

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Klinik der Autoimmunneutropenie

Hämatologie Heute

22. – 23. April 2016

Berlin

Sabine Mellor-Heineke

Primäre Autoimmunneutropenie (AIN)

- **Häufigste Ursache einer schweren chronischen Neutropenie im Kindesalter**
- **Im Gegensatz zur sekundären Form, tritt die primäre AIN nicht im Rahmen einer bereits bestehenden Grunderkrankung auf**
- **Inzidenz ca. 1/100.000 Neugeborene**

Primäre Autoimmunneutropenie (AIN)

- **Diagnose wird meistens zwischen dem 6. Lebensmonat und 2. Lebensjahr gestellt**
- **keine familiäre Häufung**
- **keine Geschlechterdifferenz:
Mädchen und Jungen sind gleich häufig betroffen**
- **weitere Zellreihen sind nicht betroffen**

Primäre Autoimmunneutropenie (AIN)

- **Oft fällt die Neutropenie im Rahmen von Routineblutuntersuchungen auf**
- **Ein Zusammenhang mit Virusinfektionen in der Entwicklung einer AIN wird diskutiert**
- **Eine spontane Erholung der Granulozytenwerte erfolgt in der Regel bei 90-95% der Patienten im 4./5. Lebensalter**

Primäre Autoimmunneutropenie (AIN)

- **Trotz schwerer Neutropenie im BB treten häufig nur leichte bakterielle Infektionen wie Gingivitis, Otitis media oder kleinere Hautabszesse auf**
- **Häufigkeit und Schweregrad bakterieller Infektionen korrelieren nicht mit dem Schweregrad der Neutropenie**

Sekundäre Autoimmunneutropenie (AIN)

- **Im Zusammenhang mit weiteren Autoimmunerkrankungen, z.B.:**
 - Immunthrombozytopenie und/ oder Autoimmun-hämolytische Anämie
 - Lupus erythematoses
 - Rheumatoide Arthritis
 - Felty-Syndrom
- **Häufig sind junge Frauen betroffen (meistens zwischen dem 20.- 40. Lebensjahr)**
- **Keine spontane Erholung der Blutwerte**

- **Nachweis granulozytärer Antikörper im peripheren Blut, wenn ANC $<500/\mu\text{l}$**
- **ggf. Wiederholung, falls negativ**
- **ggf. Knochenmarkpunktion**

Methods for the Detection of Granulocyte Antibodies

Gold standard is a combination of different test methods:

- Granulocyte agglutination test (GAT)

- Test-granulocytes are incubated with serum from patient.
- Aggregation takes several hours and is visible by microscopy.
- Best detection of antigen HNA-3a, but not all antibodies induce aggregation

- Granulocyte immunofluorescence test (GIFT)

- Detection of membrane bound AB with the help of fluorescent secondary AB
- Analysis by flow cytometry or fluorescence microscopy
- Microscopy helps to identify unspecific attachment of immune complexes via Fcγ-Receptors
- Discrimination between IgG-, IgM- und IgA-AB is possible

- Lymphocyte immunofluorescence test (LIFT)

- To discriminate granulocyte-specific antibodies from HLA- AB
- Method is analogue to GIFT

Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens (MAIGA)

- ELISA test for antigen specificity -available for HNA-1, -2a, -4a, -5a, but not for 3b

Literature:

Bux J: Challenges in the determination of clinically significant granulocyte antibodies and antigens.

Transf Med Rev X No. 3 : 222-232, 1996;

Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C: Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal antibody-spec. immobilization of granulocyte antigens (MAIGA). Transf Med 1993; 3:157-162

SEVERE CHRONIC
NEUTROPENIA
International Registry

ANC < 500/µl
Weitere BB Kontrollen beim KA oder
Vorstellung päd. Hämatologie

Zufallsbefund **oder**
+ ungewöhnliche/schwere Infektionen
rez. bakt. Infektionen/ Hautabszesse

Eltern nicht konsanguin
Familienanamnese negativ
keine weiteren Auffälligkeiten

Eltern konsanguin
Familienanamnese positiv
weitere Auffälligkeiten, z.B
Herzfehler/Gedeihstörung etc

Alter
<6 Wo

Alter
>6 Wo

maternale
AK

granulozytäre
Auto-AK

pos

neg

pos

neg

NIN

AIN

V.a.AIN

Congenitale
Neutropenie
KMP + Zytogenetik
Genetik
Ausschluß Zyklus

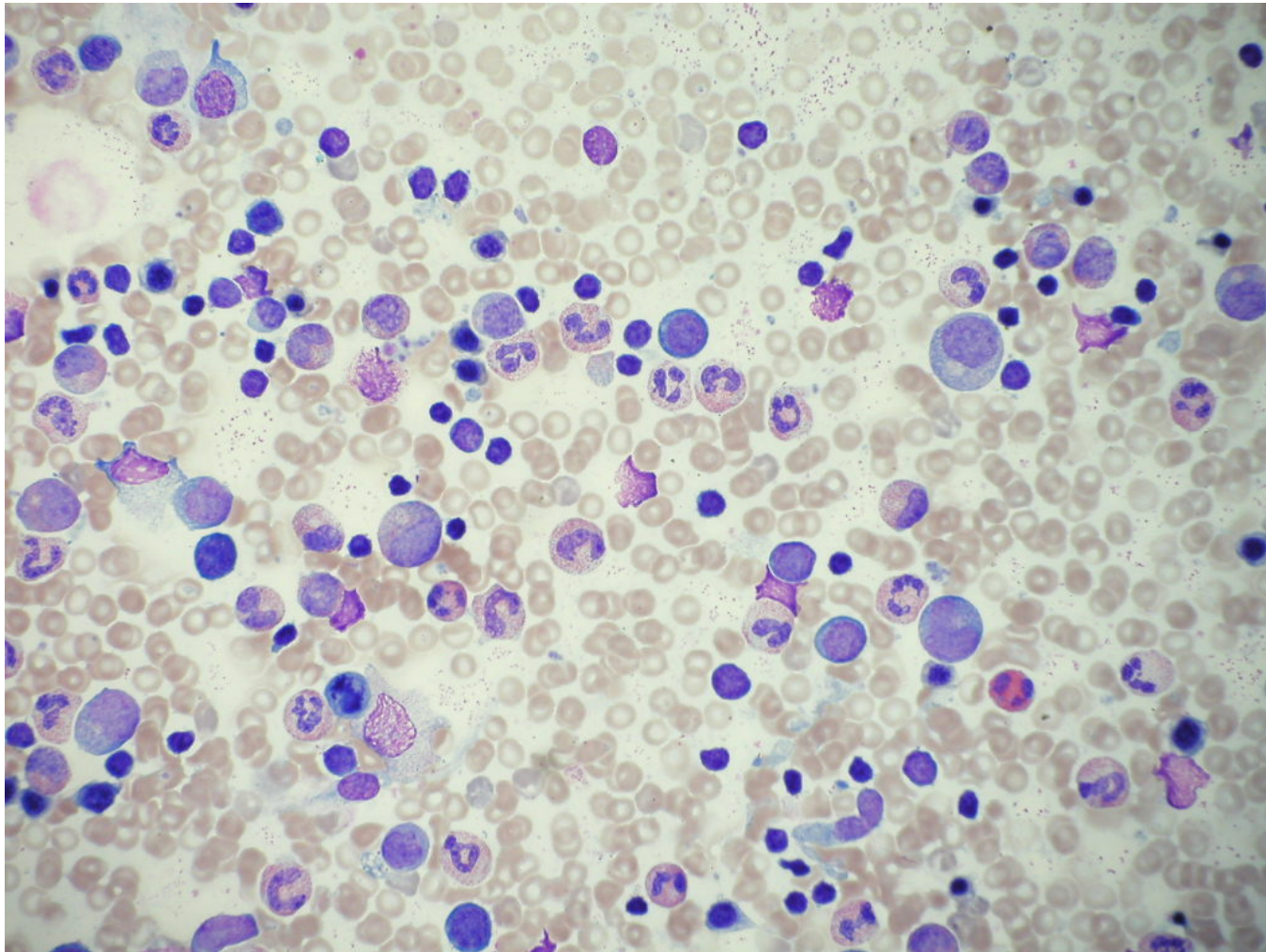


SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

KM-Ausstrich eines Patienten mit primärer AIN

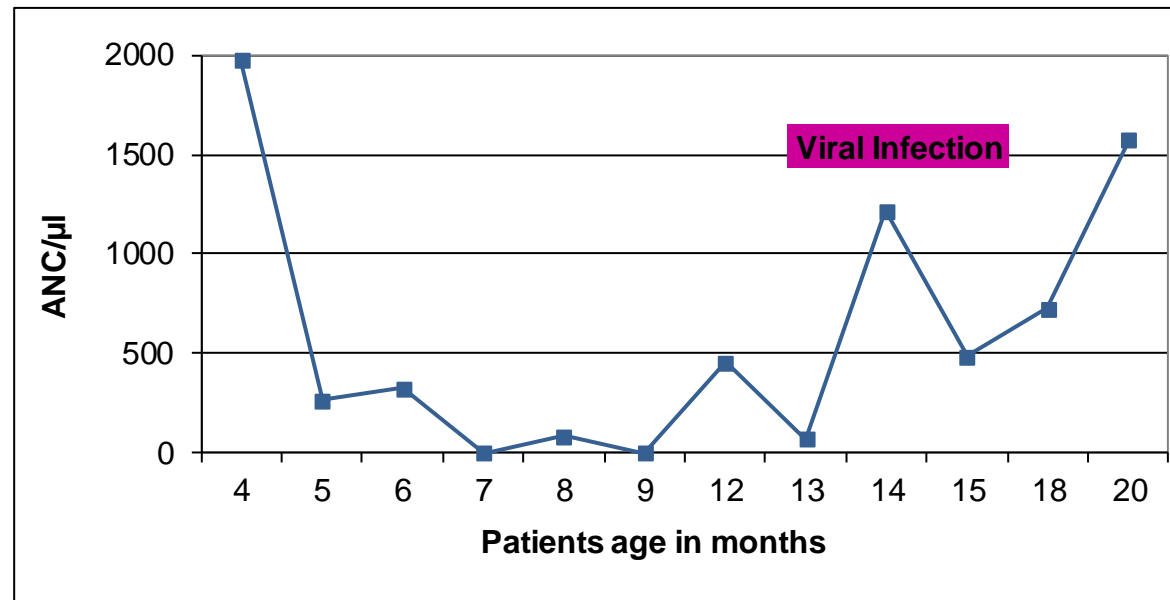


SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Typischer ANC-Verlauf bei primärer AIN



Primäre AIN im SCNIR 2013

- 48 Kinder mit primärer AIN
- 30 Mädchen : 18 Jungen
- Alter bei Diagnose median: 11 Monate
(0- 70 Monate)
- Vergleichsgruppe: 57 Patienten mit ELANE-CN vor G-CSF-Therapie

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Diagnostik

| | |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Total number of patients with primary AIN | 48 |
| Antibody detected (n) | 42 |
| Antibody negative (n) | 1 |
| Antibody not tested (n) | 5 |
| Median 1.documented ANC (range) | 219/ μ l (0-832/ μ l) |
| Median 1.documented WBC (range) | 6320/ μ l (2460-17.900/ μ l) |

Bei 3/57 Patienten mit ELANE-CN wurden initial Ak nachgewiesen

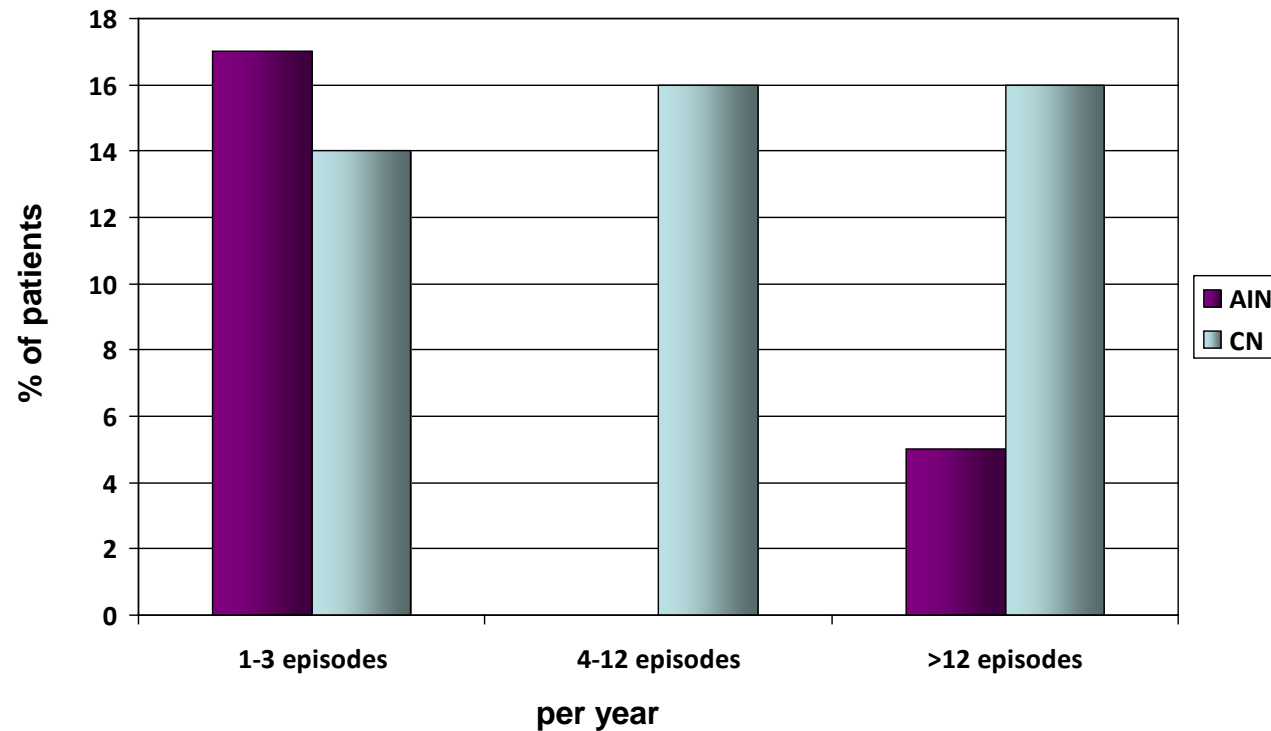
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patienten mit AIN vs CN

Aphthen



AK +AIN (n=42)
ELANE- CN (n=57)

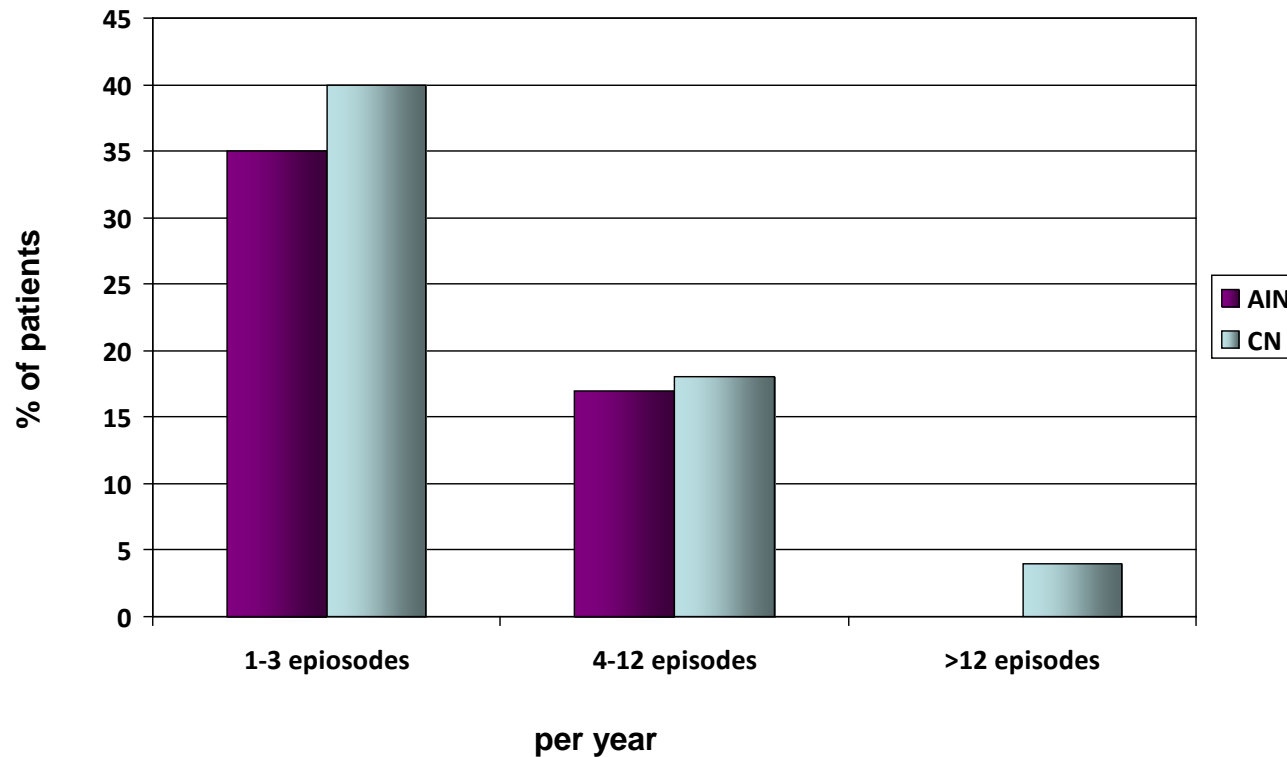
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patienten mit AIN vs CN

Hautabszesse



AK +AIN (n=42)
ELANE- CN (n=57)

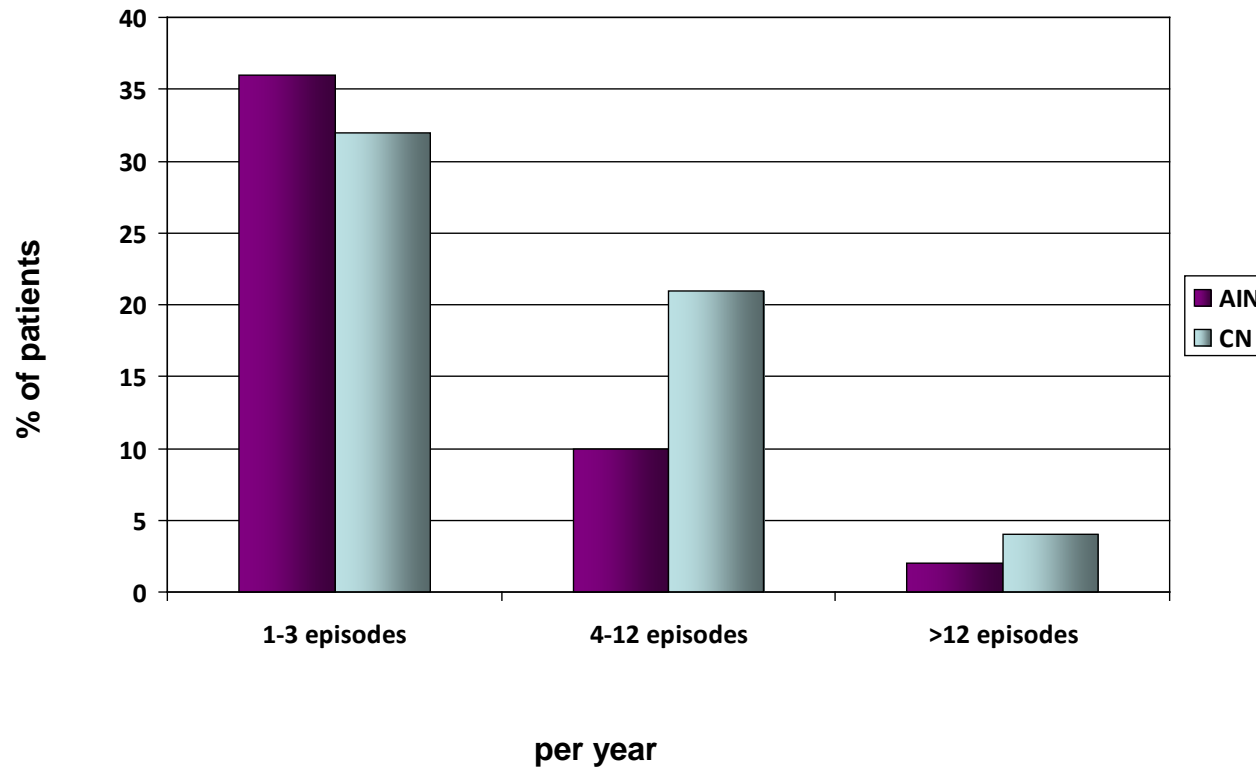
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patienten mit AIN vs CN

Otitis media



AK +AIN (n=42)
ELANE- CN (n=57)

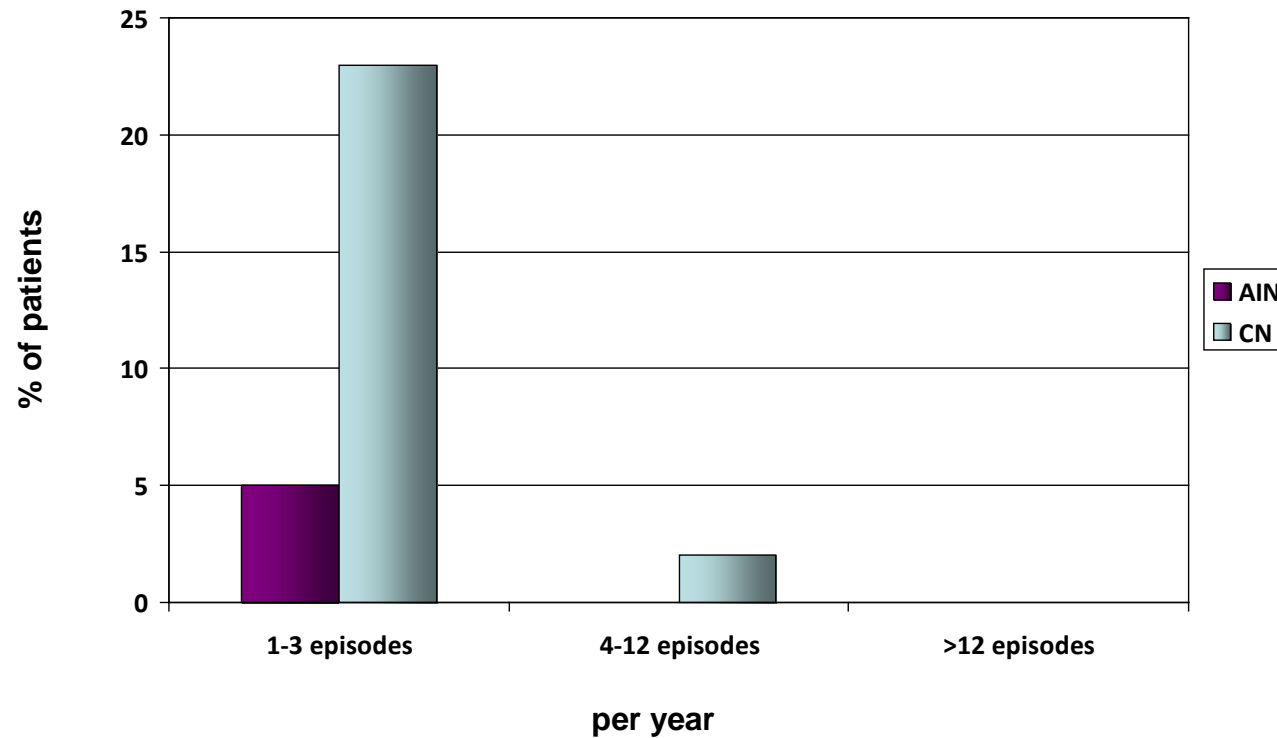
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patienten mit AIN vs CN

Harnwegsinfekte



AK + AIN (n=42)
ELANE- CN (n=57)

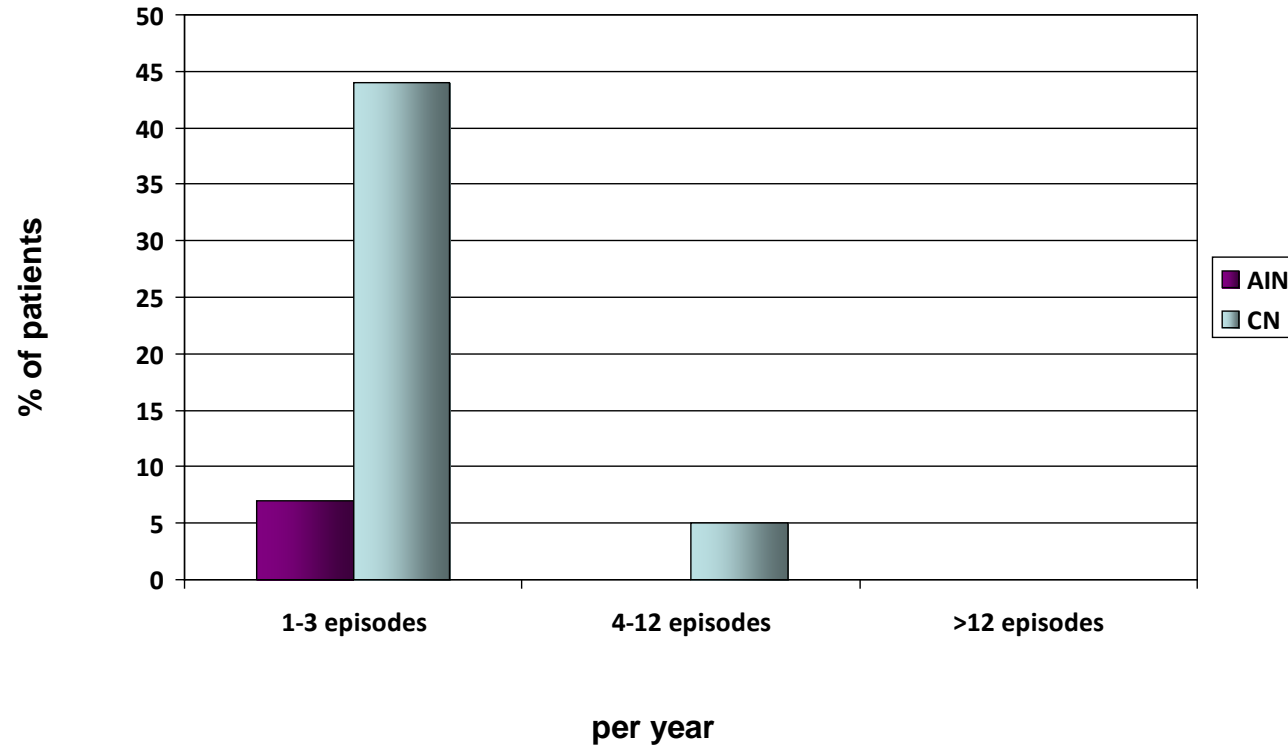
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patienten mit AIN vs CN

Pneumonien



AK +AIN (n=42)
ELANE- CN (n=57)

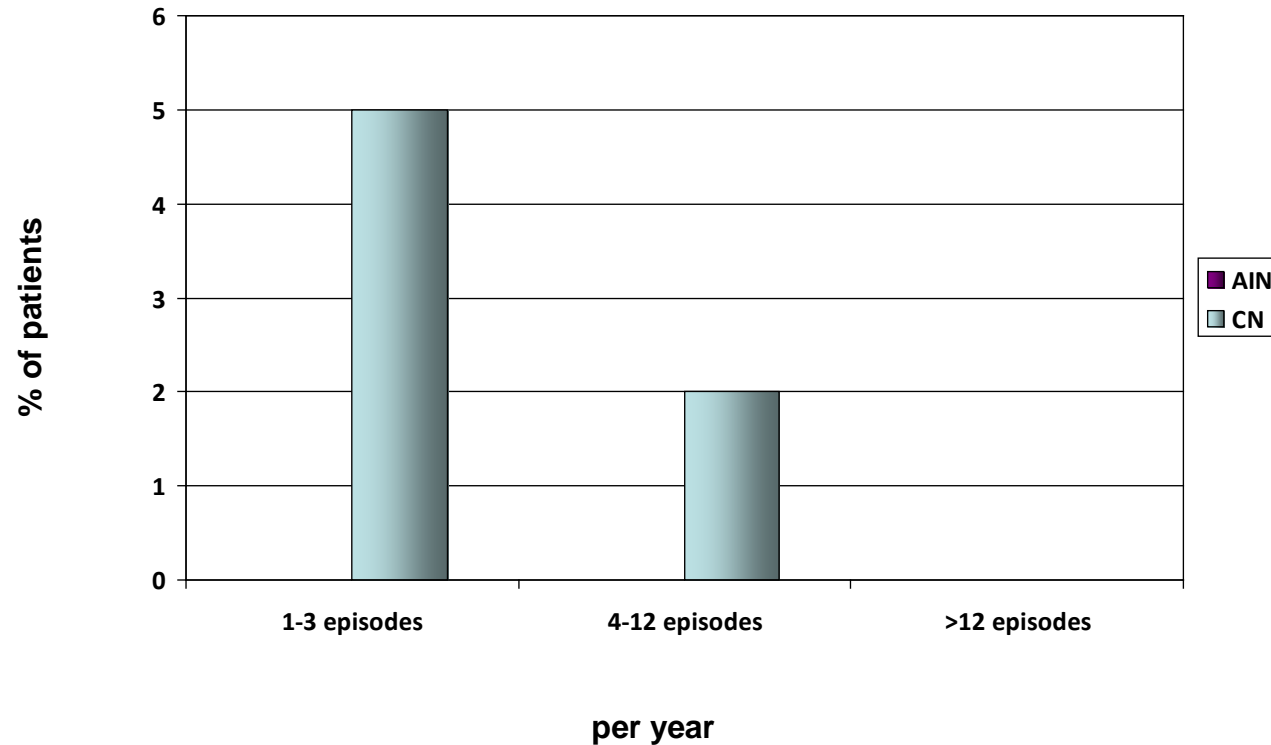
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patienten mit AIN vs CN

Leberabszesse



AK +AIN (n=42)
ELANE- CN (n=57)

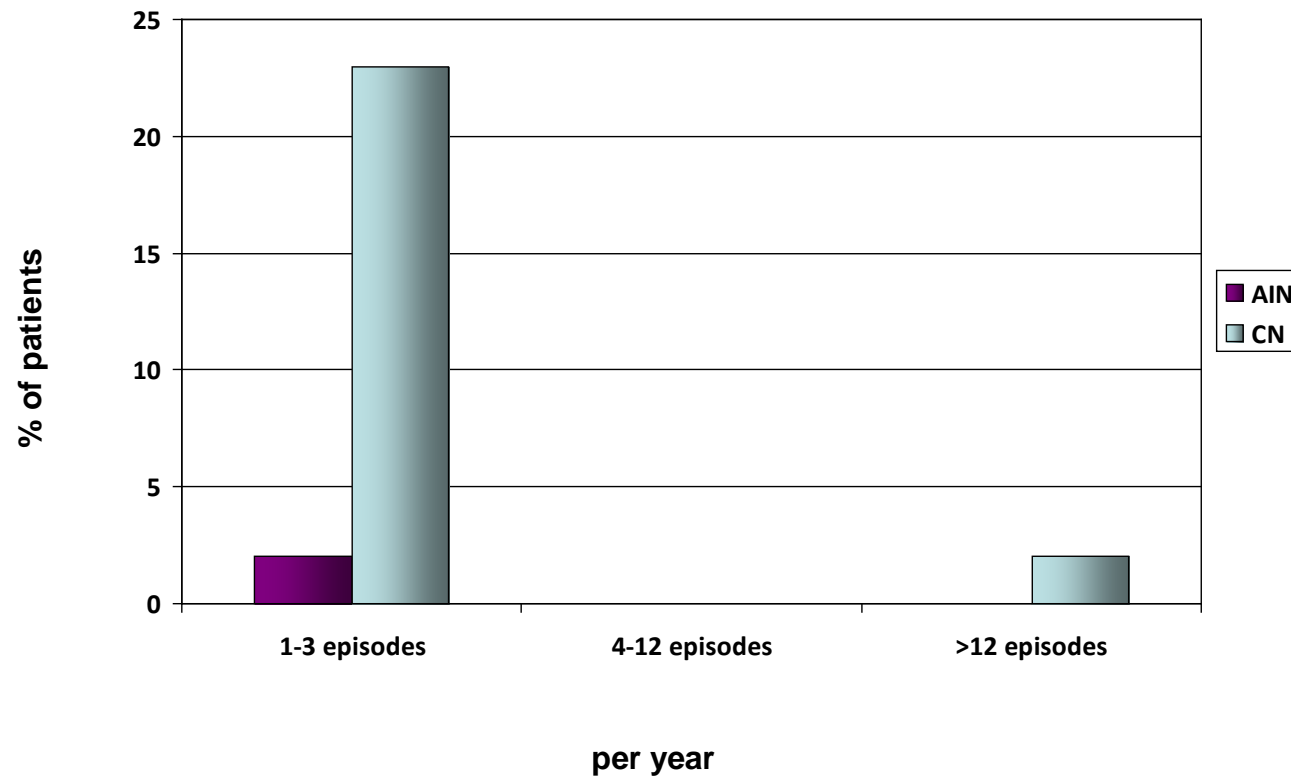
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Infektionen in Patieinten mit AIN vs CN

Sepsis



AK +AIN (n=42)

ELANE- CN (n=57)

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Therapie

| | |
|--------------------------------------------------|-----------|
| Total number of patients with primary AIN | 48 |
| Prophylactic antibiotics (n) | 8 |
| No G-CSF (n) | 20 |
| G-CSF given till count recovery (n) | 10 |
| G-CSF given interventionally only (n) | 6 |
| IVIIG given (n) | 2 |
| Steroids given (n) | 1 |
| IVIIG and steroids given (n) | 1 |

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Outcome

| | |
|--------------------------------------------------|--------------------------|
| Total number of patients with primary AIN | 48 |
| Resolved (n) | 30 |
| Ongoing (n) | 13 |
| Lost to follow up (n) | 5 |
| Median age resolved (range) | 40 months (8-104 months) |
| Median duration of AIN (range) | 33 months (7-81 months) |

Therapie - Empfehlungen -

Primäre Autoimmunneutropenie

- Die Indikation für eine Therapie ist nicht von den absoluten Neutrophilenwerten sondern von der Infektionshäufigkeit und -schwere abhängig
- Bei rezidivierenden leichten bakteriellen Infektionen, wie z.B. rez. Otitis media kann eine antibiotische Prophylaxe hilfreich sein
- Bei schweren Infektionen kann eine interventionelle Therapie mit G-CSF erforderlich sein
- Eine Therapie mit Steroiden oder Immunglobulinen ist nicht indiziert

Sekundäre Autoimmunneutropenie

- **Abhängig von der Infektionsneigung der Patienten ist eine G-CSF-Therapie zu erwägen**
- **Eine individuelle Therapieeinstellung mit regelmäßigen G-CSF-Gaben in niedriger Dosierung reduziert die oft vermehrt auftretenden Nebenwirkungen der Therapie**

Zusammenfassung

- **AIN ist die häufigste Form der chronischen Neutropenie im Kindesalter**
- **Die Diagnose wird durch den Nachweis granulozytärer Antikörper gestellt.**
- **Im Vergleich zu Patienten mit CN treten Allgemeininfektionen nicht so häufig und schwere Infektionen selten auf.**

Zusammenfassung

- **Trotz niedriger ANC's ist bei den meisten Patienten mit AIN keine Therapie erforderlich.**
- **Die uneingeschränkte Teilnahme am täglichen Leben (z.B. Besuch von Krippe, Kita etc.) ist möglich**
- **Impfungen inkl. Lebendimpfungen sollten nach den Empfehlungen der Stiko zeitgerecht durchgeführt werden**

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Zusammenfassung

CAVE:

Bei ungewöhnlichen Infektionen, rezidivierenden bakteriellen Infekten und persistierenden ANC $<500/\mu\text{l}$ muss trotz Nachweis granulozytärer Antikörper weiterhin an eine **congenitale Neutropenie** gedacht werden !!!

SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Vielen Dank

Zusammenfassung

- **Eine Therapieindikation ist von dem Auftreten der Infektionen abhängig**
- **Trotz niedriger ANCs ist bei den meisten Patienten mit AIN keine Therapie erforderlich.**
- **Die uneingeschränkte Teilnahme am täglichen Leben (z.B. Besuch von Kita etc.) ist möglich**
- **Impfungen inkl. Lebendimpfungen sollten nach den Empfehlungen der Stiko zeitgerecht durchgeführt werden**

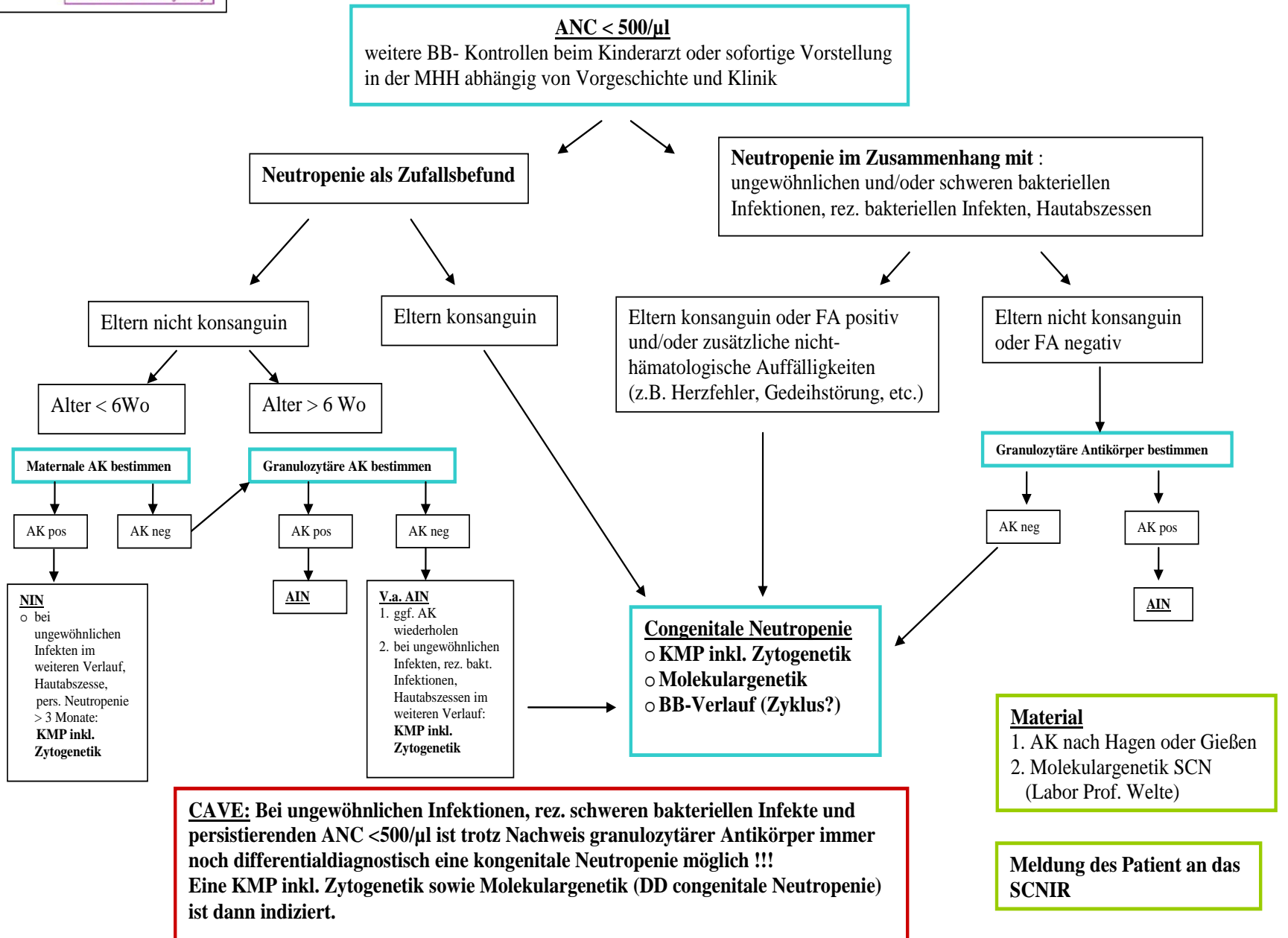
SEVERE CHRONIC

NEUTROPENIA

International Registry

Fallbeispiele

| | Patient 1 | Patient 2 | Patient 3 |
|-------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Alter | 3 Jahre | 2 Jahre | |
| Geschlecht | männlich | weiblich | |
| ANC bei Dx | 294/ μ l | | |
| Leukos bei Dx | 4900/ μ l | | |
| Grund der BE | Verzögerte Sprachentwicklung | Rez Abszesse im Genitalbereich | |
| Eltern konsanguin | nein | nein | |
| Granulozytäre AK | GIFT, GAT, MAIGA: CD11b, CD16b, CD177 | | |
| KMP | nein | | |
| Infektionen | | Rez | |
| Therapie | keine | Cotrim prophylaxe | |



ANC < 500/μl
Weitere BB Kontrollen beim KA oder
Vorstellung päd. Hämatologie

Zufallsbefund

+ ungewöhnliche/schwere Infektionen
rez. bakt. Infektionen/ Hautabszesse

Eltern nicht
konsanguin
Keine weiteren
Auffälligkeiten

Eltern konsanguin
Familienanamnese positiv
weitere Auffälligkeiten, z.B
Herzfehler/Gedeihstörung etc

Eltern nicht
konsanguin/
keine weiteren
Auffälligkeiten

Alter
<6 Wo

Alter
>6 Wo

Alter
>6 Wo

Alter
<6 Wo

Maternale
AK

granulozyäre
AK

granulozyäre
AK

Maternale
AK

pos

neg

pos

neg

neg

pos

neg

pos

NIN

AIN

V.a.AIN

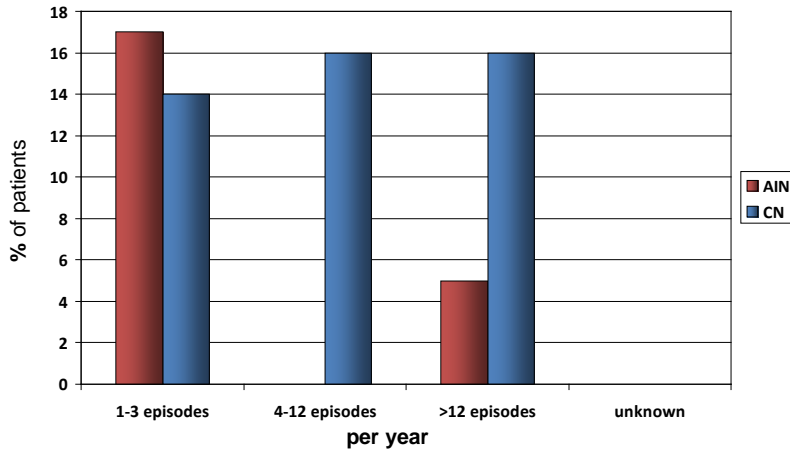
AIN

NIN

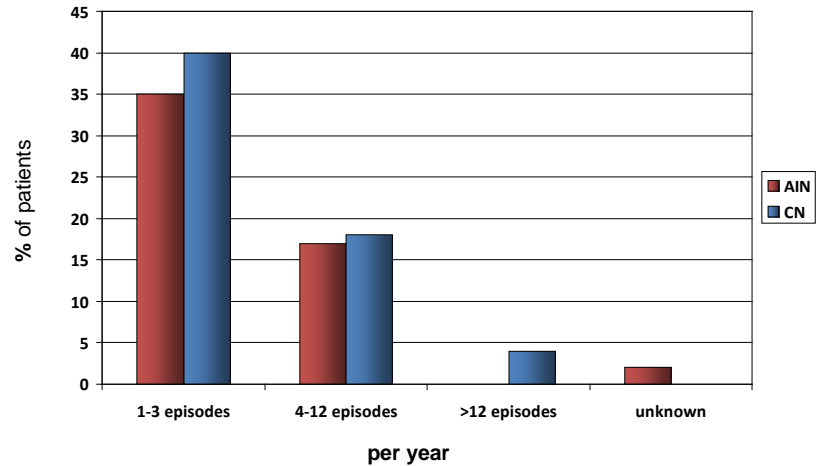
Congenitale
Neutropenie
KMP + Zytogenetik
Genetik
Ausschluß Zyklus

Common infections in patients with AIN compared to patients with congenital neutropenia

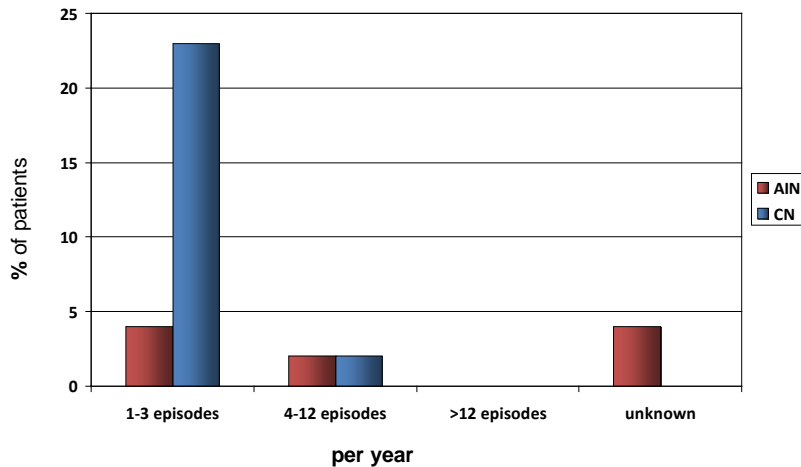
Mouths ulcers



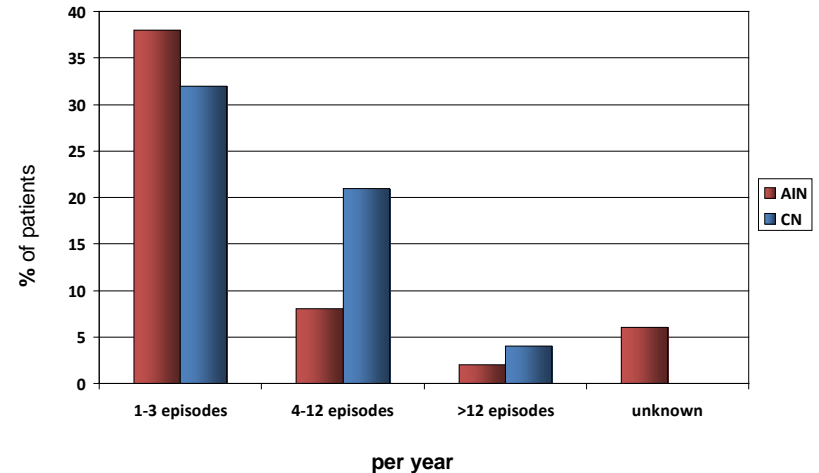
Skin Abscess



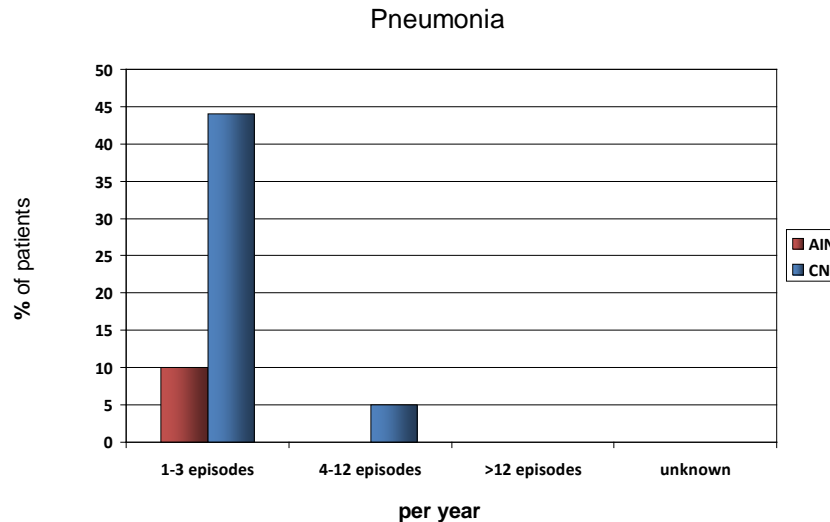
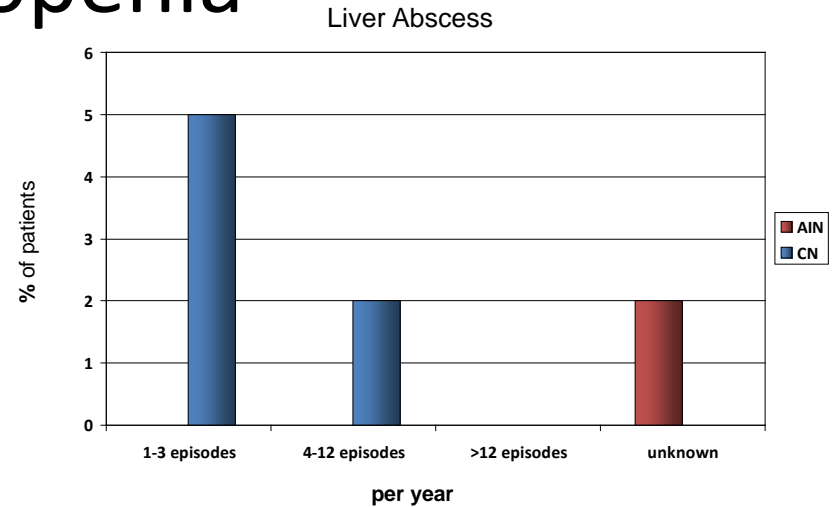
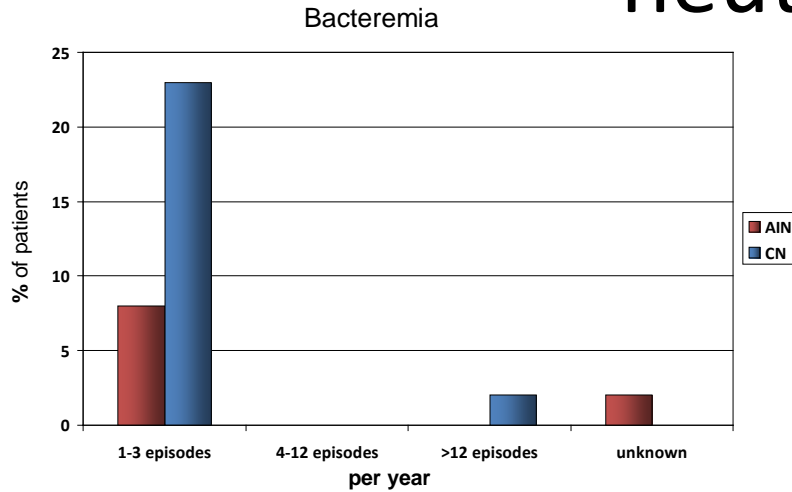
Urinary Tract Infection



Otitis Media

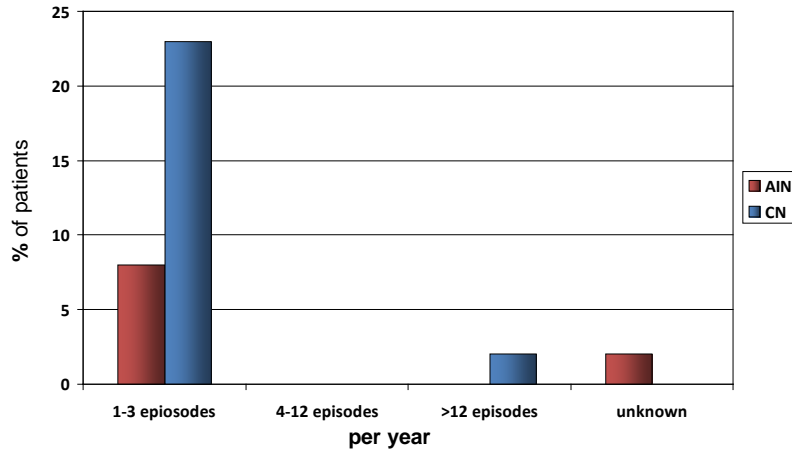


Severe infections in patients with AIN compared to patients with congenital neutropenia

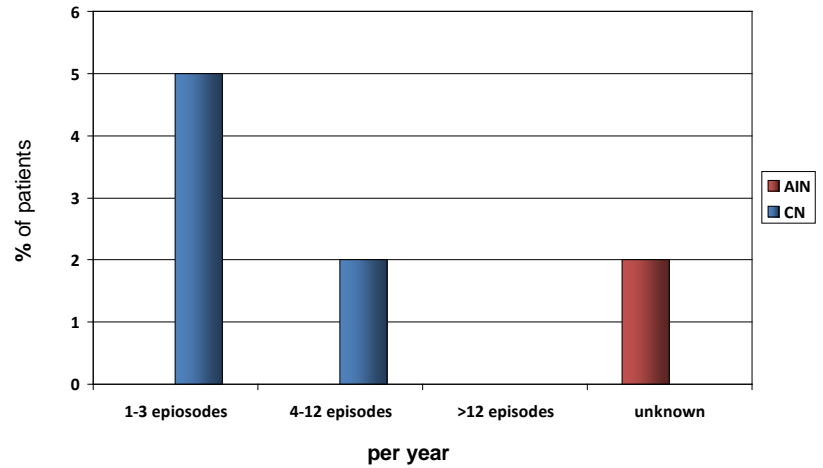


Severe infections in patients with AIN compared to patients with congenital neutropenia

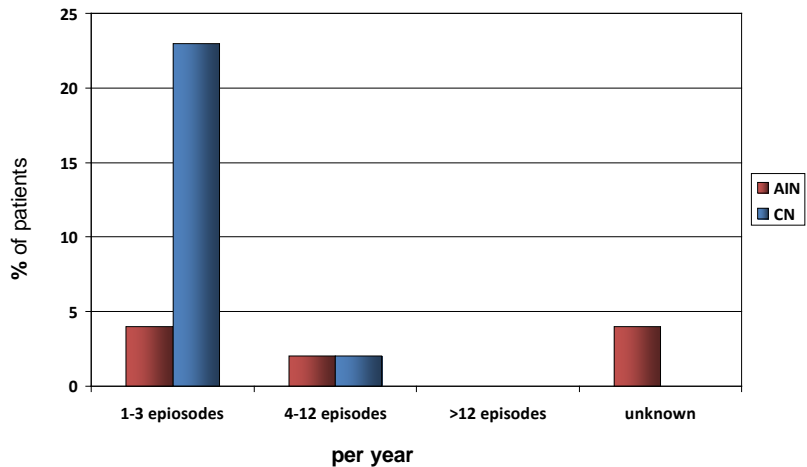
Bacteremia



Liver Abscess



Urinary Tract Infection



Pneumonia

