

1 Ziel / Zweck

Der Schwere Kombinierte Immundefekt (SCID) ist ein **immunologischer „Notfall“**, der eine rasche diagnostische Aufarbeitung erfordert. Die SOP soll eine unverzügliche, zielgerichtete und effiziente Diagnostik und Therapie von Kindern mit gesicherter SCID-Diagnose unterstützen. Sie ergänzt die SOP „Vorgehen bei auffälligem SCID Neugeborenen-Screening“.

2 Geltungsbereich, Anwendungsbereich

ZKJ, klinikübergreifend.

3 Beschreibung

Was ist ein SCID?

SCID steht für „schwerer kombinierter Immundefekt“. „Schwer“ bezieht sich auf das vollständige Fehlen der spezifischen Immunität und das damit verbundene Risiko für lebensbedrohliche Infektionen. „Kombiniert“ bezieht sich auf die Störung von B- und T-Zellen (+/- NK-Zellen). SCID ist die Bezeichnung für ein klinisch und immunologisch definiertes Syndrom, dem verschiedene molekulare Ursachen zugrunde liegen können. Zahlreiche genetische Ursachen sind aufgeklärt, die knapp über 90% aller SCID-Erkrankungen erklären können.

Wann muß differentialdiagnostisch an einen SCID gedacht werden?

Seit August 2019 ist die schwere T-Zell Lymphopenie in das Neugeborenen-Screening aufgenommen. Es ist ein DNA-basiertes Screening-Verfahren, bei dem TREC (T cell receptor excision circles – ein „Abfallprodukt“ bei der T-Zell Entwicklung) gemessen werden. Mit diesem Verfahren werden alle SCID-Formen erfasst, bei denen die T-Zell Entwicklung schwer beeinträchtigt ist. Die Kinder sind zum Zeitpunkt des Screenings in der Regel asymptomatisch, es gibt aber auch Verläufe, bei denen bereits in utero oder in den ersten Lebenstagen schwere Infektionen oder Störungen der Immunregulation vorliegen. Bei einem kleinen Teil der SCID-Patienten (<5%) ist die T-Zell Entwicklung normal, aufgrund einer Störung der Signalgebung können aber die T-Zellen nicht aktiviert werden. Ein normales TREC-Screening schließt daher eine SCID-Erkrankung nicht ganz sicher aus.

Betroffene Kinder, die im Neugeborenen-Screening nicht erkannt wurden, manifestieren sich meistens noch vor dem 6. Lebensmonat. In der Regel sind es protrahiert verlaufende, rezidivierende Infektionen, die den klinischen Verdacht begründen. Aber auch eine isolierte Gedeihstörung, Autoimmunphänomene (s.u.) oder eine positive Familienanamnese (bei noch asymptomatischen Säuglingen) rechtfertigt eine Abklärung (s. Diagnostik). Bei dem klinischen Verdacht auf einen SCID ist unverzüglich ein in der Behandlung von Kindern mit SCID erfahrener Arzt zu informieren.

Eine Abklärung auf SCID sollte bei folgenden Befunden durchgeführt werden:

- Positives TREC-Screening nach Geburt
- jedes Kind im ersten Lebensjahr mit <1.500 Lymphozyten/ μ l
- Familienanamnese eines SCID oder eines unklaren frühen Kindstods.
- schwere invasive Virusinfektionen
- Neugeborene mit unklarer ekzematöser Hauterkrankung (DD materno-fetales T-Zell Engraftment, Omenn Syndrom). Normale Lymphozytenzahlen sind bei diesen Kindern möglich!
- schwere Impfreaktion auf Lebendimpfungen (incl. Rota und BCG-Impfung bei ausländischen Patienten)
- Autoimmunzytopenien in den ersten 3. Lebensjahren

- rezidivierende Pneumonien
- protrahierter Soor-Befall
- chronische Diarrhoe
- unklare Gedeihstörung (z.T. vor Infektneigung beginnend)

Wie kann ich die Diagnose sichern?

Klinische Untersuchung / Anamnese:

- Entwicklungsstatus, Perzentilen
- Familienanamnese
- Wurde ein TREC Neugeborenen –Screening durchgeführt? Mit welchem Ergebnis?
- Vorliegen von Infektionserkrankungen wie Soor oder Pneumonie oder einer BCG-Impferkrankung.
- Hautausschläge (foto-)dokumentieren.
- Tonsillen und Lymphknotengewebe angelegt? (cervikal, Leiste). Fehlen in der Regel beim SCID, bei atypischen Fällen (z.B. Omenn Syndrom) aber auch Lymphadenopathie möglich.

Bildgebende Diagnostik:

- Sonographie: Thymus angelegt?
- Röntgen-Thorax: Thymus angelegt? Infiltrate/Ateletasen/chronische Umbauten? Auftreibung der anterioren Rippenenden? (wird häufiger bei ADA –SCID beobachtet)

Labordiagnostik (nach immunologischem Konsil):

- Lymphopenie? Absolutwerte berechnen, altersentsprechende Normwerte! (<1.500/µl im 1. Lj. ist ein Warnsignal!) Cave: bei materno-fetaler Transfusion (= Übertragung mütterlicher T-Zellen, ein physiologischer Vorgang; die Zellen können aber durch SCID-Kinder nicht abgestossen werden) oder Omenn-Syndrom (GvHD-ähnliche Erkrankung mit schwerem, z.T. blasenbildendem exzematösem Bild bis zur Erythrodermie) können normale oder sogar erhöhte Lymphozytenzahlen vorkommen.
- Eosinophilie? Häufig bei SCID. IgE Erhöhung? Typisch für Omenn-Syndrom
- Immunglobuline? IgG in den ersten 6 Monaten nicht aussagekräftig (mütterlich). IgA nur aussagekräftig, wenn vorhanden (bei vielen gesunden NG-Reifungsverzögerung), erniedrigtes IgM ist der stärkste Hinweis auf SCID. Daher immer Bestimmung von IgG und IgM.
- Albumin? Gesamteiweiß? Bei häufig vorliegender Enteropathie ist es wichtig, auszuschließen, daß der Immunglobulinmangel nicht durch einen enteralen Verlust bedingt ist.
- Harnsäure? Diese einfache Untersuchung kann einen PNP-SCID (Purin-Nucleosid-Phosphorylase-Defizienz) ausschließen. Beim PNP-SCID ist die Harnsäure deutlich erniedrigt.
- Folsäure? Diese Untersuchung kann H.a. einen Folsäuretransporterdefekt geben (Folsäure deutlich erniedrigt). Hierbei kommt es zu einem reversiblen Funktionsverlust von Lymphozyten bei normalen Absolutzahlen.
- Lymphozytentypisierung. Bei diesen Untersuchungen wird der Anteil an CD4+, CD8+ T-Zellen sowie CD19+ B-Zellen und CD16/56+ NK-Zellen bestimmt. Ausserdem der Anteil naiver CD4+ T-Zellen sowie der Anteil aktivierter T-Zellen (wichtig zur Unterscheidung kindlicher versus mütterlicher T-Zellen). Für die wesentliche Bestimmung der Absolutzahlen ist es unbedingt notwendig, am selben Tag ein Differential-Blutbild zu bestimmen.

Herausgeber: Department Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin - Klinik für
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Geltungsbereich: Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (Department)
Berufsgruppe: Ärztlicher Dienst, Pflegedienst

Revision: 001/01.04.2020
5
Dok.-ID: 29353
Seite 3 von 5

- Bei vorliegender T-Zell Lymphopenie, aber noch nachweisbaren T-Zellen sollte außerdem erfolgen: Vβ Repertoire, αβ vs γδ TCR+ T Zellen und Proliferationsassay. Häufig sind die Klonalität und die Proliferation der T-Zellen bei SCID eingeschränkt. γδ TCR+ T Zellen sind häufig prozentual vermehrt.

Die o.g. Untersuchungen erlauben die Diagnose eines SCID. Differentialdiagnostische Überlegungen müssen sein: Konnatale CMV-Infektion? HIV-Infektion? Andere chronische Virusinfektionen? Mukoviszidose? Primäre Enteropathie mit enteralem Immunglobulinverlust? Maligne Systemerkrankung? Anderer Immundefekt, incl. syndromaler Immundefekt wie 22q11 Mikrodeletionssyndrom (ggf. weitere Fehlbildungen?)

Phänotypisierung der SCID-Erkrankung

Die Einordnung der SCID-Erkrankung richtet sich nach der initialen Lymphozytenphänotypisierung. Bei nicht eindeutiger Zuordnung muß an hypomorphe Mutationen in bekannten Genen gedacht werden („leaky“ SCID).

T-B+NK- SCID:

„**common gamma chain**“ = gemeinsame gamma-Kette der Rezeptoren für IL-2, 4, 7, 9, 11, 15 und 23 (X-chromosomal; 50% aller SCID-Fälle)

- STAT5 Phosphorylierung nach IL-2 Stimulation, STAT6 Phosphorylierung nach IL-4 Stimulation
- Sequenzierung.

JAK-3 (Signaltransduktionselement downstream der „common gamma chain“); (autosomal-rezessiv)

- STAT5 Phosphorylierung nach IL-2 Stimulation, STAT6 Phosphorylierung nach IL-4 Stimulation
- Sequenzierung.

CD45 Defizienz (Phosphatase, die Signalschwellen in Lymphozyten reguliert)

- Oberflächenexpression im FACS. CD45 wird in der Regel in der initialen Typisierung mitgefärbt.

T-B-NK+ SCID:

RAG-1, RAG-2 oder Artemis (Rekombinationsdefekte der B-und T-Zell Rezeptoren)

- Sequenzierung.

Bei allen B minus Varianten (besonders bei syndromalen Aspekten wie Microcephalie) sollte an die Möglichkeit einer radiosensitiven SCID-Variante (Artemis, Ligase IV, Cernunnos) gedacht werden.

Untersuchung auf Radiosensitivität aus Lymphozyten- oder Fibroblastenkultur - ist bei Patienten mit Ligase IV, Cernunnos auffällig

T-B+NK+ SCID:

IL-7 Rezeptor alpha-Kette

- Oberflächenfärbung FACS
- Sequenzierung.

22q11 Mikrodeletionssyndrom

- Bei klinischem Verdacht (variabel: auffällige Fazies, Hypocalcämie/Hypoparathyreodismus, anderen Fehlbildungen v.a. konotrunkalem Herzfehler) 22q11 FISH.

CD3δ, ε, ζ Defizienz; Besonderheit: erniedrigte CD3 T-Zellen, aber Thymus hat normale Größe.

T-B-NK- SCID:

ADA/PNP-Defizienz

s. SOP ADA Defizienz. Kurz: Trockenblutkarte („Guthrie“) mit EDTA oder Nativ Blut betropfen und über Nacht bei Raumtemperatur trocknen.

Immunologische Spezialuntersuchungen

Die klinisch relevanten immunologischen Spezialuntersuchungen sollen 2 Fragen beantworten:

1. Sind die nachgewiesenen T-Zellen kindlichen oder mütterlichen Ursprungs?
2. Sind die verbleibenden T-Zellen funktionell aktiv?

Diese Informationen haben Einfluß auf die Strategie der Transplantation.

- ad 1: Chimärismusuntersuchungen können bei Jungen Gebrauch vom Nachweis des Y-Chromosoms in kindlichen Zellen machen (Y-FISH an sortierten T-Zellen). Bei Mädchen sollte der Chimärismus über VNTR's (variable number of tandem repeats) untersucht werden
- ad 2: Proliferationstests von T-Zellen mit PHA und CD3/CD28.

Darüber hinaus gibt es insbesondere bei unklarem SCID-Phänotyp eine Reihe wissenschaftlich wichtiger Untersuchungen. Hierzu kann gehören: Anteil von γ/δ T-Zellen, Reifungsstadien von B-Zell Vorläufern im Knochenmark.

Management von SCID-Patienten vor KMT

3.6.1. Infektiologische Behandlung

- Prompter Beginn einer i.v. Immunglobulinsubstitution (kein Abwarten auffallende maternal antransfundierte Spiegel (Zielspiegel unter Substitution >500mg/dl) 14-tägige Spiegelkontrollen. Vor erster Immunglobulingabe 2 ml Serum einfrieren lassen.
- Aggressive Diagnostik und Behandlung von Infektionen mit Versuch eines Erregernachweises (z.B. BAL, LP).
- Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen inkl. Pneumozystis jiroveci-Prophylaxe (Co-trimoxazol 5 mg/kg/die in 1-2 ED, Mo, Di, Mi), bei asymptomatischen Neugeborenen ab der 2. Lebenswoche.
- Prophylaxe von Pilzerkrankungen (Amphomoronol 3x1 ml/die; falls nicht klinisch nicht ausreichend Diflucan 100 mg/m²/die
- Initiales Screening auf CMV (Urinkultur und PCR im Blut), EBV und Adenovirus (PCR)
- Bei Durchfällen: Enteritiserrger-PCR sowie Untersuchungen auf Lamblien und Kryptosporidien
- In den Wintermonaten monatliche Gabe von Palivizumab (Synagis®); Dosierung: 15 mg/kg i.m., alle 4 Wochen (Ampullen à 50 und 100 mg, ggf. RS Neonatologie zwecks „Ampullen sharing“. Bei ambulanten Patienten Gabe über niedergelassen Kinderarzt erwägen).
- Familienmitglieder sollten eine Influenza-Impfung erhalten. Alle Geschwister und engeren Kontaktpersonen sollten die empfohlenen STIKO-Impfungen erhalten haben.
- Keine Lebendimpfungen (Rota, MMRV, BCG etc.)
- Isolation vor anderen hospitalisierten Kindern. Kittel und Mundschutzpflege. Unter entsprechenden Hygienevorschriften und je nach Compliance der Eltern kann auch eine ambulante Betreuung erwogen werden.

3.6.2 Sonstige Aspekte

- CMV-Status der Mutter erheben. CMV positive Mütter (Mutterpass) müssen über das hohe Risiko einer CMV-Transmission über die Muttermilch aufgeklärt werden. Stillpause solange CMV-Status von Mutter/Kind unklar. Bei CMV positiver Mutter / negativem Kind sollte ein Abstillen empfohlen werden
- Ausreichende kalorische Versorgung (ggf. über PEG-Sonde oder zentralen Katheter)
- Bei Transfusionen ausschließlich bestrahlte und Blutprodukte
- Hautbiopsie: bei unklarem Exanthem/Ekzem (DD: materno-fetale GvH-Erkrankung /Omenn Syndrome); Haut PE in Formalin zur Immunhistologie an die Patho. Haut PE „nativ“ für eine Fibroblastenkultur bei: V.a. radiosensitive Erkrankung. Außerdem stets bei Narkose zur ZVK-Anlage vor HSZT, da Fibroblasten für verschiedene ergänzende funktionale Untersuchung hilfreich sind.

Transplantationsvorbereitung

Die Transplantationsvorbereitung hat vom Augenblick der Diagnose eine hohe Priorität und ist begleitend zu den o.g. Untersuchungen noch vor Erhalt der molekularen Typisierung voranzutreiben.

- Information des Transplantations-Teams.
- HLA-Typisierung des Patienten, seiner Geschwister sowie beider Eltern
- Besprechung des Patienten in der Transplantationsbesprechung und Festlegen des weiteren Vorgehens
Bei ADA Defizienz und fehlendem Familienspender Enzyersatztherapie erwägen s. SOP ADA Defizienz.
Vorab Kostenübernahme klären, ggf. zur beschleunigten 1. Gabe vor Kostenklärung Kontaktaufnahme zu anderen ADA-Patienten mit Heim-Depot des Medikaments

4 Zuständigkeiten, Qualifikation

Behandelnder Arzt in Absprache mit Päd. Immunologen und ggf SZT-Team.

5 Dokumentenlenkung:

	Name und Datum
Erstellt:	PD Dr. Speckmann, Carsten – erstellt 08.07.2020, Revision#003 28.03.2025
Inhaltlich geprüft:	Prof. Dr. Ehl, Stephan – 29.03.2025
Formal geprüft:	Borkhardt, Anne – 30.03.2025
Freigegeben:	Prof. Dr. Feuchtinger, Tobias – 01.04.2025
Gültig ab:	01.04.2025