

Störungen der Granulozyten(Phagozyten)-Funktion

V. Wahn¹, J. Roesler² und R. Seger³

¹Klinikum Uckermark, Klinik und Brandenburgisches Allergie- und Asthmazentrum für Kinder und Jugendliche, Schwedt/Oder, ²Universitäts-Kinderklinik, Dresden, ³Universitäts-Kinderklinik, Zürich

Schlüsselwörter

Granulozytendefekte – Adhäsionsproteinmangel – Leukozyten-adhäsionsdefekt – septische Granulomatose

Key words

phagocyte disorders – leukocyte adhesion deficiency – chronic granulomatous disease

Granulozyten sind Teil des nicht adaptiven zellulären Immunsystems. Störungen der Funktion dieser Zellen können klinisch ebenso schwere Konsequenzen haben wie deren Abwesenheit hervorrufen. Die wichtigsten funktionellen Störungen entstehen durch das Fehlen wichtiger Adhäsionsproteine sowie durch Störungen der Produktion mikrobizider Sauerstoffmetabolite. Daneben sind weitere genetische Störungen bekannt, für die auf Spezialliteratur verwiesen wird [6, 7, 12, 13].

Zunächst zu den Adhäsionsproteindefekten.

Definition, Synonyma

Zwei Krankheitsbilder sind derzeit gut definiert: Leukozytenadhäsionsdefekt 1 (LAD I = LFA-1-Mangel) und Leukozytenadhäsionsdefekt 2 (LAD II = CDG IIc = carbohydrate-deficient glycoprotein IIc).

Molekulare Ursache(n) der Störungen

Beim LAD I wird die gemeinsame β -Kette (CD18, ein β_2 -Integrin) von 4 heterodimeren Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche der Granulozyten nicht gebildet, so daß auch die damit assoziierten α -Ketten (CD11a, b, c, d) ebenfalls nicht zur Expression gelangen. Neben dem kompletten Defekt sind Schwachformen beschrieben, wo bei nur leicht subnormaler Oberflächenexpression von CD18 keine Funktion der extrazellulären Domäne vorliegt. Auch eine kombinierte Dysfunktion der β -Integrine β_1 , β_2 und β_3 , die

neben Infektneigung auch Zeichen der Thrombasthenia Glanzmann aufweist, wurde beschrieben.

LAD II beruht auf einer Fucosylierungsstörung von Fucosyl-Glykoproteinen, z.B. auch des Sialyl-Lewis X = CD15s infolge des genetisch bedingten Mangels eines GDP-Fucosetransporters, der normalerweise den Transport von GDP-Fucose aus dem Zytosol in den Golgi-Apparat hinein bewirkt.

Pathogenese

Die überragende Bedeutung der Adhäsionsmoleküle beim Austritt der Granulozyten aus dem Gefäßsystem ins infizierte Gewebe wird auf Abbildung 1 deutlich. Wichtig dabei ist, daß LFA-1 an fester Adhäsion und Transmigration beteiligt ist, während Sialyl-Lewis X nur Rolling vermittelt. Die Infektneigung ist daher bei LAD I stärker als bei LAD II.

Abbildung 2 verdeutlicht den molekularen Defekt bei LAD II. Die im Zytosol gebildete GDP-Fucose kann durch den Defekt des Transporters [4, 9] nicht in den Golgi-Apparat aufgenommen werden und steht für wichtige Fucosylierungen nicht zur Verfügung.

Klinisches Bild

Erstes Zeichen beim LAD I ist das verzögerte Abfallen der Nabelschnur (normal bis 2 Wochen nach Geburt). Einer der ersten Infekte ist oft eine Omphalitis. Danach dominieren schwere rezidivierende bakterielle, teilweise systemische Infekte, aber auch eine ausgeprägte Peridontitis, nekrotisierende und ulzerierende Lokalinfekte. Die Leukozyten- und

Manuskript-Eingang
Received for publication
11. September 2003

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme
Accepted for publication
16. September 2003

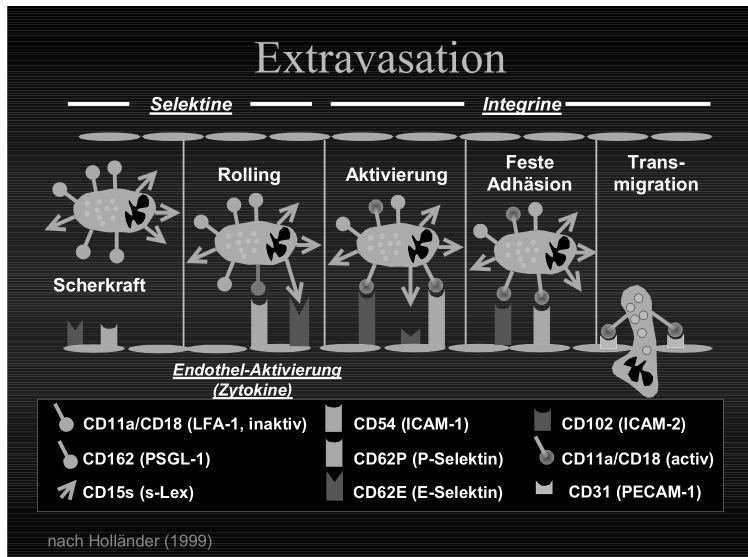


Abb. 1. Über Scherkräfte bekommt der Granulozyt den ersten Endothelkontakt. Danach binden bestimmte granulozytäre Oberflächenmoleküle an ihre Selektinliganden auf dem Endothel. Letzteres wird durch Zytokine und andere Entzündungsmediatoren aktiviert, wodurch auf dem Endothel die Integrine verstärkt exprimiert werden, woran der aktivierte Granulozyt schließlich fest bindet. Schließlich kann er zwischen Endothelzellen hindurch ins infizierte Gewebe gelangen. Die zentrale Rolle von CD15s beim Rolling und LFA-1 bei Zellaktivierung und Transmigration wird deutlich.

gering sein. Entzündungen der Mundwinkel können zu Defektheilungen mit Verkleinerung des Mundes führen. Wegen der lokalen Neutropenie kann eine Darmperforation initial (fast) symptomlos verlaufen und dann zu einer raschen Verschlechterung führen. Die neurologische Entwicklung der Patienten ist in der Regel normal.

Beim LAD II zeigen sich neben der Infektneigung, die im Vergleich zum LAD I geringer ausgeprägt ist, eine schwere Entwicklungsretardierung mit Mikrozephalie und eine auffällige Facies. Die Granulozytenzahl im Blut ist konstant erhöht. Fucosylierte Zelloberflächenmoleküle fehlen, wodurch sich auf Erythrozyten der Blutgruppenphänotyp Bombay (Fehlen der ABO-Blutgruppe), auf Granulozyten das Fehlen von CD15s ergibt.

Diagnosestellung

Die Diagnose lässt sich einfach mit Hilfe der Flowzytometrie nachweisen (Fehlen von CD11a/CD18 bzw. CD15s). Bei den Schwachformen ist eine phänotypische Diagnose mittels FACS teilweise schwierig. Hier müssen funktionelle Tests sowie molekularbiologische Verfahren die FACS-Analyse ergänzen.

Therapie

Beim LAD I ist neben symptomatischen Maßnahmen bei schweren Formen die Stammzelltransplantation die einzig kurative Therapie. Gentherapie wurde bisher nur im Tiermodell mit Erfolg angewandt.

LAD II: Durch das Fehlen von Fucose und damit auch von granulozytären Sialyl-Lewis X fehlen wichtige Liganden für endotheliale E- und P-Selektine. Orale Gabe von Fucose in Dosierungen um 100–300 mg/kg KG konnte bei einem Patienten klinische Symptome sowie die Expression der Selektin-Liganden korrigieren. Die Therapie muß vermutlich lebenslang durchgeführt werden, da das Absetzen in wenigen Tagen zu einem Verlust der Selektin-Liganden führt.

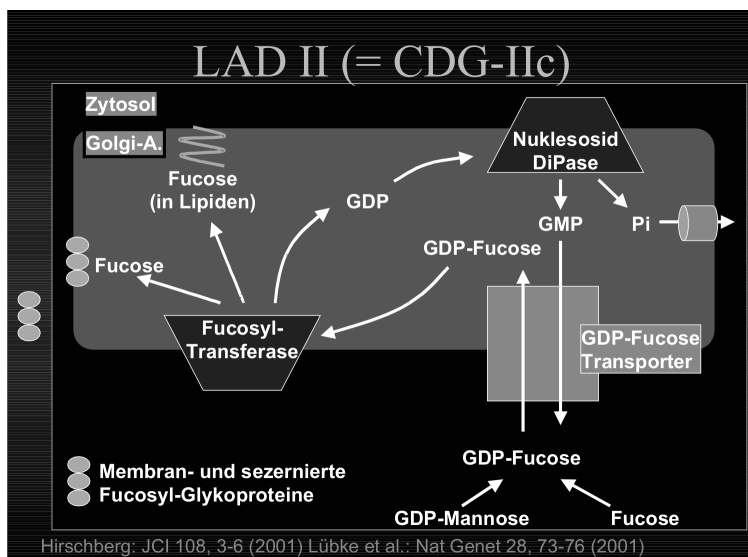


Abb. 2. Zytosolische Fucose gelangt als GDP-Fucose in den Golgi-Apparat, wo sie für die Synthese von Fucosyl-Glykoproteinen verwendet wird.

Granulozytenzahl im Blut ist meist mäßig bis stark erhöht, im entzündeten Gewebe dagegen erniedrig (sogenannte Gewebsneutropenie). Dadurch kann die sichtbare Entzündung (Hautrötung) um ein Ulkus herum auffällig

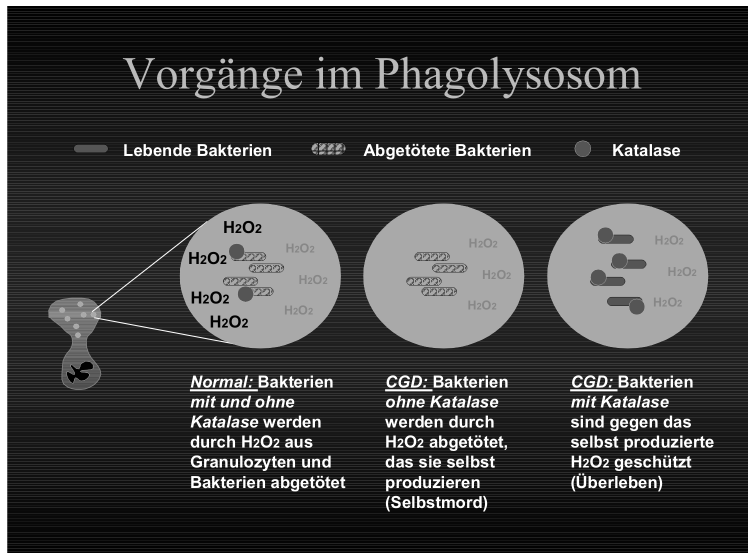


Abb. 3. Bakterien und Pilze werden normalerweise mittels Phagozytose aufgenommen. Dabei entsteht ein Phagosom, das mit Lysosomen zum Phagolysosom verschmilzt. An der Kontaktstelle zwischen Phagozyt und Mikroorganismus wird der oxidative Stoffwechsel der Phagozyten aktiviert. Die gebildeten O_2 -Metabolite wie H_2O_2 töten die Mikroorganismen ab, unabhängig davon, ob diese über Katalase verfügen. In geringem Umfang bilden auch die Mikroorganismen selbst H_2O_2 . Dieses reicht bei CGD-Patienten aus, um Erreger abzutöten. Verfügen die Erreger aber über Katalase, können sie sich damit im CGD-Phagozyten gegenüber ihrem "Selbstmord" schützen und überleben.

Prognose

Nach erfolgreicher Stammzelltransplantation bei LAD I kann mit einer weitgehend normalen Lebenserwartung gerechnet werden. Langzeiterfahrungen mit Fucosetherapie bei LAD II liegen noch nicht vor. Die Infektneigung erscheint gut beeinflussbar, die neurologische Entwicklung allerdings kaum.

Nun zu den Abtötungsdefekten.

Definition, Synonyma

Das wichtigste Krankheitsbild wurde ursprünglich als "Chronic Granulomatous Disease", CGD [1] beschrieben. Im deutschen Schrifttum finden sich dazu Begriffe wie "progressiv-septische Granulomatose", "septische Granulomatose" und "chronische Granulomatose".

Pathogenese

Alle Varianten der septischen Granulomatose haben eine Gemeinsamkeit: Die Unfähigkeit, bestimmte phagozytierte Bakterien oder Pilze durch Bildung mikrobizider O_2 -Metabolite intrazellulär abzutöten. Folge dieses zentralen Funktionsdefekts der Phagozyten ist die Neigung betroffener Patienten zu schweren Infektionen mit solchen opportunistischen Bakterien und Pilzen, die teilweise in Granulome und dickwandige Abszeßhöhlen abgekapselt werden, aber auch den gesamten Organismus befallen können. Daneben kommt es in multiplen Organen auch ohne auffindbare Erreger zu Entzündungen und dabei häufig zur Entwicklung von mikroskopisch kleinen oder auffallend großen Granulomen (bis Faustgröße!). Die Ursache dieser Entzündungsfehlregulation ist unklar. Es werden unvollständig eliminiertes mikrobielles Antigen, verändertes Zytokinmuster und veränderte Apoptose diskutiert. Aufgrund dieser beiden Hauptmanifestationen wird die Bezeichnung des Krankheitsbildes verständlich.

Die Morphologie der betroffenen Granulozyten und Monozyten/Makrophagen ist normal, auch die Expression wichtiger Oberflächenmoleküle, die zur Phagozytose von Mikroorganismen erforderlich sind. Die Bildung eines Phagosoms gelingt normal, ebenso dessen Verschmelzung mit Lysosomen zum Phagolysosom. Hier nun wirken sich die genetischen Defekte aus: Während bei Gesunden Bakterien wie *Staphylococcus aureus* und Pilze wie *Aspergillus fumigatus* durch Bildung von O_2 -Metaboliten (O_2^- , H_2O_2 , OH-Radikale, HOCl) abgetötet werden, gelingt dies bei der CGD nicht. Somit können Mikroorganismen intrazellulär überleben und sich über den gesamten Organismus verteilen. Insbesondere katalasehaltige Mikroorganismen können sich auf diese Weise ausbreiten (sie sind gegen bakterielles H_2O_2 geschützt) und septische Metastasen bilden. Diese Situation ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

Um die Ursache für diesen zentralen metabolischen Defekt zu verstehen, muß das Augenmerk auf die Vorgänge nach dem Kontakt der Phagozyten mit einem Bakterium gelenkt werden. Nach einem Erregerkontakt wird der Granulozyt aktiviert (Abb. 4). Ein

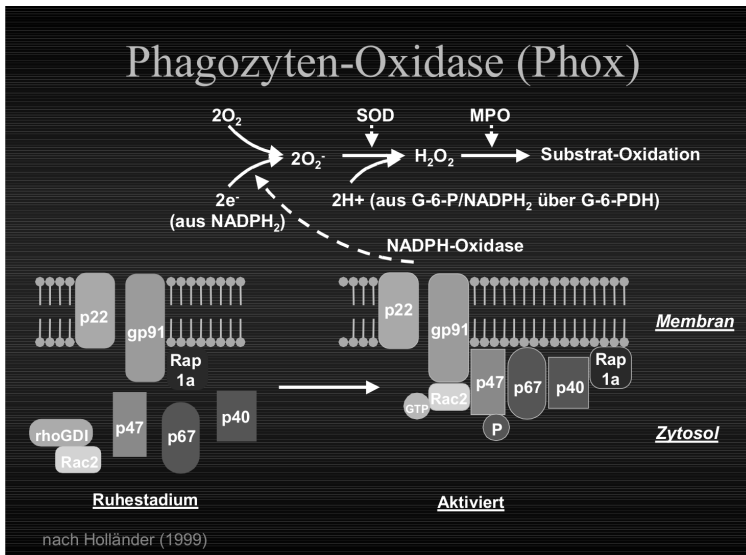


Abb. 4. Organisation und Funktion der NADPH-Oxidase (phox). Nach Aktivierung des Phagozyten werden die zytosolischen Komponenten des Enzymkomplexes (p40-phox, p47-phox, p67-phox, Rac2) an die Membran des Phagolysosoms transloziert, wo sich bereits die Untereinheiten von Cytochrom b_{558} (gp91-phox, p22-phox, Rap1a) befinden; p47-phox wird dabei phosphoryliert. Der vollständige Enzymkomplex ist dann in der Lage, Elektronen auf O_2 zu übertragen, wodurch das O_2^- -Anion entsteht. Dies wird mit Hilfe der Superoxiddismutase (SOD) in H_2O_2 umgewandelt, mit dessen Hilfe schließlich unter Einwirkung der Myeloperoxidase (MPO) mikrobielle Substrate oxidiert werden können.

Teilziel dieser Aktivierung ist normalerweise die Zusammenlagerung von Enzymuntereinheiten an der Kontaktstelle mit nachfolgender Aktivierung der NADPH-Oxidase, die dann molekularen Sauerstoff in mikrobizide O_2 -Metabolite umwandelt.

Das eigentliche Enzym besteht aus 2 membranständigen Untereinheiten (gp91 = schwere β -Kette und p22 = leichte α -Kette) eines Cytochroms b_{558} [14]. Bereits im Ruhezustand sind diese mit rap1A assoziiert. Nach Aktivierung werden zytosolische Faktoren (p67-phox, p47-phox) der NADPH-Oxidase (= Phagozytenoxidase = phox) an die Zellmembran transloziert und rufen wahrscheinlich eine Konformationsänderung des Cytochroms b_{558} hervor. P47-phox wird hierbei phosphoryliert. Die NADPH-Oxidaseaktivität wird durch zusätzliche Faktoren reguliert. Für p40-phox (auch als "α" bezeichnet) gibt es Hinweise, daß es den Komplex aus p47- und p67-phox stabilisiert. Die exakte Funkti-

on von rac 1 + 2 ist bisher nicht bekannt. Es wird vermutet, daß rac1 mit p67-phox interagiert und mit diesem nach Phagozytenaktivierung an die Phagolysosomenmembran transloziert wird, hingegen die Translokation von rac2 von p47-phox abhängt. Weitere biochemische und genetische Details finden sich bei [6, 14].

Der Rac-2-Defekt wird nicht zur CGD im engeren Sinne gerechnet, ist aber klinisch ähnlich: multiple, schwere, progrediente Weichteilinfektionen, ähnlich dem Pyoderma gangränosum. Auffällige bei den Phagozyten-Tests sind Formveränderungen, Chemotaxis, Ingestion, Degranulation, O_2^- -Produktion, und bakterizide Aktivität. Das Rac-2 Protein fehlt, z.B. durch Mutation in einem Allel. Das mutierte Produkt zeigt keine GTP-Bindung, die Phox-Aktivierung durch normales Zytosol wird gehemmt. Therapie: Stammzelltransplantation.

Theoretisch mögen Granulozytenfunktionsstörungen auch bei Defekten von p40-phox oder Rap1a auftreten, diese sind aber bei CGD-Patienten noch nicht identifiziert worden. Möglicherweise überleben betroffene Individuen wegen der ubiquitären Bedeutung dieser Proteine nicht. Zur vollständigen Funktion der NADPH-Oxidase sind all diese Elemente unerlässlich und müssen miteinander interagieren.

Molekulargenetik und Klassifikation

Bisher sind Defekte von 4 Komponenten der NADPH-Oxidase als Ursache der CGD identifiziert worden. Gp91-phox wird auf dem X-Chromosom kodiert, die anderen Untereinheiten auf Autosomen. Dementsprechend werden von einer WHO-Experten-Gruppe 4 molekulare Formen der CGD unterschieden [12] (Tab. 2).

Defekte dieser Proteine kommen außer bei p47-phox durch sehr unterschiedliche Mutationen zustande. Die kodierenden Gene sind inzwischen gut untersucht. Oft liegen Missense-Mutationen vor, aber auch Nonsense-Mutationen, Insertionen, Deletionen und anderes mehr. Viele der gefundenen Mutationen wurden inzwischen in internationalen Datenbanken zusammengeführt. Im p47-phox-Gen liegt bei ca. 80% der Patienten eine

Tab. 1. Die 4 derzeit bekannten Formen der CGD und ihre molekularen Defekte gemäß WHO-Klassifikation von 1997.

Defektes Protein	Vererbung	% aller CGD-Fälle
gp91-phox	X-chromosomal	ca. 70
p22-phox	autosomal rezessiv	< 5
p67-phox	autosomal rezessiv	< 5
p47-phox	autosomal rezessiv	ca. 20

zusammengestellt (Tab. 2). Oft fallen die Patienten durch rezidivierende Lymphknotenabszesse insbesondere im Halsbereich auf. (Abszedierende) Pneumonien, Leberabszesse, Osteomyelitiden und Aspergillusinfektionen, meist der Lungen, sind ebenfalls häufig. Diese bildeten, zumindest bisher, die Haupttodesursache bei der Erkrankung, wobei *Aspergillus nidulans* gefährlicher als *Aspergillus fumigatus* ist. Die zweithäufigste Todes-

Tab. 2. Die klinische Symptomatik der CGD mit Angaben über die Häufigkeit.

Befund/Symptom	Häufigkeit in % bei 168 Patienten (nach Johnston 1977)	Häufigkeit in % bei 84 Patienten (nach McPherson 1977)
Lymphadenopathie	82	97
Leukozytose	89	–
Bronchopneumonien	80	82
Lymphknotenabszesse	62	84
Hepatomegalie	68	71
Splenomegalie	57	71
Dermatitis	71	84
Erkrankung bereits im ersten Lebensjahr	65	66
Hyperimmunglobulinämie	77	–
Anämie	74	> 40
Leberabszesse	41	32
Tod vor dem 7. Lebensjahr	27	–
Osteomyelitis	32	28
Chronische Diarrhoe	20	27
Sepsis oder Meningitis	17	37

Doppel-Deletion (δ GT) am Anfang von Exon 2 vor, was auf eine Rekombination mit Pseudogenen zurück zu führen ist. Das Verständnis der molekularen Ursachen der CGD ist entscheidende Voraussetzung für die somatische Gentherapie, an der weltweit gearbeitet wird.

Klinisches Bild

Die Erkrankung manifestiert sich klinisch außerordentlich vielfältig und bietet somit eine Reihe von differentialdiagnostischen und therapeutischen Problemen [11, 14, 16]. Diese sind nur in enger Zusammenarbeit zwischen niedergelassenem Betreuer und spezialisiertem Zentrum zu lösen.

Ältere Statistiken beschreiben das klinische Frühbild, wie es am häufigsten auftritt, schon recht gut. So haben z.B. Johnston und McPherson Befunde bei Patienten mit CGD

ursache sind oft foudroyant verlaufende Infektionen mit *Burkholderia cepacia*. Zusätzlich zu den Infektionen treten nicht selten Wundheilungs- und Gedeihstörungen auf.

Man kann diese “klassischen” Symptome, von anderen Manifestationen unterscheiden, die differentialdiagnostisch sehr schwierig sein können. Beispiel: Eine Lungenerkrankung, die von einer exogen-allergischen Alveolitis kaum zu unterscheiden ist, und durch in hoher Anzahl eingeatmete auskeimende Aspergillussporen ausgelöst wird. Bei geringerer Sporenbelastung können bei der CGD auch Symptomkomplexe entstehen, die sämtliche Kriterien der ABPA (allergisch bronchopulmonale Aspergillose) erfüllen. Fehldiagnosen haben hier wiederholt zum Tode von Patienten geführt, da der vermuteten Diagnose folgend ausschließlich mit Steroiden, aber nicht suffizient antimikrobiell behandelt wurde. Auch ein klinisch und histologisch von der Lungensarkoidose kaum

zu unterscheidendes Bild ist nicht selten. Weitere wichtige Differentialdiagnosen sind: Morbus Crohn, Tuberkulose, Autoimmun- bzw. autoinflammatorische Erkrankungen mit Fieberschüben und einige mehr.

Es stellt sich die Frage, wann eine Symptomatik dieser häufigeren Erkrankungen Anlaß zur CGD-Diagnostik geben sollte. Wenn keine akuten CGD-typischen Symptome begleitend vorliegen, gibt die Infektionsanamnese in der Mehrzahl der Fälle entscheidende Hinweise auf eine mögliche CGD. Auch aus diesem Grunde ist es daher wichtig, dieses Krankheitsbild zu kennen.

Ein gewisser Minderwuchs ist häufig anzutreffen, wobei viele CGD-Patienten im Erwachsenenalter dann doch noch oberhalb der 3er oder 10er Perzentile der Wachstumskurven liegen. Allerdings können schwere Organschäden oder die Notwendigkeit langanhaltender Steroidbehandlungen zu einem erheblichen bleibenden Minderwuchs führen.

Die frühen Statistiken zu Verlauf und Prognose beziehen sich auf unbehandelte Patienten. Therapeutische Interventionen und Dauerprophylaxen mit Antibiotika und Itraconazol haben in den letzten Jahren dazu geführt, daß bakterielle und Aspergillus-Infektionen erheblich seltener geworden sind, mit konsekutiver Verbesserung der Überlebenschancen. Erwachsene Patienten mit CGD sind keine Seltenheit mehr [8].

Im Langzeitverlauf kommt es jetzt zunehmend zu Komplikationen, die auf autoinflammatorische Prozesse, häufig mit Granulombildung und Fibrosierung in verschiedenen Organen zurückzuführen sind: Obstruktionen der Ureteren führen zum Aufstau des Urins proximal der Stenose bis hin zur Entwicklung einer Hydronephrose, Obstruktionen des Ösophagus zur Dysphagie. In Einzelfällen kann auch eine postinfektiöse Achalasie vorliegen. Obstruktionen im Antrumbereich führen zum Erbrechen, bei mehr distaler Lokalisation können wie erwähnt Crohn-ähnliche Bilder vorkommen. Granulome und Fibrose in der Lunge können in schweren Fällen Bronchiektasen, Dyspnoe und ein Cor pulmonale verursachen, Granulome in der Leber eine portale Hypertension.

Konduktorinnen sind infektiologisch meist nicht auffällig, es gibt aber einzelne Ausnahmen. Wenn diese ein ungünstiges

Lyon-Verhältnis und damit nur eine geringe Zahl von funktionell normalen Granulozyten haben, können sie auch spät im Leben erkranken und in jedem Lebensalter plötzlich lebensbedrohliche Infektionen wie "echte" CGD-Patienten aquirieren. Eine vorbeugende Beratung scheint hier wichtig. Ferner findet man bei ihnen gelegentlich einen diskoiden Lupus erythematodes, eine aphthöse Stomatitis und/oder eine Photosensibilität der Haut, Symptome, die sehr selten auch bei CGD-Patienten selbst vorkommen.

Erregerspektrum

Wie bereits erwähnt, dominieren Infektionen mit katalasepositiven Mikroorganismen. Die häufigsten Erreger (relevant in > 5%) sind in Tabelle 3 zusammengestellt [11]. Zu den nicht erwähnten selteneren Erregern zählen unter anderem auch Nocardien und Mykobakterien inklusive BCG. Im Einzelfall muß immer mit exotischen opportunistischen Erregern gerechnet werden! Virale Infekte werden meist problemlos überstanden, es sei denn, es kommt zu bakteriellen Superinfektionen (z.B. Pneumonien nach Masern oder Varizellen). Ein Fall einer Pneumocystis-carinii-Pneumonie wurde berichtet.

Diagnostik

Präsentieren sich Kinder oder Erwachsene mit den oben erwähnten klinischen Symptomen oder Befunden, sollten Granulozytenfunktionsuntersuchungen durchgeführt

Tab. 3. Die häufigsten Erreger bei der CGD (Isolierung in 5% oder mehr). Daneben kommen seltener weitere Bakterien wie etwa Nocardien, Mykobakterien oder Pilze vor.

Erreger	% der Isolate
Staph. aureus	30 – 50
Aspergillus spp.	10 – 20
Escherichia coli	5 – 10
Klebsiella spp.	5 – 10
Salmonella spp.	5 – 10
Klebsiella spp.	5 – 10
Burkholderia cepacia	5 – 10
Serratia marcescens	5 – 10
Staph. epidermidis	5

werden. Die Diagnose ist ausschließlich biochemisch zu stellen. Dabei ist darauf zu achten, daß die schwierigen Tests nur von jemandem durchgeführt werden, dessen Laborresultate zuverlässig sind. Am ehesten sind diese Voraussetzungen in einem pädiatrisch-immunologischen Labor gegeben.

Es stehen verschiedene Testverfahren zur Verfügung: Am besten hat sich der durchflußzytometrische DHR- (Dihydrorhodamin) Test bewährt.

Der traditionelle NBT-Test kann auch heute noch als orientierender Screening-Test verwendet werden, hat aber seine Grenzen, da bestimmte partielle Defekte nicht sicher erkannt werden und auch bei klassischen CGD-Formen Fehldiagnosen vorgekommen sind. Quantitative, so auch biochemische Tests für den O₂-Stoffwechsel sind daher sinnvoller. Auch mit Hilfe der Chemilumineszenz kann eine Diagnose gestellt werden.

Ist die Diagnose einer CGD funktionell gesichert, kann bei bestimmten Fragestellungen (genetische Beratung, pränatale Diagnostik, vor Stammzelltransplantation, in Zukunft vor somatischer Gentherapie) der zugrundeliegende genetische Defekt (siehe unten) der Erkrankung analysiert werden. Hinweise auf das betroffene Gen geben die Durchflußzytometrie, der Westernblot oder Transduktionsversuche. Daran schließt sich eine Analyse des betroffenen Gens an, um die Art der Mutation zu bestimmen. Ist diese bekannt, kann unter anderem auch eine Pränataldiagnostik aus einer Chorionzottenbiopsie bereits in der 12. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

Primärprophylaxe

Die Überlebensrate der Patienten konnte seit der Einführung einer lebenslangen Dauerprophylaxe mit dem zell- und gewebeängigen Cotrimoxazol entscheidend gesteigert werden. CGD-Granulozyten erreichen in Gegenwart von Cotrimoxazol eine begrenzte Bakterizidie, insbesondere gegenüber Staphylokokken. Dosierungen von 4 – 8 mg TMP/kg KG werden empfohlen. Bei Cotrimoxazolallergie oder G-6-PDH-Mangel können Trimethoprim/Rifampicin oder Ciprofloxacin versucht werden. Eine Cotrim-Schnellhyposensibilisierung kann bei

Allergien erfolgreich sein [Roesler, persönliche Mitteilung].

Aspergillusinfektionen konnten inzwischen durch zusätzliche prophylaktische Gabe von Itraconazol ebenfalls reduziert werden [10]. Nach aktueller Datenlage sind Cotrimoxazol + Itraconazol als lebenslange Dauerprophylaxe zu empfehlen.

Ergänzend kann, zumindest bei größeren Kindern z.B. bei häufigen Infektdurchbrüchen trotz korrekter Antibiotikaprophylaxe, regelmäßig γ -Interferon s.c. verabreicht werden. Eine große europäisch-amerikanische Studie konnte zeigen, daß mittels γ -Interferon die Zahl infektiöser bakterieller Komplikationen signifikant reduziert werden kann [5]. Derzeit werden Dosierungen von $3 \times 50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ KO/Woche empfohlen. Nachteile dieser Maßnahme: Extrem teuer, vermutlich weniger wirksam als die Chemoprophylaxe.

Überwachung

Bei CGD-Patienten gibt es auch im Verlauf der Erkrankung viele Besonderheiten, die eine regelmäßiges Überwachungsprogramm erforderlich machen. So können Leberabszesse initial völlig symptomlos auftreten, dann aber plötzlich septisch in den gesamten Organismus streuen. Selbst schwere Pneumonien können ohne jeglichen Auskultationsbefund bleiben, da "feuchte" Infiltrate bei der Grunderkrankung selten sind. Bei nicht wenigen Patienten haben sich schleichend und unbemerkt Lungenfibrosen entwickelt. Auch Obstruktionen der ableitenden Harnwege können lange unbemerkt bleiben. Das Überwachungsprogramm umfaßt deshalb unter anderem regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen mit Ergometrie (soweit vom Alter her möglich), Ultraschalluntersuchungen und bei Bedarf weitere bildgebende Verfahren.

Therapie

Trotz der vorbeugend eingesetzten Antibiotika wird man Komplikationen bei den meisten CGD-Patienten langfristig nur reduzieren, aber nicht verhindern können. Daher sollen einige Prinzipien der Therapie besprochen werden [3].

Antiinfektiöse Behandlung

Aus der Pathogenese geht hervor, daß das Hauptproblem der Patienten nicht extrazellulär, sondern intrazellulär überlebende Bakterien/Pilze sind. Sowohl beim Gesunden als auch bei der CGD werden phagozytierte Erreger allerdings durch die Apoptose der Granulozyten rasch wieder freigesetzt, unabhängig davon, ob die Erreger schon abgetötet sind oder nicht. Es erfolgt dann sofort eine erneute Phagozytose. Ferner ist zu bedenken, daß CGD-Patienten dazu neigen, Erreger in Granulomen oder dickwandigen Abszessen abzukapseln.

Diese Überlegungen lassen es als sinnvoll erscheinen, neben hydrophilen, also schlecht zell- und gewebeängigen Antibiotika wie Cephalosporinen und Aminoglykosiden, auch solche Antibiotika einzusetzen, die die Phagozyten beladen und möglichst gut in Gewebe (z.B. Granulome) vordringen. Bei bakteriellen Infektionen wird man unter Einbeziehung dieser Erwägungen im allgemeinen eine Dreierkombination zusammenstellen, die das extrazelluläre wie intrazelluläre Kompartiment erreicht. Tabelle 4 gibt eine Vorstellung von der "Granulozytengängigkeit" verfügbarer Antibiotika.

Neben der Auswahl der richtigen Antibiotikakombination muß auf ausreichende Dosierung und ausreichende Dauer der Therapie geachtet werden. Bakterielle Infektionen müssen selbst bei optimierter Therapie mindestens doppelt so lange wie bei Kindern ohne Immundefekt behandelt werden.

Das beste primäre Vorgehen bei Leberabszessen ist durchaus umstritten: Die Punktion mit Drainage ist schonender, beseitigt die Keime in einer dicken Abszeßwand aber nicht. Die Abszeßräumung ist zwar radikaler, kann aber mit erheblichen Wundhei-

lungsstörungen einhergehen. Bei Versagen anderer Maßnahmen ist sie allerdings unumgänglich. Begleitend ist eine langdauernde antibiotische Behandlung erforderlich, bei bedrohlichen Situationen zusätzlich Granulozytentransfusionen. In einem Fall wurde ein gestielter Omentumlappen als "Zubringerstraße" für Granulozyten mit Erfolg in einen sonst therapierefraktären Leberabszeß eingelegt. Eine andere Arbeitsgruppe berichtete über erfolgreiche Alkoholinjektionen in Leberabzesse hinein. Auch diese Beobachtung bedarf der Bestätigung, bevor sie generell empfohlen werden kann.

Aspergillusinfektionen bedürfen einer sehr konsequenten, hochdosierten antimykotischen Behandlung, wobei eine medikamentöse Behandlungsdauer von 6 Monaten und mehr notwendig ist. Da betroffene Patienten über keine Phagozytenabwehr verfügen, muß die Infektion vollständig eradiziert werden (die Überlebenszeit intrazellulär infizierter Makrophagen beträgt bis 6 Monate!). Zum Glück haben sich die therapeutischen Optionen im Laufe der Zeit verbessert. Neben freiem Amphotericin B stehen liposomales Amphotericin B, Caspofungin, orales und intravenöses Itraconazol sowie orales und intravenöses Voriconazol zur Verfügung. Letzteres scheint insbesondere bei Aspergillus nidulans am wirksamsten zu sein. Bei trotz adäquater Behandlung erkennbarer Resistenz von Aspergillusherden gegenüber Chemotherapie oder bei primär erkennbaren Nekrosen müssen die Aspergillusherde (z.B. in der Lunge) chirurgisch vollständig entfernt werden.

Bei lebensbedrohlichen Infektionen können Granulozytentransfusionen, adjuvant Transfusionen von G-CSF-mobilisierten Spendergranulozyten hilfreich sein, die aber auch mit Allo-Sensibilisierungsrisiko einhergehen, so daß es einer sorgfältigen Abwägung bedarf, insbesondere wenn eine Stammzelltransplantation geplant ist.

Bluttransfusionen sollten mit Zurückhaltung verabreicht werden. Sind sie unvermeidbar, ist bei Patienten mit gp91-phox-Mangel ein assoziierter McLeod-Phänotyp auszuschließen, der zu Allo-Sensibilisierungen (Anti-Kx) Anlaß geben kann. Bei chronischer Infektanämie kann Erythropoietin die Erythrozytenproduktion steigern und die Lebensqualität deutlich verbessern.

Tab. 4. Anreicherung bestimmter Antibiotika in Granulozyten. Modifiziert nach [16].

Antibiotikum	Intrazelluläre Anreicherung (x-fach)
Fosfomycin	2
Trimethoprim/Sulfamethoxazol	4/2
Ciprofloxacin	6
Rifampicin	14
Azithromycin	40
Teicoplanin	60

Impfungen

Kinder mit CGD sollen normal geimpft werden. Nur die BCG-Impfung ist kontraindiziert!

Therapie der Granulome

Granulomatöse Entzündungsherde können immer auf unvollständig behandelte Infektionen hinweisen. Zum Erregernachweis oder -ausschluß ist oft auch invasive Diagnostik notwendig (in der Lunge z.B. offene, thorakoskopische, oder CT-gestützte Biopsie). Im Zweifelsfall erfolgt zunächst eine antibiotische Behandlung. Ist eine Infektion (insbesondere durch *Aspergillus*) so gut wie möglich ausgeschlossen, wird unter konsequenter antimikrobieller Prophylaxe eine Steroidtherapie durchgeführt. Teilweise reichen kleine Steroiddosen für einen Zeitraum von wenigen Wochen, bei nicht wenigen Patienten muß aber eine hochdosierte und längerfristige Steroidtherapie durchgeführt werden (unter Umständen als i.v. Steroidstoßtherapie). Ist die Entzündung in dem Sinne steroidabhängig, daß sie nur unter Inkaufnahme von inakzeptablen Nebenwirkungen (Wachstumsstillstand und anderes mehr) eingedämmt werden kann, ist eine Knochenmarktransplantation zu erwägen.

Es gibt eine Reihe von CGD-typischen Notfallsituationen. So muß ein seit 24 – 36 Stunden hochfiebernder Patient in sich verschlechterndem Allgemeinzustand nach Materialgewinnung zur mikrobiologischen Diagnostik (z.B. Blutkulturen) sofort mit einer breitwirksamen (auch an *Burkholderia cepacia* denken!) Dreierkombination (z.B. Meropepenem, Ciprofloxacin, Teicoplanin) behandelt werden. Sonst übliche Antibiotika der ersten Wahl sind bei CGD teilweise nicht wirksam und der Patient kann innerhalb weniger Tage versterben.

Hat der Patient akute Luftnot, so muß wenn möglich Sputum gewonnen (BAL falls keine Gefährdung des Patienten), ein CT durchgeführt und gleichzeitig eine kombinierte Behandlung mit Antimykotika und Steroiden begonnen werden. Anamnestisch ist zu klären, ob der Patient massiv *Aspergillus*-sporen inhaliert haben könnte (z.B. aus Bio-Tonnen). Die Steroide dienen der Verhin-

derung der Beatmungspflichtigkeit in Verbindung mit einem möglicherweise tödlichen ARDS.

Bei einer Hemmung der Miktion, unter Umständen mit Dysurie, sollte nach Gabe Blasenosphinkter-relaxierender Medikamente eine Ultraschalluntersuchung der Harnwege z.A. von Wandverdickungen und Granulomen erfolgen und gegebenenfalls mit Steroiden behandelt werden. Wenn irgend möglich sollten chirurgische Maßnahmen in diesem Fall vermieden werden.

Stammzelltransplantation (SCT)

Die einzige derzeit verfügbare Maßnahme zur Korrektur des genetischen Defektes ist die hämatopoetische Stammzelltransplantation. Sie wurde allein in Europa bei 27 Fällen durchgeführt [15]. 23 dieser Patienten haben überlebt, davon 22 geheilt mit Engraftment gesunder Granulozyten. Eindrücklich ist die Überwindung vorbestehender Infekte sowie die Erholung der Lungenfunktion und das Aufholwachstum bei chronisch-restriktiver Pneumopathie. Stehen HLA-genoidente Geschwisterspender zur Verfügung, sollte eine SCT diskutiert werden, die dann möglichst in den ersten Lebensjahren durchgeführt wird, bevor die Patienten mit Mikroorganismen (z.B. *Aspergillen*) chronisch infiziert werden. Bei vorbestehenden aktiven Entzündungen (z.B. Kolitis) und aktiven Infektionen (z.B. *Aspergillose*) kann es durch mit transplantierte Spenderlymphozyten zu einer GvH-Reaktion und inflammatorischen "Flare-up"-Reaktionen kommen. Auch diese Hochrisikopatienten können an spezialisierten Zentren mit speziellen In-vivo-Depletionsprotokollen erfolgreich transplantiert werden. Ohne vollkompatiblen Spender ist die transplantationsassoziierte Mortalität gegenwärtig noch zu hoch, und konventionelle Maßnahmen sollten in dieser Situation vorgezogen werden.

Neben der klassischen Knochenmarktransplantation wurde auch über einen Fall einer erfolgreichen Nabelschnur-Stammzell-Transplantation berichtet.

Prognose und zukünftige Therapie

Einige CGD-Patienten mit vermutlich günstigen Varianten von sogenannten modifizierenden Genen führen mit den genannten konservativen Maßnahmen im ca. dritten Lebensjahrzehnt ein recht normales Leben mit guter Lebensqualität und nur geringen Einschränkungen. Dennoch bleiben die Ergebnisse bei nicht wenigen Patienten langfristig unbefriedigend: Viele erreichen zwar das Erwachsenenalter, aber mit erheblicher Morbidität und Einschränkung ihrer Lebensqualität. Somit besteht dringender Bedarf für eine kausal orientierte Behandlung, die den mikrobiziden oxidativen Stoffwechsel der Granulozyten normalisiert. Möglicherweise kann die Gentherapie an somatischen Stammzellen [10] zu einer weiteren kausalen Therapie entwickelt werden. Erste klinische Erfahrungen lassen diese Hoffnung zu.

Literatur

- [1] Berendes H., R.A. Bridges, R.A. Good: A fatal granulomatous disease of childhood. The clinical study of a new syndrome. *Min. Med.* 40, 309-312 (1957).
- [2] Gallin J.I., D.W. Alling, H.L. Malech, R. Wesley, D. Koziol, B. Marciano, E.M. Eisenstein, M.L. Turner, E.S. DeCarlo, J.M. Starling, S.M. Holland: Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 348, 2416-2422 (2003).
- [3] Goldblatt D.: Current treatment options for CGD. *Exp. Opin. Pharmacother.* 3, 857-863 (2002).
- [4] Hirschberg C.B.: Golgi nucleotide sugar transport and leukocyte adhesion deficiency II. *J. Clin. Invest.* 108, 3-6 (2001).
- [5] International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group: A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. *N. Engl. J. Med.* 324, 509-516 (1991).
- [6] Kamani N.R., A.J. Infante: Chronic granulomatous disease and other disorders of neutrophil function. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 19, 141-156 (2002).
- [7] Lekstrom-Himes J.A., J.I. Gallin: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N. Engl. J. Med.* 343, 1703-1714 (2000).
- [8] Liese J.G., V. Jendrossek, A. Jansson, T. Petropoulou, S. Kloos, M. Gahr, B.H. Belohradsky: Chronic granulomatous disease in adults. *Lancet* 346, 220-223 (1995).
- [9] Lubke T., T. Marquardt, A. Etzioni, E. Hartmann, K. von Figura, C. Korner: Complementation cloning identifies CDG-IIc, a new type of congenital disorders of glycosylation, as a GDP-fucose transporter deficiency. *Nat. Genet.* 28, 73-76 (2001).
- [10] Malech H.L., T.R. Bauer, D.D. Hickstein: Prospects for gene therapy of neutrophil defects. *Semin. Hematol.* 34, 355-361 (1997).
- [11] Roos D., J.T. Curmutte: Chronic granulomatous disease. In: Ochs H.D., C.I.E. Smith, J.M. Puck: *Primary Immunodeficiency Diseases*. Oxford University Press, New York 1999, 353-374.
- [12] Rosen F.S., M. Eibl, C. Roifman et al.: Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin. Exp. Immunol.* 132, 9-15 (2003).
- [13] Segal B.H., M. Holland: Primary phagocytic disorders of childhood. *Pediatr. Clin. North Am.* 47, 1311-1338 (2000).
- [14] Segal B.H., T.L. Leto, J.I. Gallin, H.L. Malech, S.M. Holland: Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 79, 170-200 (2000).
- [15] Seger R.A., T. Gungor, B.H. Belohradsky et al.: Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience 1985-2000. *Blood* 100, 4344-4350 (2002).
- [16] Wahn V., R. Seger: Septische Granulomatose. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 146, 995-1004 (1998).

Prof. Dr. med. V. Wahn
Klinikum Uckermark
Klinik und Brandenburgisches Allergie-
und Asthmazentrum für Kinder und Jugendliche
Auguststraße 23
D-16303 Schwedt/Oder
e-mail: v.wahn@klinikum-uckermark.de