

U. NOWAK-GÖTTL | J. RITTER

24.1	Entwicklung des hämatopoetischen Systems	663
	J. RITTER	
24.1.1	Ort der Blutzellbildung	663
24.1.2	Hämatopoetische Stammzellen	663
24.1.3	Wachstumsfaktoren der Hämatopoese	665
24.1.4	Fetale und adulte Hämoglobine	665
24.2	Benigne Erkrankungen des Knochenmarks	665
24.2.1	Untersuchungstechniken und Normalwerte	665
24.2.2	Erworbene Funktionsstörungen des Knochenmarks („bone marrow failure syndromes“)	667
24.2.3	Genetisch bedingte Panmyelopathien („inherited bone marrow failure syndromes“)	668
24.2.4	Isolierte Störungen der Erythrozytopoese	670
24.2.5	Isolierte Störungen der Myelomonopoese	671
24.2.6	Isolierte Störungen der Thrombozytopoese	672
24.3	Maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (myeloische Neoplasien)	672
24.3.1	Myelodysplastische Syndrome (MDS)	672
24.3.2	Myeloproliferative Syndrome (MPS)	673
24.4	Erkrankungen der Erythrozyten (Anämien)	674
24.4.1	Definitionen und Normalwerte	674
24.4.2	Klassifikation der Anämien	675
24.4.3	Störungen der Erythrozytenbildung	675
24.4.4	Hämolytische Anämien	680
24.4.5	Hämoglobinopathien	682
24.4.6	Anämien durch Blutverlust und Blutsequestration	683
24.5	Erkrankungen der Granulozyten und der Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems	683
24.5.1	Neutrophile Granulozyten	684
24.5.2	Eosinophile Granulozyten	685
24.5.3	Monozyten	685
24.5.4	Histiozytosen	685



24.6	Hämatologische Veränderungen bei nicht hämatologischen Erkrankungen	686
24.6.1	Anämie bei chronischen Erkrankungen („Infektanämie“)	686
24.6.2	Hämatologische Veränderungen bei Infektionserkrankungen	687
24.6.3	Hämatologische Veränderungen bei Stoffwechselkrankheiten (Speicherkrankheiten)	687
24.6.4	Hämatologische Veränderungen bei onkologischen Erkrankungen	687
24.6.5	Hämatologische Veränderungen beim Down-Syndrom	688
24.6.6	Hämatologische Veränderungen bei Erkrankungen der Milz	689
24.6.7	Hämatologische und klinische Auswirkungen der Splenektomie	689
24.7	Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionen bei Knochenmarkaplasie („bone-marrow failure syndrome“)	689
24.7.1	Prophylaktische und präemptive Maßnahmen	690
24.7.2	Fieber bei neutrozytopenischen Patienten (febrile Neutrozytopenie)	691
24.8	Therapie mit Blut und Blutprodukten	693
24.8.1	Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK)	693
24.8.2	Thrombozytenkonzentrat (TK)	693
24.8.3	Granulozytenkonzentrat	693
24.8.4	Vollbluttransfusionen	694
24.8.5	Austauschtransfusionen	694
24.8.6	Frischplasma	694
24.8.7	Komplikationen bei der Transfusion von Blut und Blutprodukten	694
24.9	Hämostaseologie	694
	U. NOWAK-GÖTTL	
24.10	Diagnose von Hämostasestörungen im Kindesalter	695
24.11	Thrombozytopenien	695
24.11.1	Hereditäre Thrombozytopenien	695
24.11.2	Erworbene Thrombozytopenien	698
24.12	Thrombozytopathien	700
24.13	Vasopathien	700
24.14	Koagulopathien	700
24.14.1	Hereditäre Koagulopathien	701
24.14.2	Erworbene Koagulopathien	704
24.15	Thrombophilie	705

1947 wurde in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift von Hörlein und Weber (Städtische Krankenanstalten Wuppertal-Elberfeld) 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 damals 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, allerdings kurz vor Ende des 2. Weltkrieges doch noch zum Volkssturm eingezogen worden. Dessen Sohn, von kräftiger körperlicher Konstitution, war Sportler, der viele Schwimmpreise holte.

In der Familie bestand die feste Überzeugung, daß es sich bei allen zyanotischen Mitgliedern um einen angeborenen Herzfehler handelt und zwar um einen Defekt der Vorhofscheidewand. 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. Ein Vorhofseptumdefekt oder ein anderer Herzfehler konnte ausgeschlossen werden, obwohl bei allen betroffenen Mitgliedern eine deutliche Zyanose, nach anamnestischen Angaben von frühester Kindheit an, vorhanden war.

Den Ärzten fiel auf, daß diese Zyanose einen leicht bräunlichen Ton hatte, der sich von dem der typischen Zyanose von herzkranken Patienten unterschied. Das Blut der Patienten zeigte eine bräunliche Verfärbung bei unauffälliger Farbe des Serums. Absorptionskurven für Hämoglobin (mit Hilfe des pharmakologischen Laboratoriums der Farbenfabriken Bayer durchgeführt) ergaben den Befund eines ungewöhnlichen Methämoglobins. Die Autoren konnten durch einfache Versuche zeigen, daß der Defekt dieses an Methämoglobin erinnernden Hämoglobins in den Globinketten zu lokalisieren war. Sie haben somit als erste ein anomales Hämoglobin beschrieben und gezeigt, daß ein Proteindeфекt (Globinkette) vorlag.

Dieses anomale Hämoglobin wurde später nach dem Herkunftsort dieser Familie Hämoglobin Oldenburg benannt und gehört zur Gruppe der M Hämoglobine.

Diese Begebenheit zeigt exemplarisch, wie aus einer klinischer Beobachtung und der konsequenten Suche nach deren Ursache Entdeckungen gemacht werden können, die, wie in diesem Fall, neue pathophysiologische Prinzipien hämatologischer Erkrankungen aufzeigen.

24.1 Entwicklung des hämatopoetischen Systems

J. RITTER

24.1.1 Ort der Blutzellbildung

Ab dem 7. Schwangerschaftsmonat ist das **Knochenmark** der Hauptort der Blutbildung – ab der 2. Lebenswoche der einzige Ort – und bleibt dies bis zum Tod (Abb. 24.1). Während zum Zeitpunkt der Geburt alle Knochen rotes, blutbildendes Knochenmark enthalten, findet sich blutbildendes Knochenmark bei Erwachsenen nur noch in den kurzen platten Knochen wie Schädel, Wirbel, Sternum, Becken sowie an den proximalen und distalen Enden der Röhrenknochen, während das übrige Knochenmark aus gelbem Fettmark besteht (Abb. 24.2).

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

24.1.2 Hämatopoetische Stammzellen

Im **Knochenmark** entstehen aus einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle (Abb. 24.3) die ver-

schiedenen determinierten Stammzellen der Erythropoese, Myelo-, Monopoese und der Megakaryopoese sowie der Lymphopoese (Progenitorzellen). Hämato-

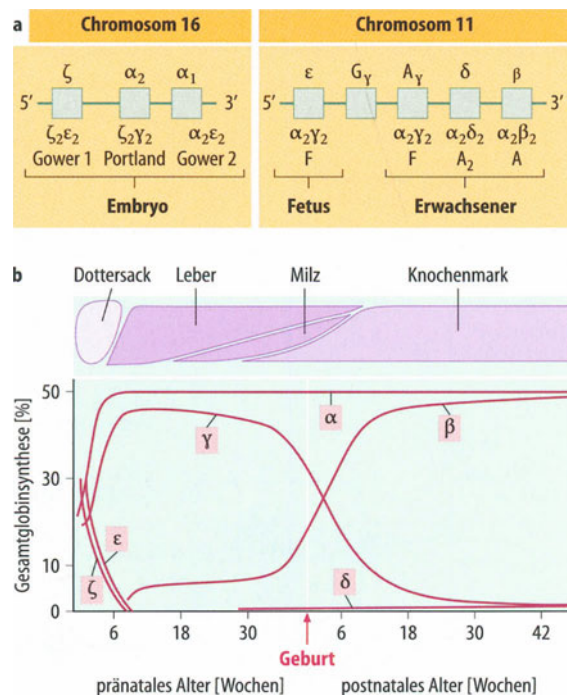


Abb. 24.1 a Globingene auf Chromosom 16 und Chromosom 11; b pränatale und postnatale Synthese der verschiedenen Globin-Ketten

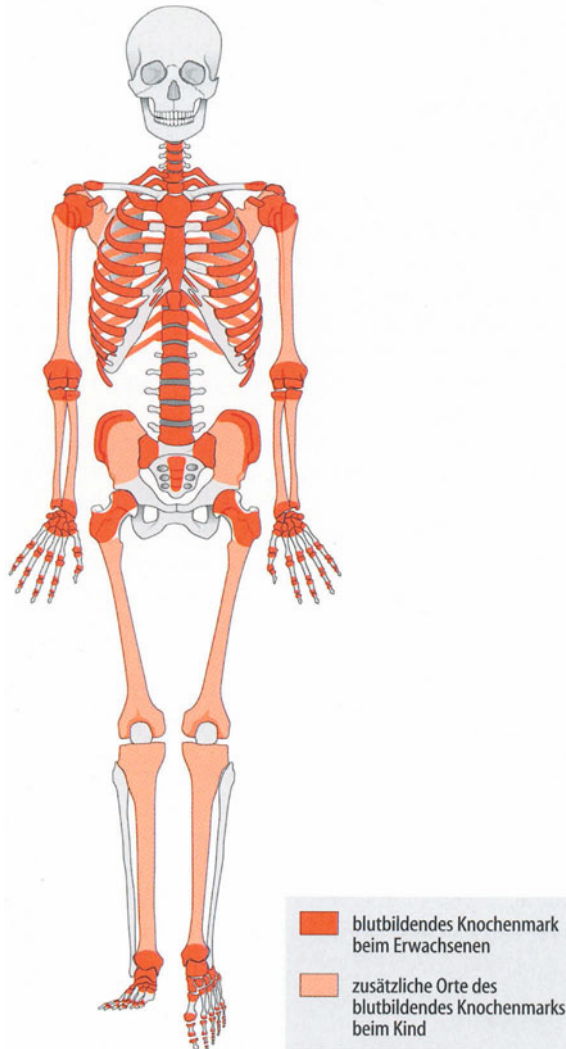


Abb. 24.2. Blutbildendes Knochenmark bei Kindern und Erwachsenen

poetische Stammzellen und Progenitorzellen können morphologisch nicht unterschieden werden – sie ähneln mittelgroßen lymphoiden Zellen mit sehr unreifen Kernen (hämatopoetische Blasten). Ihr Anteil im Knochenmark beträgt unter physiologischen Bedingungen weniger als 5%. Unter pathologischen Bedingungen, z.B. bei akuten Leukämien, finden sich neben den hämatopoetischen Blasten auch >30% leukämische Blasten. Hämatopoetische Blasten und leukämische Blasten können nur in seltenen Fällen, z.B. durch Vorhandensein von Auer-Stäbchen bei myeloischen Neoplasien, mit morphologischen Methoden unterschieden werden (s. Kap. 25.1).

Hämatopoetische Stammzellen und Progenitorzellen lassen sich jedoch mit Hilfe 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). Eine hämatopoetische Stammzelle ist unter physiologischen Bedingungen in der Lage nach 20 Zellteilungen >10⁶ 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 vorbehandelten Patienten ihren Weg ins Knochenmark, wo sie dann nach 10–20 Tagen ihre Funktion wieder aufnehmen.

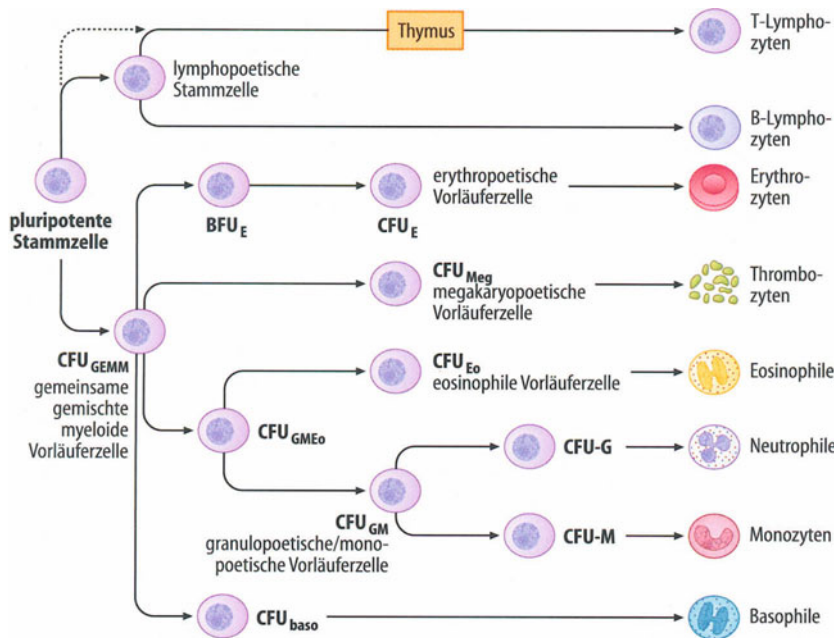


Abb. 24.3. Schematische Darstellung der pluripotenten Knochenmark-Stammzelle und ihrer Differenzierung in die Zellen des peripheren Blutes. *CFU* colony-forming unit; *E* erythroid; *BFU_E* burst-forming unit erythroid; *Eo* eosinophile; *GEMM* granulocyte, erythroid, monocyte, megacaryocyte; *GM* granulocyte, monocyte; *Meg* megacaryocyte

Tabelle 24.1. Wachstumsfaktoren der Hämatopoese

Wachstumsfaktor	Molekulargewicht	Lokalisation des Gens	Zielzellen
Erythropoetin	35	# 7q11	CFU-E; BFU-E
Stem-cell-Faktor	36	# 12	CFU-GEMM; BFU-E; CFU-GM; Mastzelle
GM-CSF	25	# 5q23	CFU-GEMM; CFU-GM; BFU-E; Monozyten
G-CSF	18–22	# 17q11.2-21	CFU-G; CFU-GEMM; neutrophile Granulozyten
M-CSF	45–70	# 5q33	CFU-M; Makrophagen

GM-CSF: „granulocyte-macrophage colony stimulating factor“

G-CSF: „granulocyte CSF“

M-CSF: „macrophage CSF“

CFU-GEMM: „colony forming unit granulocyte erythrocyte megacaryocyte“

BFU-E: „burst forming unit-erythrocyte“

24.1.3 Wachstumsfaktoren der Hämatopoese

Proliferation und Differenzierung der hämatopoetischen Stammzellen sowie der morphologisch unterscheidbaren Precursor-Zellen (Vorläuferzellen) werden von verschiedenen Wachstumsfaktoren der Hämatopoese gesteuert (☺Tabelle 24.1).

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.

Tabelle 24.2. Physiologische Globinketten

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

24.1.4 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 24.2 und ☺Abb. 24.1).

24.2 Benigne Erkrankungen des Knochenmarks

24.2.1 Untersuchungstechniken und Normalwerte

Knochenmarkaspiration ► Das Knochenmark kann direkt durch Aspiration mittels einer KM-Nadel, in der Regel aus dem hinteren oder vorderen Beckenkamm (Spina iliaca posterior oder anterior/Crista iliaca) sowie bei jungen Säuglingen aus der Tibia, jedoch bei Kindern und Jugendlichen *nie aus dem Sternum* sowie durch eine Knochenmarkstanzung mittels Yamshidi-Nadel untersucht werden (Abb. 24.4a, b, Tabelle 24.3).

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, Thrombozytopenie

Tabelle 24.3. 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 1:1.200 möglich	Architektur des Organs Knochenmark bleibt erhalten
Zeit bis zur Analyse	30 min	3–6 Tage (wegen Entkalkung)
Indikationen	Abklärung bestimmter Anämieformen; Abklärung von Neutrozytopenien, Thrombozytopenien, Panzytopenien	V.a. knochenmark-infiltrierende Erkrankung (Leukämien; Lymphome)
Spezielle Untersuchungsmöglichkeiten	zytochemische Spezialfärbungen, immunologische Untersuchungen am FACS-Gerät, Zytogenetik, DNS- und RNS-Analyse auf genetische Veränderungen, Analyse Ig-Gene und T-Zell Rezeptorgene, Knochenmarkzellkulturen	Immunhistologie; Extraktion von DNS und RNS für molekulargenetische Analysen

nien, Granulozytopenien und insbesondere Panzytopenien indiziert.

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

markstanzung erforderlich. Die Differenzierung und Auszählung der KM-Aspirate erfolgt am May-Grünwald/Giemsa (Pappenheim)-gefärbten KM-Ausstrich in der Nähe der Ausstrichfahne. Die Zellularität des gewonnenen KM-Aspirates läßt sich aus der Betrachtung der Markbröckel erkennen. KM-Aspirate ohne Markbröckel sind technisch mangelhaft und sollten nicht differenziert werden.

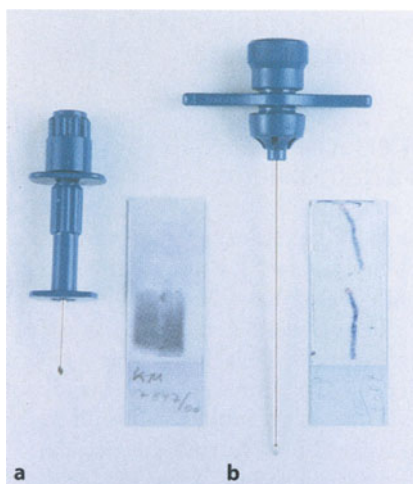


Abb. 24.4a, b. Zytologische und histologische Untersuchung des Knochenmarks. a Knochenmark-Aspirationsnadel und Knochenmark-Ausstrich mit Markbröckeln; b Knochenmark-Stanznadel nach Jamshidi und 2 histologische Schnitte mit Kompakta (rötlich) und Spongiosa mit blutbildendem Knochenmark (blau)

wichtig
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 Blutausstrich mitdifferenziert werden.

Normalwerte► Die relative Verteilung der Zellen im Knochenmark ist altersabhängig (☞Tabelle 24.4). 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 ei-

ner 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** (s. Kap. 24.3.1), bei denen keine erkennbare Grunderkrankung vorliegt und die häufig in eine myeloische Leukämie übergehen (ehemals: Präleukämie).

24.2.2 Erworbene Funktionsstörungen des Knochenmarks („bone marrow failure syndromes“)

Erworbene aplastische Anämie („aplastic anemia“)

Grundlagen

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

- ▶ Hb <10 g/dl
- ▶ Thrombozyten <50.000/μl
- ▶ Leukozyten <3.500/μl
- ▶ Neutrophile Granulozyten <1.500/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 in Frage. 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 Folge der peripheren Panzytopenie wie Blässe (Erythrozyten ↓), Infektionsneigung (neutrophile Granulozyten ↓) oder Blutungsneigung (Thrombozyten ↓). 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 in der Regel nicht erniedrigt.

Die **Anämie** ist hyporegeneratorisch (Retikulozyten ↓), normochrom und normo- bzw. makrozytär (MCV 95–110 fl). Die **KMP** ergibt ein zellarmes Mark mit starker Reduktion bzw. völligem Fehlen der Häma-

Tabelle 24.4. Relative Verteilung (in %) der Zellen von Knochenmarkspiraten bei Kindern verschiedener Altersgruppen

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

topoese. Zur sicheren Diagnose ist stets eine **Knochenmarkstanze** erforderlich, die eine starke Veränderung 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 Knochenmarkstroma finden sich nur noch lymphoide Zellen und Plasmazellen.

Der **Schweregrad** der Erkrankung wird an der Zahl der zirkulierenden neutrophilen Granulozyten gemessen:

- ▶ NSAA (nicht schwere aplastische Anämie), neutrophile Granulozyten 1.000–1.500/μl
- ▶ SAA (schwere aplastische Anämie), neutrophile Granulozyten 200–500/μl
- ▶ VSAA (sehr schwere aplastische Anämie), neutrophile Granulozyten <200/μl

Diese Graduierung korreliert gut mit der Gefahr für den Patienten, an einer schweren Infektion zu erkranken (s. Kap. 24.7).

Differentialdiagnose ▶ Differentialdiagnostisch müssen ausgeschlossen werden:

- ▶ genetisch bedingte aplastische Anämien (z.B. Fanconi-Anämie)
- ▶ akute Leukämien (KMP, KM-Stanze)
- ▶ KM-Infiltration durch eine maligne Erkrankung (z.B. Rhabdomyosarkom, Ewing-Tumor, malignes Lymphom)
- ▶ Hypersplenismus (s. Kap. 24.5)
- ▶ megaloblastäre Anämie (s. Kap. 24.3)
- ▶ Myelofibrose bzw. -sklerose (Knochenmarkstanze)
- ▶ paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Therapie

Eine allogene Knochenmarkstransplantation von einem HLA-identischen Geschwister (s. Kap. 25.3) führt zu ei-

nem 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 Agranulozytose bedingten lebensbedrohlichen bakteriellen oder Pilzinfektionen und von thrombozytopenischen Blutungen (s. Kap. 24.6 und 24.7).

24.2.3 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 24.5). Bis auf die Fanconi-Anämie handelt es sich um sehr

Tabelle 24.5. Klassifikation der Funktionsstörungen des Knochenmarkes („bone marrow failure syndromes“)

Erkrankungen aller Zelllinien (Erythrozytopoese, Granulozytopoese; Thrombozytopoese)		Erkrankungen, die nur 1 Zelllinie betreffen		
		Erythrozytopoese	Granulozytopoese	Thrombozytopoese
Erworbene Erkrankungen	erworbene aplastische Anämie	TEC medikamentös bzw. toxisch bedingt	medikamentös bzw. toxisch bedingt	medikamentös bzw. toxisch bedingte Thrombozytopenie
Hereditäre Erkrankungen	Fanconi-Anämie; Shwachman-Diamond-Syndrom; Dyskeratosis congenita; retikuläre Dysgenese	DBA; CDA's	Kostmann-Syndrom	Amegakaryozytäre Thrombozytopenie, TAR

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, für die eine verminderte Reparaturfähigkeit beschädigter DNA verantwortlich ist. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten treten zusätzliche Merkmale wie Kleinwuchs, Veränderungen des Hautpigmentes, Skelettanomalien der oberen Extremität sowie Nierenfehlbildungen auf. Die Zeichen der Panmyelopathie, in der Regel 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. Erst mit Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich im Knochenmark das Vollbild der Panmyelopathie (aplastische Anämie).

Diagnose ▶ Die Diagnose der Fanconi-Anämie wird derzeit durch eine Testung der Chromosomenbrüchigkeit unter Zugabe von Diepoxybutan (DEB) im Vergleich zu gesunden Kontrollen gestellt.

Therapie ▶ Die einzige *kurative Therapie* besteht in einer *KMT von einem HLA-identischen Geschwisterkind*. Wegen des DNS-Reparaturdefektes muß die vor der KMT gegebene Radio-/Chemotherapie (Konditionierungstherapie, s. Kap. 25.3) mit deutlich reduzierten Dosen durchgeführt werden. Da derzeit eine alternative KMT, wie die nicht verwandte Transplantation oder die haploidentische Transplantation durch Vater oder Mutter, von Patienten mit FA mit einer stark erhöhten TRM von >50% behaftet ist, werden diese KMT-Formen 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 20jähriger Beobachtungszeit entwickelten 20% der im internationalen Fanconi-Anämie-Register gemeldeten Patienten eine myeloische Neoplasie. Auch die Inzidenz von Lebertumoren, die teilweise durch die Therapie mit Androgenen bedingt sein dürfte, und anderer maligner Erkrankungen 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 Knochenmarktransplantation. Sie hängt somit vom Schweregrad der Panmyelopathie sowie von der Transformation in eine myeloische Neoplasie ab.

Shwachman-Diamond-Syndrom (SD)

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 dieser Granulozyten, so daß Patienten mit SD eine deutlich erhöhte Inzidenz von schweren, z.T. lebensbedrohlichen Infektionen aufweisen. Auch beim SD ist die allogene KMT die einzige kurative Therapie. Der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF führt zu einer Erhöhung der Neutrophilenzahlen und zu einer Verbesserung ihrer Funktion.

Dyskeratosis congenita (DC)

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
- ▶ dystrophische Fingernägel
- ▶ Leukoplakie der Schleimhäute

Die aplastische Anämie entwickelt sich in der Regel erst in der 2. Lebensdekade. In verschiedenen Familien wurden unterschiedliche Erbgänge gefunden:

- ▶ X-chromosomal-rezessiv

- ▶ autosomal-rezessiv
- ▶ autosomal-dominant

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

24.2.4 Isolierte Störungen der Erythrozytose

Diamond-Blackfan-Anämie (DBA)

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 bestehen häufig weitere Veränderungen wie auffällige Fazies, Daumenanomalien (3-phalangealer Daumen) sowie Kleinwuchs.

Die kongenitale chronische Erythroblastopenie vom Typ Diamond-Blackfan 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 potentielle Kandidaten für eine Knochenmarktransplantation von einem HLA-identischen Geschwisterkind.

Prognose ▶ Wie bei allen Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle besteht auch bei Patienten mit DBA 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 findet sich im peripheren Blut eine schwere normochrome, normozytäre Anämie sowie ein Fehlen der Retikulozyten. Im Knochenmark findet sich ein völliges Fehlen der Erythropoese.

cave
Die betroffenen Kinder sind wegen der langsamen Entwicklung der Anämie in der Regel auch bei sehr niedrigen Hämoglobinwerten von 4 g/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 in der Regel keine Therapie erforderlich. Nur bei schwerer Anämie (Hb <4 g/dl) mit klinischen Symptomen kann eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat erforderlich werden. Rezidive sind bei der akuten Erythroblastopenie bislang nicht beschrieben worden.

Aplastische Krisen bei Patienten mit hämolytischer Anämie

Pathogenese ▶ Bei Kindern mit hämolytischen Anämien mit deutlich verkürzter Erythrozytenüberlebensdauer kann 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 Anämien, wie der **homozygoten Sichelzellanämie** (s. Kap. 24.4.5) beschrieben. Als auslösendes infektiöses Agens wurde das humane **Parvovirus (HPV) 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 (CDA)

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 ist durch einen positiven Säure-Serum-(HAM-)Test gekennzeichnet („hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum-test; HEMPAS“).

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 Chelattherapie.

24.2.5 Isolierte Störungen der Myelomonopoese

Schwere kongenitale Neutrozytopenie (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 mit Bakterien, die Haut und Schleimhäute besiedeln, sowie mit Pilzen (Candida, Aspergillus).

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

Pathogenese► Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist nicht bekannt; diskutiert wird eine Störung der Signaltransduktion des G-CSF-Rezeptors myeloischer Progenitorzellen.

Therapie, Prognose► Während bis vor wenigen Jahren alle betroffenen Kinder innerhalb der ersten Lebens-

monate an schweren Infektionen verstarben, hat sich in jüngster Zeit die Prognose dieser Erkrankung durch den Einsatz von G-CSF in supraphysiologischen Dosen bis zu $120 \mu\text{g/kg/Tag}$ gewandelt. Bei 90% der entsprechend behandelten Kinder kommt es zu einem Anstieg der Neutrophilen auf über $1.000/\mu\text{l}$ 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 Bone-marrow-failure-Syndromen besteht.

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

wichtig

Zyklische Neutrozytopenie

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

Pathogenese► Die genaue Ursache ist nicht bekannt, diskutiert wird ein Defekt der myeloischen Progenitorzellen oder ein Defekt der Regulation der Hämatopoese. Familienstudien zeigen eine genetische Ursache – wahrscheinlich autosomal-dominant vererblich – bei einem Drittel der betroffenen Patienten.

Während der Phasen der schweren Neutrozytopenie sind die Patienten durch schwere Infektionen gefährdet.

wichtig

Diagnose► Die Knochenmarkpunktion zeigt während der Phase der Neutrozytopenie eine Verminderung der Granulozytopoese mit einem Differenzierungsstopp auf der Ebene der Myelozyten.

Therapie► Die Therapie der Wahl besteht in der Gabe von G-CSF. Bei Patienten, die während der Phasen der schweren Neutrozytopenien an lebensbedrohlichen Infektionen erkranken, ist eine Langzeittherapie wie beim Kostmann-Syndrom zu erwägen. Weitere, erworbene Neutrozytopenien werden in Kap. 24.5 behandelt.

24.2.6 Isolierte Störungen der Thrombozytopenie

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 $<10.000/\mu\text{l}$ 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 Zellularität 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 („bone marrow failure syndromes“), 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 Knochenmarktransplantation**. Ob der in Kürze verfügbare Thrombozytenwachstumsfaktor Thrombopoetin (TPO), ggf. in Kombination mit anderen Wachstumsfaktoren der Hämatopoese, eine therapeutische Alternative darstellt, bleibt abzuwarten.

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 $<20.000/\mu\text{l}$ sowie oft eine Hyperleukozytose $>100.000/\mu\text{l}$ 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 Thrombopoetin-Rezeptors angenommen.

Therapie► Die Therapie besteht in Thrombozytensubstitution 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.

24.3 Maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems (myeloische Neoplasien)

24.3.1 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

Grundlagen

Myelodysplastische Syndrome (ehemals Präleukämien) sind klonale Erkrankungen der hämatopoetischen Stammzelle oder der myeloischen Progenitorzelle, die mit einer ineffektiven Hämatopoese einhergehen. Die myelodysplastischen Syndrome werden zusammen mit den akuten myeloischen Leukämien zu den myeloischen Neoplasien gezählt.

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

Man kann **primäre MDS** ohne hämatologische Vorerkrankungen von **sekundären MDS** 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); (☞ Tabelle 24.6). 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. Die Ab-

Tabelle 24.6. 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
Chronische myelomonozytäre Leukämie (syn. juvenile myelomonozytäre Leukämie; juvenile CML)	Monozyten >1.000/μl		Blasten <20%
Akute myeloische Leukämien	Blasten >30%	oder	Blasten >30%
Aplastische Anämie	Panzytopenie		Blasten <5%

Abgrenzung zur Panmyelopathie (aplastischer Anämie) kann ebenfalls schwer sein, wobei das Vorliegen zytogenetischer Aberrationen für das Vorliegen eines MDS spricht.

Diagnose

Die Diagnose eines MDS bei Kindern und Jugendlichen ist schwierig und stellt selbst erfahrene Hämatologen häufig vor Probleme. Zur Diagnostik ist ein Blutbild, eine Knochenmarkaspiration, eine Knochenmarkstanze sowie weitere zellbiologische Untersuchungen, wie Zytogenetik 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. Charakteristisch ist die Diskrepanz zwischen einem normo- bis hyperzellulären Knochenmark und einer Verminderung peripherer Blutzellen. Als Ursache dieser *ineffektiven Hämatopoese* wird eine erhöhte Apoptoserate (programmierter Zelltod) 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 Knochenmarktransplantation empfohlen, während bei fortgeschrittenen Stadien des MDS mit Blastenanteilen >20% zunächst eine Chemotherapie wie bei AML mit anschließender allogener Knochenmarktransplantation durchgeführt wird.

Prognose

Die Prognose von myelodysplastischen Syndromen bei Kindern und Jugendlichen hängt vom *Subtyp* ab. 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 chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) (Synonym: juvenile myelomonozytäre Leukämie) ungünstiger, als die Prognose der akuten myeloischen Leukämien.

24.3.2 Myeloproliferative Syndrome (MPS)

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

Adulte Form der chronischen myeloischen Leukämie (CML)


Pathogenese ► Patienten mit adulter CML fallen in der Regel durch eine deutlich erhöhte Leukozytenzahl im Blut mit pathologischer Linksverschiebung sowie eine ausgeprägte Splenomegalie auf. Erythrozyten und

Thrombozyten sind in der Regel 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.

Therapie, Prognose ▶ 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 Knochenmarktransplantation, die nach Möglichkeit innerhalb des 1.–2. Jahres nach Diagnosestellung, also vor Auftreten des Blastenschubes durchgeführt werden sollte.

Akute myeloische Leukämie (AML)


Die malignen Erkrankungen des hämatopoetischen und des Immunsystems bei Kindern und Jugendlichen sind in  Tabelle 24.7 zusammengestellt. Die akuten (unreifezelligen) Leukämien werden in Kap. 25, die malignen Lymphome in Kap. 25.2, behandelt.

24.4 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.

24.4.1 Definitionen und Normalwerte

Definition ▶ Eine Anämie liegt vor, wenn Erythrozyten und/oder Hämoglobin und/oder Hämatokrit 2 Standardabweichungen unterhalb des altersspezifischen Mittelwertes liegen ( Tabelle 24.8). Entsprechend einer funktionellen Definition kann die Anämie auch als Absinken des Hb-Wertes unter den Wert, der für die O₂-Versorgung des Gewebes erforderlich ist, definiert werden.

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 (Hb in g/dl · 100 / Erythrozyten · 10⁶/μl; Normalwert: 28–32 pg)
- ▶ **MCV** = mittleres korpuskuläres Volumen, d.h. Volumen des einzelnen Erythrozyten (Hkt (%) · 10 / Erythrozyten · 10⁶/μl; Normalwert 80–95 fl)
- ▶ **MCHC** = mittlere korpuskuläre Hb-Konzentration; d.h. Hämoglobin-Konzentration bezogen auf das Volumen der Erythrozyten (Hb in g/dl · 100; 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. a-

Tabelle 24.7. Maligne Erkrankungen des Hämatopoese- und des Immunsystems bei Kindern und Jugendlichen

Blasten im Knochenmark	Erkrankungen des hämatopoetischen Systems	Erkrankungen des Immunsystems
>30%	akute (= unreifezellige) myeloische Leukämien	akute (= unreifezellige) lymphoblastische Leukämien
20–30%	myelodysplastische Syndrome vom Typ RAEB-t	Non-Hodgkin-Lymphome mit beginnender leukämischer Transformation
5–20%	MDS vom Typ RAEB; JML	
<5%	MDS vom Typ RA; RARS myeloproliferative Syndrome in chronischer Phase [chronische (= reifezellige) myeloische Leukämie; essentielle Thrombozytose; Polycythämia vera; Osteomyelosklerose]	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Non-Hodgkin-Lymphom ohne signifikante leukämische Transformation ▶ Morbus Hodgkin ohne Knochenmarkbefall ▶ Großzelliges anaplastisches Lymphom ohne signifikanten Knochenmarkbefall

Tabelle 24.8. Altersabhängige Werte des roten Blutbildes 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
½-2 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

regenerativ), einer normalen, oder einer vermehrten (hyperregenerativ) Erythrozytenproduktion einhergeht. Normalwerte bei normalem Hb: 1% bzw. 10‰).

Blutausstrich Die *mikroskopische Beurteilung* der Erythrozyten im Ausstrichpräparat kann für die Diagnostik richtungsweisende, charakteristische Veränderungen von Form, Größe und Inhalt der Erythrozyten zeigen (Abb. 24.5).

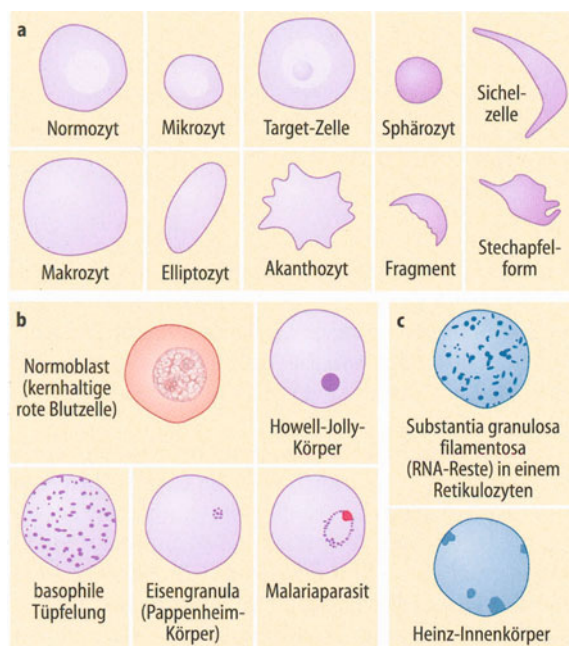


Abb. 24.5 a Schematische Darstellung von Erythrozyten und häufig im Blutbild vorkommenden morphologischen Veränderungen der Form (Anisozytose); der Gestalt (Poikilozytose) und des Hämoglobingehalts (Polychromasie); b Erythrozyteneinschlüsse, die unter pathologischen Bedingungen im peripheren Blut auftreten können. c Retikulozyten (RNA) und Heinzkörperchen

24.4.2 Klassifikation der Anämien

Die Einteilung der Anämien kann nach morphologischen Kriterien heute meist nach der Zellgröße (MCV) in mikrozytäre, makrozytäre und normozytäre Anämien (Tabelle 24.9) erfolgen. Die Einteilung nach der *Ätiologie* bzw. *Pathophysiologie* der Anämie ist in Tabelle 24.10 wiedergegeben. In Folge werden die verschiedenen Erkrankungen, die mit einer Anämie einhergehen, entsprechend dieser Einteilung behandelt.

24.4.3 Störungen der Erythrozytenbildung

Eisenmangelanämie

Eisenmangel ist die häufigste Ursache der Anämie. Die möglichen Ursachen des Eisenmangels sind in Tabelle 24.11 zusammengestellt.

Tabelle 24.9. Einteilung der Anämien nach dem Erythrozytenvolumen (MCV) und dem zellulären Hämoglobingehalt (MCH)

<p>Mikrozytäre Anämien <i>Charakteristikum:</i> MCV immer erniedrigt, MCH oft erniedrigt</p>	<p>Eisenmangelanämie Thalassämiesyndrome sideroblastische Anämien chronische Infektanämien chronische Bleivergiftung Morbus Gaucher einige kongenitale hämolytische Anämien nicht klassifizierbare Formen</p>
<p>Makrozytäre Anämien <i>Charakteristikum:</i> MCV immer erhöht, MCH nicht immer erhöht</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ mit megaloblastären Veränderungen im Knochenmark ▶ ohne megaloblastäre Veränderungen im Knochenmark 	<p>Vitamin-B₁₂-Mangel Folsäuremangel hereditäre Orotazidurie (MCH erniedrigt) Thiamin-sensible Anämien aplastische Anämien Diamond-Blackfan-Anämie dyserythropoetische Anämien einige hämolytische Anämien mit starker Retikulozytose Lebererkrankungen Hypothyreose</p>
<p>Normozytäre Anämien <i>Charakteristikum:</i> MCV in der Regel normal, MCH immer normal</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ hämolytische Anämien ▶ akuter Blutverlust ▶ Bildungsstörungen bei Markverdrängung ▶ Bildungsstörung bei chronischer Nierenerkrankung ▶ Verteilungsstörungen 	<p>kongenitale Anämien</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Membrandefekt ▶ Enzymdefekte ▶ anomale Hämoglobine <p>erworbene Formen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ immunhämolytische Anämien ▶ mikroangiopathische hämolytische Anämien <p>maligne, das Knochenmark infiltrierende Erkrankungen</p> <p>Poolen bzw. Sequestration in Organen</p>

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).

Pathogenese ▶ 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, Hypochromasie, gelegentlich Targetzellen sowie eine Poikilozytose. Die Retikulozyten sind im Verhältnis zum Ausmaß der Anämie niedrig, während die Thrombozyten gelegent-

lich deutlich erhöht sein können (>500.000/μl). Eisen im Serum ist zu Beginn der Krankheit noch niedrig normal, während das eisenbindende Protein Transferin deutlich erhöht und die Transferrinsättigung (TS) somit deutlich erniedrigt (<10%) ist.

Diagnose ▶ *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, malignen Erkrankungen wie Neuroblastom und bei Leberzellschädigung vorkommt. 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.

Therapie► Die Therapie richtet sich zunächst gegen die Grunderkrankung. Zusätzlich wird oral zwertiges Eisen gegeben, bis der Hämoglobinwert im Normbereich ist und die Eisenspeicher wieder aufgefüllt sind. Hierzu bedarf es in der Regel einer 4- bis 6monatigen Eisentherapie.

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

- mangelhafte Compliance
- Fortbestehen der Grundkrankheit, wie z.B. okkulte Blutung; Resorptionstörung
- 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)

Sideroachrestische (engl. sideroblastische) Anämien

Die sideroachrestische Anämie ist eine therapieresistente Form, die durch hypochrome Zellen im Blut und vermehrten Eisengehalt im Knochenmark (Berliner-Blau-Färbung) gekennzeichnet ist. Typisch ist das Vorliegen zahlreicher **Ringsideroblasten** im Knochenmark; 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

Tabelle 24.10. Einteilung der Anämien nach Ätiologie und Pathophysiologie

Störungen der Zellproliferation, Mißverhältnis zwischen Neubildung und Bedarf	
► Funktionsstörungen des Knochenmarkes (bone-marrow-failure-syndromes)	aplastische Anämien, hereditär oder erworben poor-red-cell-aplasia (Diamond-Blackfan-Syndrom) maligne, das Knochenmark infiltrierende Erkrankungen
► Störungen der Erythropoetinbildung	Chronische Niereninsuffizienz
Störung der Erythrozytenreifung bzw. der Hämoglobinproduktion	
► Störungen der Hb-Produktion	Eisenmangelanämie Thalassämien sideroachrestische Anämien
► Störungen der Kernreifung	Vitamin-B ₁₂ -Mangel Folsäuremangel Orotazidurie
Verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten und/oder ihrer Vorstufen (hämolytische Anämien)	
► hereditäre hämolytische Anämien	Membrandefekte (z.B. Kugelzellanämie) Enzymdefekte Hämoglobindefekte (außer Thalassämien)
► erworbene hämolytische Anämien	autoimmunhämolytische Anämien mechanische Schädigung der Erythrozyten paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
► ineffektive Erythrozytopoese	kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA) myelodysplastische Syndrome (MDS)
Verlustanämien, Verteilungsstörungen	
► akute und chronische Blutungen	
► Blutverdünnung (iatrogen)	
► Sequestration (z.B. in der Milz)	

Tabelle 24.11. Ursachen des Eisenmangels und der Eisenmangelanämie

Verminderte Aufnahme	alimentär (z. Lebenshalbjahr) Malabsorption bei Zöliakie, chronische Enteritis
Erhöhter Bedarf	Neugeborene nach Blutverlust <ul style="list-style-type: none"> ▶ Placenta praevia ▶ fetofetale bzw. fetomaternale Transfusion ▶ häufige Blutentnahmen im Rahmen der Neugeborenenintensivtherapie ▶ Melaena neonatorum Frühgeborene <ul style="list-style-type: none"> ▶ sekundäre Polyglobulie (zyanotische Herzfehler)
Gestörte Verwertung von Eisen	chronische Infektionen
Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt	Epistaxis Ösophagitis Hiatushernie Gastritis (Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika) Meckelsches Divertikel Colitis ulcerosa, Morbus Crohn

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. 24.1 u. Kap. 4.8).

wichtig

Bei Patienten mit homozygoter β -Thalassämie kommt es zu einer so ausgeprägten Anämie, 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 24.12 gibt eine Übersicht über die häufigsten Thalassämieformen (s. auch Kap. 4.8).

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

Klinik▶ Heterozygote Formen (Thalassaemia minor) zeigen keine oder allenfalls eine milde mikrozytäre, hypochrome Anämie, die sich durch einen leicht erhöhten Serumeisenwert einfach von der Eisenmangelanämie abgrenzen läßt. Allerdings besteht häufig eine Kombination von *Thalassaemia minor* und Eisenmangelanämie.

Bei der homozygoten *Thalassaemia major* entwickelt sich bereits im Säuglingsalter eine schwere, transfusionsbedürftige Anämie. Kompensatorisch kommt es zu einer Ausweitung des Markraumes 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.

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, so daß 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 (α_2, β_2), HbA₂ (α_2, δ_2) und HbF (α_2, γ_2). Die im Überschuß vor-

handenen 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 dem **Eisenchelatbildner** Desferal subkutan als Dauertherapie erforderlich. Diese Desferaltherapie kann jedoch zu Störungen des Gehörs, der Augen und zu einer Wachstumsverminderung führen. Daher wird heute in zunehmenden Maße beim Vorhandensein eines potentiellen HLA-identischen Familienmitgliedes eine Knochenmarktransplantation durchgeführt.

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

Megaloblastäre und andere makrozytäre Anämien

Megaloblastäre Anämien zeigen charakteristische Veränderung der Erythroblasten im Knochenmark. Auffällig ist insbesondere eine Dissoziation von Kern- und Plasmareifung. Ursache dieser asynchronen Kernrei-

Tabelle 24.12. Die häufigsten Thalassämieformen

	Klinik	Verteilung der Hämoglobine			
		Hb A ₁	Hb A ₂	Hb F	andere
Normal	keine	90–98	2–3	2–3	
α-Thalassämie					
α-Thalassaemia minima^a [- α / α]	keine	90–98	2–3	2–3	
α-Thalassaemia minor [- α /- α] oder [--/ α]	keine Anämie, Mikrocytose, Hypochromie	90–98	2–3	2–3	
Hämoglobin H-Krankheit [--/- α]	Anämie, Heinz'sche Innenkörper, mittelschwerer Verlauf	60–70	2–5	2–5	Hb H (β_4) 30–40%
Homozygot^b [--/--]	Totgeburt (Hydropsfetalis)	–	–	–	Hb H (β_4), 80% Hb Barts (γ_4) 20%
β-Thalassämie					
Homozygot					
[β thal ^o / β thal ^o]	schwere Anämie Dauertransfusionsregime	0	2–5	95	
oder [β thal ⁺ / β thal ⁺]	wie oben, etwas geringere Transfusionsbedürftigkeit	sehr niedrig	2–5	20–80	
Heterozygot [β / β thal ^o] bzw. [β / β thal ⁺]					
	keine Anämie, Mikrocytose, Hypochromie	90–95	5–7	2–10	

^a silent carrier

^b Hämoglobin Barts - Hydrops-fetalis-Syndrom

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

24.4.4 Hämolytische Anämien

Pathogenese► Anämien, die aufgrund eines beschleunigten Abbaus der Erythrozyten entstehen, werden als hämolytische Anämie bezeichnet. Wegen der reaktiv vermehrten Erythropoese durch Hyperplasie und anatomischer Ausdehnung des hämatopoetischen Knochenmarks kann der Erythrozytenabbau auf ein Vielfa-

ches 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 Thalassaemia 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 3 Gruppen unterteilt werden:

- Merkmale des gesteigerten *Erythrozytenabbaus* (Erhöhung von indirektem Bilirubin im Serum, Erhöhung von Urobilinogen im Urin, Erhöhung von Sterkobilinogen im Stuhl, Verbrauch von freiem Haptoglobin im Serum)
- Merkmale der *Erythrozytenschädigung* (Mikrosphärozyten, Elliptozyten, Fragmentozyten, verminderte osmotische Resistenz, Autohämolyse, verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten)
- Merkmale der *gesteigerten Erythrozytopoese* (Retikulozytose im Blut – nur bei effektiver Erythrozytopoese; Hyperplasie der erythropoetischen Vorläuferzellen im Knochenmark mit einem Verhältnis von Erythropoese:Myelopoese von 1 oder darüber)

Hereditäre Sphärozytose (Kugelzellanämie)

Diese autosomal-dominant vererbte Anämieform beruht auf einem Erythrozytenmembrandefekt aufgrund einer Verminderung von Spektrin. Dadurch nehmen die Erythrozyten Kugelgestalt an und sind so schwerer verformbar. Sie werden daher 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 Pigmentgalensteine.

Diagnose► Neben den oben beschriebenen Zeichen der Hämolyse finden sich im peripheren Blutausschlag Kugelzellen, die jedoch nicht spezifisch für die Erkran-

kung sind. Die osmotische Resistenz der Erythrozyten im frischen Blut ist erniedrigt; dies wird nach 24stündiger 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 Splenektomie durchgeführt. Da besonders bei jungen Kindern nach Splenektomie ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (Overwhelming-Postsplenektomie-Infektion = OPSI), ist die Indikation zur Splenektomie zurückhaltend zu stellen und sollte nach Möglichkeit erst nach dem 6. Lebensjahr durchgeführt werden.

Differentialdiagnose► 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 ist der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G6PD)-Mangel sowie der Phosphoglyzeratkinase-Mangel 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 jenseits des 6. Lebensjahres zu diskutieren.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel► 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 Infek-

tion, 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 Rhesussystems 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 3–5 mg/kg 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 als 6 Monate anhält, ist eine Therapie mit Zytostatika/Immunsuppressiva, z.B. Azathioprin, Cyclophosphamid, oder Ciclosporin A, bei Kindern über 6 Jahren, eine Splenektomie mit den erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen (Kap. 24.6.7) 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 (s. 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 Aortenimplantaten geschädigt werden. Bei verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen wie:

- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS); (s. Kap. 27.5.3)
- thrombozytopenisch-thrombotische Purpura Moschowitz
- maligne Hyperthermie

- ▶ Präeklampsie
- ▶ Meningokokkensepsis mit disseminierter intravasaler Gerinnung

kann es zu einer angiopathischen/mikroangiopathischen Hämolyse kommen. Im Blutausstrich 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 Medikamenten-Antigen 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 Erythrozytopoese

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 Zellerstörung (Hämophagozytose durch Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems; Karyorrhexis; Apoptose) bei gleichzeitig bestehender Anämie mit Retikulozytenwerten, die deutlich zu niedrig für das Ausmaß der Anämie sind.

Besonders deutlich findet sich eine solche ineffektive Erythrozytopoese bei:

- ▶ kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDA)
- ▶ myelodysplastischen Syndromen (MDS)
- ▶ Thalassaemia major
- ▶ Hämoglobinopathien
- ▶ megaloblastäre Anämien

24.4.5 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 Hämoglobinenerkrankungen, wie die Sichelzell-HbC-Erkrankung und die Sichelzell- β -Thalassaemie. 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 Sauerstoffentzug 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 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 Blutaustauschtransfusion zur Senkung des HbS-Gehalts auf unter 30% in Frage. Wegen der **funktionellen Asplenie** kann es bei Patienten mit Sichelzellanämien auch zu foudroyanten Postsplenektomieinfektionen, insbesondere durch Pneumokokken, Haemophilus influenzae und Salmonellen kommen. Eine Impfung gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae, Typ b sollte daher bei allen Patienten mit Sichelzellanämie durchgeführt werden. Bei jüngeren Kindern ist eine prophylaktische Penicillingabe indiziert.

Neuere Therapiestrategien zeigen, daß ein hoher Gehalt von HbF im Erythrozyten die Aggregation von HbS vermindert. Auf dieser Beobachtung fußen thera-

peutische Ansätze zur Steigerung der HbF-Synthese durch Zytostatika (Hydroxyurea). Bei Patienten mit häufigen und schweren Komplikationen ist bei Vorhandensein eines potentiellen Familienspenders auch eine Knochenmarktransplantation zu erwägen.

Andere Hämoglobinopathien

Neben HbS gibt es eine Vielzahl anderer Hämoglobindefekte, 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.

24.4.6 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 (s. Kap. 24.8) 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.

Differentialdiagnose ▶ 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.

24.5 Erkrankungen der Granulozyten und der Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems

Grundlagen

Granulozyten und die Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems entwickeln sich aus einer einheitlichen **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). Diese hämatopoetischen **Wachstumsfaktoren** haben bereits Eingang in die Therapie verschiedener hämatologischer Erkrankungen gefunden, wie insbesondere **G-CSF** bei:

- ▶ Therapie der schweren Neutrozytopenie 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 Anämie
- ▶ schwere kongenitale Neutrozytopenie (Kostmann-Syndrom)
- ▶ sonstige schwere Neutrozytopenien (zyklische Neutrozytopenie, medikamentös induzierte Neutrozytopenie)
- ▶ 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 zukommt.

24.5.1 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
- ▶ Stoffwechsellentgleisungen, 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)

Vermehrung der neutrophilen Granulozyten gehen 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 mit Hilfe 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 $>50 \cdot 10^9/l$ bezeichnet, wie sie bei reaktiven Leuko-

zytosen mit pathologischer Linksverschiebung, aber auch als Lymphozytosen (z.B. Pertussis) vorkommen können.

Reaktive Leukozytopenien► 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 Neutrozytopenien 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. Schmerzhaft 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 mit Hilfe einer Untersuchung des Knochenmarkspirates 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.

Differentialdiagnose► 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. 24.7 beschrieben.

wichtig
Die einfach zu berechnende absolute Neutrophilenzahl im Blut ist hochsignifikant mit der Gefährdung für bakterielle und mykotische Infektionen negativ korreliert. Eine febrile Neutrozytopenie ist ein infektiologischer Notfall und zwingt zur sofortigen breiten, antibakteriellen und antimykotischen Therapie.

Krankheitsbilder► Die schwere kongenitale Neutrozytopenie (Kostmann-Syndrom) und die zyklische Neutrozytopenie wurden im Kapitel Knochenmarkerkrankungen behandelt.

Eine **Autoimmun-Neutrozytopenie** liegt vor, wenn Auto-Antikörper gegen Granulozyten nachgewiesen

werden können. Die Ätiologie der pathologischen Auto-Antikörperbildung ist nicht bekannt. In der Regel sistiert die Auto-Antikörperbildung nach 2–4-jähriger Krankheitsdauer.

24.5.2 Eosinophile Granulozyten

Eosinophilie ► Eine *Vermehrung* von *eosinophilen Granulozyten* (Eosinophile $>450/\mu\text{l}$) findet sich bei *Parasitosen*, z.B. bei *Toxocara canis* und *cati*, bei weiteren Wurmerkrankungen sowie bei allergischen Erkrankungen und entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colititis ulcerosa). Auch einige primäre und sekundäre Immundefektzustände wie das Hyper-IgE (Hiob-Syndrom) und die kongenitale HIV-Infektion gehen mit einer Eosinophilie einher. Das *Hypereosinophilie-Syndrom* ist durch eine Blut- und Knochenmark-eosinophilie sowie eosinophilen Infiltraten in verschiedenen Organen (Herz, Lunge, Leber, ZNS) gekennzeichnet. 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 fieberhaften 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.

24.5.3 Monozyten

Die Blutmonozyten gehören dem Monozyten-Makrophagen-System und damit dem retikuloendothelialen (histiozytären) System an. 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).

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 $>1.000/\mu\text{l}$ findet sich als wichtiges diagnostisches Merkmal bei der juvenilen myelo-monozytären Leukämie (JMML, ehemals CMML; ehemals juvenile CML), einer myeloischen Neoplasie, die zu den myelodysplastischen Syndromen gerechnet wird.

wichtig
Beim Vorliegen 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 (AML) 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 lebensbedrohlich verlaufenden Krankheitsbildes kommt ein *infektionsassoziiertes hämophagozytisches Syndrom (IAHS)* sowie die genetisch bedingte *familiäre hämophagozytierende Lymphohistiozytose* (Morbus Farquhar) in Betracht. Diese Erkrankungen werden derzeit unter der Bezeichnung Histiozytosen Typ II in Abgrenzung zu den Langerhans-Zell-Histiozytosen (= Histiozytosen Typ I) zusammengefaßt.

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

24.5.4 Histiozytosen

Als Histiozytosen werden Erkrankungen des Monozyten-Makrophagen-Systems bezeichnet. Den verschiedenen Krankheitsbildern gemeinsam ist eine Infiltration bzw. Akkumulation von Monozyten/Makrophagen in verschiedenen Organen. Neben reaktiven Histiozytosen mit bekannter Genese können entsprechend der Einteilung der Histiocyte Society 3 Erkrankungsgruppen unterschieden werden (☞ Tabelle 24.13).

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

Tabelle 24.13. Histiozytosen bei Kindern und Jugendlichen

Reaktive Histiozytosen	
▶ infektiös bedingt	Bakterien, Pilze, Viren, Protozoen
▶ chemisch bedingt	Berylliosen, Asbestosen
Histiozytische Syndrome unbekannter Ätiologie	
▶ Klasse-I: Erkrankungen der dendritischen (antigenpräsentierenden) Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems	Langerhans-Zell-Histiozytose (= Histiocytosis X) <ul style="list-style-type: none"> ▶ eosinophiles Granulom ▶ Morbus Hand-Schüller-Christian ▶ Morbus Abt-Letterer-Siwe
▶ Klasse-II: Erkrankungen der phagozytierenden (antigenprozessierenden) Zellen des Monozyten-Makrophagen-Systems	Sinus Histiocytose mit massiver Lymphadenopathie (= Rosai-Dorfmann-Syndrom) infektionsassoziiertes hämophagozytisches Syndrom (IAHS; ehemals Virus-AHS) hämophagozytische Histiocytose (HH) familiäre erythrophagozytierende Lymphohistiocytose (FEL; = M. Farquhar)
▶ Klasse-III: Myelomonozytäre Neoplasien	akute (unreifzellige) myelomonozytäre und monoblastäre/monozytäre Leukämien (= AML-FAB M4 und M5) Myelomonoblastom (lokalisierte Infiltrationen von malignen, unreifzelligen myelomonozytären Blasten ohne signifikanten Knochenmarkbefall (= Chlorom) maligne Histiocytose (ehemals: Retikulose)

Therapie ▶ Die Therapie der reaktiven Histiocytosen richtet sich gegen die Grundkrankheit, die Therapie der Langerhans-Zell-Histiocytosen (ehemals Histiocytosis 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-Histiocytose 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.

24.6 Hämatologische Veränderungen bei nicht hämatologischen Erkrankungen

24.6.1 Anämie bei chronischen Erkrankungen („Infektanämie“)

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

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

24.6.2 Hämatologische Veränderungen bei Infektionserkrankungen

Bakterielle Infektionen 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 Kälteagglutinin-typ. 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 (sogenannte lymphatische Reizformen).

Bei Patienten mit vorbestehender hämolytischer Anämie, wie z.B. der hereditären Sphärozytose, kann eine Infektion mit humanem **Parvovirus B19** zu einer schweren, transfusionsbedürftigen **aplastischen Krise** führen.

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 Mononukleose-ähnlichen Krankheitsbild mit Lymphadenopathie und Auftreten von lymphatischen Reizformen im Blutbild.

Im Zusammenhang mit einer Hepatitis durch Viren vorwiegend vom Typ A, B und C kann es zu einer aplastischen Anämie kommen.

Malaria ▶ Bei einzelnen Formen der Malaria-Infektion 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. 24.6).

Viszerale Leishmaniose ▶ Die viszerale Leishmaniose (**Kala-Azar**) wird von Panzytopenie, Hepatosplenome-

galie und Lymphadenopathie begleitet. Knochenmark- oder Milzpunktate können eine große Zahl von Parasiten in den Makrophagen aufweisen (Abb. 24.6).

Bei vielen Parasiteninfektionen besteht eine ausgeprägte Eosinophilie im Blut.

wichtig

24.6.3 Hämatologische Veränderungen bei Stoffwechselkrankheiten (Speicherkrankheiten)

Bei einer Vielzahl von angeborenen Stoffwechselerkrankungen (GM1-Gangliosidose, Morbus Gaucher, Morbus Niemann-Pick) finden sich im Knochenmark charakteristische **Speichermakrophagen** (Abb. 24.6). Einige dieser Erkrankungen zeigen im peripheren Blut typische vakuolisierte Lymphozyten (Abb. 24.6). Eine Vermehrung von **seeblaunen 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.

24.6.4 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 peripheren Blut. Dagegen lassen sich mit molekularbiologischen Methoden bei verschiedenen klein-blau-rundzelligem Tumoren (Tumoren der Ewing-Familie, Rhabdomyosarkom, Neuroblastom) insbesondere nach Stimulation mit G-CSF maligne Zellen im peripheren Blut nachweisen. Dies hat möglicherweise erhebliche Konsequenzen für die autologe Knochenmarkstransplantation.

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 Knochenmarkbefalles geht in der Regel mit einer deutlich schlechteren Prognose einher.

24.6.5 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).
- ▶ 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-

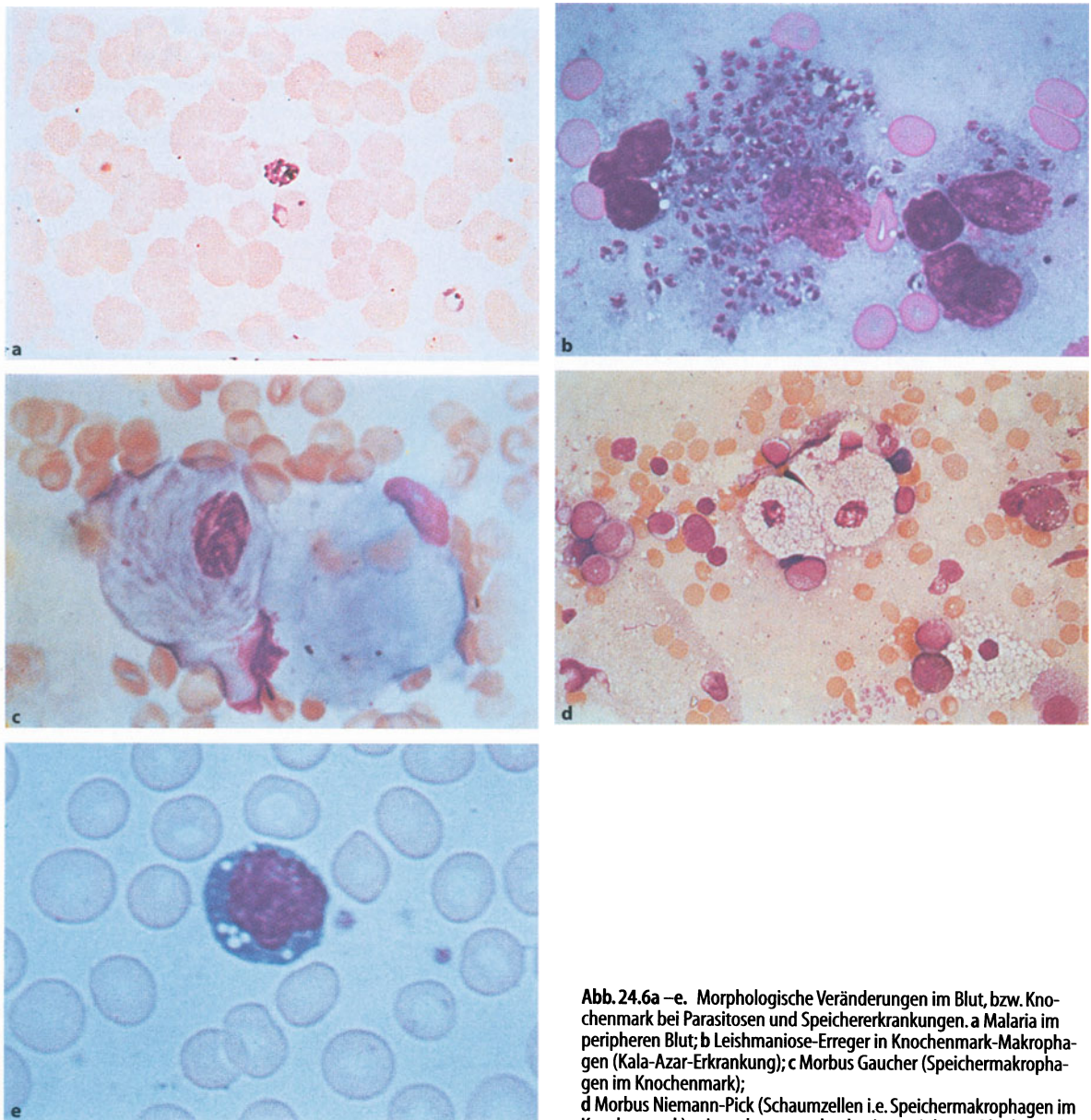


Abb. 24.6a –e. Morphologische Veränderungen im Blut, bzw. Knochenmark bei Parasitosen und Speichererkrankungen. a Malaria im peripheren Blut; b Leishmaniose-Erreger in Knochenmark-Makrophagen (Kala-Azar-Erkrankung); c Morbus Gaucher (Speichermakrophagen im Knochenmark); d Morbus Niemann-Pick (Schaumzellen i.e. Speichermakrophagen im Knochenmark); e Lymphozytenvakuolen im peripheren Blut bei Wolman'scher Erkrankung


Down-Kindern 1.000mal 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 Dysmegakaryozytose. 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 KMT in 1. Remission ist daher bei diesen Patienten nicht indiziert.

Tabelle 24.14. Ursachen der Splenomegalie bei Kindern und Jugendlichen

Hämatologische Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ 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 Lympho-Histiozytose; infektiöses histiozytisches Syndrom) ▶ Thalassaemia major ▶ Sichelzellanämie (vor Milzinfarzierung) ▶ hämolytische Anämien (z.B. hereditäre Sphärozytose)
Zirkulationsstörungen im Pfortaderbereich
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Leberzirrhose ▶ Thrombose der V. hepatica; V. lienalis; V. portae, z.B. nach Nabelvenenkatheter in der Neonatalphase
Speicherkrankheiten
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Morbus Gaucher ▶ Morbus Niemann Pick
Infektionen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ akute Septikämie; bakterielle Endokarditis ▶ Thyphus ▶ infektiöse Mononukleose ▶ Tuberkulose ▶ Brucellose ▶ Lues ▶ Malaria ▶ Leishmaniose ▶ Schistosomiasis

24.6.6 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 24.14 zu entnehmen. Therapeutisch ist eine Splenektomie in der Regel nicht indiziert, sofern die Panzytopenie nicht zu schwerwiegenden Symptomen führt.

24.6.7 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 **funktionalen Asplenie** aufgrund thromboembolischer Gefäßverschlüsse. Alle Personen mit anatomischer oder funktioneller Asplenie sind gefährdet durch schwere Infektionen (**OPSI-Syndrom**, „overwhelming post-splenectomy infection“). Die Haupterreger sind **Streptokokkus pneumoniae**, seltener **Hämophilus influenzae Typ b** sowie **Neisseria meningitidis**. Das Risiko einer foudroyanten Sepsis ist höher im niedrigen Lebensalter. Daher sollte eine elektive Splenektomie in der Regel nie vor dem 6.–10. Lebensjahr durchgeführt werden.

wichtig
Vor einer elektiven Splenektomie muß eine Immunisierung gegen Pneumokokken und Haemophilus influenzae erfolgen. Nach erfolgter Splenektomie sind Eltern und Patient über die Gefahren einer foudroyanten Sepsis aufzuklären, eine dauerhafte Antibiotikaprophylaxe mit Penicillin wird empfohlen. Außerdem empfiehlt sich das Ausstellen eines Notfallausweises.

24.7 Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionen bei Knochenmarkaplasie („bone-marrow failure syndrome“)

Infektionen sind die häufigste Todesursache bei schweren Funktionsstörungen des Knochenmarks. Der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von Infektionen ist dabei die absolute Neutrophilenzahl („absolute neu-

trophile count“; ANC): je niedriger die Granulozyten im peripheren Blut, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten einer Infektion (👁️Tabelle 24.15).

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 Neutrozytopenie zu einer Infektion führen können, sind:

- ▶ grampositive und gramnegative Bakterien der Haut und Schleimhäute (Staph. epidermidis, Staph. aureus, Streptokokken der Viridans-Gruppe, Pneumokokken, E. coli, Pseudomonas)
- ▶ Pilze (Candida species; Aspergillus fumigatus)
- ▶ Viren (Herpes-simplex-Virus; Zytomegalie-Virus; Varicella-zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus, RS-Virus, Adenovirus)

- ▶ Protozoen (Pneumocystis carinii; Toxoplasma gondii)

24.7.1 Prophylaktische und präemptive Maßnahmen

Da schwere Infektionen bei Patienten unter einer Polychemotherapie nicht nur eine hohe Morbidität und Mortalität aufweisen, sondern durch das zwangsläufige Unterbrechen der Chemotherapie der Grundkrankheit schlechtere Chancen für eine Heilung bedeuten, sind alle Maßnahmen zu ergreifen, um Infektionen zu verhindern (Prophylaxe) bzw. dem Auftreten von Infektionen durch eine frühzeitige entsprechende Therapie zuvorkommen (präemptive Therapie).

Diese Maßnahmen zielen auf eine Reduktion der körpereigenen, potentiellen 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 größter Bedeutung. Weitere prophylaktische und präemptive Maßnahmen sind in 👁️Tabelle 24.16 zusammengefasst.

Tabelle 24.15. Ursachen der Granulozytopenie (Neutrozytopenie) bei Kindern und Jugendlichen

Isolierte Granulozytopenie (Erythrozyten und Thrombozyten normal)	
▶ hereditär	Kostmann-Syndrom
▶ erworben	medikamentös bedingt zyklische Neutrozytopenie Autoimmun-Neutrozytopenie infektiös bedingt (bei vielen Virusinfektionen)
Im Rahmen einer Panzytopenie („bone marrow failure syndrome“)	
▶ hereditär	Fanconi-Anämie weitere hereditäre Bone-marrow-failure-Syndrome, s. Kap. 24.2.3
▶ erworben	nach aplasiogener Polychemotherapie (häufigste Form in westlichen Ländern), z.B. Therapie von Neoplasien; im Rahmen einer Knochenmarktransplantation nach ausgedehnter Radiotherapie z.B. Therapie von malignen Lymphomen; im Rahmen einer KMT (Ganzkörper RT) bei malignen, das Knochenmark infiltrierenden Erkrankungen (z.B. akute = unreifzellige Leukämien; aleukämische Formen) myelodysplastische Syndrome; maligne Lymphome mit leukämischer Transformation aplastische Anämie Osteomyelofibrose Hypersplenismus

Tabelle 24.16. Prophylaktische und präemptive Maßnahmen bei Patienten mit schwerer Neutrozytopenie

Isolationsmaßnahmen
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Einzelzimmerpflege ▶ ggf. Laminar-air-flow (LAF)-Raum
Dekontamination
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Selektive (gramnegative Bakterien; Pilze) Darmdekontamination mit Polymyxin E (oral) und Amphotericin (oral)
Antibakterielle Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none"> ▶ z.B. Penicillin bei Mukositis
Antimykotische Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none"> ▶ z.B. Amphotericin B i.v. bei Hochrisikopatienten
Antivirale Prophylaxe
<ul style="list-style-type: none"> ▶ z.B. Acyclovir bei schwerer Mucositis
Standardisierte antimikrobielle Therapie bei Fieber
<ul style="list-style-type: none"> ▶ z.B. breite antibakterielle Therapie, bei fehlender Entfieberung frühzeitig zusätzlich antimykotische Therapie

24.7.2 Fieber bei neutrozytopenischen Patienten (febrile Neutrozytopenie)

Fieber bei neutrozytopenischen Patienten ist in mehr als 90% der Fieberepisoden durch eine Infektion bedingt. Nach Sicherstellung der entsprechenden Blutkulturen – bei Patienten mit zentralvenösen Kathetern aus allen Schenkeln des Katheters – und von Körperabstrichen aller potentiellen Infektionsherde, ist unverzüglich mit einer parenteralen antibiotischen Therapie entsprechend einem vorab festzulegenden Stufenplan (☞ Tabelle 24.17) zu beginnen.

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

- ▶ Röntgen-Thorax, 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 katheterassoziierte Infektion, z.B. Tunnelinfektion, muß der Katheter entfernt werden.

Auch wenn noch keine eindeutigen Hinweise für eine invasive Mykose vorhanden sind, sollte bei 48–72 h anhaltendem Fieber eine empirische antimykotische Therapie gegen *Candida species* und Aspergillen eingeleitet werden, z.B. Amphotericin B plus 5-Fluorocytosin. 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.

wichtig
Bei molekularbiologischen Hinweisen auf eine beginnende CMV-Infektion ist eine sofortige Ganciclovir-Therapie 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 Neutrozytopeniedauer 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.

Box
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 deutlich 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 Knochenmarktransplantation, in speziell ausgerüsteten Zentren behandelt werden.

Tabelle 24.17. Richtlinien zur Behandlung neutrozytopenischer 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, bei schlechten Stühlen Stuhlkulturen und Analabstrich	
fakultativ	Virusserologie, Pilzdiagnostik, Blutgasanalyse, apparative Untersuchungen nach klinischem Bild: Röntgen-Thorax, Sono Abdomen, Röntgen-Nasenbenhöhlen-Blutbild, CRP, Immunglobuline, Gerinnungsstatus, Elektrolyte, Blutkulturen (aerob und anaerob), Rachenabstrich, Urinkulturen, bei schlechten Stühlen Stuhlkulturen und Analabstrich	
2. Antiinfektiöse Therapie		
Ceftazidim	150 mg/kg KG/Tag	in 3 Dosen (max. Tagesdosis 6 g)
Gentamicin	3–5 mg/kg KG/Tag	in 1 Dosis
Modifikationen:		
Bei gutem Allgemeinzustand, bei erwarteter Neutropeniedauer ≤ 7 Tage, bei Alter über 2 Jahre und- CRP < 10 mg/dl		
Ceftriaxon	60–80 mg/kg KG/Tag	in 1 Dosis (max. Tagesdosis 4 g)
+/- Gentamicin	3–5 mg/kg KG/Tag	in 1 Dosis
Bei Entfieberung und CRP-Abfall ggf. Umstellung auf orale Weiterbehandlung:		
Cefuroximaxetil	30 mg/kg KG/Tag	in 2 Einzeldosis
oder		
Cefpodoximproxetil	8–12 mg/kg KG/Tag	in 2 Einzeldosis
Intensivierte Therapie bei: - Kreislaufinstabilität,- Venenkatheterinfektion,- Schock und/oder- enterogener Sepsis:		
Ceftazidim/Gentamicin (s. o.) und zusätzlich:		
Teicoplanin	10 mg/kg KG/Tag	in 1 Einzeldosis (max. Einzeldosis 400 mg)
Bei Verdacht auf Streptokokkeninfektion (nach Hockdosis Cytosin-Arabinosid, Mucositis oder toxischem Schock) zusätzlich:		
Penicillin G	0,5 Mio E/kg KG/Tag	in 4–6 Einzeldosis
Bei pulmonaler Symptomatik an Erythromycin, bei abdominaler Symptomatik an Metronidazol denken; vorher aber stets Röntgen-Thorax. (DD: atypische Pneumonie; interstitielle Pneumonie; Pilzpneumonie; ARDS)		
<i>Bei klinischer oder laborchemischer Verschlechterung nach 24 Std. oder bei ausbleibender Besserung nach 48 Std.:</i>		
Meropenem (+/-Gentamicin, +/- Teicoplanin)	60 mg/kg KG/Tag	in 3 Einzeldosis (max. Einzeldosis 2 g)
<i>Bei ausbleibender Entfieberung nach 48 (- 72) Std.: antimykotische Therapie einleiten, z.B.:</i>		
Amphotericin B (+/- Gentamicin, +/- Teicoplanin)	0,6–1 mg/kg KG/Tag	in 1 Einzeldosis

Tabelle 24.17. Richtlinien zur Behandlung neutrozytopenischer Patienten (neutrophile Granulozyten < 500/μl) mit Fieber (Universitäts-Kinderklinik Münster) (Fortsetzung)

3. Sonstiges
<ul style="list-style-type: none">▶ Monitoring von Kreislaufparametern (Puls, O₂-Sättigung, RR)▶ Bilanzierung (Einfuhr, Ausfuhr, Gewicht)▶ ggf. Intensivüberwachung▶ orale partielle Darmdekontamination mit Amphotericin B und Colistin▶ Pneumozystis-Prophylaxe mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol▶ Therapie mit Immunglobulinen bei IgG-Defizit und möglicher Toxinämie

24.8 Therapie mit Blut und Blutprodukten

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

24.8.1 Transfusion von Erythrozytenkonzentrat (EK)

Indikation ▶ Eine Transfusion von *Erythrozytenkonzentrat* ist in der Regel indiziert, wenn der Hb <8,0 g/dl absinkt *und* gleichzeitig eine Funktionsstörung des Knochenmarkes („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 Knochenmarktransplantation wird empfohlen, das Erythrozytenkonzentrat vor der Transfusion zu bestrahlen (Dosis 3.000 cGy) und zu filtern (über Leukozytenfilter). Nach Möglichkeit sollte es 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 Leukozyten, 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.

24.8.2 Thrombozytenkonzentrat (TK)

Indikation ▶ Thrombozytenkonzentrate 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 Knochenmarktransplantation. 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. 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.

24.8.3 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. Durch Granulozytentransfusionen ist die Gefahr einer CMV-Übertragung erhöht. Daher ist ein zusätzlicher Einsatz eines CMV-Hyperimmunglobulins zu erwägen.

24.8.4 Vollbluttransfusionen

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

24.8.5 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

24.8.6 Frischplasma

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

24.8.7 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 (bedside-Test). 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 subkutanen Dauerinfusionen von Desferal ein fester Bestandteil der Behandlung.

Die in der Regel tödliche transfusionsbedingte Graft-versus-host-Reaktion kann durch Bestrahlung von Blut und Blutprodukten mit 3.000 cGy verhindert werden.

wichtig

24.9 Hämostaseologie

U. NOWAK-GÖTTL

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 Fibringerinsel. 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 Kalli-

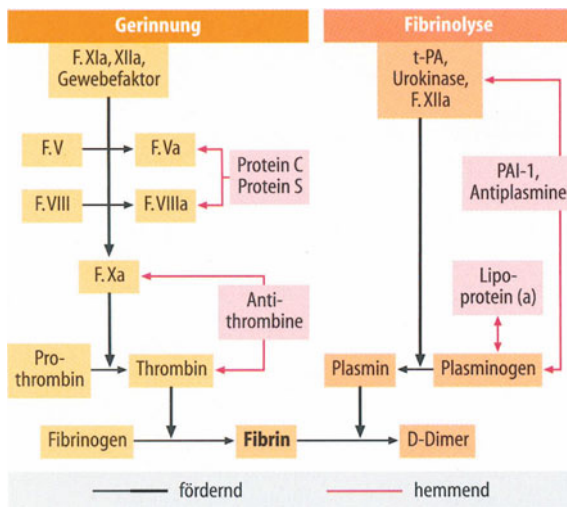


Abb. 24.7. Physiologisches Zusammenspiel zwischen Gerinnung und Fibrinolyse.

krein aktiviert. Mit Hilfe 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 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 Urokinasentyp (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 24.7 zeigt in vereinfachter Form den Zusammenhang zwischen Gerinnung und Fibrinolyse.

24.10 Diagnose von Hämostasestörungen im Kindesalter

Anamnese Die Diagnose von Hämostasestörungen im Kindesalter setzt eine ausführliche Eigen-, Familien- und Medikamentenanamnese voraus. Hierdurch kann häufig schon zwischen plasmatischen und thrombozy-

tären 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 Glasspateldruck verschwinden. Bei flächenhaften subkutanen Blutungen sind Störungen der plasmatischen Gerinnung zu vermuten, dies gilt auch für Gelenk-, Muskel- und ausge dehnte Weichteilblutungen.

Untersuchungsmethoden Zur Abklärung einer Hämostasestörung stehen verschiedene Labormethoden zur Verfügung, die in Tabelle 24.18 aufgeführt sind.

Normalwerte In den Tabellen 24.19–24.22 sind die wichtigsten altersabhängigen Normalwerte als Median und Range für die plasmatischen Gerinnung und Fibrinolyse im Kindesalter aufgeführt.

24.11 Thrombozytopenien

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

Diagnose Thrombozytenzahl, Knochenmark, Rumpfleede-Test. Globaltests der Gerinnung sind normal. Thrombozytenfunktionstests sind nicht indiziert.

24.11.1 Hereditäre Thrombozytopenien

Zu den erblichen Thrombozytopenien gehören die autosomal-rezessive **Fanconi-Anämie** (s. Kap. 24.2.3) und das autosomal-dominante bilaterale **Radiusaplasie-Thrombozytopenie-Syndrom** (TAR-Syndrom: amega-

Tabelle 24.18. Orientierende Untersuchungsmethoden zur Abklärung von Störungen der Hämostase

Test	Beschreibung des Tests	Erkrankung
Thrombozytenzahl	Normal: 100.000–500.000 / μ l	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Thrombozytopenie ▶ Thrombozytose
Thrombozytengröße	Medianwert der Größe: 6,0 μ m 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 mit dieser Methode als sicher pathologisch anzusehen.	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Thrombozytenfunktionsstörung ▶ von Willebrand-Syndrom ▶ Thrombozytopenie
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-Test, 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; engl.: partial thromboplastin time)	mißt intrinsischen und gemeinsamen Weg der Aktivierung (Faktor XII; XI, IX, VIII, X, V, II, Fibrinogen)	<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

karyozytäre Thrombozytopenie, Radiusaplasie, s. Kap. 24.2.6). 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, Einschluß-

körper 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, Riesen-

Tabelle 24.19. Altersabhängige Normalwerte der Gerinnung (Median und Range)

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

F. = Faktor; Fib = Fibrinogen, vWF = von Willebrand-Faktor

Tabelle 24.20. Altersabhängige Normalwerte von Inhibitoren der Gerinnung (Median und Range)

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

AT = Antithrombin; P.= Protein

Tabelle 24.21. Altersabhängige Normalwerte der Fibrinolyse (Median und Range). Für die totale Homozysteinkonzentration gelten bei gesunden Kindern zwischen 6 Monaten und 12 Jahren die folgenden Werte: Median 5,5 µmol/l mit einem Range von 3–8,5 µmol/l (mit der HPLC-Methode gemessene Nüchternwerte)

	Frühgeborenes	Neugeborenes	3. Monat	6. Monat	1–5 Jahre	Erwachsene
Plasminogen (%)	45	57	54	85	98	99
	32–72	36–78	34–76	58–110	78–118	77–12
α2-Antiplasmin (%)	78	85	95	115	105	102
	40–116	55–115	60–123	77–140	93–117	68–136

thrombozyten 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.

24.11.2 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.

Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Pathogenese► Die 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 Ausgangswertes und Möglichkeit des Auftretens von arteriellen oder venösen Gefäßverschlüssen in 80–90%).

Thrombosen kommen durch massive Thrombozytenaggregatbildung 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. Nabel-

blutungen, Hämaturie und Meläna werden selten beobachtet.

Bei Neugeborenen mit Thrombozyten $<25.000/\mu\text{l}$ oder klinischen Zeichen der Blutung werden mütterliche, gewaschene Thrombozyten (alternativ spezifische Thrombozytenantigen-negative Thrombozytenkonzentrate) oder i.v. Gammaglobuline (400 mg/kg/Tag, 1–5 Tage) verabreicht. Weil ein hohes Wiederholungsrisiko besteht, kann durch pränatale Punktion der Nabelschnur die Thrombozytenzahl gemessen werden und es können gegebenenfalls pränatale mütterliche Thrombozyten transfundiert werden.

Als *Differentialdiagnose* muß bei einer Thrombozytopenie im Neugeborenenalter auch an den diaplazentaren XX Übertritt mütterlicher Plättchenautoantikörper gedacht werden, wenn die Mutter an einer chronischen ITP leidet. Eine weitere Differentialdiagnose ist das von Willebrand-Syndrom Typ 2B.

Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Akute ITP ► Die akute ITP ist die im Kindesalter häufigste Blutungskrankheit. 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 Thrombozytopoese im Knochenmark. Betroffen sind in der Regel 2- bis 6jährige 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/kg p.o. über 2–3 Wochen) oder die i.v.-Gabe von Gammaimmunglobulinen (1 g/kg KG über 4 Tage) wird in der Literatur angesichts der hohen spontanen Remissions-

Tabelle 24.22. Biologische Halbwertszeiten von Plasmagerinnungsfaktoren

Name	Faktor	Halbwertszeit (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

Tabelle 24.23. Konsensusempfehlung zur Therapie der akuten ITP: American Society of Hematology 1996

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

^a 1 g/kg KG über 4 Tage

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

rate von 60–90% kontrovers diskutiert. Beide Theraperegime sind gleichwertig (☺Tabelle 24.23).

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 Plättchen gerichtet (Autoaggressionskrankheit). Diese Form der ITP tritt bei 10- bis 30jährigen 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.

Differentialdiagnose der ITP ▶ Differentialdiagnostisch 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.

24.12 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 24.24 zu entnehmen.

24.13 Vasopathien

Zu den angeborenen Vasopathien gehören die hämorrhagische **Teleangiektasie Osler-Rendu** (Schwund elastischer 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; s. Kap. 13.8.1).

24.14 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 24.25) von erworbenen Koagulopathien.

24.14.1 Hereditäre Koagulopathien

Hämophilie

Grundlagen

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

Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 1:10.000 mit einem Verhältnis Hämophilie A zu B von 5:1. Die Verer-

bung erfolgt X-chromosomal-rezessiv. In der Regel erkranken nur Männer, Frauen sind Konduktorinnen und können bei ungünstiger 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,

Tabelle 24.24. 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, Faktor VIIa (NovoSeven®) ^a
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, Vasopressin (DDAVP) ^a
Storage-pool-diseases	Verringerung der in thrombozytären Speicherorganellen vorhandenen Substanzen		
▶ Hermansky-Pudlak-Syndrom	Verminderung der „dense bodies“	verlängerte Blutungszeit, Kollagen-induzierte Aggregation vermindert	okulokutaner Albinismus, Lungenfibrose, granulomatöse Kolitis, Kardiomyopathie; TK
▶ Chediak-Hegashi-Syndrom	Störung der „dense bodies“	verlängerte Blutungszeit, Nachweis des CD63, kollagen-induzierte Aggregation vermindert	okulokutaner Albinismus, Infektanfälligkeit; TK
▶ Grey-platelet-Syndrom	Fehlen von α-Granula	verlängerte Blutungszeit, Riesenthrombozyten, Thrombin- und Kollagen-induzierte Aggregation pathologisch, schwankende Thrombozytenzahlen	Myelofibrose; TK

TK = Thrombozytenkonzentrat, ^a = Vermehmit

Tabelle 24.25. 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

☞ Abb. 24.8) 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%.

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

wichtig

Die zu injizierende Faktorendosis richtet sich nach Art und Ausmaß der Blutung (☞ Tabelle 24.26). Bei der Dosisberechnung kann man näherungsweise davon ausgehen, daß 1 I.E. Faktor VIII od. IX/kg KG 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 Faktorenkonzentrat abzusehen (Operation, schwere Gelenkblutung) wird heute zunehmend eine kontinuierliche Infusionstherapie mit Gerinnungsfaktoren angewandt. Nach einer Bolusgabe (entsprechend ☞ Tabelle 24.26) erfolgt dann eine kontinuierliche Gabe von 3–5 I.E./kg KG/h. Die Dosisanpassung erfolgt durch Spiegelkontrollen. Auch hier gilt: Behandlung möglichst in einem Zentrum.

Die heute gefürchtetste **Therapiekomplikation** ist das Auftreten von Hemmkörpern gegen Faktor-VIII



Abb. 24.8. Zirkumzision bei einem Kind mit bisher unerkannter Hämophilie A

Tabelle 24.26. Dosierung von Faktor-Hochkonzentraten

Lokalisation	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/kg KG den Plasmaspiegel um 1% anhebt

oder Faktor-IX. Bemerkenswert wird dies durch ungenügende Wirksamkeit einer adäquaten Behandlung oder dem Ausbleiben eines erwarteten Plasmaspiegelaufstiegs nach Substitution einer definierten Faktorenmenge (Recovery).

Zur Behandlung akuter Blutungen stehen dann neben bovinem Faktor VIII nur noch **aktivierte Prothrombinkomplexpräparate** – FEIBA, 50–100 I.E./kg KG alle (6) 12 h, NovoSeven 90 µg/kg KG 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 Paracetamol-Präparate eingesetzt werden. Acetylsalicylsäure-haltige Medikamente sind kontraindiziert. Bei Blutungen in der Mundhöhle und bei ausgedehnten Operationen ist eine antifibrinolytische Therapie angezeigt.

Von Willebrand-Syndrom

Grundlagen

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.

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 s.  Tabelle 24.27.

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. XX

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.

Tabelle 24.27. 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 Multimerenstruktur ist normal
▶ Typ 2N (Normandie)	Störung der Faktor-VIII-Bindung des Faktors, dadurch Verminderung des Faktor VIII: C (Pseudohämophilie); wichtige Differentialdiagnose zur Hämophilie A
Typ 3	klinisch schwerste Form (Blutungen wie bei Hämophilie), völliges Fehlen des von Willebrand-Faktors. Sehr selten

Bei leichten Verläufen kann die Blutungszeit des von Willebrand-Syndroms normal sein. Die meisten Subtypen des von Willebrand-Syndrom Typ 2 sind mit der Multimereanalyse 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.

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

👁 Tabelle 24.27 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.

24.14.2 Erworbene Koagulopathien

Pathogenese▶ Erworbene Koagulopathien, es sind hier mehrere Faktoren betroffen, werden bei Leberzellschädigungen (infektiös oder toxisch), Leberunreife (Frühgeborenes), Vitamin-K-Mangel, Cumarin-Therapie 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 Valproat-Therapie) kann eine klinisch relevante Koagulopathie entstehen. Eine latente Blutungsneigung ist erst bei einem Absinken einzelner Gerinnungsfaktoren unter 40% der Altersnorm zu beobachten. Eine manifeste Blutungsneigung tritt erst bei einem Abfall auf Werte von unter 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. PPSP (enthält die Faktoren II, VII, IX und X) oder Humanfibrinogen nur nach vorheriger Substitution von Antithrombinkonzentrat zu geben.

Verbrauchskoagulopathie, disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)

Grundlagen

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 **Hypokoagulopathie** mit hämorrhagischer Diathese (Stadium II) und vollständigem Aufbrauch 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. in Frage.

Klinik

Neben Schockzeichen kommt es im weiteren Verlauf z.B. beim **Waterhouse-Friderichsen-Syndrom** (☞ Abb. 24.9) zu einer ausgeprägten Blutungsneigung vom gemischten Typ, d.h. sowohl petechiale Haut- und Schleimhautblutungen als auch flächenhafte Weichteil-



Abb. 24.9. Hautnekrose mit Einblutung bei Waterhouse-Friderichsen-Syndrom

blutungen 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.

Therapie

Die Therapie richtet sich auch hier nach der **Grunderkrankung**. Breite Antibiose und Katecholamine können nicht durch eine supportive Gerinnungstherapie ersetzt werden. Diese besteht je nach Stadium der Erkrankung in einer **Low-dose-Heparinisierung** (100 E/kg KG/Tag; Stadium I), der Gabe von virusinaktiviertem **Fresh-frozen-Plasma**, **Antithrombin** (eventuell Protein-C-Konzentrat) und **Thrombozyten** (Stadium II und III). 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).

24.15 Thrombophilie

Grundlagen

Definition ► Eine Thromboseneigung kann als ein Zustand definiert werden, bei dem das Risiko des Auftretens thromboembolischer Erkrankungen erhöht ist und der zugrunde liegende Risikofaktor in Störungen der plasmatischen Gerinnung oder der Fibrinolyse besteht. Hierbei kommen genetische oder erworbene Risikofaktoren (z.B. Lupus-Antikoagulanzen, erworbener Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel) in Betracht.

Inzidenz ► 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. Thrombosen haben einen Häufigkeitsgipfel in der **Neugeborenenperiode**, häufig im Zusammenhang mit einer Erkrankung des Neugeborenen oder der Anlage eines zentralen Katheters (☞ Abb. 24.10). Nach dem 1. Lebensjahr treten Thrombosen ohne eine weitere Grunderkrankung selten auf. Erst in der **Pubertät** wird ein zweiter Häufigkeitsgipfel erreicht. Auslöser sind der Nikotinkonsum und die Einnahme von Ovulationshemmern.

Pathophysiologie ► ☞ Tabelle 24.28 führt Störungen auf, die für eine Thromboseneigung im Kindesalter in homozygoter oder heterozygoter Form eine Rolle spielen können.



Abb. 24.10. 3 Monate alter Säugling mit katheterassoziiertes Thrombose der V. cava superior. Auffallend ist der ödematös aufgequollene Kopf und Rumpf. Genetisch liegen Homozygotie für die MTHFR TT677-Mutation kombiniert mit erhöhten Konzentrationen für Lipoprotein (a) vor

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.

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 Cumarin-Therapie 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 Erbanlage 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 *Cumarin-Therapie* (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 *Cumarin* gegeben werden oder eine Dauerantikoagulation mit *niedermolekularem Heparin* 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. Aus diesem Grunde sollte eine komplette hämostaseologische Abklärung der Thromboseneigung im Kindesalter durchgeführt werden.

Antithrombinmangel

Patienten mit erniedrigten Antithrombinaktivitäten und/oder Konzentrationen (nach Ausschluß einer Leberparenchymerkrankung) werden als Antithrombin-

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
Faktor V G1691A	
Prothrombin G20210A	
^a MTHFR C677T	
Hyperhomozystinämie	
Dysfibrinogenämie	

^a MTHFR = Methylentetrahydrofolat Reduktase, thermolabile Variante

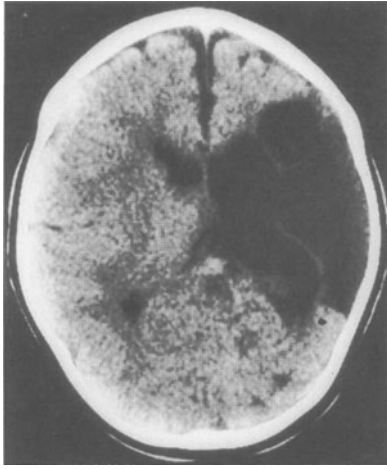


Abb. 24.11. Typisches Bild eines thrombotischen Schlaganfalls bei heterozygoter Mutation im Faktor-V G1691A-Gen und erhöhten Werten für Lipoprotein (a). Intrauterin bestand eine Nierenvenenthrombose und eine Thrombose der V. cava inferior

mangel-Patienten bezeichnet. Ebenso wie bei Protein C kommt ein Typ I und ein Typ II vor.

Weitere genetische Defekte

Weitere genetische Defekte, die mit einer Thrombose-
neigung im Kindesalter einhergehen, sind die Heterozygote *Prothrombin-G20210A*-Mutation und die thermolabile Variante der Methylentetrahydrofolatreduktase (*MTHFR*) *C677T*. Letztere kann zusammen mit Folsäure-, Vitamin-B₁₂- oder -B₆-Mangel zu einer Hyperhomozystinämie führen. Erhöhte Werte für *Lipoprotein (a)* >30 mg/dl, 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. *Lupus-Antikoagulanzen* sind die häufigsten erworbenen Inhibitoren, sie gehören wie die *Antikardiolipin-Antikörper* zur Gruppe der Phospholipidantikörper und hemmen alle phospholipidhaltigen Gerinnungstests. Leitsymptom ist eine deutlich verlängerten *aPTT* ohne klinische Blutungsneigung. Die weiterführende Diagnostik ist im Speziallabor z.B. im Plasmaaustauschversuch 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 Antikardiolipin-Antikörper im Kindesal-

ter eher selten, häufiger beobachtet man ein passageres Auftreten bei Kindern mit postinfektiösem *ischämischen Schlaganfall*.

Klinik ▶ *Venöse Thrombosen* fallen durch Extremitätenschwellung, livide Verfärbung der Haut oder aber durch das Vorhandensein eines Umgehungskreislaufes 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 thrombotischer Ereignisse ist der „*neonatale Schlaganfall*“ zu erwähnen (Abb. 24.11). Perinatal erworbene Thrombosen (Nierenvenen, 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 sogenannte 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 Gefäßkrankung (Moya-Moya oder fibromuskuläre Dysplasie). Eine Sonderform ist die *Sinusvenenthrombose* (Abb. 24.12).

Sie tritt gehäuft bei Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie auf, die mit einer Kombination aus L-Asparaginase, Steroiden und intrathekaler Methotrexatgabe behandelt werden. In der Pubertät sind Nikotin und Ovulationshemmer Auslöser.

Diagnose ▶ Als geeignete *Nachweisverfahren* bei klinischem Thromboseverdacht kommen Sonographie, Phlebographie, Szintigraphie, Angiographie, CT und MR 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 *Thrombolyse* (Urokinase oder rekombinanter „tissue-

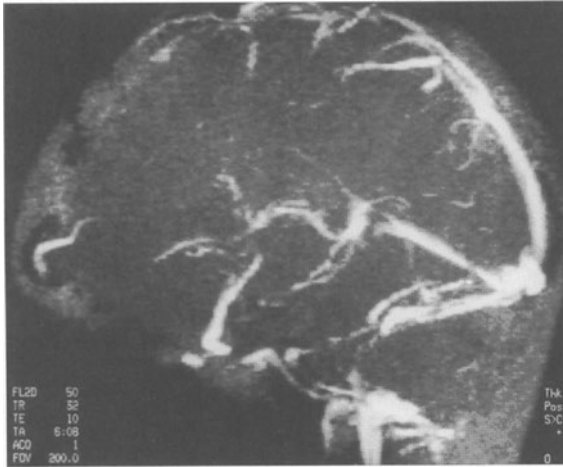


Abb. 24.12. Sinusvenenthrombose (MRT) bei einem 10jährigen Jungen mit akuter lymphoblastischer Leukämie mit heterozygoten Faktor-V G2691A-Mutation in Kombination mit homozygoter MTHFR TT677-Variante. Die Nüchtern-Homozysteinkonzentration lag bei $23 \mu\text{mol/l}$

type“-Plasminogenaktivator, rt-PA) oder die **Thrombektomietherapie** diskutiert 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 über 6 Monate oder länger (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: 1998

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

GEORGE NJ et al. (1996) Idiopathic thrombocytopenic purpura: practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 88: 3

HATHAWAY WE, GOODNIGHT SG (1993) Disorders of hemostasis and thrombosis. A clinical guide. McGraw-Hill, New York

KLEIHAUER E, KULOZIK AE (1994) Pädiatrische Hämatologie. Enke, Stuttgart

KOSCH A et al. (2000) Thrombosen im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilk* 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-BERGHHAUS G, PÖTZSCH B (Hrsg) (1998) Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokio

NATHAN DG & ORKIN SH (1998) Hematology of Infancy and childhood, 5th edn. W. B. Saunders, Philadelphia