



kinderblutkrankheiten.de

Informationsportal zu Blut- und Gerinnungserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

www.kinderblutkrankheiten.de

Autoimmunneutropenie

Copyright © 2024 www.kinderblutkrankheiten.de

Autor: S. Mellor-Heineke, C. Zeidler, erstellt am 16.12.2024, Redaktion: Ingrid Grüneberg, Freigabe: Prof. Dr. med. U. Creutzig, zuletzt bearbeitet: 08.01.2025

Mit Unterstützung von



An der





Inhaltsverzeichnis

1. Krankheitsbild: Was ist eine Autoimmunneutropenie?	4
2. Häufigkeit: Wie oft kommt eine Autoimmunneutropenie vor?	5
3. Ursachen: Wie entsteht eine primäre Autoimmunneutropenie?	6
4. Krankheitszeichen: Welche gesundheitlichen Probleme haben Patienten mit einer primären Autoimmunneutropenie?	7
5. Diagnose: Wie wird die primäre Autoimmunneutropenie festgestellt?	8
5.1. Differenzialblutbild	8
5.2. Nachweis anti-granulozytärer Antikörper	8
5.3. Knochenmarkpunktion	9
6. Behandlung: Wie wird die primäre Autoimmunneutropenie behandelt?	10
6.1. Allgemeine Informationen zu den Behandlungsstrategien	10
7. Prognose	11
Literaturverzeichnis	12
Glossar	13

Autoimmunneutropenien

Neutrophile *Granulozyten* (kurz Neutrophile) sind eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten). Sie sind ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems und spielen in der Abwehr bakterieller Erreger eine entscheidende Rolle. Sind die Neutrophilen vermindert, spricht man von einer Neutropenie. Die Neutropenie kann unterschiedliche Schweregrade haben: mild, moderat oder schwer. Die Ursache der Neutropenie kann erworben oder angeboren sein, wobei die Immunneutropenien zu den erworbenen Neutropenien gehören.

Die **primäre Autoimmunneutropenie (AIN)** ist die häufigste Ursache einer erworbenen Neutropenie im Kindesalter. Sie wird durch die Bildung bestimmter *Antikörper* verursacht. Die anderen Blutzellen (rote Blutkörperchen und Blutplättchen) sind in der Regel nicht vermindert. Im Gegensatz zu den angeborenen Neutropenien treten bei der AIN trotz niedriger Neutrophilenwerte selten schwere Infektionen auf.

Der folgende Informationstext richtet sich an Patienten mit Autoimmunneutropenien, deren Angehörige, Freunde, Lehrer und andere Bezugspersonen sowie an die interessierte Öffentlichkeit. Er soll dazu beitragen, eine solche Erkrankung frühzeitig zu erkennen und die Möglichkeiten ihrer Behandlung sowie die Probleme und besonderen Bedürfnisse der Patienten besser zu verstehen. Unsere Informationen ersetzen nicht die erforderlichen klärenden Gespräche mit den behandelnden Ärzten und weiteren Mitarbeitern des Behandlungsteams; sie können aber dabei behilflich sein, diese Gespräche vorzubereiten und besser zu verstehen.

Anmerkungen zum Text

Die in diesem Patiententext enthaltenen Informationen sind von den oben genannten Autoren erstellt worden. Diese Autoren sind Spezialisten für Blutkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen. Der Informationstext basiert auf den Erfahrungen der Spezialisten und auf der unten angegebenen Literatur. Der Text wurde durch die oben angegebenen Redakteure zuletzt im Dezember 2024 für dieses Informationsportal bearbeitet und zur Einstellung ins Internet für die Dauer von fünf Jahren freigegeben. Er soll spätestens nach Ablauf dieser Frist erneut überprüft und aktualisiert werden.

Bitte beachten Sie, dass es sich im Folgenden um allgemeine Informationen und Empfehlungen handelt, die – aus der komplexen Situation heraus – nicht notwendigerweise in ihrer Gesamtheit bei jedem Patienten zutreffen. Viele Therapieempfehlungen müssen im Einzelfall und im Team entschieden werden. Ihr Behandlungsteam wird Sie über die für Ihr Kind am ehesten in Frage kommenden Maßnahmen informieren.

1. Krankheitsbild: Was ist eine Autoimmunneutropenie?

Eine Autoimmunneutropenie ist eine seltene erworbene Erkrankung. Bei ihr sind die neutrophilen *Granulozyten* (kurz Neutrophilen), die eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen darstellen, vermindert. Die Neutropenie fällt häufig zufällig im Rahmen einer Routinediagnostik auf, ohne dass das Kind Entzündungssymptome oder Zeichen einer erhöhten Infektanfälligkeit zeigt. Man geht daher davon aus, dass die Dunkelziffer der Erkrankung weit höher liegt.

Die Diagnose wird oft zwischen dem Lebensalter von sechs Monaten und vier Jahren gestellt. Mädchen und Jungen sind gleich häufig betroffen.

Mit dem Nachweis von *Antikörpern* gegen Granulozyten (anti-Neutrophilen Antikörper) im Blut kann die Diagnose bestätigt werden.

Oft verläuft die Autoimmunneutropenie ohne Symptome. Bakterielle *Infektionen* wie Mittelohrentzündungen oder Hautabszesse, insbesondere im Windelbereich, können beobachtet werden. Schwere bakterielle Infektionen wie Lungenentzündungen, Blutvergiftungen (Sepsis) treten dagegen selten auf. Eine Therapie ist daher meist nicht erforderlich. Kommt es dennoch zu gehäuften bakteriellen Infektionen, reicht eine antibiotische *Prophylaxe* (vorsorgliche *Antibiotikagabe* ohne bestehende Entzündung) meist aus. Die Erkrankung ist selbstlimitierend, das heißt nach 2 bis 3 Jahren, spätestens in den ersten Schuljahren, verschwinden die Antikörper spontan und das Blutbild normalisiert sich. Einen Hinweis auf spätere Autoimmunerkrankungen im Erwachsenenalter finden sich aktuell nicht.

Eine Sonderform der Autoimmunneutropenie ist die Immunneutropenie bei Neugeborenen (neonatale Immunneutropenie). Hier kommt es durch die Übertragung mütterlicher Antikörper gegen die kindlichen Granulozyten zu einer Neutropenie des Neugeborenen.

Sekundäre Autoimmunneutropenien sind im Kindesalter selten. Sie treten meist im Rahmen weiterer Autoimmunerkrankungen auf.

Wichtig zu wissen: Eine Autoimmunneutropenie ist insgesamt selten, aber sie ist die häufigste Ursache einer erworbenen Neutropenie im Kindesalter. Im Gegensatz zu den angeborenen Neutropenien sind schwere bakterielle Infektionen selten.



2. Häufigkeit: Wie oft kommt eine Autoimmunneutropenie vor?

Die primäre Autoimmunneutropenie bei Kindern ist ein seltenes Krankheitsbild, genaue Zahlen zur Häufigkeit gibt es aufgrund einer hohen Dunkelziffer nicht. In der Literatur wird die Inzidenz im Kindesalter meist mit 1:100.000 angegeben. In Deutschland sind dem Register für schwere chronische Neutropenien (SCNIR Internationales Register für schwere chronische Neutropenien (severe-chronic-neutropenia.org) aktuell etwa 120 Patienten mit einer Autoimmunneutropenie bekannt. Auch hier liegen die tatsächlichen Zahlen vermutlich deutlich höher, da nicht alle Patienten gemeldet werden.



3. Ursachen: Wie entsteht eine primäre Autoimmunneutropenie?

Die Ursachen für eine primäre Autoimmunneutropenie sind nicht ganz eindeutig zu bestimmen. Vermutlich ausgelöst durch eine vorausgegangene *Virusinfektion*, kommt es zu einer Fehlsteuerung des noch jungen beziehungsweise unreifen Immunsystems. Fehlsteuerung bedeutet, dass die Neutrophilen nicht mehr als „eigen“, sondern als „fremd“ betrachtet werden. Folglich bildet das Immunsystem selbst *Antikörper* (sogenannte Autoantikörper) gegen die eigenen Neutrophilen beziehungsweise gegen die Neutrophilen-Oberflächenmerkmale. Das sind die *Antigene* (CD16b, CD11b/18, CD32, CD35, GP 70–95 etc.), die sich auf der Neutrophilenoberfläche befinden. Die häufigsten Autoantikörper richten sich gegen das Antigen NA1 (FcγRIIIb/CD16). Nach Bindung der Autoantikörper an diese Neutrophilen-Antigene kommt es zum Abbau der Neutrophilen. Dies führt zu einer verminderten Neutrophilenzahl im Blut und damit zu einer Neutropenie. Der Verdacht hingegen, dass der Erreger der Ringelröteln (Parvoviren) eine Autoimmunneutropenie auslösen könnte, hat sich nicht bestätigt.

Wichtig zu wissen: Eine Autoimmunneutropenie kann durch den Nachweis granulozytärer Antikörper im Blut bestätigt werden.

4. Krankheitszeichen: Welche gesundheitlichen Probleme haben Patienten mit einer primären Autoimmunneutropenie?

Die gesundheitlichen Probleme von Kindern und Jugendlichen mit einer primären Autoimmunneutropenie sind sehr unterschiedlich. Trotz stark verminderter Anzahl der neutrophilen *Granulozyten* (Neutrophilenzahlen) im Blut sind viele Kinder nahezu infekt- und beschwerdefrei. Hierbei liegt der Wert der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter $500/\mu\text{l}$ (Zellen pro Mikroliter), die einer schweren Neutropenie entsprechen würden.

Anders als bei Patienten mit einer angeborenen Neutropenie, gibt es **keinen direkten Zusammenhang** (Korrelation) zwischen dem Schweregrad der Neutropenie und der Schwere der Infektion. Oft werden trotz ausgeprägter Neutropenie im Blut nur leichte Infektionen wie Mittelohrentzündungen, kleine Hautabszesse oder die alterstypischen viralen Atemwegsinfektionen beobachtet. Schwere bakterielle Infektionen wie Lungenentzündungen, Hirnhautentzündungen oder gar eine Blutvergiftung (Sepsis) sind sehr selten.

Typischerweise kommt es während eines Infektes, häufig auch im Rahmen von Virusinfekten, zu einem Anstieg der neutrophilen Granulozyten im Blut. Nach Abklingen des Infektes fallen die neutrophilen Granulozyten wieder ab.

Gut zu wissen: Das Wachstum und Gedeihen der Kinder ist in der Regel nicht beeinträchtigt und die meisten Kinder sind nahezu beschwerdefrei.

5. Diagnose: Wie wird die primäre Autoimmunneutropenie festgestellt?

Die Diagnose einer primären Autoimmunneutropenie wird durch den Nachweis granulozytärer Antikörper im Blut bestätigt.

Zu den Untersuchungen gehören:

- *Differentialblutbild* (auch die Unterformen der weißen Blutkörperchen werden ausgezählt)
- *Blutuntersuchung* auf anti-granulozytäre *Antikörper*
- Gegebenenfalls *Knochenmarkpunktion*

5.1. Differenzialblutbild

Das Differenzialblutbild ist zur Beurteilung der Neutropenie erforderlich und hier insbesondere die Neutrophilenzahl.

Die absolute Neutrophilenzahl („absolute neutrophil count“, ANC) kann aus der Prozentzahl (stabkerniger plus segmentkerniger) neutrophiler Granulozyten \times der Leukozytenzahl im peripheren Blut berechnet werden.

Bei einer Autoimmunneutropenie können die Neutrophilenzahlen stark schwanken. Manchmal sind sogar keine Neutrophilen im Blutbild nachweisbar. Anders als bei Kindern mit einer schweren angeborenen Neutropenie, deren ANCs immer unter 500/ μ l liegen, können bei Kindern mit einer Autoimmunneutropenie die Neutrophilenzahlen durch Immunstimulation beispielsweise bei Infekten, nach Impfungen oder beim ‚Zahnen‘ zeitweise ansteigen.

Bis die Diagnose einer Autoimmunneutropenie gestellt ist, sollte das Differenzialblutbild engmaschig kontrolliert werden. Es gilt zu prüfen, ob die Neutropenie fortbesteht und weitere Zellreihen wie rote Blutzellen betroffen sind. Auch bei einer Infektion sollte ein Differentialblutbild bestimmt werden, um gegebenenfalls einen Anstieg der Granulozyten sehen zu können. Ist die Diagnose bestätigt, reicht es aus, das Differenzialblutbild einmal im Quartal zu kontrollieren, bis die Autoimmunneutropenie überwunden ist.

5.2. Nachweis anti-granulozytärer Antikörper

Die Autoimmunneutropenie wird durch den Nachweis anti-granulozytärer Antikörper im Blut bestätigt. Eine Kombination mehrerer immunologischer Testmethoden haben sich als Goldstandard bewährt: Dies sind der Granulozytenaggregationstest (GAT), der Granulozytenimmunfluoreszenztest (GIFT) und der MAIGA („monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigen“), ein glykoproteinspezifischer ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. So wird der Nachweistest bezeichnet, der auf der Interaktion von Antigen und Antikörper sowie einer enzymatischen Farbreaktion beruht.).

Der Nachweis anti-granulozytärer Antikörper erfolgt im **Granulozytenaggregationstest (GAT)** mit Testgranulozyten, die im Patientenserum bei vorhandenen Antikörpern zu einer Anhäufung (Aggregation) der Granulozyten führen.

Im **Granulozytenimmunfluoreszenztest (GIFT)** erfolgt der Nachweis durch Zugabe eines mit einem Fluoreszenzfarbstoff markierten Sekundärantikörpers, der membrangebundene Antikörper nachweist.

Sind Autoantikörper nachgewiesen, können sie durch den **MAIGA** („monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigen“) näher bestimmt werden. Hierdurch können vor allem HNA-1-, -2a-, -4a-, und -5a-Antikörper nachgewiesen werden, nicht aber HNA-3a.

Oftmals ist es schwierig, anti-granulozytäre Antikörper im Blut nachzuweisen. Der Nachweis gelingt am ehesten, wenn zum Untersuchungszeitpunkt die Anzahl der Neutrophilen niedrig ist (ANC unter 500/ μ l). Sind keine Antikörper nachweisbar, sollte der Test wiederholt werden. Manchmal sind Mehrfachuntersuchungen notwendig, um die Diagnose zu bestätigen.

5.3. Knochenmarkpunktion

Können trotz Mehrfachuntersuchungen keine Antikörper nachgewiesen werden, ist in Abhängigkeit von den Krankheitszeichen beziehungsweise des Erkrankungsverlaufs eine Knochenmarkpunktion zu erwägen. Unter dem Mikroskop zeigt sich bei einer Autoimmunneutropenie ein völlig normales Knochenmark mit dem Vorhandensein aller Reifungsstufen der *Granulozyten*. Hier unterscheidet sich die Autoimmunneutropenie von der angeborenen Neutropenie, bei der sich morphologisch (mikroskopische Beurteilung) eine Reifungsstörung der Granulozyten mit Fehlen reifer Zellen darstellt.

Bei ungewöhnlichen, schweren oder *rezidivierenden* Infektionen sollte trotz des Nachweises anti-granulozytärer Antikörper an eine angeborene (kongenitale) Neutropenie gedacht werden und eine weitere Diagnostik, gegebenenfalls eine *genetische* Untersuchung, erfolgen.

Die zuverlässige Diagnosestellung einer primären Autoimmunneutropenie sollte durch Spezialisten für Kinderblutkrankheiten erfolgen.

6. Behandlung: Wie wird die primäre Autoimmunneutropenie behandelt?

Wurde bei Ihrem Kind eine primäre Autoimmunneutropenie festgestellt, so sollte es nach Möglichkeit in einem spezialisierten Behandlungszentrum behandelt werden.

Regelmäßige Vorstellungen in einem solchen Zentrum sorgen dafür, dass der Krankheitsverlauf sorgfältig überwacht wird. Die Patienten und ihre Angehörigen erhalten dort fachgerechte Antworten auf ihre Fragen, seien sie zum Umgang mit der Erkrankung im Alltag, zu neuen Behandlungsmethoden und zu aktuellen Forschungsergebnissen.

6.1. Allgemeine Informationen zu den Behandlungsstrategien

Die Behandlung einer primären Autoimmunneutropenie richtet sich in erster Linie nach den Symptomen der Erkrankung (siehe "Symptome").

In der Regel ist keine Therapie erforderlich. Eine generelle *Prophylaxe* mit einem *Antibiotikum* wird nicht empfohlen. Bei wiederholten, leichten bakteriellen Infektionen kann eine antibiotische Prophylaxe beispielsweise zeitlich begrenzt über die Wintermonate, mit Cotrimoxazol (5 mg/kg/Tag TMP-Anteil) hilfreich sein. Eine Dauertherapie mit dem Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (*G-CSF*) ist normalerweise nicht erforderlich. Bei schweren *bakteriellen Infektionen* kann zeitlich begrenzt eine Therapie mit *G-CSF* (Filgrastim oder Lenograstim) hilfreich sein.

Kinder mit einer Autoimmunneutropenie können uneingeschränkt am alltäglichen Leben inklusive Besuch einer Kindertagesstätte teilnehmen. Die Teilnahme ist unabhängig von den *Granulozytenwerten*. Besondere Hygienemaßnahmen sind nicht erforderlich. Auch können die Patienten alle Impfungen, inklusive Lebendimpfungen, nach den Empfehlungen der *STIKO* erhalten.



7. Prognose

Die Prognose der Autoimmunneutropenie ist ausgesprochen gut. Die Erkrankung ist in der Regel selbstbeschränkend. Die *Antikörper* verschwinden meist noch im Kleinkindesalter, spätestens aber im frühen Schulalter wieder. Hinweise auf die Entwicklung weiterer *Autoimmunkrankheiten* im Erwachsenenalter gibt es bislang nicht.



Literaturverzeichnis



Glossar

Antibiotika	natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegenüber kleinsten Krankheitserregern und anderen Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden;
Antibiotikum	Antibiotika sind natürliche Stoffwechselprodukte von Bakterien, Pilzen, Algen, Flechten und höheren Pflanzen, die eine (z.T. spezifisch) wachstumshemmende oder zelltötende Wirkung gegen kleinste Krankheitserreger und andere Zellen haben und deshalb als Medikamente bei der Behandlung von Infektions- und/oder Krebserkrankungen eingesetzt werden
Antikörper	Eiweiße (Proteine) aus der Gruppe der Globuline, die das körpereigene Immunsystem als Abwehrreaktion auf eingedrungene Fremdstoffe bzw. fremdartige Strukturen (Antigene) bildet. Die Antikörper binden gezielt an diese Antigene und führen (auf verschiedene Weise) zur Beseitigung des Fremdkörpers. Antikörper werden von einer Gruppe der weißen Blutzellen, den B-Lymphozyten, produziert, die im Stadium der Antikörperproduktion als "Plasmazellen" bezeichnet werden.
Autoimmunkrankheit	Krankheit, bei der sich das Immunsystem gegen körpereigenes Gewebe richtet; Der Begriff "Autoimmunkrankheit" umfasst eine große Anzahl von Erkrankungen, die alle durch eine ähnliche Entstehung gekennzeichnet sind. Das Abwehrsystem des Menschen (Immunsystem) spielt dabei eine zentrale Rolle. Es schützt den Organismus vor äußeren Einflüssen, wie Viren, Bakterien und anderen Fremdstoffen. Bei Autoimmunkrankheiten kommt es aus unterschiedlichen Gründen zu einer Ausrichtung des Abwehrsystems gegen körpereigenes Gewebe: Teile des eigenen Körpers werden als „fremd“ angesehen, bekämpft und beseitigt. Autoimmunkrankheiten können, je nach Zielvorgabe, jedes Organ des menschlichen Körpers betreffen. Ein solcher Fehlgriff des Abwehrsystems besteht ohne Behandlung in der Regel lebenslang und kann zur vollständigen Zerstörung des betroffenen Organs führen.
bakteriell	Bakteriell bedeutet: von Bakterien hervorgerufen, zum Beispiel bakterielle Infektion im Gegensatz zur viralen Infektion



Differentialblutbild	Methode zur Zählung und Unterscheidung der verschiedenen Formen weißer Blutkörperchen (Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) in einer Blutprobe, z. B. in einem speziell gefärbten Blutaussstrich; ggf. kann auch die Beschaffenheit der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und der Blutplättchen (Thrombozyten) beurteilt werden. Da weiße Blutkörperchen (Leukozyten) ein wichtiger Teil des Immunsystems sind, ermöglichen die Bestimmung der prozentualen Anteile der einzelnen Unterarten und das Aussehen der Zellen Rückschlüsse auf Krankheiten.
G-CSF	Abk. für Granulozyten-stimulierender Faktor: gentechnologisch herstellbarer Wachstumsfaktor, der die Bildung von Granulozyten im Knochenmark fördert und schließlich zu einer Ausschwemmung von Blutstammzellen aus dem Knochenmark in das Blut führt.
genetisch	die (Ebene der) Vererbung bzw. Gene betreffend; vererbt
Granulozyten	Untergruppe der weißen Blutkörperchen (Leukozyten); sie sind vor allem für die Abwehr von Bakterien und anderen Krankheitserregern (wie Viren, Parasiten und Pilze) zuständig; Granulozyten sind auch an allergischen und entzündlichen Reaktionen sowie an der Eiterbildung beteiligt. Die Granulozyten machen ca. 60 –70 % der Leukozyten im Blut aus. Aufgrund ihrer unterschiedlich anfärbbaren Körnchen (Granula) und ihrer unterschiedlichen Aufgaben werden sie in drei Unterformen eingeteilt: neutrophile (90%), eosinophile (2 – 4 %) und basophile Granulozyten (bis 1 %). Die neutrophilen Granulozyten (kurz: Neutrophile) spielen die wichtigste Rolle bei der Infektabwehr.
Infektion	Eindringen kleinster Organismen (z. B. Bakterien, Viren, Pilze) in den Körper und anschließende Vermehrung in diesem. Je nach Eigenschaften der Mikroorganismen und der Abwehrlage des Infizierten kann es nach Infektionen zu verschiedenen Infektionskrankheiten kommen.
Knochenmarkpunktion	Entnahme von Knochenmarkgewebe zur Untersuchung der Zellen; bei der Punktion werden mit Hilfe einer dünnen Hohlnadel wenige Milliliter flüssiges Knochenmark aus Beckenknochen oder Brustbein in eine Spritze gezogen. Die Punktion erfolgt bei größeren Kindern unter örtlicher Betäubung; eventuell wird zusätzlich ein Beruhigungsmittel verabreicht (Sedierung). Bei kleineren Kindern kann unter Umständen eine kurze Narkose zweckmäßig sein.



Prophylaxe

Vorbeugung, Verhütung von Krankheiten