Die internationale Organisation, die daran arbeitet, die Lebensqualität von Menschen mit primären Immundefekten zu verbessern.

info@ipopi.org www.ipopi.org

IPOPI is a Charity registered in the UK, registration number 1058005

IMMUNE DEFICIENCY FOUNDATION

Copyright© 2007 by Immune Deficiency Foundation, USA.
Das Patienten-und Familienhandbuch, aus dem dieses Informationsmaterial mit Genehmigung entnommen ist, wurde von der Immune Deficiency Foundation (IDF) zusammengestellt und von der Baxter Healthcare Corporation unterstützt.

Tipolitografia ARONA www.tipolito-ala.it

IPOPI

INTERNATIONAL PATIENT ORGANISATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Der Schwere Kombinierte Immundefekt

Biotherapies for Life™ CSL Behring

Diese Veröffentlichung wurde durch einen großzügigen Bildungszuschuss der CSL Behring AG ermöglicht

DER SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKT

Diese Broschüre wurde für Patienten und ihre Familie verfasst und ist nicht als Ersatz für eine Beratung durch einen klinischen Immunologen zu betrachten.

Der Schwere Kombinierte Immundefekt

Auch zur Verfügung:

AGAMMAGLOBULINÄMIE

DAS VARIABLE IMMUNDEFEKT-SYNDROM

DIE CHRONISCHE GRANULOMATOSE

DAS HYPER-IgM-SYNDROM

DAS WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM

Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)
www.tipolito-ala.it

DER SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKT

Der schwere kombinierte Immundefekt (SCID) ist ein seltener primärer Immundefekt, die sich durch ein fehlende T- und B-Lymphozytenfunktion kennzeichnet. Es gibt eine Reihe von genetischen Defekten, die Ursache eines schweren kombinierten Immundefekts sein können. Diese Defekte bewirken eine extreme Anfälligkeit für sehr schwere Infektionen. Der schwere kombinierte Immundefekt gilt im Allgemeinen als der schwerste primäre Immundefekt. Glücklicherweise gibt es wirksame Behandlungen wie Knochenmarktransplantationen, durch die diese Krankheit geheilt werden kann. In Zukunft soll auch die Gentherapie zum Einsatz kommen.

DEFINITION

Der schwere kombinierte Immundefekt (SCID, "skid" ausgesprochen) ist ein seltenes, tödliches Syndrom unterschiedlicher genetischer Ursachen. Er ist durch ein kombiniertes Fehlen der T- und B-Lymphozytenfunkton (und in vielen Fällen auch der Funktion der natürlichen Killerzellen, auch NK-Lymphozyten genannt) gekennzeichnet. Diese Defekte bewirken eine extreme Anfälligkeit für schwere Infektionen. Derzeit sind zwölf genetische Ursachen für SCID bekannt. Obwohl diese im Hinblick auf den jeweiligen Defekt, der die Immundefizienz verursacht, die Ergebnisse ihrer Untersuchung im Labor sowie ihre Vererbungsmuster unterschiedlich sind, liegen in allen Fällen schwere Defekte bei der T- und B-Zellfunktion vor.

Defekt in der gemeinsamen Gamma-Kette (Common Gamma chain) der 6 verschiedenen Cytokine-Rezeptoren

Die häufigste Form des SCID, von der fast 45% aller Fälle betroffen sind, ist auf eine Mutation in einem auf dem X-Chromosom liegenden Gen zurückzuführen, das eine vom T-Zell-Wachstumsfaktorrezeptor und anderen Wachstumsfaktorrezeptoren gemeinsam genutzte Komponente (oder Kette) verschlüsselt. Diese Komponente nennt sich cγ , eine Kurzform für "gamma chain" (Gamma-Kette). Durch Mutationen in diesem Gen ist die Anzahl an T- und NK-Lymphozyten sehr gering, während die Zahl der B-Lymphozyten

hoch ist (als "T-, B+, NK-Phänotyp" bezeichnet). Trotz der hohen Mengen an B-Lymphozyten findet keine B-Lymphozytenfunktion statt, da die T-Zellen den B-Zellen nicht dabei "helfen" können, normal zu funktionieren. Der Defekt wird durch X-chromosomal-rezessive Vererbung weitergegeben. Diese Art des SCID tritt nur beim männlichen Geschlecht auf, das weibliche Geschlecht kann aber Träger des Gens sein, und die Vererbungswahrscheinlichkeit beträgt bei jedem Sohn 1:2 (50%).

Adenosindeaminase-Defekt

Eine weitere Art des SCID ist durch Mutationen in einem Gen bedingt, das ein Enzym, die Adenosindeaminase (ADA), verschlüsselt. Die ADA spielt eine wesentliche Rolle bei der Stoffwechselfunktion zahlreicher Körperzellen, vor allem aber T-Zellen. Fehlt dieses Enzym, sammeln sich toxische Stoffwechselnebenprodukte in den Lymphozyten, die ein Absterben der Zellen bewirken. Der ADA-Defekt ist für 15% der Fälle verantwortlich und somit zweithäufigste Ursache des SCID. Von allen Patienten mit dieser Art des SCID weisen Babys die geringste Gesamtzahl an Lymphozyten auf, und sowohl T-, B- als auch NK-Lymphozyten sind nur in sehr geringen Mengen vorhanden. Sie wird durch autosomal-rezessive Vererbung weitergegeben und sowohl Jungen als auch Mädchen können von diesem Immundefekt betroffen sein.

Defekt der Alpha-Kette des IL-7-Rezeptors

Eine andere Form von SCID wiederum ist auf Mutationen in einem Gen auf dem Chromosom 5 zurückzuführen, das eine andere Wachstumsfaktorrezeptor-Komponente verschlüsselt: die Alpha-Kette des IL-7-Rezeptors (IL-7Rα). (IL = Interleukin) Zählungen der T-, B- und NK-Zellen bei Kleinkindern mit dieser Art von Defekt ergeben, dass diese über B- und NK-Zellen verfügen, nicht aber über T-Zellen. Die B-Zellen funktionieren aber aufgrund des Mangels an T-Zellen nicht. Der IL-7Rα-Defekt ist für 11% der Fälle verantwortlich und somit die dritthäufigste Ursache von SCID. Er wird durch autosomal-rezessive Vererbung weitergegeben. Von diesem Immundefekt können sowohl Jungen als auch Mädchen betroffen sein.

Defekt der Janus-Kinase 3

SCID kann aber auch durch eine Mutation in einem auf dem Chromosom 19 liegenden Gen verursacht werden, das ein in den Lymphozyten vorhandenes Enzym, die Janus-Kinase 3 (JAK3), verschlüsselt. Dieses Enzym ist für ein Funktionieren der vorhin erwähnten cγ erforderlich. Zählungen der T-, B- und NK-Lymphozyten bei Kleinkindern mit dieser Art von Defekt ergeben ein ähnliches Muster wie jenes beim X-chromosomalen SCID, d.h. diese Patienten sind T-, B+, NK-. Da diese Art des SCID durch autosomal-rezessive Vererbung weitergegeben wird, können sowohl Jungen als auch Mädchen davon betroffen sein. Weniger als 10% der SCID-Fälle sind jedoch auf einen JAK3-Defekt zurückzuführen.

Defekte der CD3-Ketten

Drei weitere Formen des SCID sind auf Mutationen in den Genen zurückzuführen, die drei der einzelnen Proteinketten verschlüsseln. Diese bilden eine andere Komponente des T-Zellrezeptor-Komplexes, das CD3. Diese Genmutationen, die den SCID verursachen, führen zu Defekten in der Kette CD3δ, ε oder ζ (delta, epsilon oder zeta). Auch diese Defekte werden durch autosomal-rezessive Vererbung weitergegeben.

Defekt des CD45

Darüber hinaus kann ein SCID durch Mutationen in jenem Gen bedingt sein, das das CD45 verschlüsselt, ein Protein, das sich auf der Oberfläche aller weißen Blutzellen befindet und für die T-Zellfunktion erforderlich ist. Dieser Defekt wird ebenfalls durch autosomal-rezessive Vererbung weitergegeben.

Weitere Ursachen eines SCID

Vier weitere Arten des SCID, deren molekulare Ursache bekannt ist, werden durch Mutationen in den Genen verursacht, die Proteine verschlüsseln, die für die Entwicklung der für die Immunerkennung zuständigen Rezeptoren auf den T- und B-Lymphozyten erforderlich sind. Dazu zählen: Defekte der rekombinationsaktivierenden Gene 1 und 2 (RAG1 und RAG2) (in manchen Fällen auch als Ommen-Syndrom bezeichnet), Artemis-Defekte und Ligase IV-Defekte. Kleinkinder mit dieser Art des SCID besitzen keine T- und B-

Lymphozyten, aber NK-Lymphozyten, d.h. sie weisen einen T-B-NK+-Phänotyp auf. Alle diese Defekte werden durch autosomal-rezessive Vererbung weitergegeben.

Mit großer Wahrscheinlichkeit gibt es jedoch noch weitere SCID verursachende Mutationen, die bislang noch nicht identifiziert wurden.

Weniger schwere kombinierte Immundefekte

Es gibt eine andere Gruppe von genetisch bedingten Störungen des Immunsystems, die zu kombinierten Immundefekten führen. Diese Defekte rufen zu geringe klinische Auswirkungen hervor, um als ***schwere*** kombinierte Immundefekte bezeichnet werden zu können. Im Folgenden sind zahlreiche dieser Störungen aufgeführt, es gibt jedoch möglicherweise noch weitere Syndrome, die in die Kategorie der kombinierten Immundefekte (CID) eingereiht werden können, hier aber nicht angeführt sind. Zu diesen Störungen gehört das Bare Lymphocyte Syndrome (Defekt der MHC-Klasse II), der Purin-Nukleosid-Phosphorylase (PNP)-Defekt, der ZAP70-Defekt, der CD25-Defekt, Knorpel-Haar-Hypoplasie und ein Defekt der MHC-Klasse I.

KLINISCHES BILD

Das häufigste Symptom bei Kindern mit SCID ist eine sehr hohe Anzahl an Infektionen. Diese Infektionen laufen aber anders ab als Infektionen bei gesunden Kindern, etwa häufige Erkältungen. Bei einem Kind mit SCID können die Infektionen wesentlich schwerere Ausmaße annehmen und sogar lebensbedrohlich werden: Sie können sich in Lungenentzündung, Gehirnhautentzündung oder Infektionen des Blutstroms manifestieren. Durch die breite Verwendung von Antibiotika, auch bei minimalen Infektionen, hat sich das typische Krankheitsbild des SCID verändert. Somit muss bei der Untersuchung des Kleinkinds bereits ein Verdacht auf diese Erkrankung vorliegen, damit diese identifiziert werden kann.

Infektionen bei Kindern mit SCID können durch Organismen hervorgerufen werden, die auch bei gesunden Kindern eine Infektion hervorrufen, aber auch durch Organismen oder Impfungen, die für Kinder mit einem funktionierenden

Immunsystem in der Regel ungefährlich sind. Zu den gefährlichsten dieser Krankheitserreger zählt der Organismus Pneumocystis jiroveci. Dieser kann eine Lungenentzündung (PCP) verursachen, die innerhalb kurzer Zeit zum Tod führt, sofern sie nicht frühzeitig diagnostiziert und behandelt wird. Ein weiterer hochgefährlicher Organismus ist das Windpocken-Virus (Varicella). Obwohl Windpocken von Kindern mit normal funktionierendem Immunsystem als lästig empfunden werden und großes Unbehagen verursachen, beschränkt sich diese Erkrankung üblicherweise auf Haut und Schleimhaut und heilt innerhalb von wenigen Tagen ab. Bei einem Kleinkind mit SCID jedoch kann sie tödlich ausgehen, da sie nicht ausheilt und sich die Infektion in weiterer Folge auf Lunge, Leber und Gehirn ausdehnen kann. Das Cytomegalovirus (CMV), das fast alle von uns in ihren Speicheldrüsen tragen, kann bei Kindern mit SCID eine tödliche Lungenentzündung bewirken. Andere für Kleinkinder mit SCID gefährliche Viren sind das Gesichtsherpesvirus (Herpes simplex), das Adenovirus, das Parainfluenza 3-Virus, das Epstein-Barr-Virus (EBV oder infektiöses Mononukleose-Virus), das Polio-Virus, das Masernvirus (Rubeola) sowie das Rotavirus.

Da es sich bei dem Impfstoff, den Kinder gegen Windpocken, Masern und Rotaviren erhalten, um Lebendviren handelt, kann dieser bei Kindern mit SCID Infektionen verursachen. Wenn bekannt ist, dass jemand in der Verwandtschaft an SCID erkrankt war oder ist, sollten diese Impfungen nicht an weitere Babys, die in diese Familie geboren werden, verabreicht werden, bis SCID bei diesen ausgeschlossen wurde.

Pilzinfektionen (Hefepilz) können mitunter schwer zu behandeln sein. So kommen beispielsweise Candida-Pilzinfektionen im Mund (Soor) bei den meisten Babys sehr häufig vor, heilen aber in der Regel spontan oder durch einfache orale Medikation ab. Bei einem Kind mit SCID hingegen hält Mundsoor für gewöhnlich trotz Verabreichung von Medikamenten an; in manchen Fällen verbessern sich die Symptome, er heilt aber nicht vollständig ab oder tritt erneut auf, sobald die medikamentöse Behandlung abgesetzt wird. Auch der Windelbereich kann davon betroffen sein. Gelegentlich kann es bei SCID-Kindern zu einer Candida-Lungenentzündung, Abszessen, Speiseröhreninfektion oder sogar zu Gehirnhautentzündung kommen.

Gedeihstörungen durch anhaltenden Durchfall stellen ein häufiges Problem bei Kindern mit SCID dar. Die Folge kann erheblicher Gewichtsverlust und Unterernährung sein. Auslöser des Durchfalls können dieselben Bakterien, Viren oder Parasiten sein, die auch gesunde Kinder befallen. Liegt aber eine SCID vor, lässt sich der Körper nur sehr schwer von diesen Organismen befreien, wenn sie sich einmal eingenistet haben.

Bei Kindern mit SCID kann auch die Haut befallen sein. So kann diese chronisch mit einer Pilzart (Candida) infiziert sein, die den Mund befällt und Soor verursacht. Auch Exantheme können bei Kindern mit SCID auftreten. Diese werden irrtümlicherweise als Ekzeme diagnostiziert, sind aber in Wirklichkeit durch eine Reaktion der T-Zellen der Mutter (die bereits vor der Geburt in den Kreislauf des an SCID erkrankten Babys eingetreten sind) auf das Gewebe des Babys bedingt. Diese Reaktion wird als Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GVHD) bezeichnet.

DIAGNOSE

In der Regel entsteht der Verdacht auf die Erkrankung bei Kindern erst aufgrund des vorab beschriebenen klinischen Bildes. In einigen Fällen aber gab es in der Familie bereits ein Kind mit SCID, wodurch diese positive Familienanamnese zu einer Diagnose führt, bevor das Kind Symptome entwickelt. Eine der einfachsten Methoden, die Erkrankung zu diagnostizieren, besteht darin, die Lymphozyten im peripheren Blut des Kindes (oder im Nabelschnurblut) zu zählen. Dies erfolgt durch zwei Tests: ein vollständiges Blutbild und ein Hand-Differentialblutbild (oder auch die Zählung des prozentualen Anteils jeder einzelnen Art der weißen Blutzellen im Blut), auf Grundlage derer der Arzt die absolute Lymphozytenzahl (oder Gesamtzahl der Lymphozyten im Blut) berechnen kann. Für gewöhnlich gibt es während des ersten Lebensjahres im Blut eines gesunden Kindes mehr als 4000 Lymphozyten (pro Kubikmillimeter), 70% davon sind T-Zellen. Da SCID-Kinder keine T-Zellen besitzen, weisen sie eine erheblich geringere Lymphozytenzahl auf. Durchschnittlich beträgt diese Lymphozytenzahl bei allen Arten von SCID-Erkrankungen 1500 (pro Kubikmillimeter). Wird eine geringe Anzahl an Lymphozyten festgestellt, sollte dies durch Wiederholung des Tests bestätigt werden. Erweist sich die

Lymphozytenzahl erneut als gering, sollten unverzüglich Tests zur Zählung der T-Zellen und zur Messung der T-Zellen funktion durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen oder zu widerlegen.

Die verschiedenen Arten von Lymphozyten können durch spezielle Färbung identifiziert und in weiterer Folge gezählt werden. Auf diese Weise kann die Anzahl der Gesamtlymphozyten, der T-Helferzellen, der Killer-T-Zellen, der B-Lymphozyten und der NK-Lymphozyten gezählt werden. Da es auch andere Krankheiten gibt, die eine unterdurchschnittliche Anzahl der verschiedenen Lymphozytenarten bewirken können, ist die Testung der T-Zell-Funktion am wichtigsten. Am aussagekräftigsten ist jener Test zur Untersuchung der T-Lymphozyten, bei dem die Lymphozyten aus dem Blut in Kulturröhrchen mit verschiedenen Stimulanzien behandelt und anschließend für mehrere Tage inkubiert werden. Normale T-Lymphozyten reagieren mit Zellteilung auf diese Stimulanzien. Lymphozyten von SCID-Patienten hingegen reagieren üblicherweise nicht auf diese Stimulierungen.

Der Immunglobulinspiegel ist bei SCID-Patienten in der Regel sehr niedrig. Meistens (aber nicht immer) sind alle Immunglobulinkategorien (d.h. IgG, IgA, IgM und IgE) in unzureichenden Mengen vorhanden. Da das IgG der Mutter über die Plazenta in das Blut des Babys gelangt, ist es bei Neugeborenen und Kleinkindern in normalen Mengen vorhanden. Somit kann es sein, dass der Immunglobulinmangel mehrere Monate lang nicht erkannt wird und sich erst zeigt, nachdem das von der Mutter übertragene IgG im Zuge des Stoffwechsels abgebaut wurde.

Die Diagnose von SCID kann auch in utero (vor Geburt des Babys) erfolgen, falls es in der Familie bereits ein an SCID erkranktes Kleinkind gab und der molekulare Defekt identifiziert wurde. Wurde bei jenem Kind, das bereits von SCID betroffen war, eine Mutationsanalyse durchgeführt, kann für den Konzeptus (Embryo oder Fötus mit umliegendem Gewebe) eine Diagnose gestellt werden. Dazu kann an Zellen, die im Rahmen einer Chorionzottenbiopsie (CVS) oder einer Fruchtwasserpunktion - durch Entnahme einer geringen Menge Flüssigkeit (die Zellen des Fötus enthält) aus der Gebärmutterhöhle - gewonnen wurden, ein Molekulartest vorgenommen werden. Auch wenn der

molekulare Defekt in der Familie nicht vollständig definiert werden konnte, können einige Defekte mithilfe spezieller Tests ausgeschlossen werden. So kann beispielsweise ein Adenosin-Desaminase-Defekt durch Enzymanalysen der vorhin erwähnten Zellen aus dem Chorion oder dem Amnion in Betracht gezogen oder ausgeschlossen werden. Wenn Informationen darüber vorliegen, dass die betreffende Form des SCID durch X-chromosomal-rezessive Vererbung weitergegeben wird und der Konzeptus weiblich ist, kann das Baby nicht daran erkrankt sein.

In den meisten Fällen, falls bei Erkrankung des Fötus kein Schwangerschaftsabbruch in Betracht kommt, sollte die Diagnose am besten bei der Geburt anhand der Lymphozyten im Nabelschnurblut erfolgen, da die vorhin genannten Methoden oder eine In-utero-Blutentnahme zur Untersuchung der Lymphozyten ein gewisses Risiko für den Fötus darstellen. Eine frühzeitige Diagnose, d.h. noch bevor das Kleinkind eine Infektion entwickeln konnte, ist äußerst wertvoll, da die Erfolgsrate bei Knochenmarktransplantationen, die in den ersten 3 Lebensmonaten durchgeführt werden, 96% beträgt.

Eine Untersuchung aller Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt, um zu bestimmen, ob ein SCID vorliegt, ist dank den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen technisch machbar.

VERERBUNG

Alle Arten von SCID sind vermutlich auf genetische Defekte zurückzuführen. Diese Defekte können von den Eltern vererbt oder auch durch Mutationen verursacht sein, die im betroffenen Kleinkind neu entstanden sind. Wie bereits angemerkt, kann der Defekt entweder als X-chromosomaler (geschlechtsgebundener) Defekt vererbt werden, bei dem das Gen von der Mutter geerbt wurde, oder als eine der zahlreichen Arten von autosomal-rezessiven Defekten, bei dem beide Eltern ein defektes Gen in sich tragen. Die Eltern sollten eine genetische Beratung aufsuchen, um sich der Risiken bei künftigen Schwangerschaften bewusst zu sein.

Wichtig ist es, zu betonen, dass es keine richtige oder falsche Entscheidung

in Bezug auf künftige Schwangerschaften gibt. Die Entscheidung muss unter Berücksichtigung spezieller Faktoren in Bezug auf die Familienstruktur, der Grundhaltung der Eltern, ihrer religiösen Überzeugungen und Herkunft sowie dessen, wie sich die Krankheit ihrer Ansicht nach auf ihr Leben und das Leben aller Familienmitglieder auswirkt, erfolgen. Es gibt unzählige Faktoren, die von Familie zu Familie unterschiedlich sein können.

ALLGEMEINE BEHANDLUNG

Kleinkinder mit dieser lebensbedrohlichen Erkrankung benötigen die volle Unterstützung und Zuwendung ihrer Eltern. Es kann sein, dass diese wiederholte Krankenhausaufenthalte in Kauf nehmen müssen, die wiederum durch mühsame Behandlungen geprägt sein können. Die Eltern müssen alle ihre inneren Ressourcen aufwenden können, um Sorge und seelische Belastung, die mit dieser tragischen Erkrankung einhergehen, bewältigen zu können. Sie müssen klar definierte und nützliche Mechanismen im Umgang damit entwickeln und sollten zudem Selbsthilfegruppen besuchen. Der erforderliche Zeit- und Kraftaufwand von Eltern, die ein Kind mit SCID pflegen, kann überaus groß sein. Gibt es Geschwister, müssen sich die Eltern bewusst sein, dass auch diese ihre Liebe und Zuwendung benötigen. Darüber hinaus müssen die Eltern auch Kraft für die Erhaltung ihrer eigenen Beziehung aufwenden. Wenn durch die Krankheit des Kindes und ihre Behandlung das Familiengefüge zerstört wird, ist eine erfolgreiche Therapie des Patienten nur ein halber Sieg.

Das an SCID erkrankte Kind muss von Kindern außerhalb der Familie ferngehalten werden, insbesondere von jungen Kindern. Besuchen Geschwister des Patienten eine Kindertagesstätte, einen Kindergarten oder eine Grundschule, stellt die Möglichkeit, dass das Windpockenvirus zu Hause eingeschleppt wird, die größte Gefahr dar. Glücklicherweise wird diese Bedrohung durch die breite Anwendung der Windpocken-Impfung (Varivax) verringert. Dennoch aber müssen die Eltern die Schulleiter über diese Gefahr informieren, um benachrichtigt zu werden, wenn Schüler an Windpocken erkrankt sind. Sind die Geschwister geimpft oder hatten sie bereits Windpocken, besteht keine Gefahr. Wenn sie dem Virus aber direkt ausgesetzt sind, gleichzeitig aber nicht geimpft und noch nicht an Windpocken erkrankt sind, sollten sie während der

Inkubationszeit (11 bis 21 Tage) in einem anderen Haus untergebracht werden. Enger Kontakt eines Geschwisterkindes mit dem Virus bedeutet beispielsweise, dass es mit einem Kind am selben Schultisch sitzt oder spielt, das innerhalb von 72 Stunden nach diesem Kontakt einen Windpockenausschlag entwickelt. Wenn das Geschwisterkind zuhause den Bläschenausschlag entwickelt und der Patient somit dem Virus ausgesetzt ist, sollte dieser sofort eine Behandlung mit Varizellen-Zoster-Immunglobulin (VZIG) oder eine Immunglobulintherapie erhalten. Lässt sich dadurch das Auftreten des Ausschlags bei dem an SCID erkrankten Kind nicht verhindern, sollte 5-7 Tage im Krankenhaus intravenöses Acyclovir verabreicht werden. Bei Kindern, die eine Polio-Lebendimpfung erhalten haben, kann es vorkommen, dass sie das Lebendvirus ausscheiden, wodurch sich eine Gefährdung des SCID-Patienten ergeben kann. Somit sollten Kinder, die mit dem Patienten in Kontakt sind (beispielsweise Geschwister), den Polio-Totimpfstoff erhalten.

In der Regel sollte ein Kind mit SCID öffentliche Orte meiden (Kindertagesstätte, Kinderkrippe, Arztpraxen usw.), da sie dort mit anderen Kleinkindern in Kontakt kommen könnten, die infektiöse Krankheitserreger in sich tragen. Auch der Kontakt mit Verwandten, insbesondere mit Kleinkindern, sollte begrenzt werden. Zu Hause kann auf komplizierte Abschirmungsmethoden oder das Tragen von Schutzmasken durch die Eltern verzichtet werden. Wichtig ist jedoch regelmäßiges Händewaschen.

Obwohl keine speziellen Diäten hilfreich sind, spielt die Ernährung eine wesentliche Rolle. In manchen Fällen kann ein Kind mit SCID Nahrung nicht normal aufnehmen, was wiederum zu Mangelernährung führen kann. Somit kann es sein, dass das Kind dauerhaft intravenös ernährt werden muss, um eine angemessene Ernährung zu gewährleisten. Kranke Kinder haben in der Regel einen geringen Appetit, so dass eine gesunde Ernährung auf normale Weise unmöglich sein kann.

Häufig kam es früher zu Todesfällen infolge einer Infektion mit Pneumocystis jiroveci, eines verbreiteten Organismus, der bei gesunden Menschen keine Infektion verursacht, aber bei SCID-Patienten eine Lungenentzündung hervorruft. Durch eine vorbeugende Behandlung mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol kann

eine durch diesen Organismus verursachte Lungenentzündung verhindert werden. Diese vorbeugende Behandlung sollten alle Kindern mit SCID erhalten, bis ihr T-Zell-Defekt korrigiert wurde.

IMPFUNGEN MIT LEBENDVIREN UND TRANSFUSIONEN MIT UNBESTRAHLTEM BLUT ODER UNBESTRAHLTEN BLUTPLÄTTCHEN SIND GEFÄHRLICH.

Wenn Ihr Arzt vermutet, dass Ihr Kind an einem schweren Immundefekt leidet, sollten Sie die Verabreichung einer Impfung gegen Rotaviren, Windpocken, Mumps, Masern, eine Polio-Impfung mit Lebendvirus oder eine BCG-Impfung unbedingt vermeiden, bis sein Immunzustand beurteilt wurde. Wie bereits vorhin erwähnt, sollten die Geschwister des Patienten keine Polio-Impfung mit Lebendvirus oder die neue Rotavirus-Impfung erhalten. Werden einem Geschwisterkind des Patienten die anderen Lebendvirus-Impfungen verabreicht, besteht kaum Gefahr, dass die Viren vom Geschwisterkind ausgeschieden oder auf den Patienten übertragen werden. Eine Ausnahme könnte jedoch die Windpocken-Impfung darstellen, wenn das Geschwisterkind einen Bläschenausschlag entwickelt.

Ist bei Ihrem an SCID erkrankten Kleinkind eine Blut- oder Plättchentransfusion erforderlich, sollten das übertragene Blut bzw. die Blutplättchen grundsätzlich bestrahlt sein (CMV-negativ, leukozytenarm). Diese Vorsichtsmaßnahme ist notwendig, um eine tödliche GVHD, verursacht durch die T-Zellen in den Blutprodukten, oder eine Infektion mit CMV zu verhindern.

SPEZIELLE BEHANDLUNG

Eine Immunglobulintherapie (IVIG) sollten jene Kleinkinder mit SCID erhalten, die bereits älter als 3 Monate und/oder bereits an Infektionen erkrankt sind. Obwohl die Immunglobulintherapie die Funktion der defekten T-Zellen nicht wiederherstellen kann, ist sie dennoch von Nutzen, da dabei die aufgrund des B-Zell-Defekts fehlenden Antikörper ersetzt werden.

Bei Patienten mit SCID aufgrund eines ADA-Defekts konnten durch eine

Ersatztherapie mit einer veränderten Form des Enzyms (von einer Kuh, PEG-ADA genannt) Erfolge erzielt werden. Die Immunrekonstitution mit PEG-ADA führt jedoch nicht zur vollständigen Heilung und erfordert lebenslänglich 2 subkutane Injektionen pro Woche. Von einer Behandlung mit PEG-ADA ist abzuraten, wenn der Patient ein Geschwisterkind mit HLA-identischem Knochenmark besitzt, das sich somit als Spender eignet.

Die erfolgreichste Behandlung bei SCID ist die Immunrekonstitution durch Knochenmarktransplantation. Eine Knochenmarktransplantation bei SCID ist vorzugsweise in einer medizinischen Einrichtung durchzuführen, die Erfahrung mit SCID-Patienten und der optimalen Behandlungsform hat, und wo die Transplantation durch pädiatrische Immunologen überwacht wird. Bei dieser Operation erhält der Patient mit Immundefizienz Zellen aus dem Knochenmark eines gesunden Spenders. Dadurch werden die defekten Lymphozyten im Immunsystem des Patienten durch die funktionsfähigen Zellen aus dem Immunsystem des Spenders ersetzt. Ziel einer Transplantation bei SCID ist es, den Immundefekt zu korrigieren. Anders als bei einer Transplantation bei Krebspatienten, die zur Vernichtung der Krebszellen führen soll, und die an den massiven Einsatz von Immunsuppressiva gebunden ist.

Der ideale Spender für ein an SCID erkranktes Baby ist ein vollständig HLA-identisches, gesundes Geschwisterkind. Für jene Patienten, die diese Möglichkeit nicht haben, wurden im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte Methoden entwickelt, die durch Transplantation eines halbidentischen Knochenmarks (beispielsweise jenes der Mutter oder des Vaters) ein gutes Ergebnis ermöglichen. Für gewöhnlich ist vor der Transplantation keine Chemotherapie erforderlich. In den vergangenen 30 Jahren wurden bei Kleinkindern mit SCID bereits mehrere hundert Knochenmarktransplantationen mit einer Gesamt-Überlebensrate von 60-70% durchgeführt. Der Erfolg eines solchen Eingriffs ist jedoch größer, wenn der Spender ein Geschwisterkind mit identischem Knochenmark ist (Erfolgsrate von >85%), und wenn die Transplantation kurz nach der Geburt oder in einem Alter von weniger als 3 ½ Monaten durchgeführt werden kann (sogar bei halbidentischem Knochenmark liegt die Überlebensrate bei >96%). Auch die Transplantation von HLA-identischem Knochenmark oder Nabelschnurblut einer nicht verwandten

Person hat sich als zur Behandlung von SCID geeignet erwiesen.

Die In-utero-Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark scheint gegenüber einer sofort nach der Geburt durchgeführten Transplantation keine Vorteile zu bieten. Darüber hinaus würde die Mutter wahrscheinlich nicht in der Lage sein, als Spender zu dienen, da die Anästhesie für den Fötus gefährlich sein könnte. Hinzu kommt, dass diese Operation sowohl für die Mutter als auch für den Fötus ein gewisses Risiko birgt und dass es unmöglich wäre, eine GVHD zu erkennen.

Zu guter Letzt gibt es noch eine weitere, im Verlauf der letzten zwanzig Jahre erforschte Behandlungsmethode, nämlich die Gentherapie. Sowohl bei SCID-Patienten mit X-chromosomalen Defekten als auch bei ADA-Defekten konnten mit der Gentherapie Erfolge erzielt werden. Derzeit werden in diesem Bereich aber noch Forschungen durchgeführt, um eine sicherere Behandlung zu ermöglichen. Eine Gentherapie kann nur durchgeführt werden, wenn bekannt ist, welches Gen defekt ist. Aus diesem Grund ist die Molekulardiagnose von wesentlicher Bedeutung.

AUSSICHTEN

Der schwere kombinierte Immundefekt wird im Allgemeinen als der schwerste primäre Immundefekt betrachtet. Ohne erfolgreiche Knochenmarktransplantation oder Gentherapie ist der Patient ständig der Gefahr einer schweren oder tödlichen Infektion ausgesetzt. Wird eine Knochenmarktransplantation erfolgreich durchgeführt, wird das defekte Immunsystem des Patienten durch ein normal funktionierendes Immunsystem ersetzt und somit die T-Lymphozytenfunktion wiederhergestellt. Die erste Knochenmarktransplantation bei einem SCID-Patienten wurde 1968 durchgeführt. Dieser Patient ist heute noch am Leben und noch dazu wohlauf!

NOTIZEN