

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (TEIL 41)

Schwere kongenitale Neutropenien

Neue genetische Varianten

Volker Wahn, Berlin

Bereits im [➔ Teil 16](#) dieser Serie haben wir uns mit der genetischen Basis von schweren kongenitalen Neutropenien (severe congenital neutropenias, SCN) befasst [5]. Inzwischen ist eine Reihe weiterer Gendefekte identifiziert worden, über die in diesem Update berichtet wird.

Klinische Probleme allgemein

Bei von SCN betroffenen Patientinnen und Patienten stehen bakterielle, zum Teil schwerste Infektionen im Vorder-

grund, die sich meist in den ersten 6 Lebensmonaten zeigen. Hinzu kommen bei den syndromalen Varianten klinische Manifestationen der jeweiligen Syndrome. Das Risiko für myelodysplastische Syndrome (MDS) oder

myeloische Leukämien (AML) ist, abhängig von der genetischen Variante, erhöht – insbesondere dann, wenn sich neben den SCN-Keimbahnmutationen zusätzlich somatische Mutationen bei *CSF3R* (*colony stimulating factor 3 receptor*)

oder *RUNX1* (*runt-related transcription factor 1*) entwickeln. Das Leukämie-Risiko wird durch die Therapie mit G-CSF (*Granulocyte colony-stimulating factor*, s. unten) möglicherweise weiter erhöht.

Einteilung der SCN

Eine SCN-Variante muss in Erwägung gezogen werden, wenn die absolute Zahl der Neutrophilen dauerhaft <500/µl liegt, ohne dass granulozytenreaktive Autoantikörper (z. B. ANCA) nachweisbar sind. In einem aktuellen Review werden insgesamt 57 verschiedene Gendefekte aufgeführt, die mit SCN einhergehen können. Für Details sei auf die Übersicht von Dobrewa et al. verwiesen, in der alle Varianten diskutiert werden [1]. Pathophysiologisch betreffen diese neben der klassischen Mutation bei *ELANE* (*neutrophil elastase gene*), einem Granuladefekt, diverse weitere Mechanismen:

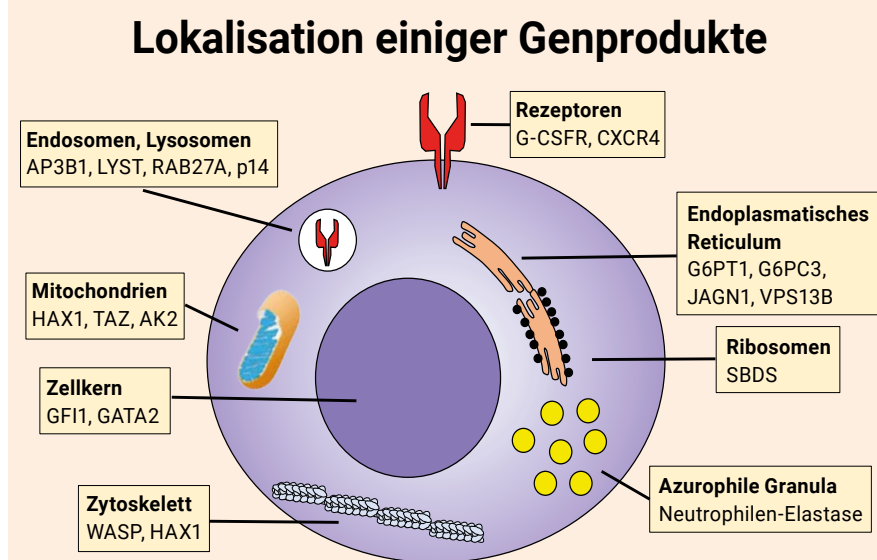
- Granuladefekte
- Regulation von Apoptose und Zellzyklus
- Regulatoren von Neutrophilenfreisetzung aus dem Knochenmark
- Transporter
- Zelluläres Signaling
- Metabolismus, intrazelluläre Transporte und lysosomale Proteine
- Defekte der Proteostase
- Chaperone
- Differenzierung und Proliferation, Genmodulatoren
- Replikationsinitiierungs-Defekte

Einige dieser Defekte lassen sich bestimmten Zellorganellen zuordnen (Abb. 1).

Alle diese Gendefekte führen dazu, dass die normale Granulozytopoese gestört ist (Abb. 2).

Auf den in der Literatur zuletzt beschriebenen Defekt soll etwas näher eingegangen werden.

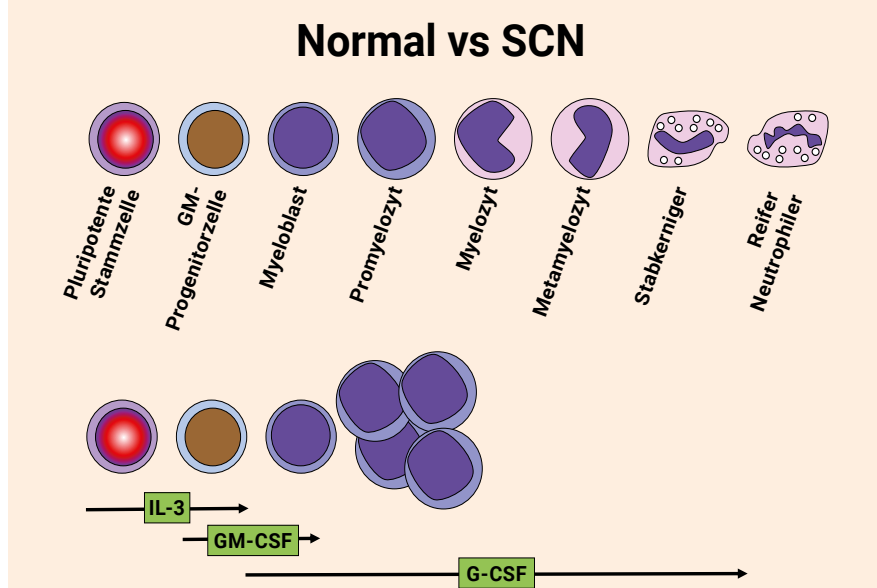
Abbildung 1. Gendefekte bei schweren kongenitalen Neutropenien



Im Text wird die große Zahl der möglichen Gendefekte bei SCN diskutiert. Die Lokalisation einiger in Betracht kommender Genprodukte ist hier schematisch dargestellt.

modifiziert nach [4]

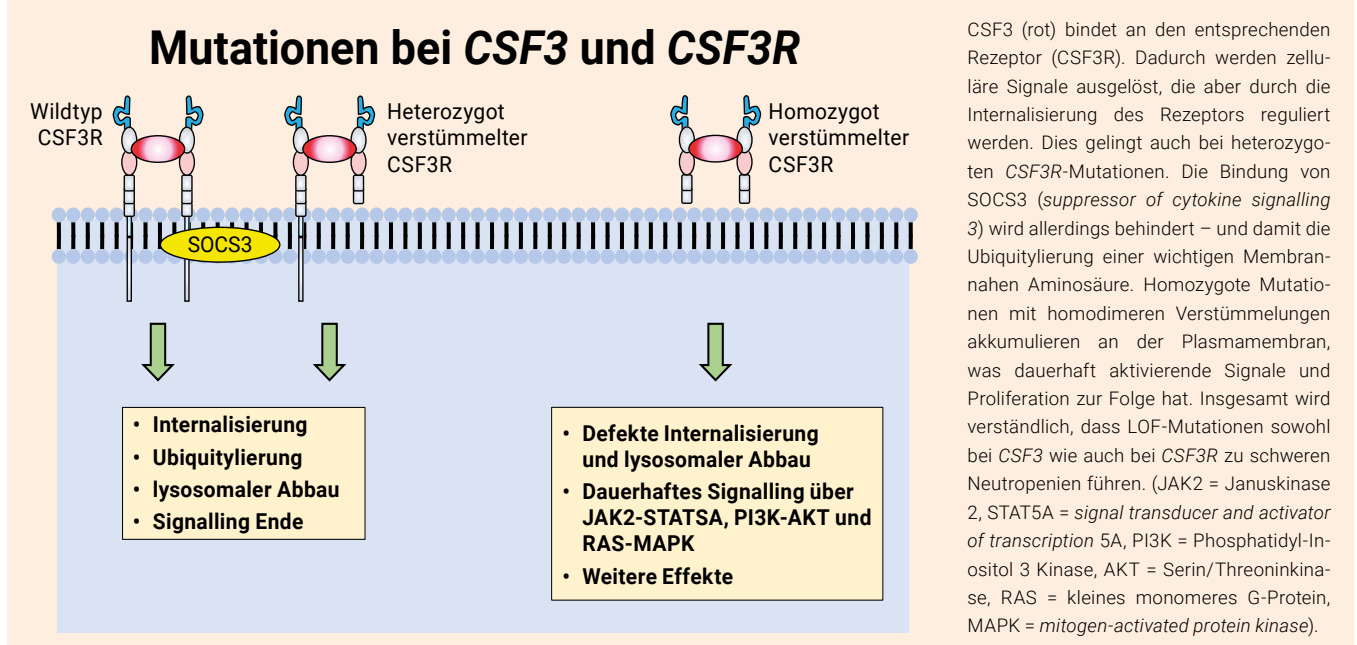
Abbildung 2. Störung der Neutrophilen-Reifung bei SCN



Hier wird schematisch das zentrale Problem bei der schweren kongenitalen Neutropenie (SCN) dargestellt: Während im Normalzustand (oben) eine Ausdifferenzierung zu reifen Neutrophilen erfolgt, kommt es bei SCN zu einem Entwicklungsarrest mit Akkumulation von entweder Promyelozyten oder Myelozyten (unten). Wichtige hämatopoetische Wachstumsfaktoren beeinflussen dabei nur bestimmte Entwicklungsstufen.

modifiziert nach [4]

Abbildung 3. Defekte des CSF3-Rezeptors (CSF3R) oder bei CSF3 als Ursache für eine SCN



modifiziert nach [4]

Defekt bei CSF3

Kurz zur Nomenklatur der Kolonie-stimulierenden Faktoren (CSF = *colony-stimulating factor* 1 bis 3), die vielleicht nicht allen Leserinnen und Lesern geläufig ist:

- CSF1 = M-CSF (*Macrophage colony-stimulating factor*)
- CSF2 = GM-CSF (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*)
- CSF3 = G-CSF (*Granulocyte colony-stimulating factor*)

Ende 2023 beschrieben Khouij E et al. in einer kurzen Publikation 3 arabische Kinder aus 2 Familien mit SCN und biallelischen Mutationen im CSF3-Gen. Die klinische Häufung schwerer Infektionen, die schließlich zur Diagnose führte, begann bei den Betroffenen im Alter von 40 Tagen, 3 Jahren bzw. 7 Jahren.

Mittels Exomsequenzierung wurden bei allen 3 Kindern homozygote LOF-Mutationen (LOF = *loss of function*) bei CSF3 nachgewiesen. Andere Varianten,

die die SCN hätten erklären können, wurden nicht gefunden. Mit dem Ziel, die funktionellen Folgen dieser Mutation zu klären, wurden dann Hautfibroblasten untersucht. Hier kam es durch die Non-sense-Mutationen zu einem verfrühten Zerfall der CSF3-mRNA, bevor diese translatiert werden konnte. Abbildung 3 verdeutlicht, warum sowohl Defekte des Rezeptors (CSF3R) als auch der neu be-

schriebene Defekt bei CSF3 selbst zu einer SCN führen können.

Fazit

Dank der konsequenten genetischen Aufarbeitung von Fällen mit SCN konnten neue Varianten gefunden werden, von denen der Defekt bei CSF3 hier näher erläutert wurde.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin
13353 Berlin | volker.wahn@charite.de

Literatur

- 1 Dobrewa W, Bielska M, Bąbol-Pokora K, Janczar S, Młynarski W. Congenital neutropenia: From lab bench to clinic bedside and back. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2023; 793: 108476
- 2 Khouij E, Marafi D, Aljamal B et al. Human 'knock-outs' of CSF3 display severe congenital neutropenia. *Br J Haematol* 2023; 203(3): 477–480
- 3 Ng LG, Ostuni R, Hidalgo A. Heterogeneity of neutrophils. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(4): 255–265
- 4 Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*; 2017; 3: 17032
- 5 Wahn V. Was gibt es Neues über schwere kongenitale Neutropenien? *Päd. Allergologie* 2016; 1: 40–41. Verfügbar unter: https://www.gpau.de/fileadmin/user_upload/GPA/dateien_indiziert/Sonstiges/NI_2016_1_ml.pdf