

Angeborene Störungen der Blutbildung

Die Entwicklung der letzten 20 Jahre am Beispiel der kongenitalen Neutropenie

Angeborene Störungen der Blutbildung umfassen eine Gruppe seltener Erkrankungen, die durch eine Verminderung der Zahl an reifen Blutzellen (Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten) gekennzeichnet sind. Die ineffektive Produktion dieser Zellen im Knochenmark betrifft entweder alle Zellreihen (Panzytopenie) im peripheren Blut, oder es kommt zu einzelnen Zytopenien. Der verminderte Transfer reifer Zellen aus dem Knochenmark ins Blut kann unterschiedliche Ursachen haben. Es kann ein Ausreifungsdefekt mit ineffektiver Zellproduktion, eine Reduktion in der Zahl oder der proliferativen Kapazität der Vorläuferzellen der jeweiligen Zellreihe oder eine Reduktion in der Zahl und Funktion der Blutstammzellen vorliegen. Auch klinische Syndrome können (neben einer Vielzahl anderer Manifestationen) mit einer Blutbildungsstörung einhergehen. Zu diesen Erkrankungen zählen die angeborene aplastische Anämie (Fanconi-Anämie), kongenitale hypoplastische Anämie (Diamond-Blackfan-Anämie), kongenitale Neutropenien (Kostmann-Syndrom, zyklische Neutropenie, Shwachman-Diamond-Syndrom und viele andere) sowie kongenitale Thrombozytopenien (TAR-Syndrom, amegakaryozytäre Thrombozytopenie). Die auftretenden krankheitsspezifischen Symptome werden von der betroffenen Zellreihe sowie dem Grad ihrer Minderung bestimmt. Bei den angeborenen Neutropenien stehen meist Infektionen durch

Bakterien oder Pilze im Vordergrund. Die Patienten erhalten eine lebenslange Therapie mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor). Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) benötigen häufig regelmäßige Bluttransfusionen, Patienten mit Thrombozytopenie fallen durch eine vermehrte spontane Blutungsneigung auf und benötigen meist wiederholte Thrombozytentransfusionen. Einige dieser Erkrankungen sind von weiteren charakteristischen Symptomen oder Fehlbildungen begleitet: so z. B. von einem Fehlen des Radius beim TAR-Syndrom (Thrombozytopenie mit absent Radius), einer Pigmentanomalie und dem Fehlen der Daumen bei der Fanconi-Anämie oder von einem Minderwuchs bei der DBA. Andere Begleitsymptome wie Wachstumsverzögerung oder Pankreasinsuffizienz können sich erst später im Krankheitsverlauf ausprägen. Bei einzelnen angeborenen Blutbildungsstörungen entwickelt sich aus der initialen Störung einer einzelnen Zellreihe schrittweise ein vollständiges Knochenmarksversagen (Aplasie), bei anderen besteht ein erhöhtes Risiko für den späteren Übergang in eine Leukämie. Angeborene Blutbildungsstörungen werden daher häufig auch als prämaligne Knochenmarksinsuffizienzsyndrome bezeichnet.

Fasst man die unterschiedlichen angeborenen Blutbildungsstörungen zusammen, so ist in Deutschland von einer

Prävalenz von 10/1.000.000 Kindern und Jugendlichen auszugehen. Trotz der Seltenheit dieser Erkrankungen ist ihr Verständnis für die Erforschung der normalen und pathologischen Hämatopoese von immenser Bedeutung. Die Dokumentation dieser seltenen Erkrankungen in Patientenregistern und der Zusammenschluss von Behandlungszentren in sogenannten Netzwerken sind in diesem Zusammenhang besonders wichtig. Im Folgenden soll dies am Beispiel der angeborenen Neutropenien näher ausgeführt werden.

Angeborene Neutropenien

Der Begriff „schwere kongenitale Neutropenie“ wurde in der Vergangenheit als Sammelbegriff für eine Gruppe hämatologischer Erkrankungen mit gemeinsamen klinischen Manifestationen verwendet. Diese Erkrankungen sind durch einen Ausreifungsstopp der Myelopoese auf Stufe der Promyelozyten oder Myelozyten bei normaler Zellularität des übrigen Knochenmarks und eine daraus resultierende schwere Neutropenie mit absoluten Neutrophilenzahlen von $< 200/\mu\text{l}$ charakterisiert. Schwere, zum Teil lebensbedrohliche bakterielle Infektionen treten meist bereits im frühen Kindesalter auf.

R. Kostmann beschrieb 1956 erstmals Patienten mit autosomal rezessiver schwerer Neutropenie ohne zusätzliche hämatologische Veränderungen oder weitere angeborene Fehlbildungen [1, 2].

Eine schwere angeborene Neutropenie tritt auch gehäuft bei Kindern konsanguiner Eltern aus dem Orient auf. Als Kostmann-Syndrom werden heute häufig auch entsprechende Blutbildveränderungen, jedoch ohne einen eindeutigen Erbgang, bezeichnet. Weiterhin gibt es Patienten mit eindeutigem autosomal dominantem Erbgang. Der Begriff „kongenitale Neutropenie“ beschreibt daher eine sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen. Ihre geschätzte Häufigkeit liegt bei 2–4 Erkrankungen pro einer Million Einwohner bei identischem Geschlechterverhältnis. Zu diesen Erkrankungen zählen neben dem Kostmann-Syndrom die zyklische Neutropenie, aber auch das Shwachman-Diamond-Syndrom, bei dem neben der Neutropenie eine Pankreasinsuffizienz und Gedeihstörung mit einer Vielzahl weiterer unterschiedlich häufiger Zusatzsymptome besteht. Auch das Barth-Syndrom, das neben der Neutropenie durch eine dilatative Kardiomyopathie gekennzeichnet ist, gehört in diese Gruppe.

Die Krankheitssymptome eines Patienten sind vom Schweregrad und der Dauer der Neutropenie abhängig. Je niedriger die Neutrophilenzahl ist, desto höher ist das Risiko für eine Infektion, wenn die Neutropenie über mehr als 3 Tage andauert. Bei einer Neutropenie treten daher häufig Gingivitiden und Ulzerationen der Mundschleimhaut, Mittelohrentzündungen, Tonsillitiden und Hautabszesse auf. Seltener sind Pneumonien und Abszesse der inneren Organe wie Leberabszesse.

Die Entdeckung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren in den 1980er-Jahren und ihre pharmakologische Verfügbarkeit, insbesondere des G-CSF, veränderten die Prognose für die Neutropeniepatienten maßgeblich. Während vorher die einzige Therapieoption für angeborene Neutropenien in einer Knochenmarktransplantation bestand [3], können die Patienten heute mit einer G-CSF-Dauertherapie erfolgreich behandelt werden [4].

Therapie

Bis in die 1980er-Jahre starben die meisten Kinder mit kongenitaler Neutropenie trotz Antibiotikatherapie bereits sehr früh an den Folgen bakterieller Infektionen.

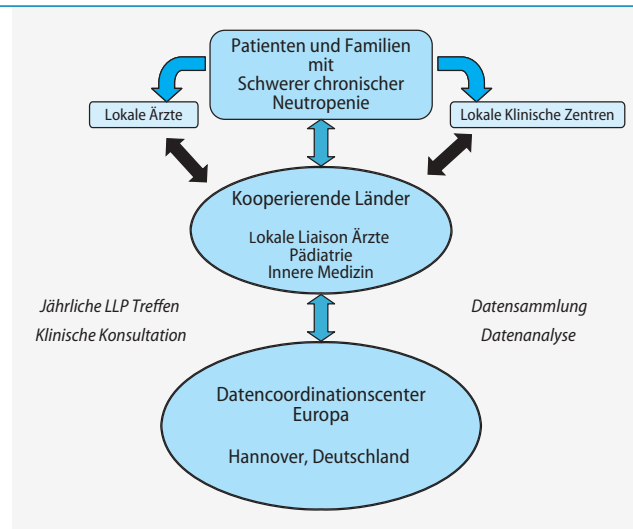


Abb. 1 ▲ Das Europäische Neutropenie Netzwerk (SCN Severe chronic neutropenia; LLP Local liaison physicians)

Die einzige Therapieoption war – wie bereits erwähnt – die Knochenmarktransplantation [3]. Seit Ende 1987 kann der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF gentechnisch hergestellt werden und ist damit für den klinischen Einsatz bei kongenitaler Neutropenie verfügbar [5]. G-CSF wirkt stimulierend auf die Proliferation und Differenzierung von Vorläuferzellen der Myelopoese. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass individuell unterschiedliche G-CSF-Dosen (1–80 µg/kg/d) bei mehr als 90 % der Patienten einen signifikanten Anstieg der absoluten Neutrophilenzahl auf Werte von über 1000/µl induzieren [6, 7]. Die G-CSF-Therapie hat die Lebenserwartung der meisten Patienten erhöht (weit über das zweite Lebensjahrzehnt hinaus) und ihre Lebensqualität entscheidend verbessert. Patienten, die auf G-CSF ansprechen, erleiden signifikant weniger schwere bakterielle Infektionen. Krankenhausaufenthalte sind daher kaum mehr erforderlich. Zudem können die Patienten am alltäglichen Leben nahezu ohne Einschränkungen teilnehmen, dies schließt im Kindesalter den Besuch von Kindergarten und Schule und später eine freie Berufswahl ein [8, 9, 10, 11]. Das Ansprechen auf G-CSF, gemessen an der Zahl der neutrophilen Granulozyten im Blut, variiert individuell jedoch sehr stark. Etwa zwei Drittel der Patienten benötigen Dosen zwischen 3 und 10 µg/kg/d bzw. ein Drittel zwischen 20 und 60 µg/kg/d, um mehr als 1000 neutrophile Granulozyten/µl im Blut aufzuweisen. Die mediane Dosis liegt bei 5 µg/kg/d. Die Therapie mit G-

CSF wird von der Mehrzahl der Patienten gut vertragen, lokale Reaktionen an der Einstichstelle sind selten [4]. Patienten, die nicht auf G-CSF ansprechen oder eine Leukämie entwickeln, müssen auch weiterhin eine Stammzelltransplantation erhalten [12].

Das Register für schwere chronische Neutropenien

Bei der geringen Inzidenz der einzelnen Erkrankungen sind die heutigen Erkenntnisse über Pathophysiologie und klinischen Verlauf vor allem dem Aufbau eines internationalen Erkrankungsregisters für Neutropenie zu verdanken: Seit 1994 sammelt das Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR) mit Sitz in Seattle (University of Washington, USA) und Hannover (Medizinische Hochschule Hannover) weltweit Longitudinaldaten von Patienten mit angeborenen und erworbenen schweren chronischen Neutropenien über Erkrankungsverlauf, sekundäre Erkrankungen, Therapieansprechen und Nebenwirkungen der G-CSF-Therapie. Das Register wurde bis zum Jahr 2000 von der pharmazeutischen Industrie finanziert, um einen jährlichen Sicherheitsbericht für die FDA in den USA zu erstellen. Seit 2000 ist das europäische Register unabhängig und hat mit finanzieller Unterstützung der Europäischen Kommission ein europäisches Netzwerk (SCNE-Register, SCNER) aufgebaut, an dem mittlerweile 22 EU-Mitgliedsstaaten und assoziierte Länder, wie z. B. Israel, teilnehmen (■ Abb. 1). Mithil-

Tabelle 1

Gendefekte bei Subtypen angeborener Neutropenien und Vererbungsmodus.				
Erkrankung	Betroffenes Gen	Rezessiv (R-CN)	Dominant (D-CN)	Assoziierte Symptomatik
Kongenitale Neutropenie (CN)	ELA2	-	+	
Kostmann-Syndrom	HAX1	+	-	
Chronische Neutropenie	GFL-1	-	+	B-/T-Zell-Defizienz, IgG normal
WHIM-Syndrom	CXCR4	-	+	Warzen, Hypogammaglobulin, Infektionen, Myelokathexis
Shwachmann-Diamond-Syndrom (SDS)	SBDS	+	-	SDS
Barth-Syndrom	Tafazzin (TAZ I)	X-linked		Barth-Syndrom
Wiskott-Aldrich-Neutropenie	WASP (X-Chrom.)	+	-	Neutropenie/Monozytopenie, Thrombozyten normal
Glykogenose Typ 1b (GSD 1b)	G-6P-Translokase	+	-	GSD 1b
Dyskeratosis congenita	DKC1, TERC	+	-	
Hermansky-Pudlack-Syndrom	P14	+	-	Partieller Albinismus, Minderwuchs, IgG-Defizienz
Griscelli-Syndrom	Rab 27a	+	-	
Chediak-Higashi-Syndrom	CHS			
Hyper-IgM-Syndrom	CD40-L (X-Chrom.)	+		Hyper-IgM
?	„Unklassifiziert“	?	?	?

fe dieses Netzwerkes ist es gelungen, auch die Langzeitverläufe weiterer seltener angeborener Erkrankungen (Shwachmann-Diamond-Syndrom, Glykogenose Typ 1b, Barth-Syndrom etc.) zu dokumentieren, die mit einer chronischen Neutropenie einhergehen. Derzeit umfasst die Datenbank des SCNER Informationen zu mehr als 500 Patienten mit verschiedenen angeborenen Neutropenien.

Die Registerdaten zeigen z. B., dass es im Verlauf der Erkrankung nicht zur Erschöpfung der Myelopoese und einer Abnahme des Therapieansprechens kommt. Die regelmäßige Analyse dieser Daten hat nicht zuletzt zu den heutigen Erkenntnissen über das Leukämierisiko, die Osteoporoseinzidenz und andere Krankheits-spätfolgen geführt. In Deutschland ist das Neutropenieregister seit 2004 Teil eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten nationalen Netzwerkes zu angeborenen Störungen der Blutbildung, in dem mehrere Patientenregister zu verschiedenen Blutbildungsstörungen wie Anämien, Neutropenien, Thrombozytopenien und Knochenmarkaplasie gesammelt sowie diesbezügliche Forschungsprojekte zusammengeschlossen sind. Ziele des Netzwerkes sind u. a. die vergleichende Analyse von Risikofaktoren für die Leukämieent-

stehung, die Untersuchung der Häufigkeit von Skelett- und Organdysplasien sowie des Verlaufs von Schwangerschaften bei erwachsenen Patienten.

Langzeitprognose

Bereits vor der Verfügbarkeit der G-CSF-Therapie gab es vereinzelt Berichte über das Auftreten von Leukämien bei Patienten mit chronischer Neutropenie [13, 14]. Aufgrund der damals kurzen Lebensdauer der meisten Patienten konnte das tatsächliche Leukämierisiko jedoch nicht bestimmt werden. Es ist nach wie vor unklar, ob die heute verlängerte Lebenserwartung das Bestehen eines erhöhten Leukämierisikos aufgrund der Erkrankung nur offenlegt oder ob G-CSF die maligne Transformation beeinflusst, beispielsweise einem malignen Klon einen Wachstumsvorteil verschafft. Interessanterweise finden sich bei Patienten mit sekundären Leukämien signifikant häufiger Mutationen im Gen für den G-CSF-Rezeptor [15, 16]. Diese Mutationen scheinen jedoch für die maligne Transformation allein nicht auszureichen.

Die statistische Auswertung von Langzeitverläufen bei 374 Patienten (1987–2000) unter G-CSF-Langzeittherapie durch das SCNER erlaubte erstmals Aus-

sagen zum Leukämierisiko dieser Patientengruppe [17]. Ihr Leukämierisiko stieg mit der Behandlungsdauer signifikant an, von 2,9%/Jahr nach 6 Jahren auf 8,0%/Jahr nach 12 Jahren. Nach 10 Jahren lag die kumulative Inzidenz bei 21% für das myelodysplastische Syndrom/die akute myeloische Leukämie (MDS/AML). Interessanterweise zeigte sich auch ein Einfluss der G-CSF-Dosis auf die Leukämiehäufigkeit. 22% der Patienten erhielten G-CSF-Dosen oberhalb der Mediandosis (8 µg/kg/Tag) und erzielten damit einen Neutrophilenanstieg, der unterhalb des medianen Neutrophilenwerts lag (medianer Neutrophilenwert 2188 Zellen/µL nach 6–18 Monaten Behandlung). Bei diesen weniger gut ansprechenden Patienten war die kumulative Inzidenz von Nebeneffekten am höchsten: Nach 10 Jahren entwickelten 40% der Patienten ein MDS/AML verglichen mit 11% der besser ansprechenden Patienten, deren Neutrophilenwerte oberhalb des Median mit geringeren G-CSF-Dosen (unterhalb des Dosismedians) lagen. Vergleichbare Daten wurden auch von der französischen Neutropenie-Studiengruppe veröffentlicht [18].

Die exakte Diagnosestellung und Kenntnis der Risikofaktoren und Langzeitprognose sind für die adäquate Therapie

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 2007 · 50:1564–1568
DOI 10.1007/s00103-007-0392-6
© Springer Medizin Verlag 2007

C. Zeidler · K. Welte

Angeborene Störungen der Blutbildung. Die Entwicklung der letzten 20 Jahre am Beispiel der kongenitalen Neutropenie

Zusammenfassung

Angeborene Störungen der Blutbildung umfassen eine Gruppe seltener Erkrankungen, die durch eine Verminderung reifer Blutzellen (Erythrozyten, Granulozyten, Thrombozyten) gekennzeichnet sind. Zu diesen Erkrankungen gehören die angeborene aplastische Anämie (Fanconi-Anämie), kongenitale hypoplastische Anämie (Diamond-Blackfan-Anämie), kongenitale Neutropenien (Kostmann-Syndrom, zyklische Neutropenie, Shwachman-Diamond-Syndrom und viele andere) sowie kongenitale Thrombozytopenien (TAR-Syndrom, amegakaryozytäre Thrombozytopenie). Insgesamt ist in Deutschland von einer Prävalenz dieser Erkrankungen von 10/1.000.000 Kindern und Jugendlichen

auszugehen. Trotz ihrer Seltenheit ist ihr Verständnis für die Erforschung der normalen und pathologischen Hämatopoese von immenser Bedeutung. Zu diesem Zweck sind die Dokumentation dieser seltenen Erkrankungen in Patientenregistern und der Zusammenschluss von Behandlungszentren in Netzwerken wichtig. Im Folgenden soll dies am Beispiel der angeborenen Neutropenien beschrieben werden: Bis in die 1980er-Jahre war eine Klassifikation der angeborenen Neutropenien ausschließlich klinisch möglich, es existierten nur wenige Fallbeschreibungen. Daher wurden die unterschiedlichen Formen unter dem Sammelbegriff „schwere kongenitale Neutropenie“ zusammengefasst.

Erst durch den Aufbau eines internationalen Expertennetzwerkes und die Langzeitdokumentation von Krankheitsverläufen in einer gemeinsamen Datenbank konnten statistisch tragfähige Daten zu Therapieansprechen, Begleiterkrankungen und Langzeitprognose gesammelt werden. Die enge Kooperation mit Wissenschaftlern führte letztlich zur Charakterisierung genetisch unterschiedlicher Erkrankungen mit gemeinsamen Pathomechanismen.

Schlüsselwörter

Kongenitale Neutropenie · Europäisches Neutropenieregister · Angeborene Blutbildungsstörungen

Congenital bone marrow failure syndromes. The last 20 years by the example of congenital neutropenia

Abstract

Congenital bone marrow failure syndromes are rare diseases characterised by a reduction of mature blood cells (erythrocytes, platelets, neutrophils). Examples of such disorders include congenital aplastic anemia (Fanconi anemia), congenital hypoplastic anemia (Diamond-Blackfan anemia), congenital neutropenias (Kostmann syndrome, cyclic neutropenia, Shwachman-Diamond syndrome and others), and congenital thrombocytopenias (TAR syndrome, amegacaryocytic thrombocytopenia). In Germany the prevalence of congenital bone marrow failure syndromes can be estimated to be 10/1,000,000 children and adoles-

cents. Although rare, these diseases contributed significantly to the current knowledge on normal haematopoiesis. The documentation of rare diseases by patient registries and the cooperation of clinical centres within networks are most important for the resolution of such disorders. In the following, congenital neutropenia will be presented as an example: Until the 1980s congenital neutropenia could only be classified clinically. Few cases had been reported in the literature. All subtypes were therefore collected under the general term “congenital neutropenia”. The establishment of an international network of experts and the long-

term documentation of the courses of disease in a common database allowed for statistically workable data in response to therapy, secondary diagnoses and the long-term prognosis. A close cooperation with scientists finally led to the characterisation of genetically different disorders with common pathomechanisms.

Keywords

congenital neutropenia · European Neutropenia Registry · congenital bone marrow failure syndromes

und Aufklärung des Patienten von größter Bedeutung. Bei seltenen Erkrankungen sind aussagefähige Daten nur über eine Langzeitdokumentation im Zusammenschluss europäischer oder internationaler Netzwerke zu erhalten. Die langfristige Förderung dieser Datenbanken ist daher unablässlich.

Ein weiteres Beispiel für die Nutzung der genannten Datenbanken ist die Identifizierung von Indexfamilien bei der Suche nach zugrunde liegenden genetischen Defekten. Neue molekularbiologische Techniken und die Grundlagenforschung haben in den letzten Jahren gerade bei diesen seltenen Erkrankungen neue Einblicke in die Mechanismen der Krankheitsentstehung eröffnet. Derzeitiger Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe in Hannover ist neben der Detektion bislang unbekannter Gendefekte die Analyse der Faktoren, die eine maligne Transformation bei Neutropenepatienten hervorrufen.

Genetische Grundlagen

Bereits 1999 wiesen Horwitz und Dale [19] bei Patienten mit zyklischer Neutropenie (bei dieser kommt es in regelmäßigen 21-Tage-Intervallen zu einem Abfall der Granulozytenwerte mit einem nachfolgenden Wiederanstieg) mithilfe von Kopplungsanalysen Mutationen im Gen nach, das für die Neutrophilenelektrostase (ELA2) kodiert (■ **Tabelle 1**). Diese über nahezu alle Genabschnitte verstreuten Mutationen liegen bei der Mehrzahl der Patienten mit zyklischer Neutropenie und bei etwa 50 % der Patienten mit kongenitaler Neutropenie vor [20, 21]. Familienuntersuchungen zeigten, dass diese heterozygoten Mutationen autosomal dominant vererbt werden oder auch spontan auftreten. Durch eine genaue klinische Charakterisierung betroffener Patienten im SCNER war es zudem möglich, Familien mit rezessivem Erbgang für eine erneute Kopplungsanalyse zu identifizieren. So konnte kürzlich bei Familien mit konsanguinen Eltern die für die autosomal rezessiv vererbte Form der kongenitalen Neutropenie verantwortliche Genmutation identifiziert werden. Diese von Klein und Welte [22] aus Hannover beschriebenen homozygoten Mutationen im Hax1-Gen ließen sich

interessanterweise auch bei den verbliebenen Patienten des von R. Kostmann beschriebenen schwedischen Familienstammbaums nachweisen.

Mit der Aufklärung genetischer Defekte ist die Erforschung der seltenen Erkrankungen jedoch bei weitem nicht abgeschlossen. Erst darauf basierend, kann gezielt nach charakteristischen klinischen Merkmalen und Besonderheiten der genetischen Untergruppen gesucht werden. Eine solche Genotyp-Phänotyp-Analyse erfordert jedoch die enge Kooperation zwischen Patienten, klinischen Experten und Wissenschaftlern in einem Netzwerk, das über nationale Grenzen hinaus tätig und in der Lage ist, in Bezug auf die Datensammlung und Gewinnung biologischen Materials jeweils umgehend auf die neuen Erkenntnisse zu reagieren.

Korrespondierender Autor

Dr. Cornelia Zeidler

Abteilung für Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie, Kinderklinik
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover, BRD
E-Mail: Zeidler.Cornelia@mh-hannover.de

Literatur

1. Kostmann R (1956) Infantile genetic agranulocytosis. *Acta Paediatr Scand* 45:1–78
2. Kostmann R (1975) Infantile genetic agranulocytosis: a review with presentation of ten new cases. *Acta Paediatr Scand* 64:362–368
3. Rappeport J, Parkman R, Newburger P, et al. (1980) Correction of infantile granulocytosis (Kostmann syndrome) by allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 68:605–609
4. Zeidler C, Welte K (2002) Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 39(2):82–88. Review
5. Souza L, Boone T, Gabrielove J, et al. (1986) Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 232:61–65
6. Bonilla M, Gillio A, Ruggiero M, et al. (1989) Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. *N Engl J Med* 320:1574–1580
7. Welte K, Zeidler C, Reiter A, et al. (1990) Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 75:1056–1063

8. Dale D, Bonilla M, Davis M, et al. (1993) A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 81:2496–2502
9. Bonilla M, Dale D, Zeidler C, et al. (1994) Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 88:723–730
10. Welte K, Zeidler C, Dale DC (2006) Severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 43(3):189–195
11. Zeidler C, Boxer L, Dale DC, et al. (2000) Management of Kostmann syndrome in the G-CSF era. *Br J Haematol* 109:490–495
12. Zeidler C, Welte K, Barak Y, et al. (2000) Stem cell transplantation in patients with severe congenital neutropenia without evidence of leukemic transformation. *Blood* 95:1195–1198
13. Gilman P, Jackson D, Guild H (1970) Congenital agranulocytosis: prolonged survival and terminal acute leukemia. *Blood* 36:576–585
14. Rosen R, Kang S (1979) Congenital agranulocytosis terminating in acute myelomonocytic leukemia. *J Pediatr* 94:406–408
15. Dong F, Russel KB, Tidow N, et al. (1995) Mutations in the gene for the granulocyte-colony stimulating factor receptor in patients with acute myeloid leukemia preceded by severe congenital neutropenia. *N Engl J Med* 333:487–493
16. Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K (2007) Incidence of CSF3R mutations in severe congenital neutropenia and relevance for leukemogenesis: results of a long-term survey. *Blood* 109(1):93–99, Epub 2006 Sep 19
17. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. (2005) The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* 107(12):4628–4635
18. Donadieu J, Leblanc T, Meunier BB, et al. (2005) Analysis of risk factors for myelodysplasia/leukemia and infectious death among patients with congenital neutropenia: experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica*. 90(1):45–53
19. Horwitz M, Benson KF, Person RE, et al. (1999) Mutations in ELA2, encoding neutrophil elastase, define a 21-day biological clock in cyclic haematopoiesis. *Nat Genetics* 23:433–436
20. Aprikyan AA, Liles WC, Boxer LA, Dale DC (2002) Mutant elastase in pathogenesis of cyclic and severe congenital neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 24(9):784–786. Review
21. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, et al. (2000) Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 96:2317–2322
22. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, et al. (2007) HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 39(1):86–92