile Granulozyten $<1000/\mu\text{l}$ in mindestens 3 unabhängigen Messungen mit mindestens einer der folgenden Krankheitserscheinungen:

- * Tiefgehende bakterielle und/oder fungale Infektion
- * Wiederkehrende Lungenentzündung
- * Aphthen oder Ulzerationen der Mund- und/oder Genitalschleimhaut
- * Schwere Entzündung des Nabels und/oder der Bauchdecke
- * Vorhandensein eines betroffenen Familienmitglieds

Erfahrungsbericht

Julian kam als erstes Kind einer jungen Familie nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt zur Welt. Bereits in den ersten Lebenswochen entwickelte er wiederholte bakterielle Infektionen der Haut und der Lymphknoten und musste mehrmals antibiotisch behandelt werden.

In den dabei durchgeführten Blutuntersuchungen fiel eine ausgeprägte Erniedrigung der neutrophilen Granulozyten auf etwa 250/ μ l auf, die mit Virusinfektionen erklärt wurde. Da Julians Mutter vor vielen Jahren selbst wegen einer schweren kongenitalen Neutropenie und einer sich daraus entwickelnden akuten myeloischen Leukämie mit einer Knochenmarkstransplantation behandelt wurde, stellte sich die Familie in Eigeninitiative zügig und in großer Sorge in einer Immundefektambulanz vor. Dort wurde die

schwere kongenitale Neutropenie im Blut und im Knochenmark bestätigt und unverzüglich eine Behandlung mit einem täglich in das Unterhautfettgewebe zu spritzenden Wachstumsfaktor für neutrophile Granulozyten eingeleitet. Darunter stiegen die neutrophilen Granulozyten zunächst etwa auf Werte $>1000/\mu\text{l}$ an. Dennoch kam es wiederholt zu bakteriellen Infektionen der Haut und einmalig auch zu einer Knocheninfektion.

Trotz steigender Dosierungen des Wachstumsfaktors sanken die neutrophilen Granulozyten im weiteren Verlauf auf unzureichend niedrige Werte ab und in der Kontrolluntersuchung des Knochenmarks zeigte sich eine relevante Anzahl an potentiell bösartigen Vorläuferzellen. Da sich kein passender Knochenmarksspender fand, wurde Julian daraufhin mit dem zur Hälfte pas-

senden Knochenmark seines Vaters transplantiert. Bereits nach wenigen Wochen zeigte sich eine Abstoßung des transplantierten Knochenmarks, sodass eine zweite Transplantation erneut mit Knochenmark des Vaters erfolgen musste. Diese verlief erfolgreich, sodass Julian jetzt als geheilt gilt und mit großer Freude den Kindergarten besucht.

Krankheitszeichen

- ★ Wiederkehrende bakterielle Infektionen
- ★ Neugeboreneninfektion
- ★ Schwere Nabelinfektion
- ★ Aphten und Ulzerationen der Mund- und Genitalschleimhaut
- ★ Abszesse der Haut und Lymphknoten
- ★ Invasive Infektionen (Lungenentzündung, Knochenentzündung, etc.)
- ★ Begleit- und Folgeerkrankungen
- ★ Pilzinfektionen unter antibiotischer Behandlung
- ★ Schwere Parodontose und Parodontitis
- ★ Verminderung der Knochendichte (Osteopenie)
- ★ Knochenmarksversagen mit Blutarmut und Mangel an Blutplättchen
- ★ Akute myeloische Leukämie

Diagnostik

- ★ Klinisches Bild
- ★ Differenzialblutbild (maschinell und mikroskopisch) mit neutrophile Granulozyten $<500/\mu\text{l}$ in mindestens 3 unabhängigen Messungen
- ★ Ggf. Differenzialblutbild dreimal wöchentlich über 6 Wochen (V.a. zyklische Neutropenie)
- ★ Bestimmung von Antikörpern gegen neutrophile Granulozyten
- ★ Knochenmarksaspiration und Knochenmarksstanzbiopsie u. U. mit Ausreifungsstopp auf Ebene der Promyelozyten
- ★ Molekulargenetik zur Diagnosesicherung

Therapie

- ★ Tägliche subkutane Gabe des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) mit regelmäßiger Knochenmarksuntersuchung
- ★ Unverzögliche antibiotische Behandlung bei v. a. bakterieller Infektion
- ★ Antibiotische Dauerbehandlung insb. bei ungenügendem Ansprechen auf G-CSF
- ★ Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation insb. bei myelodysplastischem Syndrom und/oder bei akuter myeloischer Leukämie

Prophylaxe

- ★ Mund- und Zahnhygiene und regelmäßige zahnärztliche Kontrolle
- ★ Impfprophylaxe nach Empfehlung der Ständigen Impfkommission (STIKO)
- ★ Eine Isolierung behandelter Kinder oder eine spezielle Hygiene im häuslichen Umfeld ist nicht erforderlich

Krankheitsbilder mit Neutropenie

Autoimmunneutropenie (AIN)

Bei der Autoimmunneutropenie handelt es sich um die häufigste Erkrankung mit Neutropenie im Kindesalter. Sie wird verursacht durch Autoantikörper gegen neutrophile Granulozyten und einen daraus resultierenden Abbau der Zellen in der Milz. Die Produktion der neutrophilen Granulozyten im Knochenmark ist intakt und dies erklärt den vergleichsweise milden Krankheitsverlauf. Betroffen sind in der Regel ältere Säuglinge und Kleinkinder. Die Erkrankung heilt in der überwiegenden Zahl der Fälle nach zwei bis drei Jahren ohne Folgeschäden aus.

Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom (SBDS)

Beim Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom handelt es sich um eine erbliche syndromale Erkrankung mit variabel ausgeprägter Knochenmarksinsuffizienz, exokriner Pankreasinsuffizienz, Lebererkrankung und knöcherner Fehlbildungen bzw. Wachstumsverzögerung. Die Knochenmarkserkrankung führt zur Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie und geht mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung eines myelodysplastischen Syndroms und/oder einer akuten myeloischen Leukämie einher. Die exokrine Pankreasinsuffizienz führt zu Fettstühlen und Gedeihstörung.

Zyklische Neutropenie (CN)

Die zyklische Neutropenie ist eine erbliche Erkrankung mit i.d.R. Varianten im *ELANE* Gen. Sie ist gekennzeichnet durch einen etwa 21-tägigen Zyklus mit einem Tiefpunkt (Nadir) und Höhepunkt (Zenit) der neutrophilen Granulozyten. Insbesondere während des Nadirs werden die Patienten symptomatisch und zeigen unter Umständen das volle klinische Bild einer schweren kongenitalen Neutropenie. Entsprechend ähnelt die Diagnose und Therapie der zyklischen Neutropenie derjenigen der schweren kongenitalen Neutropenie.

Die schwere kongenitale Neutropenie (SCN)

ist eine erbliche Erkrankung und bei aktuell etwa 10 bekannten genetischen Ursachen ist in naher Zukunft mit der Beschreibung weiterer genetischer Unterformen zu rechnen. Die Erkrankung manifestiert häufig bereits im Neugeborenen- und/oder Säuglingsalter und ist aufgrund von schweren bakteriellen Infektionen lebensbedrohlich. Die Behandlung besteht im Wesentlichen aus der Gabe eines Granulozyten-Wachstumsfaktors. Da die Erkrankung in bestimmten Unterformen über ein myelodysplastisches Syndrom in eine akute myeloische Leukämie voranschreiten kann, ist eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation ein wichtiges kuratives Behandlungsverfahren.

Warnsignale

Habe ich einen Immundefekt?



Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen gibt es Anzeichen, die auf einen angeborenen Immundefekt hinweisen. Wer diese Anzeichen bei sich oder seinen Kindern beobachtet, sollte auf jeden Fall den behandelnden Arzt darauf ansprechen. Ein Differentialblutbild ist der 1. Schritt zur Diagnose.

Genauere Infos darüber finden Sie im dsai-Flyer „Ein Leitfaden für Ärzte zur Erstdiagnostik“.

www.dsai.de/publikationen/broschueren.html



Warnzeichen

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

- * Pathologische Infektionsanfälligkeit „**ELVIS**“: **E**rreger, **L**okalisation, **V**erlauf, **I**ntensität, **S**umme
- * Immundysregulation „**GARFIELD**“: **G**ranulome, **A**utoimmunität, **R**ezidivierende **F**ieber, ungewöhnliche **E**kzeme, **L**ymphoproliferation, chronische **D**armentzündung
 - * Gedeihstörung (bei Kindern)
 - * Gewichtsverlust, meist mit Diarrhoe (bei Erwachsenen)
 - * Auffällige Familienanamnese (Konsanguinität, Immundefekt, pathologische Infektionsanfälligkeit, Immundysregulation, Lymphome)
- * Hypogammaglobulinämie. Anhaltende oder rezidivierende Lymphopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
- * Ein genetischer Hinweis auf einen primären Immundefekt oder ein positives Neugeborenen-Screening auf primäre Immundefekte

Defektes Immunsystem? Starke Patientenorganisation!



**dsai e. V. Patientenorganisation
für angeborene Immundefekte**
Hochschätzen 5 | 83530 Schnaitsee

Tel.: 08074 8164 | Fax: 08074 9734
E-Mail: info@dsai.de

www.facebook.com/www.dsai.de
www.instagram.com/immundefekt_ratgeber
www.twitter.com/pid_dsai

Immundefekt-Ambulanz (IDA)

Dr. von Haunersches Kinderspital
Klinikum der Universität München

Tel.: 089 4400-53931 | Fax: 089 4400-53964
E-Mail: kinimamb@med.uni-muenchen.de



**Arbeitsgemeinschaft
Pädiatrische Immunologie (API)**
www.api-ev.eu



ARBEITSGEMEINSCHAFT
PÄDIATRISCHE IMMUNOLOGIE

© 2019



www.dsai.de

Mit freundlicher Unterstützung von

CSL Behring
Biotherapies for Life™