

## TRANSLATION

### Medical School Hanover, Germany

Lower Saxony Professorship – 65 plus Research

Prof. Karl H. Welte, Dr. med.,  
Director, Department of Molecular Hemopoiesis

Center for Pediatrics and Adolescent Medicine  
OE 6790

Phone +49-(0)511-532-6710

Fax +49-(0)511-532-6998

[welte.karl.h@mh-hannover.de](mailto:welte.karl.h@mh-hannover.de)

Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hanover, Germany  
[www.mh-hannover.de](http://www.mh-hannover.de)

Dr. Kerstin Niethammer-Jürgens  
Am Neuen Garten 4

14469 Potsdam  
Germany

31 August 2009

#### Medical Opinion

#### Ariana-Leilani King-Pfeiffer, born 7 May 2003

Dear Dr Niethammer-Jürgens,

This report deals with the abovementioned patient whose mother accompanied by Ms Hebart-Herrmann with medical records consulted us on 31 August 2009. Unfortunately the child is at present in the USA so that we were unable to examine her in person.

On the basis of the medical documents produced we have arrived at the following evaluation:

#### Diagnoses:

- Severe chronic neutropenia of unknown origin,  
no exclusion of a mutation in the genes *ELA2/HAX1/SBDS*
- To date no indication of an antibody-induced immune neutropenia
- To date no therapy with hematopoietic growth factors

#### Case history (Anamnesis):

For the detailed anamnesis you are referred to the numerous records. According to information provided by the mother, the child developed normally relative to its age until May 2008. There was no unusual increase of infections. In a hemogram during a routine check-up, the primary care physician discovered the neutropenia which was subsequently confirmed. At the time the child was without infection, and there was no indication of an underlying primary disease. The absolute neutrophil count in the majority of findings was under 500/ $\mu$ l.

Further diagnostic investigations to clarify the cause of the severe neutropenia with continuous absolute neutrophil counts under 500/ $\mu$ l were only undertaken in July 2009 at the Georgetown

University Hospital, Washington, by Dr Myers. There was no sign of maturation arrest of granulopoiesis as an indication of a congenital neutropenia. At the same time there was no evidence of a malignant systemic disease. Taking the bone marrow findings and the persisting severe neutropenia together, the most likely assumption is a bone marrow disease caused by an infection or induced by toxic agents.

**Recommendations:**

Ariana is suffering from a severe chronic neutropenia of hitherto unknown origin. In view of the fact that a chronic neutropenia with absolute neutrophil counts of under 500/ $\mu$ l involves the risk of a life-threatening infection, treatment with the hematopoietic growth factor G-CSF, e.g. Filgrastim, should be initiated urgently.

In view of the unknown origin of the neutropenia we recommend that the diagnostic investigation be continued in order to exclude an autoimmune disease, an infectious disease and a malignant systemic disease.

Independent of this we recommend that a bone marrow screening with histology and cytogenetics be repeated in approx. one year.

A conclusive assessment is only possible after personal consultation with the child.

Yours etc.

[signature]

Prof. Karl Welte, Dr. med.  
Co-Director SCNIR (Severe Chronic Neutropenia International Registry)

MHH Niedersachsenprofessur – Forschung 65 plus OE 6790  
Carl-Neuberg Str. 1 30625 Hannover

Frau  
Dr. Kerstin Niethammer-Jürgens  
Am Neuen Garten 4

**14469 Potsdam**

Niedersachsenprofessur – Forschung 65 plus

Prof. Dr. med. Karl H. Welte,  
Direktor, Abteilung für Molekulare Hämatopoese

Zentrum Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
OE 6790

Telefon: 0511-532-6710

Fax: 0511-532-6998

welte.karl.h@mh-hannover.de

Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
www.mh-hannover.de

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht vom

Mein Zeichen

31. August 2009

### Ärztliches Gutachten

**Ariana-Leilani King-Pfeiffer, geboren am 07.05.2003,**

Sehr geehrter Frau Niethammer-Jürgens,

wir berichten über die o.g. Patientin, deren Mutter in Begleitung von Frau Hebart-Herrmann mit den medizinischen Unterlagen am 31.08.09 bei uns vorstellig wurde. Leider befindet sich das Kind derzeit in den USA, so dass wir Ariana nicht persönlich untersuchen konnten.

Aufgrund der uns vorgelegten Unterlagen kommen wir zu folgender Einschätzung:

#### Diagnosen:

- Schwere chronische Neutropenie unklarer Genese, kein Ausschluss einer Mutation in den Genen *ELA2/HAX1/SBDS*
- Bisher kein Hinweis für eine Antikörper-induzierten Immunneutropenie
- Bisher keine Therapie mit hämatopoetischen Wachstumsfaktoren

#### Anamnese:

Die ausführliche Anamnese bitten den zahlreichen Unterlagen zu entnehmen. Das Kind hat sich nach Angaben der Mutter bis Mai 2008 altersentsprechend normal entwickelt. Infektionen waren nicht vermehrt aufgetreten. Bei einer Routine-Kontrolle durch den Hausarzt war erstmalig eine Neutropenie im Blutbild aufgefallen, die sich nachfolgend bestätigte. Zu dieser Zeit war das Kind infektfrei und zeigte keine Hinweise auf eine zugrundeliegende Grunderkrankung. Die absoluten Neutrophilenzahlen lagen nachfolgend in der Mehrzahl der Befunde unter 500/µl.

Weitere Diagnostik zur Klärung der Ursache für die schwere Neutropenie mit fortbestehenden absoluten Neutrophilenzahlen unter 500/µl erfolgte erst im Juli 2009 im Georgetown University Hospital, Washington durch Dr Myers. Hier zeigte sich kein

Ausreifungsstopp der Granulopoese als Hinweis auf eine congenitale Neutropenie. Gleichzeitig fanden sich keine Hinweise auf eine maligne Systemerkrankung. In Zusammenschau des Knochenmarksbefundes mit der weiterhin bestehenden schweren Neutropenie ist am ehesten von einer infektionsbedingten oder toxisch-induzierten Knochenmarkserkrankung auszugehen.

**Empfehlungen:**

Bei Ariana liegt eine schwere chronische Neutropenie bislang unklarer Genese vor.

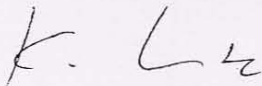
Da bei einer chronischen Neutropenie mit absoluten Granulozytenzahlen unter 500/ $\mu$ l die Gefahr einer lebensbedrohlichen Infektion besteht, sollte dringend eine Therapie mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF, z. B. Filgrastim, eingeleitet werden.

Bei noch unklarer Genese der Neutropenie empfehlen wir die Fortführung der Diagnostik zum Ausschluss einer Autoimmunerkrankung, Infektionserkrankung und malignen Systemerkrankung.

Unabhängig davon, empfehlen wir eine Wiederholung der Knochenmarksuntersuchung mit Histologie und Zytogenetik in ca. einem Jahr.

Eine abschließende Beurteilung ist nur nach persönlicher Vorstellung des Kindes möglich.

Wir verbleiben mit freundlichen kollegialen Grüßen,



Pof. Dr. med Karl Welte

Co-Direktor SCNIR( Severe Chronic Neutropenia International Registry)