

5. Symposium in Berlin

HÄMATOLOGIE HEUTE 2016

Jubiläumsveranstaltung

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

wir laden Sie ganz herzlich zum 5. Symposium HÄMATOLOGIE HEUTE ein. Die Jubiläumsveranstaltung findet vom 21. bis zum 23. April 2016 im Besucher- und Schulungszentrum der KARL STORZ GmbH & Co. KG in Berlin statt. Wir erwarten auch in diesem Jahr wieder mehr als 150 Teilnehmer aus Deutschland, Österreich, der Schweiz und Italien.

Zwei Höhepunkte gibt es gleich zum Auftakt: Tim St. Pierre aus Perth, Australien, wird über die aktuellen Standards zum Monitoring der Eisenüberladung sprechen und Stefano Rivella aus Philadelphia, USA, über innovative Ansätze zur Therapie von Hämoglobinopathien. Aber auch das restliche Programm ist wieder sehr interessant und abwechslungsreich.

Bedanken möchten wir uns bei allen Referenten, ohne die unsere Veranstaltung nicht vorstellbar wäre. Viele von ihnen tragen schon zum wiederholten Male vor.

Besonders freuen wir uns in diesem Jahr außerdem über die Anwesenheit der zahlreichen Patientenvertreter, die die Gelegenheit nutzen werden, die unterschiedlichen Interessengruppen vorzustellen.

Erstmals veranstalten wir einen praktischen Kurs. Am Donnerstag, den 21. April 16 können Sie sich vor dem eigentlichen Symposium in der transkranialen Doppelsonografie bei Patienten mit Sichelzellerkrankheit schulen lassen.

Für HÄMATOLOGIE HEUTE 2016 können Sie sich unter [\[haematologie-heute.de\]\(http://www.haematologie-heute.de\) anmelden. Einzelne Restplätze stehen noch zur Verfügung.](http://www.haematologie-</p></div><div data-bbox=)

Wir freuen uns auf Sie und auf eine interessante Tagung.



Holger Cario und Stephan Lobitz

Veranstalter

Dr. med. Stephan Lobitz, MSc
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/SZT, Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Holger Cario
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Bereich Pädiatrische Onkologie und
Hämatologie, Eythstr. 24, 89075 Ulm

Kontakt: sichelzelle@charite.de

Homepage mit allen notwendigen Informationen: www.haematologie-heute.de



Foto: © privat

Prof. Dr. med. Holger Cario, Ulm



Foto: © privat

Dr. med. Stephan Lobitz, Berlin



HÄMATOLOGIE HEUTE

01 β -Thalassämie

H. Cario

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Thalassämie-Syndrome gehören zu den häufigsten monogen vererbten Krankheiten weltweit. Ursache der Thalassämie-Syndrome sind Gendefekte auf Chromosom 11 (β -Thalassämie) oder 16 (α -Thalassämie). Sie führen zu einer verminderten oder fehlenden Synthese der entsprechenden Globinketten. Neben der verminderten Hämoglobinsynthese steht pathophysiologisch bei der β -Thalassämie der Überschuss an α -Globinketten im Mittelpunkt. Präzipitation der überschüssigen Globinketten und Hemichrombildung verursachen oxidative Schäden der erythroiden Zellen, die zur ineffektiven Erythropoese und zur verkürzten Erythrozytenlebenszeit führen. Nach klinischen Gesichtspunkten werden die β -Thalassaemia major, minor sowie intermedia unterschieden.

Die β -Thalassaemia major ist in der Regel durch homozygote oder gemischt-heterozygote β -Globingen-Mutationen bedingt. Sie führt bereits im Verlauf des ersten Lebensjahres zu einer sehr schweren mikrozytär-hypochromen Anämie und den klinischen Symptomen Blässe, Ikterus, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie. Bei unzureichender Therapie kommt es zu häufigen Infektionen, Wachstumsretardierung und Knochenformierungen. Die Patienten sind lebenslang auf regelmäßige Erythrozytentransfusionen angewiesen. Durch die Transfusionen sowie aufgrund einer zusätzlich erhöhten intestinalen Eisenresorption entsteht eine sekundäre Eisenüberladung. Deren Folge können Kardiomyopathie, Leberfibrose sowie endokrine Störungen sein. Daher ist eine konsequente Eiseneliminations-therapie erforderlich. Eine kurative Therapie ist durch Stammzelltransplantation möglich. Erste Fälle einer erfolgreichen Gentherapie wurden berichtet. Die β -Thalassaemia minor ist die heterozygote Form der β -Thalassämie. Sie verläuft meist asymptomatisch. Bis zu zwanzig Prozent der Betroffenen klagen über milde Anämiesymptome.

Schwierig gestaltet sich häufig die Therapie von Patienten mit β -Thalassaemia intermedia. Diese ist eine meist homozygote oder gemischt-heterozygote β -Thalassämie, deren phänotypische Manifestation durch verschiedene Einflussfaktoren modifiziert wird. Dabei differieren der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Ausprägung der Symptome: erste, für die Diagnose eindeutige Veränderungen können sowohl bereits im Kleinkindalter auftreten, in anderen Fällen aber auch erst bei älteren Kindern oder Erwachsenen entstehen. Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle des Krankheitsverlaufs, um rechtzeitig eine Transfusionstherapie einzuleiten. Eine Eisenüberladung tritt auch bei Patienten mit Thalassaemia intermedia auf. Ursache hierfür ist die extrem verstärkte Eisenresorption über den Darm infolge der enormen Steigerung der Erythropoese.

02 Sichelzellkrankheit

S. Lobitz

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

Die Sichelzellkrankheit (SCD) ist eine qualitative β -Hämoglobinopathie. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt und tritt stark gehäuft in den Regionen der Welt auf, in denen die Malaria endemisch ist oder in der Vergangenheit endemisch war. Am verbreitetsten ist die SCD im subsaharischen West- und Zentralafrika. Signifikante Erkrankungszahlen finden sich aber auch im östlichen Mittelmeerraum, im Nahen und Mittleren Osten sowie in einigen Regionen Indiens. Durch den aktuellen Flüchtlingszustrom beobachtet man in den letzten Monaten überall in Deutschland eine erhebliche Zunahme der Patientenzahlen.

Das zentrale pathophysiologische Ereignis der Sichelzellkrankheit ist die Polymerisation des Sichelzell-Hämoglobins (HbS), in deren Folge fehlgeformte Erythrozyten auftreten, die kleinste Gefäße verschließen und so zu Mikrozirkulationsstörungen führen, die kumulativ eine Schädigung sämtlicher Organe des Körpers verursachen. HbS-haltige Zellen haben außerdem eine verkürzte Halbwertszeit im Blutstrom. Die damit verbundene chronische Hämolyse ist für weitere, nicht minder gefährliche Komplikationen wie etwa für die Entwicklung eines pulmonalen Hypertonus verantwortlich.

Die Behandlung der Sichelzellkrankheit hat sich in den vergangenen zehn Jahren erheblich verändert. Zwar stehen bislang keine neuen therapeutischen Optionen zur Verfügung. Die vorhandenen werden aber erheblich konsequenter eingesetzt. Die Induktion von Hämoglobin F durch Hydroxycarbamid ist weiterhin die Säule der medikamentösen Therapie. Die Ergebnisse der ersten Langzeitstudien bilden die Grundlage dafür, dass mittlerweile die meisten Patienten mit diesem Medikament behandelt werden und nicht nur schwerstkranken. Es fehlt allerdings weiterhin an einem objektiven Instrument zur Therapiesteuerung, so dass sich zwei verschiedene Dosierungskonzepte in Anwendung befinden, das der minimal effektiven und das der maximal tolerierten Dosis.

Die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, insbesondere im Rahmen maschineller Austauschtransfusionen (Erythrozytapherese), ist in den letzten Jahren therapeutisch immer bedeutender geworden. Ein wichtiger Grund dafür ist, dass durch ein erweitertes Matching von Blutspender und -empfänger deutlich seltener Alloimmunisierungen auftreten. Die Verfügbarkeit oraler Eisenchelatoren erleichtert zudem die Eiseneliminationstherapie bei Patienten mit einer transfusionsbedingten Eisenüberladung.

Auch die Indikation zur Stammzelltransplantation wird bei Patienten mit einer Sichelzellkrankheit immer häufiger gestellt, da die Transplantationsergebnisse exzellent sind. Bei Vorhandensein eines HLA-identen familiären Spenders ist die Transplantation der standard-of-care. Die Ergebnisse mit einem HLA-identen Fremdspender sind nahezu genauso gut und auch die ersten Transplantationsergebnisse mit haploidenten Spendern sind sehr erfolgreich, so dass zu erwarten ist, dass

die Zahl der Stammzelltransplantationen wegen einer Sichelzellerkrankung in den nächsten Jahren erheblich zunehmen wird.

03 Monitoring of iron overload

T. St. Pierre

The University of Western Australia, Crawley, School of Physics

04 Innovative therapies for β -hemoglobinopathies

S. Rivella

Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine

05 Langerhanszell-Histiozytose

M. Minkov

Wiener Krankenanstaltenverbund, Krankenanstalt Rudolfstiftung inklusive Standort Semmelweis Frauenklinik, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Department für Neonatologie

Die Langerhanszell-Histiozytose (LCH) ist die häufigste Entität unter den Erkrankungen des Monozyten-Makrophagen-Systems, den sogenannten Histiozytosen. Neue Erkenntnisse über die Biologie der dendritischen Zellen und der Entdeckung, dass die intraläsionalen CD1a+, CD 207+ Histiozyten in 50–75% der LCH-Patienten eine somatische Mutation im RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg aufweisen, die häufig zugleich auch in den myeloischen Vorstufen besteht, lassen LCH als myeloische Neoplasie definieren. Die Krankheit hat ein vielfältiges Erscheinungsbild, das von der Lokalisation und der Ausdehnung der betroffenen Organe abhängt und die Diagnosestellung erschwert. Dank internationaler Kooperation wurden reproduzierbare diagnostische Kriterien, verlässliche prognostische Faktoren, sowie eine einheitliche Erfassung der Krankheitsausdehnung etabliert. Abhängig von der Anzahl betroffener Organe unterscheidet man zwischen einer monosystemischen und einer multisystemischen LCH. Die monosystemische Form ist meistens auf das Skelett beschränkt (viel seltener auf die Haut, die Lymphknoten, die Lunge, etc.) und hat eine exzellente Prognose (Überleben 100%, Rezidivrate 20%). Die multisystemische LCH kann unterschiedlich verlaufen und selbst bei adäquater Behandlung ist mit einer Mortalität von bis zu 10–15% zu rechnen. Ungünstige prognostische Faktoren sind der Befall von Leber, Milz und Hämatopoese (der typischerweise bei Kindern < 2 Jahren beobachtet wird) und ein ausbleibendes Ansprechen auf eine systemische Behandlung. Die Ausdehnung der Krankheit bestimmt das therapeutische Vorgehen und muss daher vor einer Therapie erfasst werden. Die monosystemische ossäre LCH wird aufgrund der exzellenten Prognose möglichst konservativ behandelt. Als Standardbehandlung der multisystemischen LCH wurde die Kombination Prednisolon/Vinblastin etabliert. Sie gliedert sich in eine intensivere Initial- und eine mildere Dauertherapie. Die Gesamtdauer der Behandlung beträgt 1 Jahr. Bei Versagen der Standardtherapie soll bei Kindern mit

Organfunktionsstörung eine intensivere Therapie mit Cladribin/Cytarabin oder eine allogene Stammzelltransplantation in Erwägung gezogen werden, die nur in Zentren mit entsprechender Expertise durchgeführt werden dürfen. Wachsendes Wissen über die LCH-Biologie (z. B. BRAF-Mutation) eröffnet Chancen für eine zielgerichtete Therapie mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib bzw. Dabrafenib), die erst in prospektiven Studien etabliert werden soll.

06 HLH und Makrophagenaktivierungssyndrom

G. Janka

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

Die Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) ist keine eigenständige Krankheit, sondern ein lebensbedrohliches hyperinflammatorisches Syndrom, das unterschiedliche Ursachen haben kann. Bei den angeborenen Formen bestehen genetische Defekte der zytotoxischen Zellen (familiäre HLH, FHL2–5), die mit Albinismus kombiniert sein können (Griscelli-Syndrom und Chédiak-Higashi-Syndrom). Auch andere angeborene Immundefekte, wie z. B. das x-chromosomal vererbte lymphoproliferative Syndrom (XLP 1 und 2) können zu einer HLH führen. Die meisten angeborenen Fälle manifestieren sich im frühen Kindesalter und waren früher immer tödlich. Erworbene Formen entstehen durch Infektionen (teils bei Patienten unter Immunsuppression), bei autoinflammatorischen und autoimmunologischen Erkrankungen (Makrophagen-Aktivierungssyndrom; MAS-HLH), malignen Erkrankungen (meist Lymphome) und, selten, Stoffwechselerkrankungen.

Alle Symptome der HLH lassen sich durch die Wirkung hoher Zytokinspiegel und die Organinfiltration mit aktivierten Lymphozyten und Histiozyten erklären. Ein ZNS-Befall ist häufig und kann isoliert vor einer systemischen Manifestation auftreten. Die meisten Spätschäden sind auf eine ZNS-Schädigung zurückzuführen. Angeborene und erworbene Formen ohne bekannte Grundkrankheit lassen sich nicht durch die Symptome unterscheiden; für die initiale Therapie ist dies aber belanglos. Die Differenzierung, die für die rasche Planung einer Stammzelltransplantation (HSCT) genetischer Formen wichtig ist, erfolgt durch funktionelle Tests und die Molekulargenetik.

Die Behandlung der HLH erfolgt mit Immunsuppressiva (Corticosteroide, Cyclosporin A, T-Zell-Antikörper), Immunmodulatoren (i.v.-Immunglobuline) und Zytostatika (Etoposid). Neben Corticosteroiden wird bei MAS-HLH eine Blockade von IL-1 β und IL-6 eingesetzt; ein Antikörper gegen IFN γ ist bei der FHL in Erprobung. Die Therapie der HLH ist ein zweischneidiges Schwert: Einerseits müssen die hohen Zytokinspiegel geblockt werden, um einem Multiorganversagen vorzubeugen; andererseits führen Immunsuppression und zytostatische Therapie häufig zu bakteriellen und Pilzinfektionen, die nicht mehr beherrschbar sind. Die HSCT ist für die FHL kurativ; die früher sehr hohe Mortalität bei myeloablativer Konditionierung

konnte durch reduzierte Konditionierung erheblich gesenkt werden. Ein Spenderanteil von $\geq 20\%$ schützt vor einer Reaktivierung der HLH, die aber nicht zwingend bei niedrigeren Werten auftritt.

07 Seltene Histiozytosen mit Fallvorstellung „Juvenile Xanthogranulomatose“

M. Minkov

Wiener Krankenanstaltenverbund, Krankenanstalt Rudolfstiftung inklusive Standort Semmelweis Frauenklinik, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde mit Department für Neonatologie

Die Gruppe der „Seltene Histiozytosen“, die auch „Nicht-Langerhanszell-Histiozytosen“ genannt werden, umfasst jene proliferativen Erkrankungen der Histiocyten, Makrophagen und der dendritischen Zellen, die nicht als Langerhans-Zell-Histiozytose (LCH) bzw. Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) klassifiziert werden können. Somit umfasst der Begriff zahlreiche gutartige oder maligne, lokalisierte oder systemische Entitäten, die sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter vorkommen. Histologisch werden 3 Subtypen von seltenen Histiocyten abgegrenzt: die Xanthogranulom-Familie (einschließlich Erdheim-Chester-Krankheit), die Nicht-Xanthogranulom-Familie (einschließlich Rosai-Dorfman-Krankheit), und die malignen Histiocyten. Einige der benignen Entitäten (insbesondere die lokalisierten Formen) können sich spontan zurück bilden bzw. bedürfen lediglich einer chirurgischen Resektion; die disseminierten Formen können indolent sein, aber auch massiv progredient verlaufen und erfordern in der Regel eine systemische Behandlung. Unter den morphologisch benignen seltenen Histiocyten am besten charakterisiert sind das juvenile Xanthogranulom und die Erdheim-Chester-Krankheit. Die malignen Histiocyten stellen eine extreme Rarität dar und haben im Allgemeinen eine schlechte Prognose. Diese werden nach Chemotherapie-Protokolle für Weichteilsarkome oder Non-Hodgkin-Lymphome behandelt, aber die vorhandene Erfahrung stammt aus Fallberichten und ist sehr widersprüchlich. Eine interessante therapeutische Option für Entitäten mit aktivierenden Mutationen bieten die BRAF- und MEK-Inhibitoren, aber für einen breiten Einsatz fehlt noch die klinische Erfahrung. Prospektive und retrospektive Sammlung von Erfahrungen in einem neuen internationalen Register („International Rare Histiocytic Disorders Registry“, IRHDR), lässt auf eine schnelle Verbesserung des Wissens über die Biologie und den klinischen Verlauf, und auf Entwicklung von wirksamen therapeutischen Optionen hoffen.

Fallvorstellung: Der männliche Patient wurde nach einer ersten unauffälligen Schwangerschaft der Mutter am Termin geboren (Geburtsgewicht 4060 g, Körperlänge 52 cm). Beide Eltern sind klinisch gesund, es besteht keine familiäre Vorbelastung mit hämatologischen oder onkologischen Erkrankungen. Im Alter von 3 Monaten bemerkten die Eltern ein kleines (millimetergroßes) bräunliches Knötchen an der Stirn. Innerhalb von 4 Monaten wuchs dieses auf einen Durchmesser von 1,5 cm. Zwi-

schzeitiglich war etwas medial ein zweites Knötchen zu beobachten, das sich langsam auf einen Durchmesser von 1,0 cm vergrößerte. Der Allgemein- und der Ernährungszustand, sowie die neuromotorische Entwicklung blieben dabei unbeeinträchtigt. Bei der Abklärung im 7. Lebensmonat mittels Sonographie und MRT wurden multiple solide noduläre Läsionen in der Leber und der rechten Niere festgestellt. Weiter wurden eine solide Raumforderung 19 x 16,7 x 20 mm, anliegend am distalen Ösophagus, sowie eine solide tumoröse Vergrößerung des rechten Hodens, entdeckt. Das Thorax-CT zeigte multiple noduläre Läsionen in beiden Lungen. Das komplette Blutbild, die Serumchemie, sowie die Knochenmarkpunktion und -stanze, waren unauffällig. Die Biopsie einer der kutanen Läsionen bestätigte die Diagnose eines juvenilen Xanthogranuloms (JXG). Es wurde eine systemische Therapie mit Prednisolon und Vinblastin nach dem LCH-III-Protokoll eingeleitet. Nach zwei 6-wöchigen Blöcken wurde eine Dauertherapie mit Methotrexat und 6-Mercaptopurin bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2 Jahren durchgeführt. Unter der Therapie wurden zunächst eine Stabilisierung und danach eine konsekutive langsame Rückbildung der bekannten Läsionen beobachtet. Das Kind ist derzeit 5 Jahre alt, ohne Therapie seit 2,5 Jahren, und bis auf narbige Reste an der Stirn, bestehen keine weiteren Zeichen der Grunderkrankung. Das JXG ist eine seltene Histiocytenose aus der Gruppe der benignen Nicht-Langerhanszell-Histiocyten. In den meisten Fällen besteht eine isolierte kutane Beteiligung, aber systemische Formen, zum Teil mit Organdysfunktion (Panzytopenie, Hepatopathie, neurologische Ausfälle) sind auch möglich. Daher ist ein Staging unerlässlich. Es wird auch eine häufige Koexistenz von JXG, Neurofibromatose Typ 1, und chronischer myelomonozytärer Leukämie beobachtet, auf die bei Patienten mit JXG immer Bedacht genommen werden soll.

08 Klinik der Neutropenien

C. Zeidler

Medizinische Hochschule Hannover, Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)

Schwere congenitale Neutropenien (CN) gehören zu den seltenen Bluterkrankungen im Kindesalter (Prävalenz 4/1 000 000), charakterisiert durch persistierende schwere Neutropenie (unter 500 Granulozyten/ μ l), rezidivierende schwere bakterielle Infektionen und ein erhöhtes Leukämierisiko. Trotz ihrer Seltenheit ist ihr Verständnis für die Erforschung der normalen und pathologischen Hämatopoese von immenser Bedeutung. Bis in die 1980er-Jahre konnten die angeborenen Neutropenien ausschließlich klinisch klassifiziert werden, es existierten nur wenige Fallbeschreibungen. Die unterschiedlichen Formen wurden als „schwere kongenitale Neutropenie“ oder „Kostmann-Syndrom“ zusammengefasst. Erst durch den Aufbau eines Register-Netzwerkes (1994) und die seither durchgeführte Langzeitdokumentation von Krankheitsverläufen konnten statistisch tragfähige Daten zu Therapieansprechen, Begleiterkrankungen und Langzeitprognose bei schweren chronischen Neutropenien ge-

sammelt werden. Die enge Kooperation mit Grundlagenforschern führte letztlich zur Charakterisierung genetischer Untergruppen und der Aufklärung gemeinsamer Pathomechanismen angeborener Neutropenien. Heute kann die genetische Ursache der Neutropenie bei der Mehrzahl der Patienten identifiziert werden. Im Säuglings- und Kleinkindesalter gehört die primäre Autoimmunneutropenie zur wichtigsten Differenzialdiagnose.

Das Europäische Register für schwere chronische Neutropenie verfügt aktuell über klinische Langzeitdaten von 679 Patienten (406 CN, 82 zyklische, 87 idiopathische, 86 primäre Autoimmun-Neutropenie, 18 unklassifiziert). Die seit 1994 gesammelten Daten umfassen Begleitfehlbildungen, Blutbildverläufe, Infektionen, Therapie und Therapieansprechen sowie Sekundärerkrankungen wie Leukämien und Osteoporose.

In Europa weist die größte genetische Untergruppe eine autosomal-dominante oder sporadisch auftretende Mutation im *ELANE*-Gen auf, gefolgt von einer autosomal-rezessiv vererbten Neutropenie mit Mutationen im *HAX1*-Gen. Andere Mutationen, wie *GFI-1*, *p14*, *WASP* sind nur in einzelnen Familien beschrieben. Weitere, syndromatische Erkrankungen mit Neutropenie sind das Shwachman-Diamond Syndrom, die Glykogenose Typ 1b oder das Barth-Syndrom. Die Ergebnisse hinsichtlich Therapieeinstellung, -ansprechen und Langzeitprognose sollen im Detail dargestellt werden.

09 Kongenitale Neutropenien: Pathophysiologie und Leukämogenese

K. Welte

Universitätsklinikum Tübingen, Department für Kinderheilkunde, Abteilung Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Rolf Kostmann hat 1956 erstmals die autosomal-rezessiv vererbte genetische Agranulozytose beschrieben. Über Jahrzehnte wurde deshalb davon ausgegangen, dass die kongenitale Neutropenie eine monogene Erkrankung ist. In der Zwischenzeit wurden jedoch mehr als 20 Genmutationen als Ursache der kongenitalen Neutropenie entdeckt und beschrieben, sodass wir heute von einer Multi-Generkrankung ausgehen. Die häufigste genetische Ursache mit über 40% der betroffenen Patienten sind die 1999 erstmals entdeckten autosomal-dominant vererbten Mutationen im *ELANE*-Gen. In der Folgezeit wurden autosomal-rezessiv vererbte, autosomal-dominant vererbte, oder sporadische Mutationen in folgenden Genen: *HAX1*, *G6PC3*, *G6PT1*, *WAS*, *TAZ1*, *JAGN1*, *TCIRG1*, *p14*, etc. beschrieben. Diese Mutationen verursachen alle durch sehr unterschiedliche Pathomechanismen ultimativ das Fehlen von neutrophilen Granulozyten.

Wir haben auch, vor allem durch die Daten des internationalen Registers für chronische Neutropenien, gelernt, dass die kongenitale Neutropenie ein präleukämisches Syndrom ist. Das Risiko, im Laufe des Lebens eine Leukämie zu entwickeln, liegt bei ca. 20%. Eine besondere Rolle in der malignen Transformation der myeloischen Zellen der Patienten spielen im Laufe des Lebens erworbene Mutationen im Rezeptor für G-CSF, nämlich

dem *CSF3R*. Die Zeit zwischen dem ersten Nachweis der *CSF3R*-Mutation und der Leukämie variiert von Patient zu Patient, jedoch haben ca. 80% der Patienten, die eine Leukämie entwickelt haben, Mutationen im *CSF3R*, was darauf hinweist, dass diese Mutationen eine Rolle in der Leukämogenese spielen. Interessanterweise haben wir bei der Suche nach Leukämie-assoziierten Mutationen nachweisen können, dass ca. 70% der Patienten auch eine zusätzliche Mutation im *RUNX1*-Gen erwerben. Damit ist ein neuer molekularer Pfad in der Leukämogenese entdeckt worden, nämlich erworbene Mutationen im *CSF3R*, gefolgt von Mutationen im *RUNX1* in der Mehrzahl der Patienten mit kongenitaler Neutropenie.

10 Klinik der Autoimmunneutropenie

S. Mellor-Heineke

Medizinische Hochschule Hannover, Severe Chronic Neutropenia International Registry (SCNIR)

Die primäre Autoimmunneutropenie (AIN) ist die häufigste Ursache einer schweren chronischen Neutropenie (SCN) im Kindesalter. Hierbei handelt es sich um eine erworbene, transiente Verminderung der neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut, die durch granulozytenspezifische Antikörper hervorgerufen wird. Im Gegensatz zur sekundären Autoimmunneutropenie des Erwachsenenalters, ist die primäre AIN in der Regel nicht mit weiteren Immunerkrankungen assoziiert.

Das Europäische Register für schwere chronische Neutropenien sammelt Langzeitverlaufsdaten von Patienten mit verschiedenen Formen der Neutropenie. Anhand der klinischen Verlaufsdaten zeigen Patienten mit primärer AIN weitaus weniger schwere bakterielle Infektionen im Vergleich zu Patienten mit einer angeborenen Neutropenie. Im Gegensatz zu den angeborenen Formen findet sich im Knochenmark von Patienten mit primärer AIN keine Ausreifungsstörung der Myelopoese. Eine Therapieindikation ist basiert auf der Infektanamnese. Meist ist bei rezidivierenden leichten bakteriellen Infektionen eine Antibiotikaprophylaxe ausreichend. Eine interventionelle Therapie mit dem hämatopoetischen Wachstumsfaktor G-CSF ist nur in Ausnahmefällen notwendig. Die meisten Patienten können uneingeschränkt am täglichen Leben teilnehmen.

Die Prognose der primären AIN ist ausgesprochen gut, da die Antikörper meist noch im Kleinkindesalter, spätestens aber im frühen Schulalter spontan verschwinden. Patienten mit positivem Antikörperbefund und ungewöhnlich schweren Infekten sollten weitere Diagnostik bezüglich einer angeborenen Neutropenie erhalten. In Einzelfällen fanden sich Granulozytenantikörper bei Patienten mit nachgewiesenem Gendefekt. Diagnostisches Vorgehen, Therapie und Patientenmanagement sollen im Detail dargestellt werden.

11 Labordiagnostik der Autoimmunneutropenie

A. Reil

DRK-Blutspendedienst West Hagen, Labor für Leukozytenimmunologie

Die primäre Autoimmunneutropenie (AIN) ist die häufigste Ursache einer chronischen Neutropenie bei Kleinkindern. Die Inzidenz wird mit 1:100 000 angegeben, dürfte aber höher liegen, da aufgrund des benignen Verlaufs die AIN vermutlich oft gar nicht diagnostiziert wird. Sie kann schon kurz nach Geburt auftreten, jedoch wird die Diagnose meist im Alter von 7–9 Monaten gestellt. Im ersten Lebenshalbjahr gelingt der Nachweis der Autoantikörper etwas seltener, möglicherweise aufgrund der physiologisch niedrigeren IgG-Spiegel. Die Autoantikörper erkennen Strukturen auf der Zellmembran neutrophiler Granulozyten, bevorzugt den Fcγ-Rezeptor IIIb (CD16b) und führen zum Abbau durch Makrophagen in der Milz und der Leber. Nota bene: Die bekannten Anti-Neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) spielen bei der Autoimmunneutropenie keine Rolle, da sie intrazelluläre Antigene erkennen. Anders als bei der autoimmunhämolytischen Anämie oder der Autoimmunthrombozytopenie ist ein direkter Nachweis der Antikörperbelastung der autologen Granulozyten wenig aussagekräftig, da Granulozyten aufgrund der hohen Zahl von Fcγ-Rezeptoren unspezifisch IgG anlagern können. Zum Nachweis freier, nicht zellgebundener Autoantikörper hat sich eine Kombination aus indirektem Granulozytenimmunfluoreszenztest (GIFT) und Granulozytenagglutinationstest (GAT) bewährt, wobei letzterer eher bei hochtitrigen Antikörpern positiv ausfällt. Mit dem antigenspezifischen „Monoclonal Antibody Immobilization of Granulocyte Antigens“ Assay (MAIGA) lässt sich in vielen Fällen das Zielantigen der Autoantikörper bestimmen. Da nicht zu jedem Zeitpunkt freie Autoantikörper vorliegen müssen, sollte die Untersuchung bei starkem klinischen Verdacht und dennoch negativem Laborergebnis nach 4–8 Wochen wiederholt werden. Eine möglichst niedrige Neutrophilenzahl (< 500/μl, d. h. bei wenig Autoantigenen) begünstigt den Autoantikörpernachweis. An der Entstehung der Autoimmunneutropenie sind auch genetische Faktoren beteiligt. So sind Träger des Fcγ-Rezeptor IIIb-Allels FCGR3B*01 wesentlich häufiger betroffen, da das von diesem kodierte Antigen von den Autoantikörpern bevorzugt erkannt wird. Außerdem besteht eine Assoziation mit dem Merkmal HLA-DQB*05. Im Gegensatz zu Granulozytenbildungsstörungen ist die Prognose im Kindesalter günstig, da in über 90% der Fälle eine spontane Remission bis zum vierten Lebensjahr erfolgt.

12 Differenzialdiagnose der mikrozytären Anämie

J. Kunz

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Klinik für Kinderheilkunde III, Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie

Die häufigsten und daher im klinischen Alltag relevantesten Ursachen der mikrozytären Anämie sind die alimentäre Eisen-

mangelanämie und die verschiedenen Thalassämiesyndrome. Auch bei der Anämie der chronischen Krankheit kann es zu einer „eisen-restringierten“ Erythropoese mit Mikrozytose kommen.

Darüber hinaus hat das zunehmende Verständnis der Regulation des Eisenstoffwechsels, das auf biochemischen und genetischen Analysen, Mausmodellen und nicht zuletzt auf klinischen Berichten beruht, zur Charakterisierung von seltenen hereditären Ursachen mikrozytärer Anämien geführt. Hierzu zählen Störungen der Verfügbarkeit von Eisen („iron refractory iron deficiency anemia“ bei Mutationen in TMPRSS6, Acaeruloplasminämie), Störungen der Eisenaufnahme in die erythropoetischen Vorläufer (Atransferrinämie, Defekte des Transporter DMT1 oder der Ferroreductase STEAP3), sideroblastische Anämien durch einen gestörten Eiseneinbau (Defekte in den mitochondrialen Transportern SLC25A38 oder ABCB7, in der δ-Aminolävulinsynthetase ALAS2, in Glutaredoxin-5) sowie die erythropoetische (Proto)porphyrie (Defekte der Hämbiosynthese: Ferrochelatase, UROS, GATA1).

Die Abgrenzung dieser seltenen Formen von atypischen Verläufen der eingangs genannten häufigen mikrozytären Anämien kann im Einzelfall problematisch sein. Die Differentialdiagnose wird anhand der Pathophysiologie dargestellt und die Therapie exemplarischer Krankheitsbilder diskutiert.

13 Differenzialdiagnose der normozytären Anämie

L. Kager

St.-Anna-Kinderspital, Hämato-Onkologie

Normozytäre Anämien können durch akut lebensbedrohliche Erkrankungen (Blutung, hämolytische und aplastische Krisen, Milzsequestration bei Sichelzellerkrankung, etc.) verursacht sein und bedürfen daher einer sofortigen diagnostischen Klärung. Zu bedenken ist, dass im ersten Lebensmonat der mittlere MCV-Wert mit > 100fl noch relativ hoch ist. Neben dem MCV sind die Retikulozytenzahl als Maß für die Neubildung von Erythrozyten, die RDW (red cell distribution width) als Maß der Variation der Erythrozytengröße und die Beurteilung des peripheren Blutausstrichs wichtige Parameter und Hilfsmittel zur Differenzialdiagnostik. Selbstverständlich sind die genaue Anamnese inklusive der Familienanamnese (z. B. dominanter Erbgang bei der hereditären Sphärozytose (HS), Migrationshintergrund) sowie die physikalische exakte Krankenuntersuchung (Ikterus bei Hämolyse, akute Milzvergrößerung bei Milzsequester etc.) unablässig für die Differenzialdiagnostik. Eine invasive Diagnostik wie die Knochenmarkpunktion ist immer umgehend erforderlich, wenn eine Infiltration des Knochenmarks durch maligne Zellen (Myelophthase) auszuschließen ist.

Eine normozytäre Anämie mit Erhöhung der Retikulozyten ist meist durch eine Hämolyse verursacht. Die basale Labordiagnostik bei Hämolyseverdacht umfasst Coombs-Test, Haptoglobin, Bilirubin, Laktatdehydrogenase, Blutausstrich und Blutgruppenbestimmung. Die Differenzialdiagnostik der Coombs-negativen hämolytischen Anämien umfasst u. a. Membranopa-

thien (HS, Elliptozytose, Stomatozytose, etc.), Erythrozyten-Enzymdefekte (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase Mangel, Pyruvatkinsemangel, etc.), Sichelzellerkrankheit und Erythrozytenfragmentierung beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS). Eine Beurteilung des Blutausstrichs kann helfen: Sphärozyten (diese kommen aber nicht nur bei der HS, sondern auch bei autoimmunhämolytischen Anämien vor), Ellipto- und Stomatozyten, Sichelzellen und Fragmentozyten (HUS). Eine Spezialdiagnostik ist erforderlich (z. B. Eosin-Maleimid-Test EMA, Ery-Enzyme).

Bei Coombs-positiven hämolytischen Anämien (autoimmunhämolytische Anämien, AIHA) ist rasch zu klären, ob eine AIHA vom Wärmetyp (meist IgG) oder eine andere Form z. B. vom Kältetyp (meist IgM) vorliegt. AIHA sind meist sekundäre Erkrankungen und es muss nach Ursachen gesucht werden. Bei Kleinkindern mit isolierter Anämie und Retikulozytopenie liegt meist eine transitorische Erythroblastopenie vor. Eine Leukämie ist differenzialdiagnostisch zu bedenken und durch Knochenmarkspunktion auszuschließen. Sonstige Ursachen sind u. a. Infektionen oder Niereninsuffizienz.

14 Differenzialdiagnose der makrozytären Anämie

M. Schmutge

Universitäts-Kinderspital Zürich, Fachbereich Hämatologie

Makrozytosen der erythropoetischen Zellen treten auch ohne Anämie auf und können durch eine Erhöhung der (größeren) Retikulozyten, z. B. bei Regeneration nach Hämolyse bedingt sein; auszuschließen sind auch Artefakte bei der maschinellen Blutbild-Bestimmung durch Kälteagglutinine, sehr langem Transport sowie Hyperosmolarität (Hyperglykämie). Eine neu festgestellte makrozytäre Anämie bei Kindern kann auch durch eine wieder einsetzende verstärkte Knochenmarksregeneration mit Retikulozytose nach Infekt, transitorischer Erythroblastopenie oder nach Hämolyse verursacht sein.

Zu den klassischen Ursachen einer makrozytären hyporegenerativen Anämie zählen angeborene oder erworbene Störungen des Vitamin B₁₂/Folsäurestoffwechsels. Hier zeigen sich neben der Makrozytose die typischen Kernaussreifungsstörungen der Erythroblasten im Knochenmark (Megaloblasten mit diskordanter Ausreifung von Plasma und Kern). Angeborene Stoffwechselstörungen des Vitamin B₁₂/Folsäurestoffwechsels wie hereditäre Folsäure-Malabsorptionsstörungen, weitere Enzymdefekt (MTHFR-Defekte), Transcobalamin-Defekte, Defekte der Resorption von Cobalamin (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom) und des zellulären Cobalamin-Metabolismus sind selten. Daneben können die Orosäure-Krankheit und Störungen des Thiamin (Vitamin B₁) Stoffwechsels auch zu makrozytären megaloblastären Anämien führen. Eine oftmals schwierige abgrenzbare Form der makrozytären Anämie mit ineffektiver Erythropoese ist die kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ I.

Häufiger hingegen findet sich diese Anämieform bei Kindern mit einem Vitamin-B₁₂-Mangel bei Fehl- oder Mangel-

nahrung (z. B. „vegane“ Diäten beim wachsenden Organismus). Hier tritt die makrozytäre Anämie (z. T. begleitet von einer Thrombopenie und/oder hypersegmentierten Granulozyten) meist früher auf als mögliche neurologische Symptome verursacht durch eine gestörte neuronale Ausreifung.

Bei schweren angeborenen oder erworbenen Erkrankungen, die zu einem Knochenmarksversagen führen, sind makrozytäre Anämien oft begleitet von Veränderungen anderer Zellreihen im Blutbild zu beobachten. Diese sogenannte „Stresserythropoese“ geht typischerweise mit einem erhöhten Hämoglobin F einher. Differenzialdiagnostisch kommt eine angeborene hyporegenerative Anämie (Diamond-Blackfan, Fanconi-Anämie, Diskeratosi congenita), eine erworbene schwere aplastische Anämie oder ein MDS in Frage. Systemerkrankungen wie eine chronische Lebererkrankung eine Hypothyreose oder bestimmte Medikamente (Cyclophosphamid, Mercaptopurin, Hydroxyurea, Azathioprim, Phenytoin, Valproat u. a.) können zu einer Makrozytose oder makrozytären Anämie ohne Megaloblastose führen.

15 Medikamentöse Eisnelimination

H. Cario

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Die medikamentöse Eisneliminationstherapie (Chelattherapie) ist essenzieller Bestandteil der Behandlung von Patienten mit sekundärer Hämochromatose aufgrund angeborener oder erworbener Anämien. Ziele der Chelattherapie sind:

- die Reduktion überschüssigen Gesamtkörpereisens,
- die Reduktion der Eisenüberladung einzelner Organe,
- die Aufrechterhaltung einer ausgeglichenen Eisenbilanz unter regelmäßiger Transfusionstherapie,
- 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 Nebenwirkungsprofil.

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 zu Ziel haben kann.

16 Differenzialdiagnose der neonatalen Anämie

C. Dame

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Neonatologie

Nach der Geburt kommt es zu einem initial raschen, dann über Wochen fortschreitenden Abfall der Hämoglobinkonzentration, beim reifen Neugeborenen mit einem medianen Nadir von 11,5 g/dl (unterer Referenzwert 9,0 g/dl) im Alter von 2 Monaten. Je unreifer ein Frühgeborenes ist, desto ausgeprägter ist diese sogenannte Trimenonreduktion, welche bei Kinder < 1500 g Geburtsgewicht (VLBW) aufgrund des Risikos für eine anämische Hypoxie als Frühgeborenenanämie bezeichnet wird. Aktuelle klinische Studien (ETTNO, TOP) sollen klären, ob restriktive/niedrige oder liberale/hohe Transfusionsgrenzen einen günstigeren Effekt auf die psychomotorische Entwicklung von VLBW Frühgeborenen haben.

Wenn eine neonatale Anämie nicht durch die Trimenonreduktion bzw. Frühgeborenenanämie erklärt werden kann und ein chronischer (iatrogen) oder akuter Blutverlust (präinatale oder postnatale Blutung) ausgeschlossen ist, sind Leitfragen der Differenzialdiagnostik, ob eine Hämolyse oder eine gestörte Erythropoese vorliegen. Hämolytische Anämien des Neugeborenen sind zumeist immunologischer Ursache, wobei insbesondere Rhesus-Inkompatibilitäten zu schweren und protrahierten Verläufen führen können. (Konnatale) Infektionen können durch eine gesteigerte Hämolyse und/oder eine reduzierte Erythropoese zur Anämie führen.

Die differenzialdiagnostische Abklärung angeborener neonataler Anämien kann – insbesondere bei sehr unreifen Frühgeborenen – sehr schwierig sein, da die Erythropoese aufgrund der Umstellung der Sauerstoffversorgung von der plazentaren auf die pulmonale Oxygenierung gravierenden physiologischen Veränderungen unterliegt (u.a. Switch vom fetalen zum adulten Hämoglobin, Shift der Sauerstoffdissoziationskurve aufgrund

des speziellen Metabolismus in fetalen vs. adulten Erythrozyten). Häufig ist die Familienanamnese als Hinweis auf Hämoglobin-Anomalien (-Thalalassämie, HbH-Disease, – Hämoglobinopathien), Erythrozyten-Membrandefekte (hereditäre Sphärozytose, Elliptozytose) oder Enzymdefekte (Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinase-Mangel) richtungsweisend.

Anämieformen, die durch einen Substratmangel (Eiweiß, Eisen, Vitamin B₁₂, Folsäure) bedingt sind, werden meist jenseits der ersten 28 Lebenstage identifiziert. Differenzialdiagnosen einer reduzierten neonatalen Hämatopoese sind ein transitorisches myelodysplastisches Syndrom, neonatale Leukämien, chromosomale Aberrationen, Blackfan-Diamond-Anämie, Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita und Skelett-Fehlbildungen. Frühe Hinweiszeichen werden oftmals übersehen, u. a., weil das Differenzialblutbild nicht betrachtet wird, die Mikroskopie des neonatalen Blutbilds nicht gängig ist oder Minor-Symptome nicht erkannt werden.

17 Differenzialdiagnose der neonatalen Thrombozytopenie

H. Sallmon

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Klinik für Neonatologie

Thrombozytopenien treten bei gesunden Früh- und Neugeborenen selten auf (0,1–2%), sind aber häufig bei Kindern, die auf einer neonatologischen Intensivstation behandelt werden (18–35%). Der Zeitpunkt des Auftretens, der klinische Gesamtzustand des Kindes und die Schwere der Thrombozytopenie ermöglichen erste differenzialdiagnostische Überlegungen. Die große Mehrheit der neonatalen Thrombozytopenien ist erworben und als Reaktion auf perinatale Faktoren wie z. B. eine Plazentainsuffizienz, eine Infektion oder eine maternale Immunsierung gegen Thrombozytenantigene zurückzuführen. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen können dabei sehr unterschiedlich sein (verminderte Produktion vs. Verbrauch). Hier bietet die Bestimmung der sog. immature platelet fraction, die die Messung retikulierter, also unreifer, Thrombozyten darstellt, eine Differenzierungsmöglichkeit analog zur Retikulozytenbestimmung bei der Anämie. Im Gegensatz zu den erworbenen Thrombozytopenien sind angeborene Thrombozytopenien selten, ihre Diagnose hat aber für den Patienten u. U. lebenslange Relevanz. Das zunehmende molekulare und mechanistische Verständnis der normalen und der pathologischen Hämatopoese hat zur Identifizierung und Charakterisierung vieler angeborener Thrombozytopenien (z. B. TAR-Syndrom, CAMT, MYH9-assoziierte Erkrankungen) geführt. Die Untersuchung des Knochenmarks und molekularbiologische Methoden, wie die direkte Gensequenzierung, bieten hier weitere differenzialdiagnostische Möglichkeiten.

18 Neonatale Hämochromatose

R. Ganschow

Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Kinderheilkunde, Allgemeine Pädiatrie

Bei der neonatalen Hämochromatose (NH) handelt es sich um ein schweres Krankheitsbild von Neugeborenen, welches sich mit einer schweren Hepatopathie und extrahepatischer Siderose manifestiert und mit einer hohen Letalität einhergeht. Bis vor einigen Jahren galt bei unklarer Pathophysiologie und Ätiologie der Erkrankung die Therapie mit Antioxidantien (Deferoxamin, Vitamin E, Selen und N-Acetylcystein) als Mittel der ersten Wahl. Darüber hinaus kam Prostaglandin-E1 zum Einsatz. Im Falle des erfolglosen medikamentösen Therapieansatzes bestand als einzige kurative Option nur noch die notfallmäßige Lebertransplantation (Ltx) betroffener Säuglinge. Sofern zeitnah ein passendes Organ zur Verfügung stand, konnten mit der Ltx gute Ergebnisse bei der neonatalen Hämochromatose erzielt werden. Die Diagnosestellung einer NH basiert auf dem neonatalen Leberversagen sowie dem Nachweis einer schweren Eisenüberladung der Leber oder aber z. B. auch der Speicheldrüse.

Im Jahre 2004 postulierten Wittington et al., dass es sich bei dem Phänotyp der NH um eine schwangerschaftsassozierte alloimmune Lebererkrankung handelt („gestational alloimmune liver disease“; GALD[©]), bei der mütterliche Antikörper gegen Antigene der kindlichen Leber gerichtet sind. Die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) von Neugeborenen zeigte in diversen Fallberichten von Neugeborenen mit GALD sehr gute Erfolge und zusammen mit Austauschtransfusionen entstand aus dem Phänomen der neonatalen Hämochromatose eine gut behandelbare Erkrankung, welche eine Ltx in vielen Fällen entbehrlich macht. Auch wenn die genauen Pathomechanismen der antikörpervermittelten Schädigung der fetalen/neonatalen Leber noch nicht vollständig aufgeklärt sind, so ist die immunmodulatorische Wirkung der IVIG, auch im eigenen Patientenkollektiv, sehr erfolgreich.

Zusammenfassend sollte beim Verdacht auf das Vorliegen einer GALD bei Neugeborenen ein Therapieversuch mit IVIG sowie eine Austauschtransfusion erfolgen und dieses idealerweise in einem ausgewiesenen kinderhepatologischen Zentrum.

19 Anämie in der Schwangerschaft

V. Milani

Facharztzentrum FFB, Hämatologie und Onkologie, Fürstentfeldbruck

Die Anämie ist immer noch die häufigste Krankheit in der Schwangerschaft und im Wochenbett. Die WHO schätzt die Prävalenz der Anämie von schwangeren Frauen bis zu 50%. Im ersten und letzten Trimenon der Schwangerschaft liegt eine Anämie vor, wenn die Hb-Konzentration < 11 g/dl ist. Im mittleren Trimenon, wenn die Hb-Konzentration < 10,5 g/dl ist.

Eisenmangel ist die häufigste Ursache für eine Anämie in der Schwangerschaft und postpartum weltweit. Risikofaktoren sind Ernährungsdefizite vor allem durch inadäquate Eisenaufnahme

zB in der Anorexia nervosa, aber auch durch Folsäure- oder Vitamin-B₁₂-Mangel (megaloblastäre Anämien). Zudem hat die Migration in Europa zu einer deutlichen Zunahme der Bedeutung von Hämoglobinopathien, Thalassämien und Infektanämien durch bakterielle und parasitäre Erkrankungen (Malaria, Wurmerkrankungen, Helicobacter pylori Infektion) geführt. Selten sind die renale Anämie, sideroblastische Anämie (Gestagentherapie), gastrointestinale Anämie (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn), hereditäre Sphärozytosen und andere hämolytische Anämien, chemische Agenzien (Blei, Phenazetin) und aplastische Anämien. Die häufigste Ursache der postpartalen Anämie sind peripartale Blutverluste.

Die Anämie ist mit einer erhöhten maternalen und fetalen Morbidität und Mortalität verbunden, welche in einem engen Zusammenhang mit der Schwere der Anämie und dem Gestationsalter stehen. Die häufigste Eisenmangelanämie kann zu Fatigue-Syndrom, postpartale Depression, reduzierte körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit, Insufficient Milk Syndrome sowie zu einer reduzierten Immunantwort und somit zu einer Risikosteigerung für viral, bakteriell oder parasitär bedingte Infektionen führen. Die Bestimmung der Ferritinwerte und der Hämoglobinkonzentration in der Schwangerschaft ermöglicht den selektiven Einsatz von Eisenpräparaten bei den gefährdeten Patientinnen. Die Therapie des Eisenmangelanämie sieht bei einer Hb 10,0 bis 11,0 g/dl Eisen oral; Hb < 10,0 g/dl: i.v. 200 mg Eisensaccharose 1 bis 2 x pro Woche; Hb < 9,0 g/dl: i.v. 200 mg Eisensaccharose und ggf. den Einsatz von rhEPO 1 bis 2 x pro Woche.

20 Thrombozytopenie in der Schwangerschaft

A. Matzdorff

Asklepios Klinikum Uckermark, Klinik für Innere Medizin II, Gastroenterologie, Nephrologie, Hämatologie, Internistische Onkologie

Leichte Thrombozytopenien treten bei 6–10% aller Schwangerschaften (SS) auf, Werte unter 100 000/µl sind jedoch selten (< 1%). In den meisten Fällen handelt es sich um eine sog. Gestationsthrombozytopenie (70–80% aller SS-assoziierten Thrombozytopenien) und es bedarf keiner weiteren Therapie. Davon abzugrenzen sind Thrombozytopenien bei Präeklampsie (15–20%) oder HELLP-Syndrom (< 1%), primäre und sekundäre Immunthrombozytopenien (ITP, 1–4%), Antiphospholipidsyndrom (APS), Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura/hämolytisch-urämische Syndrom (TTP/HUS) und Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Zentral ist die Begutachtung des Blutausstriches. Sie sollte zeitnah und durch einen in der Diagnostik hämatologischer Erkrankungen erfahrenen Arzt durchgeführt werden. Bei erhöhten Blutdruckwerten im letzten Trimenon, Proteinurie und Thrombozytopenie muss immer eine Präeklampsie bzw. ein HELLP-Syndrom abgeklärt werden. Therapeutisch steht die Einleitung der Entbindung (Notkaiserschnitt) im Vordergrund.

Eine ITP ist in der SS selten. Sie wird nur bei manifester Blutung und/oder bei Thrombozytenwerten unter 20–30 000/µl be-

handelt. In den Wochen vor der Entbindung sollte die Thrombozytenzahl langsam angehoben werden. Für eine Sectio werden 50 000/ μ L als ausreichend angesehen, für eine Periduralanästhesie Werte von 75–100 000/ μ L. Dazu können Steroide [Predniso(lo)n: mit einer Dosis von 20–30 mg/Tag beginnen und versuchen, diese rasch soweit zu reduzieren, so dass eine Thrombozytenzahl von 20–30 000/ μ L gehalten werden kann (meist reichen 10–20 mg/Tag)] und i.v. Immunglobuline (1 g/kg KG, kann auf 1–2 Tage verteilt werden) gegeben werden. Bei schwerer, nicht anders kontrollierbarer ITP muss eine Splenektomie erwogen werden (optimal 2. Trimester). Die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten Eltrombopag oder Romiplostim sind in der SS kontraindiziert.

Die Behandlung einer TTP in der SS unterscheidet sich nicht von der Behandlung bei nicht-schwangeren Patientinnen. Nach Diagnosestellung muss sofort eine Plasmaaustausch-Behand-

lung begonnen werden [40–60 ml Plasma/kg KG gegen entsprechendes Volumen an gefrorenem Frischplasma (FFP) in den ersten 3 Tagen, danach 30–40 ml/kg KG]. Diese Therapie wird fortgeführt, bis die Thrombozytenzahl 3 Tage über 150 000/ μ L und die LDH im Normbereich liegt. Danach kann man langsam (über 2 Wochen) ausschleichen. Auf weitere und in der Regel seltenere Thrombozytopenieursachen wird im Vortrag eingegangen.

21 Schwangerschaft bei Hämoglobinopathien

R. Grosse

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

Anzeige

