

Tag 4 – Hämatologie und Rheumatologie

7 Hämatologie

7.1 Anämien – 257

- 7.1.1 Eisenmangelanämie – 258
- 7.1.2 Megaloblastäre Anämie – 259
- 7.1.3 Kugelzellanämie (hereditäre Sphärozytose) – 261
- 7.1.4 Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G-6-PD-)Mangel (Favismus) – 262
- 7.1.5 Pyruvatkinase-Mangel – 262
- 7.1.6 Sichelzellanämie – 263
- 7.1.7 α -Thalassämie – 264
- 7.1.8 β -Thalassämie – 265
- 7.1.9 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH, Marchiafava-Anämie) – 265
- 7.1.10 Hämolytische Transfusionsreaktionen – 266
- 7.1.11 Morbus haemolyticus neonatorum – 267
- 7.1.12 Autoimmunhämolytische Anämie durch inkomplette Wärmeautoantikörper (IgG) – 268
- 7.1.13 Autoimmunhämolytische Anämie durch Kälteagglutinine (IgM) – 268
- 7.1.14 Autoimmunhämolytische Anämie durch bithermische Hämolysine (IgG) – 269
- 7.1.15 Renale Anämie – 270
- 7.1.16 Aplastische Anämie (Panmyelopathie) – 270

7.2 Akute Leukämien (inkl. myelodysplastische Syndrome) – 271

- 7.2.1 Akute myeloische und lymphatische Leukämie – 271
- 7.2.2 Myelodysplastische Syndrome (MDS, früher: Präleukämien) – 275

7.3 Myeloproliferative Erkrankungen – 277

- 7.3.1 Chronisch myeloische Leukämie (CML) – 277
- 7.3.2 Polycythaemia vera – 278
- 7.3.3 Essenzielle Thrombozythämie – 279
- 7.3.4 Osteomyelosklerose (Osteomyelofibrose) – 280

7.4 Maligne Lymphome und multiples Myelom – 281

- 7.4.1 M. Hodgkin (Lymphogranulomatose) – 281
- 7.4.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) – 283
- 7.4.3 Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) – 285
- 7.4.4 Haarzell-Leukämie – 287
- 7.4.5 Gastrointestinale Lymphome – 288
- 7.4.6 Kutane T-Zell-Lymphome – 288
- 7.4.7 Multiples Myelom (Plasmozytom) – 289
- 7.4.8 Immunozytom (M. Waldenström) – 292

7.5 Hämostaseologische Erkrankungen – 292

7.5.1 Thrombozytopenie – 292

7.5.2 Idiopathische thrombozytopenische Purpura
(ITP, Immunthrombozytopenie) – 294

7.5.3 Thrombozytopathien – 294

7.5.4 Koagulopathien – 295

7.5.5 Hämophilie (Bluterkrankheit) – 295

7.5.6 Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom – 297

7.5.7 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulopathie) – 297

7.5.8 Vaskuläre hämorrhagische Diathesen – 299

7.6 Immundefizienzen – 300

7.7 Amyloidose – 301



7.1 Anämien

- Anämie = Hämoglobinkonzentration (Hb) ↓ unterhalb des alters-/geschlechtsspezifischen Normwertes
- Hb korreliert mit dem Hämatokrit (Hkt), aber nicht direkt mit der Erythrozytenzahl
- jede Anämie bedarf der Ursachenabklärung (👉 **Memo keine Therapie ohne Diagnose!**)
- Einteilung der Anämien nach mittlerem korpuskulärem Volumen (MCV) und mittlerem korpuskulärem Hb-Gehalt (MCH) (▶ Tabelle)

Einteilung der Anämien nach MCV und MCH

hypochrom, mikrozytär (MCH und MCV ↓)	Ferritin ↑: Thalassämie, Eisenverwertungsstörung	Ferritin ↓: Eisenmangelanämie	Ferritin ↔ oder ↑, Retikulozyten ↔: Entzündungs-, Infekt-, Tumoranämie
normochrom, normozytär (MCH und MCV ↔)	Retikulozyten ↑: hämolytische Anämie, Blutungsanämie	Retikulozyten ↓: aplastische Anämie, renale Anämie	
hyperchrom, makrozytär (MCH und MCV ↑)	Retikulozyten ↔: megaloblastäre Anämie, Alkoholismus, Lebererkrankungen, nach Zytostatika, myelodysplastisches Syndrom		

- allgemeine Anämiesymptome (👉 **Memo klinische Zeichen der Anämie sind charakteristisch, aber nicht spezifisch**):
 - Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche
 - Ohrgeräusche
 - verminderte Leistungsfähigkeit, leichte Ermüdbarkeit
 - Belastungsdyspnoe
 - Schwindel- und Schwächegefühl
 - Tachykardie, evtl. systolisches Herzgeräusch (Strömungsgeräusch infolge von Turbulenzen bei verminderter Viskosität; DD Endokarditis lenta mit Infektanämie)
 - Blässe der Haut und Schleimhäute
- Einteilung der Anämien nach ihrer Ätiologie (▶ Tabelle)

Einteilung der Anämien nach ihrer Ätiologie

Ursache	Anämieform
gestörte Erythrozytopoese	nicht-hämolytische Anämien
Störung der Hb-Synthese	Eisenmangelanämie
Störung der DNA-Synthese	megaloblastäre Anämie durch Vitamin-B ₁₂ - und Folsäuremangel
Störung der Stammzelle	aplastische Anämie, myelodysplastisches Syndrom, Knochenmarkinfiltration (z. B. Leukämien, Lymphome, Karzinose) oder Knochenmarkschädigung (z. B. toxisch, nach Radiatio)

Eigene Notizen

Eigene Notizen

Tabelle (Fortsetzung)

Einteilung der Anämien nach ihrer Ätiologie	
Ursache	Anämieform
Erythropoetinmangel	renale Anämie, Tumoranämie
<i>gesteigerter Erythrozytenabbau</i>	<i>korpuskuläre oder extrakorpuskuläre Hämolyse</i>
Membrandefekte	Sphärozytose, Elliptozytose, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Enzymdefekte	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, Pyruvatkinase-Mangel
Hämoglobinopathien	Sichelzellanämie, Thalassämie
Isoantikörper	Transfusionszwischenfälle, Rh-Inkompatibilität des Neugeborenen
Autoantikörper	autoimmunhämolytische Anämien (Wärmeantikörper, Kälteantikörper)
physikalische/chemische Schäden	Verbrennung, Herzklappenersatz, »runner's anemia«, Schlangengift
medikamentös induzierte Immnhämolysen	Phenacetin-Typ, Penicillin-Typ oder α -Methyldopa-Typ
Infektionskrankheiten	Malaria
Mikroangiopathie	hämolytisch-urämisches Syndrom, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, mikroangiopathische hämolytische Anämie (z. B. bei metastasierendem Karzinom, medikamenteninduziert)
<i>Erythrozytenverlust</i>	<i>Blutungsanämie</i>
<i>Verteilungsstörung</i>	<i>Hypersplenismus (»Pooling« in vergrößerter Milz)</i>

7.1.1 Eisenmangelanämie

- mit 80% häufigste Anämieform; 80% aller Fälle sind Frauen
- Eisenverluste durch chronische Blutungen (80% der Fälle): meist genitale Blutungen bei der Frau (z. B. Uterus myomatosus) oder Blutungen aus dem Verdauungstrakt
- mangelnde Eisenzufuhr: v. a. bei Säuglingen, Kleinkindern und Vegetariern
- ungenügende Eisenresorption: Anazidität nach Magenresektion, Malassimilationssyndrom, CED
- gesteigerter Eisenbedarf: Gravidität, Stillperiode, Wachstum

Klinik

- allgemeine Anämiesymptome
- weitere Symptome



- brüchige Nägel, diffuser Haarausfall, trockene Haut mit Pruritus, chronisch-rezidivierende Aphthen der Mundschleimhaut, Mundwinkelrhagaden
- *Plummer-Vinson-Syndrom*: Zungenbrennen und schmerzhafte Dysphagie infolge sideropenischer Schleimhautatrophie (sehr selten!)
- Eisenmangel ohne manifeste Anämie wird Sideropenie oder latenter Eisenmangel genannt

Diagnostik

- Hb ↓, Hkt ↓, Erythrozyten ↓
- Transferrin ↑ (kompensatorisch)
- Ferritin ↓
- Diff-BB: Poikilozytose (unregelmäßig geformte Erythrozyten), Anisozytose (unterschiedlich große Erythrozyten), Anulozyten, mikrozytäre hypochrome Erythrozyten (MCV <85 fl, MCH <28 pg)
- im Vordergrund steht die Ursachenabklärung:
 - Ausschluss einer Blutungsquelle im Magen-Darmtrakt (Hämocult®-Test, Endoskopie)
 - oder im Bereich der Urogenitalorgane (gynäkologische bzw. urologische Untersuchung)
 - evtl. Ausschluss einer Eisenresorptionsstörung (Eisenresorptionstest)

Therapie

- Behandlung der Grunderkrankung
- Eisensubstitution
 - orale Eisensubstitution: 100–200 mg Fe(II)/d (verteilt auf zwei Tagesdosen) für 3–6 Monate; Hb und Retikulozyten steigen nach 1 Woche an; UAW: gastrointestinale Beschwerden, Schwarzfärbung des Stuhls
 - parenterale Eisensubstitution: wenn orale Gabe nicht möglich, z. B. bei Malabsorption; Eisen(III)-Glukonat oder Eisensaccharat (maximaler Gesamtbedarf in mg = Hb-Defizit in g/dl x KG (kg) × 3); UAW: Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Metallgeschmack, Herzschmerzen, Kollaps, anaphylaktischer Schock

7.1.2 Megaloblastäre Anämie

- meist durch Mangel an Vitamin B₁₂; zunehmende Häufigkeit mit höherem Lebensalter
- Mangel-/Fehlernährung: strikte Vegetarier/Veganer, Alkoholiker, einseitige Kost älterer Leute
- intestinale Erkrankungen mit Malabsorptionssyndrom
- erhöhter Bedarf durch Hämolyse oder in der Schwangerschaft
- bakterielle Überwucherung des Dünndarms (»blind loop syndrome« bei Billroth-II-Magen infolge aus der Nahrungspassage ausgeschalteter Dünndarmschlinge)

Eigene Notizen

- Intrinsic-Factor-Mangel: Zustand nach Magenresektion, Autoantikörper gegen Parietalzellen und Intrinsic Factor mit atrophischer Autoimmungastritis vom Typ A und Anazidität (perniziöse Anämie)
- Medikamente: Methotrexat (Folsäureantagonist), Störung der Folsäuredekonjugation im Darm (Phenytoin)
- Fischbandwurm (*Diphyllobothrium latum*)

Klinik

- allgemeine Anämiesymptome; blasse, ggf. strohgelbe Haut (Café au lait-Farbe) als Folge eines diskreten Ikterus bei ineffektiver Erythropoese mit intramedullärer Hämolyse
- kutan: Vitiligo (Autoantikörper gegen Melanozyten) bei perniziöser Anämie
- gastrointestinal: atrophische Autoimmungastritis vom Typ A mit Achlorhydrie bei perniziöser Anämie (selten!), trophische Schleimhautveränderungen mit glatter, roter, brennender Zunge (*Hunter-Glossitis*)
- neurologisch: funikuläre Myelose mit Markscheidenschwund der Hinterstränge und Pyramidenbahnen, Polyneuropathie mit Störung der Tiefensensibilität, evtl. Areflexie
- Vitamin-B₁₂-Mangel-Trias: hämatologische, gastrointestinale und neurologische Störungen; bei Folsäuremangel megaloblastäre Anämie ohne funikuläre Myelose
- Folsäuremangel: erhöhtes Risiko von Neuralrohrdefekten bei schwangeren Frauen

Diagnostik

- Diff-BB: megalozytäre hyperchrome Erythrozyten (MCV >98 fl, MCH >34 pg, MCHC normal), häufig Leukopenie und Thrombopenie
- Knochenmarkzytologie: ineffektive Erythro-, Granulo- und Thrombopoese, erythropoetische Hyperplasie, Megaloblasten, hypersegmentierte und riesenstabkernige Granulozyten (Riesen-Metamyelozyten)
- Folsäure bzw. Vitamin B₁₂ im Serum ↓, Serumeisen ↑ infolge ineffektiver Erythropoese, LDH ↑↑ infolge intramedullärer Hämolyse, indirektes Bilirubin ↑
- bei perniziöser Anämie:
 - Nachweis von Autoantikörpern gegen Parietalzellen, gegen Intrinsic Factor, teilweise auch gegen Schilddrüsengewebe und Melanozyten
 - Gastroskopie einschl. Biopsie: chronisch-atrophische Typ-A-Gastritis; Magensaftanalyse: pentagastrinrefraktäre Anazidität

Therapie

- Kausaltherapie: bei »Blind-loop«-Syndrom intermittierend Tetracycline, ggf. operative Umwandlung eines Billroth-II- in einen Billroth-I-Magen; Behandlung eines Fischbandwurmes, Ernährungsumstellung etc.
- Vitamin-B₁₂-Substitution:
 - parenteral: Hydroxycobalamin initial 100 µg täglich oder 1000–2000 µg/Woche i.m. für 2–3 Wochen; anschließend Erhaltungsdosis 100 µg/Monat oder 500 µg alle 3 Monate



- oral: auch bei Intrinsic-Factor-Mangel liegt die Resorptionsquote des oral aufgenommenen Vitamins noch bei etwa 1%; hochdosierte Erhaltungsdosis grundsätzlich oral möglich
- nach 5–12 Tagen Vitamin-B₁₂-Substitution kommt es durch die gesteigerte Hämatopoese zur Retikulozytenkrise mit erhöhtem Eisen- und Kaliumbedarf (⚠ **Cave passagere Thrombozytose mit erhöhtem Thromboembolierisiko**)
- regelmäßige Kontrollgastroskopien bei chronisch-atrophischer Typ-A-Gastritis mit erhöhtem Risiko für Magenkarzinom
- Folsäuresubstitution (5 mg/d p.o.) (⚠ **Cave bei megaloblastärer Anämie niemals alleine Folsäure substituieren, ohne Vitamin-B₁₂-Mangel auszuschließen – funikuläre Myelose!**)

7.1.3 Kugelzellanämie (hereditäre Sphärozytose)

- häufigste angeborene hämolytische Anämie in Nordeuropa
- Spektrin-Defekt (autosomal-rezessiver Erbgang) oder Ankyrin-Defekt (autosomal-dominanter Erbgang) (📌 **Memo mehr als 200 verschiedene genetische Veränderungen, kein spezifischer Gentest!**)
- Membrandefekt führt zu Natrium- und Wassereinstrom in die Erythrozyten
- die kugeligen, schlecht verformbaren Erythrozyten bleiben in den Milzsinus hängen und werden vorzeitig abgebaut, Membranbestandteile werden phagozytiert

Klinik

- im Kindesalter bereits Anämie und/oder Ikterus, positive Familienanamnese (95% der Fälle)
- Splenomegalie, evtl. Bilirubin gallensteine
- akute hämolytische Krise: Fieber, Schüttelfrost, evtl. Kollaps, Kopf-, Abdominal- und Rückenschmerzen, Ikterus, Hyperbilirubinämie, Hämoglobinurie mit bierbraunem Urin (Komplikation: akutes Nierenversagen)
- evtl. lebensbedrohliche aplastische Krisen infolge von Virusinfektionen (Parvo-Virus B19/Ringelröteln)

Diagnostik

- normochrome Anämie (MCH und MCV normal); MCV evtl. auch ↓, MCHC ↑
- Hämolysezeichen: LDH ↑, Haptoglobin ↓, indirektes Bilirubin ↑, Retikulozytose
- Diff-BB: Kugelzellen mit kleinem Durchmesser
- verminderte osmotische Resistenz (Hämolysebeginn in NaCl-Lösung bereits >0,46%)

Eigene Notizen

Eigene Notizen

Therapie

- Splenektomie bei rezidivierenden hämolytischen Krisen indiziert; nach Entfernung der Milz, einschl. Nebenzotten (Milzszintigraphie), normalisiert sich die Erythrozytenlebenszeit
- **!** **Cave** erhöhte Sepsisgefahr bei Milzextirpation vor dem 5. Lebensjahr – *OPSI-Syndrom* (»overwhelming postsplenectomy infection«); vor Splenektomie Pneumokokken-, *Haemophilus-influenzae*-Typ-b- und Meningokokken-Impfung

7.1.4 Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-(G-6-PD-)Mangel (Favismus)

- Defektvariante A (Westafrika, Farbige in USA) mit 5–15% Restaktivität der G-6-PD oder mediterrane Defektvariante mit Restaktivität <1% der Norm
- X-chromosomal rezessive Vererbung
- infolge des G-6-PD-Mangels kommt es zur verminderten Bildung reduzierten Glutathions, welches die Erythrozyten vor Oxidationsschäden schützt
- **!** **Memo** heterozygote Anlageträger sind resistenter gegenüber Malaria-Plasmodien als die übrige Bevölkerung (Selektionsvorteil in Malaria-gebieten)

Klinik

- allgemeine Anämiesymptome
- oxidativer Stress durch Infektionen, Genuss von Saubohnen (Favabohnen), Arzneimittel (Sulfonamide, Acetylsalicylsäure, Malaria-mittel) kann nicht durch Glutathion kompensiert werden und führt zu hämolytischen Krisen

Diagnostik

- Blutausschlag: Heinz-Innenkörperchen (Denaturierungsprodukte des Hämoglobins)
- G-6-PD-Aktivität der Erythrozyten ↓

Therapie

- Meidung auslösender Noxen
- keine Steroidtherapie, keine Splenektomie!

7.1.5 Pyruvatkinase-Mangel

- PK-Mangel = häufigster hereditärer Glykolysedefekt (autosomal-rezessive Vererbung)
- Energiegewinnung kann im reifen Erythrozyten bei fehlenden Mitochondrien nur über die Glykolyse erfolgen
- PK-Mangel führt zu ATP-Mangel, wodurch der Na^+/K^+ -Gradient an der Membran nicht mehr aufrechterhalten werden kann
- gestörte transmembranöse Ionenverteilung mit konsekutiver Hämolyse



Klinik

- hämolytische Anämie nur bei Homozygoten
- Splenomegalie

Diagnostik

- Blutausstrich: Akanthozyten (nicht spezifische »Stechapfelform«: geschrumpfte Erythrozyten mit Spiculae)
- PK-Aktivität der Erythrozyten ↓

Therapie

- Splenektomie bei überwiegend lienaler Hämolyse

7.1.6 Sichelzellanämie

- häufigste Hämoglobinopathie; vor allem unter Schwarzafrikanern verbreitet
- autosomal kodominante Vererbung
- Punktmutation im β -Globinlocus auf Chromosom 11 führt zum Austausch der Glutaminsäure durch Valin in Position 6 der β -Kette des Hämoglobins (HbS)
- im deoxygenierten Zustand präzipitiert HbS
- Verlust der Verformbarkeit der sichelförmigen Erythrozyten führt zu Mikrozirkulationsstörungen mit Organinfarkten

Klinik

- Heterozygote meist asymptomatisch, resistenter gegenüber Malaria Plasmodien als die übrige Bevölkerung
- Homozygote bereits im Kindesalter symptomatisch:
 - hämolytische Anämie
 - schmerzhafte vasookklusive Krisen (»Sichelzellkrisen«) mit Organinfarkten bei Hypoxämie
 - akute abdominelle Schmerzen (DD akutes Abdomen)
 - Hand-Fuß-Syndrom mit schmerzhafter Schwellung und Hyperämie durch Gefäßverschlüsse
- Komplikationen:
 - gesteigerte Neigung zu bakteriellen Infekten als Folge einer Milzatrophy durch multiple Milzinfarkte
 - pulmonale Infektionen (Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*)
 - Osteomyelitis
 - Sepsis
 - aplastische Krisen durch Parvo-Virus-B19-Infektionen

Diagnostik

- Sichelzelltest: Erythrozyten nehmen auf einem Objektträger unter Luftausschluss (luftdichtes Deckglas) Sichelform an
- Hb-Elektrophorese

Eigene Notizen

Differenzialdiagnose

- Lungenembolie
- Myokardinfarkt
- Apoplex

Therapie

- kausal: bei Homozygoten allogene Knochenmark-/Stammzelltransplantation
- symptomatisch:
 - Meidung von Sauerstoffmangelzuständen und Exsikkose
 - Infektionsschutz (Penicillinprophylaxe zwischen dem 3. Lebensmonat und mindestens dem 5. Lebensjahr)
 - in der Krise: Sauerstoffgabe, parenterale Flüssigkeitsgabe, Analgetika
 - Bluttransfusionen nur nach strenger Indikation, z. B. bei Organversagen Austauschtransfusionen, aplastische Krisen
 - Hydroxyharnstoff-Therapie kann die Mortalität bei häufigen Schmerzkrisen senken
 - 5-Azacytidin reaktiviert Transkription von γ -Globin

7.1.7 α -Thalassämie

- Vorkommen überwiegend in Südostasien, im Mittleren Osten und Mittelmeerraum
- α -Globine werden von 2 Genloci kodiert (insgesamt 4 Genkopien)
- α -Kettenproduktion durch defekte α -Globingene vermindert

Klinik

- abhängig von der Zahl intakter Genkopien
 - α -Thalassaemia minima (3 intakte Genkopien): klinisch und hämatologisch unauffällig
 - α -Thalassaemia minor (2 intakte Genkopien): leichte Anämie, klinisch unauffällig
 - HbH-Krankheit (1 intakte Genkopie): Bildung von Hämoglobin H ($\beta\beta/\beta\beta$); hämolytische Anämie mit Splenomegalie
 - Hb Barts ($\gamma\gamma/\gamma\gamma$) (keine intakte Genkopie): nicht lebensfähiger Fetus, Hydrops fetalis

Diagnostik

- Hb-Elektrophorese
- genetischer Nachweis

Therapie

- siehe nächstes Kapitel β -Thalassämie (► Kap. 7.1.8), abhängig von der klinischen Ausprägung



Eigene Notizen

7.1.8 β -Thalassämie

- häufigste Thalassämie; vor allem im Mittelmeerraum verbreitet
- autosomal-rezessiv vererbte β -Globin-Synthesestörung mit verminderter HbA₁-Synthese ($\alpha\alpha/\beta\beta$) und kompensatorisch erhöhter Synthese von HbF ($\alpha\alpha/\gamma\gamma$) und HbA₂ ($\alpha\alpha/\delta\delta$)
- intra- und extramedulläre Hämolyse infolge ineffektiver Erythropoese

Klinik

- Heterozygote: Thalassaemia minor
 - evtl. diskrete Milzvergrößerung
 - leichte Anämie
- Homozygote: Thalassaemia major (Cooley-Anämie)
 - bereits im Säuglingsalter manifest
 - schwere hämolytische Anämie
 - Hepatosplenomegalie
 - Wachstumsstörungen (»Bürstenschädel« durch erweiterte Markräume infolge einer Knochenmarkhyperplasie)
 - ggf. sekundäre Häm siderose durch wiederholte Transfusionen mit entsprechenden Folgeschäden

Diagnostik

- hypochrome mikrozytäre Anämie (MCH und MCV ↓)
- Hämolysezeichen: Retikulozytose, LDH ↑, Haptoglobin ↓, Bilirubin ↑
- Eisen und Ferritin ↔ ↑
- verstärkte osmotische Resistenz der Erythrozyten
- Blutausschlag bei Thalassaemia minor: Targetzellen, basophile Tüpfelung
- Hb-Elektrophorese:
 - Thalassaemia minor: HbF ↑, HbA₂ ↑
 - Thalassaemia major: HbF ↑↑, HbA₂ ↑

Therapie

- Thalassaemia minor: keine Therapie erforderlich
- Thalassaemia major:
 - kausal: kurative Therapie durch allogene Knochenmark-/Stammzelltransplantation
 - symptomatisch: regelmäßige Bluttransfusionen (Hb-Zielwert > 10 g/dl); Eisenelemination mit Deferoxamin

7.1.9 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH, Marchiafava-Anämie)

- Erkrankung vorwiegend zwischen 25. und 45. Lebensjahr
- erworbene Mutation des PIG-A-Gens (X-Chromosom), das für die Biosynthese des PIG-(Phosphatidyl-Inositol-Glykan-)Ankerproteins verantwortlich ist
- klonale Erkrankung der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle

Eigene Notizen

- fehlerhafte Bindung (Verankerung) komplementregulierender Membranfaktoren auf der Zellmembran → komplementvermittelte Hämolyse ↑
- Abfall des Blut-pHs in der Nacht begünstigt Hämolyse

Klinik

- Hämolyse, Zytopenie, Thrombosen
- überwiegend nächtliche Hämolyse führt zu dunklem Morgenurin
- unspezifische Anämie-/Hämolyse Symptome
- schubweiser Verlauf, evtl. hämolytische Krisen
- Neutropenie, Thrombozytopenie
- Hepatosplenomegalie
- Komplikationen:
 - Thrombosen: Pfortader, Lebervenen, zerebrale Gefäße, Milzvene
 - Übergang in aplastische Anämie, myelodysplastisches Syndrom oder AML

Diagnostik

- Hämolysezeichen: Hämoglobinurie, LDH ↑, Haptoglobin ↓, indirektes Bilirubin ↑
- durchflusszytometrischer Nachweis PIG-verankerter Membranproteine (z. B. CD55, CD59)
- Säurehämolysetest (Ham-Test): komplementvermittelte Hämolyse nach Ansäuerung einer Blutprobe, ggf. Zuckerwassertest
- molekulargenetischer Nachweis der Mutation des PIG-A-Gens

Therapie

- bei Bedarf leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate
- Antikoagulation mit Cumarinen zur Thromboseprophylaxe
- zur Vermeidung hämolytischer Krisen frühzeitige Antibiotikagabe
- bei hämolytischen Krisen niedrig dosiert Kortikoide
- Blockierung des Komplementsystems mit monoklonalen Antikörpern gegen C5 (Eculizumab, Soliris®)
- ggf. allogene Stammzell-/Knochenmarktransplantation

7.1.10 Hämolytische Transfusionsreaktionen

- etwa einmal unter 1000 transfundierten Konserven
- Fehltransfusion im ABO-System (hämolytische Sofortreaktionen)
- Antikörper gegen Kidd-, Kell- und Duffy-Antigen, Titer meist unterhalb der Nachweisgrenze (verzögerte hämolytische Transfusionsreaktion)

Klinik

- Sofortreaktion:
 - Fieber, Schweißausbruch, Schüttelfrost
 - Dyspnoe
 - Blutdruckabfall
 - Übelkeit, Erbrechen



- Kopf- und Rückenschmerzen
- Urtikaria, Flush
- Schock
- verzögerte Transfusionsreaktion:
 - eine bis mehrere Wochen nach der Transfusion kommt es zu Fieber, Hb-Abfall und leichtem Ikterus

Diagnostik

- Rotfärbung von Urin und Plasma (freies Hämoglobin)
- Hämolysezeichen: LDH ↑, Haptoglobin ↓, indirektes Bilirubin ↑
- Hb-Abfall nach Transfusion

Therapie

- Transfusion sofort beenden
- Volumensubstitution
- Natriumbikarbonatlösung zur Prophylaxe eines akuten Nierenversagens, ggf. Dialyse
- antiallergische Therapie

7.1.11 Morbus haemolyticus neonatorum

- Rh-Erythroblastose: bei rh-negativer Frau und Rh-positivem Fetus, fetomaternaler Erythrozytenübergang im Rahmen vorangegangener Schwangerschaften führt zur Sensibilisierung der Mutter (Bildung von Anti-D-IgG-Antikörpern)
- AB0-Erythroblastose: plazentagängige IgG-Antikörper bei Blutgruppe A/B des Kindes und 0 der Mutter

Klinik

- Rh-Erythroblastose: hämolytische Anämie des Feten, Kernikterus, Hydrops congenitus universalis, Tod
- AB0-Erythroblastose: leichte Hämolyse ohne intrauterine Schäden

Diagnostik

- positiver direkter Coombs-Test, Anämie, Retikulozytose, unkonjugiertes Bilirubin ↑ beim Fetus
- positiver indirekter Coombs-Test bei der Mutter

Therapie

- Rh-Erythroblastose: Austauschtransfusion beim Kind (intrauterin), vorzeitige Entbindung
- AB0-Erythroblastose: postnatale Phototherapie (zur Vermeidung eines Kernikterus)
- Anti-D-Prophylaxe der Mutter

Eigene Notizen

7.1.12 Autoimmunhämolytische Anämie durch inkomplette Wärmeautoantikörper (IgG)

- 70% aller autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA)
- idiopathisch
- sekundär:
 - Non-Hodgkin-Lymphome
 - systemischer Lupus erythematoses, Kollagenosen
 - Virusinfekte
 - Induktion durch Medikamente, z. B. Betalaktamantibiotika
- Bindung der IgG-Wärmeautoantikörper an Erythrozyten bei Körpertemperatur mit konsekutiver Phagozytose und Abbau im RHS

Klinik

- allgemeine Anämiesymptome
- evtl. hämolytische Krisen

Diagnostik

- Hämolysezeichen: LDH ↑, Haptoglobin ↓, indirektes Bilirubin ↑, Retikulozytose
- direkter Coombs-Test positiv; indirekter Coombs-Test nur bei sehr hohen Antikörpertitern positiv (Sättigung der Erythrozyten mit Autoantikörpern)
- indirekte Hinweise: BSG ↑↑, erschwerte Blutgruppenbestimmung
- Ausschluss einer anderen Grunderkrankung, z. B. NHL oder SLE

Therapie

- Kortikosteroide (Prednison)
- evtl. Immunsuppressiva (Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin A)
- evtl. hochdosiert Immunglobuline
- bei chronischen Verläufen und überwiegend lienaler Hämolyse ggf. Splenektomie
- zurückhaltende Indikation für Bluttransfusionen (Hb <7 g/dl)

7.1.13 Autoimmunhämolytische Anämie durch Kälteagglutinine (IgM)

- 15% aller autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA)
- Bindung der IgM-Kälteagglutinine an Erythrozyten bei niedrigen Temperaturen und Komplementaktivierung (Temperatur der Akren bei normaler Außentemperatur ausreichend!)
- idiopathisch (Kälteagglutininkrankheit)
- sekundär:
 - akutes Kälteagglutininensyndrom: passagere polyklonale IgM-Vermehrung meist 2–3 Wochen nach Mykoplasmen-Infektion, spontane Remission innerhalb von 4 Wochen
 - chronisches Kälteagglutininensyndrom: monoklonale IgM-Vermehrung meist bei B-Zell-Lymphomen (z. B. M. Waldenström)



Eigene Notizen

Klinik

- Akrozyanose bei Kälteexposition
- schubweise nach Kälteexposition intravasale Hämolysen mit Hämoglobinurie
- allgemeine Anämiesymptome

Diagnostik

- bei Raumtemperatur BSG ↑↑, bei 37°C normal
- Nachweis der Kälteagglutinine
- indirekte Hinweise: Autoagglutination der Erythrozyten bei Raumtemperatur erschweren die Blutentnahme, Erythrozytenzählungen, Blutaussstriche und die Kreuzprobe

Differenzialdiagnose

- Raynaud-Syndrom

Therapie

- Kälteschutz
- evtl. Immunsuppressiva bei ausgeprägter hämolytischer Anämie (Cyclophosphamid, Chlorambucil)
- ggf. Plasmapherese
- Kortikosteroide und Splenektomie sind therapeutisch unwirksam
- zurückhaltende Indikation für Bluttransfusionen (Hb <7 g/dl)
- Thromboembolieprophylaxe bei ausgeprägter akuter Hämolyse

7.1.14 Autoimmunhämolytische Anämie durch bithermische Hämolysine (IgG)

- idiopathisch
- postinfektiös
 - akut nach viralem Infekt (meist im Kindesalter)
 - chronischer Verlauf bei Lues

Klinik

- siehe autoimmunhämolytische Anämien durch Wärme-/Kälteautoantikörper (► Kap. 7.1.12 und 7.1.13)

Diagnostik

- Donath-Landsteiner-Test:
 - Bindung bithermischer Autoantikörper und Komplementfaktoren an Erythrozyten bei tiefen Temperaturen
 - konsekutive Hämolyse im Rahmen der Wiedererwärmung

Therapie

- siehe autoimmunhämolytische Anämien durch Wärme-/Kälteautoantikörper (► Kap. 7.1.12 und 7.1.13)

Eigene Notizen

7

7.1.15 Renale Anämie

- hyporegeneratorische Anämie infolge eines Erythropoetinmangels bei chronischer Niereninsuffizienz (Serumkreatinin >3,5 mg/dl; Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
- zusätzlich verkürzte Erythrozytenlebenszeit durch Urämiegifte

Klinik

- Café au lait-Farbe der Haut infolge anämischer Blässe und der Ablagerung von Urochromen
- allgemeine Anämiesymptome
- Symptomatik der Nierenerkrankung

Diagnostik

- normochrome, normozytäre Anämie (MCH normal)
- Retikulozyten ↓
- fehlende kompensatorische Erhöhung des Erythropoetinspiegels (Erythropoetin niedrig bis normal)

Differenzialdiagnose

- Eisenmangelanämie
- megaloblastäre Anämie

Therapie

- Erythropoetin (Ziel-Hb: 10–12 g/dl) ⚠ **Cave** gehäuftes Auftreten von Thrombosen und Embolien bei Hb >12 g/dl
- Nierentransplantation
- ⚠ **Cave** Ausschluss und ggf. Therapie eines Eisenmangels (erworben durch Blutverluste im Rahmen der Dialyse)

7.1.16 Aplastische Anämie (Panmyelopathie)

- Bi-/Trizytopenie durch hämatopoetische Insuffizienz
- gehäuftes Auftreten in der Adoleszenz, zu Beginn des Seniums, während der Schwangerschaft (Hormonumstellung)
- teilweise Assoziation zu HLA-Antigenen

Ätiologie

- angeboren: Fanconi-Anämie
- erworben
 - idiopathischer, autoimmunologischer Stammzellschaden (>70% aller Fälle)
 - sekundär:
 - medikamentös: NSAR, Goldpräparate, Colchicin, Allopurinol, Thyreostatika, Phenytoin, Sulfonamide, Chloramphenicol (dosisabhängige versus dosisunabhängige Knochenmarkschädigung)
 - toxisch: Benzol



7.2 · Akute Leukämien (inkl. myelodysplastische Syndrome)

- Virusinfekte, z. B. Epstein-Barr-Virus, Hepatitis-Viren, Parvo-Virus B19
- ionisierende Strahlung

Klinik

- allgemeine Anämiesymptome
- Granulozytopenie: Infektanfälligkeit (bakteriell, mykotisch), Nekrosen, Fieber
- Thrombozytopenie: Blutungszeichen (Petechien, Nasen-/Zahnfleischbluten)

Diagnostik

- Blutbild: Panzytopenie, Retikulozyten ↓
- Knochenmarkhistologie: zellarmes/aplastisches Knochenmark, Fettmark, lymphoplasmozytoide Hyperplasie
- ➤ **Memo Knochenmarkzytologie allein zur Diagnosestellung nicht ausreichend!**

Differenzialdiagnose

- myelodysplastisches Syndrom (klonale Stammzellerkrankung)
- Leukämien und maligne Lymphome (Knochenmarkinfiltration)
- Osteomyelosklerose (Knochenmarkfibrose)
- megaloblastäre Anämie (Vitamin-B₁₂-/Folsäuremangel)
- Hypersplenismus (»Pooling«)
- systemischer Lupus erythematodes (antinukleäre Antikörper)

Therapie

- Erythrozyten- und Thrombozytensubstitution (leukozytendepletiert)
- Infektionsprophylaxe/-therapie
- Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen
- immunsuppressive Therapie
 - Anti-Thymozyten-/Lymphozytenglobulin
 - Prednisolon
 - Methotrexat, Ciclosporin A, Cyclophosphamid

7.2 Akute Leukämien (inkl. myelodysplastische Syndrome)

7.2.1 Akute myeloische und lymphatische Leukämie

- neoplastische Transformation und Proliferation hämatopoetischer Stammzellen/unreifer Vorläuferzellen der Hämatopoese
- Bildung von Fusionsgenen durch Translokationen
- Ätiologie der Stammzellschädigung:
 - HTLV 1 oder 2
 - Benzol, Zytostatika, ionisierende Strahlen
 - Trisomie 21 (Down-Syndrom), Klinefelter-Syndrom (XXY)

Eigene Notizen

Eigene Notizen

- Übergang in AML bei myelodysplastischem Syndrom und myeloproliferativen Erkrankungen
- akute lymphatische Leukämie (ALL) überwiegend im Kindesalter, akute myeloische Leukämie (AML) überwiegend im Erwachsenenalter

Klinik

- unspezifische Allgemeinsymptome: Fieber, Nachtschweiß, Abgeschlagenheit (kurze Anamnese)
- Anämiesymptomatik, Infektanfälligkeit, Blutungen infolge der Verdrängung der normalen Hämatopoese
- Lymphknotenschwellungen (30%), Spleno-/Hepatomegalie (häufiger bei Kindern)
- leukämische Haut-/Organinfiltrationen im fortgeschrittenen Stadium
- Knochen-/Gelenkschmerzen bei kindlicher ALL
- Meningeosis leucaemica bei ALL, evtl. Infiltrate am Augenhintergrund
- hypertrophische Gingivitis (M4 und M5)
- Verbrauchskoagulopathie: DIC und sekundäre Hyperfibrinolyse (M3)

Diagnostik

- **🔍 Memo Leukozytenzahl ist diagnostisch nicht richtungsweisend (↑/↔/↓)!**
- im Blutbild: häufig Anämie, Thrombozytopenie und/oder Granulozytopenie
- durch erhöhten Zellumsatz Harnsäure ↑ und LDH ↑
- im Knochenmark und ggf. im Blutausschlag: undifferenzierte Blasten mit großen atypischen Nukleolen und schmalem basophilem Zytoplasmasaum, Auerstäbchen (Myeloblasten-Leukämie), Faggot-Zellen (Auerstäbchen in Bündeln bei Promyelozyten-Leukämie)
- Blastenanteil im Knochenmark bei ALL >25% und bei AML >20%
- Hiatus leucaemicus: Fehlen der mittleren Entwicklungsstufe der Granulopoese
- Liquordiagnostik bei ALL und M5 obligat
- WHO-Klassifikation der AML
 - AML mit spezifischen genetischen Abnormalitäten
 - AML mit Multiliniendysplasie (nach MDS und ohne vorangegangenes MDS, therapiebedingt)
 - akute Leukämien, sonst nicht kategorisiert
 - akute Leukämien mit undefiniertem Phänotyp
- Klassifikation der akuten myeloischen Leukämie anhand morphologischer Charakteristika und Zytochemie (▶ Tabelle)
- Differenzierung verschiedener Subtypen der akuten lymphatischen Leukämie mittels morphologischer und zytochemischer Kriterien (▶ Tabelle)



FAB-(French-American-British-)Klassifikation der AML			
Subtyp		Morphologie	Zytochemie
M0	minimal differenzierte AML	undifferenzierte Blasten	POX-negativ (<3%), MPO jedoch immunologisch nachweisbar
M1	AML ohne Differenzierung	selten Granula	POX-positiv (>3%)
M2	AML mit Differenzierung	azuophile Granula, evtl. Auerstäbchen	POX-positiv (>30%)
M3	Promyelozyten-Leukämie	hypergranuläre Promyelozyten, Bündel von Auerstäbchen	POX-positiv (>90%)
M4	akute myelomonozytäre Leukämie	myelozytäre und monozytoide Blasten, >3% Eosinophile (M4eo+)	POX-positiv, Esterase-positiv (>25%)
M5	akute monozytäre Leukämie	Monoblasten, Promonozyten	Esterase-positiv (>80%)
M6	Erythroleukämie	unreife Erythroblasten	
M7	Megakaryoblasten-Leukämie	unreife Blasten	

Klassifikation der ALL			
Subtyp		Morphologie	Zytochemie
L1	kindlicher Typ	überwiegend kleine Blasten	PAS-positiv, POX- und Esterase-negativ
L2	Erwachsenen-Typ	heterogene Zellpopulation	
L3	Burkitt-Typ	überwiegend Blasten	

- Zytogenetik und Molekulargenetik
 - PML/RARa-Fusionsgen bei akuter Promyelozyten-Leukämie (M3) typisch; das RARa-Protein vermittelt die Interaktion mit Retininsäure; Transretininsäure führt zur Ausdifferenzierung der Leukämiezellen zu reifen Granulozyten und stellt deshalb Therapieoption dar
 - bcr/abl-Gen bei Philadelphia-Chromosom (Ph)-positiver ALL kodiert für ein Fusionsprotein mit erhöhter Tyrosinkinaseaktivität
 - TEL/AML1-Fusionsgen ist die häufigste zytogenetische Veränderung bei kindlicher ALL
- Immunphänotypisierung nach morphologischen und zytologischen Kriterien (➤ **Memo Immunphänotypisierung unterstützt FAB-Klassifikation**)

Differenzialdiagnose

- ➤ **Memo Differenzierung der akuten Leukämien nach ALL und AML hat therapeutische und prognostische Bedeutung** (► Tabelle)

Eigene Notizen

Eigene Notizen

Unterscheidung von ALL und AML

Merkmal	AML	ALL
Auerstäbchen	positiv bei bestimmten FAB-Typen, v. a. M2 und M3	fehlen
Myeloperoxidase	meist positiv (unterschiedlicher Anteil der Blastenpopulation)	negativ
unspezifische Esterase	häufig positiv, v. a. M4 und M5	negativ
PAS-Reaktion ^a	positiv bei M6	häufig positiv (bis 50%)
TDT-Expression ^b	selten positiv (5–10% der Blastenpopulation)	positiv

^a Perjodsäure-Schiff-Reagens zur Anfärbung glykogenhaltiger Zellbestandteile

^b Expression der terminalen Deoxynukleotidyltransferase (TDT)

- Mononukleose (im Blutbild lymphozytäre Reizformen)
- aplastische Anämie, Myelodysplasie, megaloblastäre Anämie

Therapie

- Therapieziel: anhaltende komplette Remission mit Normalisierung des Blutbildes und des Knochenmarks
- Polychemotherapie (Remissionsinduktion, Konsolidierung, Remissionserhaltung)
 - ALL im Kindesalter:
 - Induktion: z. B. Prednison, Vincristin, Daunorubicin, L-Asparaginase
 - Konsolidierung: wie Induktionstherapie
 - Erhaltung: Methotrexat oder 6-Mercaptopurin über mindestens 24 Monate
 - bei ZNS-Beteiligung: Methotrexat intrathekal und ggf. Schädelbestrahlung
 - Knochenmark-/Stammzelltransplantation (z. B. in der 2. Remission)
 - AML im Erwachsenenalter:
 - Induktion: z. B. TAD-Regime (Thioguanin, Cytarabin [Ara-C], Daunorubicin), ggf. HAM-Regime (Ara-C, Mitoxantron)
 - Konsolidierung: wie Induktionstherapie
 - Transplantation allogener hämatopoetischer Stammzellen oder allogene Knochenmarktransplantation bei AML in Remission <50. Lebensjahr und Vorliegen eines HLA-kompatiblen Spenders, in Verbindung mit einer Konditionierungstherapie (intensive Zytostatikatherapie und Ganzkörperbestrahlung 10 Gy)
 - Komplikation: »graft versus host disease«; akut (<3 Monate): mit Erythrodermie, Enteritis und Hepatitis; chronisch (>3 Monate): kollagenoseähnliche Haut-/Schleimhautveränderungen, Cholestase; Prophylaxe: Immunsuppressiva, z. B. Ciclosporin A, MTX, Tacrolimus; Therapie: Prednisolon, Antilymphozytenserum, monoklonale Antikörper gegen T-Zellen
- Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Glivec®) bei Ph-positiver ALL



- supportive Therapie
 - Infektprophylaxe, z. B. selektive Darmdekontamination, Hygiene
 - Breitbandantibiotika bei neutropenischem Fieber
 - Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrate
 - bei drohender Uratnephropathie Flüssigkeit, Harnalkalisierung und Allopurinol
- Prognose:
 - Langzeitüberlebensrate bei AML 50%
 - Langzeitüberlebensrate bei kindlicher ALL 70–80% und bei Erwachsenen-ALL 30–40%
 - Auftreten von Sekundärneoplasien möglich
 - klinisches Follow-up/Nachsorge, unter anderem hinsichtlich therapieassoziierter Folgeerkrankungen (Organtoxizität)

7.2.2 Myelodysplastische Syndrome (MDS, früher: Präleukämien)

- heterogene Gruppe klonaler neoplastischer Erkrankungen der hämatopoetischen Zellen
- qualitativ veränderte Zellproliferation im Knochenmark und Zytopenie des peripheren Blutes
- häufig Übergang in akute oder chronische myeloische Leukämien (präleukämische Syndrome)
- Erkrankungsgipfel nach dem 70. Lebensjahr
- meist unklare Ätiologie, sekundäres myelodysplastisches Syndrom induziert durch Zytostatika, radioaktive Strahlung, Benzol

Klinik

- in 20% der Fälle asymptomatischer Zufallsbefund
- im Verlauf durch Zytopenie: unspezifische Anämiesymptome, erhöhte Infektanfälligkeit, Blutungsneigung
- Hepato-/Splenomegalie

Diagnostik

- im Blutbild: Erythrozytopenie, Bizytopenie, Panzytopenie
- Knochenmark: meist erhöhte Zelldichte, Erythropoese und Granulozytopoese zeigen Reifungsstörungen (Ringsideroblasten, Anisozytose, Poikilozytose bzw. hypogranulierte Granulozyten), evtl. übersegmentierte, unterschiedlich große Megakaryozyten
- Chromosomenanalyse (50% der Fälle zeigen Abberationen)
- zum Ausschluss von Differenzialdiagnosen: Ferritin, LDH, Vitamin B₁₂, Folsäure, Erythropoetin, Säurehämolysetest
- FAB-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome (👉 **Memo** die WHO-Klassifikation (unterscheidet 8 Untergruppen nach morphologischen und zytogenetischen Kriterien; RAEB-T und CMML sind ausgliedert) ermöglicht bessere Aussagen zur Prognose, ist aber in der klinischen Praxis schwieriger zu handhaben!) (▶ Tabelle)

Eigene Notizen

Eigene Notizen

FAB-Klassifikation der myelodysplastischen Syndrome

Typ	Blutbild	Knochenmark	Übergang in AML	Mittleres Überleben (Monate) ^a
refraktäre Anämie (RA)	Blasten <1%, Anämie, Retikulozytopenie	Blasten <5%, normo-/hyperzellulär, Dyserythropoese	10–20%	50
refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	wie bei refraktärer Anämie	>15% Ringsideroblasten	10–20%	50
refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten (RAEB)	Blasten <5%, mindestens Bizenytopenie	5–20% Blasten	40–50%	11
refraktäre Anämie in Transformation (RAEB-T)	Blasten >5%, fakultativ mit Auerstäbchen	20–30% Blasten, fakultativ mit Auerstäbchen	60–75%	5
chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)	Monozytose > 1000/μl	Vermehrung monozytärer Vorstufen	20–30%	11

^a Prognose hängt nicht nur vom FAB-Subtyp ab; klinische Prognosebestimmung anhand des IPSS (International Prognostic Scoring System) basierend auf dem Blastenanteil im Knochenmark, dem Karyotyp und dem Ausmaß der Zytopenie.

Differenzialdiagnose

- myeloproliferative Erkrankungen
- Haarzell-Leukämie
- akute Leukämien
- aplastische Anämie, megaloblastäre Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- nutritiv-toxische oder reaktive Knochenmarkveränderungen
- Hyperspleniesyndrom

Therapie

- palliative Chemotherapie bei Organomegalie oder Hyperleukozytose mit Hydroxycarbamid, Melphalan, Cytosin-Arabinosid
- Polychemotherapie bei RAEB und RAEB-T mit Induktionsprotokollen der AML
- 5-Azacytidin und 5-Aza-2'desoxycytidine (Inhibition der DNA-Methyltransferase) ➔ **Memo noch keine Zulassung für Deutschland!**
- allogene Knochenmark-/Stammzelltransplantation nach (nicht-)myeloablativer Konditionierung
- supportive Therapie:
 - Transfusion von Thrombozyten-/Erythrozytenkonzentraten
 - Wachstumsfaktoren: EPO, G-CSF
 - Breitbandantibiose bei unklarem Fieber
 - Eisenchelatoren, z. B. Deferasirox (Exjade®) p.o. bei sekundärer Siderose



7.3 Myeloproliferative Erkrankungen

- klonale Proliferation myeloischer Stammzellen (Fähigkeit zur Ausdifferenzierung bleibt erhalten)
 - chronisch myeloische Leukämie
 - Polycythaemia vera
 - essenzielle Thrombozythämie
 - Osteomyelofibrose
- gemeinsame Klinik:
 - initiale Vermehrung aller drei Zellreihen
 - Splenomegalie
 - Knochenmarkfibrosierung
 - evtl. extramedulläre Blutbildung (Leber, Milz, Lymphknoten)
 - evtl. terminaler Blastenschub
- IFN- α als mögliche gemeinsame Therapieoption

7.3.1 Chronisch myeloische Leukämie (CML)

- Häufigkeitsgipfel zwischen 40. und 60. Lebensjahr, bei Kindern sehr selten
- monoklonale Stammzellentartung
- mögliche Ätiologie: ionisierende Strahlung, Benzol
- Protoonkogen c-abl (auf Chromosom 9) lagert sich an den bcr-Locus des Chromosoms 22 an (Philadelphia-Chromosom)
- das abberante Genprodukt des Fusionsgens bcr/abl besitzt Tyrosinkinaseaktivität und wirkt proliferationsfördernd

Klinik

- Krankheitsverlauf:
 - chronisch stabile Phase über 3–5 Jahre: Leukozytose, Splenomegalie
 - Akzelerationsphase: 10–30% Blasten im Blut/Knochenmark, Basophilie >20%, Anämie, Thrombozytopenie
 - Blastenkrise: Myeloblasten und Promyelozyten >30% im Blut/Knochenmark oder lymphatische Blastenkrise (v. a. bei IFN- α -Vorbehandlung)
- unspezifische Allgemeinsymptome: Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß
- Thromboembolien durch initiale Thrombozytose und leukämische Thromben mit konsekutiven Milzinfarkten, Zentralvenenthrombose der Retina etc.
- Knochenmarkinsuffizienz durch Myelofibrose
- Blutungen infolge der Thrombozytopenie

Diagnostik

- durch erhöhten Zellumsatz Harnsäure \uparrow und LDH \uparrow
- Diff-BB: Leukozytose mit Linksverschiebung (bis >500.000/ μ l), granulopoetische Vorstufen bis zum Myeloblasten, Basophilie, Anämie, initial Thrombozytose, später Retikulozytose infolge extramedullärer Blutbildung

Eigene Notizen

- Knochenmark: Hyperplasie der Myelopoese
- Zytochemie: alkalische Leukozytenphosphatase ↓↓↓
- Zytogenetik: Philadelphia-Chromosom, bcr/abl-Fusionsgen

Differenzialdiagnose

- leukämoide Reaktionen im Rahmen schwerer bakterieller Infektionen
- Osteomyelosklerose

Therapie

- bei bcr/abl-positiver CML Tyrosinkinaseinhibitoren, z. B. Imatinib (Glivec®), Dasatinib
- IFN-α als Dauertherapie, initial in Kombination mit Hydroxyurea oder Cytarabin
- konventionelle Chemotherapie mit Hydroxycarbamid
- Polychemotherapie des Blastenschubs wie bei akuter Leukämie
- allogene Knochenmarktransplantation oder periphere Stammzelltransplantation nach (nicht-)myeloablativer Konditionierungstherapie bei Hochrisikopatienten (<55. Lebensjahr)
- supportive Therapie
 - Breitbandantibiotika bei Infekten
 - Erythrozyten-/Thrombozytenkonzentrate
 - Flüssigkeit, Harnalkalisierung und Allopurinol zur Prophylaxe einer Hyperurikämie
 - Leukozytaphese bei Gefahr leukämischer Thromben

7.3.2 Polycythaemia vera

- autonome Proliferation überwiegend der Erythropoese, aber auch der Thrombo- und Granulozytopoese
- Häufigkeitsgipfel 60. Lebensjahr

Klinik

- hyperproliferative Frühphase und panzytopenische Spätphase
- Rötung des Gesichts (Plethora) und der Extremitäten, evtl. Zyanose der Lippen
- schmerzhafte Rötung/Überwärmung der Füße (Erythromelalgie)
- Pruritus
- Kopfschmerz, Schwindel
- Müdigkeit, Abgeschlagenheit
- Ohrensausen, Sehstörungen
- Hypertonie
- Splenomegalie
- Komplikationen:
 - Thromboembolien
 - hämorrhagische Diathese
 - Knochenmarkinsuffizienz durch Übergang in Osteomyelofibrose
 - Entwicklung einer akuten Leukämie



Eigene Notizen

Diagnostik

- im Blutbild: Hkt ↑, Hb ↑, Erythrozyten ↑, Thrombozyten ↑, Leukozyten ↑
- BSG ↓
- Knochenmark: Überwiegen der Erythropoese (mit Eisenverarmung)
- Ausschluss einer sekundären Polyglobulie: pO₂ arteriell, EPO-Spiegel, Herz-/Lungenbefunde, Abdomensonographie
- molekulargenetischer Nachweis einer JAK2-Mutation

Differenzialdiagnose

- sekundäre Polyglobulien: paraneoplastisches Syndrom, Nierenerkrankungen, Sauerstoffmangel, Hämoglobinstörung, exogenes Erythropoetin, Hormonstimulation

Therapie

- regelmäßige Aderlässe mit Ziel-Hkt <45% (! **Cave keine Substitution des Eisenmangels zur Vermeidung der weiteren Stimulation der Erythropoese!**)
- IFN-α
- ASS bei Thrombozytose
- evtl. myelosuppressive Therapie mit Hydroxycarbamid nach thromboembolischen Komplikationen, bei Thrombozyten >1.000.000/μl und symptomatischer Splenomegalie (! **Cave Hydroxycarbamid beschleunigt Transformation in AML**)
- supportive Therapie
 - Flüssigkeit, Harnalkalisierung und Allopurinol zur Prophylaxe einer Hyperurikämie
 - Antihistaminika bei Juckreiz

7.3.3 Essenzielle Thrombozythämie

- neoplastische monoklonale Proliferation der Thrombozytopoese

Klinik

- thromboembolische Komplikationen
- hämorrhagische Diathese bei nicht funktionsfähigen Thrombozyten
- im Verlauf Splenomegalie

Diagnostik

- Thrombozyten dauerhaft >600.000/μl
- hyperplastisches Knochenmark: gesteigerte Megakaryopoese mit abnorm großen, ausgereiften Megakaryozyten
- durch erhöhten Zellumsatz Harnsäure ↑ und LDH ↑
- molekulargenetischer Nachweis einer JAK2-Mutation

Eigene Notizen

Differenzialdiagnose

- andere myeloproliferative Erkrankungen
- reaktive Thrombozytose durch Entzündung, Infektion, maligne Erkrankungen oder nach Splenektomie

Therapie

- bei symptomatischen Patienten oder bei asymptomatischer Thrombozytose $>1.000.000/\mu\text{l}$:
 - Hydroxyurea und ASS (100 mg/d)
 - Anagrelid (Xagrid®) führt zur Verzögerung der Megakaryozytenreifung (⚠ **Cave erhöhte Inzidenz thromboembolischer Ereignisse!**)
 - IFN- α
 - evtl. allogene Stammzelltransplantation bei jungen Patienten

7.3.4 Osteomyelosklerose (Osteomyelofibrose)

- hochgradige Markfibrose, extramedulläre Blutbildung, Splenomegalie
- meist nach dem 40. Lebensjahr

Klinik

- unspezifische Allgemeinsymptome: Gewichtsabnahme, Abgeschlagenheit, Fieber
- Splenomegalie, evtl. leichte Hepatomegalie
- Komplikationen:
 - thrombozytopenisch bedingte Blutungen
 - Infektionen
 - terminaler Blastenschub

Diagnostik

- im Blutbild: hyperproliferative Frühphase (mit Leukozytose und Thrombozytose, meist normale Erythrozytenzahlen) und panzytopenische Spätphase (mit leukoerythroblastischem Blutbild infolge extramedullärer Blutbildung und Poikilozytose)
- Knochenmark: trockenes Markaspirat (»Punctio sicca«), histologisch Myelofibrose
- Zytochemie: alkalische Leukozytenphosphatase \uparrow (➡ **Memo bei CML** \downarrow)
- molekulargenetischer Nachweis einer JAK2-Mutation

Therapie

- IFN- α
- Thalidomid, evtl. kombiniert mit niedrig dosiertem Prednisolon
- Milzbestrahlung, evtl. Splenektomie bei Hypersplenismus (⚠ **Cave extramedulläre Blutbildung!**)
- allogene Blutstammzelltransplantation bei jungen Patienten
- ggf. Erythrozytenkonzentrate bei Anämie
- ggf. ASS bei Thrombozytose



7.4 Maligne Lymphome und multiples Myelom

7.4.1 M. Hodgkin (Lymphogranulomatose)

- zwei Häufigkeitsgipfel um das 25. und 60. Lebensjahr
- ♂:♀ = 3:2
- monoklonales B-Zell-Lymphom mit großen einkernigen Hodgkinzellen und mehrkernigen Sternberg-Reed-Riesenzellen (CD30-positiv)
- initial lokalisierte Lymphknotenerkrankung, im fortgeschrittenen Stadium Systemerkrankung
- histologische Formen
 - lymphozytenreich 5–10%
 - nodulär-sklerosierend 60–80%
 - gemischtzellig 15–20%
 - lymphozytenarm (diffus fibrosierend/retikulär) 1–5%

Klinik

- schmerzlose Lymphknotenvergrößerung
 - zervikal (70%)
 - mediastinal (30%), evtl. Hustenreiz
 - abdominell (5%)
- B-Symptomatik: Fieber (*Pel-Ebstein-Fieber*: wellenförmiger Verlauf), Nachtschweiß, Gewichtsverlust (>10% des Körpergewichts)
- Müdigkeit, Leistungsschwäche
- Pruritus
- evtl. Hepato-/Splenomegalie

Diagnostik

- Lymphknotenhistologie
- absolute Lymphozytopenie, evtl. Eosinophilie (30% aller Fälle), evtl. Anämie
- BSG ↑, LDH ↑
- Staging: Lymphknotenstatus, Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Abdomenonographie, CT-Abdomen, Knochenmarkbiopsie (Histologie/Zytologie), evtl. Szintigraphie, evtl. PET, evtl. Leberbiopsie
- Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation (► Tabelle)
- Prognosefaktoren (erhöhtes Risiko):
 - BSG ↑ (Stadium A: ≥50 mm/h; Stadium B: ≥30 mm/h)
 - extranodaler Befall
 - Befall von ≥3 Lymphknotenregionen
 - großer Mediastinaltumor
- Therapieüberwachung: Lungenfunktion, EKG, Echokardiographie

Differenzialdiagnose

- Non-Hodgkin-Lymphome
- Tumoren anderer Genese, Metastasen
- Infektionskrankheiten, z. B. EBV, HIV, Tbc
- bakterielle Lymphadenitis
- Sarkoidose

Eigene Notizen

Ann-Arbor-Klassifikation bei M. Hodgkin

Stadium	Befall
I	Befall einer Lymphknotenregion (I/N) oder eines extralymphatischen Organs (I/E) ! Cave exklusiver Leberbefall ist immer Stadium IV
II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen (II/N) oder lokalisierter Befall eines extralymphatischen Organs mit Befall von ≥ 1 Lymphknotenregion (II/E) auf der gleichen Seite des Zwerchfells
III	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen (III/N) oder lokalisierter Befall extralymphatischer Organe und Lymphknoten (III/E) beidseits des Zwerchfells \pm Milzbefall
IV	disseminierter Befall eines/mehrerer extralymphatischer Organe (z. B. Lunge, Leber, Knochenmark) mit oder ohne Befall des lymphatischen Systems
Zusätze	
A	ohne Allgemeinsymptome
B	mit Fieber ($>38^\circ\text{C}$) und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust ($>10\%$ innerhalb von 6 Monaten)

Therapie

- im Stadium I/II ohne Risikofaktoren: Polychemotherapie (z. B. $2 \times$ ABVD) + Strahlentherapie (30 Gy, »involved field«)
- im Stadium I/II mit Risikofaktoren: Polychemotherapie (z. B. $4 \times$ ABVD) + Strahlentherapie (30 Gy, »involved field«)
- im Stadium IIB mit Risikofaktoren oder III und IV: Polychemotherapie (z. B. $8 \times$ BEACOPP) + Strahlentherapie (initialer Bulkumor/Restlymphome)
- ABVD-Schema: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin (Wiederholung d 29)
- BEACOPP-Schema: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin (Vincristin), Procarbazin, Prednison (Wiederholung d 22)
- Rezidivtherapie (im Rahmen klinischer Studien): »Salvage«-Chemotherapie, Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, Proteasomhemmer, Immuntoxine und Radioimmunkonjugate gegen CD25 und CD30 (in klinischer Erprobung)
- Komplikationen:
 - primäre Therapieversager (10%), Frührezidive (15%), Spätrezidive (15%)
 - posttherapeutische Folgen der Bestrahlung: Pneumonitis, Perikarditis, Parästhesien der oberen Extremität (Lhermitte-Syndrom), Lähmungen und radikuläre Symptomatik (A. spinalis anterior-Syndrom)
 - posttherapeutische Folgen der Chemotherapie: Kardiomyopathie durch Anthrazykline, Lungenfibrose durch Bleomycin
 - Zweitneoplasien (15% aller Fälle innerhalb der ersten 20 Jahre nach Abschluss der Therapie)
- **➤ Memo** Konservierung von Spermia bei noch unerfülltem Kinderwunsch vor Therapiebeginn



7.4.2 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL)

- heterogene Gruppe maligner klonaler Neoplasien des lymphatischen Systems
- leukämische Manifestation in 30% der NHL
- gehäuft in höherem Lebensalter
- Ursache meist unbekannt, mögliche Ätiologie:
 - Immundefekte
 - Infektionen: HTLV 1 bei T-Zell-Lymphomen, EBV bei Burkitt-Lymphom, *Helicobacter pylori* bei MALT-Lymphomen
 - radioaktive Strahlung
- pathogenetisch relevant sind chromosomale Translokationen mit Entstehung von Fusionsgenen
- WHO-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome unterteilt in Vorläufer-B-Zell-Neoplasien, reifzellige B-Zell-Neoplasien, Vorläufer-T-Zell-Neoplasien, reifzellige T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien
- Gruppierung der malignen Non-Hodgkin-Lymphome nach klinischer Bedeutung (► Tabelle)

Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome	
B-Zell-Typ (80%)	T-Zell-Typ (20%)
<i>I. Indolente Lymphome</i>	
chronisch lymphatische Leukämie/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom	T-Zell-, großgranuläre lymphozytische Leukämie
lymphoplasmazytisches Lymphom Immunozytom (M. Waldenström)	Mycosis fungoides Sézary-Syndrom
Haarzell-Leukämie	»smoldering« und chronische adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom
Marginalzonen-B-Zell-Lymphome <ul style="list-style-type: none"> — splenisch — nodal (monozytoid) — extranodal (MALT-Lymphom) 	
follikuläre Keimzentrumslymphome Grad I und II	
<i>II. Aggressive Lymphome</i>	
B-Zell-Prolymphozyten-Leukämie	T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
multiples Myelom	peripheres T-Zell-Lymphom, unklassifiziert
Mantelzell-Lymphom	angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
follikuläres Keimzentrumslymphom Grad III	angiozentrisches Lymphom
diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	intestinales T-Zell-Lymphom
mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	anaplastisches großzelliges T- und Null-Zell-Lymphom
hochmalignes Burkitt-ähnliches B-Zell-Lymphom	

Eigene Notizen

Eigene Notizen

Tabelle (Fortsetzung)

Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome	
B-Zell-Typ (80%)	T-Zell-Typ (20%)
<i>III. Sehr aggressive Lymphome</i>	
Vorläuferzell-B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie	Vorläuferzell-T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie
Burkitt-Lymphom akute B-Zell-Leukämie	adultes T-Zell-Lymphom/Leukämie
Plasmazell-Leukämie	

Klinik

- Lymphknotenschwellungen
- B-Symptomatik: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust
- Knochenmarkinfiltration mit Anämie (Müdigkeit, Schwäche), Leukozytopenie (Infektanfälligkeit), Thrombozytopenie (Blutungsneigung) und leukämischer Ausschwemmung der Lymphomzellen ins Blut
- evtl. Organbefall
- kutane Manifestationen (Ekzeme, Knoten) vor allem bei T-Zell-Lymphomen
- monoklonale Gammopathien bei B-Zell-Lymphomen

Diagnostik

- Lymphknotenhistologie
- Staging: Lymphknotenstatus, Röntgen-Thorax, CT-Thorax, Abdomensonographie, CT-Abdomen, Knochenmarkbiopsie (Histologie/Zytologie), evtl. Szintigraphie, ggf. Leberbiopsie und gastroenterologische Diagnostik, Liquordiagnostik bei Burkitt-Lymphom und lymphoblastischem NHL
- molekulare Diagnostik
- Prognosefaktoren (erhöhtes Risiko):
 - LDH ↑
 - mehrere extranodale Herde
 - reduzierter Allgemeinzustand (Karnofsky-Index <80%)
- Stadieneinteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation (► Tabelle)

Therapie

- niedrigmaligne Lymphome:
 - im Stadium I/II (lokalisiert): Radiotherapie, Chemotherapie (CHOP) mit kurativer Intention, evtl. »watch and wait«
 - im Stadium III/IV (generalisiert): »watch and wait«, ggf. Polychemotherapie (z. B. CHOP) mit palliativer Zielsetzung bei rascher Progredienz mit hämatopoetischer Insuffizienz und Organdestruktionen oder anderen Komplikationen
 - CHOP-Schema: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Oncovin (Vincristin), Prednison
 - evtl. Anti-CD20-Antikörper (Rituximab)



Ann-Arbor-Klassifikation bei Non-Hodgkin-Lymphomen	
Stadium	Befall
I	Befall einer einzelnen Lymphknotenregion (I) oder isolierter extralymphatischer Befall (I/E)
II	Befall von ≥ 2 Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II), mit Milzbeteiligung (II S) oder mit lokalisiertem extralymphatischem Befall (II E)
II ₁	Befall zweier benachbarter Regionen oder einer Region mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ/Gewebe (II ₁ E)
II ₂	Befall nicht benachbarter oder mehr als zwei benachbarter Regionen, einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs/Gewebes (II ₂ E)
III	Befall auf beiden Zwerchfellseiten, einschließlich Milzbefall (III S), mit extranodaler lokalisierter Beteiligung (III E) oder beides (III S, E)
IV	diffuser oder disseminierter Befall extralymphatischer Lokalisation: Knochenmark, Leber, Lunge
<i>Zusätze</i>	
A	ohne Allgemeinsymptome
B	mit Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) und/oder Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust ($>10\%$ innerhalb von 6 Monaten)

- Radioimmuntherapie mit Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) bei CD20-positivem, follikulärem NHL
- bei älteren Patienten evtl. Chlorambucil-Monotherapie
- hochmaligne Lymphome:
 - 6–8× CHOP (Wiederholung d 14/21), bei CD20-positiven Lymphomen ergänzt um Rituximab (R-CHOP)
 - Schädelbestrahlung und Methotrexat intrathekal bei lymphoblastischen NHL
 - evtl. Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation
- Prognose:
 - mittlere Überlebenszeit beim niedrigmalignen NHL 2–10 Jahre, nur im lokalisierten Stadium heilbar
 - hochmaligne NHL verlaufen unbehandelt rasch letal, behandelt Heilung in 50% der Fälle (ungünstige Prognose im Stadium III/IV, bei Vorliegen von Risikofaktoren und in höherem Alter)

7.4.3 Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

- niedrigmalignes, meist leukämisch verlaufendes B-Zell-Lymphom
- immuninkompetente B-Lymphozyten
- häufigste Leukämieform, mit dem Alter zunehmende Inzidenz, ♂ > ♀
- »gutartigste« Leukose

Eigene Notizen

Klinik

- häufig asymptomatisch, ggf. Leistungsminderung, Nachtschweiß
- derbe, indolente Lymphknotenschwellungen (anfangs nur bei 50% der Patienten, im weiteren Verlauf obligat)
- Stadieneinteilung anhand des Hb-Wertes, der Thrombozytenzahl und der Zahl vergrößerter Lymphknoten (► Tabelle)

Stadieneinteilung der CLL nach Binet

Stadium	Kriterien	Mittlere Überlebenszeit (in Monaten)
A	Hb >10 g/dl, Thrombozyten >100.000/ μ l <3 vergrößerte Lymphknotenregionen	>120
B	Hb >10 g/dl, Thrombozyten >100.000/ μ l \geq 3 vergrößerte Lymphknotenregionen	60
C	Hb <10 g/dl und/oder Thrombozyten <100.000/ μ l	24

- evtl. Hepato-/Spleno-megalie
- Hautaffektionen, z. B. Erythrodermie, Urtikaria, knotige Infiltrate, Juckreiz, Herpes zoster/simplex, Mykosen
- *Mikulicz-Syndrom*: Parotisschwellung, Tränendrüsenbefall
- Komplikationen:
 - Antikörpermangelsyndrom mit Infektneigung
 - autoimmunhämolytische Anämie durch Wärmeautoantikörper
 - Hypersplenismus
 - zelluläres Hyperviskositätssyndrom
 - Organinfiltration
 - Zweitmalignome
 - Transformation in sekundär hochmalignes Non-Hodgkin-Lymphom (*Richter-Syndrom*)

Diagnostik

- Leukozytose, Lymphozytenanteil \uparrow (70–95%), Lymphozytenzahl \uparrow (>10.000/ μ l)
- im Blutaussstrich Gumprecht-Kernschatten (gequetschte Zellkerne)
- Lymphozyteninfiltration des Knochenmarks >30%
- B-CLL-Immunphänotyp: CD5, CD19, CD23
- evtl. monoklonale Immunglobuline, inkomplette Wärmeautoantikörper
- chromosomale Veränderungen in mehr als 80% aller Fälle
- prognostisch relevante Parameter: β_2 -Mikroglobulin, Thymidinkinase, lösliches CD23 und LDH

Therapie

- keine Therapie bei smoldering CLL (Stadium A, noduläres Knochenmarkinfiltrationsmuster, Verdopplungszeit der Blutlymphozyten >12 Monate, absolute Lymphozytenzahl <30.000/ μ l, Hb normal)



- symptomatische Patienten im Stadium B und alle Patienten im Stadium C:
 - konventionelle Chemotherapie:
 - >65. Lebensjahr: Chlorambucil (Leukeran®) bis Leukozytenzahl <20.000/μl
 - <65. Lebensjahr: Purinanaloga, z. B. Fludarabin
 - evtl. Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab bei fortgeschrittener CLL
 - bei Therapieresistenz: Anti-CD52-Antikörper, myeloablative Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation, allogene Stammzelltransplantation nach dosisreduzierter Konditionierung (»Graft-versus-Leukämie-Effekt«)
 - palliative Therapiemaßnahmen:
 - Strahlentherapie bei Splenomegalie oder großen Lymphomen
 - Antibiotikatherapie bei Infekten infolge des Antikörpermangels
 - Glukokortikosteroide bei autoimmunhämolytischer Anämie
 - Splenektomie bei Hypersplenismus

7.4.4 Haarzell-Leukämie

- niedrigmalignes Non-Hodgkin-Lymphom der B-Zellreihe
- ♂ > ♀, Altersmedian 50.–55. Lebensjahr

Klinik

- Panzytopenie infolge diffuser Knochenmarkinfiltration und Markfibrose
- Splenomegalie (Hyperspleniesyndrom)
- erhöhte Infektanfälligkeit

Diagnostik

- im Blutausstrich feine, filamentöse (»haarige«) Zytoplasmaausläufer an den Leukämiezellen
- Zytochemie: Tartratresistenz der sauren Phosphatasereaktion (95% der Fälle)
- Immuntypisierung: CD11c und CD103 positiv
- indirekter Hinweis: Punctio sicca bei Knochenmarkaspiration

Differenzialdiagnose

- Osteomyelosklerose
- myelodysplastisches Syndrom

Therapie

- Chemotherapie mit Purinanaloga (Pentostatin, Desoxycofomycin, Nipent®; Cladribin, 2-Chlorodesoxyadenosin, Leustatin®) (kurative Intention!)
- IFN-α
- Anti-CD20-Antikörper (Rituximab) als Rezidivtherapie oder bei Refraktärität
- ggf. Splenektomie bei Milzruptur

Eigene Notizen

Eigene Notizen

7.4.5 Gastrointestinale Lymphome

- histologische Klassifikation (► Tabelle)

Histologische Klassifikation der gastrointestinalen Lymphome

B-Zell-Lymphome	Marginalzonenzell-Lymphom (MALT-Typ)
	immunoproliferatives Syndrom des Dünndarms (atypisches monoklonales IgA ohne Leichtketten)
	Mantelzell-Lymphom
	Burkitt-/Burkitt-ähnliche Lymphome
T-Zell-Lymphome	(Nicht)Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphome

- MALT («mucosa associated lymphatic tissue«)-Lymphome sind in 60% hochmaligne und in 40% niedrigmaligne
- MALT-Lymphome sind die häufigsten primär extranodalen Lymphome (35%), etwa 2% aller malignen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes
- in 50% der Fälle API2/MLT-Fusionen durch Translokation
- Ätiologie:
 - meist unbekannt
 - chronische Infektion mit *Helicobacter pylori*
 - Komplikation im Rahmen einer Zöliakie bzw. Sprue

Klinik

- symptomlos/-arm
- erst im Spätstadium Schmerzen, Inappetenz, B-Symptomatik
- evtl. Blutungen, Perforation, Ileus, Malabsorption

Diagnostik

- endoskopische Untersuchung einschl. Probenentnahme (Histologie)
- Röntgen-Dünndarm, CT, MRT
- ggf. explorative Laparotomie
- Knochenmarkbiopsie (Zytologie)

Therapie

- in Abhängigkeit vom Stadium Breitbandantibiotika, chirurgische Intervention, Chemotherapie, Radiotherapie
- ➤ **Memo** im Stadium I E kann ein niedrigmalignes MALT-Lymphom des Magens unter *H.-p.*-Eradikationstherapie ausheilen!

7.4.6 Kutane T-Zell-Lymphome

- meist T-Helferzell-Lymphome
- Mycosis fungoides (kutan), Sézary-Syndrom (generalisiert)



Klinik

- Mycosis fungoides
 - prämykositid: Erytheme (scharf begrenzt mit feiner Schuppung), Juckreiz
 - infiltrativ: Verdickung der Haut durch Infiltration der Herde (Plaques), gesamtes Integument
 - mykositid: halbkugelige Tumoren mit Erosionen und Ulzerationen
 - im fortgeschrittenen Stadium systemische Ausbreitung mit Organbefall
- Sézary-Syndrom
 - diffuse Erythrodermie mit starkem Juckreiz
 - Hyperkeratosen palmoplantar
 - Alopezie und Onychodystrophie
 - Lymphknotenschwellungen
 - leukämisches Blutbild mit Sézary-Zellen

Diagnostik

- Histologie
 - Lymphozytenanhäufung intraepidermal (Pautrier-Mikroabszesse):
 - atypische T-Lymphozyten mit zerebriformer Einschnürung der Zellkerne (Sézary-Zellen/Lutzner-Zellen)
 - große basophile Zellen mit großen Nukleolen (Mycosiszellen)
- Immunhistochemie
- Molekularbiologie

Therapie

- PUVA-Therapie (Psoralen und UVA-Bestrahlung der Haut)
- Photopherese (Psoralen und extrakorporale UVA-Bestrahlung von Leukozyten)
- Chemotherapie
- bei Mycosis fungoides IFN- α oder Ganzkörper-Elektronenbestrahlung

7.4.7 Multiples Myelom (Plasmozytom)

- ab dem 40. Lebensjahr; Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr
- monoklonale neoplastische Proliferation plasmazellulär differenzierter B-Lymphozyten
- pathologische Bildung monoklonaler Immunglobuline oder nur kappa- bzw. lambda-Leichtketten (Paraprotein)
 - IgG-Plasmozytom: 60%
 - IgA-Plasmozytom: 20%
 - IgD-Plasmozytom: 1%
 - κ -/ λ -Leichtketten-Plasmozytom: 15%
 - Schwerkettenkrankheit, nichtsekretorische Plasmozytome

Eigene Notizen

Eigene Notizen

7

Klinik

- unspezifische Allgemeinsymptome: Müdigkeit, Gewichtsverlust, subfebrile Temperaturen, Nachtschweiß
- osteolytische Herde (Prädilektionsstellen: Schädel, Rippen, Wirbel, Becken, Femur, Humerus) mit Knochenschmerzen infolge pathologischer Frakturen
- evtl. Querschnittslähmung durch Wirbelkörperfrakturen
- hyperkalzämische Krisen
- Panzytopenie durch Knochenmarkinfiltration
- Antikörpermangelsyndrom mit Infektanfälligkeit
- nephrotisches Syndrom/Niereninsuffizienz bei Myelomniere durch Ablagerung der Paraproteine in den Nierentubuli
- Hyperviskositätssyndrom mit Durchblutungsstörungen
- Amyloidose
- evtl. Polyneuropathie durch Paraproteine
- selten Plasmazell-Leukämie

Diagnostik

- BSG $\uparrow\uparrow\uparrow$ (>100 mm/1 h) (⚠ **Cave gilt nicht für Leichtketten-Plasmomzytome!**)
- M-Gradient in der Serumeiweißelektrophorese (fehlt bei Bence-Jones-Myelom)
- Bence-Jones-Proteinurie (⚠ **Cave kein Nachweis über Urinesteststreifen!**)
- Immunfixation und Immunephelometrie
- prognostisch relevante Parameter: β_2 -Mikroglobulin, Thymidinkinase, CRP und LDH
- Hyperkalzämie
- Anämie
- Knochenmarkbiopsie: Plasmazellnester im Knochenmark, Plasmazellanteil $>15\%$
- Stadieneinteilung anhand des Hb-Wertes, des Serumkalziums, der Zahl der Osteolysen und der Paraproteinkonzentration (► Tabelle)
- Röntgen: Schädel (»Schrotschusschädel«), osteolytische Herde in Wirbelkörpern, Rippen, Becken und langen Röhrenknochen (Myelomherde speichern häufig nicht in der Skelettszintigraphie)
- MRT und CT (► **Memo höhere Sensitivität im Nachweis von Myelomherden als konventionelles Röntgen!**)

Differenzialdiagnose

- sekundäre monoklonale Gammopathien, z. B. CLL, Autoimmunerkrankungen
- monoklonale Gammopathie unbestimmter Signifikanz (MGUS)
- degenerative Wirbelsäulenerkrankungen



Stadien des multiplen Myeloms nach Durie und Salmon			
Stadium	Kriterien	Plasmazellmasse ($\times 10^{12}/m^2$ KOF)	Mittlere Überlebenszeit (Monate)
I	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hb >10 g/dl ■ Serumkalzium normal ■ maximal eine solitäre Osteolyse ■ Paraproteinkonzentration <ul style="list-style-type: none"> – IgG <5 g/dl – IgA <3 g/dl – Bence-Jones-Proteinurie <4 g/24 h alle Kriterien müssen erfüllt sein	<0,6	64
II	weder Kriterien des Stadiums I noch des Stadiums III erfüllt	0,6–1,2	32
III	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hb <8,5 g/dl ■ Serumkalzium erhöht ■ ausgedehnte Knochenläsionen ■ Paraproteinkonzentration <ul style="list-style-type: none"> – IgG >7 g/dl – IgA >5 g/dl – Bence-Jones-Proteinurie >12 g/24 h mindestens eines dieser Kriterien muss erfüllt sein	>1,2	12
Zusatz A	normale Nierenfunktion (Kreatinin <2 mg/dl)		
Zusatz B	gestörte Nierenfunktion (Kreatinin \geq 2 mg/dl)		

Therapie

- ab Stadium II:
 - >65. Lebensjahr: Chemotherapie (z. B. Alexanian-Schema mit Melphalan und Prednison)
 - <65. Lebensjahr:
 - nach VAD-Induktionstherapie (Vincristin und Adriamycin und Dexamethason) Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation
 - nicht-myeloablative Konditionierungstherapie und allogene Stammzelltransplantation
- Thalidomid oder Nachfolgesubstanz Lenalidomid (Revlimid®), evtl. in Kombination mit Dexamethason
- Proteasom-inhibitor (Bortezomib, Velcade®) in der Rezidivtherapie
- palliative Maßnahmen:
 - Bisphosphonate einmal monatlich, z. B. Pamidronat (Aredia®), Zoledronat (Zometa®)
 - bei Frakturgefahr lokale Bestrahlung von Knochenherden, evtl. operative Fixierung

Eigene Notizen

Eigene Notizen

- suffiziente Schmerztherapie
- bei Antikörpermangelsyndrom ggf. IgG-Substitution, frühzeitige Antibiose bei Infekten
- bei Hyperviskositätssyndrom Plasmapherese

7.4.8 Immunozytom (M. Waldenström)

- B-Zell-Immunozytom, lymphoplasmozytoides Lymphom
- Bildung monoklonaler IgM-Globuline

Klinik

- Osteoporose (keine Osteolysen, keine Hyperkalzämie)
- hämorrhagische Diathese durch Thrombozytenaggregation und Bindung von Gerinnungsfaktoren
- Hyperviskositätssyndrom mit akralen Durchblutungsstörungen, evtl. Sehstörungen
- evtl. autoimmunhämolytische Anämie durch Kryoglobuline
- evtl. Lymphknotenschwellungen und Hepatosplenomegalie

Diagnostik

- BSG ↑↑↑
- Immunfixation: monoklonale IgM-Globuline
- Knochenmarkbiopsie: lymphoplasmozytoide Zellinfiltration
- **!** Cave jodhaltige Kontrastmittel können zum akuten Nierenversagen führen!

Therapie

- palliative Therapie mit prinzipiell schlechterem Ansprechen als beim multiplen Myelom
- im Rezidiv: Purinanaloga, z. B. Fludarabin

7.5 Hämostaseologische Erkrankungen

- Thrombozytopenien/-pathien (ca. 70% der Fälle)
- Koagulopathien (ca. 20%)
- vaskulär hämorrhagische Diathesen (ca. 10%)

7.5.1 Thrombozytopenie

- Bildungsstörung
 - aplastische Störung (Megakaryozyten ↓)
 - angeboren: Fanconi-Anämie
 - erworben: medikamentöse, chemisch-toxische, physikalische, infektiöse, immunologische Knochenmarkschädigung; leukämische/karzinomatöse Infiltration des Knochenmarks; Osteomyelosklerose
 - Reifungsstörung (Megakaryozyten ↔/↑)
 - Vitamin-B₁₂-/Folsäuremangel



- Umsatzsteigerung (Megakaryozyten ↑)
 - gesteigerte Thrombinaktivität, z. B. DIC
 - Autoantikörper
 - akut postinfektiös: meist bei Kindern nach respiratorischen/gastrointestinalen Infekten, selbstlimitierender Verlauf, ggf. Gabe von Immunglobulinen
 - medikamentös induziert, z. B. Cotrimoxazol
 - heparininduziert (HIT)
 - sekundär bei SLE, malignen Lymphomen etc.
 - chronisch idiopathische Thrombozytopenie (ITP)
 - Alloantikörper
 - Posttransfusionsthrombozytopenie/-purpura: Sensibilisierung gegen »human platelet antigen« (Glykoprotein IIa/IIIb)
 - passive Alloimmunthrombozytopenie: Transfusion der Antikörper
 - neonatale Alloimmunthrombozytopenie: fetomaternale Inkompatibilität der Antikörper
- Hypersplenismus
- Klappenersatz mit mechanischer Prothese
- hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS, Gasser-Syndrom):
 - EHEC-Infektionen (enterohämorrhagische *E. coli*, Shigatoxin-bildend), aber auch nicht-infektiöse Ursachen
 - mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombopenie und Nierenversagen
 - symptomatische Therapie, keine Antibiose, keine Motilitätshemmer, ggf. Dialyse
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (Moscowitz-Syndrom):
 - angeborener Mangel an Von-Willebrand-Faktor spaltender Protease (ADAMTS-13) oder sekundär erworben durch ADAMTS-13-Antikörper
 - HUS und neurologische Symptome, z. B. Krampfanfälle
 - Plasmapherese

Klinik

- petechiale Blutungen, Purpura

Diagnostik

- Thrombozyten ↓ (<140.000/μl) mit verlängerter Blutungszeit
- Ursachenabklärung

Differenzialdiagnose

- Pseudothrombozytopenie, z. B. durch EDTA-abhängige Agglutinine (Thrombozytenaggregate im Blutausschlag, Thrombozytenzahl im Citratblut normal), Kälteagglutinine, Riesenplättchen

Therapie

- therapeutische Substitution von Thrombozytenkonzentraten (Zielwert bei größeren Blutungen >50.000/μl bzw. bei kleinen Blutungen >20.000/μl)
 - **Memo keine prophylaktische Substitution bei ITP!**

Eigene Notizen

Eigene Notizen

- bei heparininduzierter Thrombozytopenie (HIT II) keine Thrombozytengabe, Absetzen des Heparins, ggf. Lepirudin (Refludan®)

7.5.2 Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP, Immunthrombozytopenie)

- Milz ist Hauptbildungsort der Autoantikörper und Hauptabbauort der Thrombozyten

Klinik

- petechiale Blutungen
- Epistaxis
- keine Splenomegalie
- Komplikation: intrazerebrale Blutung

Diagnostik

- isolierte Thrombozytopenie (Ausschlussdiagnose)
- Anti-Thrombozyten-IgG-Antikörper nachweisbar
- Plättchenüberlebenszeit ↓ (technisch sehr schwieriger Nachweis mittels ⁵¹Cr- oder ¹¹¹In-markierten Thrombozyten)
- im Blutausstrich Riesenthrombozyten
- im Knochenmark Megakaryozytopenie ↑
- Blutungszeit ↑, Quick und PTT normwertig

Differenzialdiagnose

- medikamentös induzierte Thrombozytopenien
- sekundäre Immunthrombozytopenien
- Pseudothrombozytopenien

Therapie

- Substitution von Thrombozytenkonzentraten bei Blutungen und Thrombozytenzahlen <30.000/μl
- Prednison initial 2 mg/kg KG/d, bei Remission anschließendes Ausschleichen über 2–3 Monate
- vorübergehende RHS-Blockade mittels Immunglobulinen
- Splenektomie nach sechsmonatiger, erfolgloser Behandlung
- evtl. Immunsuppressiva

7.5.3 Thrombozytopathien

- Störung der Thrombozytenfunktion bei normaler Thrombozytenzahl
- angeborene Thrombozytopathien, z. B. Thrombasthenie Glanzmann-Naegli
- medikamentös bedingte Thrombozytopathien, z. B. ASS, Clopidogrel, Dextrane



- gestörte Thrombozytenfunktion durch Urämiegifte, monoklonale Antikörper (multiples Myelom), im Rahmen einer essenziellen Thrombozytopenie oder Polycythaemia vera

Klinik

- Nachblutungen nach Trauma und Operation
- nur selten Spontanblutungen bei reiner Thrombozytopathie

Diagnostik

- Thrombozytenzahl normwertig
- verlängerte Blutungszeit

Therapie

- kausale Therapie bei bekannter Ursache
- sorgfältige Blutstillung

7.5.4 Koagulopathien

- angeboren
 - Hämophilie
 - Von-Willebrand-Syndrom
 - zahlreiche andere Koagulopathien
- erworben
 - Leberschaden mit Störung der Gerinnungsfaktorsynthese
 - Vitamin-K-Mangel, z. B. bei Malabsorption, Verschlussikterus oder unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten
 - Immunkoagulopathien, z. B. Hemmkörperhämophilie durch Isoantikörper, Autoantikörper im Rahmen von Immunkrankheiten
 - Verbrauchskoagulopathien
 - Hyperfibrinolyse, z. B. reaktiv bei disseminierter intravasaler Gerinnung

7.5.5 Hämophilie (Bluterkrankheit)

- Hämophilie A (80%): Faktor-VIII-Aktivitätsmangel (Faktor VIIC)
- Hämophilie B (20%): Faktor-IX-Aktivitätsmangel (Christmasfaktor)
- X-chromosomal rezessive Vererbung, Neumutationen in etwa 30% der Fälle
- bei Konduktorinnen (heterozygote Frauen) etwa 50% Aktivität des Faktors VIII ohne/mit geringer Symptomatik
- Schweregradbeurteilung symptomatischer Hämophilien anhand der Faktorenaktivität (► Tabelle)

Eigene Notizen

Eigene Notizen

Schweregrade symptomatischer Hämophilien

Schweregrad der Hämophilie	Faktorenaktivität	Anteil der Patienten
schwer	<1%	55%
mittelschwer	1–5%	20%
mild	6–45%	20%

Klinik

- Nabelschnurblutungen
- großflächige Hautblutungen und subkutane Blutungen
- Muskel- und Gelenkblutungen mit Muskelatrophien, Kontrakturen, chronischer Synovitis, Gelenkversteifungen (betroffen sind v. a. die Kniegelenke)
- postoperative/posttraumatische Nachblutungen
- Komplikationen:
 - Arthrosen und Ankylosen
 - Asphyxie bei Blutungen im Mundbodenbereich
 - intrazerebrale Blutungen (25% aller Todesfälle)
 - *früher*: Infektionsrisiko durch verunreinigte Faktorenkonzentrate, z. B. Hepatitis B/C, HIV (*heute*: gentechnisch hergestellter Faktor VIII)
 - Induktion einer Antikörperbildung gegen substituierte Faktor-VIII-Präparate (Therapieoptionen: Immuntoleranzentwicklung durch Dosiserhöhung, Wechsel von humanem auf porcinen Faktor VIII, FEIBA® mit Faktor-VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)

Diagnostik

- **!** Cave normale Blutungszeit bei verlängerter Gerinnungszeit (PTT ↑, Quick normwertig)!
- Bestimmung von Faktor VIII bzw. IX
- meist positive Familienanamnese

Therapie

- sorgfältige Blutstillung
- Desmopressin (Minirin®) bei leichter Hämophilie A: Freisetzung von Faktor VIII und vWF aus Endothelzellen
- Substitution von Gerinnungsfaktoren
 - Faktor VIII (antihämophiles Globulin A): 1 IE/kg KG erhöht den Faktor-VIII-Spiegel um 2%, HWZ ca. 12 h (Zielwert vor Operationen oder bei schwerwiegenden Blutungen: >50%)
 - Faktor IX (Christmasfaktor, antihämophiles Globulin B): 1 IE/kg KG erhöht den Faktor-IX-Spiegel um 0,5–1,5%, HWZ ca. 24 h



Eigene Notizen

7.5.6 Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom

- Mangel des Von-Willebrand-Faktors (Teil des Faktor-VIII-Komplexes) mit gestörter Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten und sekundärer plasmatischer Gerinnungsstörung durch verminderte Faktor-VIII-Aktivität
- häufigste angeborene Gerinnungsstörung
- autosomal-dominante Vererbung
- genauere Differenzierung des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms anhand der Pathogenese (► Tabelle)

Varianten des Von-Willebrand-Jürgens-Syndroms		
vWS-Variante	Pathogenese	Anteil der Patienten
Typ I	quantitative Verminderung des vW-Faktors	80%
Typ II	qualitativer Defekt des vW-Faktors	15–20%
Typ III	vW-Faktor fehlt, <0,1% der Norm (autosomal-rezessiver Erbgang)	0,5–5%
Plättchentyp	vWF-Rezeptordefekt der Thrombozytenmembran	

Klinik

- meist nur geringe Blutungsneigung
- Schleimhautblutungen, z. B. Epistaxis (hämphile und petechiale Blutungen)

Diagnostik

- positive Familienanamnese
- Blutungszeit ↑
- PTT ↑, Quick normal
- verminderter oder funktionell defekter vW-Faktor
- außerdem Bestimmung des Faktors VIII und des Ristocetin-Cofaktors

Therapie

- sorgfältige Blutstillung
- Desmopressin (Minirin®)
- Substitution von virusinaktivierten Faktor-VIII/vWF-Konzentraten prophylaktisch vor Operationen bzw. bei Blutungskomplikationen

7.5.7 Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulopathie)

- pathologischer Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten bei generalisierter Gerinnungsaktivierung mit nachfolgender hämorrhagischer Diathese und sekundärer Hyperfibrinolyse

Eigene Notizen

- Mikrothromben in der Endstrombahn
- direkte Gerinnungsaktivierung (durch Prothrombinaktivatoren)
 - Komplikationen in der Geburtshilfe, z. B. Fruchtwasserembolie
 - Operation thrombokinasereicher Organe (Pulmo, Pankreas, Plazenta, Prostata)
 - akute Promyelozyten-Leukämie (AML M3 nach FAB), Tumorzerfall, hämolytische Krisen
- indirekte Gerinnungsaktivierung (durch Mediatoren)
 - Septikämie (meist gramnegative Bakterien, Whaterhouse-Friedrichsen-Syndrom im Rahmen einer fulminanten Meningokokken-sepsis)
 - Purpura fulminans (postinfektiöse, großflächige Hautblutungen mit zentralen Nekrosen infolge von Mikrothrombosierungen)
- Kontaktaktivierung
 - körperfremde Oberflächen, z. B. extrakorporaler Kreislauf
 - Mikrozirkulationsstörungen im Schock

Klinik

- meist akuter, lebensbedrohlicher Verlauf; sehr selten sind chronische Verläufe bei Malignomen
- hämorrhagische Diathese
- Fieber, Hypotension, Azidose, Hypoxie, Proteinurie
- evtl. Symptomatik einer ursächlichen Erkrankung
- Komplikationen:
 - Thrombosen und Lungenembolien
 - Schock
 - Multiorganversagen (akutes Nierenversagen, ARDS)

Diagnostik

- Thrombozyten ↓
- Fibrinogen ↓ (⚠ **Cave Erhöhung in der Schwangerschaft, bei Infektionen und Tumoren**), AT III ↓
- PTT ↑, Quick ↓
- Fibrinmonomere nachweisbar
- D-Dimere ↑ (Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte) bei sekundärer Hyperfibrinolyse

Therapie

- Therapie der auslösenden Erkrankung
- in der Aktivierungsphase (selten möglich!) low-dose Heparin (10.000–15.000 IE/d i.v.)
- bei manifester DIC
 - AT-III-Substitution (Zielwert: >70% der Norm)
 - FFP (»fresh frozen plasma«)
 - ggf. Thrombozytenkonzentrate, falls Thrombozyten <20.000/μl (⚠ **Cave Thrombosierungsgefahr in der Mikrozirkulation wird gefördert!**)
 - ggf. Fibrinogen, falls Fibrinogen <1 g/l

**Eigene Notizen**

- evtl. PBSB
- Erythrozytenkonzentrate bei schweren Blutungen mit Hb-Abfall
- keine Heparin-gabe
- nach Ablauf der DIC Heparin-gabe bei reaktiver Hyperkoagulabilität
- Therapie der Komplikationen

7.5.8 Vaskuläre hämorrhagische Diathesen

- angeborene Vasculopathien
 - *Osler-Weber-Rendu-Erkrankung* (hereditäre hämorrhagische Teleangi-ektasie): autosomal-dominant vererbte Störung des Gefäßwandkol-lagens; Teleangi-ektasien der Haut, der Nase und des Zahnfleisches; Blutungen in den Gastrointestinaltrakt, urogenital und pulmonal, evtl. Leberzirrhose
 - *Ehlers-Danlos-Syndrom*: autosomal-dominant vererbte Bindegewebs-erkrankung mit leichter Verletzbarkeit des Gefäßsystems und der Haut sowie überstreckbaren Gelenken; leichte und spontane Blu-tungen
- erworbene Vasculopathien
 - Kortikosteroid-Langzeittherapie, Cushing-Syndrom
 - Skorbut (Vitamin-C-Mangel)
 - Purpura senilis (bei atrophischer Altershaut)
 - Purpura Schoenlein-Henoch (Vaskulitis allergica, anaphylaktoide Purpura)

Klinik

- petechiale Blutungen, hämorrhagische Maculae an Gesäß und distalen Unterschenkelstreckseiten

Diagnostik

- Prüfung der Kapillarresistenz (Rumpel-Leede-Test positiv)
- Thrombozytenzahl und Gerinnungsfaktoren normwertig
- evtl. verlängerte Blutungszeit

Differenzialdiagnose

- Angiopathien
- Thrombozytopathien/-penien

Therapie

- abhängig von der Grunderkrankung
- bei angeborenen Vasculopathien keine spezifische Therapie

7.6 Immundefizienzen

- primäre B-Zelldefekte mit Antikörpermangel, u. a.:
 - selektiver IgA-Mangel (häufigste primäre Immundefizienz, Prävalenz 1:700)
 - autosomal-rezessive und X-chromosomale Agammaglobulinämie
 - »common variable immunodeficiency« (CVID)
 - IgG-Subklassen-Defizienz
 - Hyper-IgM-Syndrom
- primäre T-Zelldefekte mit primär zellulärem Immundefekt, u. a.:
 - Di-George-Syndrom (kombiniert u. a. mit Hypoparathyreoidismus)
 - MHC-Klasse-II-Defizienz
 - CD8-T-Zell-Defizienz
 - T-Zell-Rezeptor-Defizienz
- primäre schwere kombinierte (T- und B-Zell) Immundefekte (»severe combined immunodeficiency«, SCID)
 - Adenosin-(ADA-)Mangel
 - CD45-Defizienz
 - RAG1/2-Defizienz
 - X-linked SCID
- erworbene und sekundäre Immundefekte, u. a.:
 - infektiös (z. B. HIV/AIDS)
 - bei Immunsuppression, Chemotherapie, Radiatio
 - bei Tumorerkrankungen und hämatopoetischer Insuffizienz
 - bei Malnutrition, Proteinverlust, Diabetes mellitus, Lebererkrankungen
 - Granulozytenfunktionsstörungen

Klinik

- Leitsymptom: rezidivierende bakterielle und andere Infektionen
- klinischer Schweregrad abhängig vom Ausmaß der Immundefizienz: lebensbedrohliche Infekte im frühen Kindesalter (SCID), rezidivierende Infekte im Erwachsenenalter (CVID), überwiegend asymptomatisch (IgA-Mangel)
- B-Zelldefekte mit Antikörpermangel:
 - überwiegend bakterielle Infektionen sinopulmonal und gastrointestinal
 - chronische Diarrhöen (Lambliasis)
 - mögliche Komplikationen: Autoimmunerkrankungen, Lymphome
- T-Zelldefekte und kombinierte T-/B-Zelldefekte:
 - schwere Infektionen mit intrazellulären Erregern, Pilzen, Viren
 - Thymus-/Lymphknotenhypoplasie, Lymphopenie, Hypogammaglobulinämie
 - ggf. Hepatosplenomegalie
- bei seltenen Immundefizienzsyndromen auch dermatologische Störungen, Wachstumsstörungen oder andere assoziierte Erkrankungen



Eigene Notizen

Diagnostik

- sorgfältige Anamnese
- Differenzialblutbild, Blutausschrieb
- Serumimmunglobuline (IgG, IgM, IgA, IgE), Impfantikörper (u. a. Tetanustiter)
- T-Zelldefekte: Lymphozytenfunktionstest (Mitogenstimulation)
- Immunfluoreszenzanalyse (FACS) u. a. CD19, CD4, CD8
- Monozyten-Makrophagendefekte: O₂-Radikalbildung

Therapie

- symptomatische Therapie
 - Infektionsprophylaxe bzw. frühzeitige Antibiotikatherapie
 - Immunglobulinsubstitution
 - ggf. Enzymsubstitution (z. B. ADA)
- Kausaltherapie in seltenen Fällen möglich
 - Stammzell-/Knochenmarktransplantation
 - Gentherapie (experimentell, z. B. ADA-Defizienz)

7.7 Amyloidose

- heterogene Gruppe von erworbenen oder hereditären Erkrankungen mit Störung der intrazellulären Proteinfaltung mit der Folge intrazellulärer Ablagerung von »Amyloid-Protein« (antiparallele β -Faltblattstruktur)
- WHO-Klassifikation der Amyloidose je nach Typ des Amyloid-Proteins bzw. dessen Vorstufe:
 - AA (Serum-Amyloid A)
 - AB (β_2 -Mikroglobulin)
 - AE (endokrin, Peptidhormone)
 - AL (λ -/ κ -Leichtketten)
 - ATTR (Transthyretin)
 - AS (Senium)
- erworbene Amyloidose assoziiert mit multiplem Myelom (AL-Amyloidose) oder chronischen Infektionen (z. B. Tuberkulose), chronisch entzündlichen Erkrankungen (z. B. Arthritis, CED) oder familiärem Mittelmeerfieber (AA-Amyloidose)

Klinik

- breites klinisches Bild mit unterschiedlichem Schweregrad (asymptomatisch bis letal) je nach Organmanifestation
- evtl. Symptomatik einer zugrunde liegenden Erkrankung
- systemische/generalisierte Amyloidosen
 - AL-Amyloidosen (Immunglobulin-assoziiert): Herz, Niere, Leber, Milz, Magen-Darmtrakt, Zungenmuskulatur, Gefäße
 - multiples Myelom, M. Waldenström
 - benigne monoklonale Gammopathien
 - primäre Amyloidose ohne gestörte Immunglobulinproduktion

Eigene Notizen

- AA-Amyloidosen (sekundäre Amyloidose): Niere, Leber, Milz, Magen-Darmtrakt, Nebennieren
 - chronische Infektionen, z. B. Osteomyelitis, Tuberkulose
 - chronische, nicht-infektiöse Entzündungen, z. B. rheumatoide Arthritis, CED, Kollagenosen
 - maligne Tumoren
 - familiäres Mittelmeerfieber
- AP/ATTR-Amyloidose (hereditäre/familiäre Amyloidosen, autosomal-dominanter Erbgang): peripheres somatisches und autonomes Nervensystem (familiäre Amyloid-Polyneuropathie), Magen-Darmtrakt, Auge, Herz
- AB-Amyloidose (β_2 -Mikroglobulin-assoziiert): Sehnenscheiden, Ligamente, Knochen, Gefäße
 - Langzeithämodialyse
- lokalisierte Amyloidosen
 - Typ-2-Diabetes mellitus: Inselamyloid im Pankreas
 - M. Alzheimer: Alzheimerplaques im Gehirn
 - seniles kardiales Amyloid
- nephrotisches Syndrom, Proteinurie, Niereninsuffizienz
- Herzinsuffizienz, Reizbildungs-/leitungsstörungen
- sensomotorische Polyneuropathie, autonome Neuropathie
- Organomegalie, Makroglossie

Diagnostik

- klinischer Verdacht ausschlaggebend, vor allem bei bestehender Grunderkrankung
- Diagnosestellung nach Schleimhautbiopsie (Rektum, Mundschleimhaut)
- histologisch typisches Färbeverhalten: durch Kongorot rötlich anfärbbar, polarisationsmikroskopisch Doppelbrechung mit Farbumschlag nach grün (Dichroismus)
- monoklonale Immunglobuline und Leichtketten im Urin und Serum
- Transthyretin im Serum
- immer auch Ausschlussdiagnostik einer Grunderkrankung

Therapie

- Behandlung einer evtl. Grunderkrankung
- spezifische Therapie von Organkomplikationen
- bei familiärem Mittelmeerfieber Colchicin-Dauertherapie
- bei AA-Amyloidose konsequente antiinflammatorische/antibiotische Behandlung, sonst keine spezifische Therapie verfügbar
- bei AL-Amyloidose und multiplem Myelom Chemotherapie und Stammzelltransplantation möglich