

4. Symposium in Ulm

HÄMATOLOGIE HEUTE 2015

Hämatologie und Freunde

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir möchten Sie ganz herzlich zu HÄMATOLOGIE HEUTE 2015 nach Ulm einladen.

Wie in den vergangenen Jahren, hat auch die 4. Auflage dieses Symposiums das primäre Ziel, das Interesse junger Ärzte für die nicht malignen Erkrankungen zu wecken, das Wissen der Erfahrenen aufzufrischen und allen Interessierten ein Forum zum Austausch zu diesen seltenen Erkrankungen zu bieten. HÄMATOLOGIE HEUTE 2015 steht unter der Überschrift „Hämatologie und Freunde“.

Wie es der Titel des Symposiums andeutet, werden wir Ihnen eine Vielfalt an Themen aus dem Bereich Hämatologie, diesmal insbesondere im Kontext des Zusammenwirkens und der Überschneidung mit anderen medizinischen Fächern präsentieren.

Dank der tatkräftigen Unterstützung zahlreicher Kollegen können wir Ihnen ein hochinteressantes Programm versprechen. Und natürlich wird es wieder reichlich Gelegenheit zum persönlichen Austausch geben. Wie auf dem letzten Symposium wird es wieder die Möglichkeit von Reisestipendien für jüngere Teilnehmer geben, die einen kniffligen Fall aus dem eigenen klini-

schen Alltag oder interessante Daten zu einem der Themen präsentieren möchten.

Das Symposium wird – wie schon 2013 das 2. Symposium HÄMATOLOGIE HEUTE – wieder im Stadthaus Ulm stattfinden. Und auch alles andere „In Ulm, um Ulm und um Ulm herum“ wird denen, die schon 2013 dabei waren, vertraut vorkommen.

Wir freuen uns darauf, Sie in Ulm begrüßen zu dürfen. Bei Fragen können Sie sich jederzeit an uns wenden.

Herzliche Grüße



Holger Cario & Stephan Lobitz

Alle Informationen zum Symposium finden Sie unter www.haematologie-heute.de



Foto: privat

Prof. Dr. med. Holger Cario, Ulm



Foto: privat

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc,
Berlin

HÄMATOLOGIE HEUTE

01 Grundlagen des Eisenstoffwechsels

M. Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III

02 Hemochromatosis: a changing world

P. Brissot, T. Cavet, A.M. Jouanolle, M. Ropert, O. Loreal

CHU de Rennes (Frankreich), Hôpital Pontchaillou, Service des maladies du foie

Hemochromatosis (HC) corresponds today to several entities. The most frequent form is HFE (C282Y/C282Y)-related HC. Iron overload is related to hepcidin deficiency which leads to increased plasma iron and transferrin saturation, generating in turn plasma non-transferrin bound iron which is avidly taken up by the hepatocytes, and reactive plasma iron which is toxic for the cells. Confined to Caucasians, its penetrance is partial for yet poorly explained reasons and, when clinically expressed, affects adults. The diagnosis has become non invasive, based on clinical examination, biological tests, and imaging iron assessment (MRI). The mainstay of the treatment remains phlebotomies but oral iron chelation can be used in specific cases, and the pathophysiological therapeutic approach will be hepcidin supplementation. Non HFE-related HC are rare disorders but with a broader ethnic distribution. Some forms also involve hepcidin deficiency, and are due to mutations in the hemojuvelin, hepcidin, or transferrin receptor 2 genes. The phenotype is usually more severe and often affects younger persons. Other rare forms are related, not to increased cellular iron entry, but to decreased cellular iron egress. It is the case of the ferroportin disease (in its usual form), the sole HC with a dominant transmission, which is a relatively mild disorder for which phlebotomies may not be well tolerated due to poor iron recycling. The other disease is hereditary aceruloplasminemia which is the only genetic iron overload disease including symptoms related to brain iron deposition. Anemia is often present and precludes any venesection therapy so that iron chelation remains the unique, imperfect, therapeutic option. Family screening, mainly based on molecular testing, is critical in all HC forms.

03 Erkrankungen mit sekundärer Eisenüberladung

N. Gattermann

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Klinische Immunologie

In Deutschland findet sich eine sekundäre Hämochromatose am häufigsten bei myelodysplastischen Syndromen (MDS), wo die Eisenüberladung schon vor der Transfusionsbehandlung beginnt, weil die expandierte, ineffektive Erythropoese dem Duo-

denum signalisiert, die Eisenresorption zu steigern. In der Leber wird Hcpidin, der zentrale Regulator des Eisenstoffwechsels, bei hyperplastischer Erythropoese vermindert produziert, wodurch die hemmende Wirkung des Hcpidins auf die duodenale Eisenresorption wegfällt. Als Signal aus dem Knochenmark scheint bei den Thalassämien GDF15 eine Rolle zu spielen; bei MDS ist GDF15 im Serum jedoch wesentlich weniger stark erhöht. Ein neuer, vielversprechender Kandidat ist Erythroferrone (ERFE), ein Peptid, das bei Mäusen im Rahmen einer Stress-Erythropoese, z. B. nach starker Blutung oder bei Hämolyse, aus den Erythroblasten freigesetzt wird und in der Leber die Hcpidin-Produktion unterdrückt. Ob Erythroferron auch bei Patienten mit MDS oder erythropoetischer Hyperplasie anderer Genese erhöht ist, lässt sich noch nicht eindeutig sagen, da es bislang noch keinen validierten monoklonalen Antikörper gegen humanes ERFE gibt. Auf dem ASH Meeting 2014 wurde berichtet, dass bei MDS-Patienten die Expression von ERFE zumindest auf dem Niveau der messenger-RNA erhöht ist.

Auch wenn die gesteigerte enterale Eisenresorption zur Eisenakkumulation beiträgt, ist die chronische Transfusionsbehandlung die wichtigste Ursache der Eisenüberladung bei MDS. Gemäß den aktuellen Empfehlungen des European Leukemia-Net sollte bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS, die schon mindestens 25 Erythrozytenkonzentrate erhalten haben und deren Serumferritin über 1000 ng/mL liegt, die Behandlung mit einem Eisenchelator erwogen werden. Neben der Prophylaxe von Organschäden (Herz, Leber, endokrine Organe) kann eventuell auch ein positiver Effekt auf die Knochenmarksfunktion erzielt werden. Bei etwa 10–20% der Patientin mit transfusionsabhängigem MDS führt die Behandlung mit einem Eisenchelator zur Verbesserung der Blutzellzahlen, möglicherweise durch Verminderung von oxidativem Stress in den erythropoetischen Vorläuferzellen und/oder Zellen des Knochenmarkstromas. Ein Überlebensvorteil durch die Eisenchelation wurde bei Patienten mit Niedrigrisiko-MDS übereinstimmend in mehreren retrospektiven Analysen festgestellt, aber noch nicht durch eine prospektive randomisierte Studie bewiesen.

04 Medikamentöse Eiseneliminationstherapie

H. Cario

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Die medikamentöse Eiseneliminationstherapie (= Chelattherapie) ist essenzieller Bestandteil der Behandlung von Patienten mit sekundärer Hämochromatose aufgrund angeborener oder erworbener Anämien. Ziele der Chelattherapie sind: 1. die Reduktion überschüssigen Gesamtkörpereisens, 2. die Reduktion der Eisenüberladung einzelner Organe, 3. die Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Eisenbilanz unter regelmäßiger Transfusions-therapie, 4. die Detoxifikation nicht-Transferrin-gebundenen Eisens (NTBI). Derzeit sind drei Chelatbildner zur Behandlung der sekundären Eisenüberladung zugelassen. Diese unterscheiden sich bezüglich Verabreichungsform, Halbwertszeit, organspezifischer Wirksamkeit sowie potenziellem Nebenwir-

kungsprofil. Seit Mitte der 1960er-Jahre gibt es Erfahrungen mit Deferoxamin (DFO), das seit Mitte der 1970er-Jahre in der immer noch gebräuchlichen Form der nächtlichen subkutanen Infusionstherapie verabreicht wird. Die Wirksamkeit von DFO in der Behandlung der sekundären Eisenüberladung ist durch zahlreiche Studien belegt. Nachteile von DFO sind neben dem Applikationsmodus die kurze Halbwertszeit (rascher Anstieg von NTBI nach Beendigung der Infusion) und die eingeschränkte therapeutische Breite. Daher sind trotz der nachgewiesenen Wirksamkeit von DFO auch unter zuverlässiger Therapie vereinzelt Komplikationen der Eisenüberladung zu beobachten. Der erste oral verfügbare Chelatbildner war Deferipron (DFP), das Anfang der 1980er-Jahre entwickelt, zunächst aber aufgrund des Risikos einer schweren Neutropenie nur begrenzt eingesetzt wurde. DFP ist aktuell nur als Zweitlinienmedikament bei Thalassaemia major zugelassen. Hervorzuheben ist die gute Wirksamkeit bei Myokardsiderose, sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit anderen Chelatbildnern. Seit 2006 ist Deferasirox (DSX), ein weiterer oraler Chelatbildner, verfügbar. Hervorzuheben sind die lange Halbwertszeit sowie die offensichtliche Möglichkeit, das Gesamtkörperereisen wesentlich weiter zu reduzieren als das mit DFO möglich war. Problematisch stellt sich bei der aktuell verfügbaren Verabreichungsform bei einigen Patienten die gastrointestinale Verträglichkeit dar. Außerdem sind die potenzielle Nephrotoxizität und Hepatotoxizität zu erwähnen. Die heute verfügbaren Chelatbildner können außerdem für verschiedene Formen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden, die entweder der Intensivierung der Chelattherapie bei schwer eisenüberladenen Patienten oder aber die Reduktion potenzieller Nebenwirkungen der Einzelmedikamente zum Ziel haben kann.

05 Eisenmangel jenseits der Anämie

A. Franz

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen, Center for Pediatric Clinical Studies

06 Vitamin-B12- und Folsäure-Mangel-Erkrankungen

M. Bommer

Alb-Fils-Kliniken Göppingen, Klinik für Hämatologie, Onkologie und Infektionskrankheiten

Die Erstbeschreibung der megaloblastären Anämie reicht mindestens ins Jahr 1849 (Thomas Addison), wahrscheinlich aber noch weiter in die Jahre 1823 (Come und Andral) und ins Jahr 1837 (Marshall Hall) zurück. Auf Biermer (1871) geht der Begriff perniziöse Anämie zurück. Bereits in den Jahren 1860 bis 1870 kam der Verdacht auf, dass diese Form der Anämie Folge einer fehlenden oder unzureichenden Nahrungsverwertung sei. Obduktionsergebnisse gaben Hinweis darauf, dass eine Atrophie der Magenschleimhaut ursächlich dafür sein könnte. Eine Diät mit Lebersuppe war seit den Beschreibungen von Castle in

den frühen Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts ein probates Mittel gegen diese Form der Blutarmut.

Mittlerweile ist die Pathophysiologie des Vitamin-B12-Mangels bis hin zu den genetischen Grundlagen angeborener Störungen mit hereditärer Malabsorption geklärt. Seltene erworbene Ursachen des Vitamin-B12-Mangels wie zum Beispiel Medikamente, die Sprue oder Infektionen sollten bei der Abklärung bedacht werden. Ein Mangel durch Fehlernährung ist sehr selten und nur bei extremen Diäten beschrieben.

Die Folsäuredefizienz ist in aller Regel bei mangel- oder fehlernährten Patienten – häufig mit niedrigem sozioökonomischem Status – zu beobachten. Insbesondere Alkoholiker, Schwangere mit Mangelernährung und mangelernährte Kinder sind betroffen. Medikamente wie Phenytoin, Primidon und Carbamazepin führen bei einem kleinen Teil der Patienten zum Folsäuremangel. Wichtige Ursachen sind auch Darmerkrankungen, insbesondere die Sprue – sowohl die tropische als auch die endemische Form. Ein erhöhter Bedarf an Folsäure entsteht auch bei angeborenen oder erworbenen Hämolyse- und Zuständen mit erhöhtem Zellumsatz. Als Faustregel gilt: ein Vitamin-B12-Mangel ist meist Folge einer Malabsorption, eine Folsäuremangel Folge einer Fehl- oder Mangelernährung.

Während die hämatologischen Folgen eines Vitamin-B12-Defizits nicht von denen eines Folsäuremangels unterschieden werden können, wurden bislang neurologische Komplikationen nur mit einem Mangel an Cobalamin in Verbindung gebracht – so war bisher die gängige Lehrmeinung. Lediglich Neuralrohrdefekte beim Kind – ausgelöst durch Folsäuremangel in der Schwangerschaft – waren gemeinhin bekannt. Nun gibt es jedoch zunehmend Hinweise darauf, dass vor allem bei älteren Menschen eine Kombination aus Vitamin-B12- und Folsäuremangel für eine Reihe von neurologischen Problemen verantwortlich sein könnte. Allerdings sind diese Zusammenhänge beim Erwachsenen noch nicht vollständig geklärt.

07 Angeborene Störungen des Folsäure-Stoffwechsels

T. Opladen

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Kinderheilkunde I

Folate vermitteln die Übertragung von C1-Methylgruppen. Sie haben daher eine entscheidende Bedeutung für eine Vielzahl biologischer Prozesse und sind u.a. involviert in der DNA-Synthese, im Abbau von Aminosäuren und in der embryonalen ZNS-Entwicklung. Folate können nicht endogen synthetisiert werden und müssen daher über die Nahrung zugeführt werden. Nahrungsfolate werden dabei aus dem Darm resorbiert und über eine Reihe von Zwischenschritten in die biologisch aktive Form 5,6,7,8-tetrahydrofolate (THF) überführt. Im Blut liegen die Folate überwiegend als 5-Methyl-THF (5MTHF) vor. Für die zelluläre Aufnahme sind verschiedene Transportsysteme notwendig. Dazu gehören der protonengekoppelte Folattransporter (PCFT), der Reduced Folate Carrier 1 (RFC1) und die

zwei GPI-verankerten Rezeptoren, Folatrezeptor- α (FR α) und - β (FR β). Für die Versorgung des ZNS sind vor allem die beiden letztgenannten von essenzieller Bedeutung.

Angeborene Defekte des Folatmetabolismus, die zu einem (zerebralen) Folatmangel führen, betreffen die enzymatische Umwandlung zu 5MTHF oder den Folattransport. Im Rahmen des Vortrags vorgestellt werden die hereditäre Folatmalabsorption, der Folatrezeptor- α -Mangel, die MTHFR-Defizienz und der Dihydrofolatreduktasemangel.

08 Störungen des Vitamin-B12-Stoffwechsels

M. Lindner

Universitätsklinikum Frankfurt/M., Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Labor für Stoffwechselerkrankungen

Bereits die intestinale Aufnahme von Vitamin B12 (Cobalamin) ist komplex reguliert und erfordert den in der Magenschleimhaut synthetisierten Intrinsic factor sowie das Zusammenspiel von zwei intestinalen Transportproteinen. An Transcobalamin 2 gebundenes Cobalamin wird in die Zelle aufgenommen, dort weiter transportiert und in mehreren Schritten zu den zwei aktiven Kofaktoren Methylcobalamin und S-Adenosylcobalamin umgewandelt. Für den Transport durch Cytoplasma und Lysosom sowie die Bindung der Kofaktoren an ihr jeweiliges Apoenzym sind die Enzyme Cbl-A, -B, -C, -D, -F und -J notwendig.

Genetische Defekte in der Synthese von Cbl-A, Cbl-B und Cbl-D2 führen zu einem Mangel an Adenosylcobalamin, dem Kofaktor der Methylmalonyl-CoA-Mutase, und damit zu einer isolierten Methylmalonazidurie, die sich klinisch nicht von einer klassischen Methylmalonazidurie unterscheidet. Bei Vitamin-B12-responsiven Patienten ist die Konzentration der Methylmalonsäure aber unter Therapie deutlich niedriger. Stoffwechselkrisen treten nach Behandlungsbeginn selten oder nie auf und die Nierenfunktion, die bei der klassischen Methylmalonazidurie früh beeinträchtigt ist und innerhalb der ersten 2 Lebensjahrzehnte insuffizient wird, bleibt erhalten.

Cbl-C, Cbl-F und Cbl-J-Defekte führen zur kombinierten Methylmalonazidurie mit Homozystinurie, da durch den zusätzlichen Mangel an Methylcobalamin auch die Funktion der Methioninsynthase beeinträchtigt ist. Die Methylmalonazidurie lässt sich durch die Gabe von Hydroxocobalamin meist gut behandeln. Da die defiziente Remethylierung von Homocystein neben dem Mangel an Methionin auch zu einem „Trapping“ von 5-Me-Tetrahydrofolat und damit zu einem sekundären Folsäuremangel führt, wird initial oft eine (makrozytäre) Anämie oder Panzytopenie beobachtet. Die neurologische Beeinträchtigung mit Entwicklungsretardierung, Hirnatrophie und Retinopathie bis zur Blindheit lässt sich therapeutisch nicht gut beeinflussen.

Eine Besonderheit bietet der Cbl-D-Mangel: Je nach Lokalisation der Mutationen innerhalb des MMADHC-Gens können eine isolierte Methylmalonazidurie, ein isolierter Remethylierungsdefekt oder eine Kombination aus beiden auftreten.

09 Thiaminabhängige megaloblastäre Anämie

H. Pichler

St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich

Die autosomal rezessiv vererbte thiaminabhängige megaloblastäre Anämie (TRMA) ist eine sehr seltene genetische Erkrankung, die durch Mutationen im SLC19A2-Gen auf Chromosom 1q23.3 verursacht wird, welche die Funktionen des codierten Thiamintransporters beeinträchtigen. Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1969 wurden in der Literatur etwa 80 Fälle, überwiegend homozygote Individuen mit einem zum Teil sehr heterogenen klinischen Erscheinungsbild, beschrieben. Die charakteristischen Symptome der TRMA sind eine megaloblastäre Anämie, ein Nicht-Typ-I-Diabetes-mellitus und eine progrediente Hörstörung. Neben diesen klassischen Symptomen wurden zusätzlich angeborene Herzfehlbildungen, neurologische Auffälligkeiten wie Insulte oder Krampfanfälle, eine Opticusatrophie sowie Minderwuchs beobachtet. Sowohl der Manifestationszeitpunkt als auch der Krankheitsverlauf der betroffenen Patienten variierten erheblich.

Die meisten Erkrankungsfälle traten in isolierten Populationen bzw. bei konsanguinen Familien vor allem mittel- und fernöstlicher Abstammung auf, vereinzelt wurden aber auch Individuen europäischer oder afroamerikanischer Herkunft beschrieben.

In der Knochenmarkpunktion findet sich bei einer TRMA die ungewöhnliche Kombination einer megaloblastären Erythropoese mit Ringsideroblasten, was eine Abgrenzung von myelodysplastischen Syndromen oder Mitochondriopathien erschweren kann. Zur Diagnosesicherung bei Verdachtsfällen ist frühzeitig eine Sequenzanalyse des SLC19A2-Gens zu empfehlen, da die TRMA vergleichsweise einfach mit einer Thiamin-Supplementierung behandelt werden kann. Dabei wird der extrazelluläre Thiaminspiegel durch pharmakologische Vitamin-B1-Dosen soweit angehoben, dass der Transporterdefekt durch eine passive Diffusion umgangen wird und so der intrazelluläre Thiaminmangel in den betroffenen Geweben behoben werden kann.

Das Ansprechen der Patienten auf pharmakologische Thiamindosen ist in der Regel gut, relevante Nebenwirkungen sind bislang nicht beschrieben. Unter der Therapie kommt es meist zu einer raschen Besserung des Diabetes mellitus und auch der Anämie, obgleich die Erythrozyten im Verlauf makrozytär bleiben. Ob der in der Regel progrediente Hörverlust mit der Thiaminsubstitution aufgehalten werden kann, ist bislang nicht geklärt. Eine bereits bestehende Hörminderung kann dadurch nicht mehr beeinflusst werden.

10 Indikationen zur totalen und subtotalen Splenektomie aus hämatologischer Sicht

S. Lobitz

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT

Die partielle oder komplette Entfernung der Milz ist eine therapeutische Option für zahlreiche Bluterkrankungen. Der Einfluss auf den klinischen Verlauf ist dabei abhängig von der Grunderkrankung. Bei manchen Indikationen führt die Splenektomie zur (weitgehenden) postoperativen Beschwerdefreiheit.

Auch die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen variiert zwischen den Erkrankungen. Das Risiko einer Thrombose nach einer Splenektomie erhöht sich zum Beispiel am meisten für Patienten mit einer beta-Thalassaemia intermedia. Es gibt Hinweise darauf, dass eine Splenektomie die Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus bei Patienten mit bestimmten hämolytischen Anämien erhöhen kann, was ebenfalls Folge einer gesteigerten Gerinnungsaktivierung sein dürfte.

Die immunologischen Folgen lassen sich dagegen durch adäquate Impfungen, eine antibiotische Prophylaxe und eine hohe Wachsamkeit bei Fieberepisoden meist gut beherrschen. Die gefürchteten overwhelming post-splenectomy Infektionen (OPSI) sind daher bei adäquater Schulung und Therapieadhärenz des Patienten selten geworden, kommen aber weiterhin vor.

Die immunologischen Folgen lassen sich dagegen durch adäquate Impfungen, eine antibiotische Prophylaxe und eine hohe Wachsamkeit bei Fieberepisoden meist gut beherrschen. Die gefürchteten overwhelming post-splenectomy Infektionen (OPSI) sind daher bei adäquater Schulung und Therapieadhärenz des Patienten selten geworden, kommen aber weiterhin vor.

Mit der Hypothese, eine gewisse Restfunktion der Milz zu erhalten und so das Auftreten unerwünschter Ereignisse weiter zu reduzieren, werden in den letzten Jahren zunehmend partielle Milzentfernungen vorgenommen. Dieses Vorgehen scheint zwar nicht weniger sicher zu sein als die vollständige Splenektomie, ist aber operativ oft aufwändiger und mit längeren Krankenhausaufenthalten verbunden. Der Nutzen partieller Splenektomien ist daher weiterhin bei vielen Erkrankungen umstritten.

Es können daher nicht für alle Erkrankungen allgemein gültige Empfehlungen abgegeben werden. Der Entschluss zur (partiellen) Splenektomie ist häufig eine Einzelfallentscheidung.

11 Operative Möglichkeiten zur totalen und subtotalen Splenektomie – eine Übersicht

K. Schaarschmidt

HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Kinderchirurgie

12 Schwere Anämie und Sinusvenenthrombose bei Erstmanifestation einer Diamond-Blackfan-Anämie im Säuglingsalter

B. Lange

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Onkologie, Hämatologie

Fragestellung: Sinusvenenthrombosen im Kindesalter wurden kasuistisch bei schweren Eisenmangelanämien aber auch bei ei-

ner zu raschen Korrektur schwerer Anämien durch eine Erythrozytentransfusion beschrieben. In der Literatur finden sich dazu keine Mitteilungen bei Erstmanifestation einer Diamond-Blackfan-Anämie.

Kasuistik: Das Kind wurde per Sectio bei fetaler Tachykardie und Dezelerationen geboren und wies postnatal eine transfusionsbedürftige Anämie (Hb 4,4 mmol/l; Hk 0,23; MCV 137 fl; Retikulozyten 0,6%) auf. Seitens der 25-jährigen Kindesmutter sind ein Crystalabusus, eine Borderline-Störung sowie eine Langerhanszell-Histiozytose im Kindesalter zu erwähnen. Empfohlene ambulante Blutbildkontrollen wurden von den Eltern nicht wahrgenommen. Das Kind wurde im Alter von 10 Wochen in unserer Notaufnahme mit Trinkschwäche, Schläfrigkeit und Blässe bei einer ausgeprägten hyporegeneratorischen, normochromen, normozytären Anämie (Hb 0,8 mmol/l; Hk 0,05; 0 Retikulozyten) vorgestellt. Unmittelbar nach Aufnahme auf der Intensivstation erfolgte über 2 Stunden die Gabe von 19 ml/kg Erythrozytenkonzentrat. Die Knochenmarkpunktion bestätigte die Verdachtsdiagnose einer DBA. Vier Tage nach Aufnahme erfolgte bei neurologisch unauffälligem Kind aufgrund deutlich erhöhter D-Dimere und fallender Thrombozyten eine Schädelsonografie, welche eine Thrombose des Sinus sagittalis superior zeigte. Daraufhin wurde die Behandlung mit einem niedermolekularen Heparin eingeleitet. Darunter zeigte sich bereits nach 9 Tagen eine deutliche Thromboseregession.

Schlussfolgerung: Obwohl im konkreten Fall die Genese der Sinusvenenthrombose unklar bleibt, weist diese Kasuistik auf die Notwendigkeit eines vorsichtigen Transfusionsregimes beim Vorliegen einer ausgeprägten Anämie im Kindesalter hin.

13 Studie zum natürlichen Verlauf des Pyruvatkinase-Mangels in Deutschland: Patientenaufkommen und erste Ergebnisse

F. Loewecke¹, O. Andres², J. Kunz³, H. Cario⁴, R. Grosse⁵, M. Wlodarski⁶, M. Bröckelmann⁷, E. Neufeld⁸, J. Falcone⁸, R.F. Grace⁸, S. Eber¹

¹Schwerpunktpraxis Pädiatrische Hämatologie und Technische Universität München, Universitätskliniken ²Würzburg, ³Heidelberg, ⁴Ulm, ⁵Hamburg-Eppendorf, ⁶Freiburg, ⁷Ev. Krankenhaus Bielefeld, ⁸Boston Children's Hospital

Der Pyruvatkinase-Mangel (Pyruvate Kinase Deficiency, PKD) ist mit einer Prävalenz von 1:20 000 in Mitteleuropa die häufigste Ursache einer chronischen hämolytischen Anämie in Folge eines Erythrozyten-Enzymdefekts. Die Pyruvatkinase katalysiert den wichtigsten energiegewinnenden Schritt zur ATP-Herstellung in den Erythrozyten. Mutationen im PKLR-Gen bewirken eine gestörte Funktion der Na⁺/K⁺-ATPase und eine Instabilität der erythrozytären Membran mit der Folge einer hämolytischen Anämie. Die betroffenen Patienten leiden an Symptomen von Anämie (Blässe, Müdigkeit, Dyspnoe, Gedeihstörungen im Kindesalter) und Symptomen der Hämolyse mit Hyperbilirubinämie (Gallensteine, Gelbsucht). Die Diagnose wird in der Regel durch Enzym-Testung, ggf. ergänzt durch eine Gen-

Analyse, gestellt. Obwohl der genetische Defekt und die Pathophysiologie in den letzten Jahren weitgehend geklärt wurden, ist der jetzige Wissensstand über den Verlauf des Pyruvatkinase-Mangels gering.

Seit Juli 2014 nehmen wir an der vom Boston Children's initiierten PKD Natural History Studie teil. Wir haben in München und Würzburg ein deutsches Referenzzentrum mit speziellem Erythrozytenlabor aufgebaut. Gemeinsam mit den kooperierenden Kliniken in Bielefeld, Freiburg, Hamburg, Heidelberg und Ulm haben wir 12 Patienten evaluiert. Die Studienteilnehmer stammen aus Deutschland, Russland, Afghanistan, Türkei, Albanien und Somalia.

Zehn Patienten haben einen nachgewiesenen genetischen Defekt und konnten in die Studie aufgenommen werden: Gegenwärtig weisen drei Patienten eine leichte, vier eine mittelschwere und drei eine schwere hämolytische Anämie auf. Im steady state haben alle Patienten mit leichtem und mittelschwerem Verlauf einen Hb von > 10g/dl. Die unnormierte, nicht auf die Retikulozytenzahl bezogene PK-Restaktivität korreliert nicht mit dem Schweregrad der Anämie. Vier Patienten benötigten wiederholte Transfusionen. Von fünf Patienten mit Splenomegalie wurden zwei splenektomiert; ein Patient benötigt auch weiterhin Transfusionen. Bei einem Patient mit schwerer Hämochromatose und Hypothyreose wird das Eisen mit Deferasirox ausgeschleust. Bei drei Patienten wurden Gallensteine festgestellt (zweimal Cholezystektomie). Ein Patient erlitt einen Verschlussikterus mit wiederholter Pankreatitis. Patienten mit einer leichten Anämie gaben weder eine Einschränkung der Lebensqualität noch eine eingeschränkte Alltagsaktivität an. Bei mittelschwerer und schwerer Anämie zeigt sich zwar eine eingeschränkte Alltagsaktivität, jedoch keine verminderte Lebensqualität. Vier der Patienten zeigten einen Icterus gravis neonatorum. Zwei Patienten benötigten als Neugeborenes eine Austauschtransfusion; ein weiteres Neugeborenes wurde transfundiert. Als assoziierte Erkrankung bestehen bei einem Patienten ein Wachstumshormonmangel und ein Morbus Gilbert-Meulengracht. Eine Patientin ist psychomotorisch retardiert.

Wir hoffen im Verlauf der Studie ein besseres Verständnis über die Beziehung zwischen dem Genotyp und der Symptomatik beziehungsweise den Komplikationen zu gewinnen. Eine künftige spezifische molekulare Therapiestudie wird derzeit vorbereitet, von der wir eine wesentliche Verbesserung für alle Patienten erwarten. Weitere Ziele sind, die Häufigkeit von Komplikationen infolge von Transfusionen bei splenektomierten und nicht splenektomierten Patienten mit PKD abzuschätzen und die Inzidenz der Splenektomie als Therapie der PKD zu ermitteln.

14 Alimentär bedingte normozytäre Anämie bei einem vollgestillten jungen Säugling

Y. Pritschow, H. Cario

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Die Abklärung von Anämien ist eine häufige Aufgabe des Pädiaters. Wichtige wegweisende Befunde ergeben sich aus der Erythrozytenmorphologie, jedoch kann auch eine normozytäre Anämie alimentär bedingt sein.

Wir berichten über einen weiblichen Säugling mit einer seit Geburt bestehenden normozytären Anämie. Die Geburt erfolgte in der 39+6 SSW, spontan aus Schädellage ohne relevante perinatale Blutverluste. Postnatal stationäre Aufnahme unter dem Verdacht einer Neugeborenensepsis, die sich im Verlauf nicht bestätigte. Jedoch zeigte sich ein erniedrigter Hämoglobinwert von 12,2 g/dl, der im Verlauf des stationären Aufenthalts auf 9,9 g/dl abfiel, mit jeweils normalen Erythrozytenindices.

Ambulante Blutbildkontrollen zeigten einen weiteren Hämoglobinabfall (8,8 g/dl) im Alter von 4 Wochen. Erstvorstellung bei uns im Alter von 6 Wochen mit normozytärer, hyporegeneratorischer Anämie (Hb 8,1 g/dl, MCV 82 fl). Anamnestisch wurde bei der Mutter aufgrund einer vorwiegend vegetarischen Ernährung wiederholt ein Vitamin-B12-Mangel festgestellt, eine Resorptionsstörung wurde nicht nachgewiesen. Der Säugling wurde voll gestillt. Die Blutwerte zeigten einen Vitamin-B12-Mangel (100pmol/l) bei normalem Folsäurewert und niedrig normalem Eisenstatus (Ferritin 79 µg/l, Transferrinsättigung 15 %), so dass eine Substitutionstherapie mit Vitamin B12 (11µg/kg/d) und eine Eisensubstitution empfohlen wurden. Mit 11 Wochen zeigte das Blutbild einen Hämoglobinanstieg (8,8 g/dl, MCV 74,7 fl) mit beginnender Mikrozytose, passend dazu ein normwertiger Vitamin-B12-Spiegel (457 pmol/l) bei erniedrigtem Eisenstatus (Ferritin 60 µg/l), Transferrinsättigung 9 %). Eine Substitution mit Eisen war bislang nicht erfolgt, so dass erneut dringend eine Eisensubstitution empfohlen wurde. Eine ergänzende Untersuchung der Mutter ergab ebenfalls eine mikrozytäre Anämie mit manifestem Vitamin-B12- und Eisenmangel. Bei weiterhin voll gestilltem Säugling zeigte sich mit 6 Monaten ein grenzwertig normaler Hämoglobinwert von 10 g/dl bei zunehmender Mikrozytose und Hypochromasie bei nach wie vor nicht durchgeführter Eisensubstitution.

Die Kasuistik zeigt eindrucksvoll, dass die Kombination von Eisen- und Vitamin-B12-Mangel schon beim sehr jungen Säugling additiv zu einer relevanten normozytären Anämie führen kann.

15 Pneumokokkensepsis bei einer 4½-jährigen Patientin mit homozygoter Sichelzellkrankheit trotz Pneumokokkenimpfung

A. Radicke, S. Lobitz

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT

Wir beschreiben den Fall eines 4½-jährigen Mädchens mit homozygoter Sichelzellkrankheit (SCD-S/S) und schwerer Sepsis mit meningealer Beteiligung durch Pneumokokken (Serogruppentypisierung noch ausstehend). Diese Infektion trat trotz viermaliger Pneumokokken-Impfung mit dem Konjugat-Impfstoff Prevenar13® auf, die verordnete orale Penicillinprophylaxe wurde von der Familie nicht umgesetzt.

Es werden über 90 verschiedene Pneumokokken-Serotypen unterschieden. Durch die in Deutschland zur Verfügung stehenden Impfstoffe werden 23 (Polysaccharid-Impfstoff Pneumovax®) bzw. 13 häufige Serotypen (Konjugatimpfstoff Prevenar13®) abgedeckt. Nach aktuellen Leitlinien wird für Patienten mit homozygoter Sichelzellkrankheit eine sequenzielle Impfung mit beiden Impfstoffen innerhalb der ersten zwei Lebensjahre empfohlen (siehe www.sichelzellkrankheit.info und www.asplie-net.org).

Die von der STIKO empfohlenen Pneumokokken-Regelimpfungen sind, wie der vorliegende Fall exemplarisch zeigt, als alleinige Präventionsmaßnahme gegen lebensbedrohliche Infektionen nicht ausreichend. Patienten mit einer Sichelzellkrankheit benötigen zusätzliche Indikationsimpfungen und eine prophylaktische antibiotische Dauerbehandlung. Eine frühzeitige Identifizierung von Risiko-Patienten über ein Neugeborenen-screening auf Sichelzellkrankheiten ist daher auch in Deutschland dringend erforderlich, um diese Maßnahme sowie eine Betreuung der Patienten in spezialisierten Zentren einleiten zu können.

16 Hämophagozytische Lymphohistiozytose und/oder Langerhanszell-Histiozytose? Ein Case Report

L. Ronceray^{1,2}, C. Hutter^{1,2}, B. Fahrner^{1,2}, H. Pichler^{1,2}, W. Holter^{1,2}, M. Minkov^{1,2,3}, G. Mann^{1,2}

¹St. Anna Kinderspital, UKKJ, MUW, Wien, Österreich, ²St. Anna Kinderkrebsforschung (CCRI), Wien, ³Krankenanstalt Rudolfstiftung, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, Wien, Österreich

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) und Langerhanszell-Histiozytose (LCH) werden dem Formenkreis der histiozytären Erkrankungen zugeordnet. Klinisch wurde die HLH mit anhaltendem Fieber ohne Erregernachweis, Hepatosplenomegalie und einer Panzytopenie erstbeschrieben (M. Farquhar). Typische Laborbefunde sind eine Hyperferritinämie, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie und ein erhöhter löslicher Interleukin-2-Rezeptor. Das Erscheinungsbild der HLH lässt sich durch einen Funktionsdefekt von NK- und zytotoxischen T-Zellen sowie durch eine Hyperaktivierung von Makrophagen und daraus resultierender Hyperzytokinämie erklären. Die mul-

tisystemische LCH wird durch Akkumulation dendritischer Zellen (CD1a+, CD207+) in mindestens zwei Organsystemen definiert und kann mit Symptomen einhergehen, die jenen der HLH ähneln. Die Abgrenzung beider Erkrankungsbilder kann daher eine Herausforderung darstellen. In der Literatur sind nur wenige Fälle berichtet, die das gleichzeitige Auftreten einer HLH und einer multisystemischen LCH beschreiben.

Wir beschreiben eine 3-jährige Patientin mit seit über 6 Monaten persistierenden Fieberschüben trotz wechselnder Antibiose, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie und einer Bilytopenie (transfusionspflichtige Anämie und Leukopenie). Zu Erkrankungsbeginn wurde eine EBV-Serokonversion bei positiver EBV-PCR diagnostiziert, außerdem fielen laborchemisch eine sIL-2-Rezeptor-Erhöhung (11495 U/ml) und eine verminderte NK-Zell-Aktivität auf. Ferritin war initial nicht erhöht, die Triglyceride nur mäßig. Im Knochenmark zeigte sich eine Hämophagozytose. Nach Ausschluss einer primären HLH (Mutationsanalysen auf PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2, ITK negativ) wurde eine virusassoziierte HLH suspiziert. In der Bildgebung fanden sich allerdings zusätzlich Osteolysen in der Schädelkapsel, deren Biopsie das Vorliegen einer LCH (CD1a+, CD207+, BRAF V600E positiv) bestätigte. Die Patientin wurde gemäß Protokoll LCH-IV mit einer Induktion (Cortison, Vinblastin) und einer Behandlung entsprechend Stratum II (Cortison, Cytarabin, Vincristin) therapiert, worauf sie sowohl laborchemisch (rückläufiger sIL-2-Rezeptor, NK-Zell-Aktivität normalisiert), als auch klinisch prompt ansprach. Das gleichzeitige Auftreten beider Erkrankungen stellt eine Seltenheit dar. Als Erklärung für diesen ungewöhnlichen Phänotyp wären bislang noch unbekannte konstitutionelle Voraussetzungen denkbar. Zudem könnte die EBV-getriggerte Hyperzytokinämie eine pathogenetische Komponente für die Entstehung beider Erkrankungen darstellen, welche letztendlich gut auf die Therapie ansprachen.

17 Ausgeprägte Thrombozytopenie bei einem Säugling mit schwerem Eisenmangel

P. Schütte

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Ich berichte von einem 11 Monate alten männlichen Patienten, welcher sich mit hochfieberhafter Atemwegsinfektion und blassem Hautkolorit vorstellte. Eine Blutbildbestimmung ergab eine Anämie mit einem Hämoglobingehalt von 4,2 g/dl und eine Thrombozytopenie von minimal 28000/µl. Durch eine Knochenmarkpunktion ließ sich eine akute Leukämie ausschließen. Vielmehr ergab sich in der weiteren Labordiagnostik ein gravierender Eisenmangel bei ausschließlicher Muttermilchernährung. In der Literatur sind begleitende Thrombozytopenien in seltenen Fällen von massiven Eisenmangelanämien beschrieben. Unter oraler Eisensubstitution ergab sich eine schrittweise Normalisierung von Hämoglobingehalt und Thrombozytenzahlen.

18 Unmistakable morphology? – Infantile Malignant Osteopetrosis resembling Juvenile Myelomonocytic Leukaemia in infants.

A. Strauß

Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Abstract: Diagnostic parameters for the diagnosis of juvenile myelomonocytic leukaemia (JMML) are well established and distinct. They are, however, not exclusive. In infants with symptoms suspicious for JMML, but without typical molecular genetic aberrations, other potentially severe diseases need to be excluded. One of the most important differential diagnoses is infantile malignant osteopetrosis (IMO), which may initially be undistinguishable from JMML by hematologic features only.

We identified six infants presenting with the clinical and laboratory picture of JMML who were referred for molecular confirmation of this diagnosis, but eventually turned out to suffer from IMO. To illustrate the overlapping features of both conditions and to confirm the similarities of JMML and IMO in infants we compared hematologic parameters of 130 patients with JMML and 45 patients with IMO with data derived from German patients of the EWOG-MDS studies in Freiburg and the International Osteopetrosis Registry in Ulm, respectively.

We observed a noticeable resemblance in the complete and differential blood counts of JMML and IMO. Both diseases show values above the age specific normative values for white blood cells and monocytes as well as anaemia, thrombocytopenia and immature myeloid cells, blasts and normoblasts in PB. Leucocytosis, monocytosis, elevation of blast count and presence of normoblasts in PB are significantly more pronounced in JMML than in IMO, whereas range of anaemia, thrombocytopenia as well as left-shifted myelopoiesis are similar in both conditions.

As other differential diagnoses such as leukocyte adhesion deficiency, Wiskott-Aldrich syndrome or severe viral infections are usually ruled out early on the basis of additional clinical symptoms, IMO is the main differential diagnosis for JMML in neonates and infants lacking a pathogenic mutation of the RAS signalling pathway. Radiological imaging displaying increased bone density is the key diagnostic method for an unequivocal and targeted distinction of those two severe diseases.

19 Autoimmunhämolytische Anämie durch Wärmeantikörper

M. Wilhelm

Olgahospital Stuttgart, Onkologie, Hämatologie und Immunologie

Hintergrund: Wärme-Antikörper vom Typ IgG binden an Erythrozyten-gebundene Immunglobuline, dabei kommt es zur Phagozytose über das Monozyten-Makrophagen-System in Leber und Milz als extravasale Hämolyse. Zur Anämie kommt es dann, wenn die Erythropoese die Hämolyse nicht mehr kompensiert. Bei Kindern- und Jugendlichen ist diese Erkrankung

selten, es gibt 25–160 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr.

Patientenbeschreibung: Wir berichten über eine 17-jährige kleinwüchsige, adipöse Patientin mit primärer Amenorrhoe bei Hyperandrogenämie, zudem liegt eine iatrogene Hypothyreose bei Z.n. Thyreoidektomie bei Morbus Basedow vor, rezidivierend treten Lymphozytopenie und Thrombozytopenie auf. Aktuell erfolgte die Vorstellung mit Müdigkeit, verminderter Leistungsfähigkeit, Schwindel, Herzrasen, Blässe und dunkelgelbem Urin. Im Labor fanden sich Hämolysezeichen (Hämoglobin 6,4 g/dl, Sklerenikterus, LDH-Erhöhung, indirekte Bilirubin-erhöhung, Retikulozytenzahlerhöhung, Haptoglobin-erniedrigung, BSG erhöht, im Urin Nachweis von Urobilinogen). Als Ursache konnten Wärmeantikörper Auto-Anti-e nachgewiesen werden. Unter Prednisolontherapie trat eine rasche Besserung auf. Dies stellt die dritte Episode einer Wärmeautoantikörper-Hämolyse dar, nachdem die erste unter Carbimazol-Therapie auftrat und beide vorangegangenen jeweils gut auf Decortin und Azathioprin angesprochen hatten. Da die letzte hämolytische Anämiekrise bereits 5 Jahre zurücklag, erfolgte eine weitere Diagnostik hinsichtlich der Differentialdiagnose Lupus mit negativem Befund für ANA, anti-ds DNA und Rheumafaktor. Hinsichtlich der Differentialdiagnose Turner-Syndrom bei Kleinwuchs und primärer Amenorrhoe zeigte sich sonografisch ein unauffälliger Ovarien- und Uterusbefund, eine weitere genetische Abklärung erfolgt derzeit.

Schlussfolgerung: Autoimmunhämolytische Anämien durch Wärmeantikörper können idiopathisch (45%) oder sekundär (55%) im Rahmen von Grunderkrankungen, Virusinfektionen oder medikamentenassoziiert auftreten. Die Patienten weisen eine hämolytische Anämie, BSG-Beschleunigung und einen positiven direkten Coombs-Test auf. Corticosteroide als Medikament der ersten Wahl sind bei 58–80% der Patienten effektiv, um Rezidive zu vermeiden sollte die Behandlung über mehrere Monate durchgeführt werden. Eine sekundäre autoimmunhämolytische Anämie kann einer Grundkrankheit längere Zeit vorausgehen, die Diagnose einer idiopathischen autoimmunhämolytischen Anämie sollte deshalb im Verlauf überprüft werden, differenzialdiagnostisch sollte z. B. an Lupus- oder Lymphom-erkrankungen gedacht werden.

20 Bildgebende und verwandte Verfahren zur Beurteilung des Eisenhaushalts

P. Nielsen, R. Grosse, R. Fischer

Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik und Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Eisen kann nicht aktiv ausgeschieden werden. Eine chronisch positive Eisenbilanz z. B. durch Bluttransfusionen muss deshalb zur Ablagerung von überschüssigem Eisen in verschiedene Organe führen. Die Leber ist dabei in jedem Fall das Hauptorgan der Eisenspeicherung (> 80%). Andere Organe können auch erhöhte Eisenmassen aufnehmen, wobei das Verteilungsmuster

variabel und wenig verstanden ist. Das Serum-Ferritin korreliert mit den Eisenspeichern und ist für die Routineverlaufskontrolle ein wichtiger diagnostischer Parameter, der aber auch falsch erhöht sein kann. Für die definitive Abklärung einer Eisenüberladung wurde deshalb früher eine Leberpunktion durchgeführt. Heute stehen nichtinvasive Verfahren zur Verfügung, die zuverlässig die Eisenkonzentration in verschiedenen Organen quantifizieren können. Unter den nichtinvasiven Verfahren zur Organeisenmessung ist die SQUID-Biosuszeptometrie am längsten etabliert, mit der man Eisen in Leber und Milz zuverlässig messen kann. Allerdings ist dafür ein spezielles Gerät erforderlich, das es z. Zt. nur in Hamburg, Turin (Italien), und Oakland (USA) gibt. Magnetresonanztomographen (MRT-Geräte) sind heute weitverbreitet und man kann mit einer speziellen Software und der nötigen Erfahrung grundsätzlich Eisen in verschiedenen Organen messen. Insbesondere die sogenannte R2*-Methode wird in einigen Forschungszentren erfolgreich zur Eisenquantifizierung in Leber, Herz, Pankreas, Knochenmark eingesetzt. Leider steht auch diese Methode nicht überall für Routinemessungen zur Verfügung, weil sie für einzelne Geräte speziell angepasst werden muss und spezielle Expertise vor Ort vorhanden sein muss. Für Patienten mit sekundären Häm siderosen ist vor allem die Messung von Eisen im Herzen wichtig, weil sich bei einigen Patienten eine potenziell lebensbedrohliche Herzeisenüberladung ausbilden kann, die unbedingt erkannt und besonders intensiv behandelt werden muss. Zusammenfassend liegen inzwischen für diese nichtinvasiven Methoden umfangreiche Erfahrungen vor und sie haben sich besonders in der Verlaufskontrolle bei Patienten mit Posttransfusions siderosen bewährt.

21 Transkranielle Dopplersonografie bei Sichelzellerkrankheit

M. Schaal

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Die transkranielle Dopplersonografie (TCD) stellt eine nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Blutflussgeschwindigkeiten in den Zerebralarterien dar. Sie beruht auf dem Doppler-Effekt; das von den Erythrozyten reflektierte Echo wird detektiert, abhängig von deren Fließgeschwindigkeit ist die vom Schallkopf ausgesandte Frequenz um ein bestimmtes Frequenzspektrum verschoben, daraus kann die Blutflussgeschwindigkeit errechnet werden. Im Bereich von Gefäßstenosen entsteht eine Flussbeschleunigung des Blutes, diese ist abhängig von der Ausprägung der Stenose.

Bei der Sichelzellerkrankheit (SCD) besteht im Kindes- und Jugendalter ein hohes Risiko für zerebrovaskuläre Komplikationen mit einer kumulativen Inzidenz von 11% bis zum Alter von 20 Jahren, hauptsächlich bedingt durch ischämische Infarkte. Dies ist bedingt durch progressive Veränderungen der intrakraniellen Gefäße mit der Folge von Stenosen insbesondere im Bereich der Arteria carotis interna sowie in geringerem Maße innerhalb der Arteria cerebri media und anterior.

Durch die Durchführung einer regelmäßigen TCD-Untersuchung bei Patienten mit homozygoter SCD oder SCD-S/ β^0 -Thalassämie ab dem zweiten Lebensjahr bis zum Alter von 18 Jahren kann die Entstehung von Gefäßstenosen frühzeitig vor Auftreten eines ischämischen Infarktes erkannt werden. Dabei werden die großen Gefäße des Circulus Willisii untersucht, abhängig vom Mittelwert der detektierten Maximalgeschwindigkeit eines Herzzeit-Zyklus („time-averaged mean of the maximum velocity“ = TAMMx) erfolgt eine Einteilung in drei verschiedene Gruppen: bei einem unauffälligen Ergebnis genügt eine jährliche Untersuchung, bei einem grenzwertigen Befund wird eine Kontrolle nach drei Monaten empfohlen. Bei Nachweis einer pathologischen Flussbeschleunigung sollte ein langfristiges Transfusionsprogramm mit dem Ziel der Senkung des HbS-Anteils auf < 30% eingeleitet werden, wodurch das Risiko für ein ischämisches Ereignis reduziert und eine Besserung des TCD-Befundes erzielt werden kann. Nach aktuellen Erkenntnissen scheint eine Therapie mit Hydroxycarbamid dem chronischen Transfusionsprogramm vergleichbar effektiv zu sein.

Zusammenfassend stellt die transkranielle Dopplersonografie bei Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellerkrankheit eine wichtige und sinnvolle Untersuchung dar, die der Prävention von schweren zerebrovaskulären Komplikationen dient.

22 Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

M. Held

Missionsärztliche Klinik Würzburg, Abt. Innere Medizin/PH-Zentrum

Die Leitsymptome der pulmonalen Hypertonie (PH) (Belastungsdyspnoe, Erschöpfbarkeit und thorakales Druckgefühl) sind unspezifisch. Erst in späteren Krankheitsstadien treten Ruhedyspnoe, Ödeme und belastungsassoziierte Synkopen auf.

Als nicht invasives Verfahren der ersten Wahl kommt die Echokardiographie zum Einsatz. Mit ihr kann der systolische pulmonal-arterielle Druck abgeschätzt werden. Gleichzeitig können zugrunde liegende linksventrikuläre Störungen, Klappenerkrankungen oder Hinweise für ein Shuntvitium erfasst werden. Eine besondere Herausforderung an die Sensitivität und Genauigkeit stellt die Frühdiagnostik der PH dar.

Bei vorselektionierten Patienten mit klinischem PH-Verdacht entgeht die Diagnose der Echokardiographie in ca. 10%, im Rahmen von Screening-Untersuchungen von Risikokollektiven und der Erfassung von Frühformen in bis zu 29%.

Die Spiroergometrie ist eine sinnvolle Ergänzung, mit der eine PH auch bei Patienten detektiert werden kann, bei denen die Diagnose echokardiografisch verpasst wird.

Da die PH über einen pulmonal-arteriellen Mitteldruck von mindestens 25 mmHg definiert ist, ist zur Diagnosesicherung immer eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung notwendig. Dabei sollte das Herzzeitvolumen mittels Thermodilutionsmethode bestimmt werden, die Gefäßwiderstände berechnet werden. Bei Verdacht auf idiopathische PAH ist eine Vasoreagibilitätstestung mittels NO oder Prostanoiden erforderlich, um ein langfristiges Ansprechen auf Kalziumkanalblocker abzuschätzen.

zen. Eine Belastungsuntersuchung kann eine sinnvolle Ergänzung darstellen, obwohl eine rein belastungsassoziierte PH alleine keine Therapieindikation darstellt.

Eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine thorakale Computertomographie dienen dem Ausschluss einer der PH zugrunde liegenden Atemwegs-, Thorax- oder Lungenparenchymerkrankung. Wichtig ist die Erkennung von Dichteinhomogenitäten, die Folge eines alveolitisches bedingten Milchglasmusters, einer lokalen Überblähung bei Bronchiolitis aber auch lokaler Perfusionsminderungen in Folge okkludierter Pulmonalarterien sein können.

Aufgrund weitreichender therapeutischer Konsequenzen, ist vor Diagnose einer PAH immer eine Lungen-Ventilations-Perfusionsszintigraphie notwendig, um eine operable und damit potenziell heilbare chronisch-thrombembolische PH nicht zu übersehen.

Im Rahmen einer Diagnosesicherung ist immer auch eine korrekte Erfassung assoziierter oder zugrunde liegender Systemerkrankungen notwendig. WHO-Funktionsklasse, 6-Minutengestreckte, spiroergometrische Leistung und NT-pro-BNP-Spiegel dienen der funktionellen Einordnung und stellen die Basis für Verlaufsuntersuchungen dar.

23 Diagnostik und Behandlung der Osteopenie/Osteoporose bei hämatologischen Erkrankungen

R. Grosse

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Geburtshilfe, Kinder- und Jugendmedizin, Klinik u. Poliklinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

24 Möglichkeiten und Grenzen des klinisch-chemischen Zentrallabors bei hämatologischen Erkrankungen

H.-J. Groß

Universitätsklinikum Ulm, Zentrale Einrichtung für Klinische Chemie

Das Zentrallabor liefert zur hämatologischen Differentialdiagnostik bei Erwachsenen und Kindern wichtige und gut etablierte Parameter. In der letzten Zeit sind speziell durch eine verbesserte maschinelle Blutbildanalytik einige neue hinzugekommen. Gerade diese Parameter erfordern keine zusätzlichen Blutentnahmen, hier soll ein Schlaglicht auf sie geworfen werden.

Anämiediagnostik: Die Bestimmung von freiem Hb und Haptoglobin dienen als etablierte Marker für eine hämolytische Anämie. Durch Bestimmung der Retikulozyten kann im Rahmen eines Differenzialblutbildes das regenerative Potenzial der Erythropoese erfasst werden. Eine weitere Option im Rahmen der maschinellen Retikulozytenbestimmung ist die Ermittlung des Anteils unreifer Retikulozyten (IRF). Ferner kann mit Hilfe der Retikulozyten unter Zuhilfenahme des Hämatokrits der Retikulozytenproduktionsindex berechnet werden.

Der Eisenstoffwechsel wird routinemäßig mit Ferritin und Transferrinsättigung sowie speziell im Hinblick auf eine hämolytische Anämie oder eine ACD mit dem löslichen Transferrinrezeptor überwacht. Zur Beurteilung des aktuellen funktionellen Eisenstatus der Erythropoese kann mit den neueren Hämatologieanalysatoren der Hämoglobingehalt der Retikulozyten quantifiziert werden (Ret-HE, CHR). Dieser Parameter zeigt einen Eisenmangel bereits nach 3–5 Tagen an und ist unbeeinflusst von einer Akuten-Phase-Reaktion. Er stellt auch den sensitivsten Marker für die Diagnostik einer ACD dar.

Der Übergang von präklinischem zum klinisch relevanten Vitamin-B12-Mangel ist mit Bestimmung der Vitaminkonzentration im Plasma nicht sicher möglich, der sensibelste Marker für den präklinischen funktionellen Mangel ist die Bestimmung der Methylmalonsäure (MMA) im Plasma mittel LC-MS.

Im Rahmen der Blutbildanalytik können mit den neueren Analysatoren Normoblasten detektiert und quantifiziert werden. Hieraus ergibt sich bereits im Rahmen eines Differenzialblutbildes ein Hinweis auf eine erhöhte Aktivität des Knochenmarks.

Thrombopenien: Die modernen Blutbildanalysatoren können Thrombozyten neben der Impedanz zusätzlich über eine spezifische Färbung darstellen, dadurch lässt sich die Fraktion der unreifen Thrombozyten (%IPF) bestimmen. Daraus lässt sich die regenerative Kapazität der Thrombopoese ableiten. Der IPF-Wert ist bei peripherem Thrombozytenverbrauch erhöht und kann so bei der Differentialdiagnose ITP, TTP, HUS hilfreich sein. Aktuell kann aber bei Thrombozytenzahlen unter 15.000/µl nicht immer ein valider IPF ermittelt werden. Künftig wird über eine extendierte Zählrate im Thrombozytenkanal eine verbesserte Bestimmung erfolgen.

25 Neue Wege zur Generierung von Referenzwerten für Kinder

M. Metzler

Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Abteilung Onkologie & Hämatologie

Die Veränderung von Messwerten wie beispielsweise Länge und Gewicht mit dem Alter werden bei Kindern und Jugendlichen in Form von kontinuierlichen Kurven dargestellt und in den Vergleich zu Gleichaltrigen gestellt. Um die physiologisch bedingte geschlechts- und altersabhängige Dynamik von Laborwerten in ähnlicher Weise adäquat abzubilden ist bei der Verwendung konventioneller Methoden zur Referenzintervall-Ermittlung eine große Anzahl von Blutproben gesunder Kinder notwendig. Aufgrund ethischer und praktischer Aspekte können diese jedoch nur begrenzt gewonnen werden, was zu Einschränkungen in Verfügbarkeit und Qualität pädiatrischer Referenzintervalle führt. So basieren viele in der Praxis verwandte Normwerte auf kleinen Stichproben und sind in diskrete Altersbereiche unterteilt, die die kontinuierliche altersabhängige Dynamik nur inadäquat abbilden.

Wir haben daher eine indirekte Methode zur Erstellung kontinuierlicher Referenzbereiche für hämatologische und biochemische Parameter aus Daten der klinischen Labordatenbank entwickelt. Messungen von 34.000 verschiedenen Patienten, 210.000 Proben pro Parameter, wurden ausgewertet. Das mathematische Verfahren dazu wird dargestellt. Es ergeben sich daraus kontinuierliche Referenzbereiche von der Geburt bis zum Erwachsenenalter für Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten-Indizes, Erythrozytenzahl, RDW, Leukozyten- und Thrombozytenzahl.

Die generierten indirekten Referenzintervalle wurden mit populations- und methodenspezifischen Referenzintervallen aus der KiGGS- bzw. CALIPER-Studie verglichen und zeigen eine sehr gute Übereinstimmung sowohl der Ober- und Untergrenzen der Referenzintervalle als auch der altersabhängigen Dynamik. Die so erstellten kontinuierlichen Referenzbereiche erfassen die dynamische Entwicklung von Laborparametern besser als die Darstellung in separaten Altersgruppen und können daher eine genauere Grundlage für die klinische Bewertung sein.

Die erweiterte Methode zur Bestimmung indirekter Referenzintervalle eignet sich damit für die Verwendung in der Pädiatrie und kann auf andere Messgrößen übertragen werden, für die konventionell ermittelte Referenzintervalle nicht verfügbar sind.

26 Diagnostik im hämatologischen Speziallabor

E. Kohne

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Die Labormedizin ist ein wichtiges Teilgebiet der Hämatologie, mit dem die meisten hämatologisch tätigen Ärzte jeden Tag zu tun haben. Dabei erstreckt sich die Bedeutung der Laboruntersuchungen nicht nur auf die Erkennung von Krankheiten, sondern gleichermaßen auf die Therapie- und Verlaufskontrolle, oft mit Beurteilung der Heilungschancen und der Prognose. Zunehmendes Interesse findet auch die labormedizinische Ermittlung erworbener und hereditärer gesundheitlicher Risikofaktoren, deren Identifizierung besonders mit dem Einsatz molekularmedizinischer Untersuchungen eine enorme Entwicklung gezeitigt hat.

Für die Organisation und Zuordnung der hämatologischen Labordiagnostik werden offiziell zwei Ebenen unterschieden: 1. die hämatologische Basisdiagnostik, diese umfasst die Blutzellenzählung mit Erstellung eines Differenzialblutbildes mittels Hämatologie-Analysern und 2. die hämatologische Spezialdiagnostik mit einem umfangreichen, vielfältigen Aufgaben- und Methodenspektrum zur Erkennung und ätiologischen Klassifizierung von Bluterkrankungen. Die Spezialdiagnostik wird in besonders dafür ausgestatteten Einrichtungen von kompetenten Hämatologen durchgeführt. In der deutschen Medizin haben hämatologische Speziallabore sehr unterschiedliche Leistungsschwerpunkte, je nachdem es sich um ein Labor für hämatologische Onkologie oder ein Labor für nicht maligne hämatologi-

sche Erkrankungen handelt. Überschneidungen sind häufig anzutreffen. Ein die gesamte Hämatologie umfassendes Leistungsangebot wird in der Universitätsmedizin bzw. in großen kommunalen und sonstigen Kliniken nur noch selten zur Verfügung gestellt, sondern immer mehr von großen privatwirtschaftlich betriebenen Laboren offeriert.

Inhalt und Sinn dieses Referates besteht vor allem in der Vermittlung wichtiger Informationen zur Labordiagnostik der nicht malignen hämatologischen Erkrankungen. Dabei kann nicht das gesamte Gebiet abgedeckt werden, vielmehr sollen einige für die tägliche Arbeit in Klinik und Praxis besonders relevante Themen herausgestellt werden. Anhand von Fallbeispielen wird versucht, häufige Fragestellungen einschließlich der Problemlösungen zu veranschaulichen.

Auch wenn die klassische Hämatologie der nicht malignen Krankheiten durch mancherlei Strukturreformen oder auch durch ökonomische Zwänge in den Schatten der klinischen Onkologie abzudriften scheint, wird auch angeregt durch dieses Symposium fortwährend ein breites Interesse daran offenkundig. Dabei dürften auch die speziellen hämatologischen Krankheiten der Immigranten eine Rolle spielen, die in zunehmender Anzahl aus den entsprechenden Risikoländern zu uns gekommen sind und zukünftig aller Voraussicht nach kommen werden.

27 Klinik und Genetik komplexer Erkrankungen mit Knochenmarkversagen

M. Wlodarski

Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

28 Klinische Präsentation und Behandlung von Patienten mit Morbus Pearson

A. Yoshimi

Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

29 Hämatologische Störungen bei Speicherkrankheiten

J. Hennermann

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Villa Metabolica

Lysosomale Speicherkrankheiten sind seltene angeborene Störungen im lysosomalen Stoffwechsel, bedingt durch eine Defizienz von lysosomalen Enzymen oder Transportproteinen. Insgesamt sind mehr als 50 verschiedene lysosomale Speicherkrankheiten bekannt. Die Gesamtprävalenz aller lysosomalen Speicherkrankheiten beträgt 1:7000 – 1:8000.

Typische klinische Symptome lysosomaler Speicherkrankheiten sind neurologische und hepatosplenale Symptome, die durch eine Akkumulation komplexer Moleküle wie Glykolipi-

den, Glykoproteinen oder Mukopolysacchariden bedingt sind. Besondere hämatologische Auffälligkeiten der lysosomalen Speicherkrankheiten sind Anämien, Thrombozytopenien, Panzytopenien, auch schwere neonatale hämolytische Anämien, Vakuolisierungen der Lymphozyten und Histiozyten, Makrophagenaktivierungssyndrome und erhöhte Blutungsneigungen.

Eine Hepatosplenomegalie mit Anämie, Thrombopenie, z. T. auch einer Panzytopenie, und einem Hypersplenismus ist insbesondere typisch für den M. Gaucher (β -Glukozerebrosidase-Mangel), den M. Niemann Pick (Mangel der Sauren Sphingomyelinase) und den M. Wolman (Mangel der Sauren Lipase). Panzytopenien, aber auch isolierte Neutropenien, sind ebenfalls bei der Aspartylglucosaminurie (Aspartylglucosaminase-Mangel) beschrieben. Ein Makrophagenaktivierungssyndrom wie auch eine erhöhte Blutungsneigung treten v. a. bei M. Gaucher und bei M. Niemann Pick auf.

Schwere neonatale hämolytische Anämien können insbesondere bei M. Gaucher, M. Niemann Pick, Mukopolysaccharidose Typ VII (β -Glukuronidase-Mangel) und GM1-Gangliosidose (β -Galactosidase-Mangel) auftreten. Bei dem M. Wolman kann zudem eine Akanthozytose nachweisbar sein.

Bei einer Vielzahl lysosomaler Speicherkrankheiten sind typischerweise Vakuolisierungen der Lymphozyten und/oder der Histiozyten nachzuweisen, wie beispielsweise bei M. Pompe, M. Gaucher, M. Niemann Pick, Mukopolipidosen und Mukopolysaccharidosen. All dies kann bei der differenzialdiagnostischen Abklärung wegweisend sein.

30 Grundlagen der Herstellung und Lagerung von Blutpräparaten

R. Lotfi

Universitätsklinikum Ulm, Institut für Transfusionsmedizin, Abteilung Innovative Zelltherapeutika

31 Infektiöse und nicht infektiöse Transfusionskomplikationen

C. Weinstock

Universitätsklinikum Ulm, Institut für Transfusionsmedizin, Abteilung Immunhämatologie und Blutgruppenserologie

Bei Ärzten und Patienten sind die Übertragung von Hepatitis-Viren (HBV, HCV) und vor allem von humanem Immundefizienz-Virus die bekanntesten Transfusionsrisiken. Diese Viren

werden glücklicherweise sehr selten mit Blutprodukten übertragen (Konservativ berechnete Risiken: HBV ca. 3 Fälle, HIV < 0,25 Fälle und HCV < 0,1 Fälle pro 1 Million angewendeter Blutprodukte).

In den vergangenen Jahren rückten dagegen Bakterien in den Focus der Hämovigilanz. In der Regel gelangen Bakterien mit dem Spenderblut oder während des Punktionsvorgangs in Blutprodukte. In einer großen Untersuchung war eines von etwa 1500 Thrombozytenkonzentraten bakteriell kontaminiert. Als Reaktion darauf wurde die erlaubte Lagerdauer der Thrombozytenkonzentrate von 5 auf 4 Tage verkürzt. Um die Gefahr der bakteriellen Kontamination von vornherein zu verringern, werden seit 2003 bei allen Blutspenden die ersten, und damit am ehesten kontaminierten, 30–50 Milliliter in einen gesonderten Auffangbeutel abgeleitet.

Die Einwanderung bislang nicht heimischer Vektoren (Tigermücke) und Erreger (Chikungunya-Virus, West-Nil-Virus) in südosteuropäische Urlaubsländer brachte neue Infektionsrisiken mit sich. Bislang konnte in Deutschland die Übertragung dieser Erreger mit Blutprodukten durch die vorübergehende sog. Rückstellung von Rückkehrern aus diesen Ländern von der Blutspende verhindert werden. Für den Fall einer weiteren Ausbreitung der Erreger sind Testverfahren in Entwicklung.

Viel häufiger als die Übertragung von Infektionen werden immunologische Reaktionen auf Blutprodukte beobachtet. So berichtet das Paul-Ehrlich-Institut für die Jahre 2011 und 2012 von einer Virusübertragung (HBV) und 12 bakteriellen Infektionen (1 Todesfall). Im gleichen Zeitraum wurden 382 (4 Todesfälle) schwere allergische/anaphylaktoide Reaktionen und 29 (4 Todesfälle) hämolytische Reaktionen gemeldet. Die häufigsten Transfusionskomplikationen sind jedoch febrile oder nicht schwerwiegende allergische Reaktionen. Als deren Ursache werden im Blutprodukt anwesende Leukozyten und Zytokine (febrile Reaktionen) und Antikörper des Patienten gegen meist nicht identifizierte Plasmaproteine des Spenders (allergische Reaktionen) diskutiert. Durch Abreicherung der Spenderleukozyten und Austausch von Plasma durch Additivlösungen wurden diese Reaktionen deutlich seltener, sie werden aber vermutlich nicht ganz zu eliminieren sein.

32 Management akuter Transfusionskomplikationen

S. Lison, S. Grützner

Klinikum Augsburg, Institut für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie (ITM)