

WENN HINTER EINER IMMUNTHROMBOZYTOPENIE, EINER VERMEINTLICHEN SARKOIDOSE, REZIDIVIERENDEM FIEBER ODER EINER LYMPHADENOPATHIE EIN ANGEBORENER IMMUNDEFEKT STECKT

Seraina Prader, Géraldine Blanchard Rohner, Daniel Drozdov, Tayfun Güngör, Jana Pachlopnik Schmid



Seraina Prader
Géraldine Blanchard Rohner
Daniel Drozdov
Tayfun Güngör
Jana Pachlopnik Schmid

<https://doi.org/10.35190/Paediatrica.d.2022.2.6>

Zusammenfassung

Angeborene Immundefekte sind einerseits selten, andererseits zeigen sie eine sehr variable initiale Symptomatik und stellen deshalb eine diagnostische Herausforderung dar. Prinzipiell können bei angeborenen Immundefekten drei Hauptprobleme auftreten: Beeinträchtigung der Infektabwehr, erhöhtes Malignomrisiko und Immundysregulation (z.B. Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorische Syndrome).

Infektanfälligkeit

Angeborene Immundefekte können sich sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter manifestieren. Aufgrund einer sehr variablen und unspezifischen Symptomatik kann das Erkennen eines angeborenen Immundefektes, nämlich das Erkennen, dass gewisse Symptome in den Kontext eines zugrundeliegenden Immundefektes zu bringen sind, den Kliniker/die Klinikerin vor besondere Herausforderungen stellen. Erschwerend kommt hinzu, dass angeborene Immundefekte selten sind, innert kurzer Zeit fatal verlaufen oder zu langjähriger Morbidität führen können, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und adäquat therapiert werden. Eine pathologische Infektanfälligkeit ist meist das Leitsymptom¹⁾, die Abgrenzung zur physiologischen Infektanfälligkeit kann jedoch schwierig sein. Es liegen keine aktuellen epidemiologischen Daten dazu vor, welche Anzahl, welche Art und welcher Verlauf von Infektionen in welchem Lebensalter und kulturellem Kontext als normal zu bezeichnen sind. Somit können die Warnsignale, wie beispielsweise von der Jeffrey Modell Foundation vorgeschlagen (Tabelle 1), lediglich Hilfsmittel sein, um eine pathologische Infektanfälligkeit zu erkennen.

Defekte Immunregulation

Das Immunsystem unterliegt komplexen Regulationsmechanismen, so dass genetisch bedingte Störungen der Abwehrprozesse auch die Homöostase des Immunsystems, einschließlich seiner Toleranz beeinträchtigen. Obwohl angeborene Immundefekte meist mit einer erhöhten Infektanfälligkeit assoziiert sind¹⁾, hat eine Registerstudie gezeigt, dass auch bei denjenigen Subgruppen von primären Immundefekten, welche klassischerweise mit erhöhter Infektanfälligkeit

einhergehen (B-Zelldefekte, T-Zelldefekte und Defekte der «innate Immunity»), ein stark erhöhtes Risiko für Immundysregulation besteht²⁾. So ist das Risiko, eine Autoimmunzytopenie zu entwickeln bei Patienten mit primären Immundefekten 120 mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Unter dem Begriff der Immundysregulation wird eine Vielzahl an Symptomen subsumiert, welchen autoimmune oder andere inflammatorische Reaktionen zugrunde liegen. Störungen der Immunregulation können sich beispielsweise durch Granulombildung, Autoimmunerkrankungen, rezidivierendes Fieber, ekzematöse Hautveränderungen, Lymphoproliferation und chronisch entzündliche Darmkrankung manifestieren, weshalb die «Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)» das Akronym GARFIELD eingeführt hat³⁾. Diese Zeichen der gestörten Immunregulation können wesentliche Symptome eines Immundefektes sein⁴⁻⁶⁾. Einerseits wird eine bestimmte Kombination von klinischen Symptomen (ein «Pattern») dem Kliniker helfen, die Differentialdiagnose des primären Immundefektes zu stellen, wie wir dies kürzlich anhand eines systematischen Reviews dargestellt haben⁷⁾. Andererseits können Zeichen der gestörten Immunregulation manchmal alleinige Symptome eines Immundefektes sein, wie wir anhand der folgenden Beispiele illustrieren möchten.

1. Immunthrombozytopenie

Hintergrund

Seit dem 01.01.2019 werden in der Schweiz alle Kinder im Rahmen des Neugeborenen Screenings mittels Trockenblutkarte auf Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) untersucht⁸⁾. Wir berichten von einem Kind, das 2018 geboren wurde.

Fallbericht

Ein 14 Monate alter Knabe einer Familie aus Südostasien (Eltern Cousins 3. Grades, unauffällige Familienanamnese) wurde durch seine Kinderärztin bei rezidivierendem Fieber seit einem Monat, Ekzem und neu aufgetretener Thrombozytopenie zugewiesen. Bis zu diesem Zeitpunkt war die persönliche Anamnese des in der Schweiz am Termin geborenen Patienten

Korrespondenz:
Seraina.Prader@kispi.uzh.ch

I. Infektanfälligkeit¹

1. Acht oder mehr eitrige Mittelohrentzündungen innerhalb eines Jahres.
2. Zwei oder mehr schwere Infektionen der Nasennebenhöhlen innerhalb eines Jahres
3. Zwei oder mehr Lungenentzündungen innerhalb eines Jahres
4. Wiederholte tiefe Abszesse (Eiteransammlungen) der Haut und/oder anderer Organe
5. Zwei oder mehr Infektionen der inneren Organe (z.B. Hirnhautentzündung, Blutvergiftung)
6. Wiederholte oder ausgedehnte Infektionen durch normalerweise ungefährliche Keime (z.B. atypische Mykobakterien)
7. Pilzbefall der Mundschleimhäute oder anderer Hautpartien jenseits des ersten Lebensalters
8. Einnahme von Antibiotika über zwei Monate ohne wesentliche Besserung
9. Gedeihstörung
10. Angeborene Immundefekte bei anderen Familienmitgliedern
11. Infektionserkrankungen durch abgeschwächte Erreger in Lebendimpfungen (Masern, Varizellen, Polio, Tuberkulose, Rotavirus)
12. Unklare chronische Hautrötungen am ganzen Körper bei Säuglingen, insbesondere an Handflächen und Fußsohlen (Graft-versus-Host-Disease)

II. Störungen der Immunregulation²

G: Granulome

A: Autoimmunerkrankungen

RFI: rezidivierendes Fieber

E: Ekzeme

L: Lymphoproliferation

D: chronisch entzündliche Darmerkrankung

III. Malignome

¹ adaptiert von Jeffrey Modell Foundation (<http://www.info4pi.org>), Warnsignale bei Kindern

² adaptiert von AWMF (www.awmf.org, AWMF-Register Nr. 112-001)

Tabelle 1. Warnzeichen Primärer Immundefekte

unauffällig gewesen. Bei Eintritt fiel ein generalisiertes Ekzem auf und der Knabe war subfebril, zeigte jedoch weder eine Hepatosplenomegalie noch Dysmorphiezeichen. Die Thrombozytenzahl lag bei 27 G/L, Hämoglobin leicht erniedrigt bei 102 g/L, die Gesamtleukozytenzahl war normwertig. Die absolute Neutrophilenzahl war normal, die Lymphozytenzahl mit 1.75 G/L erniedrigt (Altersnorm: 3.0 - 16.0). Laborchemisch war das Ferritin mit 304 µg/L (9 - 124) leicht erhöht, während das C-reaktive Protein mit 9 mg/L (<10) im Normbereich lag. Die Harnsäure war normwertig, die Lactatdehydrogenase deutlich erhöht mit 1012 U/L (<339). Der Patient wurde zur Überwachung hospitalisiert und aufgrund der Kombination von Ekzem, Thrombozytopenie und fraglicher Infektanfälligkeit mit der Differentialdiagnose eines Wiskott Aldrich Syndroms antibiotisch therapiert. Die Lymphopenie wurde als infekt-getriggert interpretiert. Während des ersten Hospitalisationstages war ein Anstieg der Körpertemperatur bis maximal 38.5°C bei stabilem klinischem Zustand und stabiler Thrombozytenzahl zu verzeichnen. Zwei Tage nach stationärer Aufnahme entwickelte der Patient jedoch Herzrhythmusstörungen mit maligner Bradyarrhythmie und konsekutiver

akuter, schwerer Herzinsuffizienz. Der Patient musste mechanisch, elektrisch und medikamentös reanimiert werden. Zur Sicherstellung einer adäquaten Oxygenierung wurde für insgesamt sechs Tage eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) installiert. Erschwerend trat, bei zunehmender und therapieresistenter Thrombozytopenie, eine akute Harnblasenblutung auf.

Die Anti-Thrombozyten-Antikörper (anti-GPIIb-IX) waren positiv bei normaler ADAMTS13 Aktivität. Eine Myokardbiopsie zeigte histologisch eine schwere subakute lymphozytäre Myokarditis, ohne Hinweise auf eine eosinophile oder eine Riesenzell-Myokarditis. Mikrobiologisch waren die Polymerase Chain Reaction (PCR) Untersuchung auf Echovirus, Parvovirus B19, Humane Herpesvirus 6 und 7, Epstein-Barr-Virus, Adenovirus, Cytomegalie-Virus, Humane Herpes Simplex Virus 1 und 2, Varizella-Zoster-Virus und Borrelia burgdorferi negativ. Ein rückwirkend durchgeführtes Neugeborenen-screening für schwere kombinierte Immundefekte (severe combined immunodeficiency, SCID) zeigte 0 Kopien (Referenz >10) von sogenannten T-cell receptor excision circles (TRECs) und 3 Kopien (Referenz >10) von

renz >6) von K-deleting recombination excision circles (KRECs)⁹. In der flowzytometrischen Lymphozytentypisierung fiel ein komplettes Fehlen von T- und B-Zellen auf bei erhöhter NK-Zellzahl. Mittels Whole Exome Sequenzierung konnte eine compound heterozygote Mutation im Recombination activating gene (RAG1) gefunden werden, was die Diagnose eines SCID mit RAG1-Defizienz bestätigte.

Wir behandelten die Thrombozytopenie mit intravenösen Immunglobulinen (0.8 - 2.0 g/kg), Glukokortikosteroiden in Hochdosis und Stosstherapie (2 und 30 mg/kg Methylprednisolon), Anti-CD20-Antikörpern - Rituximab (375 mg/m², 4 Gaben) und Eltrombopag (initiale Dosierung 2.5 mg/kg, dann ausschleichend)¹⁰. Erst unter dieser Kombinationstherapie begannen die Thrombozytenzahlen allmählich zu steigen. Drei Monate später wurde eine allogene, hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt und der Patient von seinem SCID geheilt. Der Posttransplantationsverlauf gestaltete sich komplikationsreich und der Patient entwickelte sekundär eine Agranulozytose, am ehesten im Rahmen eines Transplantatversagens. Knapp ein Jahr nach Transplantation verstarb der Patient im Rahmen eines septischen Schocks mit Nachweis von *P. aeruginosa* in der Blutkultur.

Diskussion

Beim SCID handelt es sich um einen numerischen und/oder funktionellen Defekt der T-Lymphozyten, der sekundär auch zu einem Defekt der B-Lymphozyten führt (deshalb die Bezeichnung «kombiniert»¹¹⁻¹³). Mehrere Gendefekte, unter anderem die RAG-Defizienz, können zum SCID führen. Dieser Fall zeigt, dass erste Symptome der Immundysregulation bei Patienten mit RAG-Defizienz oder Mutationen in anderen SCID-Genen erst im zweiten Lebensjahr auftreten können, anderen Fallberichten zufolge noch später im Kindesalter oder sogar erst im Erwachsenenalter, beispielsweise in Form von Zytopenien, Vaskulitiden, Nephritis, Myasthenia gravis, Guillain-Barré Syndrom, Granulomen oder einer sterilen chronischen multifokalen Osteomyelitis (CRMO)¹⁴⁻¹⁷. Erwähnenswert ist zudem die bei unserem Patienten beobachtete Lymphopenie. Auch wenn infektriggetriggerte Lymphopenien selbstverständlich viel häufiger sind, kann eine tiefe absolute Lymphozytenzahl hinweisend auf einen SCID sein. Wenn nach dem 01.01.2019 geboren, wäre der Immundefekt dieses Patienten im Neugeborenen-Screening entdeckt worden und hätte vor Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert und kurativ behandelt werden können. Mit einer frühzeitigen und präzisen Diagnosestellung sowie Einleitung adäquater präventiver und therapeutischer Massnahmen kann das Auftreten von Organschäden vermieden und damit die Lebensqualität und Prognose dieser Patienten positiv beeinflusst werden¹³. So beträgt die Überlebensrate beim SCID beinahe 100%, vorausgesetzt dass eine hämatopoetische Stammzelltransplantation vor Auftreten der ersten SCID-assoziierten Komplikationen durchgeführt werden kann¹⁸.

2. «Sarkoidose»

Hintergrund

Störungen der neutrophilen Granulozyten können sich klinisch unterschiedlich manifestieren. Neben Abszessen, schweren invasiven Infektionen und verzögertem Nabelabfall des Neugeborenen, kann es auch zu Granulombildung und gastrointestinalen Manifestationen kommen. Eine normale Neutrophilenzahl schliesst eine Störung der neutrophilen Granulozyten nicht aus.

Fallbericht

Die Mutter eines 5-jährigen, aus Russland adoptierten Jungen mit neu diagnostizierter Sarkoidose, bat um Zweitmeinung in unserer Sprechstunde. Ab dem 4. Lebensjahr waren rezidivierend Fieberepisoden ohne Fokus aufgetreten. Die damals durchgeführten Abklärungen zeigten eine Hepatosplenomegalie und cervikale Lymphadenopathie bei leicht erhöhtem CRP (30mg/l) und deutlich erhöhter Blutsenkungsreaktion (120 mm/h). ACE war ebenfalls erhöht (300 U/l, Ref: 29-112). Im Blutbild zeigte sich eine Leukozytose von 15 G/L, eine leichte Anämie (91 g/L) und eine Thrombozytose (700 G/L). Infektiöse Ursachen (Toxoplasmose, CMV, HIV, HCV, HBV, Parvo B 19, Leishmanien, Borrelien, Bartonellen) konnten ausgeschlossen werden. Eine histologische Untersuchung eines cervikalen Lymphknotens zeigte epitheloide Granulome, das Thorax-Röntgenbild multiple noduläre Veränderungen sowie eine bilobäre Lymphadenopathie. Eine Steroidtherapie führte zum Rückgang der Lymphoproliferation, jeder Versuch der Steroidreduktion scheiterte jedoch, sodass eine steroidsparende Medikation mit Methotrexat geplant war.

Aufgrund der granulomatösen Veränderungen in den Lymphknoten musste neben der Sarkoidose, die sich im Kindesalter eher mit kutanen Noduli, granulomatöser Arthritis und Uveitis äussert, an eine Störung der Neutrophilenfunktion gedacht werden. Aus diesem Grunde führten wir einen Dihydrohodamin (DHR) und einen Nitroblau Tetrazolium (NBT) Test durch. Hierbei zeigte sich ein vollständiges Fehlen der H2O2 Produktion in den Granulozyten, was vereinbar ist mit einer septischen Granulomatose, welche mittels genetischer Untersuchung (Mutation im CYBB Gen auf dem X Chromosom) bestätigt wurde. Unter antibiotischer und antimykotischer Prophylaxe ist der klinische Verlauf seither stabil. Die Steroide konnten langsam ausgeschlichen werden, ohne Rezidiv der Lymphadenopathien. Eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation wurde bisher nicht durchgeführt.

Diskussion

Der septischen Granulomatose liegt ein Funktionsdefekt der Phagozyten-NADPH-Oxidase zugrunde, der dazu führt, dass phagozytierte Bakterien oder Pilze durch fehlende Bildung mikrobizider O₂-Metaboliten nicht abgetötet werden können und dass die Bildung der sogenannten Neutrophil extracellular traps (NET) gestört ist. Bei NETs handelt es sich um netzartige Strukturen, vor allem aus Neutrophilen-DNA bestehend, welche von neutrophilen Granulozyten ausgesossen werden und bei der extrazellulären Abtötung

Fortbildung

von Mikroorganismen eine wichtige Rolle spielen¹⁹). Die septische Granulomatose wird meist X-chromosomal vererbt; die selteneren autosomal rezessiv vererbten Formen zeigen häufig einen etwas milderen Verlauf bei Restaktivität der NADPH-Oxidase.

Betroffene neigen zu schweren Infektionen mit Bakterien (vor allem Abszesse von Lymphknoten und in Organen) und Schimmelpilzen, die teilweise in Granulomen oder dickwandigen Abszeshöhlen abgekapselt werden, aber auch systemische Infektionen verursachen können. Daneben kann es, auch ohne spezifischen Erregernachweis, zu granulomatösen Entzündungen wie beispielsweise einer granulomatösen Colitis kommen. Zusätzlich zu den Infektionen treten nicht selten Wundheilungsstörungen auf.

Ohne kurative Therapie benötigen Patienten mit septischer Granulomatose lebenslang eine antiinfektiöse Prophylaxe, beispielsweise mit Cotrimoxazol und Itraconazol²⁰. Des Weiteren sollen im Alltag gewisse Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Inhalation von Pilzsporen (z.B. keine Zimmerpflanzen, kein Rasenmähen, kein Baden in stehenden Gewässern) getroffen werden. Die einzigen derzeit verfügbaren kurativen Massnahmen sind die hämatopoetische Stammzelltransplantation und (unter bestimmten Voraussetzungen) die Gentherapie^{21, 22}.

3. Rezidivierendes Fieber

Hintergrund

Nebst banalen Infekten gehört das PFAPA-Syndrom zu den häufigeren Ursachen von rezidivierendem Fieber bei Kindern. PFAPA steht für periodisches Fieber, apthöse Stomatitis, Pharyngitis und cervikale Adenitis²³). Das PFAPA-Syndrom ist eine Erkrankung mit typischer, recht uniform ablaufender meist sehr regelmässig auftretender Symptomatik. Die Fieberepisoden manifestieren sich meist vor dem fünften Lebensjahr, treten etwa alle 3-8 Wochen mit abrupt ansteigendem Fieber > 39 °C auf, welches sich nach 3-6 Tagen spontan zurückbildet. Begleitet werden diese Fieberepisoden vom namensgebenden Symptomenkomplex. Weder Wachstum, noch die psychomotorische Entwicklung der Kinder sind beeinträchtigt. Eine Spontanremission zwischen dem 4. und 8. Lebensjahr ist sehr häufig. Spezifische laborchemische Veränderungen liegen nicht vor. Die Pathogenese ist noch nicht geklärt. Eine symptomatische Therapie mit Einsatz von Steroiden zu Beginn des Fieberschubes kann sehr wirksam sein, kann jedoch bei manchen Patienten zu einer Verkürzung des fieberfreien Intervalls führen. Der Einsatz von Cimetidin und die Tonsillektomie werden in Fachkreisen kontrovers diskutiert.

Fallbericht

Ein 10- und 8-jähriges Brüderpaar wurden uns von einem Gastroenterologen zugewiesen. Beim älteren Bruder bestanden seit dem Alter von 6 Monaten regelmässige Fieberepisoden ca. 1x/Monat, jeweils wäh-

rend 3-7 Tagen. An Begleitsymptomen zeigten sich eine cervikale Lymphknotenschwellung und eine Pharyngitis, oftmals begleitet von Aphten und Bauchschmerzen. Gelenke und Haut waren nicht betroffen, es bestand keine vermehrte Infektanfälligkeit. Die Fieberepisoden wurden als PFAPA beurteilt und jeweils im Schub mit Prednisolon therapiert. Blutbilder waren bis auf eine einmalige Leukozytose während eines Fieberschubes wiederholt normal. Das CRP im Schub stieg jeweils bis > 300 mg/l an, im Intervall wurden normale Werte gemessen. Immunologisch erfolgte eine Bestimmung von IgA, M und IgG, hierbei waren IgA und IgG erhöht, IgM im Normbereich. Rheumafaktoren und ANA waren negativ. Ebenso zeigte sich eine normale BSR im Intervall. Ein Calprotectin, welches mit 6 Jahren gemessen wurde sei > 1000 ug/g gewesen. Eine Sonographie des Abdomens zeigte ein leicht hypoechogenes Leberparenchym ohne fokale Läsionen sowie eine leichte Splenomegalie. Aufgrund einer Lernbehinderung erfolgte eine Abklärung. Hierbei wurde ein Gesamt-IQ von 74 festgestellt bei unterdurchschnittlicher kognitiver Entwicklung. Zudem zeigte sich eine zentrale Bewegungsstörung mit deutlicher grob- und feinmotorischer Ungeschicklichkeit.

Der 2 Jahre jüngere Bruder litt ebenfalls an periodischem Fieber mit Aphthen, Pharyngitis und gelegentlich Bauchschmerzen. Da beim älteren Bruder bereits ein PFAPA-Syndrom diagnostiziert wurde, wurde auch bei ihm bei Auftreten der regelmässigen Fieberepisoden die Diagnose eines PFAPA-Syndroms gestellt und eine entsprechende Therapie im Schub eingeleitet.

Als beim jüngeren Bruder mit 8 Jahren eine perianale Fistel diagnostiziert wurde, erfolgte eine Zuweisung an die Kollegen der Gastroenterologie mit V. a. eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Im Rahmen der gastroenterologischen Abklärungen wurde Mevalonsäure im Urin gemessen und war bei beiden Knaben deutlich erhöht (76 mmol/mol Kreatinin resp. 79 mmol/mol Kreatinin, Ref <0.02). Eine Bestimmung der Mevalonatkinaseaktivität in Leukozyten zeigte ein vollständiges Fehlen derselbigen und bestätigte somit die Verdachtsdiagnose eines Mevalonatkinasemangels.

Da der ältere Bruder persistierend erhöhte Entzündungsparameter im Blut aufwies (SAA 700 mg/l, CRP 96 mg/l) und beim jüngeren Bruder die perianale Fistel keine Heilungstendenz zeigte, entschlossen wir uns bei beiden Kindern zu einer Therapie mit IL-1 Blockern (initial IL-1-Rezeptorantagonist Anakinra täglich s.c., bei gutem Ansprechen Umstellung auf den länger wirksamen IL-1-Antikörper Canakinumab mit 1x monatlicher Applikation).

Diskussion

Periodisches Fieber ist durch wiederkehrende, meist uniform ablaufende, selbstlimitierte Fieberepisoden, meist ohne Erregernachweis und ohne Rhinitis gekennzeichnet, wobei Infekterreger bei einigen Formen als Trigger eine gewisse Rolle spielen können. Bei periodischem Fieber muss differentialdiagnostisch ein

Immundefekt (z.B. eine zyklische Neutropenie) in Betracht gezogen werden.

Das PFAPA-Syndrom ist eine Ausschlussdiagnose. Bei periodischem Fieber mit Aphthen und Lymphadenopathie muss insbesondere ein Mevalonatkinasemangel (auch Hyper IgD Syndrom genannt) ausgeschlossen werden, da sich dieser klinisch sehr ähnlich präsentieren kann und gegebenenfalls ein intensiveres Monitoring bzw. Therapieregime bedarf. Hereditäre periodische Fiebersyndrome sind selten. Zu den häufigeren Formen gehören, nebst dem Mevalonatkinasemangel das familiäre Mittelmeer-Fieber, welches durch eine wiederkehrende Serositis (meist Peritonitis) gekennzeichnet ist, das Cryopyrin-assoziiertes Fiebersyndrom, welches mit Urtikaria-ähnlichen Hautveränderungen einhergeht und das TNF-Rezeptor assoziiertes Fiebersyndrom, welches durch besonders lang anhaltende Fieberepisoden (über 7 Tage) charakterisiert ist. Ursächlich für die «Autoinflammation» ist eine Aktivierung des Inflammasoms, welche zu einer Zytokinimbalance mit Überwiegen proinflammatorisch wirkender Zytokine, v. a. einer vermehrten Produktion von Interleukin 1 β (IL-1 β) und einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion führt. Eine Amyloidose als schwerwiegende Komplikation kann die Prognose bestimmen und die Lebenserwartung reduzieren.

Therapeutisch stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung, die je nach zugrundeliegendem genetischen Defekt und Schweregrad eingesetzt werden: NSAR, Steroide, Colchizin oder aber auch Biologicals wie z.B. IL-1-Antagonisten, diese greifen gezielt in den Pathomechanismus des dysregulierten Inflammasoms ein.

4. Immundysregulation

Hintergrund

Gewisse Immundefekte können mit Lymphozytenproliferation und Symptomen wie chronische Bauchschmerzen, multiplen Lymphknotenschwellungen und Tumoren einhergehen, die eine Krebserkrankung imitieren können.

Fallbericht

Wir beschreiben hier den Fall eines 7jährigen Knaben mit chronisch unspezifischen Bauchsymptomen im Zusammenhang mit einer intraabdominellen nicht-malignen Lymphozytenproliferation, die ein Lymphom imitierte. Unser Patient ist das 2. Kind nicht verwandter Eltern mit unauffälliger Familienanamnese. Er litt seit der frühen Kindheit an Blähungen und chronischen Bauchschmerzen, episodischen nichtinfektiösen Durchfällen und Erbrechen sowie bis ins Alter von 5 Jahren an Stuhlinkontinenz. Er wurde mehrfach abgeklärt, anfänglich vermutete man eine Nahrungsmittelintoleranz. Mehrere Ausschlussdiäten waren erfolglos. Die Blutuntersuchungen fielen, mit Ausnahme einer leichten mikrozytär, hypochromen Anämie, normal aus. Der erste Abdomenultraschall zeigte eine schwere Ileitis mit mehreren intraabdominalen Tumoren und hypertrophen Lymphknoten, hochverdächtig auf ein Lymphom (Abb. A). In späteren Ultraschallkontrollen erschienen die Tumore jedoch intraluminal und exzentrisch. Die betroffenen Darmsegmente hatten eine normale Peristaltik und keine verdickte Darmwand. MRI und Computertomographie bestätigten diese Befunde und zeigten weder Stenosen noch Pseudoaneurysmen oder eine Dilatation des Darmes, was die Diagnose Lymphom unwahrscheinlich machte. Alle diese Läsionen waren jedoch im FDG PET/CT metabolisch aktiv (Abb. A), was eine Colonoskopie veranlasste. Diese bestätigte das Vorhandensein mehrerer, die Darmwand infiltrierender und sich entlang des Colons ausbreitender Knötchen mit Tumoren im Caecum

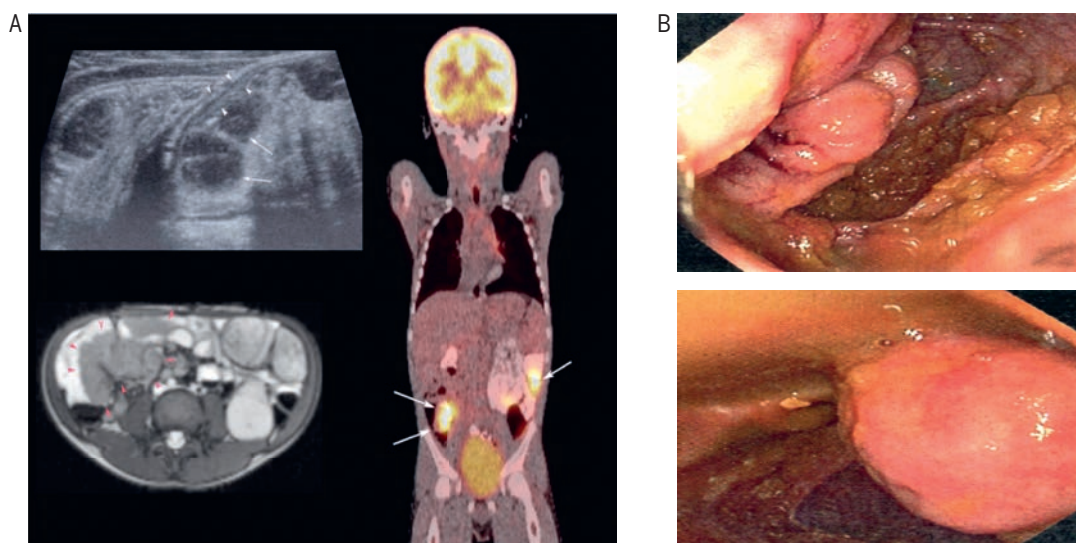


Abbildung 1. Abbildung A zeigt die polypösen, die Darmwand (hier Caecumwand) infiltrierenden intraabdominellen Tumoren und die hypertrophen Lymphknoten. Alle diese Elemente sind im PET/CT hoch metabolisch. Abbildung B zeigt den infiltrierenden Charakter im Inneren des Darmlumens dieser Polypen von eindrucklicher Größe. (Copyright permission received from J Pediatr Hematol Oncol)³⁴.

Fortbildung

(Abb. B). Die histologische Untersuchung zeigte eine dichte Proliferation pleomorpher T- und B-Lymphozyten sowie die Gegenwart von Eosinophilen. Die Architektur des Keimzentrums war unklar. Die Immunfluoreszenz ergab Anhaltspunkte für eine vermehrte Proliferation der B- und T-Zellpopulation, die jedoch auf Grund der molekularbiologischen Untersuchung nicht klonaler Natur war. Zusammenfassend wiesen die radiologischen und histologischen Abklärungen ein intraabdominales lymphoproliferatives Syndrom ohne Malignitätszeichen nach. Die genauere Anamnese ergab, dass der Knabe an rezidivierenden bakteriellen ORL- und Lungeninfekten litt und dass eine Adenotomie durchgeführt und Paukenröhrchen eingesetzt wurden.

Die im Anschluss daran durchgeführte immunologische Abklärung zeigte eine verminderte Anzahl CD4+T Lymphozyten, mit einem invertierten CD4/CD8-Verhältnis, eine ebenfalls verminderte Anzahl B-Lymphozyten und B-Gedächtniszellen, sowie normale IgG, erhöhte IgM und eine eingeschränkte Antwort auf Polysaccharidantigene. Die genetischen Untersuchungen wiesen eine bekannte, durch Sanger-Sequenzierung bestätigte pathogene Variante von PI3K-delta nach. Das Fehlen dieser Variante in der elterlichen DNA bei der Segregationsanalyse bewies die de novo-Entstehung.

Diskussion

Unspezifische chronische Bauchsymptome können durch maligne oder nicht-maligne lymphoproliferative Erkrankungen verursacht sein. Verschiedenartige Immundefekte können sich als lymphoproliferative Syndrome präsentieren, und ein erhöhtes Lymphomrisiko aufweisen, wie das autoimmune lymphoproliferative Syndrom (ALPS), das variable Immundefektsyndrom (common variable immunodeficiency, CVID), genetische Defekte der regulatorischen T-Zellen oder das Activated PI3K-Delta-Syndrom (APDS)²⁴.

Das APDS wird durch eine aktivierende Mutation der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) verursacht, die dem PI3K-AKT-mTOR-Signalweg angehört und eine wesentliche Rolle bei Zellwachstum, -proliferation und -überleben spielt²⁵. Das APDS geht mit verschiedenen Phänotypen einher, assoziiert jedoch typi-

scherweise eine Lymphoproliferation mit rezidivierenden ORL- und Lungeninfekten²⁶⁻²⁸. Die therapeutischen Optionen richten sich nach dem Phänotyp: Substitution polyvalenter Immunglobuline und/oder prophylaktischer Antibiotika, zielgerichtete PI3K-Inhibitoren oder hämatopoetische Stammzelltransplantation für die schwersten Formen^{27,29}.

Bei unserem Patienten werden seit 5 Jahren Immunglobuline s.c. substituiert, wodurch die Bauchschmerzen nachliessen, weniger ORL- und Lungeninfekte auftraten und sich die abdominalen Tumoren zurückbildeten. Wir sehen ihn alle 3 Monate für eine klinische und alle 6 Monate für eine Ultraschallkontrolle des Abdomens.

5. Maligne Erkrankungen

Das Erkennen und Eliminieren von infizierten oder stark aktivierten Zellen gehört genauso zu den Eigenschaften eines funktionierenden Immunsystems wie das Abtöten von maligne veränderten Zellen. Dies scheint zumindest einer der Gründe dafür zu sein³⁰, dass maligne Erkrankungen ebenfalls zu den potentiellen Manifestationsformen von angeborenen Immundefekten gehören (Tabelle 1). In einer CVID-Registerstudie entwickelten 6% der Patienten eine maligne Erkrankung, wobei es sich in der Hälfte der Fälle um ein Lymphom handelte³¹. Auch wenn der genaue Mechanismus der Malignom-Entstehung bei vielen Immundefekten noch nicht verstanden ist, wie beispielsweise die Entwicklung von MDS bei der GATA2-Defizienz³² (einem Transkriptionsfaktor, der in blutbildenden Zellen von zentraler Bedeutung ist), stehen virusassoziierte (EBV, HPV) maligne Erkrankungen bei angeborenen Immundefekten oftmals in Zusammenhang mit Defekten der Abtötung (z.B. beim Autoimmun-Lymphoproliferativen oder dem X-linked Lymphoproliferativen Syndrom)³³, während andere Malignome auf eine vermehrte Chromosomenbrüchigkeit zurückgeführt werden (z.B. beim Bloom Syndrom oder der Ataxia Teleangiektatika).

Für das Literaturverzeichnis verweisen wir auf unsere Online Version des Artikels.

Autoren

Dr. med. Seraina Prader, Oberärztin, Abteilung für Immunologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich
Dr. med. Géraldine Blanchard Rohner, Abteilung für Immunologie und Impfungen, Abteilung für allgemeine Pädiatrie, Abteilung für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin, Universitätskliniken Genf und Medizinische Fakultät der Universität Genf
Dr. med. Daniel Drozdov, Assistenzarzt, Abteilung Immunologie und Abteilung Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderspital Zürich
Prof. Dr. med. Tayfun Güngör, Abteilungsleiter, Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderspital, Zürich
Prof. Dr. med. Jana Pachlopnik Schmid, Abteilungsleiterin, Immunologie, Universitäts-Kinderspital, Zürich

Interessenkonflikt:

Jana Pachlopnik Schmid erhält Forschungsstipendien des Schweizerischen Nationalfonds (Projekt-Nr. 320030_205097) und der Universität Zürich (Klinische Forschungsschwerpunktprojekt, KFSP „Zürich initiative on novel cytokine-directed treatments for immune dysregulation“, CYTIMM-Z)