

Kinderspital Zürich
Immunologie/KMT
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zürich

Prof. Dr. med. R.A. Seger
Abteilungsleiter Immunologie/KMT
PD Dr. med. T. Güngör
Leitender Arzt KMT
PD Dr. med. J. Reichenbach
Dr. med. B. Drexel
Oberärztinnen Immunologie
(Immundefekt-Sprechstunde)
PD Dr. med. J. Pachlopnik Schmid
Oberärztin Immunologie
(Fieber/Autoimmun-Sprechstunde)

Familie Yury Makhov
Gercena 18421
350000 Krasnodar

Sekretariat Immunologie/KMT
Telefon +41 (0)44 266 73 11
Telefax +41 (0)44 266 79 14
immunologie.sekretariat@kispi.uzh.ch
www.kispi.uzh.ch
Zürich, 15.11.2012/Drexel/CONNI

Makhov Mikhail, 10.08.2011, Gercena 18421, 350000 Krasnodar

Sehr geehrte Damen und Herren

Gerne berichten wir Ihnen über oben genannten Patienten, den wir in der Immunologischen Sprechstunde gesehen haben am 07.11. und am 09.11.2012.

Diagnose Chronische Septische Granulomatose (CGD, Diagnosestellung 10/11 in Russland) mit/bei

- X-chromosomal vererbter Variante mit nachgewiesener Mutation c.110delC Exon 2 *CYBB-Gen* (01/12, in Russland)
- St.n. anamnestisch Hyperbilirubinämie nach erfolgter Hepatitisimpfung am 11.08.2011
- St.n. anamnestisch antibiotischer Behandlung einer Pneumonie 08/11 postnatal
- St.n. BCG-Impfung am 23.08.2011
- St.n. postnatalem papulösem Exanthem
- St.n. chirurgischer Intervention bei akuter Paraproktitis 30.09.2011
(ein Erreger wurde anamnestisch nicht isoliert)
- St.n. chirurgischer Intervention bei Lymphadenitis colli links 26.10.2011 mit
--anamnestisch Nachweis von *Staphylococcus aureus*
-- anamnestisch Vd.a. fluoride BCG Infektion im Sinne einer Impfkomplication bei bekannter Grunderkrankung
-- St.n. sekundärer Wundöffnung 08/12
- St.n. Colonoskopie/Biopsie 03/12 mit Diagnose einer diffusen Colitis und
- St.n. Oesophagogastroduodenoskopie 03/12 mit der Diagnose einer Bulbitis/Duodenitis
- St.n. Pneumonie Unterlappen links Ende Juni 2012
- Aktuell: Normalisierte Entzündungsparameter (CRP < 4mg/l, BSR: 12mm/Std.)
- PET CT Untersuchung vom 09.11.2012 mit metabolisch schwach aktiver Lymphadenopathie bds. cervical und links axillär, metabolisch nicht aktive bipulmonale Infiltrate DD bei St.n. Pneumonie, keine Hinweise auf eine metabolisch aktive Colitis

Thethered Cord-Syndrom, distale Diastematomyelie mit, Lipomenigocele nicht ausgeschlossen; Steissbeintrichter (MRI Zentralnervensystem 07/12, Russland)

Microzytäres hypochromes Blutbild, DD Eisenmangel, DD postinfektiös

Anamnese

PA: Jetziges Leiden: Ich verweise auf die Diagnoseliste. Mikhail ist bereits im Säuglingsalter aufgefallen, initial bei akuter Paraproktitis im Alter von 1 Monat mit Notwendigkeit einer systemischen antibiotischen Therapie und chirurgischer Intervention.

Im Alter von 2 Monaten chirurgische Intervention bei Lymphadenitis colli links, nach erfolgter BCG Impfung, Oberarm links im Alter von 13d. Damals systemische antibiotische Therapie. Ein Erreger konnte isoliert werden (Staph. aureus) und operative Intervention im Verlauf. Gemäss Angaben der Eltern wurde eine Infektion mit Tuberkulosebakterien im Sinne einer Impfkomplication zwar nicht gesucht, jedoch hat - soweit anamnestisch eruierbar - eine entsprechende tuberkulostatische Therapie damals zusätzlich stattgefunden und die Diagnosestellung einer septischen Granulomatose ist im gleichen Monat erfolgt. In der Folge gemäss Angaben der Eltern problemlose Wundheilung mit dann jedoch 10 Monate später Wiedereröffnung der Wunde.

Im Februar 2012 präsentierte sich das Kind mit Blutspuren im Stuhl, in der Folge entsprechende Abklärung mit Colonoskopie Biopsie Oesophago-Gastro-Duodenoskopie und Diagnosestellung einer diffusen Colitis, Bulbitis/Duodenitis. Gemäss Angaben der Eltern damals breite antibiotische und antimykotische Therapie mit Besserung der Symptomatik im Verlauf. Aktuell ist der Knabe diesbezüglich beschwerdefrei: ca. 5x max. pro Tag Stuhlgang, normal, wurstförmige Form, normale Farbe, keine Blutbeimengungen.

Ende Juli 2012 wurde bei dem Kind die Diagnose einer Pneumonie im Unterlappen links gestellt, soweit durch uns anamnestisch eruierbar, ist eine breite antibiotische, antimykotische und auch tuberkulostatische Therapie damals erfolgt. Die entsprechende Anamneseerhebung gestaltete sich jedoch sehr schwierig.

Zwischenzeitlich ist eine molekulargenetische Abklärung der Grunderkrankung in Russland erfolgt, die Diagnose einer X-linked Form der septischen Granulomatose liess sich bestätigen. Anamnestisch wurde auch eine HLA-Typisierung vom Patienten und seinem Bruder durchgeführt, gemäss Angaben der Eltern kommt der Bruder als Knochenmarkspender nicht in Frage.

FA: Ein klinisch gesunder Bruder, inwieweit eine entsprechende Familienabklärung erfolgt ist, ist unklar. Grosseltern ms und Grosseltern vs beide gesund, Vater und Mutter haben keine Geschwister, Urgrosseltern ms haben eine weitere Tochter, deren Tochter wiederum (Cousine der Mutter) einen 8 Jahre alten gesunden Knaben hat.

Status

1 1/12 jähriger Knabe in gutem AZ, G 9.03 kg (10-25), L 78.5 cm (25-50), KU 47.5cm (27-50) kooperativ und freundlich, kardiopulmonal normale Herzöne, keine Geräusche, symmetrische Ventilation, keine Nebengeräusche. Abdomen weich, indolent, Milz 2cm unter Rippenbogen palpabel, Leber 2cm unter Rippenbogen palpabel. Integument, Impfnarbe nach BCG Impfung Oberarm links, reizlose Narbe submandibulär links. Perianal reizlos.

Untersuchungen/Befunde

Labor vom 07.11.2012

Blutbild: Hämoglobin: 113 g/L (105-135 g/L); Hämatokrit: 0.36 L/L (0,33-0,40 l/l); Erythrozyten: 5.42* T/L

(3,7-4,8 T/l); MCV: 67* fL (75-85 fl); MCH: 21* pg (23-31 pg); MCHC: 312 g/L (300-360 g/l); Erythroblasten absolut: 0.00 G/L (0); Thrombozyten: 341 G/L (150-400 G/l); Leukozyten: 15.1 G/L (6,0-17,0 G/l); Myeloblasten: 0.0 % (0 %); Promyelozyten: 0.0 % (0 %); Myelozyten: 0.0 % (0 %); Metamyelozyten: 0.0 % (0%); Stabkernige Neutrophile: 3.0 % (%); Segmentkernige Neutrophile: 23.5 % (%); Eosinophile: 2.0 % (0-6 %); Basophile: 1.0 % (0-2 %); Monozyten: 7.0 % (1-13 %); Lymphozyten: 63.5 % (%); Granula: normal
Blutchemie: CRP: < 4 mg/L (<10 mg/l); Hämolyseindex: - % (- bis ++++); Ikterusindex: - % (- bis ++++); Lipämieindex: + % (- bis ++++), Ferritin: 18.3µg/l
BSR: 12mm/Std
Aspergillus: Antikörper negativ
PET CT vom 09.11.2012: in Beilage
Calprotectin im Stuhl: 208µg/g (Ref.: < 50)

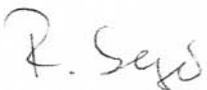
Beurteilung

Mikhail ist ein unterdessen 1 1/2 Jahre alter Knabe mit bekannter Septischer Granulomatose mit Diagnosestellung im Alter von 2 Monaten, eine X-linked vererbte Form mit Mutation im *CYBB Gen* konnte molekulargenetisch im Januar 2012 bestätigt werden. Unsere Untersuchungen (DHR- und NBT-Test) bestätigen bei Mikhail die Diagnose einer septischen Granulomatose, mit keinerlei H₂O₂ Produktion im DHR- und NBT-Test, dies passend zur Diagnose einer X-linked vererbten Form der CGD. Bei der Mutter von Markhov Mikhail finden sich passend zum Konduktorinnenstatus bei X-linked CGD im DHR- und NBT-Test zwei Populationen, eine mit und eine ohne H₂O₂ Produktion.

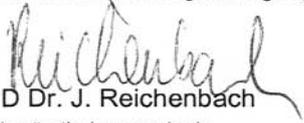
Passend zu der Grunderkrankung zeigen sich entsprechende Infektionen, erwähnt in der Diagnoseliste. Aktuell zeigt der Knabe im Blut keinerlei Entzündungsaktivität mit einem CRP < 4mg/l und einer Blutsenkungsreaktion im Normbereich. In der PET CT Untersuchung zeigt sich eine metabolisch schwach aktive Lymphadenopathie bds zervikal und links axillär. Es zeigen sich keine aktiven pulmonalen Infiltrate und es zeigt sich keine metabolisch, aktive Colitis. Im Stuhl grenzwertig erhöhter Calprotectinwert von 208µg/g.

Ausführliche Gespräche mit der Familie erfolgten einerseits durch Prof. Seger und andererseits durch PD Dr. med Güngör, Leitender Arzt der Knochenmarktransplantationsabteilung. Das aktuell in Zürich angewendete Chemotherapieschema mit reduzierter Intensität wurde den Eltern aufgezeigt. Mögliche Komplikationen der Knochenmarktransplantation erläutert. Die Indikation zur KMT kann bei einer X-linked vererbten Form septischen Granulomatose und St.n. schweren entsprechenden Infektionen bei Mikhail gestellt werden - sofern ein HLA identer Fremdspender gefunden wird. Es wurde der Familie erläutert, dass die Genterapie, im Falle von Mikhail, aktuell – falls ein HLA-identer Fremdspender gefunden wird-keine primäre Therapieoption darstellt. Es wurde dargelegt, dass die Genterapie aktuell eine experimentelle Therapieform darstellt.

Freundliche Grüsse


Prof. Dr. med. Reinhard Seger
Abteilungsleiter Immunologie/KMT


PD Dr. Tayfun Güngör
Leitender Arzt KMT


Dr. med. Barbara Drexel
Oberärztin Immunologie/Allergologie

PD Dr. J. Reichenbach
Oberärztin Immunologie