

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



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.

 **www.tipolito-ala.it**



# IPOPI

INTERNATIONAL  
PATIENT ORGANISATION  
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

## DAS WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

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

# DAS WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM

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

## *Das Wiskott-Aldrich-Syndrom*



Auch zur Verfügung:

AGAMMAGLOBULINÄMIE

DAS VARIABLE IMMUNDEFEKT-SYNDROM

DER SCHWERE KOMBINIERTE IMMUNDEFEKT

DIE CHRONISCHE GRANULOMATOSE

DAS HYPER-IgM-SYNDROM

*Graphic Project & Printing: TIP. ALA snc (ITALY)*  
*[www.tipolito-ala.it](http://www.tipolito-ala.it)*



# DAS WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM

*Das Wiskott-Aldrich-Syndrom ist ein primärer Immundefekt, der sowohl die T-Lymphozyten als auch die B-Lymphozyten betrifft. Darüber hinaus sind auch die Blutzellen, die zur Verringerung von Blutungen beitragen, die so genannten Blutplättchen, betroffen. Bei der klassischen Form des Wiskott-Aldrich-Syndroms ist ein typisches Krankheitsmuster zu beobachten, das in erhöhter Blutungsneigung aufgrund der geringeren Menge an Blutplättchen, wiederkehrenden Bakterien-, Virus- oder Pilzinfektionen sowie in Hautekzemen besteht. Dank der Identifikation des für diese Störung verantwortlichen Gens wissen wir heute, dass es auch mildere Formen dieser Krankheit gibt, bei denen einige, aber nicht alle der soeben genannten Symptome auftreten.*

## DEFINITION

1937 beschrieb Dr. Wiskott einen Fall, bei dem drei Brüder eine geringe Blutplättchenzahl (Thrombozytopenie), blutigen Durchfall, Ekzeme und wiederkehrende Ohreninfektionen aufwiesen. Siebzehn Jahre später, im Jahr 1954, wies Dr. Aldrich nach, dass dieses Syndrom durch X-chromosomal-rezessive Vererbung weitergegeben wird. In den 1950er- und 1960er-Jahren wurden die Merkmale des zugrundeliegenden Immundefekts identifiziert, und das Wiskott-Aldrich-Syndrom erweiterte die Liste der primären Immundefekte. Das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) ist ein primärer Immundefekt, der sowohl die T-Lymphozyten als auch die B-Lymphozyten betrifft. Die Blutzellen, die Blutungen verringern, Plättchen genannt, sind ebenfalls stark betroffen.

Das WAS in seiner klassischen Form weist ein typisches Krankheitsmuster auf, das folgende Merkmale umfasst:

1. Erhöhte Blutungsneigung aufgrund einer erheblich geringeren Plättchenzahl
2. Wiederkehrende Bakterien-, Virus- und Pilzinfektionen
3. Hautekzeme

Darüber hinaus zeigte sich bei langfristigen Beobachtungen von Patienten



## Das Wiskott-Aldrich-Syndrom

mit WAS eine erhöhte Inzidenz bösartiger Krebserkrankungen, einschließlich Lymphomen und Leukämie, sowie bei vielen Patienten eine erhöhte Inzidenz zahlreicher Autoimmunerkrankungen.

Das WAS wird durch Mutationen (oder Fehler) in einem Gen verursacht, das für die Produktion des nach dieser Störung benannten Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins (WASP) zuständig ist. Das WASP-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms. Die meisten dieser Mutationen sind „einzigartig“. Das bedeutet, dass fast jede Familie eine eigene charakteristische Mutation des WASP-Gens aufweist. Handelt es sich um eine hochgradige Mutation, die die Fähigkeit des Gens, das WAS-Protein zu produzieren, nahezu vollständig beeinträchtigt, leidet der Patient an der klassischen und somit schwersten Form des WAS. Wird jedoch ein gewisses Maß an WAS-Proteinen produziert, kann es sich um eine leichtere Form der Störung handeln.

### KLINISCHES BILD

Das klinische Bild des Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS) ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Manche Patienten weisen alle drei klassischen Krankheitsmerkmale auf, d.h. geringe Mengen an Blutplättchen und verstärkte Blutung, Immundefizienz und Ekzeme. Bei anderen Patienten beschränkt sich das Krankheitsbild auf eine geringe Plättchenanzahl (Thrombozytopenie) und Blutungen. In den vergangenen Jahren vermutete man, dass jene Patienten, die nur eine geringe Anzahl an Blutplättchen aufwiesen, an einer anderen Krankheit, der X-chromosomalen Thrombozytopenie (XLT), litten. Als jedoch das WAS-Gen entdeckt wurde, erkannte man, dass sowohl das WAS als auch die X-chromosomale Thrombozytopenie auf Mutationen desselben Gens zurückzuführen sind und somit unterschiedliche klinische Formen derselben Krankheit sind.

Die ersten klinischen Zeichen des WAS können sich bereits kurz nach der Geburt oder im Verlauf des ersten Lebensjahres manifestieren, und zwar in Form einer oder aller Komponenten der klassischen klinischen Triade, d.h. den durch die geringe Blutplättchenzahl bedingten Blutungen, den juckenden und schuppigen Hautausschlägen und Ekzemen und/oder Infektionen aufgrund der zugrundeliegenden Immundefizienz.



### BLUTUNGSNEIGUNG

Eine geringe Anzahl an Plättchen (Thrombozytopenie) geringer Größe ist ein typisches Merkmal bei allen Patienten mit WAS. Da WAS die einzige Störung ist, bei der die Blutplättchen zu klein sind, stellt die Ermittlung dieser durch einen Test ein wichtiges Mittel zur Diagnose dar. Hautblutungen, verursacht durch die Thrombozytopenie, können stecknadelkopfgroße, bläulich-rote Flecken, Petechien genannt, hervorrufen, oder sich auch durch größere Flecken manifestieren, die wie Blutergüsse aussehen. Bei Jungen, die an dieser Störung leiden, können außerdem blutiger Stuhl (insbesondere im Kleinkindalter), Zahnfleischbluten und lang anhaltendes Nasenbluten als zusätzliche Symptome auftreten. Als gefährliche Komplikationen können Gehirnblutungen hinzukommen. Aus diesem Grund empfehlen manche Ärzte bei Kleinkindern mit sehr geringen Plättchenzahlen (<15,000) das Tragen eines Helms, um Kopfverletzungen zu vermeiden, bis die Plättchenzahl durch eine Behandlung erhöht werden kann.

### INFEKTIONEN

Aufgrund eines erheblichen Defekts der T- und B-Lymphozytenfunktion treten bei der klassischen WAS häufig Infektionen auf, die durch alle Kategorien von Mikroorganismen entstehen können. Dabei kann es sich um Infektionen der oberen und unteren Atemwege, etwa Sinusitis, Lungenentzündung, oder um Mittelohrentzündung handeln. Schwerwiegendere Infektionen wie Sepsis (Infektion des Blutstroms, auch "Blutvergiftung" genannt), Gehirnhautentzündung und schwere Virusinfektionen hingegen treten weniger häufig auf. In seltenen Fällen entwickeln Patienten mit dem klassischen WAS eine durch *Pneumocystis jiroveci* (carinii) verursachte Lungenentzündung. Auch die Haut kann durch starkes Kratzen der ekzematösen Stellen mit verschiedenen Bakterienarten infiziert werden. Eine weitere Virusinfektion der Haut, *Molluscum contagiosum* genannt, tritt bei WAS häufig auf.

### EKZEME

Ekzeme sind ein verbreitetes Symptom bei Patienten mit klassischem WAS. Bei Kindern können die Ekzeme einem Milchschorf oder einem schweren

## Das Wiskott-Aldrich-Syndrom

Windelausschlag ähneln oder als generalisiertes Ekzem an Rumpf und/oder Gliedmaßen auftreten. Bei älteren Jungen kann sich das Ekzem auf die Hautfalten im Bereich der Armbeuge, der Handgelenke, des Halses und der Kniekehle beschränken, aber auch einen Großteil der gesamten Hautfläche bedecken. Da Ekzeme sehr stark jucken (pruritisches), kratzen sich die betroffenen Jungen oft, bis sie bluten, und das sogar im Schlaf. In Extremfällen verursacht das Ekzem eine so starke, gerötete Hautentzündung, dass die Jungen Wärme in ihre Umgebung "abstrahlen" und kaum ihre normale Körpertemperatur halten können. Manche Patienten weisen keine oder nur leichte Ekzeme auf.

### AUTOIMMUNSYMPTOME

Ein Problem, das bei Kindern wie auch bei Erwachsenen mit WAS häufig zu beobachten ist, stellt die hohe Inzidenz "autoimmunähnlicher" Symptome dar. Der Begriff "autoimmun" bezeichnet Krankheiten, die durch ein fehlgesteuertes Immunsystem bedingt sind, das sich gegen Teile des eigenen Körpers richtet. Zu den am häufigsten bei WAS-Patienten beobachteten Autoimmunsymptomen zählt eine Art der Blutgefäßentzündung (Vaskulitis), die mit Fieber und Hautausschlägen an den Gliedmaßen - oft verstärkt durch sportliche Betätigung - einhergeht. Eine weitere Autoimmunstörung ist eine Anämie, bedingt durch Antikörper, die die körpereigenen roten Blutkörperchen vernichten (hämolytische Anämie). Die geringe Plättchenzahl kann durch eine Autoimmunität zusätzlich verstärkt werden, bei der der Patient Antikörper entwickelt, die seine restlichen Blutplättchen angreifen (üblicherweise als ITP oder idiopathische thrombozytopenische Purpura bezeichnet). Einige Patienten weisen eine stärker generalisierte Störung auf, die sich durch hohes Fieber ohne Infektion, kombiniert mit geschwollenen Gelenken, empfindlichen Lymphknoten, Nierenentzündung und gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall manifestieren kann. Gelegentlich kommt es zu einer Arterienentzündung (Vaskulitis), die vorwiegend in den Muskeln, im Herz, im Gehirn oder in anderen inneren Organen auftritt und verschiedenste Symptome auslöst. Diese Autoimmunphasen können sich auf einige Tage beschränken oder über Jahre hinweg in Schüben auftreten, und ihre Behandlung kann sich als schwierig erweisen.



### BÖSARTIGE ERKRANKUNGEN

Bösartige Erkrankungen können bei jüngeren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit WAS auftreten. Meist sind dabei die B-Lymphozyten betroffen, wodurch der Patient ein Lymphom oder Leukämie entwickelt.

### DIAGNOSE

Aufgrund der vielfältigen Befunde sollte die Diagnose des Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS) bei jedem Jungen in Betracht gezogen werden, der ungewöhnlich oft Blutungen und Hämatome, eine angeborene oder frühzeitig auftretende Thrombozytopenie und kleine Blutplättchen aufweist. Die typischen Abnormitäten der Blutplättchen sowie ihre geringe Anzahl und Größe bestehen fast immer bereits im Nabelschnurblut. Der einfachste und nützlichste Test zur Diagnose von WAS ist die Ermittlung der Plättchenanzahl sowie die sorgfältige Bestimmung der Plättchengröße. Bei WAS-Patienten sind die Blutplättchen erheblich kleiner als bei gesunden Menschen. Bei Kindern über zwei Jahren ist darüber hinaus eine Reihe von immunologischen Abnormitäten zu erkennen, die die Diagnose erleichtern können. Bei Jungen mit WAS sind einige Arten von Serum-Antikörpern typischerweise niedrig oder nicht vorhanden. Oft weist ihr Körper eine geringe Anzahl von Antikörpern gegen Blutgruppenantigene (Isohämagglutinine; z.B. Antikörper gegen rote Blutkörperchen des Typs A oder B) auf und ist nicht in der Lage, Antikörper gegen einige Impfstoffe zu produzieren, die Polysaccharide oder komplexe Zuckerarten enthalten, wie beispielsweise die Impfung gegen *Streptococcus pneumoniae* (Pneumovax). Bei Hauttests zur Bewertung der T-Lymphozytenfunktion kann eine negative Reaktion erkennbar sein, und das Ergebnis eines Labortests zur Bewertung der T-Lymphozytenfunktion kann anormal sein. Die Diagnose wird durch Nachweis einer geringen Anzahl oder des völligen Fehlens des WAS-Proteins in den Blutkörperchen oder durch Ermittlung einer Mutation im WASP-Gen bestätigt. Diese Tests werden von einigen wenigen spezialisierten Labors an Blutproben oder sonstigem Gewebe durchgeführt.





### VERERBUNG

WAS wird als X-chromosomale, rezessive Störung vererbt. Nur Jungen sind von dieser Krankheit betroffen. Da es sich um eine vererbte Krankheit handelt, die durch X-chromosomale, rezessive Vererbung weitergegeben wird, kann es sein, dass Brüder oder auch Onkel mütterlicherseits (Brüder der Mutter des Patienten) dieselben klinischen Merkmale aufweisen. Es kann jedoch sein, dass die Familienanamnese vollständig negativ ist, wenn es sich um eine kleine Familie handelt oder die Mutation neu entstanden ist. Man vermutet, dass rund 1/3 der neu diagnostizierten WAS-Erkrankungen auf eine neuartige Mutation zurückzuführen sind, die bei der Befruchtung entstanden ist. Ist die genaue Mutation in einer Familie mit WAS-Patienten bekannt, kann anhand von Zellen, die durch Fruchtwasserpunktion oder Chorionzottenbiopsie entnommen wurden, eine DNA-Pränataldiagnose durchgeführt werden.

### BEHANDLUNG

Alle Kinder mit schwerwiegenden chronischen Erkrankungen benötigen die Unterstützung ihrer Eltern und ihrer Familie. Die Eltern eines an WAS erkrankten Jungen können einer erheblichen Belastung ausgesetzt und mit sehr schweren Entscheidungen konfrontiert sein. Fortschritte im Bereich der Ernährung und der antimikrobiellen Therapie, der prophylaktischen Immunglobulintherapie und der Knochenmarktransplantation haben die Lebenserwartung von WAS-Patienten erheblich verbessert. Aufgrund eines erhöhten Blutverlustes leiden die Patienten häufig an Eisenmangelanämie, die oft eine Eisenersatztherapie erforderlich macht.

Treten Symptome einer Infektion auf, muss eine gründliche Untersuchung auf Bakterien-, Virus-, und Pilzinfektionen durchgeführt werden, um die effizienteste antimikrobielle Behandlung festlegen zu können. Da WAS-Patienten anormale Antikörperreaktionen auf Impfstoffe und in den Körper eindringende Mikroorganismen entwickeln, kann bei Patienten, die häufig an bakteriellen Infektionen erkranken, eine prophylaktische Immunglobulintherapie indiziert sein. Dazu ist anzumerken, dass die meisten Ärzte bei einer geringen Plättchenzahl eine intravenöse Immunglobulintherapie verschreiben, da die subkutane Injektion von Immunglobulinen Blutungen in und unter der Haut

verursachen können. Besonders wichtig ist die Immunglobulintherapie, wenn beim Patienten eine Splenektomie durchgeführt wurde.

Ekzeme können dauerhaft und in schwerem Ausmaß auftreten und somit eine ständige Behandlung erfordern. Um ein Austrocknen der Haut und in weiterer Folge eine Verschlimmerung des Ekzems zu vermeiden, sollte auf häufiges Baden verzichtet werden. Es empfiehlt sich die Verwendung eines Badeöls sowie das Auftragen einer Feuchtigkeitscreme nach dem Baden und mehrmals täglich auf die trockenen bzw. ekzematösen Hautbereiche. Oft ist das sparsame Auftragen von Steroidcremes auf die chronisch entzündeten Stellen hilfreich, eine übermäßige Verwendung dieser Cremes sollte jedoch vermieden werden. Verwenden Sie für das Gesicht keine starken Steroidcremes, beispielsweise fluorierte Steroide. Wenn sich das Ekzem durch bestimmte Nahrungsmittel verschlimmert und das Vorliegen einer Nahrungsmittelallergie bekannt ist, sollte versucht werden, die schädlichen Nahrungsmittel aus dem Speiseplan zu verbannen.

In manchen Fällen kann zur Behandlung der geringen Plättchenanzahl und der Blutungen eine Transfusion von Blutplättchen durchgeführt werden. Eine solche ist beispielsweise indiziert, wenn starke Blutungen nicht durch herkömmliche Maßnahmen gestillt werden können. Gehirnblutungen erfordern in der Regel eine sofortige Plättchentransfusion. Bei manchen Patienten mit WAS wurde auch die Milz (ein lymphatisches Organ im Bauch, das das „Blut filtert“) operativ entfernt. Dabei zeigte sich, dass dieser Eingriff bei 90% der Fälle eine Korrektur der geringen Plättchenzahl, der Thrombozytopenie, bewirkte. Die anderen Krankheitszeichen des WAS können jedoch durch eine Splenektomie nicht geheilt werden. Somit sollte diese nur bei Patienten mit besonders niedriger Plättchenzahl durchgeführt werden, um die Thrombozytopenie zu verringern. Eine hochdosierte Immunglobulintherapie zur Anhebung der Plättchenzahl bei Jungen mit WAS erwies sich nach Entfernung der Milz als wesentlich effizienter. Nach Entfernung der Milz sind WAS-Patienten anfälliger für bestimmte Infektionen, insbesondere für Infektionen des Blutstroms und Gehirnhautentzündung, verursacht durch Kapselbakterien wie *Streptococcus pneumoniae* oder *Haemophilus influenzae*. Somit ist bei einem Kind, bei dem eine Splenektomie durchgeführt wurde, eine prophylaktische Behandlung mit Antibiotika unabdingbar, eventuell auch eine Immunglobulintherapie, und das

## Das Wiskott-Aldrich-Syndrom

möglicherweise sogar lebenslang, um diese schwerwiegenden Infektionen zu vermeiden.

Mitunter müssen die Symptome von Autoimmunerkrankungen mit Medikamenten behandelt werden, die die Immunreaktionen zusätzlich unterdrücken. In solchen Fällen kann eine hochdosierte Immunglobulintherapie, kombiniert mit systemischen Steroiden, Abhilfe schaffen. Zu beachten ist hierbei jedoch, dass die Steroiddosis auf das geringste Maß reduziert wird, das eine baldige Verminderung der Symptome gewährleistet.

Wie bei allen Kindern mit primären Immundefizienzerkrankungen, bei denen die T- und/oder B-Lymphozyten betroffen sind, sollten Jungen keine Lebendvirusimpfungen erhalten, da die Gefahr besteht, dass ein in der Impfung enthaltener Virusstamm eine Erkrankung verursacht. Gelegentlich können auch Komplikationen, bedingt durch eine Windpockeninfektion, auftreten. Diese können durch eine Behandlung kurz nach der Exposition mit antiviralen Medikamenten, eine hochdosierte Immunglobulintherapie oder durch Behandlung mit dem Herpes Zoster-Hyperimmunserum verhindert werden.

Eine dauerhafte Heilung bei WAS kann nur durch Transplantation von Knochenmark oder Stammzellen aus dem Nabelschnurblut erreicht werden, und unmittelbar nach der Diagnostizierung von WAS sollte nach einem HLA-identischen Spender gesucht werden. Da Patienten mit WAS trotz ihrer Immundefizienz eine T-Lymphozyten-Restfunktion aufweisen, ist die Verabreichung von Immunsuppressiva und/oder eine Ganzkörperbestrahlung erforderlich, um den Patienten vor der Transplantation entsprechend vorzubereiten. Hat der erkrankte Junge gesunde Geschwister, die von denselben Eltern stammen, sollte bei allen Familienmitgliedern eine HLA-Gewebe-Typisierung vorgenommen werden, um zu bestimmen, ob es ein HLA-identisches Geschwisterkind gibt (passender Gewebetyp), das als Knochenmarkspender dienen könnte. Die durch Transplantation von Knochenmark eines HLA-identischen Geschwisterkindes erzielten Ergebnisse bei WAS-Patienten sind ausgezeichnet; die Gesamterfolgsrate (Heilungsrate) liegt bei 80-90%. Dieses Verfahren stellt bei Jungen mit einem deutlichen



klinischen Zeichen von WAS die Behandlung der Wahl dar. Bei Patienten, die eine geringere klinische Ausprägung aufweisen, etwa Thrombozytopenie ohne weitere Krankheitszeichen, fällt die Entscheidung weniger leicht. In diesem Fall ist es empfehlenswert, sich mit einem erfahrenen Immunologen zu beraten. Die Erfolge bei Transplantationen mit nicht verwandten, HLA-identischen Spendern (MUD) konnten im Verlauf der letzten zwei Jahrzehnte deutlich verbessert werden. Transplantationen mit nicht verwandten, vollständig HLA-identischen Spendern bringen heute annähernd so gute Ergebnisse wie jene mit HLA-identischen Geschwisterkindern, wenn sie noch vor dem Alter von 5-6 Jahren und vor dem Auftreten erheblicher Komplikationen wie schwere Virusinfektionen oder Krebs durchgeführt werden. Die Erfolgsrate bei nicht verwandten, vollständig HLA-identischen Spendern nimmt mit zunehmendem Alter ab, was die Entscheidung für eine Transplantation bei Jugendlichen oder Erwachsenen erschwert. Bei einigen WAS-Patienten bewirkten vollständig oder teilweise identische Stammzellen aus dem Nabelschnurblut Erfolge bei der Immunrekonstitution und der Korrektur der Plättchenanomalien und können in Betracht gezogen werden, wenn weder ein passendes Geschwisterkind noch ein nicht verwandter, vollständig HLA-identischer Spender zur Verfügung steht. Im Gegensatz zur Transplantation von HLA-identischem Knochenmark, die ausgezeichnete Ergebnisse ermöglicht, hat sich die Transplantation von haploidentischem Knochenmark (Eltern als Spender) als weitaus weniger erfolgreich erwiesen.

### AUSSICHTEN

Vor drei Jahrzehnten noch war das klassische Wiskott-Aldrich-Syndrom einer der schwersten primären Immundefekte, und die Lebenserwartung betrug nur 2-3 Jahre. Wenngleich es sich auch heute noch um eine schwere Erkrankung handelt, bei der lebensbedrohliche Komplikationen auftreten können, erleben viele männliche Betroffene die Pubertät und erreichen das Erwachsenenalter, führen ein produktives Leben und gründen eine eigene Familie. Die ältesten Patienten, denen Knochenmark transplantiert wurde, haben mittlerweile ihr drittes oder viertes Lebensjahrzehnt erreicht. Sie scheinen geheilt zu sein und haben keine bösartigen Krebserkrankungen oder Autoimmunkrankheiten entwickelt.

