

## Von Seltenen Krankheiten betroffene Kinder

# Schritt für Schritt zu mehr Motivation

Die Kommunikation mit Kindern über Krankheit stellt viele Ärzte und Eltern vor schwierige Fragen: Wie viel wollen wir erzählen? Was versteht das Kind? Sprechen wir auch über das Thema Tod? Diese Fragen werden in verschiedenen Büchern diskutiert. Ein Buch, das auch Eltern unterstützen kann bei der Thematisierung, ist «So wie Du und Ich» der Stiftung Orphanbiotec. Das Comicbuch erklärt übergreifend elf Seltene Krankheiten. Die Comicsprache soll Kinder ab vier Jahren animieren und die Story die jungen Zuhörer ab sechs Jahren fesseln. Erklärboxen schaffen Wissen für Jugendliche und Erwachsene. Das Thema Tod kommt ebenfalls vor – wie die Widmungen für drei Kinder am Schluss zeigen. Eine weitere und wichtige Ebene für das Empowerment der Kinder bietet das zum Buch gehörende Stofftier, welches durch nachhaltig haptisches Erleben Nähe vermittelt und Lebensmut machen kann.

Die Redaktion

orphanbiotec  
foundation  
Stiftung für Seltene Krankheiten

## Angeborene Immundefekte

### Déficits immunitaires congénitaux

# Welche Warnsignale sollte man kennen?

## Quels sont les signaux d'alerte à connaître?

Miriam Hoernes, Jana Pachlopnik Schmid, Zürich

**Ein funktionierendes Immunsystem ist lebenswichtig. Bei angeborenen und erworbenen Immundefekten funktioniert ein Teil des Immunsystems nicht oder fehlt vollständig. Angeborene Immundefekte sind selten. Etwa eine von 1000 Personen in der Schweiz ist von einer mildereren Form eines angeborenen Immundefekts betroffen und etwa eine von 10 000 Personen von einer schweren Form. Prinzipiell können drei Hauptprobleme auftreten bei angeborenen Immundefekten: Beeinträchtigung der Infektabwehr, Immundysregulation (z.B. Autoimmunerkrankungen und autoinflammatorische Syndrome) und erhöhtes Malignomrisiko.**

**Un système immunitaire fonctionnel est vital. En cas de déficits immunitaires congénitaux et acquis, une partie ou la totalité du système immunitaire ne fonctionne pas. Les déficits immunitaires congénitaux sont rares. Environ une personne sur 1000 en Suisse est atteinte d'une forme modérée d'un déficit immunitaire congénital et environ une personne sur 10 000 d'une forme sévère. En principe trois problèmes majeurs peuvent survenir avec les déficits immunitaires congénitaux: baisse des défenses contre les infections, trouble de la régulation immunitaire (par exemple maladies auto-immunes et syndrome auto-inflammatoire) et risque accru de malignome.**

■ Da die angeborenen Immundefekte selten sind und sich sehr verschiedenartig präsentieren können, werden sie oft erst spät erkannt. Bei Kindern ist die Diagnosestellung zusätzlich erschwert, da sie aufgrund ihres unausgereiften Immunsystems physiologischerweise häufiger an Infektionen erkranken. Eine genaue Anamnese, eine körperliche Untersuchung und anschließende Durchführung gezielter Labordiagnostik sind für eine Diagnosestellung unabdingbar. Bei Verdacht auf eine Beeinträchtigung der Infektabwehr sollten folgende Warnsignale aufhorchen lassen, eine Abklärung in einer Spezialsprechstunde ist zu veranlassen:

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)

Die angeborenen Immundefekte lassen sich in acht grosse Hauptgruppen (siehe folgende Kapitel) einteilen. Diese wiederum teilen sich schliesslich in die einzelnen, insgesamt über 200 Immundefekterkrankungen auf.

### Hauptgruppen angeborener Immundefekte

**Antikörpermangelsyndrome:** Die Antikörpermangelsyndrome, die sog. «Predominantly Antibody Deficiencies», stellen sowohl weltweit als auch in der Schweiz die grösste Gruppe der angeborenen Immundefekte dar. Die meisten dieser Patienten leiden an CVID («Common variable Immunodeficiency»), welche vor allem im frühen Schulalter oder jungen Erwachsenenalter auftritt und sich durch gehäufte bakterielle Infekte der Atemwege oder des Magendarmtrakts sowie durch ein erhöhtes Risiko für Autoimmunität und Malignome auszeichnet. Es handelt sich um ein sehr heterogenes Krankheitsbild, welchem wahrscheinlich viele verschiedene genetische Mutationen zugrunde liegen.

Andere Antikörpermangelsyndrome zeigen sich jedoch bereits im frühen Kindesalter durch gehäufte oder einzelne schwere bakterielle Infekte. Diese frühzeitig zu erkennen, stellt eine besondere Herausforderung an die Haus- und Kinderärzte dar. Im Verdachtsfall sollte ein ortsnahes Immunologiezentrum kontaktiert werden. Vorgängig kann eine einfache Basisdiagnostik mit Differenzialblutbild und Bestimmung der Immunglobuline IgG, -A, -M sowie der Impfantikörper gegen Tetanus, Haemophilus influenzae und Pneumokokken durchgeführt werden.

Bei pathologischen Laborwerten und rezidivierenden Infekten ist therapeutisch eine Immunglobulinsubstitution indiziert. Diese kann einmal monatlich intravenös in einer Klinik oder Praxis oder einmal wöchentlich subkutan als Heimtherapie durchgeführt werden und ist meist lebenslang notwendig.

**Phagozytendefekte:** Die Phagozytendefekte, «Congenital Defects of Phagocyte number, function, or both» beinhalten sowohl numerische Neutrophilendefekte wie die schwere kongenitale Neutropenie als auch funktionelle Neutrophilendefekte wie die septische Granulomatose («Chronic granulomatous disease», CGD). Diese Defekte zeichnen sich ebenfalls durch gehäufte bakterielle Infekte, aber auch durch Wundheilungsstörungen, Abszesse und invasive Pilzinfektionen aus. Die CGD kann sich ausserdem durch chronisch rezidivierende Diarrhö zeigen und wird daher oft als chronisch entzündliche Darmerkrankung fehlinterpretiert, von der sie auch histologisch nicht zu unterscheiden ist.

Bei einem entsprechenden Verdacht sollten neben einem Differenzialblutbild auch Granulozytenfunktio-

onstestungen durchgeführt werden. Dies ist in den Immunologiezentren der meisten Universitätsspitäler nach Rücksprache möglich.

Bei schwerer kongenitaler Neutropenie muss eine Substitutionstherapie mit Granulozyten-Colony-stimulierendem Faktor (G-CSF) erwogen werden, um eine ausreichende Neutrophilenzahl zu erreichen und schweren bakteriellen Infekten und invasiven Pilzerkrankungen vorzubeugen.

Bei CGD muss frühzeitig mit einer antibiotischen und antimykotischen Prophylaxe begonnen werden. Hier ist die einzige kurative Therapie eine hämatopoietische Stammzelltransplantation (HSCT). Falls kein geeigneter Spender gefunden werden kann, ist unter gewissen Voraussetzungen in einzelnen Zentren (schweizweit nur in Zürich) auch eine Gentherapie möglich.

**T-Zell-Defekte:** Zu einer weiteren Hauptgruppe, welche vor allem im Säuglings- und frühen Kindesalter diagnostiziert wird, gehören die T-Zell-Defekte. Diese werden «Combined Immunodeficiencies» genannt, weil es aufgrund der fehlenden T-Zell-Hilfe zwangsläufig auch zu einem Defekt der B-Zell-Funktion kommt. Sie zeigen sich meist früh mit schweren, häufig invasiven Infektionen, welche durch Viren, Pilze, Bakterien oder atypische Erreger wie Pneumocystis verursacht werden können. Die betroffenen Kinder können auch durch eine chronische Diarrhö und/oder Gedeihstörung auffallen. Bei Verdacht auf einen T-Zell-Defekt muss unverzüglich ein Blutbild durchgeführt werden und bei Lymphozytenzahlen <2000/ul muss wegen der Verdachtsdiagnose auf einen schweren kombinierten Immundefekt («Severe Combined Immunodeficiency», SCID) sofort ein Immunologiezentrum kontaktiert werden, um die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte einzuleiten.

Einzig kurative Therapie ist auch in diesem Fall eine HSCT oder Gentherapie, ohne die die meisten Kinder bereits im ersten Lebensjahr an Infektionen sterben würden.

Bei älteren Kindern und Erwachsenen können ebenfalls angeborene T-Zell-Defekte die Ursache von Beschwerden sein. Diese beruhen entweder auf angeborenen Defekten der T-Zell-Funktion oder der T-Zell Entwicklung. Ihnen liegen Gendefekte zugrunde, welche meist eine Restfunktion zulassen, weshalb das Manifestationsalter höher liegen kann als beim klassischen SCID. Erhöhte Infektanfälligkeit, aber auch Immundysregulation wie Granulombildung, Autoimmunerkrankungen oder ein erhöhtes Malignomrisiko können die Folge sein.

**Defekt des Komplementsystems:** Schwere bakterielle Infekte wie Meningitiden und Pneumonien können Hinweise sein für einen Defekt des Komplementsystems. Besteht dieser Verdacht, muss eine Bestimmung der Komplementfaktoren und eine Testung des alternativen und des klassischen Komplementwegs veranlasst werden. Diese Untersuchungen sind ebenso wie die Granulozytenfunktionstestungen in den Immunologiezentren der meisten Universitätskliniken nach Rücksprache möglich.

Da es bei den Komplementdefekten keine kurative Therapie gibt, wird hier je nach klinischem Ver-

lauf eine antibiotische Dauerprophylaxe oder eine antibiotische Stand-by-Therapie durchgeführt. Ausserdem sollten diese Patienten ebenso wie alle anderen Immundefektpatienten mit einem entsprechenden Notfallausweis ausgestattet werden.

**Autoinflammatorische Syndrome:** Bei rezidivierenden, meist gleichförmig verlaufenden (sog. periodischen) Fieberepisoden muss man differenzialdiagnostisch auch immer an angeborene Immundefekte aus der Gruppe der autoinflammatorischen Syndrome denken. Die häufigste Erkrankung aus dieser Gruppe, das familiäre Mittelmeerfieber, äussert sich typischerweise durch periodisches Fieber begleitet von Serositiden (z.B. Peritonitis, Pleuritis, Arthritis).

«**Immune dysregulation**»: Lymphoproliferationen, ein Hämophagozytosesyndrom, Enteropathien oder Autoimmunerkrankungen können Hinweise für angeborene Immundefekte sein und führen nicht selten auch im späten Kindesalter oder jungen Erwachsenenalter noch zu einer Diagnose aus dem Bereich der «Immune dysregulation».

Wegen der häufig zugrunde liegenden überschießenden Immunreaktion werden die Immundefekte aus diesen beiden Hauptgruppen je nach Krankheitsbild und Verlauf mit Colchizin, klassischen Immunsuppressiva und/oder Biologicals therapiert.

«**Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features**»: Ausserdem gibt es einige syndromale Erkrankungen, die mit einem Immundefekt einhergehen und welche in der Hauptgruppe «Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features» zusammengefasst werden. Zu diesen zählt z.B. das Hyper-IgE-Syndrom, welches aufgrund des hohen IgE-Werts und der häufig zusätzlich bestehenden positiven atopischen Anamnese als atopische Dermatitis fehlinterpretiert werden kann. Das Hyper-IgE-Syndrom geht mit rezidivierenden Staphylokokken-Hautabszessen und rezidivierenden Pneumonien einher.

«**Defects of innate immunity**»: Es gibt Immundefekte, die ausschliesslich die angeborene, unspezifische Immunabwehr betreffen, «Defects of innate immunity», und daher entweder in der frühen Kindheit zu schweren, lebensbedrohlichen Infektionen führen oder aber vollkommen symptomfrei verlaufen und somit unentdeckt bleiben, da im späteren Kindesalter viele Mechanismen der spezifischen, adaptiven Immunabwehr die Aufgaben der unspezifischen Abwehr übernehmen. Meist verläuft die Erstinfektion fulminant, es kommt aber nicht zu einer Reinfektion mit demselben Erreger, da die Bildung von schützenden Antikörpern normal ist.

Bei Kindern, die von einem dieser Immundefekte betroffen sind, verlaufen die Infektionen oft ohne oder mit sehr geringen Entzündungszeichen wie Fieber oder CRP, daher wird die Schwere der Infektion oft unterschätzt. Die Therapie besteht hier vor allem in einer frühzeitigen antibiotischen Therapie und je nach Defekt einer Immunglobulinsubstitution. Da die notwendigen Testungen zur Diagnosestellung komplex sind, sollte ein ortsnahes Immunologiezentrum kontaktiert werden.

Unabhängig von der Art des Immundefekts sollte das Ziel eine möglichst frühzeitige und präzise Diagnosestellung sein, um durch frühzeitige adäquate Therapie das Auftreten von Organschäden zu vermeiden und damit die Lebensqualität und Prognose dieser Patienten positiv zu beeinflussen. Nützliche Links sind:

[www.immundefekte.ch](http://www.immundefekte.ch)

[www.kispi.uzh.ch/de/zuweiser/fachbereiche/immunologie](http://www.kispi.uzh.ch/de/zuweiser/fachbereiche/immunologie)



**Dr. med. Miriam Hoernes**

Oberärztin

Abteilung Immunologie

Universitäts-Kinderspital Zürich

Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

[Miriam.Hoernes@kispi.uzh.ch](mailto:Miriam.Hoernes@kispi.uzh.ch)



**Prof. Dr. med. Jana Pachlopnik Schmid**

Leitende Ärztin

Abteilung Immunologie

Universitäts-Kinderspital Zürich

Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

[jana.pachlopnik@kispi.uzh.ch](mailto:jana.pachlopnik@kispi.uzh.ch)