

Springer-Lehrbuch

Allgemeine und Spezielle Pathologie

Bearbeitet von
Ursus-Nikolaus Riede, Martin Werner

2., völlig. neu bearbeitete Auflage 2017. Buch. XXVII, 893 S. Softcover

ISBN 978 3 662 48724 2

Format (B x L): 16,8 x 24 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Sonstige Medizinische Fachgebiete > Pathologie, Cytopathologie, Histopathologie](#)

Zu [Inhaltsverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

**beck-shop.de**
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung beck-shop.de ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

Knochenmark

Ursus-Nikolaus Riede, Martin Werner

U.-N. Riede, M. Werner (Hrsg.), *Allgemeine und Spezielle Pathologie*,
DOI 10.1007/978-3-662-48725-9_26, © Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Der Begriff »Blut« stammt vom althochdeutschen »pluot« her, womit man denjenigen roten Saft meinte, der *einem zum Blühen bringt*.

Im Knochenmark werden die Zellen für neues Blut gebildet. Das »Zuwenig« an roten Blutzellen macht dem Patienten durch die Anämie und der daraus folgenden hypoxischen Ischämie zu schaffen, während ein »Zuviel« in Form einer Polyglobulie die Gefahr einer Thrombembolie birgt.

Die Erythropoese lässt sich durch den Growth-factor Erythropoetin – Handelsname EPO – ankurbeln, was für anämische Dialysepatienten ein Segen ist. Es dauerte aber nicht lange, bis sich auch Spitzensportler (wie z. B. Lance Armstrong) diese EPO-Eigenschaften zu Nutzen machten, um damit ihre Muskelleistung zu steigern. Der Preis für das »Mehr« an Leistung ist allerdings ein erhöhtes Thromboserisiko (wegen des entstehenden hohen Hämatokrits) und eine Prädestination für Mamma-, Lungen- und Kopf-Hals-Karzinome sowie für lymphatische Neoplasien. Ich habe mich deshalb spontan entschlossen zur Erlösung all dieser Doping-Sünder einen Groschen in den bewährten »Gebetomaten«¹ einzuwerfen. Er steht immer noch an derselben Stelle wie in Kapitel 16 (► Abschn. 16.10).

Durch eine Agranulozytose als ein Zuwenig an Leukozyten lahmt die mikrobielle Abwehr, wohingegen ein Zuviel an bestimmten Leukozyten entweder das Blut thrombophil eindickt oder die Erythro-/Thrombozytenbildung so verdrängt, dass die Anämie durch eine tödliche Blutung überholt wird.

Glossar

KM = Abkürzung für (blutbildendes) Knochenmark

Hämatopoetische Stammzellen: Ausgleich des täglichen Blutzellverlustes durch Stammzellregeneration/-proliferation über folgende Entwicklungsreihe: multipotente Stammzelle → pluripotente Stammzellen → monoklonale Stammzellkolonien (colony forming unit, CFU). Davon leiten sich folgende Zelllinien her:

- Lymphatische Zelllinie (CFU-L),
- granulo-, erythro-, mono- und megakaryozytopoetische Zelllinien (CFU-GEMM) → determinierte Stammzellen für die 3 Zelllinien der Erythropoese, Megakaryozytopoese, der monozyto-/neutrophilen Granulozytopoese.

Wachstumsfaktoren: Proliferations- und Differenzierungssteuerung dieser Stammzellen mittels Wachstumsfaktoren wie colony-stimulating-factor (CSF). Erythropoetin (Abkürzung: EPO) als rekombinantes Protein wirkt auf Stammzellen der Erythropoese.

Stammzellisolation: Stammzellen/CFU exprimieren das Oberflächen-Antigen CD34. 0,01% aller kernhaltigen Zellen im KM exprimieren CD34, mittels CD34 sind sie aus dem Blut isolierbar → periphere Blutstammzell-Transplantation (PBSZT).

-poese: (medulläre) Neubildung von Blutzellen im KM

- Erythrozytopoese (Erythropoese) der Erythrozyten,
- Granulozytopoese (Granulopoese) der Granulozyten,
- Thrombozytopoese der Thrombozyten (Blutplättchen).

AG = Abkürzung für Antigen

AK = Abkürzung für Antikörper

26.1 Hereditäre Zytopenie

DEF Sammelbegriff für sehr seltene, gendefektbedingte Krankheiten mit Mangel an bestimmten Blutzellen aufgrund folgender Läsionen:

- Defekte in mehreren Zelllinien → Panzytopenie,
- Defekt in einer Zelllinie → unilineäre Zytopenie.

¹ Der SPIEGEL 31.3.2011: Automatische Gebetsmaschine von Oliver Sturm – Wenn Gott das noch erlebt hätte.

26.1.1 Anämie

DEF ICD-10 D61.0. Häufigste hereditäre Zytopeniegruppe wegen erblichen, chromosomalen Brüchigkeitssyndroms; insgesamt jedoch sehr selten.

KPG-Auslösemechanismus Caretaker-Gendefekt in Form von DNA-Reparatur-Genen (insgesamt 8 sog. FANC-Gene). Dadurch werden v. a. durch UV-Strahlen hervorgerufene Dimerbildung von Pyrimidinen nicht repariert. Folge davon sind Leukämien (► Abschn. 26.4.1) und/oder solide Tumoren. Die FANC-Gene kontrollieren teilweise auch die Expression anderer Gene und pfuschen so in die Embryologie hinein, dass Fehlbildungen resultieren.

FPG-Reaktionsfolge und Symptomatik KM-Aplasia mit Panzytopenie (Verkümmerung aller Zelllinien). Konstitutionelle Störungen wie Daumen- oder Radiushypoplasie, Minderwuchs, Hypogenitalismus, Mikrozephalie.

26.2 Erworbene Zytopenie

26.2.1 Erworbene Panzytopenie

DEF ICD-10 D61.0. Sammelbegriff für häufige Zustände mit versiegender Erythro-, Granulo- und Thrombozytopenie.

KPG-Auslösefaktoren

- **Chemisch:** Zytostatika, Chloramphenicol, Phenylbutazon,
- **aktinisch:** ionisierende Strahlen.

KPG-Auslösemechanismus Noxenbedingte Läsion der Stammzellenproliferation im KM. Dadurch fehlen dort die Vorstufen aller 3 Zellreihen.

KLN Symptomatik und Folgen

- der aplastischen Anämie: Dyspnoe, Tachykardie,
- der Granulozytopenie: Infektneigung,
- der Thrombozytopenie: hämorrhagische Diathese (► Abschn. 10.5.3).

26.2.2 Erworbene Neutropenie

DEF ICD-10 D70.1. Sammelbegriff für häufige Neutrophilenmangelzustände wegen gestörter Neubildung, beschleunigter Elimination oder Verschiebung aus der Zirkulation mit Neigung zu chronisch-rezidivierenden Infektionen.

KPG-Auslösemechanismen

- Bildung neutrophilotoxischer Metabolite wegen genetischen Enzymdefekts im Arzneimittelabbau,
- immunotoxische Neutrophilenschädigung wegen Arzneimittel-Haptenwirkung (Latenz: 2–3 Wochen),
- ionisierende Strahlen, Zytostatika (Latenz: 2–3 Tage).

26.2.3 Erworbene Thrombopenie

DEF Sammelbegriff für wenig häufige Zustände mit verminderter Thrombozytenzahl wegen reduzierter Thrombozytopenie oder verkürzter Thrombozytenlebenszeit.

26.2.3.1 Immunthrombozytopenie Purpura (ITP)

DEF ICD-10 D69.3. (Syn.: Morbus Werlhof) Gruppenbezeichnung für wenig häufige Purpuraformen wegen Bildung antithrombozytärer AK.

KPG-Auslösemechanismen

- **Akut-postviral:** v. a. beim Kind (meist reversibel).
- **Chronisch-autoimmun:** beim Erwachsenen mit IgG gegen thrombozytäres Oberflächen-AG (GP IIb/IIIa) mit Rückfall in Schwangerschaft, z. T. in Assoziation mit anderen Autoimmunkrankheiten (► Abschn. 14.2).
- **Medikamentös** wegen Haptenwirkung (z. B. Chinin).
- **Heparininduzierte ITP (HIT)** wegen AK-Bildung gegen Immunkomplex aus Plättchenfaktor-4 (PF4) und hochmolekularem Heparin im Rahmen einer Thromboseprophylaxe. Folgen davon sind tiefe Beinvenenthrombosen und Arterienverschlüsse.

26.2 · Erworbene Zytopenie

- **Neonatal** wegen diaplazentarer Übertragung von antithrombozytärem IgG der Mutter → Zerebralblutung.
- **Post-Transfusions-Purpura** wegen Immunsensibilisierung.

FPG-Reaktionsfolge Aufgrund einer AK-Beladung der Thrombozyten kommt es wegen der Komplektaktivierung zur intravasalen Plättchendestruktion und wegen der AK-Bindung an den Fc-Rezeptoren von Makrophagen zur Plättchenphagozytose in Leber und Milz. Dies zieht folgende Reaktionskette nach sich:

Die Milzmakrophagen phagozytieren die von AK-markierten Thrombozyten. Sie speichern deren Membranlipide in Zytoplasmavakuolen und werden dadurch zu Schaumzellen. Als Folge der gesteigerten AK-Bildung kommt es zur Vergrößerung der lienalymphatischen Sekundärfollikel. Im KM findet sich eine kompensatorische Megakaryozyten-Hyperplasie und im Blut treten Riesenplättchen als Folge der überstürzten Thrombozytenneubildung auf.

KLN Symptomatik: Bei Thrombozytopenien < 30.000/μl

- thrombinbedingte Thromboseneigung,
- hämorrhagische Diathese.

Therapieprinzip: Abregulation phagozytärer Fc-Rezeptoren durch Kortikosteroide oder Danazol (Androgenanalog). Funktionelle Fc-Rezeptorblockade durch Gammaglobulininfusion. Splenektomie. Anti-B-Zell-AK wie Rituximab. Immunsuppression.

26.2.4 Erworbene Anämie

Glossar

Anämie: Zustand mit zirkulierender Erythrozytenmasse sowie Hb-Wert und/oder Hämatokrit unter altersentsprechender und geschlechtsspezifischer Norm.

RBC: red blood cells, Erythrozyten.

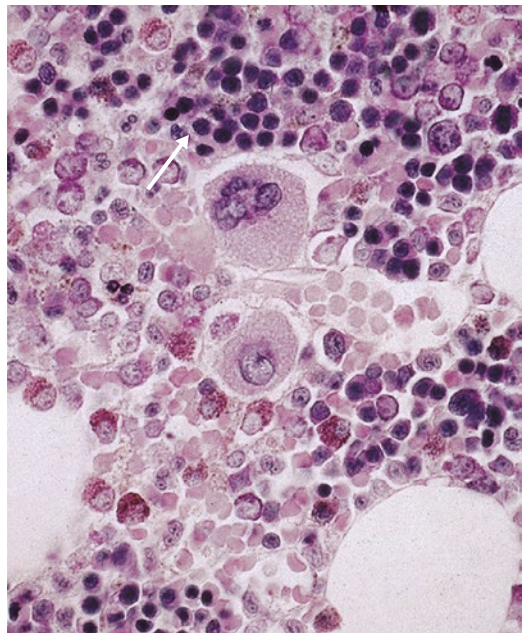
RBC-Formveränderungen bei Anämie:

- **Anisozytosen** (anisos, gr. = ungleich): pathologische Zellgrößen:
 - **Mikrozyt:** zu kleine RBC.
 - **Makrozyt:** zu große RBC.
 - **Megalozyt:** extrem große RBC.
- **Poikilozytosen:** pathologische Zellformen:
 - **Akanthozyt:** RBC mit langen, dornförmigen Fortsätzen.

- **Anulozyt:** Abnorm dünne RBC, deren vermindertes Hb ringförmig auf die Zellperipherie verlagert ist.
- **Bite-Zellen:** RBC mit bissförmigem Randdefekt.
- **Burr-Zelle** (Echinozyt, gr. = Igelzelle): RBC mit stacheligen Fortsätzen.
- **Dakryozyt:** tränentropfenförmige RBC.
- **Drepanozyt:** sichelförmige RBC.
- **Elliptozyt:** elliptische RBC mit zentraler Abplattung.
- **Kodozyt:** glockenförmige RBC. Bei flacher Ausbreitung im Ausstrichpräparat: target cell (Schießscheibenzelle).
- **Schizozyt/Schistozyt** (Fragmentozyt): RBC-Fragment.
- **Sphärozyt:** kugelförmige RBC ohne zentrale Abplattung.
- **Stomatozyt:** RBC mit schlitzförmiger Eindellung, danach Abkugelung.
- **Dyschromasie:** pathologische Anfärbbarkeit.
- **Anisochromie:** variable Eosin-Anfärbbarkeit.
- **Hyperchromie:** erhöhter RBC-Hb-Gehalt.
- **Hypochromie:** erniedrigter RBC-Hb-Gehalt.
- **Polychromasie:** erhöhte RBC-Affinität für basische Farbstoffe aufgrund erhöhten RNA-Gehaltes.
- **Retikulozyt:** RBC mit netzartig basophiler Struktur.

Einschlusskörper in RBC:

- **Cabot-Ringe:** fragliche Kernmembranresiduen.
- **Heinz-Innenkörper:** meist membranassoziierte Einschlüsse in Form von Hb-Präzipitaten (Abb. 26.1).
- **Howell-Jolly-Körper:** Kernreste.
- **Basophile Tüpfelung:** basophile Nukleotidaggregate



■ **Abb. 26.1** Blutungsanämie mit hyperplastischer Erythropoese und entsprechend vielen Erythroblasten (Pfeil). (Giemsa, Vergr. 120)

26.2.4.1 Blutungsanämie

DEF ICD-10 D62. Häufige Anämiegruppe wegen eines Blutverlustes.

KPG-Auslösemechanismen

- **Akuter Blutverlust:** dadurch Erythrozytopoese-stimulation mit vermehrter Retikulozytenausschwemmung.
- **Chronischer Blutverlust** wegen Magen-Darm- oder Genitalblutungen.

FPG-Reaktionsfolge Entwicklung einer sog. Eisenmangelanämie (► Abschn. 26.2.4.2) jedoch nur, wenn der Blutverlust nicht durch eine erhöhte Regenerationsleistung der Erythrozytopoesevorstufen ausgleichbar ist oder wenn die Eisenspeicher leer sind (Eisendepletion).

Im KM findet sich eine hyperplastische Erythropoese mit vielen (kernhaltige) Erythroblasten (■ Abb. 26.1).

26.2.4.2 Eisenmangelanämie

Glossar

Eisereinbau: v. a. in Flavoenzyme der Atmungskette, Häm- und Myoglobin

Eisenspeicherformen: Ferritin und Hämosiderin

DEF ICD-10 D50.0. Häufigste Anämieform wegen negativ bilanzierten Eisenstoffwechsels oder erschöpfter Eisenreserven.

KPG-Auslösefaktoren

- **Mehrverbrauch:** Blutverlust wie Metro-/Menorrhagie (häufig),
- **Mehrbedarf:** Schwangerschaft, Stillen, Infekt,
- **Minderangebot:** Gastritis, Gastrektomie, Malabsorption,
- **Mangelernährung:** Vegetarier/Veganer, Anorexie.

FPG-Reaktionsfolge Folge des Eisenmangels: Entleerung der Eisenspeicher in den KM-Retikulumzellen. Dadurch wird das transferringebundene Serumeisen vermindert und die Bildung von Hämverbindungen gedrosselt.

MIK KM mit gesteigerter Erythrozytopoese, zytoplasmaarmen Normoblasten, Sideroblastenminde-

rung, Eisendepletion in den Retikulumzellen. RBC zu klein und mit zu wenig Hb beladen. Resultat: mikrozytär-hypochrome Anämie mit Anulozyten.

KPL Gestörtes Proliferationsverhalten der Erneuerungsgewebe (Mausergewebe, ► Abschn. 6.3) wegen Flavoenzymmangels → klinische Folgen:

- **Atrophie und Dyskeratose** des Epidermal- und Oropharyngealepithels → Zungenatrophie (Zungenbrennen) mit Mundwinkelrhagaden (rhagas, gr. = Riss, Schrunde).
- **Plummer-Vinson-Syndrom:** mikrozytäre Anämie, atrophische Glossitis, sideropene Dysphagie mit stenosierender Ösophagitis.

26.2.4.3 Tumor-/Infektanämie

DEF ICD-10 D64.9. (Syn.: zytokinvermittelte Anämie) Häufigste erworbene Anämiegruppe wegen chronischer Entzündungs-, Infekt-, oder Tumorerkrankung mit meist normoblastischer Hypoplasie der Erythrozytopoese bei erhöhtem Ferritineisengehalt der KM-Retikulumzellen.

KPG-Auslösemechanismus Er ist geprägt durch Bildung proinflammatorischer Zytokine mit folgenden Effekten:

- Verkürzung der RBC-Lebenszeit,
- blockierte Eisenwiederverwendung durch Makrophagen-System,
- relativer Erythropoetinmangel mit nachfolgender Erythrozytopoesehemmung.

FPG-Reaktionsfolge

- **Blut:** normochrome und normozytäre Anämie bei erniedrigtem Serumeisen und erhöhtem Serumferritin.
- **KM:** normoblastäre Hypoplasie mit gesteigerter Ferritineisengehalt in den KM-Retikulumzellen.

KLN Symptomatik: Blässe, Haar-Fingernägel-Brüchigkeit, Mundwinkelrhagaden, Zungenbrennen Müdigkeit und Schwindel.

Therapieprinzip: rekombinantes Erythropoetin.

26.2.4.4 Makro-megaloblastäre Anämie

Glossar

Vitamin B₁₂ (Cobalamin): kommt in Leber, Fisch und Eiern vor. Es bildet nach oraler Aufnahme mit R-Protein des Speichels einen säureresistenten Komplex → proteolytische R-Protein-Komplexspaltung im Dünndarm → Verbindung des entkoppelten Vitamins (extrinsic factor) mit Glykoprotein (intrinsic factor, IF) der Magenbelegzellen zu Cobalamin-IF-Komplex → Resorption im terminalen Ileum → Transport im Blut als Transcobalamin II in Leber und KM → Methylierung von Purinen und Pyrimidinen bei der DNA-Synthese. Cobalamin-Reserven reichen jahrelang.

Folsäure: in rohem Gemüse, hitzeempfindlich. Resorption im Jejunum → Bindung an Trägerprotein → Beeinflussung der Thymin-Methylierung → DNA-Synthese. Lebenslange Vitamin-B₁₂-Substitution nach Gastrektomie oder Ileumresektion.

DEF Gruppenbezeichnung für seltene Anämien wegen Folsäure- oder Vitamin B₁₂-Mangels, charakterisiert durch abnorm große und abnorm Hb-reiche Erythroblasten im KM, die vermindert ebenso veränderte RBC bilden.

KPG-Auslösemechanismus Mangelbedingte DNA-Synthesedrosselung mit Proliferationsminderung der myeloischen Zellen bei ungestörter RNA-Synthese und nachfolgend ungestörter Hb-Bildung. Dadurch ist die Kernreifung gegenüber Zytoplasmadifferenzierung verzögert. Darauf folgt die Bildung

- von Megaloblasten mit großen Kernen, aufgelockertem Chromatin und überschüssig Hb-haltigem Zytoplasma,
- von Granulozyten mit hypersegmentierten Kernen und
- von Megakaryozyten mit sehr kleinen, hyperlobulierten Kernen.

Aus der verkürzter Lebenszeit der RBC bei gedrosselter Proliferation resultiert eine Anämie.

■ Anaemia perniciosa

DEF ICD-10 D51.0. Gruppe unbehandelt letal verlaufender megaloblastärer Anämien meist wegen IF-Defizienz bedingter Cobalaminresorptionsstörung.

KPG-Auslösemechanismen Selten genetisch bedingter, meist erworbener Cobalaminmangel aufgrund folgender Faktoren:

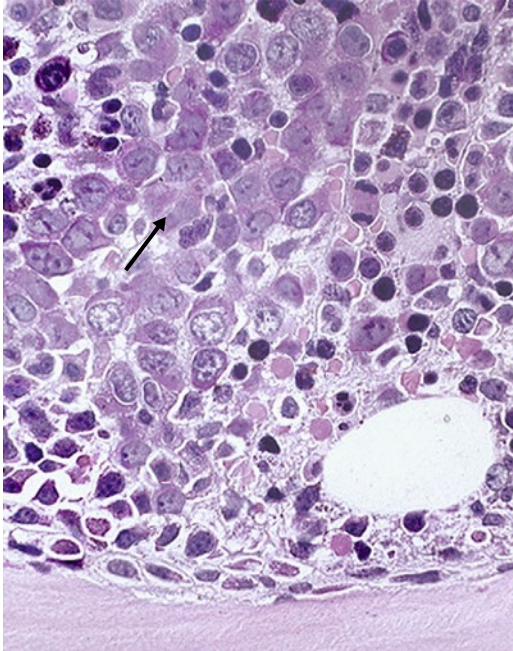
- **Primärer IF-Mangel** meist wegen Autoimmun-gastritis (▶ Abschn. 40.3.1), (meist) mit AK-Bil-

dung gegen IF oder Magenbelegzellen, selten wegen Gastrektomie,

- **Mangelernährung** (Extremvegetarier),
- **intestinale Malabsorption** wegen Ileumresektion, chronischer Ileitis (Morbus Crohn, ▶ Abschn. 41.5.5.2),
- **Blind-Loop-Syndrom** wegen operativer Anas-tomososen des Dünndarms mit Blindsackbil-dung. Dadurch: Stase des Darminhalts mit bakterieller Fehlbesiedlung eines betroffenen Dünndarmabschnitts → pathologische Darm-flora hemmt kompetitiv die Cobalaminresorp-tion,
- **parasitärer Verbrauch** durch Fischbandwurm (Diphyllobothrium latum) nach entsprechen-der Infestation.

FPG-Reaktionsfolge Folgen des Cobalaminman-gels:

- **Beeinträchtigung der DNA-Synthese** mit Hemmung des hochproliferativen Regenera-tionspools der Erythro- und Granulozytopoese sowie des Verdauungstraktes. Klinisch-patho-logische Folgen davon:
 - **KM:** Megaloblasten z. T. mit Megalozytenbil-dung (▶ Abb. 26.2).
 - **Blut:** megaloblastäre Anämie, d. h. megalozytäre, hyperchrome, anisopoikilozytische Anämie mit Leukopenie und hypersegmentierten Leukozyten, geringgradiger Throm-bozytopenie.
- **Verdauungstrakt:**
 - **Glossitis atrophicans** Typ Möller-Hunter mit glatt-geröteter, brennender Zunge.
 - **Malabsorption** wegen Zottenatrophie der Dünndarmschleimhaut.
 - **Chronisch atrophische Magenkorpus-gastritis** (▶ Abschn. 40.3.1) mit nachfol-gender histaminrefraktärer Achlorhydrie. Sie prädestiniert in Verbindung mit einer Intestinalmetaplasie zur Entwicklung von Magenkarzinomen (▶ Abschn. 40.6.3).
- **Beeinträchtigung des Fettsäureabbaus** mit Bildungsstörung neuraler Lipide und nachfol-gender irreversibler ZNS-Demyelinisierung. Daraus resultiert bei 75% der unbehandelten Patienten eine »funktuläre Myelose« (▶ Ab-schn. 74.6.2.1).



■ **Abb. 26.2** KM bei perniziöser Anämie mit Herden aus megaloblastären Erythropoeseelementen (Giemsa, Vergr. 75)

- — **Kein Eisen, kein Be** (Vitamin B12) **und die Zunge tut weh!**
- **An Blut immer ärmer denkt auch an Würmer!**

KLN Symptomensextett:

1. Megaloblastäre Anämie
2. Vitamin-B₁₂-Mangel im Blut, keine Resorption bei oraler Vitamin-B₁₂-Applikation (negativer Schilling-Test)
3. Serum-AK gegen IF
4. Hämolytischer Subikterus mit indirekter Hyperbilirubinämie (▶ Abschn. 45.2.1.1) wegen Lebenszeitverkürzung der Megalozyten, -blasten.
5. Histaminrefraktäre Achlorhydrie.
6. Funikuläre Myelose (▶ Abschn. 74.6.2.1).

■ **Folsäuremangelanämie**

DEF ICD-10 D52.0. Recht häufige Gruppe makroblastärer Anämien wegen Folsäuremangels, aber ohne neurologische Symptomatik.

KPG-Auslösefaktoren Ursachen des Folsäuremangels:

- **Aufnahmeverminderung** wegen Mangel-/ Fehlernährung (Alkoholkrankheit), Malabsorption wie Sprue (▶ Abschn. 41.5.4.1).
- **Mehrbedarf** wegen Gravidität (Cave: Folsäureprophylaxe zur Vermeidung von Neuralrohrdefekten, ▶ Abschn. 74.1.3).
- **Tumorthherapie** mit Folsäureantagonisten (Methotrexat).

MIK Ähnlich wie bei der perniziösen Anämie.

KLN Symptome: Blässe, Müdigkeit

Therapieprinzip: Steroide, Vitaminsubstitution, Splenektomie.

26.2.4.5 **Erworbene hämolytische Anämie**

- — **Allgemeinsymptomatik der Hämolyse: Blässe, Abgeschlagenheit, Ikterus.**
- **Hämolytische Krisen (Attacken): Fieber, Schüttelfrost, Kollaps, Kopf- und Bauchschmerzen. Je nach Ursache eventuell Milzvergrößerung, Gallensteinprädisposition**

DEF ICD-10 D59.2. (Syn.: extrakorpulär-hämolytische Anämie) Wenig häufige Anämiegruppe wegen exogen induzierter Hämolyse normal strukturierter RBC.

Ausnahme: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Sie ist eine korpuskuläre hämolytische Anämie.

KPG-Auslösefaktoren

- **Parasitär** (Malaria),
- **toxisch** (Medikamente, Bakterientoxine),
- **mechanisch** (Herzklappenersatz),
- **immunologisch** (Fremd-, Auto-AK).

MIK Gemeinsamkeiten aller hämolytischer Anämien:

- Abnormer RBC-Abbau mit verkürzter RBC-Lebenszeit,
- Anhäufung von Hb-Abbauprodukten wie Bilirubin im Blut,
- Erythrozytopenese mit Retikulozytose.

Isoimmunhämolytische Anämie

DEF ICD-10 D59.1. Seltene Anämiegruppe wegen Isoimmun-AK gegen arteigene, aber individuumsfremde Blutgruppen-AG.

■ Morbus haemolyticus neonatorum

DEF (Syn.: fetale Erythroblastose) Immunhämolytische Anämie bei Feten oder Neugeborenen wegen plazentagängiger, antierythrozytärer AK der Mutter.

KPG-Auslösemechanismus Er besteht in einer Blutgruppenunverträglichkeit zwischen Mutter und Kind (leichte Fälle: AB0-Inkompatibilität; schwere Fälle: Rhesus-Inkompatibilität). Vorausgegangen ist jeweils eine Sensibilisierung (Abort, Bluttransfusion), sodass die Mutter bei erneutem AG-Kontakt (Nachfolgeschwangerschaft, Bluttransfusion) plazentagängige IgG-Iso-AK bildet. Diese treten in den Fetalkreislauf über und komplexieren mit den RBC. Daraus resultiert eine Komplementaktivierung mit Komplementlyse der fetalen RBC unter dem Bilde einer Hämolyse.

KPL und klinische Symptome je nach Schweregrad:

- **Neugeborenenanämie** (leichtester Grad),
- **Icterus gravis neonatorum** mit unbehandelt tödlicher Hyperbilirubinämie (mittlerer Schweregrad),
- **Hydrops universalis congenitus** (höchster Schweregrad) mit tödlichem Verlauf wegen hypoxämischer Organschädigung.
- **Bilirubin-Enzephalopathie** wegen Unvermögen der kindlichen Leber Bilirubin zu konjugieren und wegen bilirubindurchlässiger fetaler Blut-Hirn-Schranke. Folgen davon: unkonjugiertes (zytotoxisches!) Bilirubin dringt ins Gehirngewebe → Bilirubinbindung an Ganglienzellen → Gelbfärbung der ganglienzelldichten Stammganglien in Form eines »Kernikterus« (▶ Abschn. 3.4.1.3 und 74.4).

Autoimmunhämolytische Anämie

DEF (ICD-10 D59.1. Sehr seltene Anämiegruppe wegen zirkulierender AK gegen körpereigene RBC.

KPG-Auslösefaktoren

- **Idiopathisch** (selten),
- **sekundär** (meist) im Rahmen einer Grundkrankheit wie lymphoproliferative Erkrank-

kung, Paraneoplasie, Autoimmunkrankheit, Infektion, Medikamentenexposition wie Penicillin, Cephalosporine, Chinin.

FPG-Reaktionsfolge je nach AK-Typ:

- IgG-AK sind zu klein zur Distanzüberbrückung zwischen 2 RBC. Sie bewirken keine RBC-Agglutination, deshalb lienaler RBC-Abbau mit Hämolyse.
- IgM-AK sind groß genug zur Distanzüberbrückung zwischen 2 RBC. Sie bewirken eine RBC-Agglutination, deshalb intravasale RBC-Komplementlyse unter dem Bild einer Hämolyse.

FPG-Verlaufsformen und Symptomatik

- **Wärmeauto-AK-Anämien** wegen IgG-Auto-AK → Erythrozytenbindung bei Körpertemperatur. Folgen davon:
 - Reaktion mit Fc-Rezeptoren der Makrophagen → Phagozytose.
 - RBC-Membranschädigung → Symptomentrias: chronische Anämie, Stomato-/Sphärozytose, Splenomegalie.
- **Kälteauto-AK-Anämien** wegen IgM-Auto-AK (Kälteagglutinin) → RBC-Bindung bei niedrigen Temperaturen (v. a. in Akren!) → RBC-Agglutination → intravasale Hämolyse → Symptomentrias: chronische Anämie, Akrozyanose, Raynaud-Phänomen (▶ Abschn. 14.2.1.2).
- **Kältehämolysin-Anämien** (paroxysmale Kältehämoglobulinurie) wegen IgG-AK gegen Blutgruppe-P (Kältehämolysin) → RBC-Bindung bei niedrigen Temperaturen → Komplementaktivierung erst nach Erwärmung → intravasale Hämolyse → Symptomenduet: kalteinduzierte hämolytische Attacken + Hämoglobinurie.

KLN Therapieprinzip: Steroide, Cyclophosphamid, Rituximab

Mechanisch-hämolytische Anämie

DEF ICD-10 D59.6. Seltene Anämiegruppe wegen übermäßiger Scherkräftexposition der RBC.

KPG-Auslösefaktoren Künstliche Herzklappen oder Mikroangiopathien.

■ Mikroangiopathisch-hämolytische Anämie (MAHA)

DEF Anämie wegen mechanischer RBC-Schädigung in stenosierter Endstrombahn.

KPG-Auslösemechanismen Disseminierte Intravasalgerinnung (► Abschn. 10.5.3.4), hämolytisch-urämisches Syndrom (► Abschn. 10.5.3.1), ITP (► Abschn. 26.2.3.1) oder disseminierte Haemangiosis carcinomatosa (► Abschn. 16.1.4).

FPG-Reaktionsfolge In diesen Fällen treten in der Endstrombahn feine Fibrinnetze auf, welche die daran aufprallenden RBC wie Eierschneider zu Fragmentozyten (Schistozysten) zerschneiden. Die klinische Folge ist eine Hämolyse.

KLN Therapieprinzip: Plasmapherese.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

DEF ICD-10 D59.6. (Syn.: Marchiafava-Micheli-Anämie) Sehr seltene Anämie mit Intravasalhämolyse wegen erworbenen Defekts eines Transmembranmoleküls.

KPG-Auslösemechanismus Erworbene somatische Mutation des transmembranösen Verankerungsmoleküls Phosphatidylinositol-Glykan-A in einer pluripotenten KM-Stammzelle. Als Folgen davon fehlen auf der Oberfläche der RBC (aber auch Leuko- und Thrombozyten) Proteine mit Ausschaltwirkung für den alternativen Aktivierungsweg des Komplementsystems, die physiologischerweise an dem Verankerungsmolekül gebunden sind. Sie werden z. T. empfindlich für Aktivierungsprodukte des Komplementsystems, sodass die physiologischerweise nachts erhöhte, enterale Endotoxinresorption eine hämolytische Krise auslösen kann.

KPL und klinische Folgen: Bei 25% der Patienten nächtliche Hämolysen mit morgendlicher Hämoglobinurie: Thromboseneigung. Bei 5% der Patienten → Übergänge in AML (► Abschn. 26.4.2). Mittlere Überlebenszeit: 10 Jahre.

KLN Therapieprinzip: monoklonale AK gegen Komplementfaktor C5, sowie Steroide.

26.3 Hereditäre Fehlfunktion

26.3.1 Hereditär-hämolytische Anämie

Glossar

RBC-Zytoskelett: submembranöses hexagonales Netzwerk aus Hauptprotein Spektrin mit folgenden Verankerungen:

- vertikal über das Protein Ankyrin mit anderen Strukturproteinen,
- seitlich mit F-Aktin und Tropomyosin.

RBC-Form und Formstabilität: Resultante aus Zytoskelett und Cholesterin-, Sphingomyelingehalt der Außenmembran.
Boatpeople-Anämie: hereditär-hämolytische Anämie (oft!).

DEF (Syn.: hereditäre korpuskulär-hämolytische Anämie) Sammelbegriff für insgesamt wenig häufige Anämie mit vorzeitigem RBC-Abbau wegen genetisch bedingter intraerythrozytärer Ursache.

26.3.1.1 Membranopathische Anämie

DEF Gruppenbezeichnung für Anämien wegen hereditärer/erworbener Veränderungen des Membranskeletts oder der äußeren Zellmembran, die zu Formanomalien der RBC führen.

Hereditäre Sphärozytose

DEF ICD-10 D58.0. (Syn.: Kugelzellanämie) Häufige Anämiegruppe mit lebenslanger RBC-Abkuglung wegen mutationsbedingten Defekts eines membranassozierten RBC-Proteins.

KPG-Auslösemechanismus (Meist autosomal-dominant vererbt). Trotz fehlerhaftem Zytoskelett verlassen normal konfigurierte RBC (Diskozyten) das KM. Bei der physiologischen zirkulationsbedingten Deformierung wird ihr Zytoskelett aus seiner Verankerung gerissen, sodass ihre Oberfläche abnimmt. Sie kugeln sich erst einseitig (Stomatozyt, ■ Abb. 26.3), danach beidseitig (Sphärozyt) ab und werden unverformbar. Daraus resultieren eine mechanische Hämolyse und eine verminderte osmotische Resistenz, sodass die Kugelzellen während ihrer Milzpassage in den Marksträngen stecken bleiben und vermehrt durch Milzmakrophagen abgebaut werden. Die Folge davon ist ein »Hypersplenismus« (► Abschn. 28.5.1).



■ **Abb. 26.3** Stomatozyt bei Sphärozytose (Vergr. 5000, REM)

FPG-Reaktionsfolge

- **Blut:** mikrozytäre, anisozytotische und normobis hyperchromatische Anämie mit Retikulozytose. Kugelförmige RBC ohne zentrale Aufhellung im Blutausschlag (Sphärozyten, Kugelmazellen).
- **KM:** hochgradige Erythrozytopenie bei normaler Granulozyt- und Thrombozytopenie.
- **Milz:** Splenomegalie mit Gewichten bis 2000 g. Rote Pulpa mit RBC-gefüllten Marksträngen bei leeren Milzsinus. RBC-Phagozytose.
- **Konstitutionsanomalien** (fakultativ) wie Turmschädel.

KPL und klinische Folgen

- Hämolytische Krise mit indirekter Hyperbilirubinämie (Ikterus, ► Abschn. 45.2.1.1) bei sonst stabilem Verlauf wegen infektabedingten gesteigerten lienalen RBC-Abbaus.
- Aplastische, nichthämolytische Krisen durch Parvovirus-B19-Infektion.
- Cholelithiasis mit Pigmentsteinen (► Abschn. 47.2.2).

KLN Therapieprinzip: Splenektomie, aber Gefahr des OPSI-Syndroms (► Abschn. 28.5.2), deshalb Pneumokokkenvakzinierung.

➔ **Hämolytische Anämie → Migrationshintergrund?**

26.3.1.2 Enzymopathische Anämie

Glossar

Erythrozyten-Stoffwechsel:

- Glykolyse mit ATP-Bildung für Membranintegrität, mit NADH-Bildung für Reduktion von Met-Hb zu Hb.
- Pentosephosphat-Shunt mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-vermittelter NADPH-Bildung für die Reduktion oxidierten Glutathions.

Elimination toxischer Sauerstoffradikale: Superoxiddismutase-vermittelte Umwandlung toxischer Superoxidradikale in $H_2O_2 \rightarrow H_2O_2$ -Elimination mittels Glutathionperoxidase unter Verbrauch reduzierten Glutathions und Bildung oxidierten Glutathions.

DEF Anämiegruppe wegen qualitativer und/oder quantitativer Enzymdefizienz.

Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

DEF ICD-10 D55.0. (Abkürzung: G-6-PD-Mangel) Sehr häufige Anämie wegen vererbten Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels mit expositionsbedingter Hämolyse und bevorzugter Manifestation bei der schwarzafrikanischen (moderater Verlauf), mediterranen (schwerer Verlauf) und südostasiatischen Bevölkerung und erhöhter Resistenz gegenüber Malaria tropica.

KPG-Auslösefaktoren Ursachen eines G-6-PD-Defekts:

- Medikamente wie Primaquin, Adriamycin, Acetylsalicylat, Doxorubicin, Sulfacetamid,
- Vicia faba: mediterran verbreitete Bohnenpflanze → Bohnenverzehr → »Favismus« (Hämolyse).
- Burst-Reaktion der Neutrophilen im Rahmen einer Entzündung (► Kap. 13, ► Abschn. 26.3.2).

KPG-Auslösemechanismus Der G-6-PD-Defekt verursacht wegen des resultierenden NADPH-Mangels eine mangelhafte Reduktion oxidierten Glutathions. Dadurch können die bei der Verstoffwechslung der Auslösesubstanzen anfallenden, toxischen Sauerstoffmetabolite nicht eliminiert werden.

FPG-Reaktionsfolge Oxidative RBC-Schädigung wegen folgender Mechanismen:

- Hb-Präzipitation in Form sog. Heinz-Innenkörper. Sie werden während Milzpassage



■ **Abb. 26.4** Heinz-Innenkörper in Form von Hb-Verklumpungen (HB-Präzipitat) an der Innenmembran (HE, Vergr. 1:200)

herausgelöst und hinterlassen RBC-Defekte unter dem Bilde sog. »Bite-cells«.

- Oxidative Zytoskeletvernetzung, dadurch RBC-Abkuglung (Sphärozytose) mit vorzeitigem RBC-Abbau.

MIK

- **Blut:** Bite-Zellen mit Heinz-Innenkörpern (■ Abb. 26.4) während RBC-Schädigungsphase.
- **KM:** hyperplastische Erythrozytose, Retikulozytose.

KLN Symptome: Oft Symptomfrei, Anämie, Ikterus (verlängerter Neugeborenenikterus, Hämolyse-symptome, positive Familienanamnese)

Pyruvatkinase-Mangel-Anämie

DEF ICD-10 D55.2. Häufige, vererbte Anämie wegen RBC-Enzymopathie der anaeroben Glykolyse.

KPG-Auslösemechanismus Pyruvatkinasemangel, dadurch: RBC-ATP-Mangel mit nachfolgender Hämolyse.

26.3.1.3 Hämoglobinopathische Anämie

Glossar

Hb-Aufbau: Tetramer aus je 2 Paaren unterschiedlicher Ketten. Beim Erwachsenen findet man v.a. HbA1 ($\alpha\beta\beta$), wenig HbA2 ($\alpha\alpha\delta\delta$), kaum fetales HbF ($\alpha\gamma\gamma$).

DEF Sammelbegriff für seltene Anämieformen wegen qualitativer/quantitativer Hämoglobinsynthesestörung.

Sichelzellenanämie

DEF ICD-10 D57.0. (Syn.: Drepanozytose) Weltweit häufigste Hämoglobinopathie wegen vererbter Bildung von Hb-S überwiegend in der Bevölkerung Afrikas, Mittelmeerraums, Indiens und Mittleren Ostens, wo die Malaria grassiert.

KPG-Auslösemechanismus Punktmutation des β -Globingens mit Bildung von Sichelzell-Hb (HbS). Das HbS polymerisiert bei niedrigerem pO_2 und/oder pH (bei Medikamenteneinnahme) zu parakristallin-spiralförmigen Strängen entlang der Zellmembran. Dadurch verformen sich die RBC starr-sichel-förmig (Sichelzellen).

MIK

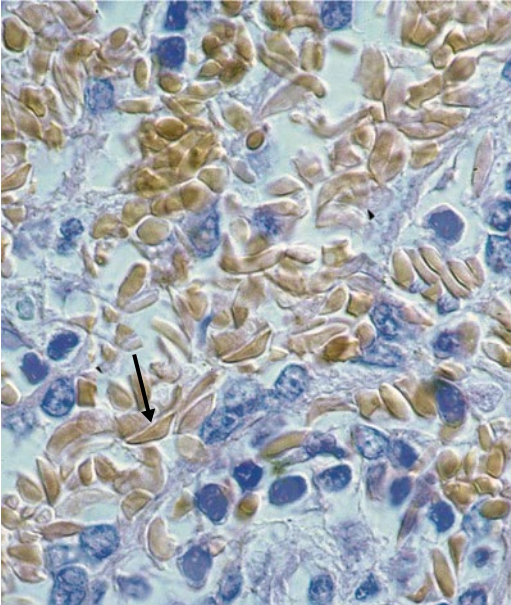
- **Blut:** Sichelzellen (■ Abb. 26.5).
- **KM:** hyperplastische Erythrozytose.

KPL und klinische Folgen je nach Zygostatus

- Heterozygotie: erhöhte Resistenz gegen Plasmodium falciparum (s.o.). Offenbar haben heterozygote Träger des Sichelzellallels diesbezüglich einen Evolutionsvorteil gegenüber denen ohne Sichelzellenallel (sog. Heterozygotenvorteil).
- Homozygotie:
 - Vasookklusionen → multiple, schmerzhafte Organinfarkte. Rezidivierende multiple Milzinfarkte führen zur Milzatrophy und letztlich zur Autosplenektomie → OPSI-Syndrom (► Abschn. 28.5.2).
 - Hämolytische Krisen.

Thalassämie

DEF Gruppenbezeichnung für häufige, vererbte, v.a. im Mittelmeerraum (Thalassa, gr. = Mittelmeer) und bei schwarzer Bevölkerung auftretende



■ **Abb. 26.5** Sichelzellanämie mit Sichelung der RBC in Milzsinus (Interferenzkontrast, Vergr. 50)

Anämien wegen beeinträchtigter Synthese der Hb-Globinketten mit relativer Malariaresistenz der Merkmalsträger.

■ **β-Thalassämie**

DEF ICD-10 D56.1. Gruppe von Anämien wegen Punktmutation des β-Globingens bei intakter α-Ketten-Synthese.

KPG Mutationsfolgen: entweder keine Genproduktbildung (β^0), oder minimale Genproduktbildung (β^+). Ersatzweise Persistenz des HbF in Erwachsenen-RBC.

■ ■ **Thalassaemia major**

DEF ICD-10 D56.1. (Syn. Cooley-Anämie) Schwere Verlaufsform mit transfusionsbedürftiger hypochromer Anämie und geringer Lebenserwartung wegen homozygoten, (sub-)kompletten β-Globin-Bildungsdefekts. Anämienentwicklung im Kindesalter wegen postnatal fortschreitendem Schwund des fetalen HbF ohne Ersatz durch adultes HbA1.

MIK

- **Blut:** hochgradige hypochrome mikrozytäre, anisopoikilozytäre Anämie mit Kodozyten (im Ausstrich Schießscheibenzellen). Da die normal gebildete RBC-Membran ein gemindertem Zellvolumen umschließt, zeigen Kodozyten instabile α-Globin-Präzipitate (Heinz-Innenkörper).
- **KM:** kompensatorisch gesteigerte Erythrozytopoese.
- **Skelett:** Bürstenschädel, charakteristische Vorwölbung der Frontalschädel- und Maxillarregion.

■ ■ **Thalassaemia minor**

DEF Geringgradige β-Thalassämie wegen heterozygoter β-Globin-Kettensituation. Tendenziell hypochrome Anämie. Normale Lebenserwartung.

■ **α-Thalassämie**

DEF ICD-10 D56.0. Gruppe von Anämien wegen (sub-)kompletter Deletion von α-Globinkettengenen.

KPG α-Globin ist am Aufbau des embryonalen und fetalen Hb beteiligt. Eine homozygot total defekte α-Globinkettenbildung ist bereits vor Geburt erkennbar. Klinische Folge davon ist je nach Zygote eine schwere Hämolyse (mit Hydrops fetalis bis asymptomatisch).

26.3.2 Hereditärer Neutrophilendefekt

Glossar

Respiratory Burst Reaction: Neutrophilenadhärenz an Mikroorganismen → gesteigerter Sauerstoffverbrauch → mehrschrittige NADPH-Bildung und -Aktivierung → Bildung von Superoxidanion (O_2^-) → O_2^- -Umwandlung mittels Superoxid-dismutase in H_2O_2 → Halidradikalbildung aus H_2O_2 und Cl zu Hypochlorid (bakteri-, fungizides Radikal) in Neutrophilen-Heterophagievakuole.

DEF Sammelbegriff für sehr seltene Krankheiten wegen genetischen Defekts einer bestimmten Neutrophilenfunktion.

26.3.2.1 Progressive infantile septische Granulomatose

DEF ICD-10 D71. (Syn.: chronic granulomatous disease) Seltene frühkindliche Erbkrankheit mit chronisch-rezidivierenden Infekten wegen defizienter oxidativer Bakterizidie durch Neutrophile.

KPG-Auslösemechanismus und klinische Folgen: Aufgrund eines erblichen NADPH-Oxidase-Defekts mit nachfolgend ineffektiver Zerstörung von Eitererregern durch Neutrophile entsteht eine Lücke in der »first line of defense« (► Kap. 13) und die Eitererreger persistieren. Dadurch rezidivieren trotz Leukozytose die Infekte und es bilden sich disseminiert Abszesse (u. a. in Haut, Gehirn, Lymphknoten, perianal). Nun decken Makrophagen die Lücke in der »first line of defense« und die anfänglich eitrige Entzündungsreaktion wird unter Bildung histiozytärer Granulome (► Abschn. 13.2.2.1) in eine chronische granulomatöse Entzündung umgewandelt. Schließlich kommt es zu Sepsis (► Abschn. 13.1.6.5) und Tod im Kleinkindalter.

26.4 Neoplasienmuster

Leukämie

Glossar

Akute Leukämie: (unbehandelt) rascher, wochen- bis monatelanger Verlauf wegen hoher Proliferationsrate, geringer Differenzierung.

Chronische Leukämie: (unbehandelt) langsamer, jahrelanger Verlauf wegen geringer Proliferationsrate immortalisierter Tumorzellen, guter Differenzierung.

Einteilung nach Ausgangszelle:

- **Myeloproliferative Erkrankungen:** Neoplasien multipotenter, blutzellbildender (myeloider) KM-Stammzellen. Dazu gehören:
 - **Chronisch-myeloische Leukämie** mit leukämischer Neoplasie v. a. der Granulozytopoese.
 - **Essentielle Thrombozythämie** mit leukämisch-neoplastischer Megakaryozytopoese.
 - **Polycythaemia vera** mit neoplastischer Erythro-, Granulo-, Megakaryozytopoese.
 - **Primäre Myelofibrose** mit leukämisch-neoplastischer Myelopoese und growth-factor-Produktion → Auslösung eines fibrodestruktiven Musters (► Abschn. 2.4.2) mit Einmündung in eine fibröse KM-Verödung.
- **Lymphoproliferative Erkrankung:** Neoplasien von Stammzellen der B- und der T-Zellreihe. Dazu gehört die chronisch lymphatische Leukämie (CLL).

WHO-Einteilung neoplastischer Prozesse der Hämatopoese:

- akute myeloische Leukämien,
- myeloproliferative Neoplasien (MPN),
- myelodysplastische Syndrome (MDS),
- myelodysplastisch-myeloproliferative Erkrankungen.

DEF ICD-10 C94. Sammelbegriff für systemisch-autonome Proliferation hämato-/lymphopoetischer Stammzellen mit unterschiedlichem Differenzierungspotential mit/ohne Ausschwemmung ins periphere Blut (leukämische/aleukämische Verlaufsform).

- – **Inzidenz: Leukämien sind die siebthäufigsten tödlichen Krebserkrankungen bei der Frau, die neunthäufigsten beim Mann.**
- **Früherkennung: Bis dato gibt es keine.**

KPG-Auslösefaktoren

- Genetische Faktoren wie Trisomie 21 (► Abschn. 74.1.2.1),
- ionisierende Strahlen (► Abschn. 16.2.4.1),
- leukämogene Chemikalien wie Benzol, Alkylanzien, Topoisomerase-II-Inhibitoren (► Abschn. 16.2.1.1),
- onkogene Viren wie HTLV-1 in Japan (► Abschn. 16.2.2.2).

KPG-Auslösemechanismus Aufgrund eines Chromosomenbruchs an einem Gen, das bei der Zelldifferenzierung einer somatischen Rekombination unterliegt (v. a. Loci für Ig-Leicht-/Schwerketten und T-Zellrezeptor) wird genetisches Material an Orte von Proliferations- oder Differenzierungsgenen transloziert und das betroffene Gen dereguliert. In der Folge entsteht ein leukämischer Zellklon. Er verdrängt die physiologische Hämatopoese. Daraus resultiert eine Anämie, Leukopenie mit Infektneigung sowie Thrombopenie mit Blutungsneigung.

26.4.1 Akute myeloische Leukämie (AML)

Glossar

- **Auer-Stäbchen:** stäbchenförmig-kristalloid fehlstrukturierte, MPO-positive Primärgranula der Blasten.
- **Leukostase/Blastostase:** Meist durch ICAM-1 vermitteltes Festkleben von Leukozyten an der Wand von Blutgefäßen im Rahmen einer extremen Leukozytose (meist Leukämie) mit konsekutiver Mikrozirkulationsstörung in bestimmten Organen.

■ **Tab. 26.1** WHO-Klassifikation der AML (Note added in proof: revidierte Fassung 2016: Blood 127 (2016) 2391)

AML mit stereotypen genetischen Anomalien

- AML: t(8;21)(q22;q22)
- AML: inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22)
- Akute Promyelozyten-Leukämie: t(15;17)(q22;q12)
- AML mit Aberrationen von Chromosom 11q23
- Spontan bei Kindern
- Nach DNA-Topoisomerase-II-Inhibitor-Gabe

AML mit multilinearer Dysplasie

- AML mit Dysplasie ≥ 2 myeloischer Zelllinien
- Entstehung de novo/aus MDS
- KM: Dysgranulopoese

AML und MDS therapieinduziert

- AML und MDS als Chemotherapiefolge
- Therapie: Alkylanzien, DNA-Topoisomerase-II-Inhibitoren, Bestrahlung

AML ohne anderweitige Kategorisierungskriterien

- Minimal differenzierte AML: $< 3\%$ Blasten Myeloperoxidase-positiv
- AML, myeloblastisch ohne Reifungstendenz: Myeloblasten $> 90\%$ aller nichterythropoetischer Zellen, $> 3\%$ Blasten **Myeloperoxidase-positiv**
- AML mit Reifungstendenz: Blasten ($> 20\%$ im Blut/KM) mit Neutrophile-Ausreifungstendenz
- Akute myelomonozytäre Leukämie: KM: $> 20\%$ Blasten, $> 20\%$ neutrophile und monozytäre Vorläuferzellen
- Akute monoblastisch/monozytäre Leukämie: KM: $> 80\%$ Monoblasten, Promonozyten, Monozyten
- Akute erythroide Leukämien
- Akute Megakaryoblasten-Leukämie: KM: $> 50\%$ Blasten/Vorläuferzellen mit megakaryozytärer Ausreifung
- Akute Basophilen-Leukämie
- Akute Panmyelose mit Myelofibrose
- Myelosarkom – (extramedulläres) granulozytäres Sarkom

Akute Leukämien mit unbestimmter Linienzugehörigkeit

- Undifferenzierte akute Leukämie: Blasten ohne lymphatische/myeloische Markexpression
- Bilineare akute Leukämie: Minimaldifferenzierung mit myeloischen und lymphatischen Blasten
- Biphänotypische akute Leukämie: Blasten ohne Koexpression myeloischer und lymphatischer Marker

DEF ICD-10 C92.0. Sammelbegriff für Erkrankung eines oder mehrerer Stammzellklone mit proliferativer Autonomie und Differenzierungsblock (■ Tab. 26.1, ■ Tab. 26.2).

Wissensvertiefung

WHO-Klassifikation der AML

Sie bezieht zytomorphologische, zytogenetische und tumorigene Kriterien wie leukämogene Pharmaka mit ein. (■ Tab. 26.1)

FAB-Klassifikation

Die Klassifikation der French-American-British Cooperative Group basiert auf dem Prinzip, dass die verschiedenen AML-Typen zytomorphologisch und zytochemisch frühe Entwicklungsstufen der Granulo-, Mono-, Erythrozytopoese, der megakaryozytären Zelllinie oder übergeordnete Stammzellentwicklungen nachahmen. Sie werden mit den Kürzeln M0 bis M7 bezeichnet (■ Tab. 26.2).

KPG-Auslösefaktoren De-novo-Entstehung oder Entstehung aus Myelodysplasie-Syndrom (zytopen verlaufende Vorläuferläsionen) wegen verschiedenartiger Gentranslokationen, -umlagerungen, -aberrationen, sowie Alkylanzien-, Bestrahlungstherapie. Dies führt zur Neoplasie einer oder mehrerer der folgenden Zellelemente unter dem Bilde einer AML:

- **Myeloblasten:** peroxidase- und chlorazetat-esterasehaltiges Zytoplasma mit Auer-Stäbchen (■ Abb. 26.6a,b) und/oder
- **Monozytopoeselemente:** α -naphthylacetates-terasehaltiges Zytoplasma und/oder
- **Erythrozytopoeselementen.**

Die jeweils resultierende AML wird jeweils nach Differenzierung, Reifegrad und/oder Gendefekt der Leukämiezellen unterteilt (■ Tab. 26.1, ■ Tab. 26.2).

■ **Tab. 26.2** FAB-Klassifikation der AML

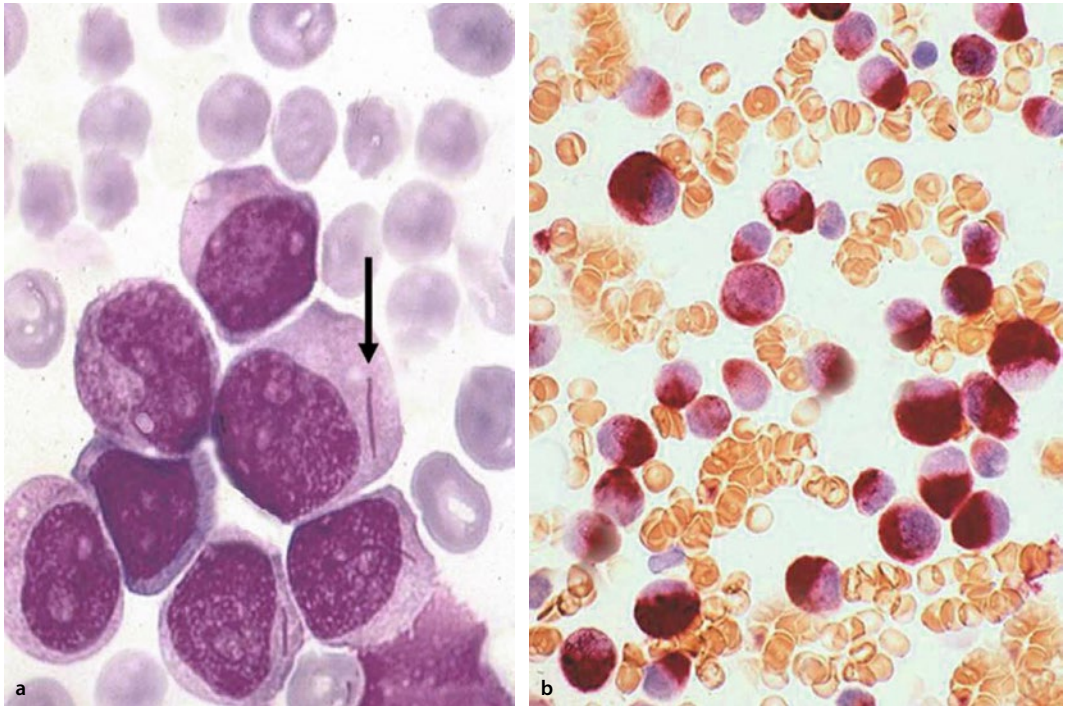
AML-Typ	AML-Zytologie
M0	AML mit minimaler myeloischer Differenzierung Auer-Stäbchen: kristalloide myeloperoxidasehaltige Primärgranula
M1	Myeloblastenleukämie ohne Ausreifung Auer-Stäbchen: kristalloide myeloperoxidasehaltige Primärgranula
M2	Myeloblastenleukämie mit transpromyelozytärer Ausreifungstendenz Auer-Stäbchen: kristalloide myeloperoxidasehaltige Primärgranula z.T. mit stereotyper genetischer Anomalie: t(8;21) → leukämogenes Onkogen
M3	Akute Promyelozytenleukämie Auer-Stäbchen: kristalloide myeloperoxidasehaltige Primärgranula z.T. mit stereotyper genetischer Anomalie: t(15;17) → Fusion des Retinsäure-Rezeptors mit Leukämiegen
M4	Akute myelomonozytäre Leukämie Neutrophile-Vorläufer und esterasepositive Monozyten (-vorläufer) z.T. medikamentös induziert, z.T. genetische Läsion des mixed-lineage leucemia gene (11q23)
M5	Akute Monozytenleukämie nur esterasepositive Monozyten (-vorläufer)
M5a	Monoblastenleukämie
M5b	Monozytenleukämie
M6	Akute erythämische Leukämien Erythroblasten, keine Erythrozyten
M6a	Erythroleukämie
M6b	Erythämische Myelose
M7	Megakaryoblastenleukämie Plättchenglykoprotein CD61-Expression Varianten mit growth-factor-Hyperexpression → fibrotische KM-Verödung

FPG-Reaktionsfolge

- **Blutbild:** »Hiatus leucaemicus«, deskriptiver Begriff für das Nebeneinander von unreifen Zellen des neoplastischen Stammzellklons und residualen, reifen nichtneoplastischen Stammzellen wegen des Differenzierungsblocks.
- **KM:** dunkelrot mit unscharf-grauweißen Leukämieherden. Sie verdrängen alle 3 Hämatopoieselinien.
- **Leber:** geringe Vergrößerung mit grauweißer Schnittfläche (■ Abb. 3.5) wegen diffuser lebertrabekel-verdrängender Tumorzellinfiltrate.
- **Milz:** mäßige Vergrößerung wegen diffuser, follikelverdrängender Tumorzellinfiltrate.
- **Lymphknoten:** kaum befallen.

KPL und klinische Folgen mit letalen Ausgang

- **Blastäre hyperleukozytische Syndrome:** Blastenausschwemmungen >50.000 Zellen/ μ l → vaskuläre Leuko-okklusion/Blastostase. Folgen davon:
 - Neurologische Ausfälle (Sehstörungen, Ataxie, Delirium) wegen Mikrozirkulationsstörungen im ZNS.
 - Alveolokapillärer Block durch Verstopfung der Lungenkapillare mit mit Blasten und allmählicher Erstickung.
 - Priapismus wegen Verstopfung der Corpora cavernosa
- **Extramedulläre leukämische Infiltrate**
 - Organvergrößerungen (Megalien).
 - Hyperplastische Gingivitis (reaktiv-proliferative Fibroblastenläsion, ▶ Abschn. 6.3.9.2).



■ **Abb. 26.6a,b** Akute myeloische Leukämie FAB M3. **a** mit Auer-Stäbchen (Pfeil, Vergr. 200, Pappenheim), **b** (Vergr. 100, Chlorazotatereaktion zur histochemischen Darstellung der myeloischen Differenzierung)

- Papulomakulöse Hautinfiltrate (► Kap. 64).
- Myelosarkome (granulozytäres Sarkome, Chlorome). Damit werden diejenigen Infiltrate im Initialstadium einer AML bezeichnet, die gelegentlich tumorbildend sind und in Geweben/Organen außerhalb des KM liegen.
- **Meningeosis leucaemica:** Da die Zytostatika die Blut-Hirnschranke nicht überwinden können, entziehen sich leukämischen Zellen in den Meningen ihrem Zugriff; deshalb intrathekale Applikation von Zytostatika und/oder eine ZNS-Bestrahlung.

KLN Therapieprinzip: Tyrosinkinasehemmer (Imatinib).

Prognose beeinflussende Faktoren

Günstig:

- t (15;17)
- t (8;21)

Schlecht:

- komplexer aberranter Karyotyp,
- hohe LDH-Werte,
- t (9;22),
- del5,
- del7.

26.4.2 Myeloproliferative Neoplasien (MPN)

Glossar

JAK-Kinase (Janus-Kinase): Nonrezeptor-assoziierte Tyrosinkinase u. a. mit zytokin- und growth-factor-aktivierender Wirkung.

CALR = Calreticulin: Multitask-Protein mit Kontrolle der Proteinfaltung, Kalziumhomöostase und des JAK-STAT-Signalwegs.

MPL = Myeloproliferatives-Leukämie-Virus-Onkogen: kodiert den Thrombopoetin-Rezeptor. MPL-Mutation stabilisiert den JAK-STAT-Signalweg

DEF ICD-10 D47.1. Sammelbegriff für Hämatopoeseprozesse mit mehrjährigem chronischem Ver-

lauf aufgrund klonaler Proliferation neoplastischer Stammzellen. Dazu gehören:

- Polycythaemia vera (► Abschn. 26.4.3.1),
- essentielle Thrombozythämie und
- chronisch idiopathische Myelofibrose (► Abschn. 26.4.2.2).

KPG-Auslösemechanismen Wie bei AML, aber mit folgenden genetischen Aberrationen:

- JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation (Diagnostik!),
- Bildung erythropoetischer Kolonien in einem erythropoietinfreien Milieu,
- Expression des Polycythaemia-vera-Gens (PRV1) in den reifen Neutrophilen.

In der Folge werden pluri-/multipotente hämatopoetische Stammzellen neoplastisch transformiert. Es folgt eine trilineare, vorwiegend granulozytäre oder megakaryozytäre Proliferation.

FPG-Reaktionsfolge Aus einer autonomen Proliferation hämatopoetischer Zellen resultieren unreife Vorstufen und funktionsfähige reife Granulo-, Thrombo- und/oder RBC. Nach jahrelangem Verlauf wandeln sich wegen weiterer genetischer Läsionen die Gestalt und damit die Prognose der MPN in Form einer sog. Transformationsphase. Die nichtneoplastischen KM-Fibroblasten werden zur Sekretion fibrogener Zytokine und growth-factors angeregt. Dadurch wird ein »fibrodestruktives Muster« (► Abschn. 2.4.2) solange in Gang gesetzt, bis das KM fibrotisch verodet ist (terminale Osteosklerose/Myelofibrose; ■ Abb. 26.7a,b). Die neoplastischen Blutzellen hingegen bestehen nur noch aus unreif-blastären Zellen (blastäre Konversion). Daraus resultiert eine progrediente Anämie und Zytopenie.

26.4.2.1 Polycythaemia vera

DEF ICD-10 D45. Seltene JAK-2 mutierte MPN-Entität mit trilinear-neoplastischer Hämatopoese (Erythro-, Granulo-, Thrombozytose) und biphasisch chronischem Verlauf.

KPG-Auslösemechanismus Neoplastische Transformation multipotenter erythropoetischer Stammzellen.



■ **Abb. 26.7a,b** Osteomyeloidsklerose **a** »leeres« Knochenmark nach Chemotherapie, **b** Osteomyeloidsklerose mit grauweiß fibrosiertem KM

FPG-Reaktionsfolge (Biphasisch):

- **Polyzythämische Phase:** Im KM langer Röhrenknochen dehnt sich die Hämatopoese maximal aus (■ Abb. 26.8). Hinzu kommt noch eine extramedulläre Blutbildung v. a. in Leber und Milz. Daraus resultiert einerseits eine Polyglobulie, Thrombozytose und Neutrozytose, andererseits eine Splenomegalie und mit gesteigertem RBC-Abbau.
- **Akzelerations-/Transformationsphase:** Das dabei angestoßene »fibrodestruktive Muster« (► Abschn. 2.4.2) führt zur sekundären KM-Fibrose (Myelofibrose) und behindert dadurch die Blutbildung. Daraus resultiert eine Anämie und Zytopenie. In 5% der Fälle kommt es zur akut-leukämischen Transformation.



■ **Abb. 26.8** Polycythaemia vera mit hochgradig hyperplastischem, blutbildendem KM (bis in den Diaphysenbereich)

KLN Prognose: Lebenserwartung bei Aderlass und palliativer Therapie >10 Jahre.

Symptomatik durch Komplikation wegen erhöhten Blutvolumens und Bluthyperviskosität:

- Plethora in Form einer zyanotisch-roten Gesichtsfarbe wegen viskositätsbedingter schlechter Blutoxygenierung (Polycythaemia rubra vera).
- Thrombophilie wegen Thrombozytose und Bluthyperviskosität.
- Hämorrhagie wegen Thrombozytendefekts.
- Sekundärgicht wegen vermehrtem Zellkernabbau (▶ Abschn. 8.5.1.2).
- Progressiver Eisenmangel mit Eisendepletion.
- Aquagener Pruritus nach Warmwasserexposition.

26.4.2.2 Primäre Myelofibrose

DEF ICD-10 D47.4. (Syn.: Osteomyelofibrose, OMF) Sammelbegriff für sehr seltene myeloproliferative Erkrankungen mit jahrelangem Verlauf, extramedullärer Blutbildung und primärer KM-Fibrose.

FPG-Reaktionsfolge Nach einem schleichenden Beginn mit hyperzellulärem KM (präfibrotische Phase) wird frühzeitig ein »fibrodestruktives Muster« (▶ Abschn. 2.4.2) in Gang gesetzt (fibrotische Phase) und die Blutbildung in die Leber und Milz ausgelagert (extramedulläre Blutbildung). Folgen davon sind:

- **Milz:** Hypersplenismus wegen Splenohepatomegalie.
- **KM:** Punctio sicca!
- **Blut:** Dominanz von Erythroblasten und granulozytären Vorstufen (Myelozyten) mit Verdrängung der übrigen Blutbildungselemente. Daraus resultiert ein leuko-erythroblastisches Blutbild mit trilinearem Blutzellmangel.

KLN Folgen des trilinearen Zellmangels: Anämie, Gerinnungsstörung, Infekte.

Extreme Splenomegalie: Splenogigantie mit Verdrängungssymptomatik und schmerzhaften Milzinfarkten.

Therapieprinzip: Stammzelltransplantation.

26.4.3 Chronisch myeloische Leukämie (CML)

Glossar

c-ABL-Genfunktion: Tyrosinkinase mit Wachstumsregulation pluripotenter hämatopoetischer KM-Stammzellen.

BCR-Genprodukt (breakpoint cluster region): GTPase-Aktivierungsprotein mit Signaltransduktionsverstärkung.

DEF Sammelbegriff für vorwiegend granulozytopoetische Proliferationen wegen leukämogener Mutation auf Stammzellniveau mit Bildung eines sog. Philadelphia-Chromosoms (ohne JAK-2-Mutation).

KPG-Auslösemechanismus In der chronischen CML-Phase tritt obligat eine Transformation t(9;22)(q34;q11) mit Entwicklung eines »Philadelphia-Chromosoms«. Nach längerem Verlauf kommt es

zur (Transformationsphase). Sie äußert sich in folgenden 2 Formen:

- **Akzelerationsphase:** vermehrtes Auftreten von Blasten in Blut und KM.
- **Blastenkrise:** CML-Übergang in eine akute blastäre Leukämie.

Wissensvertiefung

Philadelphia-Translokation

Am Langarm des Chromosom 22 bricht ein Segment ab und wird auf das Chromosom 9 unmittelbar neben das c-ABL (auf 9q34) verlagert (Translokation). Durch diese Translokation wird c-ABL mit dem BCR-Onkogen (auf 22q11) zum BCR-ABL-Fusionsgen verschmolzen. Dieses transkribiert eine bcr-abl-RNA, sodass ein Fusions-Onkoprotein mit Trypsin-kinase-Daueraktivität synthetisiert wird. Dadurch wird folgende Reaktionskette in Gang gesetzt: Dauerproliferation → CML → zusätzliche Chromosomenaberrationen mit nachfolgender Onkogenaktivierung und Tumorsuppressorgen-Defekten → Auslösung einer Transformationsphase mit vermehrter Blastenbildung und -ausschwemmung.

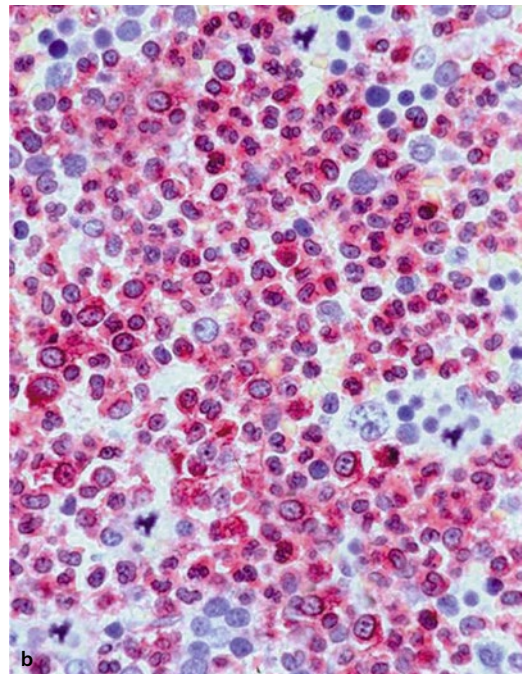
FPG-Reaktionsfolge

- **Blutbild:** leukämisch, buntes Spektrum von reifen segmentkernigen Neutrophilen (mit kaum alkalischer Phosphatase), Metamyelo-

Myelo- und wenigen Promyelozyten. Nur selten Blasten (■ Abb. 26.9b).

- **KM:** dunkelrot mit grau-weißen, millimetergroßen Leukoseherden. Diese verdrängen die Erythrozytopoese samt Fettmark (■ Abb. 26.9a).
- **Leber:** ausgeprägte Vergrößerung (Hepatomegalie) wegen diffusen CML-Infiltrats.
- **Milz:** ausgeprägte Vergrößerung (Spleno-megalie) wegen diffusen CML-Infiltrats und wegen extramedullärer Blutbildung. Anämische Milzinfarkte wegen Gefäßobstruktion durch Leukosezellen.
- **Lymphknoten:** Vergrößerung (Lymphadenie) wegen CML-Infiltrats zwischen den Follikeln.

KLN Symptomatik: Jahrelang asymptomatisch. Allgemeinsymptome wie Fieber, Nachtschweiß, Infektanfälligkeit. In fortgeschrittenen Stadien: a) Klopf-/Kompressionsschmerz im Sternalbereich, b) Leukozytose-bedingte schmerzhaften Milzinfarkten und c) retinale Venenschlüsse durch leukotische Thromben.



■ **Abb. 26.9a,b** KM bei chronisch myeloischer Leukämie. **a** graues Leukosezellinfiltrat. Farbe: markiges Tumorweiß, **b** chloratasteraserote Granulozytenvorstufen (Vergr. 100, Histochemie)

Therapieprinzip: spezifische Tyrosinkinasehemmung (gegen ATP-Bindungsstelle der bcr/abl-Kinase, Imatinib). Bei Versagen: allogene Stammzelltransplantation.

Prognose beeinflussende Faktoren: Ein Prognose-Score für die CML errechnet sich aus Alter, Milzgröße, Blastenzahl, Eosino-, Basophilenzahl und Thrombozytenzahl.

Prinzip: Je älter der Patient, je größer die Milz, je höher die Blastenzahl, desto schlechter die Prognose.

26.4.4 Myelodysplastische Syndrome (MDS)

➤ In 50% der Fälle MDS = Zufallsbefunde, weil asymptomatisch. Symptome: Anämie, z. T. auch Thrombozytopenie, Panzytopenie bei normal-erhöhtem Zellgehalt im Knochenmark.

DEF (Syn: Präleukämie) Sammelbegriff für zytopenie klonale Erkrankungen der Hämatopoese bei normozellulärem oder hyperplastischem KM.

KPG-Auslösefaktoren Ähnlich wie bei AML (▶ Abschn. 26.4.2).

FPG-Reaktionsfolge Nach jahrelangem Verlauf kommt es klinisch zum Übergang in eine AML mit folgender komplizierender Kettenreaktion: neoplastische Verdrängung der trilineären Blutbildung → Granulozytopenie → Infekt + Thrombozytopenie → hämorrhagische Diathese (▶ Abschn. 10.5.3) + Anämie.

KLN Therapieprinzip: allogene Stammzelltransplantation.

Prognose beeinflussende Faktoren

Günstig:

- normaler Karyotyp
- 5q-minus (5q-)

Schlecht:

- Anomalien des Chromosom 7
- hoher Blastenteil (>10%)
- Bi- oder Panzytopenie

26.4.4.1 Refraktäre Anämie (RA)

DEF ICD-10 D46.0. Sammelbegriff für MDS mit unilinearer, erythrozytopoesebetreffender Läsion bei normal verteilter oder hyperplastischer Erythrozytopoese.

MIK Makroblastose, Erythroblasten mit Doppelkernen und unregelmäßiger Kernform.

KLN RA ist eine Ausschlussdiagnose bei Minimalbeobachtungszeit von 6 Monaten.

Wissensvertiefung

RA-Sonderform: 5q-minus-Syndrom

RA mit Thrombozytose durch kugelnucleäre Megakaryozyten. Therapie mit Lenalidomid (Thalidomidabkömmling).

26.4.4.2 RA mit Ringsideroblasten (RARS)

Glossar

Sideroblast: Erythroblast mit Berliner-Blau-positiven Siderosomen, d. h. granuläres, nicht in Häm inkorporiertes Eisen. Siderosomales Eisen dient in der Milz für die terminale Hämoglobinsynthese der Retikulozyten. Daher finden sich im peripheren Blut nur eisenfreie RBC.

Ringsideroblast: Erythroblast (nur im Ausstrichpräparat!) mit Berliner-Blau-positiven Granula in Form von Mitochondrien rings um den Zellkern wegen gestörter intramitochondrialer Hämsynthese.

DEF ICD-10 D46.1. (Syn.: sideroblastische Anämie, sideroachrestische Anämie) MDS mit abnormer Eisenanreicherung in der mitochondrialen Matrix zahlreicher Erythroblasten.

FPG Pathognomonisch sind die Ringsideroblasten (▶ Abb. 26.10), dabei müssen mindestens 15% aller KM-Erythroblasten müssen Ringsideroblasten sein).

MIK KM mit ineffektiver Erythrozytopoese und resultierender Anämie. Anisochromasie mit teils normochromen, teils hypochromen RBC wegen eines Nebeneinanders myelodysplastischer und normaler Erythroblastenklone.

26.4.4.3 RA mit multilinearer Dysplasie (RCMD)

DEF ICD-10 D46.5. MDS mit Bi- oder Panzytopenie mit dysplastischer Veränderungen von mindestens 10% der Zellen zweier oder aller myeloischer Zelllinien ohne Blastenexpansion.

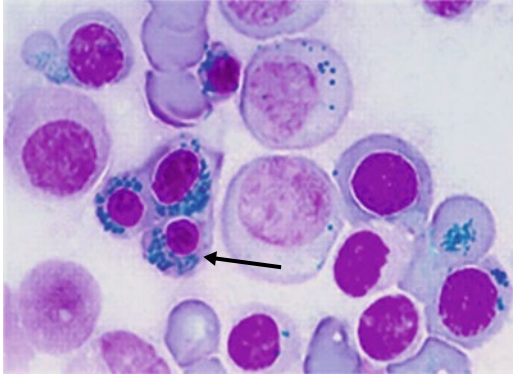


Abb. 26.10 Ringsideroblasten bei MDS: In der Berliner-Blau-Färbung finden sich Erythroblasten, die teils vollständig, teils sichelförmig von mitochondrialen Siderosomen umgeben sind. (Berliner-Blau, Vergr. 200)

MIK Die Dysplasie kann jede hämatopoetische Zelllinie betreffen:

- **Erythrozytopoese:** Erythrozytenvorstufen mit irregulärer Kernform.
- **Granulozytopoese:** Neutrophile ohne Kernsegmentierung.
- **Megakaryozytopoese:** Vorstufen mit hypobulbierten Kernen.

26.4.4.4 RA mit Blastenexzess (RAEB)

DEF ICD-10 D46.2. MDS mit Myeloblastenanteil im KM. In 5–20% der Fälle mit hohem Risiko zur akut leukämischen Transformation (ab 20% Blasten).

MIK RCMD-typische Dysplasiezeichen mit vermehrtem Myeloblastenanteil, z. T. mit Ausbildung sog. Auer-Stäbchen im granulafreien Zytoplasma. Inobligater Nachweis von CD34 in den Myeloblasten. (Stammzellfaktor).

Sollten Sie an dieser Stelle von der Lernerei die Nase gestrichen voll haben und mir am liebsten die Worte ins Gesicht schmettern: »Ich pfeif' Dir was!«, so will ich keinesfalls abweisend sein: Ich habe nämlich unlängst auf der Insel Gomero das »el silbo« gelernt. Dies ist die Pfeifsprache der kanarischen Ureinwohner und gehört zum sprachlichen UNESCO-Weltkulturerbe.^{2,3} Also – ich pfeife Ihnen zurück! Können Sie mich hören?

2 www.comprendes.de/.../die-pfeifsprache-der-kanaren-: Die Pfeifsprache der Guanchen – ein UNESCO Weltkulturerbe
3 Classe A (1957) Phonetic of the silbo Gomero. Archivum linguisticum, Band 1



<http://www.springer.com/978-3-662-48724-2>

Allgemeine und Spezielle Pathologie

Riede, U.-N.; Werner, M. (Hrsg.)

2017, XXVII, 893 S., Softcover

ISBN: 978-3-662-48724-2