

Hämatologie

A. Kosch, U. Nowak-Gölte, A. Pekrum, J. Ritter

26.1 Entwicklung des hämatopoetischen Systems – 743

J. Ritter

- 26.1.1 Ort der Blutzellbildung – 743
- 26.1.2 Hämatopoetische Stammzellen – 743
- 26.1.3 Wachstumsfaktoren der Hämatopoese – 745
- 26.1.4 Fetale und adulte Hämoglobine – 745

26.2 Benigne Erkrankungen des Knochenmarks – 745

- 26.2.1 Untersuchungstechniken und Normalwerte – 745
- 26.2.2 Erworbene Funktionsstörungen des Knochenmarks – 746
- 26.2.3 Genetisch bedingte Panmyelopathien
(»inherited bone marrow failure syndromes«) – 748
- 26.2.4 Isolierte Störungen der Erythrozytopoese – 750
- 26.2.5 Isolierte Störungen der Myelomonopoese – 751
- 26.2.6 Isolierte Störungen der Thrombopoese – 752

26.3 Maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (myeloische Neoplasien) – 752

- 26.3.1 Myelodysplastische Syndrome – 752
- 26.3.2 Myeloproliferative Syndrome – 753

26.4 Erkrankungen der Erythrozyten (Anämien) – 754

A. Pekrum

- 26.4.1 Störungen der Erythrozytenbildung – 755
- 26.4.2 Hämolytische Anämien – 759
- 26.4.3 Hämoglobinopathien – 761
- 26.4.4 Anämien durch Blutverlust und Blutsequestration – 762

26.5 Erkrankungen der Granulozyten und des Monozyten- Makrophagen-Systems – 762

J. Ritter

- 26.5.1 Neutrophile Granulozyten – 763
- 26.5.2 Eosinophile Granulozyten – 764
- 26.5.3 Monozyten und dendritische Zellen – 764
- 26.5.4 Histiozytosen – 765

26.6 Hämatologische Veränderungen bei nicht hämatologischen Erkrankungen – 765

- 26.6.1 Anämie bei chronischen Erkrankungen (»Infektanämie«) – 765
- 26.6.2 Hämatologische Veränderungen bei Infektionserkrankungen – 766
- 26.6.3 Hämatologische Veränderungen bei Stoffwechselkrankheiten (Speicherkrankheiten) – 766
- 26.6.4 Hämatologische Veränderungen bei onkologischen Erkrankungen – 766
- 26.6.5 Hämatologische Veränderungen beim Down-Syndrom – 767
- 26.6.6 Hämatologische Veränderungen bei Erkrankungen der Milz – 768
- 26.6.7 Hämatologische und klinische Auswirkungen der Splenektomie – 768

26.7 Infektionen bei Knochenmarkaplasie – 769

- 26.7.1 Prophylaktische und präemptive Maßnahmen – 769
- 26.7.2 Fieber bei granulozytopenischen Patienten (febrile Granulozytopenie) – 770

26.8 Therapie mit Blut und Blutprodukten – 770

- 26.8.1 Transfusion von Erythrozytenkonzentrat – 771
- 26.8.2 Thrombozytenkonzentrat – 772
- 26.8.3 Granulozytenkonzentrat – 772
- 26.8.4 Vollbluttransfusionen – 772
- 26.8.5 Austauschtransfusionen – 772
- 26.8.6 Frischplasma – 772
- 26.8.7 Komplikationen bei der Transfusion von Blut- und Blutprodukten – 772

26.9 Hämostaseologie – 773

A. Kosch, V. Nowak-Gölte

- 26.9.1 Diagnose von Hämostasestörungen – 773

26.10 Erkrankungen der Thrombozyten – 776

- 26.10.1 Hereditäre Thrombozytopenien – 776
- 26.10.2 Erworbene Thrombozytopenien – 776
- 26.10.3 Thrombozytopathien – 778

26.11 Vasopathien – 778

26.12 Koagulopathien – 778

- 26.12.1 Hereditäre Koagulopathien – 778
- 26.12.2 Erworbene Koagulopathien – 782

26.13 Thrombophilie – 783

Literatur – 786

Einleitung

Trotz der Komplexität des hämatopoetischen Systems ist es möglich, bei der Mehrzahl aller Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Organe bei Kindern und Jugendlichen allein durch Anamnese, körperlichen Untersuchungsbefund und sorgfältige Analyse des Blutbildes einschließlich der mikroskopischen Betrachtung des Blutausstrichs zu einer Diagnose des Krankheitsbildes zu kommen. Weiterführende Untersuchungen machen in schwierigen Fällen, wie z. B. bei unbekanntem Proteindefekten, nicht nur die Diagnose möglich, sondern auch die Entdeckung neuer pathophysiologischer Prinzipien hämatologischer Erkrankungen, wie an der nachfolgenden Begebenheit exemplarisch gezeigt wird.

1947 wurde in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift von Hörlein und Weber eine Familie beschrieben, bei der über 4 Generationen eine Zyanose beobachtet wurde. Die erste Kranke war bis auf die Zyanose immer gesund und starb im hohen Alter von 84 Jahren. Ein männliches Mitglied dieser Familie wurde 1870/71 wegen eines Herzfehlers vom Militär entlassen. Ein weiteres Mitglied war trotz körperlicher Leistungsfähigkeit vom Militärdienst befreit. Dessen Sohn, von kräftiger körperlicher Konstitution, war Sportler, der viele Schwimmpreise holte. In der Familie bestand die feste Überzeugung, dass es sich um einen angeborenen Herzfehler mit Defekt der Vorhofscheidewand handelt. Der Stammbaum wies auf einen autosomal-dominanten Erbgang hin. Die Untersuchung der drei 1947 zur Verfügung stehenden Mitglieder dieser Familie zeigte, dass weder klinisch, noch röntgenologisch, noch elektrokardiographisch ein auffälliger Herzbefund vorlag. Den Ärzten fiel auf, dass die seit frühester Kindheit bestehende Zyanose einen leicht bräunlichen Ton hatte. Das Blut der Patienten zeigte ebenfalls eine bräunliche Verfärbung bei unauffälliger Farbe des Serums. Absorptionskurven für Hämoglobin ergaben den Befund eines ungewöhnlichen Methämoglobins. Die Autoren konnten durch einfache Versuche zeigen, dass der Defekt dieses Hämoglobins in den Globinketten zu lokalisieren war. Sie haben somit als Erste ein anomales Hämoglobin beschrieben und gezeigt, dass ein Proteindefekt vorlag. Dieses anomale Hämoglobin wurde später nach dem Herkunftsort dieser Familie »Hämoglobin Oldenburg« benannt und gehört zur Gruppe der M-Hämoglobine.

26.1 Entwicklung des hämatopoetischen Systems

26.1.1 Ort der Blutzellbildung

Ab dem 7. Schwangerschaftsmonat ist das Knochenmark der Hauptort der Blutbildung, ab der 2. Lebenswoche der einzige Ort (Abb. 26.1). Während zum Zeitpunkt der Geburt alle Knochen blutbildendes Knochenmark enthalten, findet es sich bei Erwachsenen nur noch in den kurzen platten Knochen wie Schädel, Wirbel, Sternum, Becken sowie an den proximalen und distalen Enden der Röhrenknochen (Abb. 26.2).

Unter pathologischen Verhältnissen, z. B. nach schwerem Blutverlust, kann in wenigen Tagen das gesamte Knochenmark wieder in blutbildendes Mark umgewandelt werden. Auch Leber und Milz können ihre blutbildende Funktion wieder aufnehmen (extramedulläre Hämatopoese).

26.1.2 Hämatopoetische Stammzellen

Im Knochenmark entstehen aus einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle (Abb. 26.3) die verschiedenen determinierten Stammzellen der Erythropoese, Myelo-, Monopoese und der Megakaryopoese sowie der Lymphopoese (Progenitorzellen). Hämatopoetische Stammzellen und Progenitorzellen können morpholo-

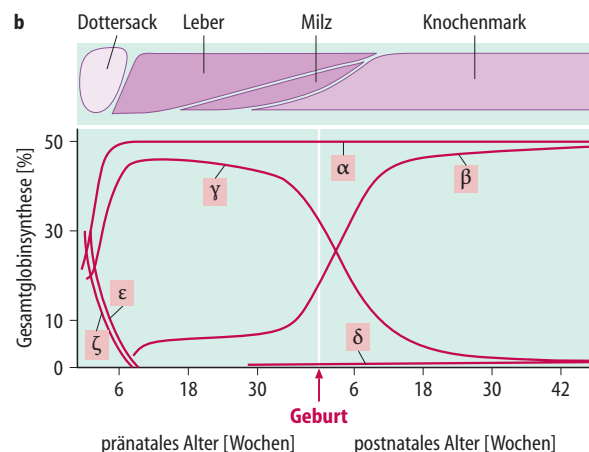
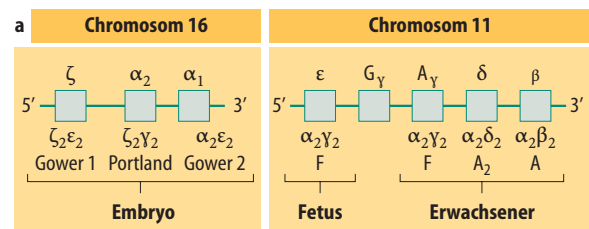
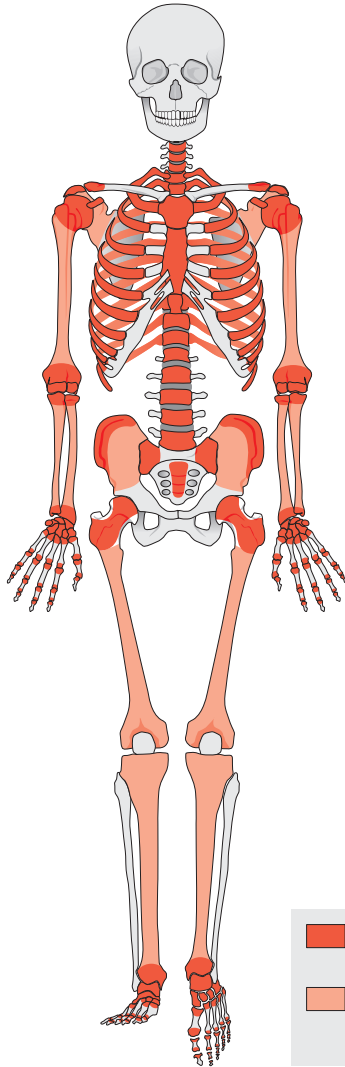


Abb. 26.1a,b. Globingene und ihre Expression. a Globingene auf Chromosomen 16 und 11. b Pränatale und postnatale Synthese der verschiedenen Globinketten



blutbildendes Knochenmark beim Erwachsenen
zusätzliche Orte des blutbildenden Knochenmarks beim Kind

Abb. 26.2. Blutbildendes Knochenmark bei Kindern und Erwachsenen

gisch nicht unterschieden werden – sie ähneln mittelgroßen lymphoiden Zellen mit sehr unreifen Kernen. Ihr Anteil im Knochenmark beträgt unter physiologischen Bedingungen **weniger als 5%**. Unter pathologischen Bedingungen, z.B. bei akuten Leukämien, finden sich neben den hämatopoetischen Stammzellen auch **>30%** leukämische Blasten. Hämatopoetische Stammzellen und leukämische Blasten können nur in seltenen Fällen, z.B. durch Vorhandensein von Auer-Stäbchen bei myeloiden Neoplasien, mit morphologischen Methoden unterschieden werden (► Kap. 27.1).

Hämatopoetische Stammzellen und Progenitorzellen lassen sich jedoch mithilfe von Zellkulturmethoden (Bildung von Kolonien in semisolidem Agar) unterscheiden.

Nur die hämatopoetische Stammzelle besitzt die biologisch faszinierende Eigenschaft der **Selbsterneuerung**, d.h. eine Tochterzelle ist identisch mit der Mutterzelle, während die andere Tochterzelle ausdifferenziert (**asymmetrische Zellteilung**).

Wichtig

Eine einzige hämatopoetische Stammzelle ist unter physiologischen Bedingungen in der Lage nach 20 Zellteilungen $>10^6$ Blutzellen zu bilden.

Das Organ Knochenmark bietet eine optimale Umgebung für Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen und Progenitorzellen («microenvironment»). Intravenös infundierte hämatopoetische Stammzellen (**Stammzelltransplantation**) finden über spezifische Adhäsionsmoleküle bei einem entsprechend

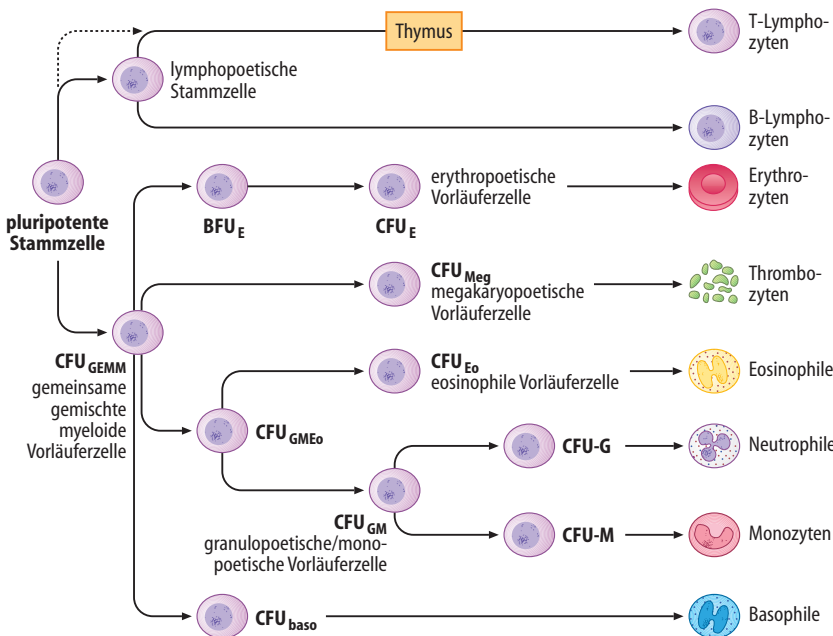


Abb. 26.3. Pluripotente Knochenmarkstammzelle und ihre Differenzierung in Zellen des peripheren Bluts. CFU: »colony-forming unit«; E: erythroid, BFU: »burst-forming unit«, Eo: eosinophile, GEMM: granulocyte, erythroid, monocyte, megacaryocyte, GM: granulocyte, monocyte, Meg: megacaryocyte

■ **Tabelle 26.1.** Wachstumsfaktoren der Hämatopoese

Wachstumsfaktor	Molekulargewicht	Zielzellen
Erythropoetin	35	CFU-E, BFU-E
Stem-cell-Faktor	36	CFU-GEMM, BFU-E, CFU-GM, Mastzelle
GM-CSF	25	CFU-GEMM, CFU-GM, BFU-E, Monozyten
G-CSF	18–22	CFU-G, CFU-GEMM, neutrophile Granulozyten
M-CSF	45–70	CFU-M, Makrophagen

GM-CSF: »granulocyte-monocyte colony stimulating factor«, G-CSF: »granulocyte CSF«, M-CSF: »monocyte CSF«, CFU-GEMM: »colony forming unit granulocyte erythrocyte megakaryocyte-monocyte«, BFU-E: »burst forming unit-erythrocyte«

vorbehandelten Patienten ihren Weg ins Knochenmark, wo sie dann nach 10–20 Tagen ihre Funktion wieder aufnehmen.

26.1.3 Wachstumsfaktoren der Hämatopoese

Proliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen sowie der morphologisch unterscheidbaren Precursorzellen (Vorläuferzellen) werden von verschiedenen Wachstumsfaktoren der Hämatopoese gesteuert (■ Tabelle 26.1).

Hämatopoetische Wachstumsfaktoren sind **Glykoproteine**, die von verschiedenen Zellen wie T-Lymphozyten, Monozyten-Makrophagen, Endothelzellen und Fibroblasten gebildet werden können. Erythropoetin wird nahezu ausschließlich in der Niere gebildet.

26.1.4 Fetale und adulte Hämoglobine

Während Erwachsene überwiegend HbA₁ (2 α - und 2 β -Globinketten) besitzen und nur in geringem Maß HbF

und HbA₂, besitzen embryofetale Erythrozyten zunächst Hb-Gower-1, Hb-Portland und Hb-Gower-2 sowie ab der 6. Schwangerschaftswoche fetales Hämoglobin (HbF; ■ Tabelle 26.2 und ■ Abb. 26.1).

26.2 Benigne Erkrankungen des Knochenmarks

26.2.1 Untersuchungstechniken und Normalwerte

Das Knochenmark kann nach Aspiration mittels einer speziellen Nadel aus dem **hinteren oder vorderen Beckenkamm** (Spina iliaca posterior oder anterior/Crista iliaca; bei jungen Säuglingen aus der Tibia), jedoch bei Kindern und Jugendlichen **nie aus dem Sternum**, sowie durch eine Knochenmarkstanzung mittels Jamshidi-Nadel untersucht werden (■ Abb. 26.4, ■ Tabelle 26.3).



■ **Abb. 26.4a,b.** Zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks. **a** Knochenmarkaspirationsnadel und Knochenmarksausstrich mit Markbröckeln. **b** Knochenmarkstanznadel nach Jamshidi und 2 histologische Schnitte mit Kompakta (rötlich) und Spongiosa mit blutbildendem Knochenmark (blau)

■ **Tabelle 26.2.** Physiologische Hämoglobine

	Globinkette	Hämoglobin
Embryo	$\xi_2\varepsilon_2$ $\xi_2\gamma_2$ $\alpha_2\varepsilon_2$	Gower 1 Portland Gower 2
Fetus	$\alpha_2\gamma_2$	HbF
Erwachsene	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2\delta_2$ $\alpha_2\gamma_2$	HbA ₁ (96–98%) HbA ₂ (1,5–3%) HbF (0,5–0,8%)

■ **Tabelle 26.3.** Vergleich von Knochenmarkaspiration und Knochenmarkstanzung

	KM-Aspiration	KM-Stanzung
Ort der Gewebeentnahme	Spina iliaca posterior oder anterior (bei jungen Säuglingen: ggf. proximale Tibia)	Spina iliaca posterior oder anterior
Standardfärbung	Pappenheim (May-Grünwald/Giemsa)	Hämatoxylin/Eosin; Silberfärbung für Faserbildung
Vorteil	Zytologie der KM-Zellen entsprechend wie im Blut; Vergrößerung bis 1:1200 möglich	Architektur des Organs Knochenmark bleibt erhalten
Zeit bis zur Analyse	30 min	3–6 Tage (wegen Entkalkung)
Indikationen	Abklärung bestimmter Anämieformen; Abklärung von Granulozytopenien, Thrombozytopenien, Panzytopenien	Verdacht auf knochenmarkinfiltrierende Erkrankung (Leukämie; Lymphom)
Spezielle Untersuchungsmöglichkeiten	Zytochemische Spezialfärbungen, immunologische Untersuchungen am FACS-Gerät, Zytogenetik, DNS- und RNS-Analyse auf genetische Veränderungen, Analyse Ig-Gene und T-Zellrezeptorgene, Knochenmarkzellkulturen	Immunhistologie; Extraktion von DNS und RNS für molekulargenetische Analysen

Eine **Knochenmarkaspiration** ist bei Verdacht auf eine maligne, das Knochenmark infiltrierende Erkrankung wie Leukämie, malignes Lymphom, Neuroblastom, Ewing-Tumor, Rhabdomyosarkom sowie zur Abklärung bestimmter Anämieformen, Thrombozytopenien, Granulozytopenien und insbesondere Panzytopenien indiziert.

Bei Verdacht auf Panmyelopathie (aplastische Anämie, früher: Panmyelophthise), myelodysplastisches Syndrom und myeloproliferatives Syndrom sowie bei Verdacht auf Knochenmarkfibrose, -sklerose oder -nekrose ist zusätzlich eine **Knochenmarkstanzung** erforderlich.

Die Differenzierung und Auszählung der Aspirate erfolgt am May-Grünwald/Giemsa (Pappenheim) gefärbten Ausstrich in der Nähe der Ausstrichfahne. Die Zellularität lässt sich aus der Betrachtung der Markbröckel erkennen.

Wichtig

Aspirate ohne Markbröckel sind technisch mangelhaft und sollten nicht differenziert werden. In der Regel findet man in solchen vermeintlichen KM-Aspiraten eine Zusammensetzung der Blutzellen wie im peripheren Blut. Daher muss stets ein am selben Tag gewonnener Blutaustausch mitdifferenziert werden.

■ **Normalwerte.** Die relative Verteilung der Zellen im Knochenmark ist altersabhängig (■ Tabelle 26.4). Erkrankungen des Knochenmarks können die hämatopoetische Stammzelle, hämatopoetische Progenitorzellen,

das Knochenmarkstroma oder die komplizierte Regulation der Blutbildung betreffen.

■ **Reaktionen des Knochenmarks.** Einige schwere **Funktionsstörungen** des Knochenmarks, wie die aplastische Anämie oder die Fanconi-Anämie, betreffen zunächst nur eine Zelllinie – meist die Thrombozytopoese, während die Funktionsstörung der beiden anderen Zelllinien erst im weiteren Krankheitsverlauf manifest wird. Zu beachten ist weiterhin, dass das gegenüber äußeren Noxen sehr empfindliche Organ Knochenmark bei einer Vielzahl von schweren **Grunderkrankungen**, wie bakteriellen, viralen oder Pilzinfektionen oder schweren metabolischen Störungen, mit einer Funktionsstörung reagieren kann, die bei Beherrschung der Grundkrankheit vollständig reversibel ist. Hiervon abzugrenzen sind die **myelodysplastischen Syndrome** (► Kap. 26.3.1), bei denen keine erkennbare Grunderkrankung vorliegt und die in eine myeloische Leukämie übergehen können (ehemals: Präleukämie).

26.2.2 Erworbene Funktionsstörungen des Knochenmarks

■■■ Erworbene aplastische Anämie (»aplastic anemia«)

■ **Definition.** Eine erworbene aplastische Anämie (früher: Panmyelopathie) liegt vor, wenn eine **Panzytopenie des peripheren Blutes** mit

- Hämoglobin < 10 g/dl,
- Thrombozyten < 50.000/μl,

- Leukozyten <3500/μl,
- neutrophile Granulozyten <1500/μl

durch eine **Knochenmarkhypoplasie/-aplasie** bedingt ist und keine genetisch bedingte Funktionsstörung des Knochenmarks vorliegt. Man unterscheidet primäre, idiopathische Formen ohne erkennbare Ursache (>90%) von sekundären Formen, bei denen eine KM-Noxe für die Funktionsstörung verantwortlich gemacht werden kann.

- **Epidemiologie.** In Europa erkranken etwa 2–4 Personen/Mio. Einwohner pro Jahr. Somit ist die aplastische Anämie deutlich seltener als die Leukämie.

- **Ätiologie, Pathogenese.** Als Ursache kommen ionisierende Bestrahlung, Benzol, Zytostatika/Immunsuppressiva, Chloramphenicol, Gold, Phenylbutazon und viele andere infrage. Bei mehr als 90% der betroffenen Patienten lässt sich jedoch keine Ursache feststellen.

Pathogenetisch liegt entweder eine direkte **toxische Schädigung** der hämatopoetischen Stammzellen, z.B. durch Zytostatika, oder eine **immunologisch bedingte Schädigung**, wie z.B. Suppression der hämatopoetischen Stammzellen durch aktivierte T-Suppressor-Lymphozyten vor.

- **Klinik.** Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch die Folgen der peripheren Panzytopenie wie Blässe (Erythrozyten ↓), Infektionsneigung (neutrophile Granulozyten ↓) oder Blutungsneigung (Thrombozyten ↓).

Wichtig

Im Gegensatz zur akuten Leukämie, die ein ähnliches klinisches Erscheinungsbild hervorrufen kann, finden sich bei der aplastischen Anämie in der Regel **keine Organinfiltrate** wie Hepatosplenomegalie oder Lymphadenopathie.

- **Diagnose.** Das **Blutbild** zeigt eine deutliche Erniedrigung der Erythrozyten und Retikulozyten, der neutrophilen Granulozyten und der Thrombozyten. Die Lymphozyten sind nicht erniedrigt.

Die **Anämie** ist hyporegeneratorisch (Retikulozyten ↓), normochrom und normo- bzw. makrozytär (MCV 95–110 fl). Im Knochenmarkspirat findet sich ein zellararmes Mark mit starker Reduktion bzw. völligem Fehlen der Hämatopoese. Zur sicheren Diagnose ist stets eine **Knochenmarkstanze** erforderlich, die eine starke Verminderung bzw. das Fehlen der Hämatopoese bei normalem Knochenmarkstroma ergibt. Zu Beginn der Erkrankung kann sich noch eine herdförmige Hämatopoese vor einem hypozellulären Hintergrund finden. Megakaryozyten sind stark erniedrigt oder fehlen ganz. Neben dem

■ **Tabelle 26.4.** Prozentuale Verteilung der Zellen von Knochenmarkspiraten bei Kindern

Alter	Erythroblasten	Promyelozyten, Myeloblasten	Myelo- und Metamyelozyten	Stab- und Segmentkernige	Eosinophile	Monozyten	Lymphozyten	Verhältnis Myeloid : Erythroid
Geburt	35	5,5	18,5	27,5	1	7,5	5	1,4:1
6 Wochen	10	5,5	22,5	30	2	5	25	5,6:1
6 Monate	20	4	20	15	4	2	25	1,9:1
6 Jahre	17,5	3,5	25	18,5	5	3	27,5	2,6:1
12 Jahre	20	4	30	20,5	4	1,5	20	2,6:1
Erwachsene	25,6	4	29,1	19,8	3,3	2	16,2	2,2:1

Knochenmarkstroma finden sich nur noch lymphoide Zellen und Plasmazellen.

Der **Schweregrad** der Erkrankung wird an der absoluten Zahl der zirkulierenden stab- und segmentkernigen neutrophilen Granulozyten gemessen:

ANZ (absolute Neutrophilenzahl) = Leukozytenzahl x (% Stabkernige + % Segmentkernige):100

- NSAA (nicht schwere aplastische Anämie), ANZ 1000–1500/μl,
- SAA (schwere aplastische Anämie), ANZ 200–500/μl,
- VSAA (sehr schwere aplastische Anämie), ANZ <200/μl.

Diese Graduierung korreliert gut mit der Gefahr für den Patienten, an einer schweren Infektion zu erkranken (► Kap. 26.7).

■ **Differenzialdiagnose.** Differenzialdiagnostisch müssen ausgeschlossen werden:

- genetisch bedingte aplastische Anämien (z.B. Fanconi-Anämie),
- akute Leukämien (Knochenmarkaspiration, -stanze),
- Infiltration des Knochenmark durch eine maligne Erkrankung (z.B. Rhabdomyosarkom, Ewing-Tumor, malignes Lymphom),
- Hypersplenismus (► Kap. 26.5),
- megaloblastäre Anämie (► Kap. 26.3),
- Myelofibrose bzw. -sklerose (Knochenmarkstanze),
- paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

■ **Therapie.** Eine **allogene Stammzelltransplantation** von einem HLA-identischen Geschwister (► Kap. 25.3) führt zu einem Langzeitüberleben von über 80% aller entsprechend behandelten Patienten. Rezidive der Grunderkrankungen sind nach erfolgreicher Transplantation selten, während die transplantationsbedingte Mortalität etwa 10% beträgt.

In jüngster Zeit konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass auch eine konsequente **immunsuppressive Therapie**, die sich gegen die für die Pathogenese der aplastischen Anämie verantwortlichen immunologischen Mechanismen richtet und aus Antithymozytenglobulin, Ciclosporin A, Steroiden sowie dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF besteht, ebenfalls zu hohen Überlebensraten von 70–80% der so behandelten Patienten führt.

Eine alternative Transplantation, wie z.B. die haploidentische von Vater oder Mutter oder die unverwandte, die derzeit mit einer im Vergleich zur Geschwistertransplantation erhöhten Mortalität belastet ist, wird daher erst bei Versagen der Immuntherapie zur Anwendung kommen.

■ **Supportive Behandlung.** Von entscheidender Bedeutung für das Überleben von Kindern und Jugendlichen

mit aplastischer Anämie ist eine professionelle supportive Therapie zur Verhütung bzw. frühen Behandlung von durch die Granulozytopenie bedingten lebensbedrohlichen **bakteriellen oder Pilzinfektionen** und von thrombozytopenischen Blutungen (► Kap. 26.6 und 26.7).

26.2.3 Genetisch bedingte Panmyelopathien (»inherited bone marrow failure syndromes«)

Eine Vielzahl hereditärer Panmyelopathien, d.h. Funktionsstörungen des Knochenmarks, die **alle 3 Zelllinien betreffen**, sind beschrieben worden (■ Tabelle 26.5). Bis auf die Fanconi-Anämie handelt es sich um sehr seltene Erkrankungen, die teilweise erst im Kleinkind- oder Schulkindalter manifest werden. Im Folgenden soll nur auf die wichtigsten Krankheitsbilder eingegangen werden.

■ ■ ■ Fanconi-Anämie

■ **Definition.** Diese autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung des Knochenmarks ist durch eine **erhöhte Chromosomenbrüchigkeit** hämatopoetischer Zellen gekennzeichnet. Bei 6 von bislang 8 bekannten Untergruppen der Fanconi-Anämie konnten die zugrundeliegenden Gene kloniert werden und die Gendefekte identifiziert werden. Die von diesen Fanconi-Genen kodierten Proteine spielen eine kritische Rolle bei der Reparatur von DNS-Defekten.

Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten treten **zusätzliche Merkmale** wie Kleinwuchs, Veränderungen des Hautpigments, Skelettanomalien der oberen Extremität sowie Nierenfehlbildungen auf. Die **Zeichen der Panmyelopathie**, meistens in der Reihenfolge Thrombozytopenie, Granulozytopenie und zuletzt makrozytäre Anämie, treten erst spät (im Median mit 7 Jahren) auf. In diesem Stadium der Erkrankung findet sich auch regelmäßig eine Erhöhung von HbF. In frühen Erkrankungsstadien findet sich im Knochenmark häufig eine Vermehrung von Vorstufen der Erythropoese, oft mit Zeichen der Dyserythropoese oder mit megaloblastären Veränderungen.

Wichtig

Erst mit Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich im Knochenmark das Vollbild der Panmyelopathie (aplastische Anämie).

■ **Diagnose.** Die Diagnose der Fanconi-Anämie wird durch eine **Testung der Chromosomenbrüchigkeit** unter Zugabe von Diepoxybutan (DEB) im Vergleich zu gesunden Kontrollen gestellt. Seit Kurzem wird auch der mittels Durchflusszytometrie erkennbare **Zellzyk-**

■ **Tabelle 26.5.** Klassifikation der Funktionsstörungen des Knochenmarks

	Erkrankungen aller Zelllinien	Erkrankungen einer Zelllinie		
		Erythrozytopoese	Granulozytopoese	Thrombozytopoese
Erworbene Erkrankungen	Erworbene aplastische Anämie	Medikamentös oder toxisch bedingte Anämie	Medikamentös oder toxisch bedingte Granulozytopenie	Medikamentös oder toxisch bedingte Thrombozytopenie
Hereditäre Erkrankungen	Fanconi-Anämie, Shwachmann-Diamond-Syndrom, Dyskeratosis congenita, retikuläre Dysgenese	Diamond-Blackfan-Anämie, kongenitale dyserythropoetische Anämien	Kostmann-Syndrom	Amegakaryozytäre Thrombozytopenie, Thrombozytopenie mit Radiosaplasie (TAR-Syndrom)

lusarrest in der G₂-Phase zur Diagnostik einer Fanconi-Anämie eingesetzt.

■ **Therapie.** Die einzige **kurative Therapie** besteht in einer **Stammzelltransplantation von einem HLA-identischen Geschwisterkind**. Wegen des DNS-Reparaturdefekts muss die vor der Transplantation gegebene Radio-/Chemotherapie (Konditionierungstherapie, ► Kap. 25.3) mit deutlich reduzierten Dosen durchgeführt werden. Da derzeit die nicht verwandte Transplantation oder die haploidentische Transplantation durch Vater oder Mutter, von Patienten mit Fanconi-Anämie mit einer stark erhöhten Mortalität von > 50% betroffen ist, werden sie nur für solche Patienten empfohlen, die nicht auf die im Folgenden beschriebene konventionelle Therapie ansprechen oder bei denen bereits eine Transformation in eine myeloische Neoplasie (MDS oder AML) erfolgt ist.

Eine Behandlung mit **Androgenen**, z. B. Oxymetholon, führt bei etwa 50% aller entsprechend behandelten FA-Patienten zu einer Verbesserung der peripheren Blutwerte. Dabei kommt es bei Mädchen zu einer deutlichen Virilisierung. Weiterhin besitzen Androgene eine erhebliche Hepatotoxizität, die sich in Form von erhöhten Leberenzymwerten, cholestatischem Ikterus, Peliosis hepatis und Auftreten von Lebertumoren manifestieren kann. Das Absetzen der Androgene führt regelmäßig zum Rezidiv der Grundkrankheit.

Der Erfolg der Behandlung mit **Wachstumsfaktoren** der Hämatopoese, wie Erythropoetin, G-CSF und Thrombopoetin kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden, da bislang nur Erfahrungen an kleinen Patientenkollektiven vorliegen.

■ **Komplikationen.** Die Patienten sind prädisponiert für **hämatologische Neoplasien**. Am häufigsten ist eine maligne Transformation zu einer myeloischen Neoplasie (MDS oder AML): nach 20-jähriger Beobachtungszeit entwickelten 20% der im internationalen Fanconi-Anämie-Register gemeldeten Patienten eine myeloische Neoplasie. Auch die Inzidenz von Lebertumoren, die teil-

weise durch die Therapie mit Androgenen bedingt sein dürfte, und anderer maligner Erkrankungen, wie Plattenepithelkarzinome des Gastrointestinaltrakts und gynäkologische Tumoren ist – möglicherweise bedingt durch den DNS-Reparaturdefekt – bei Fanconi-Anämie-Patienten deutlich erhöht.

■ **Prognose.** Die Prognose der myeloischen Neoplasien bei FA-Patienten ist wesentlich ungünstiger als die Prognose einer De-novo-AML, auch nach Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation. Sie hängt somit vom Schweregrad der Panmyelopathie sowie von der Transformation in eine myeloische Neoplasie ab.

■■■ Shwachman-Diamond-Syndrom

Das autosomal-rezessiv vererbte Shwachman-Diamond-Syndrom ist wesentlich seltener als die Fanconi-Anämie. Es ist gekennzeichnet durch die Kombination aus **Pankreasinsuffizienz** und **Panzytopenie**. Zusätzlich zur Granulozytopenie findet sich eine **Funktionsstörung der Granulozyten** mit einer deutlich erhöhten Inzidenz von schweren, z. T. lebensbedrohlichen Infektionen durch Bakterien oder Pilze. Die allogene Stammzelltransplantation die einzige kurative Therapie. Der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF führt zu einer Erhöhung der Neutrophilenzahlen und zu einer Verbesserung ihrer Funktion.

Dyskeratosis congenita

Als Dyskeratosis congenita – auch bekannt als Zinsser-Cole-Engman-Syndrom – wird die Kombination von **ektodermaler Dysplasie** und **Panmyelopathie** bezeichnet. Die diagnostische Trias der ektodermalen Dysplasie besteht aus:

- retikulärer Hyperpigmentation von Gesicht, Nacken und Schultern,
- dystrophischen Fingernägeln,
- Leukoplakie der Schleimhäute.

Die aplastische Anämie entwickelt sich erst in der 2. Lebensdekade.

Wichtig

Ebenso wie bei den anderen hereditären Funktionsstörungen des Knochenmarks findet sich eine erhöhte Inzidenz von hämatologischen und nicht hämatologischen Neoplasien.

26.2.4 Isolierte Störungen der Erythropoese

■ ■ ■ Diamond-Blackfan-Anämie

■ **Definition, Inzidenz.** Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine normozytäre bzw. häufiger makrozytäre Anämie, die bereits intrauterin bestehen kann und in seltenen Fällen zum Hydrops fetalis führt. Meist wird die Erkrankung erst postnatal im Alter von 2–3 Monaten manifest. Neben der meist **makrozytären Anämie** können weitere Veränderungen wie auffällige Fazies, Daumenanomalien (3-phalangealer Daumen) sowie Kleinwuchs vorkommen.

Die Diamond-Blackfan-Anämie kann autosomal-rezessiv und autosomal-dominant vererbt werden. Ihre Inzidenz beträgt etwa 4–7/1 Mio. Lebendgeborener.

■ **Pathogenese.** Pathogenetisch liegt der Erkrankung vermutlich ein **vermindertes Ansprechen** der hämatopoetischen Stammzellen bzw. der erythropoetischen Progenitorzellen **auf Erythropoetin** vor. Alternativ wird ein Defekt bei der Umstellung von fetaler zu adulter Erythropoese diskutiert. Für die 1. Hypothese spricht die deutliche Erhöhung von Erythropoetin im Serum, während für die 2. Hypothese die Persistenz der fetalen Erythropoese, d.h. Erhöhung von HbF sowie die erhöhte Expression von i-Antigen auf den Erythrozyten spricht.

■ **Diagnose, Therapie.** Im Knochenmark findet sich eine deutliche Verminderung bzw. ein Fehlen aller erythropoetischer Zellen. Die Therapie besteht aus der Gabe von **Steroiden**, Prednisolon 2 mg/kg in 3 Einzeldosen, worauf bis zu 70% aller betroffenen Säuglinge ansprechen. Die Nonresponder bleiben transfusionsabhängig mit der Folge einer schweren Eisenüberladung, die einer dauerhaften Chelattherapie bedarf. Solche Patienten sind daher potenzielle Kandidaten für eine **Stammzelltransplantation** von einem HLA-identischen Geschwisterkind.

■ **Prognose.** Wie bei allen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle besteht auch hier ein erhöhtes Risiko, eine **myeloische Neoplasie** (MDS/AML) zu entwickeln. Ganz vereinzelt wurde auch ein Übergang in eine aplastische Anämie beobachtet.

■ ■ ■ Akute Erythroblastopenie mit schwerer normochromer Anämie (»transient erythroblastopenia of childhood«)

■ **Definition.** Bei dieser **stets reversiblen Anämie** des Kleinkindes (6 Monate–5 Jahre) findet sich im peripheren Blut eine schwere normochrome, normozytäre Anämie sowie ein Fehlen der Retikulozyten. Im Knochenmark findet sich ein völliges Fehlen der Erythropoese. Oft wird die Diagnose erst dann gestellt, wenn die spontane Erholungsphase mit Retikulozytose (und wieder Erythropoese) bereits eingesetzt hat.

Cave

Die betroffenen Kinder sind wegen der langsamen Entwicklung der Anämie auch bei sehr niedrigen Hämoglobinwerten von 5g/dl beschwerdefrei.

Die Erkrankung manifestiert sich im späten Säuglings- und frühen Kleinkindalter mit einem Median von 2 Jahren. Sie tritt somit später auf als die DBA.

■ **Ätiologie.** Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt; ein postinfektiöser Autoimmunprozess, ähnlich wie bei der Autoimmunthrombozytopenie, wird diskutiert. Das humane Parvovirus B19 hat keine ätiologische Bedeutung.

■ **Therapie.** Da es bei dieser Erkrankung stets zu einer spontanen Erholung der Erythropoese kommt, ist **keine Therapie** erforderlich. Nur bei schwerer Anämie (Hb <5g/dl) mit klinischen Symptomen kann eine **Transfusion** mit Erythrozytenkonzentrat erforderlich werden. Rezidive sind nur vereinzelt beschrieben worden.

■ ■ ■ Aplastische Krisen bei Patienten mit hämolytischer Anämie

■ **Pathogenese.** Bei Kindern mit hämolytischen Anämien kann auf Grund der deutlich verkürzten Erythrozytenüberlebensdauer ein kurzfristiger Ausfall der Erythropoese zu einer deutlichen Zunahme der Anämie ohne Zunahme des Ikterus und ohne Retikulozytenerhöhung führen. Diese Zustände wurden zunächst bei der **hereditären Sphärozytose** beschrieben und von den hämolytischen Krisen, die mit einer deutlichen Zunahme des Ikterus und einer Zunahme der Retikulozyten einhergeht, abgegrenzt. Inzwischen wurden derartige aplastische Krisen auch bei anderen schweren Anämie, wie der **homozygoten Sichelzellanämie** (► Kap. 26.4.5) beschrieben. Als auslösendes infektiöses Agens wurde das humane **Parvovirus B19** erkannt, welches eine spezifische Affinität zu den Zellen der Erythropoese besitzt. Dies ist dadurch zu erklären, dass das P-Antigen der Erythrozyten als zellulärer Rezeptor für das humane Parvovirus fungiert.

- **Therapie.** Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt, bei starkem Hb-Abfall ist eine **Transfusion** mit Erythrozytenkonzentrat indiziert.

■■■ Kongenitale dyserythropoetische Anämien

- **Ätiologie, Pathogenese.** Die seltenen kongenitalen dyserythropoetischen Anämien sind eine Gruppe von Erkrankungen, die im Knochenmark eine **Dyserythropoese** mit charakteristischen morphologischen Auffälligkeiten zeigen (mehrkernige Erythroblasten, Kernbrücken zwischen Erythroblasten, megaloblastäre Veränderungen). Bislang wurden 3 Subtypen beschrieben, wobei Typ I und II autosomal-rezessiv, Typ III autosomal-dominant vererbt wird. Der häufigste Typ II (**hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum-test: HEMPAS**) ist durch einen positiven Säure-Serum-(HAM-)Test gekennzeichnet.

- **Therapie.** Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt; etwa 15% der betroffenen Patienten bleibt **transfusionsabhängig** mit der Gefahr einer Eisenüberladung und somit einer Indikation für eine langfristige Chelationstherapie.

26.2.5 Isolierte Störungen der Myelomonopoese

■■■ Schwere kongenitale Granulozytopenie (Kostmann-Syndrom)

- **Ätiologie.** Diese autosomal-rezessive Erkrankung ist durch eine bereits bei Geburt bestehende starke Verminderung der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut auf $< 200/\mu\text{l}$ gekennzeichnet. Dies führt zu schweren, häufig **lebensbedrohlichen Infektionen**, insbesondere durch Bakterien, die Haut und Schleimhäute besiedeln, sowie durch Pilze (Candida, Aspergillus).

Im Knochenmark findet sich ein Reifungsstopp der Granulopoese auf Ebene der Promyelozyten/Myelozyten, während eosinophile Granulozyten und Monozyten normal ausdifferenzieren.

- **Pathogenese.** Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist nicht bekannt; bei einem Teil der Patienten fanden sich Mutationen im Gen für das Granulaenzym Elastase. Es wird spekuliert, dass dadurch die Apoptose von myeloischen Vorläuferzellen verstärkt wird.

- **Therapie, Prognose.** Während bis vor wenigen Jahren alle betroffenen Kinder innerhalb der ersten Lebensmonate an schweren Infektionen verstarben, hat sich in jüngster Zeit die Prognose dieser Erkrankung durch den Einsatz von **G-CSF in supraphysiologischen Dosen** bis zu $120/\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{Tag}$ gewandelt. Bei 90% der entsprechend behandelten Kinder kommt es zu einem Anstieg

der Neutrophilen auf über $1000/\mu\text{l}$ und damit zu einer deutlichen Reduktion schwerer Infektionen. Allerdings ist die hochdosierte, langfristige Therapie mit G-CSF mit Nebenwirkungen wie Osteoporose/Osteopenie und mit dem Auftreten von myeloischen Neoplasien (MDS/AML) bei bislang 10% der so behandelten Patienten behaftet. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich jedoch nicht um eine Folge der Therapie mit G-CSF, sondern vielmehr um die Manifestierung einer bereits genetisch bestehenden Prädisposition zur **malignen Transformation** hämatopoetischer Stammzellen, wie sie bei allen erblichen Funktionsstörungen des Knochenmarks besteht.

Wichtig

Eine **allogene Stammzelltransplantation** ist nur bei den Patienten indiziert, die nicht auf die G-CSF-Therapie ansprechen oder bei denen sich eine myeloische Neoplasie (MDS/AML) entwickelt hat.

■■■ Zyklische Granulozytopenie

- **Klinik.** Die zyklische Granulozytopenie ist eine seltene Erkrankung, die durch **alle 3–4 Wochen** auftretende schwere, über mehrere Tage andauernde Granulozytopenie ($< 200/\mu\text{l}$) gekennzeichnet ist.

- **Pathogenese.** Da wie beim Kostmann-Syndrom auch bei der zyklischen Granulozytopenie Mutationen im Elastasegen gefunden wurden, wird über eine ähnliche Pathophysiologie spekuliert.

Wichtig

Während der Phasen der schweren Granulozytopenie sind die Patienten durch schwere bakterielle und Pilzinfektionen gefährdet.

- **Diagnose.** Die Knochenmarkpunktion zeigt während der Phase der Neutrozytopenie eine Verminderung der Granulopoese mit einem Differenzierungsstopp auf der Ebene der Myelozyten.

- **Therapie.** Die Therapie besteht in der **Gabe von G-CSF**. Bei Patienten, die während der Phasen der schweren Granulozytopenien an lebensbedrohlichen Infektionen erkranken, ist eine Langzeittherapie wie beim Kostmann-Syndrom zu erwägen. Weitere, erworbene Granulozytopenien werden in ► Kap. 26.5 behandelt.

26.2.6 Isolierte Störungen der Thrombopoese

Amegakaryozytische Thrombozytopenie (»congenital amegakaryocytic thrombocytopenia«)

Die amegakaryozytäre Thrombozytopenie wird autosomal-rezessiv oder X-chromosomal-rezessiv vererbt. Die Erkrankung wird sofort nach der Geburt, spätestens im Alter von 2 Monaten manifest.

■ **Klinische Symptome.** Die erkrankten Säuglinge weisen ein **thrombozytopenisches Blutungsmuster** auf (Petechien, Haut- und Schleimhautblutungen). Bei etwa der Hälfte der betroffenen Säuglinge finden sich zusätzliche morphologische Veränderungen wie Mikrozephalus, typische Fazies oder angeborene Fehlbildungen des Herzens.

■ **Ätiologie, Pathogenese.** Hämatologisch ist die Erkrankung durch eine schwere **Thrombozytopenie auf <10.000/μl** bei sonst normalem Blutbild gekennzeichnet. Als Ausdruck der persistierenden fetalen Hämatopoese findet sich eine Erhöhung von HbF sowie eine erhöhte Expression des i-Antigens. Im Knochenmark zeigt sich zu Beginn der Erkrankung eine normale Zellulartität mit starker Verminderung bzw. vollständigem Fehlen der Megakaryozyten. Bei der Hälfte der betroffenen Kinder entwickelt sich im weiteren Verlauf eine **aplastische Anämie**.

Die Ursache der Erkrankung ist in einem Defekt der hämatopoetischen Stammzellen bzw. der megakaryozytären Progenitorzellen zu sehen, wobei die genaue Pathogenese unbekannt ist. Wie bei anderen vermeintlich gutartigen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzellen liegt auch bei der amegakaryozytären Thrombozytopenie eine Prädisposition für die Entwicklung myeloischer Neoplasien (MDS/AML) vor.

■ **Therapie.** Die einzige kurative Therapie besteht derzeit in einer **allogenen Stammzelltransplantation**.

Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (»thrombocytopenia with absent radii«, TAR-Syndrom)

■ **Definition.** Diese autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung ist durch eine Thrombozytopenie mit **Fehlen beider Radii** gekennzeichnet. Weitere Auffälligkeiten, die nicht bei allen Patienten auftreten, sind Herzfehler, Hüftdysplasie, Fußdeformitäten und Mikrognathie.

■ **Ätiologie, Pathogenese.** Hämatologisch findet sich eine schwere **Thrombozytopenie von <20.000/μl** sowie oft eine **Hyperleukozytose >100.000/μl** mit pathologischer Linksverschiebung (leukämoide Reaktion). Im Knochenmark findet sich eine Verminderung bzw. ein vollständiges Fehlen von Megakaryozyten. Als Ursache

wird eine Störung der Signaltransduktion des Thrombopoetinrezeptors angenommen.

■ **Therapie.** Die Therapie besteht in **Thrombozyten-substitution** nach klinischer Indikation, d.h. bei signifikanten Blutungen oder vor chirurgischen Eingriffen. In der Regel lässt die thrombozytopenische Blutungsneigung im Alter von 1–2 Jahren nach, die meisten Kinder benötigen von dieser Zeit an keine weiteren Thrombozytensubstitutionen. Ein Übergang in eine aplastische Anämie oder eine Transformation in eine myeloische Neoplasie ist beim TAR-Syndrom bislang nicht beschrieben worden.

26.3 Maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (myeloische Neoplasien)

26.3.1 Myelodysplastische Syndrome

Grundlagen

Wichtig

Myelodysplastische Syndrome (ehemals Präleukämien) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle oder der myeloischen Progenitorzelle, die mit einer ineffektiven Hämatopoese einhergehen.

Sie sind bei Kindern seltener als myeloische Leukämien. Die Inzidenz liegt bei 0,5–1/Mio. Kindern/Jahr.

Man kann **primäre Formen** ohne hämatologische Vorerkrankungen von **sekundären** nach hämatologischen Vorerkrankungen wie Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom, Diamond-Blackfan-Anämie, Schwachmann-Diamond-Syndrom oder nach onkologischen Vorerkrankungen, die mit Chemotherapie und/oder Radiotherapie behandelt worden sind, abgrenzen.

■ **Klassifikation.** Die Einteilung der myelodysplastischen Syndrome erfolgt nach der französisch-amerikanisch-britischen Klassifikation (**FAB-Klassifikation**; ■ Tabelle 26.6). Die Abgrenzung zur akuten myeloischen Leukämie erfolgt über den prozentualen Blastenanteil im Knochenmark. Für die Diagnose einer AML werden mehr als 30% Blasten in Knochenmark und/oder Blut gefordert. Kürzlich hat die WHO eine neue Klassifikation der myeloischen und lymphatischen Neoplasien vorgeschlagen. Entsprechend dieser **WHO-Klassifikation** ist die Abgrenzung MDS vs. AML bei einem Blastengehalt im Knochenmark von <20% festgelegt. Die Abgrenzung zur Panmyelopathie (aplastische Anämie) kann ebenfalls schwer sein, wobei das Vorliegen zytogenetischer Aberrationen für das Vorliegen eines MDS spricht.

■ **Tabelle 26.6.** FAB-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (MDS)

	Blut	Knochenmark
Refraktäre Anämie (RA)	Blasten <1%	Blasten <5%
RA mit Ringsideroblasten (RARS)	Blasten <1%	Blasten <5% plus >15% Ringsideroblasten
RA mit Blastenvermehrung (RAEB)	Blasten <5%	Blasten 5–20%
RAEB in Transformation (RAEB-t)	Blasten >5%, Auer-Stäbchen	Blasten 20–30%, Auer-Stäbchen
Juvenile myelomonozytäre Leukämie	Monozyten >1.000/µl	Blasten <20%
Akute myeloische Leukämien	Blasten >30% und/oder	Blasten >30%
Aplastische Anämie	Panzytopenie	Blasten <5%

Diagnose

Die Diagnose ist bei Kindern und Jugendlichen schwierig. Zur Diagnostik ist ein Blutbild, eine Knochenmarkaspiration, eine Knochenmarkstanze sowie weitere zellbiologische Untersuchungen, wie Zytogenetik, Molekulargenetik und In-vitro-Wachstum von hämatopoetischen Progenitorzellen erforderlich. Die Abgrenzung von reaktiven Knochenmarkveränderungen nach schweren bakteriellen oder Virus (EBV, CMV; HIV)-Infektionen ist oft nur durch eine Verlaufskontrolle möglich.

Wichtig

Charakteristisch ist die Diskrepanz zwischen einem normo- bis hyperzellulären Knochenmark und einer Verminderung peripherer Blutzellen.

Als Ursache dieser **ineffektiven Hämatopoese** wird eine erhöhte Apoptoserate hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark angenommen.

Therapie

Die Therapie der refraktären Anämie beschränkt sich auf **supportive Maßnahmen** wie Transfusion von Erythrozytenkonzentrat bei klinisch signifikanter Anämie. Beim Subtyp RAEB wird eine primäre allogene Stammzelltransplantation empfohlen, während bei fortgeschrittenen Stadien mit Blastenanteilen >20% zunächst eine Chemotherapie wie bei AML mit anschließender allogener Stammzelltransplantation durchgeführt wird.

Prognose

Während die Prognose der refraktären Anämie mit Fünfjahresüberlebensraten von über 70% der betroffenen Patienten relativ günstig ist, ist die Prognose der fortgeschrittenen Stadien RAEB, RAEB-t und insbesondere

der juvenilen myelomonozytäre Leukämie) ungünstiger als die der akuten myeloischen Leukämien.

26.3.2 Myeloproliferative Syndrome

Myeloproliferative Syndrome sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle, bzw. früher Progenitorzellen. Sie sind bei Kindern und Jugendlichen seltener als AML und myelodysplastische Syndrome. Erscheinungsbild, Therapie und Prognose unterscheiden sich nicht von den entsprechenden Erkrankungen Erwachsener.

Adulte Form der chronischen myeloischen Leukämie

Patienten mit dieser Erkrankung fallen durch eine deutlich erhöhte Leukozytenzahl im Blut mit pathologischer Linksverschiebung sowie eine ausgeprägte Splenomegalie auf. Erythrozyten und Thrombozyten sind im Normalbereich. Die **alkalische Neutrophilenphosphatase (ANP)** ist im Gegensatz zur reaktiven Leukozytose deutlich erniedrigt.

Das für die Erkrankung spezifische **Philadelphia-Chromosom** (t [9; 22]) lässt sich zytogenetisch oder molekulargenetisch (BCR/ABL-Gen-Umlagerung) nachweisen.

Unbehandelt bzw. antiproliferativ mit Interferon plus Hydroxyurea behandelt geht die Erkrankung innerhalb weniger Jahre in einen meist myeloischen, gelegentlich jedoch auch lymphatischen **terminalen Blastenschub** über mit äußerst ungünstiger Prognose.

Die einzige kurative Therapie besteht in einer **allogenen Stammzelltransplantation**, die nach Möglichkeit innerhalb des 1.–2. Jahres nach Diagnosestellung, also vor Auftreten des Blastenschubes durchgeführt werden sollte.

■ **Tabelle 26.7.** Altersabhängige Werte des roten Blutbilds bei Kindern und Jugendlichen (Mittelwerte und untere Normgrenzen)

	Hämoglobin [g/dl]		Hämatokrit (%)		Erythrozyten [$10^{12}/l$]		MCV [fl]	
	MW	-2 SD	MW	-2 SD	MW	-2 SD	MW	-2 SD
Geburt, Nabelschnurblut	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98
1–3 Tage (kapillär)	18,5	14,5	56	45	5,3	4,0	108	95
1 Woche	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88
1 Monat	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85
3–6 Monate	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74
1/2–2 Jahre	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70
2–6 Jahre	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75
6–12 Jahre	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77
12–18 Jahre	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78
12–18 Jahre	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78

Ob der kürzlich eingeführte **Signaltransduktionsinhibitor Imatinib** in der Lage ist, langfristige Remissionen oder sogar Heilungen bei der adulten CML zu erzielen, müssen längere Beobachtungen der mit dieser innovativen molekularen Therapie behandelten Patienten zeigen.

■ ■ ■ Akute myeloische Leukämie (AML)

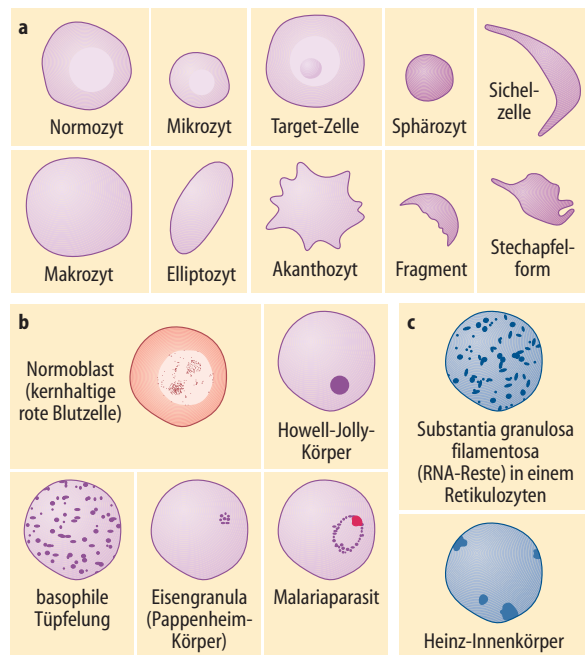
► Kapitel 27.1 Leukämien im Kindesalter.

26.4 Erkrankungen der Erythrozyten (Anämien)

Erkrankungen der Erythrozyten sind häufig und können vielfältige Ursachen haben. Eigentlich sich auf das gesamte Blut beziehend, wird der Begriff Anämie (griech. Blutlosigkeit) nur auf den Mangel an Erythrozyten bezogen.

■ ■ ■ Definitionen und Normalwerte

■ **Definition.** Eine Anämie liegt vor, wenn Erythrozyten und/oder Hämoglobin und/oder Hämatokrit 2 Standardabweichungen unterhalb des altersspezifischen Mittelwertes liegen (■ Tabelle 26.7). Entsprechend einer funktionellen Definition kann die Anämie auch als Absinken des Hb-Wertes unter den Wert, der für die O_2 -Versorgung des Gewebes optimal ist, definiert werden.



■ **Abb. 26.5a-c.** Erythrozyten und Retikulozyten. **a** Häufig im Blutbild vorkommende Veränderungen der Form (Anisocytose), der Gestalt (Poikilozytose) und des Hämoglobingehalts (Polychromasie). **b** Unter pathologischen Bedingungen im peripheren Blut auftretende Erythrozyteneinschlüsse. **c** Retikulozyten (RNA) und Heinz-Körperchen

■ **Erythrozytenindizes.** Grundlage für die Anämiediagnostik ist das rote Blutbild. Neben Hb-Konzentration,

Hkt-Wert und Erythrozytenzahl spielen die Erythrozytenindizes eine wichtige Rolle.

- **MCH** = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration; d.h. Hb-Gehalt des einzelnen Erythrozyten ($\text{Hb in g/dl} \times 10/\text{Erythrozyten} \times 10^6/\mu\text{l}$; Normalwert: 28–32 pg),
- **MCV** = mittleres korpuskuläres Volumen, d.h. Volumen des einzelnen Erythrozyten ($\text{Hkt} (\%) \times 10/\text{Erythrozyten} \times 10^6/\mu\text{l}$; Normalwert 80–95 fl),
- **MCHC** = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration; d.h. Hämoglobinkonzentration bezogen auf das Volumen der Erythrozyten ($\text{Hb in g/dl} \times 100 : \text{Hkt in } \%$; Normalwert 32–36 g Hb/100 ml Erythrozyten).

- **Retikulozytenzahl.** Die relative, in Prozent oder Promille gemessene sowie die absolute Retikulozytenzahl zeigt an, ob eine Anämie mit Verminderung (hypo- bzw. aregeneratorisch), einer normalen oder einer vermehrten (hyperregeneratorisch) Erythrozytenproduktion einhergeht. (Normalwerte bei normalem Hb: 1% bzw. 10‰).

- **Blutausstrich.** Die **mikroskopische Beurteilung** der Erythrozyten im Ausstrichpräparat kann für die Diag-

nostik richtungsweisende, charakteristische Veränderungen von Form, Größe und Inhalt der Erythrozyten zeigen (▣ Abb. 26.5).

■■■ Klassifikation der Anämien

Die Einteilung der Anämien kann nach morphologischen Kriterien heute meist **nach der Zellgröße** (MCV) in mikrozytäre, makrozytäre und normozytäre Anämien (▣ Tabelle 26.8) erfolgen. Die Einteilung nach der **Ätiologie** bzw. **Pathophysiologie** der Anämie ist in ▣ Tabelle 26.9 wiedergegeben. In Folge werden die verschiedenen Erkrankungen, die mit einer Anämie einhergehen, entsprechend dieser Einteilung behandelt.

26.4.1 Störungen der Erythrozytenbildung

■■■ Eisenmangelanämie

- **Ätiologie.** Der Eisenmangel ist die häufigste Ursache der hypochromen, mikrozytären Anämie bei Kleinkindern. Ursache ist die **verminderte Zufuhr** von Nahrungseisen besonders beim älteren Säuglingen, bei denen keine prophylaktische Eisensubstitution durchge-

▣ **Tabelle 26.8.** Einteilung der Anämien nach Erythrozytenvolumen (MCV) und zellulärem Hämoglobingehalt (MCH)

Mikrozytäre Anämien <i>Charakteristikum:</i> MCV immer erniedrigt, MCH oft erniedrigt	Eisenmangelanämie Thalassämiesyndrome Einige Hämoglobinomalien Sideroblastische Anämien Chronische Infektanämien Chronische Bleivergiftung Einige kongenitale hämolytische Anämien Nicht klassifizierbare Formen
Makrozytäre Anämien <i>Charakteristikum:</i> MCV immer erhöht, MCH nicht immer erhöht <ul style="list-style-type: none"> — Mit megaloblastären Veränderungen im Knochenmark — Ohne megaloblastäre Veränderungen im Knochenmark 	Vitamin-B ₁₂ -Mangel Folsäuremangel Hereditäre Orotazidurie (MCH erniedrigt) Thiaminsensible Anämien Aplastische Anämien Diamond-Blackfan-Anämie Dyserythropoetische Anämien Einige hämolytische Anämien mit starker Retikulozytose Lebererkrankungen
Normozytäre Anämien <i>Charakteristikum:</i> MCV normal, MCH normal <ul style="list-style-type: none"> — Hämolytische Anämien — Akuter Blutverlust — Bildungsstörungen bei Markverdrängung — Bildungsstörung bei chronischer Nierenerkrankung — Verteilungsstörungen 	<i>Kongenitale Anämien</i> <ul style="list-style-type: none"> — Membrandefekt — Enzymdefekte — Anomale Hämoglobine <i>Erworbene Formen</i> <ul style="list-style-type: none"> — Immnhämolytische Anämien — Mikroangiopathische hämolytische Anämien Maligne, das Knochenmark infiltrierende Erkrankungen Poolen bzw. Sequestration in Organen

Tabelle 26.9. Einteilung der Anämien nach Ätiologie und Pathophysiologie	
Störungen der Zellproliferation, Missverhältnis zwischen Neubildung und Bedarf	
<ul style="list-style-type: none"> — Funktionsstörungen des Knochenmarkes (»bone marrow failure syndromes«) — Störungen der Erythropoetinbildung 	Aplastische Anämien, hereditär oder erworben »pure red cell aplasia« (Diamond-Blackfan-Syndrom) Maligne, das Knochenmark infiltrierende Erkrankungen Chronische Niereninsuffizienz
Störung der Erythrozytenreifung bzw. der Hämoglobinproduktion	
<ul style="list-style-type: none"> — Störungen der Hb-Produktion — Störungen der Kernreifung 	Eisenmangelanämie Thalassämien Sideroachrestische Anämien Vitamin-B ₁₂ -Mangel Folsäuremangel Orotazidurie
Verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten und/oder ihrer Vorstufen (hämolysische Anämien)	
<ul style="list-style-type: none"> — Hereditäre hämolytische Anämien — Erworbene hämolytische Anämien — Ineffektive Erythrozytopoese 	Membrandefekte (z. B. Kugelzellanämie) Enzymdefekte Hämoglobindefekte (außer Thalassämien) Autoimmunhämolytische Anämien Mechanische Schädigung der Erythrozyten Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Kongenitale dyserythroetische Anämien (CDA) Myelodysplastische Syndrome (MDS)
Verlustanämien, Verteilungsstörungen	
<ul style="list-style-type: none"> — akute und chronische Blutungen — Blutverdünnung (iatrogen) — Sequestration (z. B. in der Milz) 	

führt wurde, bei einseitiger Ernährung (kein Fleisch) und bei Frühgeborenen mit einem **erhöhten Eisenbedarf** wegen ihren schnellen Wachstums und des bei Geburt geringen Eisendepots. Weitere Ursachen sind Verlust von Eisen durch **chronische Blutungen** und erhöhter Bedarf, z. B. bei Kindern mit Herzfehlern, die zur Kompensation des Sauerstoffdefizits eine Polyglobulie entwickeln (■ Tabelle 26.10).

■ **Klinik.** Neben klassischen **Anämiezeichen** wie Blässe, Müdigkeit und Leistungsknick, finden sich bei Eisenmangel noch **weitere typische Zeichen** wie rissige, spröde Haut, brüchige Fingernägel, Haarausfall, Lippenrhagaden, Zungenbrennen, retrosternale Schmerzen durch Atrophie der Ösophagusschleimhaut, atrophische Gastritis sowie ungewöhnliche Nahrungswünsche (Pica). Durch die verminderte Produktion eisenhaltiger Enzyme können auch Symptome wie z. B. verminderte Muskelkraft und veränderte zentralnervöse Funktionen erklärt werden.

■ **Diagnostik.** Während beim **latenten Eisenmangel** die Hämoglobinkonzentration noch im Normbereich

liegt, ist sie beim **manifesten Eisenmangel** erniedrigt. Das Blutbild zeigt eine Verminderung sämtlicher Erythrozytenindizes (MCV, MCH und MCHC). Die Erythrozytenmorphologie zeigt Mikrozyten, Anulozyten, Hypochromasie, gelegentlich Targetzellen sowie eine Poikilozytose. Die Retikulozyten sind im Verhältnis zum Ausmaß der Anämie niedrig, während die Thrombozyten gelegentlich deutlich erhöht sein können (> 500.000/μl). Eisen im Serum ist zu Beginn der Krankheit noch niedrig normal, während das eisenbindende Protein Transferrin deutlich erhöht und die Transferrinsättigung (TS) somit deutlich erniedrigt (<10%) sind.

Ferritin im Serum ist mit dem Speichereisen korreliert. Ein erniedrigter Wert ist Beweis für einen Eisenmangel, während erhöhte Werte nicht nur bei Eisenüberladung, sondern auch bei chronischen Infektionen und Entzündungen, malignen Erkrankungen und bei Leberschädigungen vorkommen. Die 2. Speicherform des Eisen, das **Hämosiderin**, lässt sich mit Spezialfärbungen (Berliner Blau) in den Makrophagen verschiedener Gewebe wie Leber oder Knochenmark einfach nachweisen. Ein Fehlen deutet auf Entleerung der Eisenspeicher hin.

■ **Tabelle 26.10.** Ursachen des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

Verminderte Aufnahme	Alimentär (2. Lebenshalbjahr) Malabsorption bei Zöliakie, chronischer Enteritis
Erhöhter Bedarf	Neugeborene nach Blutverlust <ul style="list-style-type: none"> ■ Placenta praevia ■ Fetofetale bzw. fetomaternale Transfusion ■ Häufige Blutentnahmen bei Neugeborenenintensivtherapie ■ Melaena neonatorum Frühgeborene <ul style="list-style-type: none"> ■ Sekundäre Polyglobulie (zyanotische Herzfehler)
Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt	Epistaxis Ösophagitis Hiatushernie Gastritis (Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika) Meckelsches Divertikel Colitis ulcerosa, Morbus Crohn

■ **Therapie.** Meistens kann das fehlende **Eisen oral** in einer Dosis von 6 mg Ferro-Eisen pro kg KG /24h in 3 Einzeldosen für 4–6 Monate substituiert werden. Bei Eisenmangel durch Blutverlust ist die Ursache zu beseitigen. Das Ansprechen auf eine orale Eisentherapie äußert sich in einer schnellen subjektiven Befundbesserung (nach 48 h), in einer Retikulozytose (nach 72 h), durch Ansteigen des Hämoglobins um etwa 1 g /dl/Woche und Auffüllung der Eisenspeicher nach ca. 3 Monaten.

Führt die orale Eisentherapie nicht zum Hb-Anstieg, müssen folgende Ursachen abgeklärt werden:

- mangelhafte Compliance,
- Fortbestehen der Grundkrankheit, wie z. B. okkultes Blutung; Resorptionsstörung,
- Fehldiagnose (DD: Thalassaemia minor; sideroachrestische Anämie),
- kombinierte Mangelzustände (Vitamin-B₁₂-Mangel, Folsäuremangel).
- andere Ursache der vermeintlichen Eisenmangelanämie (chronische Infektionen; Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis; maligne Erkrankung),
- falsche Dosis: Berechnung überprüfen,
- falsche Einnahme: nicht mit Milch, Phosphat, Alginat (Puddingpulver) zusammen einnehmen.

■■■ Sideroachrestische (engl. sideroblastische) Anämien

Die sideroachrestische Anämie ist durch hypochrome Zellen im Blut und **vermehrten Eisengehalt im Knochenmark** (Berliner-Blau-Färbung) gekennzeichnet. Typisch ist das Vorliegen zahlreicher **Ringsideroblasten** im Kno-

chenmark: dabei handelt es sich um Erythroblasten, die zahlreiche ring- oder perlschnurartig um den Zellkern geordnete Eisengranula aufweisen.

■ **Diagnose.** Für die Stellung der Diagnose werden mehr als 15% Ringsideroblasten gefordert. Neben **hereditären Formen**, die auf einen genetischen Defekt der Häm synthese zurückzuführen sind, kommen häufiger **erworbene Formen** vor, z. B. bei der refraktären Anämie mit Ringsideroblasten, einem Subtyp der myelodysplastischen Syndrome.

Hämatologisch ist die sideroachrestische Anämie durch Erniedrigung von MCV, MCH und MCHC, Erhöhung des Serumeisen, normale Transferrinwerte und erhöhte Ferritinwerte gekennzeichnet.

■■■ Thalassämien

■ **Pathogenese.** Thalassämien sind eine Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen, bei denen die **Synthese einer Globinkette beeinträchtigt** ist. Bei Beeinträchtigung der β -Kettensynthese liegt eine β -Thalassämie vor, während die Beeinträchtigung der α -Kette als α -Thalassämie bezeichnet wird (■ Abb. 26.1).

Wichtig

Bei Patienten mit homozygoter β -Thalassämie kann es zu einer so ausgeprägten Anämie kommen (Thalassaemia major), dass diese Patienten unbehandelt versterben.

Thalassämien sind durch Mutationen der Globingene bzw. deren regulatorischer DNA-Sequenzen bedingt. Thalassämien sind die mit Abstand häufigsten monogen vererbten Erkrankungen. ■ Tabelle 26.11 gibt eine Übersicht über die häufigsten Thalassämieformen (s. auch ▶ Kap. 4.8).

Thalassämien kommen nicht nur im Mittelmeerraum vor (griech. $\theta\alpha\lambda\alpha\sigma\sigma\alpha$ = Meer), sondern auch in Arabien, auf dem indischen Subkontinent sowie in weiten Teilen Südasiens.

■ **Klinik.** **Heterozygote** Formen zeigen keine oder allenfalls eine milde mikrozytäre, hypochrome Anämie (Thalassaemia minor). Oft besteht eine Kombination von **Thalassaemia minor** und Eisenmangelanämie.

Bei der **homozygoten** Thalassämie entwickelt sich bereits im Säuglingsalter eine schwere, transfusionsbedürftige Anämie (**Thalassaemia major**). Kompensatorisch kommt es zu einer Ausweitung des Markraums mit Skelettveränderungen im Bereich der Schädelknochen (Bürstenschädel), der Jochbeine und des Oberkiefers und zu einer starken Vermehrung von Zellen der Erythropoese im hyperplastischen Knochenmark. **Diagnostisch** ist die Hämoglobinelektrophorese.

Tabelle 26.11. Die häufigsten Thalassämieformen

	Klinik	Verteilung der Hämoglobine [%]			
		HbA ₁	HbA ₂	HbF	Andere
Normal	Keine	95–98	<3	<2	
α-Thalassämie					
α-Thalassaemia minima ^a [-α/αα]	Keine	95–98	<3	<2	
α-Thalassaemia minor [-α/-α] oder [--/αα]	Keine Anämie; Mikrozytose, Hypochromie	95–98	<3	<3	
Hämoglobin H-Krankheit [--/-α]	Anämie, Heinzsche Innenkörper, mittelschwerer Verlauf	60–70	2–5	2–5	HbH (β4) 30–40%
Homozygot ^b [--/--]	Totgeburt (Hydrops fetalis)	–	–	–	HbH (β4) 80%; HbBarts (γ4) 20%
β-Thalassämie					
Homozygot [β thal ^o /β thal ^o] oder [β thal ⁺ /β thal ⁺]	Schwere Anämie, Dauertransfusionsregime	0	2–5	95	
[β thal ⁺ /β thal ⁺]	Wie oben, etwas geringere Transfusionsbedürftigkeit	Sehr niedrig	2–5	20–80	
Heterozygot [β/β thal ^o] bzw. [β/β thal ⁺]	Geringe oder keine Anämie, Mikrozytose, Hypochromie	90–95	3–7	2–10	

^a »silent carrier«, ^b Hämoglobin Barts – Hydrops-fetalis-Syndrom

■ **β-Thalassämien.** Die **Pathogenese** der β-Thalassämien beruht auf einem Ungleichgewicht von α- und β-Ketten. Die verminderte Bildung der β-Ketten führt zu einer verminderten Produktion von Hämoglobin. Die Anhäufung von freien α-Ketten führt zu einer Präzipitation in den Erythrozyten, sodass der größte Teil dieser Zellen bereits im Knochenmark zerstört wird; dies führt zu einer **ineffektiven Erythropoese**. Weiterhin kommt es aufgrund der verminderten Membranverformbarkeit zu einem **vermehrten Abbau** der Erythrozyten in der Milz.

■ **α-Thalassämie.** Eine verminderte α-Kettensynthese führt ebenfalls zur Anämie. Da α-Ketten in allen Hämoglobinen vorkommen, führt die verminderte Synthese dieser Ketten zur Reduktion von HbA₁ (α₂, β₂), HbA₂ (α₂, δ₂) und HbF (α₂, γ₂). Die im Überschuss vorhandenen β-, bzw. γ-Ketten lagern sich zu Tetrameren zusammen, die dann zu einer **verminderte Überlebenszeit der Erythrozyten** führt.

■ **Therapie.** Während die β-Thalassaemia minor keiner spezifischen Therapie bedarf, sind Patienten mit β-

Thalassaemia major lebenslang **transfusionsabhängig**. Dabei kommt es zu einer schweren Eisenüberladung mit Organhämochromatose, besonders im Herzen, in der Leber und den endokrinen Drüsen. Daher ist eine lebenslange Therapie mit **Eisenchelatlernern**, Desferal subkutan oder Deferriprone oral, als Dauertherapie erforderlich. Diese Therapie kann jedoch zu Störungen des Gehörs, der Augen und zu einer Wachstumsverminderung führen. Daher wird heute in zunehmenden Maße beim Vorhandensein eines potenziellen HLA-identischen Familienmitgliedes eine **Stammzelltransplantation** durchgeführt.

■ **Prognose.** Die Prognose der Thalassaemia major ist abhängig von der Eisenüberladung und diese wiederum von der professionellen Durchführung einer Chelattherapie. Ohne konsequente Chelattherapie versterben die betroffenen Patienten am Ende der 2. oder in der 3. Lebensdekade. Die Prognose nach allogener Stammzelltransplantation ist deutlich günstiger mit einem Langzeitüberleben von vermutlich mehr als 80% der entsprechend behandelten Patienten.

■ ■ ■ Megaloblastäre und andere makrozytäre Anämien

Megaloblastäre Anämien zeigen charakteristische Veränderungen der Erythroblasten im Knochenmark. Auffällig ist insbesondere eine Dissoziation von Kern- und Plasmareifung. Ursache dieser **asynchronen Kernreifung** ist eine Störung der DNS-Synthese, meist infolge eines Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangels.

- **Pathogenese.** Die Ursache von **B₁₂- und Folsäuremangel** liegt bei Kindern insbesondere in einer verminderten Zufuhr mit der Nahrung, seltener in einer Malabsorption im Darm, z. B. bei Blind-loop-Syndrom, schwerer Zöliakie, Morbus Crohn oder beim Befall mit Bandwürmern. Die bei Erwachsenen häufigste Form des Vitamin-B₁₂-Mangels, die perniziöse Anämie, die bedingt ist durch das Fehlen des in der Magenschleimhaut gebildeten Intrinsic-Faktors, ist bei Kindern und Jugendlichen eine Rarität.

- **Klinik.** Das klinische Bild entwickelt sich in der Regel schleichend, häufig findet sich ein **leichter Ikterus**, die allgemeine Epithelschädigung kann zu einer Glossitis, zu Mundwinkelrhagaden sowie zu einer Polyneuropathie bei Vitamin-B₁₂-Mangel führen.

- **Diagnose.** Im **Blutbild** findet sich eine makrozytäre Anämie (MCV > 95 fl). Die Makrozyten haben im Blutbild eine typische ovale Form. Die Retikulozytenzahl ist im Verhältnis zum Schweregrad der Anämie niedrig als Ausdruck der ineffektiven Erythropoese. Leukozyten und Thrombozyten können normal oder leicht erniedrigt sein, einige neutrophile Granulozyten zeigen typische hypersegmentierte Kerne; ein Teil der stabkernigen Granulozyten imponieren als Riesenstabkernige. Das **Knochenmark** ist hyperzellulär mit einem Überwiegen der Erythropoese und deutlichen Zeichen einer Dissoziation zwischen Kern- und Plasmareifung. Indirektes **Bilirubin** sowie **LDH** im Serum sind als Zeichen des vermehrten Zellabbaus im Knochenmark mit ineffektiver Erythro- und Leukopoese erhöht. Serumeisen und Ferritin sind normal oder leicht erhöht. Diagnostisch sind die Verminderung von Vitamin B₁₂ bzw. Folsäure im Serum.

- **Therapie.** Die Therapie besteht in einer **Substitution** von Vitamin B₁₂ (parenteral) bzw. Folsäure (enteral).

Prophylaxe

Eine Prophylaxe mit **Vitamin B₁₂** wird bei Patienten nach totaler Gastrektomie oder Ileumresektion empfohlen, eine prophylaktische **Folsäuresubstitution** während der Schwangerschaft, gelegentlich auch bei schweren hämolytischen Anämien, unter Dialysebedingungen und bei Frühgeborenen.

26.4.2 Hämolytische Anämien

- **Pathogenese.** Anämien, die aufgrund eines beschleunigten Abbaus der Erythrozyten entstehen, werden als hämolytische Anämie bezeichnet.

Wichtig

Wegen der reaktiv vermehrten Erythropoese durch Hyperplasie und anatomische Ausdehnung des hämatopoetischen Knochenmarks kann der Erythrozytenabbau auf ein Vielfaches steigen, bevor Anämiezeichen auftreten (kompensierte Hämolyse).

Bei Patienten mit ausgeprägter Anämie und gleichzeitig hohem Anteil an **effektiver Erythropoese**, z. B. bei der hereditären Sphärozytose, kommt es zu einer reaktiven Erhöhung der Retikulozyten im Blut. Im Gegensatz dazu ist die Retikulozytenzahl im Blut bei hämolytischen Anämien mit einem hohen Anteil **ineffektiver Hämatopoese** (Zerstörung der Erythrozytenvorläufer im Knochenmark, z. B. bei Thalassemia major) reduziert.

Die Erythrozyten werden bei der hämolytischen Anämie wie unter physiologischen Bedingungen durch Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems in Leber, Milz und Knochenmark abgebaut. Nur bei massiver Hämolyse (Fehltransfusion; paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) kommt es zu einer intravasalen Hämolyse mit Auftreten von freiem Hb im Blut und Hämoglobinurie.

- **Diagnose.** Die klassischen Laborbefunde bei hämolytischen Anämien können in 2 Gruppen unterteilt werden:

- Merkmale des **gesteigerten Erythrozytenabbaus** (Erhöhung von indirektem Bilirubin im Serum, Erhöhung von Urobilinogen im Urin, Erhöhung von Sterkobilinogen im Stuhl, Erhöhung von Laktatdehydrogenase im Serum, Verbrauch von freiem Haptoglobin im Serum),
- Merkmale der **gesteigerten Erythropoese** (Retikulozytose im Blut – nur bei effektiver Erythropoese; Hyperplasie der erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark mit einem Verhältnis von Erythropoese:Myelopoese von 1 oder darüber).

■ ■ ■ Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie)

Diese meist autosomal-dominant vererbte Anämieform beruht auf einem **Erythrozytenmembrandefekt** mit einer Verminderung von Spektrin. Membranmaterial geht nach extrazellulär verloren. Dadurch nehmen die Erythrozyten Kugelgestalt an und sind so schwerer verformbar. Sie werden vorzeitig im RES, insbesondere in der Milz abgebaut.

▪ **Klinik.** Bereits im Neugeborenenalter kann es zu einem verstärkten **Neugeborenenikterus** und einer Anämie kommen. Bei Infekten kann es zu **hämolytischen Krisen** kommen. Bei Infektion durch humanes Parvovirus B19 kommt es zu **aplastischen Krisen**. Bei den meisten Patienten findet sich eine Splenomegalie, bei längerem Krankheitsverlauf entwickeln sich häufig Pigmentgallensteine.

▪ **Diagnose.** Neben den oben beschriebenen Zeichen der Hämolyse finden sich im peripheren Blutausschlag Kugelzellen, die jedoch nicht spezifisch für die Erkrankung sind. Die **osmotische Resistenz der Erythrozyten** im frischen Blut ist erniedrigt; dies wird nach 24-stündiger Inkubation noch deutlicher.

▪ **Therapie.** Bei raschem Abfall der Hämoglobinwerte, z. B. hämolytischen oder aplastischen Krisen, ist eine **Transfusion** von Erythrozytenkonzentrat erforderlich. Bei ausgeprägter Erkrankung mit häufiger Transfusionsfrequenz sowie Bildung von Gallensteinen wird eine komplette oder teilweise **Splenektomie** durchgeführt.

Wichtig

Da besonders bei jungen Kindern nach Splenektomie ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (Overwhelming-Postsplenektomie-Infektion: OPSI), ist die Indikation zurückhaltend zu stellen, die Splenektomie sollte nach Möglichkeit erst nach dem 6. Lebensjahr durchgeführt werden.

▪ **Differenzialdiagnose.** Die **hereditäre Elliptozytose**, bei der eine Störung der Spektrin-Ankyrin-Bindung besteht, führt zu einem ähnlichen Krankheitsbild mit geringerer klinischer Symptomatik.

■■■ Erythrozytenenzymdefekte

Defekte von Enzymen der Glykolyse und des Pentosephosphatzyklus führen zu hämolytischen Anämien. Dabei sind der Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PD)-Mangel sowie der Phosphoglyzeratkinasemangel X-chromosomal-rezessiv erblich, während alle übrigen Enzymdefekte autosomal-rezessiv vererbt werden.

▪ **Pyruvatkinasemangel.** Der häufigste **Defekt in der Glykolyse** ist der Pyruvatkinasemangel, der bereits im Neugeborenenalter manifest werden kann. Das **klinische Erscheinungsbild** ist unterschiedlich. Neben Patienten mit leichter Hämolyse kommen auch Patienten mit dauernder Transfusionsbedürftigkeit vor.

Die **Diagnose** wird durch die Bestimmung der Pyruvatkinaseaktivität im Erythrozytenlysat gestellt. Bei schwerem Krankheitsverlauf mit Transfusionsbedürftigkeit ist eine Splenektomie zu erwägen.

▪ **Glukose-6-Phosphatdehydrogenasemangel.** Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel ist in Mittelmeerländern, Afrika und Nordamerika sehr häufig. Auch dieser Enzymdefekt ist klinisch und biochemisch heterogen: Neben chronisch-hämolytischen Anämien sind **akute hämolytische Krisen** mit Bildung von Heinz-Innenkörperchen typisch; diese werden durch verschiedene Medikamente, virale Infektionen oder durch Produkte der Fava-Bohne (Favismus) ausgelöst.

■■■ Immunhämolytische Anämien

Bei der autoimmunhämolytischen Anämie kommt es, meist in Folge einer viralen oder bakteriellen Infektion, zu einer Antikörperbildung gegen körpereigene Erythrozyten. Man unterscheidet Erkrankungen durch **Wärmeantikörper**, die zu einer klinisch signifikanten Hämolyse führen können, von Erkrankungen durch **Kälteantikörper**, die klinisch in der Regel bedeutungslos sind.

▪ **Klinik.** Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten. Es kommt akut zu einem Abfall der Hämoglobinkonzentration und sämtlichen klinischen und labormäßigen Zeichen der akuten Hämolyse.

▪ **Diagnose.** Diagnostisch ist der positive, **direkte Coombs-Test**, mit dem Antikörper beladene Erythrozyten detektiert werden. Gelegentlich weisen die Autoantikörper Spezifität innerhalb des Rhesus-Systems auf, z. B. Anti-c oder Anti-e. Dies ist bei einer eventuell notwendig werdenden Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat zu beachten.

▪ **Therapie.** Die Therapie besteht neben eventuell notwendigen **Transfusionen** in einer Behandlung mit **Steroiden**, zu Beginn mit Prednison 3–5 mg/kgKG in 3 Einzeldosen. Diese Dosis kann bei Anstieg des Hb-Wertes und Abfall der Retikulozyten langsam reduziert werden. Die Steroiddosis wird so eingestellt, dass ein Hb-Wert von > 8 g/dl und eine Retikulozytenzahl < 30‰ bestehen bleibt.

In aller Regel verlieren sich die Autoantikörper innerhalb weniger Wochen. Falls die Autoantikörperproduktion länger anhält, ist eine Therapie mit **Zytostatika/Immunsuppressiva**, z. B. Azathioprin, oder Ciclosporin A, mit Immunglobulinen, und bei Kindern über 6 Jahren auch eine **Splenektomie** mit den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen (► Kap. 26.6.7) in Erwägung zu ziehen.

Cave

Nach Transfusion von ABO-inkompatiblem Blut kann es zu einer schweren hämolytischen Anämie durch **Isoantikörper** kommen.

Auch der Morbus hämolyticus neonatorum in Folge Rh-Inkompatibilität (► Kap. 7.8.10) ist durch Isoantikörper der Mutter (in der Regel Anti-D) verursacht.

■■■ Mechanisch bedingte Hämolysen

Erythrozyten können an **künstlichen Oberflächen**, z.B. künstlichen Herzklappen oder Aortenimplataten geschädigt werden. Bei verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen wie:

- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS; ► Kap. 29.5.3),
- thrombozytopenisch-thrombotische Purpura Moschcowitz,
- maligne Hyperthermie,
- Präeklampsie,
- Meningokokkensepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung

kann es zu einer **angiopathischen/mikroangiopathischen Hämolyse** kommen. Im Blutausschlag finden sich dabei zahlreiche defekte Erythrozyten und Erythrozytenfragmente (Eierschalenerthrozyten, Fragmentozyten).

Wichtig

Durch mechanische Schädigung der Erythrozyten im Bereich der Fußknochen kann bei langen Fußmärschen oder Langstreckenläufern ebenfalls eine Hämolyse ausgelöst werden (**Marschhämoglobinurie**).

■■■ Medikamentös bedingte hämolytische Anämien

Medikamente können durch 2 unterschiedliche Mechanismen hämolytische Anämien auslösen:

- Durch **Antikörper**, die gegen einen Komplex von Medikament und Erythrozytenmembran gerichtet sind (z.B. Penicilline, Cephalosporine),
- durch Ablagerung von **Komplement** an Komplexen von Medikamentenantigen plus Antikörpern auf der Erythrozytenoberfläche (z.B. Chinin, INH, Sulfonamide, Rifampicin).

In jedem Fall bildet sich die hämolytische Anämie zurück, wenn das Medikament abgesetzt wird.

■■■ Ineffektive Erythropoese

Bei einer Vielzahl hämatologischer Erkrankungen kommt es bereits im Knochenmark zu einer **Zerstörung der Vorläuferzellen der Erythropoese**. Hämatologisch findet sich hierbei eine starke Vermehrung der Erythropoese im Knochenmark mit morphologischen Zeichen der Zellzerstörung (Hämophagozytose durch Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems; Karyorrhesis; Apoptose) bei gleichzeitig bestehender Anämie mit Retiku-

lozytenwerten, die deutlich zu niedrig für das Ausmaß der Anämie sind.

Besonders deutlich findet sich eine solche ineffektive Erythropoese bei:

- kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDA),
- myelodysplastischen Syndromen (MDS),
- Thalassemia major,
- Hämoglobinopathien,
- megaloblastären Anämien.

26.4.3 Hämoglobinopathien

Durch autosomal-rezessiv (Sichelzellanämie) oder -dominant (instabile Hämoglobine) vererbte Mutationen, die zu strukturellen Änderungen einzelner Globinketten führen, kann die Funktion der Erythrozyten beeinträchtigt sein, z.B. durch Veränderung der Sauerstoffaffinität oder durch Instabilität des Hämoglobins.

■■■ Sichelzellanämie

Die häufigste Form ist die homozygote Sichelzellanämie (Hb-SS-Krankheit); daneben gibt es Kombinationen mit anderen Hämoglobinerkrankungen, wie die Sichelzell-HbC-Erkrankung und die Sichelzell- β -Thalassämie. Diese Erkrankungen kommen endemisch in West- und Ostafrika, in Zentralindien sowie lokal begrenzt in Griechenland und Süditalien vor.

■ **Ätiologie.** Die Sichelzellanämie entsteht durch eine **Mutation des β -Globingens**. Dadurch kommt es an Position 6 der β -Kette zu einem Austausch von Glutaminsäure zu Valin. So entstandenes HbS bildet unter Sauerstoffzug Aggregate, die zu einer Sichelform der Erythrozyten führen. Diese starren Erythrozyten werden im RES, insbesondere in der Milz sequestriert und können außerdem zu Gefäßverschlüssen führen.

■ **Klinik.** Das klinische Bild der Sichelzellanämie besteht neben einer **hämolytischen Anämie**, die bereits im Säuglingsalter manifest wird, aus schmerzhaften **Gefäßverschlusskrisen**, die insbesondere die Milz, die Lungen, die Knochen sowie ZNS und Niere betreffen sowie **aplastischen Krisen** bei Infektion mit humanem Parvovirus B19.

■ **Diagnose.** Die Diagnose wird durch eine **Hämoglobinelektrophorese** oder -chromatographie mit Nachweis von HbS gestellt.

■ **Therapie.** Die Therapie der bei Sichelzellanämie vorkommenden Gefäßverschlüsse (Krisen) ist eine **Notfalltherapie**. Neben Analgesie, Rehydratation und Gabe von Antibiotika wegen der funktionellen Asplenie nach **Milzgefäßverschlüssen**, kommt auch eine partielle Blutaus-

tauschtransfusion zur Senkung des HbS-Gehalts auf unter 30% infrage. Wegen der **funktionellen Asplenie** kann es bei Patienten mit Sichelzellanämien auch zu foudroyanten Postsplenektomieinfektionen, insbesondere durch Pneumokokken, Haemophilus influenzae, Salmonellen und Meningokokken kommen. Eine Impfung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Meningokokken sollte daher bei allen Patienten mit Sichelzellanämie durchgeführt werden. Bei jüngeren Kindern ist eine prophylaktische Penicillgabe indiziert.

Neuere Therapiestrategien zeigen, dass ein hoher Gehalt von HbF im Erythrozyten die Aggregation von HbS vermindert. Auf dieser Beobachtung fußen therapeutische Ansätze zur Steigerung der HbF-Synthese durch Zytostatika (Hydroxyurea). Bei Patienten mit häufigen und schweren Komplikationen ist bei Vorhandensein eines potenziellen Familienspenders auch eine Stammzelltransplantation zu erwägen.

■ ■ ■ Andere Hämoglobinopathien

Neben HbS gibt es eine Vielzahl anderer Hämoglobinde-fekte, die entweder zu einer erhöhten Hämoglobinaggregation (HbS; HbC), zu einer starken Präzipitationsneigung (Hb-Köln; Hb-Zürich) oder zu einer gestörten O₂-Transportfunktion (HbM-Anomalien) führen können.

26.4.4 Anämien durch Blutverlust und Blutsequestration

Wichtig

Nach einem starken **akuten Blutverlust** von mehr als 5% des Gesamtblutvolumens zeigt sich eine Anämie erst nach mehreren Stunden, da der Körper anfangs durch eine Vasokonstriktion auf die Verminderung des Blutvolumens reagiert.

Dies bedeutet, dass für mehrere Stunden Hb-Wert und Hämatokrit normal bleiben. Erst danach kommt es zum Abfall von Hb und Hkt, bedingt durch eine Zunahme des Plasmavolumens.

■ **Klinik.** Das klinische Bild eines starken akuten Blutverlustes ist somit initial durch die Folgen des **Volumenmangels** (Tachykardie, Tachypnoe und Abfall des Blutdruckes) geprägt.

■ **Therapie.** Die **Initialtherapie** besteht in einem sofortigen Volumenersatz mit kolloidalen oder kristalloiden Infusionen. Im weiteren Verlauf ist dann eine Transfusion nach den üblichen Richtwerten (► Kap. 26.8) indiziert.

Die Blutungsquelle bei **chronischem Blutverlust** liegt meist im Gastrointestinaltrakt:

- Epistaxis,
- Refluxösophagitis,
- Hiatushernie,
- hämorrhagische Gastritis, bzw. Ulcus ventriculi aut duodeni,
- Meckelsches Divertikel,
- Colitis ulcerosa, Morbus Crohn.

Führendes Symptom ist die durch **Eisenmangel** (Verlust von Hämoglobin) bedingte **hypochrome mikrozytäre Anämie**. Neben der Behandlung der Grunderkrankung ist somit auch eine Behandlung mit Eisen notwendig.

■ **Differenzialdiagnose.** Durch eine **Blutsequestration** in der Milz kann es zu einem identischen klinischen Erscheinungsbild wie bei der akuten Blutung mit Tachykardie, Tachypnoe, Abfall des Blutdruckes sowie starken Schmerzen im linken Oberbauch bei deutlich vergrößerter Milz kommen. Am häufigsten findet sich dieses lebensbedrohliche Krankheitsbild bei der homozygoten Sichelzellanämie. Eine akute Blutsequestration bedarf der sofortigen Volumensubstitution mit anschließender Bluttransfusion.

26.5 Erkrankungen der Granulozyten und des Monozyten-Makrophagen-Systems

■ ■ ■ Grundlagen

Granulozyten und die Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems entwickeln sich aus einer **gemeinsamen Progenitorzelle** – CFU_{GM}.

Entsprechend ihrer Hauptfunktion werden beide zur Gruppe der professionellen **Phagozyten** gezählt. Die Regulation der Myelomonopoese erfolgt über hämatopoetische Wachstumsfaktoren (GM-CSF, G-CSF; M-CSF), die bereits Eingang in die Therapie verschiedener hämatologischer Erkrankungen gefunden haben, wie insbesondere **G-CSF** bei:

- Therapie der schweren Granulozytopenie nach Radio- und/oder Chemotherapie,
- Mobilisation von hämatopoetischen Stammzellen vom Knochenmark ins periphere Blut bei Stammzelltherapie (autolog und allogene),
- Vorbereitung von Blutspendern für eine Granulozytenspende,
- angeborene und erworbene aplastische Anämien,
- schwere kongenitale Granulozytopenie (Kostmann-Syndrom),
- sonstige schwere Granulozytopenie (zyklische Granulozytopenie, medikamentös induzierte Granulozytopenie),
- lebensbedrohliche Infektionen durch Bakterien oder Pilze.

Granulozyten und Monozyten zirkulieren für relativ kurze Zeit **im peripheren Blut**. Dabei wird bei Granulozyten ein marginaler (randständiger) Pool und ein zentraler Pool unterschieden. Durch Steroide gelangen Granulozyten aus dem marginalen Pool in den zentralen Pool (Leukozytose unter Steroidtherapie).

Anschließend gelangen Granulozyten und Monozyten ins **Gewebe**, gesteuert durch eine Vielzahl von Adhäsionsmolekülen (z.B. Selektine, Integrine) sowie durch chemotaktische Substanzen aus geschädigtem Gewebe, beispielsweise aus Entzündungsherden.

Die normale **Funktion** von Neutrophilen und Makrophagen besteht in Chemotaxis (Zellmobilisation und Migration), Phagozytose und in der intrazellulären Abtötung von Mikroorganismen, wobei den Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems noch zusätzlich die **Antigenprozessierung** und die **Antigenpräsentation** für die Zellen des spezifischen Immunsystems hinzukommt.

26.5.1 Neutrophile Granulozyten

■ ■ Granulozytose

Eine Zunahme der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten auf Werte von 2 Standardabweichungen oberhalb des altersentsprechenden Normalwertes weisen auf eine erhöhte Aktivität der durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren gesteuerte Myelopoese hin. Häufig ist diese Granulozytose in Folge der Pyrogenfreisetzung durch die Leukozyten von Fieber sowie einer Erhöhung der **Akutphaseproteine** begleitet. Ursachen einer Granulozytose sind beispielsweise:

- bakterielle Infektionen, besonders durch pyogene Bakterien, lokalisiert oder generalisiert,
- Entzündungen und Gewebsnekrosen wie Myositis, Vaskulitis, Trauma, Herzinfarkt,
- Stoffwechsellängungen, z.B. bei Urämie, Eklampsie, Azidose,
- akute Blutung sowie akute Hämolyse (verstärkte hämatopoetische Aktivität des Knochenmarks),
- Steroidtherapie,
- myeloproliferative Erkrankungen,
- Behandlung mit Wachstumsfaktoren der Hämatopoese,
- Erholungsphase nach intensiver Chemotherapie, die zu einer Knochenmarkaplasie geführt hat (aplastogene Chemotherapie).

Eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten geht in aller Regel mit einer **Linksverschiebung** (Vermehrung von Stabkernigen) einher, gelegentlich findet sich eine **pathologische Linksverschiebung**, die durch das Auftreten von noch unreiferen Vorstufen der Myelopoese im peripheren Blut gekennzeichnet ist. Eine pathologische Linksverschiebung findet sich vorübergehend bei überstürzter Regeneration der Myelopoese und dauerhaft bei

der chronischen myeloischen Leukämie (CML). Beide Zustände können mithilfe der zytochemischen Färbung der **alkalischen Neutrophilenphosphatase (ANP)** unterschieden werden: Eine reaktive Granulozytose geht stets mit einem erhöhten ANP-Wert einher, während ein erniedrigter ANP-Wert charakteristisch für das Vorliegen einer CML ist.

Als **leukämoide Reaktionen** werden Leukozytosen von $>50 \times 10^9/l$ bezeichnet, wie sie bei reaktiven Leukozytosen mit pathologischer Linksverschiebung, aber auch als Lymphozytosen (z.B. bei Pertussis) vorkommen können.

■ ■ Reaktive Granulozytopenien

Diese können nach **toxischer Schädigung** der Myelopoese, beispielsweise nach aplasiogener Chemotherapie, aber auch nach einer Vielzahl von Medikamenten auftreten. Es handelt sich hierbei entweder um toxische Mechanismen auf der Ebene der Progenitorzellen im Knochenmark oder um nur gegen reife Granulozyten gerichtete Autoimmunmechanismen. Diese **medikamentös induzierten** Granulozytopenien sind nach Absetzen der entsprechenden Medikamente reversibel.

■ **Klinik.** Schwere, länger anhaltende Granulozytopenien gehen insbesondere mit **Infektionen** im Mund und Rachenbereich sowie mit perianalen Infektionen einher. Schmerzhafte Ulzera können in diesen Bereichen sowie an anderen Verletzungsstellen entstehen. Es kommt zur Entwicklung von **Septikämien**, häufig mit für Gesunde apathogenen Keimen wie z.B. *Staphylococcus epidermidis*.

■ **Diagnose.** Das Ausmaß der Schädigung der Granulozytopenie kann mithilfe einer Untersuchung des **Knochenmarkspirats** abgeschätzt werden. Diese Untersuchung ermöglicht eine Aussage darüber, ob eine Verminderung des Anteils früher Vorläuferzellen im Knochenmark besteht (z.B. Kostmann-Syndrom) oder ob nur die Zahl der reifen Granulozyten im Blutkreislauf und im Knochenmark vermindert ist, während späte Vorläuferzellen im Knochenmark noch vorhanden sind.

Wichtig

Eine Erniedrigung der einfach zu berechnenden **absoluten Neutrophilenzahl (ANZ; ▶ Kap. 26.2.2)** im Blut ist hochsignifikant mit der Gefährdung für bakterielle und Pilzinfektionen korreliert.

■ **Differenzialdiagnose.** Eine Granulozytopenie kann auch erstes Anzeichen einer Panmyelopathie (aplastischen Anämie) oder einer malignen, das Knochenmark infiltrierenden Erkrankung (z.B. Leukämie) oder eines myelodysplastischen Syndroms sein.

■ **Therapie.** Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit schwerer Granulozytopenie ist in ► Kap. 26.7 beschrieben.

Cave

Eine febrile Granulozytopenie ist ein infektiologischer Notfall und zwingt zur sofortigen breiten antibakteriellen und antimykotischen Therapie.

■ **Krankheitsbilder.** Die schwere kongenitale Granulozytopenie (Kostmann-Syndrom) und die zyklische Granulozytopenie sind in ► Kap. 26.2.5 behandelt. Die Leukozytenfunktionsdefekte wie septische Granulomatose und Leukozytenadhäsionsdefekte (LAD) werden in ► Kap. 13 abgehandelt.

Eine **Autoimmunneutrozytopenie** liegt vor, wenn Autoantikörper gegen Granulozyten nachgewiesen werden können. Die Ätiologie der pathologischen Auto-Antikörperbildung ist nicht bekannt. In der Regel sistiert die Autoantikörperbildung nach 2- bis 4-jähriger Krankheitsdauer.

26.5.2 Eosinophile Granulozyten

■ ■ Eosinophilie

Eine Vermehrung von eosinophilen Granulozyten (Eosinophilie $>450/\mu\text{l}$) findet sich bei **Parasitosen**, z.B. bei *Toxocara canis* und *cati*, bei weiteren Wurmerkrankungen sowie bei allergischen Erkrankungen und entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa). Auch einige primäre und sekundäre Immundefektzustände wie das Hyper-IgE (Hiob-Syndrom) und die kongenitale HIV-Infektion gehen mit einer Eosinophilie einher. Das **Hyper eosinophiliesyndrom** ist durch eine Blut- und Knochenmarkeosinophilie sowie eosinophile Infiltrate in verschiedenen Organen (Herz, Lunge, Leber, ZNS) gekennzeichnet. Bei einigen Patienten mit Hyper eosinophiliesyndrom wurde kürzlich eine spezifische Genumlagerung gefunden (FIB IL/PDGFRA), die für eine Tyrosinkinase kodiert, die durch Imatib blockiert werden kann. Die Erkrankung dieser Patienten ist daher als chronische Eosinophilenleukämie in Analogie zur CML einzuordnen.

Einige Patienten mit **malignen Lymphomen** (Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphom) sowie bestimmte Leukämieformen weisen ebenfalls eine Bluteosinophilie sowie häufiger eine Knochenmarkeosinophilie auf, wie z.B. die akute myelomonozytäre Leukämie mit Vermehrung von atypischen Eosinophilen im Knochenmark (FAB M4eo).

Bestimmte **Medikamente** können ebenfalls zu einer Bluteosinophilie führen (Captopril, Chlorpromazin, Carbamazepin). In der Erholungsphase nach schweren

fiieberhaften Infektionen kann es ebenfalls zu einer Vermehrung der Bluteosinophilen als Ausdruck einer durch GM-CSF und/oder Interleukin-5 bedingten Aktivierung der Myelomonopoese kommen (Morgenröte der Genesung).

■ ■ Eosinopenie

Eine **Verminderung der eosinophilen Granulozyten** im Blut findet sich bei vielen akuten Infektionserkrankungen, bei Stress sowie unter Behandlung mit Steroiden.

26.5.3 Monozyten und dendritische Zellen

Die Blutmonozyten gehören dem Monozyten-Makrophagen-System und damit dem **retikuloendothelialen (histiozytären) System** an (RE-H-S). Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems spielen eine wichtige Rolle bei der **unspezifischen Abwehr** (Phagozytose) aber auch im afferenten Schenkel des **spezifischen Immunsystems** als antigenprozessierende sowie antigenpräsentierende Zellen (z.B. Langerhans-Zellen der Haut).

Die ebenfalls von Monozyten-Progenitorzellen abstammenden dendritischen Zellen (DC) haben das höchste Potenzial zur **Antigenpräsentation**. Sie sind damit in der Lage, spezifische Immunreaktionen zu induzieren.

■ ■ Monozytose

Eine Erhöhung der Blutmonozyten auf $>800/\mu\text{l}$ findet sich bei verschiedenen **chronischen** bakteriellen, granulombildenden **Infektionen**, wie Tuberkulose und Brucellose sowie bei Protozoeninfektionen, wie Toxoplasmose oder Leishmaniose. Eine charakteristische Erhöhung von morphologisch atypischen Blutmonozyten auf $>1000/\mu\text{l}$ findet sich als wichtiges diagnostisches Merkmal bei der **juvenilen myelomonozytären Leukämie** (JMML, ehemals CMML), einer myeloischen Neoplasie, die zu den myelodysplastischen myeloproliferativen Syndromen gerechnet wird.

Wichtig

Bei einer Panzytopenie mit einer Monozytose im Blut muss auch eine akute Monoblasten-Monozyten-Leukämie (FAB M5a oder b), der zweithäufigsten Untergruppe der akuten myeloischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen, in Erwägung gezogen werden.

Charakteristische hämophagozytierende Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems finden sich als Leitsymptom der **hämophagozytierenden Histiozytose**. Diese Zellen finden sich im Knochenmark, in Leber und Milz, im ZNS (Liquor-Zytozentrifuge), gelegentlich aber auch im peripheren Blut. Als Ursache dieses lebensbe-

drohlich verlaufenden Krankheitsbildes kommt ein **infektionsassoziertes hämophagozytisches Syndrom (IAHS)** sowie die genetisch bedingte **familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytose** (Morbus Farquhar) in Betracht. Diese Erkrankungen werden unter der Bezeichnung Histiocyten Typ II in Abgrenzung zu den Langerhans-Zell-Histiocyten (= Histiocyten Typ I) zusammengefasst.

Bei vielen Stoffwechselerkrankungen wie der GM1-Gangliosidose, Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick findet man im Knochenmark charakteristische **Speicher-makrophagen**. Einige dieser Speichererkrankungen weisen im peripheren Blut typische vakuolisierte lymphoide Zellen auf.

26.5.4 Histiocyten

Als Histiocyten werden Erkrankungen des Monozyten-Makrophagen-Systems bezeichnet. Den verschiedenen Krankheitsbildern gemeinsam ist eine Infiltration bzw. Akkumulation von Monozyten/Makrophagen in verschiedenen Organen. Neben **reaktiven Histiocyten** mit bekannter Genese können entsprechend der Einteilung der Histiocyte Society 3 Erkrankungsgruppen unterschieden werden (■ Tabelle 26.12).

■ **Diagnose.** Die Diagnose erfolgt bei entsprechendem klinischen Verdacht histologisch, wobei die Abgrenzung der verschiedenen Histiocyten auch dem erfahrenen Pathologen Probleme bereiten kann.

■ **Therapie.** Die Therapie der reaktiven Histiocyten richtet sich gegen die **Grundkrankheit**, die Therapie der Langerhans-Zell-Histiocyten (ehemals Histiocyten X) reicht von **Lokalmaßnahmen** beim unilokulären eosinophilen Granulom (Ausräumung des Herdes, ggf. lokale Steroidtherapie) bis zu einer **Polychemotherapie** bei den multilokulären und systemischen Formen.

■ **Prognose.** Die Prognose ist bei ausgedehntem, systemischen Befall mit multipler Organdysfunktion (Lunge, Leber, Knochenmark) wesentlich ungünstiger als bei lokalisiertem Befall.

■ **Komplikationen.** Die Komplikationen der Langerhans-Zell-Histiocyten sind von der Lokalisation der Infiltrate abhängig, bei knöchernen Infiltraten kann es zu Frakturen kommen, bei Befall der Schädelbasis ist der **Diabetes insipidus** eine häufige Komplikation.

26.6 Hämatologische Veränderungen bei nicht hämatologischen Erkrankungen

26.6.1 Anämie bei chronischen Erkrankungen (»Infektanämie«)

Diese **hypochrome mikrozytäre Anämie** kann sich entwickeln bei:

- chronischen Systemerkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Sarkoidose),

■ **Tabelle 26.12.** Histiocyten bei Kindern und Jugendlichen

Reaktive Histiocyten	
— Infektionsbedingt	Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen
— Chemisch bedingt	Berylliosen, Asbestosen
Histiocyten Syndrome unbekannter Ätiologie	
— Klasse-I: Erkrankungen der dendritischen (antigenpräsentierenden) Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems	Langerhans-Zell-Histiocyten (= Histiocyten X) — Eosinophiles Granulom — Morbus Hand-Schüller-Christian — Morbus Abt-Letterer-Siwe
— Klasse-II: Erkrankungen der phagozytierenden (antigenprozessierenden) Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems	Sinushistiocyten mit massiver Lymphadenopathie (Rosai-Dorfmann-Syndrom) Infektionsassoziertes hämophagozytisches Syndrom (IAHS; ehemals Virus-AHS) Hämophagozytische Lympho-Histiocyten (LH) Familiäre erythrophagozytierende Lymphohistiocyten (FEL; = M. Farquhar)
— Klasse-III: Myelomonozytäre Neoplasien	Akute (unreife) myelomonozytäre und monoblastäre/monozytäre Leukämien (AML-FAB M4 und M5) Myelomonoblastom (lokalisierte Infiltrationen von malignen, unreifen myelomonozytären Blasten ohne signifikanten Knochenmarkbefall (Chlorom; Myelosarkom) Maligne Histiocyten (ehemals: Retikulose)

- chronischen Infektionen (Lungenabszess, Tuberkulose, Osteomyelitis),
- malignen Erkrankungen (maligne Lymphome, Sarkome).

Ursache ist eine **Speicherung des Eisens in Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems** in einer Form, welche die Bereitstellung des Eisens für die Hämoglobinbildung verhindert. Es findet sich eine Verminderung von Eisen und Transferrin, jedoch normales oder leicht erhöhtes Ferritin. Im Knochenmark ist Speichereisen in den Makrophagen nachweisbar.

Die **Therapie** besteht in einer Behandlung der Grundkrankheit.

26.6.2 Hämatologische Veränderungen bei Infektionserkrankungen

- **Bakterielle Infektionen.** Sie sind die häufigste Ursache einer **Granulozytose**. Dabei können im Blutbild toxische Granulationen, Döhle-Körperchen sowie eine Linksverschiebung nachweisbar sein. Eine schwere bakterielle Sepsis kann auch mit einer **Granulozytopenie** (Leukozytensturz) einhergehen. Dies wird als prognostisch ungünstiges Zeichen angesehen. Weiterhin kann es bei bakterieller Sepsis (Pneumokokken, Streptokokken, Clostridien) zu **hämolytischen Anämien** kommen, insbesondere dann, wenn sich gleichzeitig eine **disseminierte intravasale Gerinnung** mit Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren entwickelt.

- **Mycoplasma pneumoniae.** Mykoplasma-pneumoniae-Infektionen sind oft verbunden mit einer **autoimmunhämolytischen Anämie** vom Kälteagglutinintyp. Chronische Infektionen können mit der oben beschriebenen hypochromen mikrozytären Anämie (Infektanämie) einhergehen.

- **Virusinfektionen.** Eine leichte Anämie ist eine häufige Begleiterscheinung akuter Virusinfektionen. Eine **immunhämolytische Anämie** kann sich bei der **infektiösen Mononukleose** entwickeln. Bei dieser durch EBV hervorgerufenen Erkrankung finden sich im peripheren Blut charakteristische aktivierte T-Lymphozyten, die Ausdruck einer spezifischen zellulären Immunantwort gegen EBV sind (lymphatische Reizformen; Virozyten).

Bei Patienten mit vorbestehender hämolytischer Anämie, wie z. B. der hereditären Spärozytose, kann eine Infektion mit humanem **Parvovirus B19** zu einer schweren, transfusionsbedürftigen **aplastischen Krise** führen. Auch im Zusammenhang mit einer Hepatitis durch Viren vom Typ A, B und C kann es zu einer aplastischen Anämie kommen.

Bei einigen Viruserkrankungen – Röteln, Masern, Varizellen, Zytomegalie – kann es zu der Entwicklung einer

akuten Thrombozytopenie kommen. Die Infektion mit HIV 1 führt gelegentlich zu einem mononukleoseähnlichen Krankheitsbild mit Lymphadenopathie und Auftreten von lymphatischen Reizformen im Blutbild.

- **Malaria.** Bei einzelnen Formen der Malariainfektion ist im unterschiedlichen Ausmaß eine Hämolyse nachweisbar. Die schwersten Störungen verursacht die Malaria tropica, bei der es zur intravasalen Hämolyse mit nachfolgender **Hämoglobinurie** (Schwarzwasserfieber) kommen kann. Die intraerythrozytären Erreger lassen sich im sorgfältig angefertigten Blutaussstrich besser identifizieren als im dicken Tropfen (▣ Abb. 26.6).

- **Viszerale Leishmaniose.** Die viszerale Leishmaniose (Kala-Azar) wird von Panzytopenie, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie begleitet. Knochenmark- oder Milzpunktate können eine große Zahl von **Parasiten in den Makrophagen** aufweisen (▣ Abb. 26.6).

Wichtig

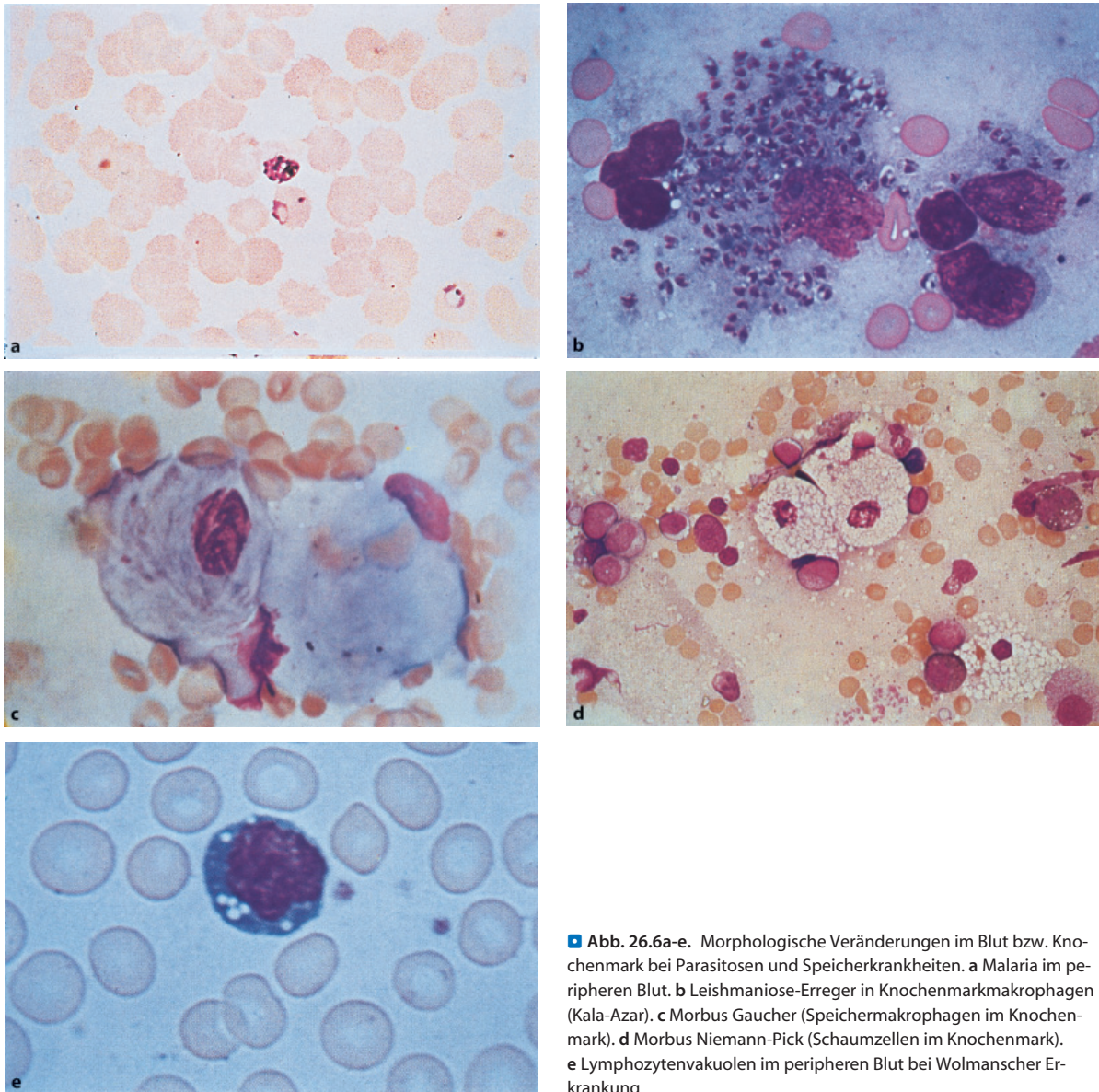
Bei vielen Parasiteninfektionen besteht eine ausgeprägte Eosinophilie im Blut.

26.6.3 Hämatologische Veränderungen bei Stoffwechselerkrankungen (Speicherkrankheiten)

Bei einer Vielzahl von angeborenen Stoffwechselerkrankungen (GM1-Gangliosidose, Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick) finden sich im Knochenmark charakteristische **Speichermakrophagen** (▣ Abb. 26.6). Einige dieser Erkrankungen zeigen im peripheren Blut typische vakuolisierte Lymphozyten (▣ Abb. 26.6). Eine Vermehrung von **seebraunen Makrophagen** findet sich bei einigen Stoffwechselerkrankungen, z. B. Morbus Niemann-Pick. Diese Zellen werden auch bei der CML gefunden und sind somit nicht spezifisch für eine Erkrankung.

26.6.4 Hämatologische Veränderungen bei onkologischen Erkrankungen

Ausschwemmung von **malignen Zellen ins periphere Blut** finden sich bei Patienten mit malignen Lymphomen als Ausdruck der beginnenden leukämischen Transformation. Bei allen anderen onkologischen Erkrankungen im Kindesalter finden sich mit morphologischen Methoden praktisch nie maligne Zellen im Blut. Dagegen lassen sich mit molekularbiologischen Methoden bei verschiedenen **klein-blau-rundzelligen Tumoren** (Tumoren der Ewing-Familie, Rhabdomyosarkom, Neuroblastom)



■ **Abb. 26.6a-e.** Morphologische Veränderungen im Blut bzw. Knochenmark bei Parasitosen und Speicherkrankheiten. **a** Malaria im peripheren Blut. **b** Leishmaniose-Erreger in Knochenmarkmakrophagen (Kala-Azar). **c** Morbus Gaucher (Speicher makrophagen im Knochenmark). **d** Morbus Niemann-Pick (Schaumzellen im Knochenmark). **e** Lymphozytenvakuolen im peripheren Blut bei Wolmanschier Erkrankung

maligne Zellen im Blut nachweisen. Dies hat möglicherweise erhebliche Konsequenzen für die autologe Blutstammzelltransplantation.

■ **Maligne Erkrankungen mit Knochenmarkinfiltration.**

Maligne Erkrankungen, die das Knochenmark infiltrieren können, sind:

- alveoläres Rhabdomyosarkom,
- Tumoren der Ewing-Familie (Ewing-Sarkom; peripherer neuroektodermaler Tumor = PNET),
- Neuroblastom,
- maligne Lymphome (Morbus Hodgkin; Non-Hodgkin-Lymphom; großzellige anaplastische Lymphome).

Wichtig

Bei diesen Erkrankungen gehört die Untersuchung des Knochenmarks an verschiedenen Stellen zum prätherapeutischen Staging. Der Nachweis eines Knochenmarkbefalls geht mit einer deutlich schlechteren Prognose einher.

26.6.5 Hämatologische Veränderungen beim Down-Syndrom

Bei der Trisomie 21 (Down-Syndrom) kommen 3 charakteristische hämatologische Veränderungen gehäuft vor:

- Während der Neonatalperiode kann es zu einer massiven **Myeloproliferation** mit Ausschwemmung von undifferenzierten Blasten ins periphere Blut kommen. Die Blasten entsprechen morphologisch und immunologisch vollständig undifferenzierten **myeloischen Blasten**, gelegentlich findet sich immunologisch der für M7 (akute Megakaryoblastenleukämie) typische Immunphänotyp CD41⁺, CD42⁺, CD61⁺. Diese Blasten verschwinden ohne spezifische Therapie innerhalb der ersten Lebenswochen bei der Mehrzahl der betroffenen Morbus-Down-Patienten (transitorische myeloproliferative Erkrankung, TMD, bzw. transiente abnormale Myelopoese, TAM).
- Bei etwa 20% der Kinder mit Morbus Down und TMD entwickelt sich innerhalb der ersten Lebensjahre eine **AML, meist vom Subtyp M7**. Die Häufigkeit des Vorkommens einer AML M7 ist bei Morbus-Down-Kindern 1000-mal größer als bei Kindern ohne Morbus Down.
- Morbus-Down-Patienten, die eine Leukämie entwickeln, haben häufig eine monatelange **myelodysplastische Phase**, gekennzeichnet durch Thrombozytopenie, Vermehrung von Megakaryoblasten im Knochenmark und ausgeprägter Dysmegakaryozytopenie. Blasten dieser Kinder weisen zytogenetisch häufig zusätzliche chromosomale Aberrationen zum konstitutionellen +21 auf. Im Gegensatz zur Trisomie 21, die bei Morbus Down in allen Körperzellen nachweisbar ist, findet sich z. B. eine Trisomie 8 nur in den hämatopoetischen Blasten. Patienten mit Morbus Down und AML sprechen auf die konventionelle AML-Therapie besser an als AML-Patienten ohne Morbus Down. Eine Stammzelltransplantation in 1. Remission ist daher bei diesen Patienten nicht indiziert.

26.6.6 Hämatologische Veränderungen bei Erkrankungen der Milz

Erkrankungen mit Beteiligung der Milz führen in aller Regel zur Entwicklung einer Splenomegalie. Diese geht mit der Entwicklung einer Anämie, Leukozytopenie und Thrombozytopenie einher (**Hypersplenismus**). Ursachen für eine Splenomegalie sind ■ Tabelle 26.13 zu entnehmen. Eine Splenektomie ist nicht indiziert, sofern die Panzytopenie nicht zu schwerwiegenden Symptomen führt.

26.6.7 Hämatologische und klinische Auswirkungen der Splenektomie

Eine **anatomische Asplenie** besteht bei verschiedenen Syndromen (z. B. Ivemark-Syndrom), nach Splenektomie

aufgrund hämatologisch-onkologischer Grundkrankheit (Morbus Hodgkin; hereditäre Sphärozytose; Thalassaemia major) und nach unfallbedingter Milzruptur. Bei der Sichelzellanämie kommt es zu einer **funktionellen Asplenie** aufgrund thromboembolischer Gefäßverschlüsse.

Alle Personen mit anatomischer oder funktioneller Asplenie sind gefährdet durch schwere Infektionen (**OPSI-Syndrom**, »overwhelming postsplenectomy infection«). Die Haupterreger sind Streptokokkus pneumoniae, seltener Hämophilus influenzae Typ b sowie Neisseria meningitidis.

Cave

Vor einer elektiven Splenektomie muss eine Immunisierung gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Neisseria meningitidis erfolgen.

Das Risiko einer foudroyanten Sepsis ist im niedrigen Lebensalter höher. Daher sollte eine elektive Splenektomie nicht vor dem 6.–10. Lebensjahr durchgeführt werden.

■ **Tabelle 26.13.** Ursachen der Splenomegalie bei Kindern und Jugendlichen

Hämatologische Erkrankungen

- Chronische (reifzellige) myeloische Leukämie (adulte CML)
- Akute (unreifzellige) Leukämien (ALL und AML)
- Maligne Lymphome (M. Hodgkin; Non-Hodgkin-Lymphom; großzelliges anaplastisches Lymphom)
- Histiozytosen (Langerhans-Zell-Histiozytose; familiäre erythrophagozytische Lymphohistiozytose; infektionsassoziiertes histiozytisches Syndrom)
- Thalassaemia major
- Sichelzellanämie (vor Milzinfarzierung)
- Hämolytische Anämien (z. B. hereditäre Sphärozytose)

Zirkulationsstörungen im Pfortaderbereich

- Leberzirrhose
- Thrombose der V. hepatica; V. lienalis; V. portae, z. B. nach Nabelvenenkatheter in der Neonatalphase

Speicherkrankheiten

- Morbus Gaucher
- Morbus Niemann Pick

Infektionen

- akute Septikämie; bakterielle Endokarditis
- Thyphus
- Infektiöse Mononukleose
- Tuberkulose
- Brucellose
- Lues
- Malaria
- Leishmaniose
- Schistosomiasis

Wichtig

Nach erfolgter Splenektomie sind Eltern und Patient über die Gefahren einer foudroyanten Sepsis aufzuklären, eine dauerhafte Antibiotikaprophylaxe wird empfohlen. Außerdem empfiehlt sich das Ausstellen eines Notfallausweises.

26.7 Infektionen bei Knochenmarkaplasie

Infektionen sind die häufigste Todesursache bei schweren Funktionsstörungen des Knochenmarks. Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen ist dabei die **absolute Neutrophilenzahl** (ANZ bzw. absolute neutrophile count, ANC): je niedriger die Granulozyten im peripheren Blut, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten einer Infektion (■ Tabelle 26.14).

■ **Tabelle 26.14.** Ursachen der Granulozytopenie (Neutrozytopenie) bei Kindern und Jugendlichen

Isolierte Granulozytopenie (Erythrozyten und Thrombozyten normal)	
Hereditär	Kostmann-Syndrom
Erworben	Medikamentös bedingt Zyklische Granulozytopenie Autoimmunneutrozytopenie Infektiös bedingt (bei vielen Virusinfektionen)
Im Rahmen einer Panzytopenie (»bone marrow failure syndrome«)	
Hereditär	Fanconi-Anämie und weitere genetisch bedingte Panmyelopathien (► Kap. 26.2.3)
Erworben	Nach aplasiogener Polychemotherapie (häufigste Form in westlichen Ländern), z. B. Therapie von Neoplasien; im Rahmen einer Stammzelltransplantation Nach ausgedehnter Radiotherapie (z. B. Therapie von malignen Lymphomen; im Rahmen einer Stammzelltransplantation: Ganzkörperradiotherapie) Bei malignen, das Knochenmark infiltrierenden Erkrankungen (z. B. akute = unreif-zellige Leukämien; aleukämische Formen) Myelodysplastische Syndrome; maligne Lymphome mit leukämischer Transformation Aplastische Anämie Osteomyelofibrose Hypersplenismus

Weitere **Risikofaktoren** für das Auftreten einer Infektion sind:

- Funktionsstörungen der Phagozyten (z. B. Steroide, akute myeloische Leukämien),
- Zerstörung der natürlichen Abwehrbarrieren Haut und Schleimhaut (Venenkatheter; Haut- und Schleimhautverletzungen, Stomatitis),
- Störung der humoralen und zellulären Immunität (z. B. Erniedrigung der CD4-Lymphozyten, Erniedrigung der Immunglobuline, Komplementdefekte),
- Dauer der Granulozytopenie (low-risk < 7 Tage; high-risk > 7–10 Tage),
- gleichzeitige schwere Monozytopenie.

Die wichtigsten **Erreger**, die bei Patienten mit Granulozytopenie zu einer Infektion führen können, sind:

- grampositive und gramnegative Bakterien der Haut und Schleimhäute (Staph. epidermidis, Staph. aureus, Streptokokken der Viridansgruppe, Pneumokokken, E. coli, Pseudomonas),
- Pilze (Candida species; Aspergillus fumigatus),
- Viren (Herpes-simplex-Virus; Zytomegalievirus; Varicella-zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus, RS-Virus, Adenovirus),
- Protozoen (Pneumocystis carinii; Toxoplasma gondii).

26.7.1 Prophylaktische und präemptive Maßnahmen

Wichtig

Schwere Infektionen weisen bei Patienten unter einer Polychemotherapie nicht nur eine hohe Morbidität und Mortalität auf, sie bedeuten durch das zwangsläufige Unterbrechen der Chemotherapie der Grundkrankheit schlechtere Chancen für eine Heilung.

Daher sind alle Maßnahmen zu ergreifen, um Infektionen zu verhindern (Prophylaxe) bzw. dem Auftreten von Infektionen durch eine frühzeitige entsprechende Therapie zuvorzukommen (präemptive Therapie).

Diese Maßnahmen zielen auf eine Reduktion der körpereigenen, potenziellen pathogenen Mikroorganismen sowie der von außen (Atemluft, Nahrung, körperlicher Kontakt) den Patienten bedrohenden Erregern. Dabei ist die sorgfältige Händedesinfektion, der Mundschutz sowie die Einzelzimmerpflege von großer Bedeutung. Weitere prophylaktische und präemptive Maßnahmen sind in ■ Tabelle 26.15 zusammengefasst.

■ **Tabelle 26.15.** Prophylaktische und präemptive Maßnahmen bei Patienten mit schwerer Granulozytopenie

Isolationsmaßnahmen

- Einzelzimmerpflege
- Ggf. Laminar-air-flow-Raum

Dekontamination

- Selektiv (gramnegative Bakterien; Pilze): Darmdekontamination mit Polymyxin E (oral) und Amphotericin (oral)

Antibakterielle Prophylaxe

- z. B. Penicillin bei Mukositis

Antimykotische Prophylaxe

- z. B. Amphotericin B i.v. bei Hochrisikopatienten

Antivirale Prophylaxe

- z. B. Acyclovir bei schwerer Mukositis

Standardisierte antimikrobielle Therapie bei Fieber

- breite antibakterielle Therapie, bei fehlender Entfieberung frühzeitig zusätzlich antimykotische Therapie

26.7.2 Fieber bei granulozytopenischen Patienten (febrile Granulozytopenie)

Fieber bei granulozytopenischen Patienten ist in mehr als 90% der Fieberepisoden durch eine Infektion bedingt. Nach entsprechenden **Blutkulturen** – bei Patienten mit zentralvenösen Kathetern aus allen Schenkeln des Katheters – und von Körperabstrichen aller potenziellen Infektionsherde, ist **unverzüglich** mit einer **parenteralen antibiotischen Therapie** entsprechend einem vorab festzulegenden Stufenplan (■ Tabelle 26.16) zu beginnen.

Hält das Fieber >48 h an, sind bildgebende Verfahren zum Nachweis von möglichen infektiösen Infiltraten indiziert:

- Röntgenthorax, falls keine eindeutigen Infiltrate: Thorax-CT,
- Sonographie/CT der Nasennebenhöhlen,
- Sonographie von Leber, Milz und Nieren.

Weiterhin ist eine Funktionsprüfung, gegebenenfalls ergänzt durch Sonographie, eines eventuell vorhandenen zentralen Venenkatheters durchzuführen.

Cave

Bei klinischen Hinweisen auf eine schwere katheter-assoziierte Infektion, z. B. Tunnelinfektion, (Schmerzen und/oder Rötung im subkutanen Katheterverlauf muss der Katheter unverzüglich entfernt werden.

Auch wenn noch keine eindeutigen Hinweise für eine invasive Pilzinfektion vorhanden sind, sollte bei 48–72 h anhaltendem Fieber eine empirische **antimykotische Therapie** gegen *Candida species* und Aspergillen eingeleitet werden, z. B. mit Amphotericin B. Bei Hinweisen für eine Herpes-simplex-Infektion wie schwere Stomatitis, retrosternalem Schmerz sollte frühzeitig eine gegen HSV gerichtete **antivirale Therapie** (z. B. Aciclovir) eingeleitet werden. Bei molekularbiologischen Hinweisen auf eine beginnende CMV-Infektion ist eine sofortige präemptive Ganciclovirtherapie indiziert.

Bei Vorliegen einer **interstitiellen Pneumonie** ist eine gegen *Pneumocystis carinii* gerichtete Therapie, z. B. mit hochdosiertem TMP/SMZ indiziert. Allerdings können auch andere Erreger, wie CMV, Masern, VZV, Mykoplasma pneumoniae, Legionellen, Chlamydien sowie Influenza- und Parainfluenzaviren, Adenoviren und RS-Viren bei aplastischen Patienten ein ähnliches Röntgenbild verursachen. Der Wert einer frühzeitigen bronchoalveolären Lavage bei diesen kritisch kranken Patienten ist umstritten.

Eine prophylaktische Gabe von **Wachstumsfaktoren** der Hämatopoese, z. B. G-CSF, führt zu einer Verkürzung der Granulozytopeniedauer um einige Tage sowie zu weniger febrilen Episoden und Hospitalisationen. Der interventionelle Einsatz bei neutropenischen Patienten mit Fieber sollte bei schweren, lebensbedrohlichen Verläufen ebenso wie die Gabe von G-CSF mobilisierten Granulozyten in Erwägung gezogen werden.

Bei konsequenter Beachtung dieser Maßnahmen ist es in den Zentren, die sich regelmäßig mit der Therapie onkologischer Patienten befassen, gelungen, die therapieassoziierte Mortalität von ehemals über 10% auf derzeit unter 2% zu senken. Daher sollten onkologische Patienten, die einer sehr intensiven Polychemotherapie bedürfen, wie z. B. Patienten mit akuter myeloischer Leukämie, Rezidiv einer akuten lymphoblastischen Leukämie, Burkitt-Lymphom oder nach allogener Stammzelltransplantation, in speziell ausgerüsteten Zentren behandelt werden.

26.8 Therapie mit Blut und Blutprodukten

Transfusionen von Blut und Blutprodukten sind wesentliche Bestandteile der Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Polychemotherapie und Stammzelltransplantation wären ohne Transfusionen nicht möglich.

■ **Tabelle 26.16.** Richtlinien zur Behandlung granulozytopenischer Patienten (neutrophile Granulozyten < 500/μl) mit Fieber (Universitäts-Kinderklinik Münster)

1. Untersuchungen vor Therapiebeginn		
Obligat	Blutbild, CRP, Immunglobuline, Gerinnungsstatus, Elektrolyte, Blutkulturen (aerob und anaerob), Rachenabstrich, Urinkulturen	
Fakultativ	Viruserologie, Pilzdiagnostik, Blutgasanalyse, apparative Untersuchungen nach klinischem Bild: Rö/CT-Thorax, Sono Abdomen, Rö/CT-Nasennebenhöhlen; bei auffälligen Stühlen Stuhlkulturen und Analabstrich	
2. Antiinfektiöse Therapie		
Ceftazidim Gentamicin	150 mg/kgKG/Tag 3–5 mg/kgKG/Tag	in 3 Dosen (max. Tagesdosis 6 g) in 1 Dosis
Modifikationen:		
Bei gutem Allgemeinzustand, bei erwarteter Neutropenedauer ≤ 7 Tage, bei Alter über 2 Jahre und CRP < 10 mg/dl:		
Ceftriaxon ± Gentamicin	60–80 mg/kgKG/Tag 3–5 mg/kgKG/Tag	in 1 Dosis (max. Tagesdosis 4 g) in 1 Dosis
Intensivierte Therapie bei Kreislaufinstabilität, Venenkatheterinfektion, Schock und/oder enterogener Sepsis zusätzlich:		
Teicoplanin	10 mg/kgKG/Tag	in 1 Einzeldosis (max. Einzeldosis 400 mg)
Bei Verdacht auf Streptokokkeninfektion (nach Hochdosis Cytosin-Arabinosid, Mukositis oder toxischem Schock) zusätzlich:		
Penicillin G	0,5 Mio E/kgKG/Tag	in 4–6 Einzeldosis
Bei pulmonaler Symptomatik an Erythromycin, bei abdominaler Symptomatik an Metronidazol denken; vorher aber stets Rö/CT-Thorax (DD: atypische Pneumonie; interstitielle Pneumonie; Pilzpneumonie; ARDS)		
Bei klinischer oder laborchemischer Verschlechterung nach 24 h oder bei ausbleibender Besserung nach 48 h:		
Meropenem (± Gentamicin , ± Teicoplanin)	60 mg/kgKG/Tag	in 3 Einzeldosis (max. Einzeldosis 2 g)
Bei ausbleibender Entfieberung nach 48 (–72) h.: zusätzlich antimykotische Therapie einleiten, z. B.:		
Amphotericin B (± Gentamicin , ± Teicoplanin)	0,6–1 mg/kgKG/Tag	in 1 Einzeldosis
3. Sonstiges		
<ul style="list-style-type: none"> — Monitoring von Kreislaufparametern (Puls, O₂-Sättigung, Blutdruck) — Bilanzierung (Einfuhr, Ausfuhr, Gewicht) — Intensivüberwachung — Orale partielle Darmdekontamination mit Amphotericin B und Colistin — Pneumozystis-Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol — Therapie mit Immunglobulinen bei IgG-Defizit und/oder möglicher Toxinämie 		

26.8.1 Transfusion von Erythrozytenkonzentrat

■ **Indikation.** Eine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK) ist indiziert, wenn der **Hb < 8,0 g/dl** absinkt und gleichzeitig eine Funktionsstörung des Knochenmarks (»bone marrow failure«) oder klinische Symptome der Anämie bestehen. Als **Richtdosis** sollten 10–12 ml EK/kg langsam über 2–4 h transfundiert werden.

■ **Vorsichtsmaßnahmen.** Für Patienten mit Immunsuppression, bzw. einer Chemotherapie und nach Stammzelltransplantation wird empfohlen, das Erythrozytenkonzentrat vor der Transfusion zu **bestrahlen** (Dosis 3.000 cGy) und zu filtern (über **Leukozytenfilter**). Nach Möglichkeit sollte das EK von einem CMV-negativen Spender stammen und Hepatitis-A-, -B-, -C-negativ sowie HIV-negativ sein.

Durch die Bestrahlung soll eine mögliche transfusionsbedingte Graft-versus-host-Reaktion verhindert werden. Die Filtration dient der Entfernung von Leuko-

zyten, die für einen Großteil der nichthämolytischen Transfusionsreaktionen verantwortlich sind. Die Transfusion von **CMV-negativen Blutprodukten** soll eine Infektion mit diesem für immunsupprimierte Patienten lebensbedrohlichen Virus verhindern.

26.8.2 Thrombozytenkonzentrat

■ **Indikation.** Thrombozytenkonzentrate (TK) können über Zellseparatoren oder aus Blutkonserven (thrombozytenreiches Plasma) gewonnen werden. Sie sind indiziert bei manifester **thrombozytopenischer Blutung** sowie prophylaktisch/präemptiv bei Patienten mit zu erwartender lang anhaltender Knochenmarkaplasie, z. B. nach intensiver Induktionspolychemotherapie bei Patienten mit AML oder nach Stammzelltransplantation. Ziel dieser **prophylaktisch/präemptiven Thrombozytensubstitution** ist die Vermeidung von bedrohlichen Blutungen. Bei sonst asymptomatischen Patienten gelingt dies durch ein Anheben der Thrombozyten über 10.000–15.000/μl. Bei fiebernden Patienten sollten die Thrombozyten über 20.000–30.000/μl gehalten werden.

Wichtig

Vor operativen Eingriffen sollten die Thrombozyten über 50.000–60.000/μl angehoben werden.

In der Regel werden ABo- und Rh-kompatible Thrombozyten verwendet. Für Patienten mit HLA-Antikörpern sind HLA-identische Thrombozyten erforderlich.

26.8.3 Granulozytenkonzentrat

Bei lebensbedrohlichen, durch antibakterielle und antimykotische Therapie nicht zu beherrschenden **foudroyanten Infektionen** (z. B. Pseudomonas-Sepsis, invasive Aspergillose bei neutrozytopenischen Patienten und Granulozytenfunktionsdefekte wie die chronische Granulomatose) sind Granulozyteninfusionen von freiwilligen Spendern oder Familienangehörigen indiziert. Diese Granulozyten werden durch G-CSF beim Spender mobilisiert und über einen Zellseparator gewonnen. Granulozytenkonzentrate werden vor der Gabe bestrahlt.

26.8.4 Vollbluttransfusionen

Eine Transfusion von Vollblut ist heute nur noch in sehr seltenen Situationen, z. B. bei Massenblutung indiziert. Vollblut kann durch die Kombination Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat und Frischplasma ersetzt werden.

26.8.5 Austauschtransfusionen

In bestimmten lebensbedrohlichen Situationen kann eine partielle Austauschtransfusion indiziert sein, z. B. bei:

- akuter myeloischer Leukämie mit Hyperleukozytose/Leukostasesyndrom und gleichzeitiger Gerinnungsstörung,
- lebensbedrohlicher Krise bei Patienten mit Sichelzellanämie.

Die Austauschtransfusion erfolgt über 2 gut laufende periphere Zugänge. Bei Verwendung von Erythrozytenkonzentrat ist die gleichzeitige Gabe von Thrombozytenkonzentrat und Frischplasma erforderlich.

26.8.6 Frischplasma

Hierbei handelt es sich um aus Frischblut gewonnenes rasch eingefrorenes Plasma. Hauptverwendungszweck ist die **Substitution von Gerinnungsfaktoren**, z. B. nach Massentransfusionen, bei Austauschtransfusionen oder einer disseminierten intravasalen Gerinnung.

26.8.7 Komplikationen bei der Transfusion von Blut- und Blutprodukten

Bei zu rascher Transfusion kann es zu einer erheblichen **Volumenüberladung** mit Lungenödem kommen. Bei einer Fehltransfusion im ABo-System kommt es zu einer lebensbedrohlichen intravasalen **Hämolyse**. Daher muss unmittelbar vor einer Bluttransfusion die Blutgruppe des Empfängers überprüft werden (Bedsidetest). Bei Gabe von unfiltriertem Blut kann es insbesondere bei nicht immunsupprimierten Patienten zu einer Bildung von **HLA-Antikörpern** kommen. Dies lässt sich durch Anwendung von Leukozytenfiltern meist vermeiden.

Die Gefahr der **Übertragung** von HIV, Hepatitis A, B, C sowie CMV ist bei Einhaltung der entsprechenden serologischen Voruntersuchung des Spenders außerordentlich selten. Die Übertragung von Toxoplasmose, Malaria und Lues ist eine Rarität.

Bei Patienten, die wegen einer hämatologischen Erkrankung (z. B. Thalassaemia major, Sichelzellanämie) regelmäßige Bluttransfusionen erhalten, kommt es zu einer schweren **Eisenüberladung** mit Schädigung der Leber, des Myokards und der endokrinen Drüsen. Daher ist bei diesen Patienten eine Chelattherapie mit Deferoxamin oder Deferriprone ein fester Bestandteil der Behandlung.

Wichtig

Die in der Regel tödliche transfusionsbedingte Graft-versus-host-Reaktion kann durch Bestrahlung von Blut und Blutprodukten mit 30 Gy verhindert werden.

26.9 Hämostaseologie

U. Nowak-Göttl, A. Kosch

Die Lehre von der **Blutstillung** oder **Hämostaseologie** umfasst das Zusammenspiel von Gefäßwand, Thrombozyten, plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Fibrinolysemechanismen. Das Ergebnis ist eine primäre Blutstillung durch den **Plättchenthrombus**, gefolgt von der **Fibrinbildung**, die den Thrombus vergrößert und verfestigt. Der Thrombus wird später organisiert und überflüssiges Fibrin wird durch das fibrinolytische System wieder aufgelöst.

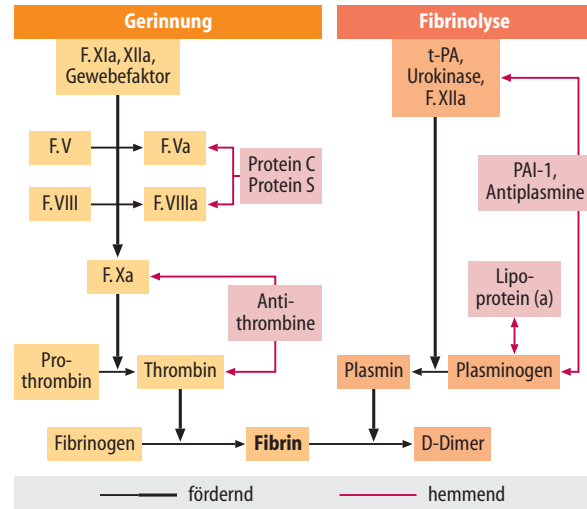
Die Bildung von Fibrin kann sowohl über das **endogene** als auch über das **exogene** Gerinnungssystem erfolgen, beide sind sowohl miteinander als auch mit der Thrombozytenaktivierung verknüpft und führen zu einer Aktivierung des im Überschuss vorhandenen Faktors X zu Xa. Unter dem Einfluss von Thrombin wird dann Fibrinogen in Fibrin umgewandelt.

▪ **Das exogene System.** Das exogene System wird durch die Freisetzung von **Gewebsthrombokinase** aktiviert. Hierdurch erfolgt eine langsame Aktivierung der **Gerinnungsfaktoren IX und X**. Die so aktivierten Gerinnungsfaktoren IX und X, der Faktor VII und der Faktor Xa in Anwesenheit von Phospholipiden, Kalziumionen und Faktor V beschleunigen die **Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin**.

Thrombin bildet unter Einwirkung von Faktor XIII kovalente Bindungen zwischen benachbarten Fibrinmonomeren und damit ein gefestigtes **Fibringerinnsel**. Dieses ist gegen den fibrinolytischen Abbau durch Plasmin weitgehend geschützt.

▪ **Das endogene System.** Im endogenen System nimmt der **Faktor XII** eine zentrale Rolle ein. Nach Adsorption an subendotheliale Kollagenfasern wird er durch Kallikrein aktiviert. Mithilfe der Faktoren XI, IX, Kalziumionen und Faktor VII wird der Gerinnungsfaktor X aktiviert. Die weitere **Aktivierung der Gerinnungskaskade** erfolgt analog dem exogenem Ablauf.

Zu den wichtigen **Inhibitoren** dieser Gerinnungskaskade gehören die Antithrombine, Antithrombin und Heparin Kofaktor II, Protein C und Protein S. Antithrombine haben ihre Ansatzpunkte am Thrombin und den aktivierten Gerinnungsfaktoren Xa, IXa, XIa und XIIa, Kallikrein und Plasmin. Heparin beschleunigt die Bindung von Antithrombin an diese Enzyme. Aktiviertes Protein



▣ **Abb. 26.7.** Physiologisches Zusammenspiel zwischen Gerinnung und Fibrinolyse

C inaktiviert mit seinem Kofaktor Protein S die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa.

▪ **Das fibrinolytische System.** Die Aktivierung der Fibrinolyse erfolgt über Faktor XII, Gewebeplasminogenaktivator (t-PA) und Plasminogenaktivator vom Urokinasetyp (scu-PA) sowie indirekt über eine Hemmung des Plasminogenaktivator-Inhibitors (PAI)-1 durch Protein C.

Gerinnung und Fibrinolyse stehen unter physiologischen Bedingungen in einem Gleichgewicht, das unter pathologischen Bedingungen erhebliche Störungen aufweist: es kann dabei sowohl eine **Blutungsneigung** als auch eine **Thromboseneigung** resultieren. ▣ Abbildung 26.7 zeigt in vereinfachter Form den Zusammenhang zwischen Gerinnung und Fibrinolyse.

26.9.1 Diagnose von Hämostasestörungen

▪ **Anamnese.** Die Diagnose von Hämostasestörungen im Kindesalter setzt eine ausführliche Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese voraus. Hierdurch kann häufig schon zwischen plasmatischen und thrombozytären Hämostasestörungen unterschieden werden oder der Verdacht auf eine erworbene Gerinnungsstörung geäußert werden.

▪ **Klinik.** Ebenso wie flohstichartige, punktförmige Blutungen (**Petechien**) an Haut und Schleimhäuten, die nicht mit einem Glasspatel wegdrückbar sind, weisen oberflächlich scharf begrenzte Hautblutungen (**Ekchymosen**) auf eine thrombozytäre Blutungsneigung hin. Eine vasogene Ursache von Petechien ist u.a. dann anzunehmen, wenn diese durch den Glasspatelndruck verschwinden. Bei flächenhaften subkutanen Blutungen

sind Störungen der plasmatischen Gerinnung zu vermuten, dies gilt auch für Gelenk-, Muskel- und ausgedehnte Weichteilblutungen.

■ **Untersuchungsmethoden.** Zur Abklärung einer Hämostasestörung stehen verschiedene Labormethoden zur Verfügung, die in ■ Tabelle 26.17 aufgeführt sind.

■ **Normalwerte.** In den ■ Tabellen 26.18–26.21 sind die wichtigsten altersabhängigen Normalwerte als Median und Range für die plasmatische Gerinnung und Fibrinolyse im Kindesalter aufgeführt.

■ **Tabelle 26.17.** Orientierende Untersuchungsmethoden zur Abklärung von Störungen der Hämostase

Test	Beschreibung des Tests	Erkrankung
Thrombozytenzahl	Normal: 100.000–500.000/ μl	<ul style="list-style-type: none"> — Thrombozytopenie — Thrombozytose
Thrombozytengröße	Medianwert der Größe: 6,0 μm^3 (1,7–25,6)	<p><i>Kleine</i> Thrombozyten:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Wiskott-Aldrich-Syndrom — Grey-platelet-Syndrom — nach Herz-Lungen-Maschinen <p><i>Große</i> Thrombozyten:</p> <ul style="list-style-type: none"> — May-Hegglin-Anomalie — Bernard-Soulier-Syndrom — myeloproliferative Erkrankungen
Blutungszeit (BZ)	Z. B. <i>Methode nach Simplate:</i> Nach Anlegen einer Blutdruckmanschette mit 40 mmHg am Oberarm wird nach 1 min mit einem Einmalschnäpper ein kleiner oberflächlicher Hautschnitt gesetzt. Mit einem Filterpapier wird alle 30 s geprüft, ob noch Blut aus der Wunde austritt. Werte >12 min sind als sicher pathologisch anzusehen	<ul style="list-style-type: none"> — Thrombozytenfunktionsstörung — von Willebrand-Syndrom — Thrombozytopenie
In vitro Blutungszeit	(Platelet function analyser: PFA-100) Nach in vitro Zugabe von Kollagen und/oder Epinephrin zu Vollblut wird die Verschlusszeit einer Kapillare gemessen	<ul style="list-style-type: none"> — Thrombozytenfunktionsstörung — von Willebrand-Syndrom
Kapillarresistenz	<i>Test nach Rumpel-Leede:</i> Nach 4–5 min Staudruck am Oberarm (60 mmHg) treten in der Ellenbeuge unterhalb der Staubinde bis zu 10 Petechien auf. Ein früheres Auftreten, sowie eine massive Ausprägung bei normaler Thrombozytenzahl weisen auf eine Vasopathie hin	<ul style="list-style-type: none"> — Angeborene Vasopathien — Vaskulitis
Thrombozytenaggregation	Aggregationsvermögen der Thrombozyten wird photometrisch in einem Aggregometer spontan und nach Zusatz von u. a. Adrenalin, ADP, Kollagen und Ristocetin durchgeführt	<ul style="list-style-type: none"> — Thrombozytopathien
Thromboplastinzeit (TPZ; Quick-Wert, Prothrombinzeit; »prothrombin time«)	Misst extrinsischen und gemeinsamen Weg der Gerinnungsaktivierung (Faktor VII, X, V, II, Fibrinogen)	<ul style="list-style-type: none"> — Störungen vitamin-K-abhängiger Faktoren — Verbrauchskoagulopathie
Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT; »partial thromboplastin time«)	Misst intrinsischen und gemeinsamen Weg der Aktivierung (Faktor XII; XI, IX, VIII, X, V, II, Fibrinogen, Prekallikrein)	<ul style="list-style-type: none"> — Hämophilie — von Willebrandt-Syndrom — Verbrauchskoagulopathie
Thrombinzeit (TZ)	Bildung von Fibrin aus Fibrinogen	<ul style="list-style-type: none"> — Afibrinogenämie — Verbrauchskoagulopathie

■ **Tabelle 26.18.** Altersabhängige Normalwerte der Gerinnung (Median und Range)

	Frühgeborenes	Neugeborenes	3. Monat	6. Monat	1–5 Jahre	Erwachsene
TPZ [s]	13 10,6–16,2	13 10,1–16	12,3 10–14,6	12,5 10–15	11 10,6–11,4	12 11–14
aPTT [s]	53 27–79	42 31–54	42 25–60	37 27–50	30 24–36	33 27–40
Faktor VII [%]	67 21–113	66 28–104	83 21–45	95 47–151	82 55–116	105 67–143
Faktor VIII [%]	110 50–213	100 50–178	80 50–125	78 50–109	90 60–142	99 50–150
vWF [%]	136 78–210	153 50–278	115 75–190	105 50–197	82 60–120	92 50–158
Faktor IX [%]	35 19–65	53 15–91	63 25–93	84 50–120	73 47–104	109 55–163
Fibrinogen [mg/dl]	240 150–373	280 167–99	260 150–400	250 150–370	275 170–405	278 156–400

vWF: von Willebrand-Faktor

■ **Tabelle 26.19.** Altersabhängige Normalwerte von Inhibitoren der Gerinnung (Median und Range)

	Frühgeborenes	Neugeborenes	3. Monat	6. Monat	1–5 Jahre	Erwachsene
AT [%]	38 14–62	63 39–87	65 48–121	90 52–128	111 82–139	105 79–131
Protein C [%]	28 12–44	35 17–53	40 18–62	57 35–83	66 40–92	96 64–128
Protein S [%]	26 12–38	36 12–60	60 30–90	85 50–120	86 55–118	92 60–124
APC (Ratio)	3,4 2,4–4,5	3,3 2,2–4,0	3,25 2,2–3,9	3,2 2,4–4,2	3,3 2,4–3,0	3,0 2,4–3,0

AT: Antithrombin

■ **Tabelle 26.20.** Altersabhängige Normalwerte der Fibrinolyse (Median und Range)

	Frühgeborenes	Neugeborenes	3. Monat	6. Monat	1–5 Jahre	Erwachsene
Plasminogen [%]	45 32–72	57 36–78	54 34–76	85 58–110	98 78–118	99 77–12
α_2 -Antiplasmin [%]	78 40–116	85 55–115	95 60–123	115 77–140	105 93–117	102 68–136

Totale Homozysteininkonzentration bei gesunden Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren: Median 5,5 mmol/l mit einem Range von 3–8,5 mmol/l (mit der HPLC-Methode gemessene Nüchternwerte).

■ **Tabelle 26.21.** Biologische Halbwertszeiten von Plasmagerinnungsfaktoren

Name	Faktor	Halbwertzeit [h]
Fibrinogen	I	72–120
Prothrombin	II	67–106
Proakzelerin	V	36
Prokonvertin	VII	4–6
Antihämophiles Globulin A	VIII	8–12
Antihämophiles Globulin B	IX	12–24
Stuart-Prower-Faktor	X	40–60
Plasmathromboplastin-Antezedent	XI	50–84
Hagemann-Faktor	XII	50–60
Fibrinstabilisierender Faktor	XIII	70–160
Von Willebrand-Faktor	vWF	6
Antithrombin	AT	36
Protein C	PC	6–8

26.10 Erkrankungen der Thrombozyten

■ **Pathogenese.** Eine **Thrombozytopenie** entsteht durch eine **verminderte Neubildung** von Thrombozyten im Knochenmark (keine oder wenige Megakaryozyten im Knochenmarkausstrich = Bildungsstörung) oder durch einen **vermehrten Untergang** bzw. Abbau von Thrombozyten in der Peripherie.

Wichtig

Blutungen können bei Thrombozyten <30.000–40.000/μl auftreten.

■ **Klinik.** Die Klinik der Thrombozytopenie zeichnet sich durch das Auftreten von zahlreichen **petechialen Blutungen** an Haut und Schleimhäuten aus. Innere Organe, Schleimhäute des Magen-Darm-Traktes und Me-

ningen sind ebenfalls betroffen. Im weiteren Verlauf können Hirnblutungen, massive Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt oder Blutungen in solide Organe auftreten.

■ **Diagnose.** Thrombozytenzahl, Untersuchung des Knochenmark und Rumpke-Leede-Test führen zur Diagnose. Globaltests der Gerinnung sind normal. Thrombozytenfunktionstests sind nicht indiziert.

26.10.1 Hereditäre Thrombozytopenien

Zu den erblichen Thrombozytopenien gehören die autosomal-rezessive **Fanconi-Anämie** (► Kap. 26.2.3) und das autosomal-dominante bilaterale **Radiusaplasie-Thrombozytopenie-Syndrom** (TAR-Syndrom: amegakaryozytäre Thrombozytopenie, Radiusaplasie, ► Kap. 26.2.6). Die Hälfte dieser Patienten mit TAR-Syndrom stirbt im 1. Lebensjahr, meist an intrakraniellen Blutungen. Leukämoide Reaktionen sind beschrieben. Autosomal-dominant wird die **May-Hegglin-Anomalie** (Riesenthrombozyten, Thrombozytopenie, Einschlusskörper in den Granulozyten), das **Sebastian-platelet-Syndrom** (Riesenthrombozyten mit granulozytären Einschlusskörperchen ohne ausgeprägte hämorrhagische Diathese), das **Fechtner-Syndrom** (interstitielle Nephritis, angeborener Katarakt, neurosensorische Taubheit kombiniert mit Thrombozytopenie, Riesenthrombozyten und granulozytären Einschlusskörperchen) und das **Epstein-Syndrom** (interstitielle Nephritis, Taubheit und Einschlusskörper in den Granulozyten) vererbt. Zu den X-chromosomal-rezessiven Thrombozytopenien gehört das **Wiskott-Aldrich-Syndrom** mit Thrombozytopenie, ekzematösen Hautveränderungen und einem Immundefekt.

26.10.2 Erworbene Thrombozytopenien

■■■ Fehlende Megakaryozyten

Eine Thrombozytopenie mit fehlenden Megakaryozyten im Knochenmarkausstrich kommt bei **Verdrängen** der normalen **Thrombopoese** durch Leukämiezellen, Non-Hodgkin-Lymphome, Neuroblastome, Histiozytose oder bei Knochenmetastasen vor. Ebenso ist diese Form der Thrombozytopenie nach **Strahlenexposition** sowie nach **chemisch-toxischer Einwirkung** z.B. durch Zytostatika und andere Arzneimittel beschrieben. Sie tritt auch als Begleitphänomen bei der **aplastischen Anämie** auf. Die Therapie richtet sich nach der Grunderkrankung, bei lebensbedrohlichen Blutungen müssen Thrombozyten substituiert werden.

■■■ Heparininduzierte Thrombozytopenie

■ **Pathogenese.** Die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) unterscheidet sich von allen anderen medikamenteninduzierten Thrombozytopenien durch ihren

klinischen Verlauf mit Auftreten von schwerwiegenden arteriellen und venösen **Thrombembolien**.

- **Klinik.** Bei der HIT werden unterschieden:
 - der **nichtimmunologische Typ I** (Abfall der Thrombozyten nicht unter 100.000/μl, keine klinischen Symptome),
 - der **immunologische Typ II** (5–10 Tage nach Heparinexposition Abfall der Thrombozyten um mehr als 50% des Ausgangswerts und Möglichkeit des Auftretens von arteriellen oder venösen Gefäßverschlüssen in 80–90%).

Thrombosen kommen durch massive Thrombozytenagregatbildung zustande.

- **Diagnose.** Eine HIT Typ II sollte vermutet werden, wenn unter Heparintherapie die Thrombozytenanzahl abfällt, besonders wenn gleichzeitig eine Thrombose auftritt. Sepsis, Verbrauch etc. können das Auftreten einer HIT II begünstigen. Der Nachweis von **HIT-Antikörpern** ist neben der Klinik beweisend.

- **Therapie.** Die wichtigste therapeutische Maßnahme bei Verdacht auf HIT Typ II ist das **Absetzen aller Heparine**. Da eine weitere Antikoagulation jedoch unbedingt erforderlich ist, muss auf ein synthetisches **Heparinoid** (Danaparoid-Natrium, Orgaran: 10 E/kg KG in 12 h; Kreuzresistenz <10%) oder auf einen reinen Thrombinantagonisten, **Hirudin** (Bolus 0,07 mg/kg, dann 0,05 mg/kg/h), umgestellt werden.

■■■ Alloimmunthrombozytopenie des Neugeborenen

- **Pathogenese.** Bei dieser Purpura handelt es sich um das thrombozytäre Äquivalent der Rh-Erythroblastose des Neugeborenen. Die Mutter bildet in der Schwangerschaft **IgG-Antikörper gegen Membraneigenschaften fetaler Thrombozyten** (auf Thrombozyten von Vater und Kind vorhanden, nicht den mütterlichen Thrombozyten). Diese Alloantikörper (am häufigsten PLA-1) gehen **diaplazentar** auf das Kind über.

- **Klinik.** Diese Form der Thrombozytopenie manifestiert sich bereits intrauterin oder in den ersten Stunden postpartal mit multiplen Petechien und Hautblutungen. 10–20% der Fälle werden durch das Auftreten einer **Hirnblutung** bereits intrauterin auffällig. Nabelblutungen, Hämaturie und Meläna werden selten beobachtet.

Bei Neugeborenen mit Thrombozyten <25.000/μl oder klinischen Zeichen der Blutung werden **mütterliche, gewaschene Thrombozyten** (alternativ spezifische thrombozytenantigennegative Thrombozytenkonzentrate) oder i.v. Gammaglobuline (400 mg/kg/Tag, 1–5 Tage) verabreicht. Weil ein hohes Wiederholungsrisiko besteht, kann durch pränatale Punktion der Nabel-

schnur die Thrombozytenzahl gemessen werden und es können gegebenenfalls pränatale mütterliche Thrombozyten transfundiert werden.

Als **Differenzialdiagnose** muss bei einer Thrombozytopenie im Neugeborenenalter auch an den diaplazentaren Übertritt mütterlicher Plättchenautoantikörper gedacht werden, wenn die Mutter an einer chronischen idiopathischen thrombozytopenischen Purpura leidet. Eine weitere Differenzialdiagnose ist das von Willebrand-Syndrom Typ 2B.

■■■ Idiopathische thrombozytopenische Purpura

Wichtig

Die akute idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) ist die im Kindesalter häufigste Blutungskrankheit.

- **Akute ITP.** Sie ist ein Krankheitsbild unbekannter Ätiologie, das durch eine ausgeprägte Thrombozytopenie bei normaler oder vermehrter Anzahl von Megakaryozyten im Knochenmark und durch den Ausschluss von Thrombozytopenien bekannter Ursache definiert ist. In über 80% der Fälle geht der Erkrankung ein Virusinfekt voraus. Bei der akuten ITP kommt es zu einem gesteigerten Plättchenuntergang im Monozyten-Makrophagen-System vorwiegend der Milz, weil mit **IgG-Antikörpern** gegen ein auf der Thrombozytenmembran adsorbiertes Antigen z.B. virenbeladene Thrombozyten vermehrt phagozytiert werden. Die Überlebenszeit der Plättchen ist bis auf wenige Stunden verkürzt. Der **gesteigerte Abbau** führt kompensatorisch zu einer gesteigerten Thrombozytopenie im Knochenmark. Betroffen sind in der Regel 2- bis 6-jährige Kinder.

Auffallend ist der **gute klinische Allgemeinzustand**, bei dem plötzlich über den ganzen Körper verteilt **Petechien** auftreten. Zusätzlich kann heftiges **Nasenbluten** auftreten. Wird dieses Blut verschluckt, kann es zu **Bluterbrechen** oder zu **Teerstühlen** kommen. Die Milz ist meistens nicht vergrößert. Innerhalb von 6 Monaten kommt es bei 60–70% der Patienten zur **Spontanheilung**, bei 90% der Patienten mit akuter ITP sind innerhalb von 12 Monaten die Thrombozytenzahlen normalisiert.

Die Gabe von **Steroiden** (Prednison 1 mg/kgKG p.o. über 2–3 Wochen) oder die i.v.-Gabe von **Gammaimmunoglobulinen** (1 g/kgKG über 4 Tage) wird in der Literatur angesichts der hohen spontanen Remissionsrate von 60–90% kontrovers diskutiert. Beide Therapieregime sind gleichwertig (■ Tabelle 26.22).

- **Chronische ITP.** In 10% der Fälle geht eine akute ITP in eine chronische Form über. Hier sind die IgG-Antikörper gegen die Membranantigene der eigenen Plätt-

■ **Tabelle 26.22.** Konsensusempfehlung zur Therapie der akuten ITP: American Society of Hematology 1996

Thrombozyten / μ l	Keine Symptome	Leichte Blutung Schleimhäute	Weichteilblutung	Schwere Blutung
<10.000	<i>Kein Konsensus</i>	Steroide	Steroide IVIG	IVIG, Steroide
11.000–20.000	<i>Kein Konsensus</i>	Steroide	Steroide, IVIG	IVIG, Steroide
21.000–30.000	<i>Keine Therapie</i>	Kein Konsensus	Steroide, IVIG	IVIG, Steroide
>30.000	<i>Keine Therapie</i>	<i>Keine Therapie</i> ^a	<i>Keine Therapie</i> ^a	IVIG, Steroide

IVIG: i.v.-Gabe in Immunglobulinen 1 g/kgKG über 4 Tage,

^a die Autoren dieses Kapitels würden im Blutungsfall unabhängig von der Thrombozytenzahl immer behandeln.

chen gerichtet (**Autoaggressionskrankheit**). Diese Form der ITP tritt bei 10- bis 30-Jährigen auf mit deutlichem Überwiegen bei Mädchen und jungen Frauen. Bei unbeeinträchtigtem Allgemeinzustand entwickelt sich die Blutungsbereitschaft schleichend. Diese Form der Purpura tritt in Schüben auf. Ein vorausgehender Virusinfekt wird meistens nicht gefunden. Die Milz kann vergrößert sein. Die Behandlung der chronischen ITP entspricht der Therapie der akuten ITP. Die Anwendung hoher i.v.-Dosen eines Gammaglobulins blockiert das RES und ist der Prednisontherapie nicht überlegen.

■ **Differenzialdiagnose der ITP.** Differenzialdiagnostisch muss an Begleitthrombozytopenien (Evans-Syndrom, Lupus erythematodes, Herzvitien, Klappenersatz) gedacht werden. Ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) ist bei begleitendem akuten Nierenversagen auszuschließen, ebenso wie die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP). Die TTP (Moschowitz) ist ein Syndrom, bestehend aus Thrombozytopenie, Mikroangiopathie, neurologischen Symptomen, Nierenversagen und Fieber und tritt häufig bei Erwachsenen, aber auch bei Jugendlichen auf.

26.10.3 Thrombozytopathien

Das Krankheitsbild der Thrombozytopathie ist gekennzeichnet durch eine **Purpura** am Stamm, den Extremitäten und den Schleimhäuten. Zusätzlich können traumatisch bedingte, münzgroße **Hämatome und Ekchymosen** auftreten. Es handelt sich um seltene Krankheitsbilder, die durchgängig autosomal-rezessiv vererbt werden. Einzelheiten sind der ■ Tabelle 26.23 zu entnehmen.

26.11 Vasopathien

Zu den angeborenen Vasopathien gehören die hämorrhagische **Teleangiektasie Osler-Rendu** (Schwund elas-

tischer Gefäßstrukturen im Bereich von Arteriolen und Venolen) mit autosomal-dominantem Erbgang und das autosomal-dominant bzw. -rezessiv vererbte **Ehlers-Danlos-Syndrom** (Defekt des kollagenen Bindegewebes). Die **Möller-Barlowsche Blutungsbereitschaft** wird durch einen Vitamin-C-Mangel ausgelöst.

Erworbene Vasopathien (Purpura Schönlein-Henoch; ► Kap. 13.8.1).

26.12 Koagulopathien

Die **mangelnde Aktivität** einzelner oder mehrerer **plasmatischer Gerinnungsfaktoren** bei unbeeinträchtigter primärer Hämostase verursacht eine unzureichende Fibrinbildung. Es entsteht ein charakteristischer Blutungstyp, der je nach Schweregrad und Erkrankung eine unterschiedliche Ausprägung haben kann: Bei der schweren Hämophilie A oder B stehen primär Gelenk- und Weichteilblutungen im Vordergrund, während beim schweren von Willebrand-Syndrom Schleimhautblutungen und Weichteilblutungen häufiger sind, aber auch schwere Gelenkblutungen vorkommen können. Man unterscheidet erbliche (■ Tabelle 26.24) von erworbenen Koagulopathien.

26.12.1 Hereditäre Koagulopathien

■■■ Hämophilie

Wichtig

Die **Bluterkrankheit** ist charakterisiert durch eine verminderte oder fehlende Aktivität der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B).

■ **Epidemiologie, Pathogenese.** Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 1:10.000 mit einem Verhältnis Hämophilie A zu Hämophilie B von 1:1.

■ **Tabelle 26.23.** Wichtige Thrombozytopathien (Thrombozytenfunktionsstörungen)

	Defekt, Pathophysiologie	Diagnose, Gerinnungsbefunde	Symptome, Therapiemöglichkeit
Thrombasthenie Glanzmann	Defekt des Fibrinogenrezeptors Glykoprotein IIb/IIIa	Nachweis des Rezeptors, verlängerte Blutungszeit, Störung der Thrombozytenadhäsion und Aggregation	TK, Versuch mit Faktor VIIa (NovoSeven)
Bernard-Soulier-Syndrom	Defekt des Glykoprotein-Ib-V-IX-Komplexes	Nachweis des Komplexes, Riesenplättchen, Thrombozytopenie, verlängerte Blutungszeit, Adhäsion, Aggregation und von-Willebrand-Faktor-Bindung sind gestört	TK, Versuch mit Vasopressin (DDAVP)
Storage-pool-diseases	Verringerung der in thrombozytären Speicherorganellen vorhandenen Substanzen		
— Hermansky-Pudlak-Syndrom	Verminderung der »dense bodies«	Verlängerte Blutungszeit, kollageninduzierte Aggregation vermindert	Okulokutaner Albinismus, Lungenfibrose, granulomatöse Kolitis, Kardiomyopathie; TK
— Chediak-Hegashi-Syndrom	Störung der »dense bodies«	Verlängerte Blutungszeit, Nachweis des CD63, kollageninduzierte Aggregation vermindert	Okulokutaner Albinismus, Infektanfälligkeit; TK
— Grey-platelet-Syndrom	Fehlen von α -Granula	Verlängerte Blutungszeit, Riesenthrombozyten, thrombin- und kollageninduzierte Aggregation pathologisch, schwankende Thrombozytenzahlen	Myelofibrose; TK

TK: Thrombozytenkonzentrat

■ **Tabelle 26.24.** Defektkoagulopathien

Defekt	Erbgang
Afibrinogenämie	Rezessiv-autosomal
Hypoprothrombinämie	Rezessiv-autosomal
Hypoproakzelerinämie	Rezessiv-autosomal
Hypoprokonvertinämie	Rezessiv-autosomal
Hämophilie A	Rezessiv-X-chromosomal
Hämophilie B	Rezessiv-X-chromosomal
Stuart-Prower-Faktor-Mangel	Rezessiv-autosomal
PTA-Faktor-Mangel	Rezessiv-autosomal
Hagemann-Faktor-Mangel	Rezessiv-autosomal
Mangel an fibrinstabilisierendem Faktor	Rezessiv/autosomal
Protein-Z-Mangel	??

Lyonisierung ebenfalls niedrige Faktor-VIII- und -IX-Aktivitäten und klinische Symptome haben.

■ **Diagnose.** Die Diagnosestellung erfolgt durch die **Faktorenbestimmung**. In den meisten Fällen ist auch die **aPTT** verlängert. Fast ausnahmslos ist heute die zur Erkrankung führende Mutation nachweisbar. Bei Verdacht auf eine Hämophilie A muss immer ein von Willebrand-Syndrom Typ 2N (s. unten) ausgeschlossen werden.

Die Diagnose Hämophilie wird heute bei etwa 50–60% der Patienten innerhalb des ersten Lebensmonats aufgrund einer positiven Familienanamnese gestellt. Weitere 30% der Erkrankten fallen durch Blutungen bei ärztlichen Eingriffen (z.B. Zirkumzision, ■ Abb. 26.8) bzw. bei präoperativen Gerinnungsuntersuchungen auf. Entsprechend der Restaktivität der Faktoren VIII oder IX unterscheidet man 4 **Schweregrade** der Hämophilie: schwer <1%, mittelschwer 1–5%, leicht 5–15% und Subhämophilie 15–35%.

philie A zu B von 5:1. Die Vererbung erfolgt **X-chromosomal-rezessiv**. In der Regel erkranken nur Männer, Frauen sind Konduktorinnen und können bei ungünstiger

■ **Klinik.** Die Geburt und Säuglingsperiode verlaufen bei den Patienten bis auf wenige Ausnahmen (dann meist intrakranielle Blutungen) ohne gravierende klinische Symptome ab. Mit zunehmender Aktivität der Kin-



■ **Abb. 26.8.** Blutung nach Zirkumzision bei einem Kind mit bisher unerkannter Hämophilie A

der (Stehen, Laufen) können dann Blutungssymptome auftreten. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie sind besonders **Spontanblutungen** gefürchtet.

Blutungen manifestieren sich hauptsächlich an den **großen Gelenken** (Sprung-, Knie-, Ellenbogengelenk, seltener auch andere) und führen bei ungenügender Behandlung zu Gelenkdeformitäten. Weitere klassische Symptome sind Weichteil- und Muskelblutungen (Bewegungseinschränkungen durch Muskelverkürzungen, Vortäuschen einer Appendizitis durch Blutung in den M. iliopsoas). Bei Hämaturie ist eine Blutung im harnableitenden System, bei Bewusstseinsstörungen eine intrakranielle Blutung auszuschließen. Bei unerkannten Hämophilien können im Rahmen von Operationen und Zahnextraktionen schwere Blutungen auftreten.

■ **Therapie.** Zur Behandlung der Hämophilie stehen virusinaktivierte **Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Konzentrate** zur Verfügung. Die Herstellung erfolgt aus humanem Plasma oder gentechnisch.

Ziele der Behandlung sind die Verhütung und Behandlung von Blutungen und deren Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen und die normale soziale Integration der Patienten.

Es gibt 2 Behandlungsstrategien. Die **prophylaktische Substitution** von Gerinnungsfaktoren (2–3mal 20–40 I.E./kg KG/Woche) wird meist bei Kindern mit schwerer Hämophilie und häufigen Blutungsereignissen durchgeführt, die **Bedarfsbehandlung** im akuten Blutungsfall in der Regel bei leichteren Verlaufsformen der Hämophilie.

Wichtig

Wichtig ist bei einer akuten Blutung die **unverzögliche** Behandlung, um Folgeschäden gering zu halten.

Die zu injizierende Faktorendosis richtet sich nach Art und Ausmaß der Blutung (■ Tabelle 26.25). Bei der Dosisberechnung kann man näherungsweise davon ausgehen, dass 1 I.E. Faktor VIII oder IX pro kg Körpergewicht den Plasmaspiegel um 1% anhebt. Die Entscheidung welche Behandlungsstrategie angewandt wird, sollte von einem erfahrenen Arzt in einem Hämophiliezentrum getroffen werden. Viele Eltern bzw. ältere Kinder sind in der Lage die i.v.-Injektionen selbst durchzuführen.

Ist eine über mehrere Tage notwendige Therapie mit Faktorkonzentrat abzusehen (Operation, schwere Gelenkblutung) wird heute zunehmend eine **kontinuierliche Infusionstherapie** mit Gerinnungsfaktoren angewandt. Nach einer Bolusgabe (entsprechend ■ Tabelle 26.25) erfolgt dann eine kontinuierliche Gabe von 3–5 I.E./kgKG/h. Die Dosisanpassung erfolgt durch Spiegelkontrollen. Auch hier gilt: Behandlung möglichst in einem Zentrum.

Die heute gefürchtetste **Therapiekomplication** ist das Auftreten von Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX. Bemerkbar wird dies durch ungenügende Wirksamkeit einer adäquaten Behandlung oder dem Ausbleiben eines erwarteten Plasmaspiegelanstiegs nach Substitution einer definierten Faktormenge (Recovery).

Zur Behandlung akuter Blutungen stehen dann neben bovinem Faktor VIII nur noch **aktivierte Prothrombinkomplexpräparate** – FEIBA, 50–100 I.E./kgKG alle (6) 12 h, NovoSeven 90 µg/kgKG alle 2 h (kurze HWZ) – zur Verfügung. Die Eliminierung der Hemmkörper wird durch hochdosierte Faktorensubstitution (Immuntoleranztherapie) angestrebt.

Wichtig

Trotz virussicherer Präparate sollten alle Patienten mit einer Hämophilie gegen Hepatitis A und B immunisiert werden.

Zur Schmerzbehandlung und Fiebersenkung sollten vorrangig Paracetamolpräparate eingesetzt werden. Acetylsalicylsäurehaltige Medikamente sind kontraindiziert. Bei Blutungen in der Mundhöhle und bei ausgedehnten Operationen ist eine antifibrinolytische Therapie angezeigt.

■ ■ ■ Von Willebrand-Syndrom

■ **Pathogenese.** Das von Willebrand-Syndrom ist das häufigste hereditäre Blutungsübel. Der Erbgang ist autosomal-dominant oder rezessiv (schwere Form, einige Subtypen). Ursache des von Willebrand-Syndroms sind quantitative und qualitative Defekte des von Willebrand-Faktors. Der von Willebrand-Faktor ist ein großes multimeres Plasmaprotein, welches im Verletzungsfall die Thrombozytenadhäsion an Kollagen des Subendothels und die Thrombozytenaggregation unter »shear stress« vermittelt.

■ **Tabelle 26.25.** Dosierung von Gerinnungsfaktorenhochkonzentraten

Lokalisation der Blutung	Erforderlicher Faktorenspiegel ^a	Dauer der Substitution
Gelenkblutung	15–30%	2 Tage
Muskel-/ ausgedehnte Weichteilblutungen	40–50%	2–3 Tage
Iliopsoas, Unterschenkel, Unterarmmuskulatur	40–50%	3–5 Tage
Mundhöhle, Zahnextraktion, kleine Operationen	30–50%	5 Tage – evtl. länger (Wundheilung beachten)
Zerebrale, thorakale, abdominale Blutung; Frakturen der großen Röhrenknochen	50–100%	4–14 Tage (Wundheilung beachten)
Große Operationen, OP im ZNS, Geburtshilfe	50–100%	2–3 Wochen (Wundheilung beachten)

^a Als Faustregel gilt, dass 1 I.E. Faktor VII oder IX/kgKG den Plasmaspiegel um 1% anhebt.

Der von Willebrand-Faktor (vWF) bindet Faktor VIII und schützt ihn damit vor vorzeitiger Proteolyse. Daraus resultiert bei schwerem von Willebrand-Syndrom ein Faktor-VIII-Mangel und damit eine **Störung der sekundären Hämostase**. Zur Einteilung des von Willebrand-Syndroms ■ Tabelle 26.26.

■ **Klinik.** Häufigste Symptome sind **Hämatome** und **Schleimhautblutungen** (Epistaxis, Zahnfleisch, Menorrhagien, Hämaturie). Nach Tonsillektomien, Adenotomien und Zahnextraktionen können erhebliche Nachblutungen auftreten. Gelenk- und Muskelblutungen kommen in der Regel nur bei schweren von Willebrand-Syndrom vor.

■ **Diagnose.** Durch Bestimmung von Thrombozytenzahl, aPTT, Faktor-VIII-Aktivität, vWF-Antigen, vWF-Ristocetin-Kofaktor, vWF-Kollagenbindungsaktivität und Blutungszeit kann in der Regel die Diagnose gesichert werden.

Die **erweiterte Diagnostik** umfasst die vWF-Multimeranalyse, die Ristocetin-induzierte Plättchenaggregation, die Analyse des thrombozytären von Willebrand-Faktors, die Faktor-VIII-Bindungsaktivität des von Willebrand-Faktors und den Mutationsnachweis.

Bei leichten Verläufen kann die Blutungszeit des von Willebrand-Syndroms normal sein. Die meisten **Subtypen** des von Willebrand-Syndrom Typ 2 sind mit der Multimeranalyse klassifizierbar. Das von Willebrand-Syndrom Typ 2B kann mit einer erniedrigten Thrombozytenzahl einhergehen und wird durch die Bestimmung der Ristocetin-induzierten Plättchenaggregation identifiziert. Patienten mit dem Typ 2N fallen durch eine verminderte Faktor VIII-Bindungsaktivität des von Willebrand-Faktors auf. Der Mutationsnachweis hat vor allen bei den Typen 2A, B und N Bedeutung.

■ **Tabelle 26.26.** Einteilung des von Willebrand-Syndroms

Klassifikation	Ausprägung
Typ 1	Klinisch milde Form; Konzentration und Funktion des von Willebrand-Faktors sind vermindert (ca. 80% der Fälle)
Typ 2	Variable klinische Symptomatik; funktionelle Defekte, Konzentration des von Willebrand-Faktors kann vermindert sein (20% der Fälle)
— Typ 2A	Störung von Funktion und Struktur des Faktors – in Thrombozyten und im Plasma fehlen große und/oder mittelgroße Multimere
— Typ 2B	Funktionsstörung des von Willebrand-Faktors, im Plasma fehlen große Multimere – verstärkte Thrombozytenaggregation
— Typ 2M	Funktionsstörung des Faktors, die Multimerstruktur ist normal
— Typ 2N (Normandie)	Störung der Faktor-VIII-Bindung des Faktors, dadurch Verminderung des Faktor VIII:C (Pseudohämophilie); wichtige Differenzialdiagnose zur Hämophilie A
Typ 3	Klinisch schwerste Form (Blutungen wie bei Hämophilie), völliges Fehlen des von Willebrand-Faktors. Sehr selten

■ **Therapie.** Sie ist abhängig vom Schweregrad und Typ des von Willebrand-Syndroms und dem zu erwartenden Blutungsrisiko bei Operationen. Wichtig ist die

lokale Blutstillung mit Druckverbänden, Antifibrinolytika, Hämostyptika und die Gabe von Kontrazeptiva. Durch DDAVP kann von Willebrand-Faktor aus endogenen Speichern freigesetzt werden.

Bei schweren Blutungen ist eine Substitution mit vWF-haltigen **Faktor-VIII-Präparaten** (z.B. Haemate HS) notwendig, mit Anhebung des vWF-Spiegels in Abhängigkeit von der Klinik oder dem geplanten Eingriff auf 30–80%. Die Berechnung der erforderlichen Dosis erfolgt analog zu den Faktor-VIII-Präparaten.

Cave

Schmerzmittel, die auch auf Thrombozyten wirken können (Aggregationshemmer), sind kontraindiziert.

☐ Tabelle 26.25 gibt Richtwerte zur Substitution von Einzelfaktorkonzentraten bei Hämophilie A und B und bei schwerem von Willebrand-Syndrom in Abhängigkeit von Lokalisation und Schweregrad der Blutung.

■■■ Protein-Z-Mangel

Als seltene Blutungsursache wird der Mangel an Protein Z (vitamin-K-abhängig) sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern beschrieben. Normale Plasmaspiegel liegen bei Erwachsenen bei $2680 \pm 490 \mu\text{g/l}$, bei Kindern können diese Werte deutlich niedriger liegen. Typische **Blutungskomplikationen** bei Protein-Z-Mangel sind Hämatome, postoperative Blutungen und ein positiver Rumpel-Leede-Test. Als möglicher Pathomechanismus wird vermutet, dass ein Mangel an Protein Z die Ankopplung von Thrombin und Gefäßwandphospholipide verhindert.

Die **Behandlung** erfolgt mit PPSB-Konzentraten und FEIBA, die eine Protein-Z-Konzentration zwischen 70 und 220 $\mu\text{g/ml}$ Protein Z enthalten.

26.12.2 Erworbene Koagulopathien

■ **Pathogenese.** Erworbene Koagulopathien, wobei **mehrere Gerinnungsfaktoren** betroffen sind, werden bei Leberzellschädigungen (infektiös oder toxisch), Leberunreife (Frühgeborenes), Vitamin-K-Mangel, Cumarintherapie und parenteraler Ernährung beobachtet. Auch durch erworbene Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren (gegen Faktor VII im Rahmen von Infektionen oder bei Autoimmunerkrankungen oder gegen von Willebrand-Faktor bei Herzfehlern oder unter Valproattherapie) kann eine klinisch relevante Koagulopathie entstehen.

Wichtig

Eine latente Blutungsneigung ist erst bei einem Absinken einzelner Gerinnungsfaktoren $<40\%$ der Altersnorm zu beobachten. Eine manifeste Blutungsneigung tritt erst bei einem Abfall auf Werte $<10\%$ auf.

■ **Klinik.** Es werden Haut-, Schleimhaut- und Weichteilblutungen beobachtet.

■ **Therapie.** Die Therapie besteht in der **Behandlung der Grunderkrankung** sowie der supportiven Plasma- und oder Einzelfaktorensubstitution. Hierbei ist zu beachten, dass Einzelfaktorenkonzentrate teilaktivierte Faktoren enthalten können. Um die Entstehung einer Verbrauchskoagulopathie zu verhindern, ist z.B. PPSB (enthält die Faktoren II, VII, IX X, und Protein Z) oder Humanfibrinogen nur nach vorheriger Substitution von Antithrombinkonzentrat zu geben.

■■■ Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

■ **Definition.** Eine Sonderform einer erworbenen Koagulopathie ist die Verbrauchskoagulopathie. Sie ist definiert als eine Umsatzsteigerung von **Gerinnungsfaktoren** und **Thrombozyten** mit einer initialen Phase (Stadium I) der **Hyperkoagulabilität**, gefolgt von einer **Hypo-koagulopathie** mit hämorrhagischer Diathese (Stadium II) und vollständigem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren mit **reaktiver Fibrinolyse** (Stadium III). Das morphologische Substrat der DIC ist eine **Mikrothrombosierung** in der Gefäßperipherie (Niere, Nebenniere, Hypophyse, Leber etc.).

■ **Pathogenese.** Pathophysiologisch ist durch plötzliche **massive Aktivierung** das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse gestört. Als mögliche Trigger kommen Schock (traumatisch, gramnegative Sepsis), Scharlach, Masern, Varizellen (Purpura fulminans), Meningokokken (Waterhouse-Friderichsen-Syndrom), Kasabach-Meritt-Syndrom (Verbrauch mit Thrombozytopenie), akute myeloische Leukämie (primäre Hyperfibrinolyse) etc. infrage.

■ **Klinik.** Neben Schockzeichen kommt es im weiteren Verlauf z.B. beim Waterhouse-Friderichsen-Syndrom (☐ Abb. 26.9) zu einer ausgeprägten **Blutungsneigung vom gemischten Typ**, d.h. sowohl petechiale Haut- und Schleimhautblutungen als auch flächenhafte Weichteilblutungen können nebeneinander auftreten. Zusätzlich wird eine **Thrombenbildung** beobachtet mit nachfolgender Einblutung in die von der Blutzufuhr abgeschnittenen Organgebiete. Die Progredienz der Hautblutungen/Mikrothrombosen, das Ausmaß des Schocks und der zentralvenösen Symptome sind für die Prognose entscheidend.



■ **Abb. 26.9.** Hautnekrose mit Einblutung bei Waterhouse-Friedrichsen-Syndrom

■ **Therapie.** Die Therapie richtet sich auch hier nach der **Grunderkrankung**. Breite Antibiose und Katecholamine können nicht durch eine supportive Gerinnungstherapie ersetzt werden.

Für Kinder gibt es keine evidenzbasierten Daten zur Therapie der DIC mit Gerinnungskonzentraten. Diese besteht je nach Stadium der Erkrankung in einer **Low-dose-Heparinisierung** (100 E/kgKG/Tag; Stadium I), der Gabe von virusinaktiviertem **Fresh-frozen-Plasma**, **Anti-thrombin** (eventuell Protein-C-Konzentrat) und **Thrombozyten** (Stadium II und III).

Wichtig

Besondere Vorsicht ist bei der Heparinisierung geboten. Es besteht in der Regel eine gestörte renale Clearance, Heparin kumuliert und es tritt eine zusätzliche Blutungsneigung auf (ab Stadium II).

26.13 Thrombophilie

■■■ Grundlagen

■ **Definitionen.** Eine **Thrombose** ist definiert als völliger oder partieller Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel; eine **Thromboembolie** als Obstruktion eines Gefäßes durch Thrombusanteile, die sich an anderer Stelle im Organismus gebildet haben und von dort disloziert sind. **Spontane Thrombosen** sind Gefäßverschlüsse ohne zugrunde liegende Begleiterkrankung (exogene Risikofaktoren), von **sekundären Thrombosen** spricht man, wenn ein Gefäßverschluss auf dem Boden von Begleiterkrankungen, therapeutischen Interventionen oder nach Medikamentengabe entsteht. Hierbei kommen genetische oder erworbene Risikofaktoren (z.B. Lupus-Antikoagulanzen, erworbener Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel) in Betracht.



■ **Abb. 26.10.** 3 Monate alter Säugling mit katheterassoziierter Thrombose der V. cava superior: auffallend ödematös aufgequollener Kopf und Rumpf. Genetisch liegen Homozygotie für die MTHFR-TT677-Mutation kombiniert mit erhöhten Lipoprotein(a)-Konzentrationen vor

■ **Inzidenz.** Venöse und arterielle Gefäßverschlüsse im Kindesalter sind seltene Ereignisse und treten spontan hauptsächlich innerhalb der Neugeborenenperiode auf, mit einer weiteren Häufung zu Beginn der Pubertät. Symptomatische thromboembolische Ereignisse in der weißen Bevölkerung sind insgesamt mit 0,07/10.000 für alle Kinder, 5,3/10.000 für kleine Patienten im Krankenhaus, und 24/10.000 Neugeborene, häufig im Zusammenhang mit der **Anlage eines zentralen Katheters** (Abb. 26.10) auf Kinderintensivstationen beschrieben. Venöse oder arterielle Thrombosen im Kindesalter können spontan oder aber bei einer Reihe von **Grunderkrankungen** (Asphyxie, maternaler Diabetes, Dehydratation, Trauma, Malignome, Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis, angeborene Herzerkrankungen etc.) auftreten. Nach dem 1. Lebensjahr treten Thrombosen ohne eine weitere Grunderkrankung selten auf. Erst in der **Pubertät** wird ein 2. Häufigkeitstypus erreicht. Auslöser sind der Nikotinkonsum und die Einnahme von Ovulationshemmern.

■ **Pathophysiologie.** ■ Tabelle 26.27 führt Störungen auf, die für eine Thromboseneigung im Kindesalter in homozygoter oder heterozygoter Form eine Rolle spielen können.

■■■ Defekte im Protein-C-Pathway

Defekte im Protein-C-System, die mit einer **familiären Thromboseneigung** einhergehen, sind:

- Protein-C-Mangel,
- Protein-S-Mangel,
- APC-Resistenz (APCR).

Alle diese Defekte können sich schon bei Neugeborenen manifestieren. Homozygote Merkmalsträger können an einer **Purpura fulminans** erkranken.

■ **Tabelle 26.27.** Risikofaktoren der Thrombophilie im Kindesalter

Gerinnung	Fibrinolyse
APC-Resistenz	Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI)-1
Protein-C-Mangel	PAI-1 4G/4G Längenpolymorphismus
Protein-S-Mangel	Hypo-/Dysplasminogenämie
Antithrombinmangel	Lipoprotein a >30 mg/dl

Weitere Risikofaktoren:
Dysfibrinogenämie, Faktor V G1691A, Prothrombin G20210A, Faktor V III C >150%, Hyperhomozysteinämie >10 µmol/l, Lupus-Antikoagulanz, Antiphospholipid Antikörper, β₂-Glykoprotein I

■ **Protein-C-Mangel.** Von Protein-C-Mangel spricht man, wenn Protein-C-Aktivität und/oder die Protein-C-Konzentration nach Ausschluss von Leberparenchymerkrankungen oder einer Cumarintherapie unterhalb des altersentsprechenden Normalwertes gemessen werden. Man unterscheidet einen **Typ-I-Mangel** (verminderte Aktivität und vermindertes Antigen) von einem **Typ-II-Mangel** (verminderte Aktivität bei normaler Konzentration). In Familien mit Thromboseneigung wird die Erb-anlage autosomal-dominant vererbt; es sind aber auch autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben (Thrombosen nur bei homozygoten Merkmalsträgern). Die **Diagnostik** erfolgt beim Patienten und in der Familienuntersuchung durch die Bestimmung von Protein-C-Aktivität und Antigen jenseits der Akutphase einer Thrombose. Zusätzlich besteht die Möglichkeit des molekulargenetischen Nachweises der zugrunde liegenden Mutation. Die Patienten können auf individueller Basis mit **Protein-C-Konzentrat** (homozygoter Mangel), oraler **Cumarintherapie** (homozygoter Mangel) oder mit **niedermolekularem Heparin** behandelt werden. Entscheidend ist das Ausmaß der Thrombosen und die Thromboseneigung in der Familie.

■ **Protein-S-Mangel.** Als Kofaktor für aktiviertes Protein C ist das Vitamin-K-abhängige Protein S direkt in die Thrombinbildung eingebunden. Zusätzlich zu einem Protein-S-Mangel Typ I und II (s. Protein C) wird ein Typ III beschrieben (verminderte Aktivität, vermindertes freies Protein-S-Antigen und vermindertes gesamtes Protein-S-Antigen). Für die **Diagnostik** wird in der Regel das freie und gesamte Protein-S-Antigen bestimmt. Mutationen können nachgewiesen werden. Akut kann **Fresh-frozen-Plasma** und **niedermolekularem He-**

parin gegeben werden oder eine Dauerantikoagulation mit **Cumarin** erwogen werden.

■ **APC-Resistenz.** Wird Plasma von APC-resistenten Patienten (nach Ausschluss eines Protein-S-Mangels oder eines Lupus-Antikoagulans) gereinigtes aktiviertes Protein C zugesetzt, kommt es nicht zu einer verlängerten Gerinnungszeit (aPTT). Dem klinischen Phänotyp der APCR liegt in den meisten Fällen eine Mutation im **Faktor-V-Gen (G1691A)** zugrunde. Die Diagnostik wird heute funktionell durchgeführt und kann molekulargenetisch bestätigt werden. Die APCR bei pädiatrischen Patienten mit klinisch manifesten Thrombosen ist häufig mit zusätzlichen **weiteren genetischen Defekten** (Protein C, Protein S, Antithrombin, erhöhte Werte für Lipoprotein a, Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 4G/4G Polymorphismus) gekoppelt.

Wichtig

Aufgrund der Kopplung verschiedener Defekte sollte im Kindesalter eine komplette hämostaseologische Abklärung der Thromboseneigung durchgeführt werden.

■■■ Antithrombinmangel

Patienten mit erniedrigten Antithrombinaktivitäten und/oder Konzentrationen (nach Ausschluss einer Leberparenchymerkrankung) werden als Antithrombinmangelpatienten bezeichnet. Ebenso wie bei Protein C kommt ein Typ I und ein Typ II vor.

■■■ Weitere genetische Defekte

Weitere genetische Defekte, die mit einer Thromboseneigung im Kindesalter einhergehen, sind die heterozygote **Prothrombin-G20210A**-Mutation und die thermolabile Variante der Methylenetetrahydrofolatreduktase (**MTHFR C677T**). Letztere kann, muss aber nicht zusammen mit Folsäure-, Vitamin-B₁₂- oder -B₆-Mangel zu einer **Hyperhomozystinämie** führen: reproduzierbar erhöhte Werte für nüchtern Homozystein (>10 µmol/l) jenseits der Akutphase einer Thrombose (>3–6 Monate) sind im Kindes- und Jugendalter mit einem ca. 4fach erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert. Erhöhte Werte für **Lipoprotein a** >30 mg/dl, Faktor VIII C >150%, die Dysfibrinogenämie und Hypo- oder Dysplasminogenämie sind ebenfalls bei Kindern mit Thrombosen beschrieben worden.

■■■ Erworbene Ursachen für eine Thromboseneigung

Neben den genetischen Ursachen für eine familiäre Thromboseneigung können erworbene Inhibitoren, die gegen einzelne Gerinnungsfaktoren und ihre Inhibitoren gerichtet sind Auslöser für eine Thrombose sein. **Lu-**

Lupus-Antikoagulanzen sind die häufigsten erworbenen Inhibitoren, sie gehören wie die **Antikardiolipinantikörper** zur Gruppe der Phospholipidantikörper und hemmen alle phospholipidhaltigen Gerinnungstests. Leitsymptom ist eine deutlich verlängerte **aPTT** ohne klinische Blutungsneigung. Die weiterführende Diagnostik ist im Speziallabor z.B. im Plasmatauschversuch möglich. Lupus-Antikoagulanzen werden u.a. bei Autoimmunerkrankungen, lymphoproliferativen Erkrankungen, Infektionen oder auch spontan beobachtet. Im Vergleich zu erwachsenen Patienten sind tiefe Venenthrombosen durch Lupusantikoagulanzen oder Antikardiolipinantikörper im Kindesalter eher selten, häufiger beobachtet man ein passageres Auftreten bei Kindern mit postinfektiösem **ischämischem Schlaganfall**.

■ **Klinik.** **Venöse Thrombosen** fallen durch Extremitätenschwellung, livide Verfärbung der Haut oder aber durch das Vorhandensein eines Umgehungskreislaufs auf. Lungenembolien machen sich durch Tachydyspnoe, Schmerzen und Rechtsherzbelastung bemerkbar. Bei **arteriellen peripheren Thrombosen** sind die Pulse abgeschwächt oder nicht nachweisbar, die Haut ist blass und kühl. Ältere Kinder mit **Schlaganfall** zeigen je nach Ausprägung u.a. Hemiparesen, Aphasien oder sind komatös. Kinder mit Thrombosen im Bereich der **ableitenden großen Hirnvenen** klagen über starke Kopfschmerzen und Erbrechen; sie können Hemiparesen zeigen und ebenfalls Krampfanfälle aufweisen. Todesfälle mit sekundärer Einblutung sind beschrieben.

■■■ Sonderformen

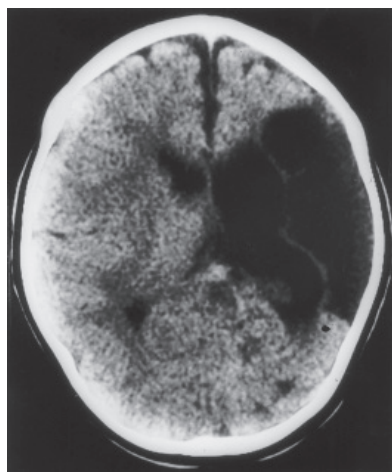
Als Sonderformen kindlicher thromboembolischer Ereignisse ist der »**neonatale Schlaganfall**« zu erwähnen (■ Abb. 26.11). Perinatal erworbene Thrombosen (Nie-

renvenen, V. cava) können im Rahmen des Geburtsvorganges abreißen und zu Embolien führen. Klinisch fallen diese Neugeborenen durch Neugeborenenkrämpfe auf oder erst nach 5–6 Monaten durch eine Hemiparese. Auch die so genannte Porencephalie ist u.a. auf eine Thrombose zurückzuführen. Embolien werden auch im Bereich der Extremitäten beschrieben.

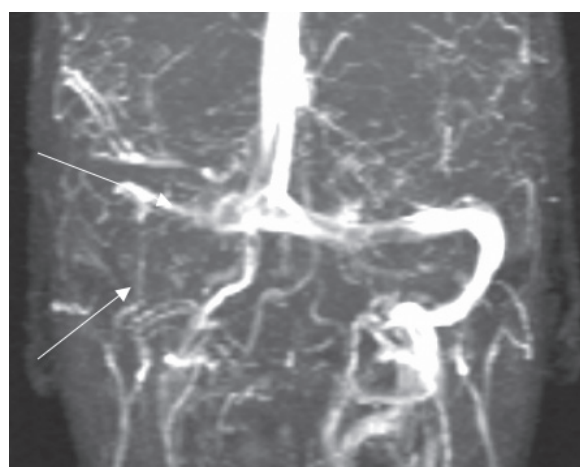
Der **ischämische Schlaganfall** des älteren Kindes entsteht häufig im Zusammenhang mit einem kardialen Vitium (Herzkatheteruntersuchung), einem noch offenen Foramen ovale oder lokal im Zusammenhang mit einer Gefäßerkrankung (Moya-Moya oder fibromuskuläre Dysplasie). Eine Sonderform ist die **Sinusvenenthrombose** (■ Abb. 26.12). Sie tritt gehäuft bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie auf, die mit einer Kombination aus L-Asparaginase, Steroiden und intrathekalen Methotrexatgabe behandelt werden. In der Pubertät kommen Nikotin und Ovulationshemmer als Auslöser in Frage.

■ **Diagnose.** Als geeignete **Nachweisverfahren** bei klinischem Thromboseverdacht kommen Sonographie, Phlebographie, Szintigraphie, Angiographie, Spiral-CT und MRT in Betracht.

■ **Therapie.** Die **Akuttherapie** einer Thrombose im Kindesalter richtet sich nach dem Alter der Thrombose, der Schwere der Grunderkrankung und nach der Lokalisation des Gefäßverschlusses. Bei frischen venösen oder arteriellen Thrombosen (**gilt nicht** für Schlaganfallpatienten und für Kinder mit Sinusvenenthrombosen) mit vitaler Bedrohung des Patienten (drohender Extremitäten- oder Organverlust) kann eine **Thrombolysetherapie** (Urokinase oder rekombinanter »tissue-type«-Plasminogenaktivator, rt-PA) oder eine **Thrombektomie** dis-



■ **Abb. 26.11.** Typisches Bild (CT) eines thromboembolischen Schlaganfalls (Hirninfrakt links) bei heterozygoter Mutation im Faktor-V-G1691A-Gen und erhöhten Werten für Lipoprotein a. Intrauterin bestand eine Thrombose der Nierenvene und der V. cava inferior



■ **Abb. 26.12.** Sinusvenenthrombose bei ALL. 10 Jahre. Verschluss (Pfeile) von Sinus sigmoideus, rectus und Vena jugularis rechts (mit freundlicher Genehmigung G. Hahn, Kinderradiologie Universitätsklinikum Dresden)

kutiert werden. Nicht frische Thrombosen oder nicht vital bedrohliche Ereignisse werden in der Regel **heparinisiert**: niedermolekulares Heparin (LMWH) oder unfraktioniertes Heparin (UFH).

Nach der Akutphase schließt sich eine **Thromboseprophylaxe** an, die mit LMWH oder Cumarinen je nach Schwere der initialen Thrombose und den zugrunde liegenden prothrombotischen Risikofaktoren über 6 Monate oder länger (spontane Thrombose, genetische Kombinationsdefekte, Rezidivthrombose) durchgeführt werden muss. Eine Thromboseprophylaxe im Kindesalter mit Thrombozytenaggregationshemmern kann bei arteriellen Thrombosen mit begleitender Gefäßmalformation versucht werden.

Literatur

- Andrew M et al. (1992) Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 80: 8
- Bartels M, Poliwoda H (Hrsg) (1997) Gerinnungsanalysen, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart New York
- Blanchette VS et al. (1994) Randomized trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute thrombocytopenic purpura. *Lancet* 344: 703
- College of American Pathologists Consensus Conference (2002) Diagnostic issues in thrombophilia. *Arch Pathol Lab Med* 126: 1277–1430
- Gadner H, Niemeyer C, Gaedicke G, Ritter J (2005) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Kempkes-Matthes B et al. (2000) Rolle von Protein Z in der Blutgerinnung. *Med Welt* 51: 321–325
- Hathaway WE, Goodnight SG (2001) Disorders of hemostasis and thrombosis. A clinical guide. McGraw-Hill, New York
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH (2001) Essential haematology, 4th edn. Blackwell, Oxford
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. (2001) World Health Organization classification of tumours: tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. IARC Press, Lyon
- Kleihauer E, Kulozik AE (1994) Pädiatrische Hämatologie. Enke, Stuttgart
- Kosch A et al. (2000) Thrombosen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 387
- Lilleyman JS, Hann IM, Blanchette VS (eds) (1999) Paediatric haematology, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh
- Löffler H, Rastetter J (1999) Atlas of clinical hematology, 5th edn. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Müller-Berghaus G, Pötzsch B (Hrsg) (1998) Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio
- Novo Nordisk Symposium (2001) Treatment of bleeding and thrombotic disorders. *Semin Hematol* 38 (Suppl): 1–50
- Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (2003) Nathan and Oskis's hematology of infancy and childhood, 6th edn. Saunders, Philadelphia
- Wickramasinghe SN, McCullough J (eds) (2003) Blood and bone marrow pathology. Churchill Livingstone
- Zheng X, Majerus EM, Sadler JE (2002) ADAMTS13 and TTP. *Curr Opin Hematol* 9: 389–453