

Hämatologie, Onkologie

C. Rössig, A. Groll, R. Sträter

1. Leukämien bei Kindern und Jugendlichen	- 157 -
1.1 Epidemiologie.....	- 157 -
1.2 Pathogenese	- 157 -
1.3 Ätiologie	- 157 -
1.4 Klinische Manifestation.....	- 158 -
1.5 Diagnostik.....	- 158 -
1.6 Therapie	- 159 -
1.7 Nebenwirkungen, Risiken und Spätfolgen der Leukämietherapie ...	- 160 -
1.8 Prognose und Perspektiven.....	- 161 -
2. Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen	- 161 -
2.1 Epidemiologie.....	- 161 -
2.2 Pathogenese	- 162 -
2.3 Klinische Manifestation.....	- 162 -
2.4 Burkitt-Lymphom.....	- 162 -
2.5 T-lymphoblastisches Lymphom	- 163 -
2.6 Diagnostik.....	- 163 -
2.7 Therapie	- 163 -
2.8 Prognose	- 164 -
3. Sarkome	- 164 -
3.1 Osteosarkom	- 164 -
3.2 Ewing Sarkom	- 165 -
3.3 Weichteilsarkome (Rhabdomyosarkome)	- 168 -
3.4 Rehabilitation	- 168 -
3.5 Nachsorge	- 168 -
4. Blastome	- 169 -
4.1 Neuroblastom	- 169 -
4.2 Nephroblastom	- 171 -
5. ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter	- 174 -
5.1 Ursachen und Prädisposition bei Kindern mit ZNS-Tumoren	- 175 -
5.2 Symptome bei Kindern mit ZNS-Tumoren	- 175 -
5.3 Diagnostische Maßnahmen zur Abklärung v. Raumford. d. ZNS ...	- 175 -
5.4 Behandlungsstrategien für Kinder und Jugendl. mit ZNS-Tumoren	- 176 -
5.5 Prognose für Kinder mit ZNS-Tumoren.....	- 177 -
6. Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen	- 177 -

6.1 Anämien	- 177 -
6.2 Sichelzellerkrankung	- 182 -
6.3 Immunthrombozytopenie (ITP).....	- 183 -
6.4 Hämophilie	- 184 -

1. Leukämien bei Kindern und Jugendlichen

1.1 Epidemiologie

Akute Leukämien sind in entwickelten Ländern die häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. Nach Daten des Deutschen Kinderkrebsregisters in Mainz (www.kinderkrebsregister.de) beträgt die aktuelle Inzidenz bei Kindern <15 Jahre in Deutschland 5 Fälle pro 100.000 Einwohner. So wurde z.B. im Jahr 2006 bei 500 Kindern die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) gestellt, 80 Kinder erkrankten an einer akuten myeloischen Leukämie (AML). Beide Leukämietypen können in jedem Lebensalter auftreten. Während die ALL eine Häufung im Kindergartenalter aufweist, liegt das mediane Erkrankungsalter bei der AML bei etwa 8 Jahren. Jungen erkranken etwas häufiger als Mädchen.

1.2 Pathogenese

Leukämien entstehen durch genetische Veränderungen innerhalb unreifer hämatopoetischer Vorläuferzellen im Knochenmark. Durch klonale Proliferation und Anhäufung leukämischer Blasten kommt es zur Verdrängung der gesunden Blutbildung. Die Art der Leukämie ist abhängig davon, welche Zelllinie von der genetischen Läsion betroffen ist. Die akute lymphoblastische Leukämien (ALL) entsteht aus einer unreifen Zelle der B- oder T-Zellreihe des lymphatischen Systems (B-Vorläufer-ALL, T-ALL). Bei akuten myeloischen Leukämien (AML) ist eine myeloische Stamm- oder Vorläuferzelle, die für die Bildung von Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten und Erythrozyten verantwortlich ist, betroffen.

1.3 Ätiologie

Eine erste, häufig pränatale Mutation in einer Stamm- oder Vorläuferzelle der Blutbildung induziert eine spezifische molekulare Veränderung. Während dieser „präleukämische Klon“ in den meisten Fällen stumm bleibt, führen weitere, postnatale Ereignisse bei einigen der Kinder zur Entwicklung der Leukämie. Nach aktuellem Wissensstand ist die Mehrzahl der Leukämien weder auf eine genetische Veranlagung noch auf spezifische Umgebungseinflüsse zurückzuführen. Eine Ausnahme sind Kinder mit Down-Syndrom. Die angeborene Trisomie 21 führt bei etwa 5-10% der Kinder zu einem vorübergehenden, leukämieähnlichen Krankheitsbild, aus dem sich später mit einem Risiko von etwa 20-30% eine AML entwickelt.

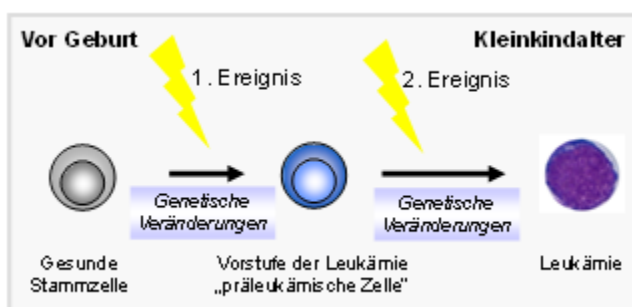


Abb. 1: Modell für die Leukämieentstehung im Kindesalter,

Quelle: Univ.-Prof. Dr. Claudia Rössig

1.4 Klinische Manifestation

Vorherrschende Krankheitssymptome bei akuten Leukämien sind Folgen der Unterdrückung der normalen Blutbildung im Knochenmark. Der Mangel an funktionsfähigen Granulozyten geht mit einer Neigung zu fieberhaften Infekten einher. Die Anämie führt zu Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Schwindel. Eine Verringerung der Thrombozyten ist erkennbar an einer Blutungsneigung mit Auftreten von Hämatomen und Petechien sowie Schleimhautblutungen, z.B. Nasenbluten. Weitere Beschwerden sind durch die Infiltration von Organen bedingt. Ein typisches Symptom sind diffuse Knochenschmerzen, die sich bei Kleinkindern häufig in Bewegungsunlust und Weigerung zu Laufen äußern, und zur klinischen Fehldiagnose einer rheumatischen Erkrankung führen können. Vor allem bei lymphatischen Leukämien kann es zu Schwellungen der Lymphknoten kommen. Bei beiden Formen, häufiger jedoch bei der AML, können Hautinfiltrationen und eine Hepato- und oder Splenomegalie auftreten. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems kann zu Sehstörungen und Krampfanfällen führen, bleibt jedoch häufiger asymptomatisch. Aufgrund der raschen Proliferation des bösartigen Klons entwickeln sich die Krankheitserscheinungen in der Regel kurzfristig, innerhalb weniger Wochen (Fallbeispiel 1).

Fallbeispiel 1

Ein 2 Jahre altes Mädchen wird beim Kinderarzt vorgestellt, nachdem der Großmutter bei einem Besuch aufgefallen war, dass es so blass sei. Die Mutter bemerkt außerdem, dass ihre Tochter seit einigen Tagen auffallend ruhig und weinerlich sei und nicht mehr laufen möge. Mittags lege sie sich freiwillig zum Schlafen hin. Fieber sei nicht aufgetreten. Bis auf eine ausgeprägte Blässe der Haut und der Schleimhäute ist die körperliche Untersuchung unauffällig. Leber und Milz sind nicht vergrößert tastbar. Submandibulär sind einige kleinere Lymphknoten tastbar, pathologisch vergrößerte Lymphknoten finden sich nicht. Es finden sich weder Hämatome noch Petechien. Der Kinderarzt fertigt ein Blutbild an, das folgenden Befund ergibt: Leukozyten 2.400/ μl , Hb 6,4 g/dl, Thrombozyten 78.000/ μl . Nach Einweisung in das nächstgelegene kinderhämatologische Zentrum lassen sich dort im Blutaussstrich 24% typische morphologische Blasten nachweisen. Im Knochenmark, das am folgenden Tag in Allgemeinnarkose entnommen wird, bestätigt sich die Diagnose einer B-Vorläufer-ALL.

1.5 Diagnostik

Der Verdacht gründet sich neben der typischen Klinik auf Auffälligkeiten im Blutbild. Die Verdrängung der Hämatopoese tritt im Blut häufig durch eine Thrombozytopenie und eine Anämie in Erscheinung. Die Leukozyten im Blut können leukämische Zellen („Blasten“) enthalten und in ihrer Zahl erhöht, normal oder erniedrigt sein. Liegt die Leukozytenzahl bei $>100.000/\mu\text{l}$, spricht man von einer Hyperleukozytose. Im Differenzialblutbild kann die Blastenpopulation zytomorphologisch von gesunden Lymphozyten oder Granulozyten abgegrenzt werden und damit bereits zur Diagnose führen. Ein unauffälliges Differenzialblutbild kann eine akute Leukämie jedoch nicht ausschließen, da es nicht immer zu einer erkennbaren Ausschwemmung der Blasten aus dem Knochenmark kommt.

Beweisend für die Diagnose ist der Nachweis einer leukämischen Zellpopulation im Knochenmark. Bei begründetem Verdacht wird daher durch Punktion des vorderen oder hinteren Beckenkamms, in der Regel in Allgemeinnarkose, eine Knochenmarkprobe entnommen und nach Pappenheim-Färbung **zytomorphologisch** beurteilt. Gegenüber dem bunten Nebeneinander der verschiedenen Blutbildungsreihen in gesundem Knochenmark wird

bei akuten Leukämien das Bild meist von der pathologischen Zellpopulation dominiert (Abb. 2).

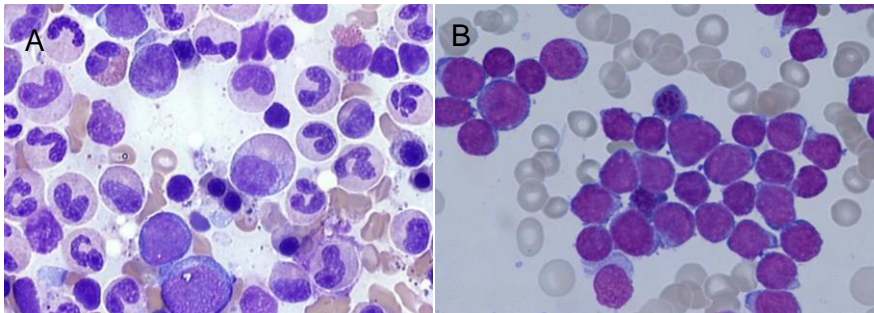


Abb. 2: Normaler Knochenmarksausstrich (A) und Knochenmarksausstrich bei ALL (B)

Quelle: Univ.-Prof. Dr. Claudia Rössig

Nach Sicherung der Diagnose ist die genaue Klassifikation des leukämischen Subtyps von entscheidender Bedeutung für das weitere Vorgehen. In der Regel erlaubt die zytomorphologische Beurteilung des Knochenmarks bereits die Unterscheidung zwischen einer lymphatischen und myeloischen Leukämie. Weitere Hinweise finden sich durch spezielle Darstellung von Enzymen mit **zytochemischen Färbemethoden**. Eine weiterführende Methodik, die die sichere Abgrenzung myeloischer und lymphatischer Leukämien und die Unterscheidung zwischen der B-Vorläufer- und der T-ALL erlaubt, ist die **Immunphänotypisierung**. Dabei wird durchflusszytometrisch die Oberflächenexpression bestimmter Differenzierungsmarker ermittelt (FACS-Methode). Jedes Entwicklungsstadium der Myeloopoese und Lymphozytenentwicklung ist durch die Koexpression bestimmter Reifungsmarker gekennzeichnet. Vor allem bei der ALL weisen die leukämischen Blasten entsprechend ihrer Differenzierung analoge Marker auf, die eine Zuordnung zu einer bestimmten Vorläuferpopulation erlauben. Einen zunehmenden Stellenwert nimmt die **zyto- und molekulargenetische Diagnostik** ein. So weiß man heute, dass genetische Merkmale für die Biologie der Erkrankung von maßgeblicher Bedeutung sind. Die häufigste genetische Translokation bei der ALL des Kindesalters ist die Translokation t(12;21), bei der ein TEL/AML1-Genrearrangement (alternativ als ETV6/RUNX-1 bezeichnet) vorliegt. Diese Translokation kommt bei 20-25% der B-Vorläufer-ALL des Kindesalters vor und ist mit einer günstigen Prognose assoziiert. Zwei weitere Genumlagerungen bei der ALL betreffen das MLL-Gen auf Chromosom 11, z.B. in Form einer t(4;11) Translokation, und das sogenannte Philadelphia-Chromosom, das durch Fusion der bcr- und abl-Gene (t(9;22)) entsteht. Im Gegensatz zur TEL/AML1-rearrangierten Leukämie gehen diese beiden Sonderformen mit einer ungünstigeren Prognose einher.

Neben der Bedeutung für die Erstdiagnose nimmt die Molekulargenetik einen hohen Stellenwert bei der Verlaufsdagnostik der ALL und der Therapiesteuerung ein. Mit molekularen Methoden kann minimale Resterkrankung (MRD) bis hin zu einer einzigen leukämischen Zelle unter 100.000 Zellen nachgewiesen werden. Auf diese Weise können Subgruppen von Kindern identifiziert werden, die aufgrund einer anhaltenden Persistenz des leukämischen Klons ein höheres Rezidivrisiko haben und daher einer intensiveren Therapie benötigen.

1.6 Therapie

Leukämien werden mit einer Chemotherapie behandelt. Dabei werden zahlreiche verschiedene Zytostatika kombiniert. Die Therapie sollte immer an einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Aufgrund der relativen Seltenheit der Erkrankungen werden in Deutschland bereits seit den 70er Jahren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien einheitliche

Therapien für Kinder und Jugendliche mit akuten Leukämien eingesetzt. Ziel ist zunächst das Erreichen einer vollständigen Remission, bei der keine Leukämiezellen mehr im Knochenmark nachweisbar ist (**Remissionsinduktion**). Die anschließende **Konsolidierung** und **Reintensivierung** dient der langfristigen Vermeidung von Rezidiven durch Eliminierung noch verbleibender einzelner Blasten. In aller Regel wird die intensive Chemotherapie über einen zentralvenösen Verweilkatheter verabreicht, der chirurgisch implantiert wird. Die Art und Kombination der verwendeten Medikamente unterscheidet sich zwischen myeloischen und lymphoblastischen Leukämien. Bei beiden Leukämietypen schließt sich an die intensive Chemotherapie, die in Abhängigkeit von Leukämietyp und Risikostratifizierung einen Zeitraum von 4-9 Monaten umfasst, eine **remissionserhaltende Dauertherapie** an. Eine Transplantation von Knochenmark oder Blutstammzellen eines gesunden Familien- oder Fremdsponsors ist Höchststrisikosituationen vorbehalten. Wichtiger Bestandteil der Therapie bei allen akuten Leukämien ist die Prophylaxe von Rezidiven im zentralen Nervensystem (ZNS). Bei den meisten Leukämien ist die Prophylaxe von ZNS-Rezidiven von der früher empfohlenen Schädelbestrahlung auf wiederholte **intrathekale Gaben von Zytostatika** umgestellt worden, um Spätfolgen (Entwicklungsstörungen, Hirntumoren) zu vermeiden.

1.7 Nebenwirkungen, Risiken und Spätfolgen der Leukämietherapie

Über den gesamten Zeitraum der Therapie sind die Patienten durch die schädigende Wirkung der Zytostatika auf die normale Blutbildung erheblich infektgefährdet. Fieber in Neutropenie muss immer als Hinweis auf eine bakterielle Blutstrominfektion gewertet werden und nach Entnahme von Blutkulturen breit antimikrobiell behandelt werden (Fallbeispiel 2). Entscheidend ist die sorgfältige und umfassende Aufklärung der Eltern und älterer Kinder über die Notwendigkeit einer sofortigen Vorstellung in der Klinik bei Auftreten von Fieber und bei reduziertem Allgemeinzustand.

Fallbeispiel 2

Eine 4-jährige Patientin wird seit 6 Wochen aufgrund einer ALL mit hochdosierten Steroiden und einer intensiven Chemotherapie behandelt. Zu Hause tritt abends plötzlich hohes Fieber auf. Die Eltern sind über die Risiken einer bedrohlichen Infektion in dieser Situation gut informiert und fahren sofort in die Klinik. Im Blutbild findet sich eine absolute Neutropenie bei Leukozyten von $200/\mu\text{l}$. Aus dem zentralen Venenkatheter werden Blutkulturen abgenommen, und es wird sofort stationär mit einer intravenösen Behandlung mit breit wirksamen antibakteriellen Medikamenten begonnen. Das Fieber lässt sich nur vorübergehend leicht senken, und mehrmals tritt Schüttelfrost auf. Als der Kreislauf auch unter Volumengabe zunehmend instabil wird, wird das Kind auf die Intensivstation verlegt. Unter Katecholamindauerinfusion lässt sich der Kreislauf nur unzureichend stabilisieren, so dass unter dem Verdacht auf eine Kathetersepsis die Indikation zur Katheterexplantation gestellt wird. Zwei Stunden danach nimmt der Katecholaminbedarf zügig ab, und im Laufe des folgenden Tages bessert sich der klinische Zustand zunehmend. In den initial entnommenen Blutkulturen lassen sich gramnegative Stäbchen nachweisen. Als am 4. Tag erneut eine Fieberzacke auftritt, wird eine CT-Untersuchung der Lunge durchgeführt, um eine pulmonale Pilzinfektion auszuschließen. Es finden sich keine verdächtigen Herde. Dennoch wird aufgrund der anhaltenden Neutropenie eine prophylaktische antimykotische Medikation begonnen. Allmählich kommt es zu einem Anstieg der Leukozyten, das Mädchen entfiebert anhaltend und erholt sich innerhalb einer weiteren Woche vollständig. Sie kann nach Hause entlassen werden, wird

jedoch bereits 3 Tage später zur Implantation eines neuen zentralvenösen Verweilkatheters und Fortsetzung der Chemotherapie erneut stationär aufgenommen.

Durch Vermeidung von Expositionen gegenüber Infektionserregern kann das Risiko reduziert, aber nie vollständig beseitigt werden. So ist die Mehrzahl bakterieller Systeminfektionen auf die endogene Keimbesiedlung des Patienten zurückzuführen.

Neben der Neutropenie betrifft die Blutbildungsstörung auch die Erythro- und Megakaryopoese. Während der intensiven Therapie sind daher zahlreiche Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten notwendig. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Kinder mit ALL und bei allen Kindern mit AML oder B-ALL kommt es im Verlauf weniger Wochen zum Haarausfall. Nach Therapieende wachsen die Haare vollständig nach. Eine weitere Nebenwirkung mit individuell unterschiedlicher Manifestation und Assoziation vor allem mit hochdosiertem Methotrexat ist die orale und gastrointestinale Mukositis, die nicht selten eine intensive analgetische Therapie mit Opioiden und parenterale Ernährung notwendig macht.

Mögliche Spätfolgen der Leukämiebehandlung sind das Risiko von **Zweit**leukämien und -tumoren sowie eine **Einschränkung der Fertilität**. Genaue Angaben über die Häufigkeiten sind durch die immer noch kurze Nachbeobachtungszeit nach vergleichbaren Therapien erschwert. Die Fortpflanzungsfähigkeit bleibt voraussichtlich bei der Mehrzahl der Kinder mit Standardrisiko-Leukämien erhalten, während die im Rahmen einer allogenen Stammzelltransplantation (siehe unten) angewandte Ganzkörperbestrahlung in aller Regel zur Infertilität führt. Begünstigt durch die hochdosierte Steroidtherapie kann es vor allem im Pubertätsalter zu **aseptischen Knochennekrosen** kommen, die zu einer anhaltenden und erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen können. Die Früherkennung von Spätfolgen nach intensiver Polychemotherapie erfordert lebenslang regelmäßige ambulante Nachsorgeuntersuchungen.

1.8 Prognose und Perspektiven

Die Heilungschancen liegen bei der ALL des Kindesalters zur Zeit bei 80-90%, bei der AML bei 50-60%. Aktuelle Entwicklungen, die die Heilungschancen auch in den Hochrisikogruppen verbessern sollen, beruhen auf der Entwicklung von Medikamenten, die spezifisch in die molekularen Abläufe des leukämischen Wachstums eingreifen. Darüber hinaus werden zell- und immuntherapeutische Ansätze untersucht, die die Wirksamkeit der allogenen Stammzelltransplantation gezielt steigern könnten.

2. Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen

2.1 Epidemiologie

Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems. Dabei unterscheidet man das Hodgkin-Lymphom von allen anderen Lymphomtypen, die unter dem Begriff „Non-Hodgkin-Lymphome“ zusammenfasst sind. Es handelt sich um eine sehr heterogene Gruppe maligner Erkrankungen. Das Erkrankungsspektrum im Kindesalter weicht erheblich von dem bei Erwachsenen ab. Die beiden häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome des Kindesalters sind das Burkitt-Lymphom und das T-lymphoblastische Lymphom. Diese beiden Krankheitsbilder

werden hier beispielhaft vorgestellt. Insgesamt sind 6-7% aller Krebserkrankungen des Kindesalters Lymphome.

2.2 Pathogenese

Lymphome entstehen durch maligne Entartung einer heranreifenden oder reifen Zelle des B- oder T-Zell-Systems im Knochenmark, im Thymus oder im Keimzentrum peripherer lymphatischer Organe (Abbildung 1).

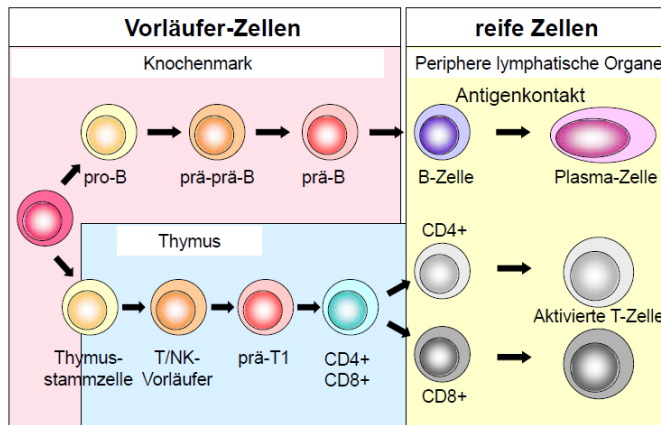


Abb. 3: Lymphopoese

Quelle: Univ.-Prof. Dr. Claudia Rössig

2.3 Klinische Manifestation

Die Patienten fallen oft durch schmerzlose Lymphknotenschwellungen auf, die von Leistungsabfall, Müdigkeit und erhöhter Temperatur begleitet sein können. Bei mediastinaler Manifestation können Reizhusten und Atemnot auftreten. Bei Lokalisation im Bauchraum treten häufig Bauchschmerzen und Obstipation auf, durch Verlegung der Gallenwege kann es zu einem cholestatischen Ikterus kommen. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems kann zu Krampfanfällen oder Lähmungen, insbesondere Hirnnervenlähmungen führen.

2.4 Burkitt-Lymphom

Das Burkitt-Lymphom entsteht durch maligne Transformation einer reifen B-Zelle. Die Erkrankung ist durch eine spezifische chromosomale Translokation charakterisiert, die das Onkogen c-myc auf Chromosom 8 sowie einen Genort für Immunglobulin-Leicht- oder Schwereketten einbezieht. In Folge der Translokation kommt es zu einer Dysregulation der Expression von c-myc, was maßgeblich zur Lymphomentstehung beiträgt.

Burkitt-Lymphome kommen endemisch in den Malaria-Endemiegebieten Zentralafrikas vor. Sie sind dort zu 100% mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziiert. Nicht-endemische, sogenannte sporadische Burkitt-Lymphome, wie sie bei uns auftreten, sind nur in etwa 10% der Fälle EBV-positiv. Die Rolle des Virus bei der Pathogenese ist noch nicht im Einzelnen geklärt. Auch klinisch unterscheiden sich endemische und sporadische Lymphome: Während Burkitt-Lymphome in Zentralafrika häufig primär im Bereich der Kieferknochen auftreten, herrschen in Europa Primärmanifestationen im Abdomen, im Bereich der Tonsillen oder in den Halslymphknoten vor. Bei einem Teil der Kinder tritt das Burkitt-Lymphom mit einem ausgedehnten Knochenmarkbefall (>25%) in Erscheinung, man spricht dann von einer akuten

lymphatischen Leukämie vom reifen B-Zell-Typ (B-ALL). Durch das sehr rasche, aggressive Wachstum von Burkitt-Lymphomen zeigt die Erkrankung unbehandelt eine dramatische Progredienz.

2.5 T-lymphoblastisches Lymphom

Diese Lymphome gehen von einer unreifen T-Zelle aus und präsentieren sich häufig als Mediastinaltumoren. Durch die teilweise ausgedehnte zervikale und mediastinale Lymphknotenvergrößerung kann es zu einer Einflusstauung sowie durch Kompression der Atemwege zu lebensbedrohlichen Notfallsituationen kommen. Eine Narkose kann über einen Kollaps der komprimierten Atemwege fatal verlaufen und sollte in dieser Situation vermieden werden. Schon allein die horizontale Lagerung kann die Atmung kritisch bedrohen.

2.6 Diagnostik

Die Diagnose erfolgt in der Regel durch eine Gewebeentnahme aus einem befallenen Lymphknoten mit anschließender histologischer, immunhistochemischer und molekularpathologischer Beurteilung. Bei Nachweis von Tumorzellen in Knochenmark oder Pleuraergussflüssigkeit kann die Diagnose auch zytologisch ohne Biopsie gestellt werden. Die Ausdehnung der Erkrankung wird in bildgebenden Untersuchungen dargestellt. Neben Röntgenaufnahmen der Lunge und Ultraschalluntersuchungen der Bauchorgane und Lymphknoten spielt in der modernen Diagnostik die Positronenemissionstomographie eine wichtige Rolle. Dabei wird eine radioaktiv markierte Substanz verabreicht, die sich in Geweben mit erhöhtem Zuckerstoffwechsel anreichert. Bei Diagnosestellung sind eine Knochenmarkpunktion und eine Liquoruntersuchung erforderlich, um einen entsprechenden Befall zu dokumentieren.

Wichtige Differenzialdiagnosen einer schmerzlosen Lymphknotenvergrößerung sind bakterielle oder virale Infektionen. Insbesondere eine EBV-Infektion kann durch ausgedehnte Lymphknotenvergrößerungen, Leber- und Milzvergrößerung sowie reaktive Blutbildveränderungen an ein Lymphom erinnern.

2.7 Therapie

Burkitt-Lymphome werden mit einer sehr intensiven, blockweisen Chemotherapie behandelt. Die Gesamttherapiedauer ist mit 2-5 Monaten relativ kurz. Durch die Intensität der Behandlung treten zwischen den Elementen häufig schwere Mundschleimhautschäden sowie bedrohliche bakterielle Infektionen auf. Die Kinder bedürfen einer umfassenden Begleittherapie (Supportivtherapie) aus Analgetika, parenteraler Ernährung und antiinfektiöser Behandlung. Durch den raschen Zerfall einer großen Anzahl Lymphomzellen bei Therapiebeginn kann es durch freiwerdende Blutsalze und Harnsäure zu Elektrolytstörungen und einem Nierenversagen kommen. Wichtig sind daher eine ausreichende Hydrierung des Patienten und engmaschige Kontrollen von Kalium, Phosphat und Harnsäure im Serum. Die Serum-Harnsäure sollte medikamentös niedrig gehalten werden.

Die Behandlung lymphoblastischer Lymphome erfolgt durch eine insgesamt 2-jährige Chemotherapie analog zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (siehe dort). Initial erfolgt eine Vorphase mit Kortikosteroiden. Durch rasche tumorreduktive Wirkung

können Steroide bei ausgeprägter initialer mediastinaler Raumforderung zu einer zügigen Stabilisierung führen und sollten daher weiteren, auch diagnostischen Maßnahmen vorangestellt werden.

2.8 Prognose

Die Heilungsrate bei Burkitt-Lymphomen liegt aktuell in Deutschland bei 94%. Kinder mit lymphoblastischen Lymphomen werden in etwa 80% der Fälle gesund. Vergleichbar mit den Leukämien sind die Kinder auch nach einer Lymphombehandlung durch Spätfolgen, wie Zweitmalignome, bedroht.

3. Sarkome

3.1 Osteosarkom

3.1.1 Definition

Das Osteosarkom ist der häufigste primäre maligne Knochen-Tumor des Kindes-, Jugend und jungen Erwachsenenalters. Selbst bei lokalisiertem Tumor ohne nachweisbare Fernmetastasen sterben ohne systemische Therapie > 90% der Patienten an den Folgen der Erkrankung, da bei Erstdiagnose bereits Mikrometastasen vorliegen.

3.1.2 Epidemiologie

Osteosarkome treten vor allem bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf, ein zweiter Gipfel liegt im späteren Erwachsenenalter. Das mittlere Erkrankungsalter bei der frühen Manifestation liegt bei 15 Jahren. Das Osteosarkom ist ein relativ häufiger Zweittumor nach Bestrahlung. Es gehört des Weiteren zu den Tumoren, die bei familiärem Risiko durch eine Keimbahnmutation in einem Onkogen als Zweittumor nach Retinoblastom (RB1 Mutation) oder bei LiFraumeni Syndrom (p53) (siehe - Genetik) auftreten. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt in Deutschland bei 3/100.000. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen.

3.1.3 Klinisches Bild

Schmerzen, gelegentlich auch eine tastbare Schwellung sind häufige erste Symptome. Diese können aber nach Lage der Tumoren variieren. Die häufigsten Lokalisationen sind distaler Femur und proximale Tibia. Bei 20-25% der Patienten sind Metastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar. Prädilektionsstellen für Metastasen sind die Lungen, seltener die Knochen.

3.1.4 Diagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und / oder **bildgebenden** Verdachtsdiagnose.

- Röntgen des betroffenen Knochens und der benachbarten Gelenke in 2 Ebenen (Codman Dreieck, Mottenfraßnekrosen) (siehe – Radiologie)
- Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des betroffenen Knochens und der benachbarten Weichteile (siehe- Radiologie)

Der zweite Schritt ist die **Biopsie**.

- Immunhistochemie (siehe Histopathologie)

Die Biopsie soll immer von einem in der Sarkomtherapie erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden (siehe Orthopädie).

Wenn sich die Verdachtsdiagnose eines Osteosarkoms in der Biopsie bestätigt hat, ist ein weitergehendes **Staging** indiziert.

- Computertomographie (CT) des Thorax
- Skelettszintigraphie

3.1.5 Therapie

Wirksame Therapieverfahren sind die zytotoxische Chemotherapie und die Operation. Die Standardbehandlung erfolgt im Rahmen klinischer Studien und Register und sieht folgende Abschnitte vor

- neoadjuvante Chemotherapie
- Operative Lokalthherapie
- adjuvanten Chemotherapie.

3.1.5.1 Chemotherapie

Wirksame Substanzen sind Anthrazycline, hochdosierte Methotrexat und Platinderivate. Kombi-nationen aus diesen drei Medikamenten sind als Standard etabliert.

3.1.5.2 Lokale Therapie des Primärtumors

Die Operation ist die einzig effektive Maßnahme zur lokalen Kontrolle. Sie soll als vollständige Tumorsektion weit im Gesunden in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Ob neue Bestrahlungs-techniken die Strahlentherapie mehr in den Vordergrund der Osteosarkomtherapie bringen können ist Gegenstand aktueller Studien (siehe Orthopädie und Strahlentherapie).

3.1.5.3 Prognose

Der entscheidende Faktor für die Prognose ist das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie, das durch histologische Bewertung des Restanteils vitaler Tumorzellen im Tumorsektat ermittelt wird (Verfahren nach Salzer-Kuntschik). Patienten mit günstigem Tumoransprechen haben eine Wahrscheinlichkeit, langfristig ohne Rezidiv zu überleben, von etwa 85%. Bei Patienten mit ungünstigem Ansprechen liegt diese Rate nur bei 40-50%.

3.2 Ewing Sarkom

3.2.1 Definition und Basisinformation

Das Ewing Sarkom ist der zweithäufigste primäre maligne Knochen-assoziierte Tumor des Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalters. Genetisches Charakteristikum sind balancierte Translokationen mit Beteiligung des *EWS* Gens auf Chromosom 22. Bei 85-95% der Patienten ist eine $t(11;22)(q24;q12)$ mit Bildung des *EWS/FLI1* Fusionsproteins pathogenetisch verantwortlich. Bei 5-10% der Patienten sind andere Translokationen nachweisbar. Auch das Ewing-Sarkom muss selbst bei fehlendem Nachweis sichtbarer Fernmetastasen

immer als systemische Erkrankung angesehen werden. Ohne Chemotherapie versterben > 90% der Patienten im Verlauf an den Folgen einer Metastasierung.

3.2.2 Epidemiologie

Ewing Sarkome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf, können aber auch Erwachsene betreffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 15 Jahren. In ca. 11% der Fälle wird eine Weichteil-Ewing Sarkom diagnostiziert. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt in Deutschland bei 3 / 1.000.000 Kinder < 15 Jahre, bzw. 2,4 / 1.000.000 Jugendliche und junge Erwachsene. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen, in einem Verhältnis von 1,5:1.

3.2.3 Klinisches Bild

Auch beim Ewing-Sarkom sind Schmerzen, gelegentlich auch eine tastbare Schwellung, häufige erste Symptome. Diese können je nach Lage des Tumors variieren. Die häufigsten Lokalisationen sind Becken, die Diaphysen der stammnahen langen Röhrenknochen (Femur, Humerus), Rippen und Wirbelsäule. Bei 20-25% der Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen nachweisbar. Prädilektionsstellen für Metastasen (in absteigender Häufigkeit) sind die Lungen, andere Knochen und Knochenmark.

3.2.4 Diagnose

Der erste Schritt ist die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose.

- Röntgen des betroffenen Knochens und der benachbarten Gelenke in 2 Ebenen
- Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des betroffenen Knochens und der benachbarten Weichteile
- Biopsie
- Immunhistochemie
- Molekularpathologie

Bei jedem Knochtumor soll die Biopsie immer von einem in der Sarkomtherapie erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden (siehe Orthopädie).

Nach histologischer Diagnosestellung ist ein weitergehendes Staging indiziert.

- Computertomographie (CT) Thorax
- Skelettszintigraphie
- Knochenmarkpunktion mit Biopsie und Aspiraten

Der Wert der Positronenemissionstomographie (FDG-PET) im initialen Staging und in der frühen Verlaufsbeobachtung wird aktuell untersucht.

3.2.5 Klinische prognostische Faktoren

Zahlreiche prognostische Faktoren wurden identifiziert. Wichtigster prognostischer Faktor sind Metastasen bei Erstdiagnose, die Tumorgröße, die Lokalisation des Tumors, das Ansprechen auf die neoadjuvante Chemotherapie.

-
1. ¹ Blay JY, Blomqvist C, Bonvalot S, Boukovinas I, Casali PG, De Alava E, Dei Tos AP, Dirksen U, Duffaud F, Eriksson M, Fedenko A, Ferrari A, Ferrari S, del Muro XG, Gelderblom H, Grimer R, Gronchi A, Hall KS, Hassan B, Hogendoorn P, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jost L, Jurgens H, Kager L, Le Cesne A, Leyvraz S, Martin J, Merimsky O, Nishida T, Picci P, Reichardt P, Rutkowski P, Schlemmer M, Sleijfer S, Stacchiotti S, Taminiau A. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii100-9. PMID: 22997441
 2. ¹ Dirksen U. 2013. Knochensarkom des Kindes,- Jugend- und jungen Erwachsenenalters. Onkologe 19:657–666

3.2.6 Risiko – Klassifikation (Nicht nach TNM!)

Tabelle 1: Risikogruppen bei Ewing-Sarkomen; 3 JÜR, 3-5 Jahres-Überlebensrate

Risikogruppe	Kriterien	3 JÜR (%)
Standard	<ul style="list-style-type: none"> • lokalisierter Tumor <u>und</u> • initiales Tumolvolumen ≤ 200 ml <u>und</u> • gutes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie 	70-75%
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> • lokalisierter Tumor <u>und</u> • initiales Tumolvolumen > 200 ml <u>oder</u> • schlechtes histologisches Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie <u>oder</u> • Lungenmetastasen als einziger Lokalisation der Metastasierung 	Ca. 50%
Sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> • alle anderen 	Ca. 20- 40%

3.2.7 Therapie

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Chemotherapie, Operation und Bestrahlung. Die multimodale Therapie erfolgt in Deutschland im Rahmen klinischer Studien und enthält neoadjuvante Chemotherapie

- Lokaltherapie (Operation und/oder Bestrahlung)
- adjuvante Chemotherapie.

Die Intensität der Therapie ist abhängig vom Rezidivrisiko.

3.2.7.1 Medikamentöse Tumorthherapie

Wirksame Substanzen sind Actinomycin D, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Etoposid, Ifosfamid und Vincristin, die in Kombinationen aus drei bzw. vier Medikamenten eingesetzt werden. Bei einigen Patientengruppen wird zurzeit der Stellenwert der hochdosierten Chemotherapie mit anschließender autologen Stammzelltransplantation geprüft. Durch Rekonstitution des blutbildenden Knochenmarks ermöglicht die autologe Stammzelltransplantation die Intensivierung der Chemotherapie.

3.2.7.2 Lokale Therapie des Primärtumors

Operation und Bestrahlung sind effektive Maßnahmen zur lokalen Kontrolle. Retrospektive Analysen zeigen einen Vorteil für die Operation oder für die Kombination von Operation und Bestrahlung.

3.2.7.3 Prognose

Die Prognose liegt für lokalisierte Ewing-Sarkome in der Größenordnung von 70% Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens. Patienten mit Lungenmetastasen haben eine etwas ungünstigere Heilungschance, bei Knochen- und/oder Knochenmarkmetastasierung liegt die Wahrscheinlichkeit nur noch bei etwa 20%. Die Prognose im Rezidiv ist ungünstig. Der wichtigste prognostische Faktor ist die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Rezidiv. Geprüft werden der Wert neuerer Medikamente der Chemotherapie, molekular-gezielte Therapie oder andere biologische Ansätze.

3.3 Weichteilsarkome (Rhabdomyosarkome)

Pädiatrische Weichteilsarkome sind heterogen. Sie können in jedem Lebensalter auftreten. Am häufigsten treten Rhabdomyosarkome auf. Wir unterscheiden das embryonale und das alveoläre Rhabdomyosarkom. Alveoläre Rhabdomyosarkome sind oft durch eine tumorspezifische Translokation, t(1;13) oder t(2;13), charakterisiert.

Rhabdomyosarkome treten vor allem bei Kindern und Jugendlichen auf, können selten aber auch Erwachsene betreffen. Das embryonale Rhabdomyosarkom ist eine Erkrankung des (Klein) Kindesalters, während das alveoläre Rhabdomyosarkom bei älteren Kindern und Jugendlichen häufiger vorkommt. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt in Deutschland bei 1 / 100.000. Das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen in einem Verhältnis von 1,2 : 1.

Es gibt kein typisches Leitsymptom. Das Symptom hängt sehr von der Lage des Tumors ab. Rhabdomyosarkome können an den unterschiedlichsten Körperregionen auftreten (Orbita, Blase, Urogenitaltrakt, Extremitäten...).

Der erste diagnostische Schritt ist der bildgebende Tumornachweis durch Sonographie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Anschließend erfolgt eine Probeentnahme aus dem Weichteiltumor, die auf keinen Fall als aggressive, verstümmelnde Tumoroperation durchgeführt werden sollte. Die Diagnose wird dann anhand der Immunhistochemie und Molekularpathologie gestellt.

Die Therapie beruht auf einer Chemotherapie und einer Lokaltherapie durch weite Tumoresektion und/oder Bestrahlung. Prognostisch relevant sind Tumorgroße- und Lokalisation, Alter des Patienten, das Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen, und der histologische Tumortyp (embryonal vs. alveolär). Für die Gesamtgruppe an einem Rhabdomyosarkom erkrankten Patienten kann es aufgrund dieser Heterogenität nicht in einer Zahl zusammengefasst werden.

3.4 Rehabilitation

Operation, Strahlentherapie und medikamentöse Tumortherapie können zu Therapiefolgen unterschiedlicher Schweregrade führen, die gezielte rehabilitative Maßnahmen erfordern. Dazu kommen die besonderen psychischen und sozialen Auswirkungen einer Krebserkrankung von Kindern und Jugendlichen bzw. Heranwachsenden und jungen Erwachsenen.

Die Patienten sollen über die Möglichkeiten ambulanter und stationärer Rehabilitationsmaßnahmen sowie weiterer Ansprüche, die sich aus dem Sozialrecht ergeben, frühzeitig informiert werden.

3.5 Nachsorge

Ziele der Nachsorge bei Sarkompatienten sind die frühzeitige Diagnose eines Rezidivs mit dem Ziel der Erhöhung der Heilungschance und die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Spätfolgen der Therapie.

4. Blastome

4.1 Neuroblastom

4.1.1 Epidemiologie und Lokalisation

Das Neuroblastom ist eine maligne Erkrankung des sympathischen Nervensystems. Es ist der häufigste extrakranielle solide Tumor im Kindesalter. Neuroblastome sind embryonale Tumoren und gehen von embryonalen sympathischen Neuroblasten aus. Ihr Auftreten konzentriert sich auf das frühe Kindesalter: Etwa ein Drittel der Erkrankungen finden sich im ersten Lebensjahr, und 90% der Patienten sind bei Diagnose jünger als sechs Jahre. Eine eindeutige Geschlechtsbevorzugung existiert nicht, eine familiäre Häufung ist extrem selten.

Neuroblastome können überall dort auftreten, wo sich sympathisches Gewebe findet: Nebennieren, zervikaler/thorakaler/abdomineller Grenzstrang, Paraganglien. Etwa 50% der Neuroblastome ist bei Diagnose bereits metastasiert. Metastasen werden in regionalen und distanten Lymphknoten, Knochenmark, Knochen, Leber oder Haut beobachtet, seltener im Zentralnervensystem.

4.1.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Kriterien des *International Neuroblastoma Staging System (INSS)*:

- | | | |
|----|---|--|
| 1 | Lokalisierter Tumor, komplett resektabel | Abb. 4: Stadieneinteilung nach INSS |
| 2 | Lokalisierter Tumor, nur inkomplett resektabel
A – Lymphknoten negativ B – Lymphknoten positiv | |
| 3 | Lokalisierter Tumor, nicht resektabel | |
| 4 | Disseminierter Tumor (Lymphknoten, Knochen, Knochenmark, Leber, Haut) | |
| 4S | Disseminierter Tumor (Leber, Haut, Knochenmark) bei Kindern < 1 Jahr | |

4.1.3 Klinische Manifestation

Die klinischen Manifestationen sind von der Lokalisation des Primärtumors bzw. der Metastasen abhängig: Zervikale Tumoren können ein Horner-Syndrom, und intrathorakale Tumoren Luftnot und Einflußstauung verursachen. Tumoren im Abdomen bzw. Becken können den Harnabfluss und die Stuhlentleerung behindern und durch Schmerzen oder eine sicht- bzw. tastbare Raumforderung auffallen. Tumoren des Grenzstranges können in die Foramina intervertebralia nach intraspinal vorwachsen und neurologische Symptome bis hin zum Querschnitt auslösen.

Symptome bei metastasiertem Neuroblastom umfassen Schmerzen, reduzierter Allgemeinzustand, Fieber, Blässe oder bläulich-rötliche Läsionen in Haut bzw. Unterhaut. Retrobulbäre Infiltrationen können typische periorbitale Ekchymosen (Brillenhämatome) verursachen. Selten sind das Opsomyoklonus-Syndrom (paraneoplastisch) bzw. Hypertonie und Durchfall (vasoaktive/intestinale Peptide, sog. VIP-Syndrome).

4.1.4 Diagnostik

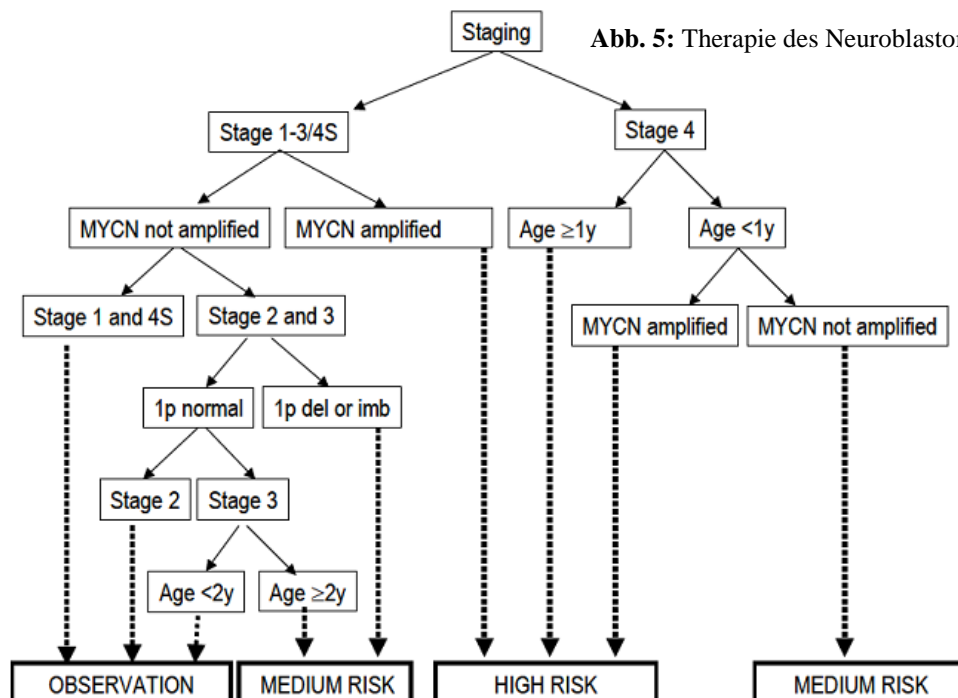
Die spezifische Diagnostik fußt auf Anamnese, körperlicher Untersuchung und orientierenden Laborparametern (Blutbild, Urinstatus, Leber- und Nierenfunktion) und umfasst Tumormarker, Bildgebung, Knochenmarkdiagnostik und Biopsie mit Histologie, Immunhistochemie, und Molekulargenetik.

Neuroblastomspezifische Tumormarker sind die Katecholaminmetabolite Homovanillinsäure und Vanillinmandelsäure, deren Konzentration im Spontanurin im typischen Fall erhöht ist. Primärtumor und regionäre Lymphknoten sollten mittels Sonographie und Kernspintomographie dargestellt werden; bei wirbelsäulennahen Tumoren muss ein intraspinales Vorwachsen abgeklärt werden. Eine gezielte Sonographie der Leber ist zum Ausschluss/Nachweis von Lebermetastasen nötig. Zur spezifischen szintigraphischen Markierung von Primärtumor und Fernmetastasen wird Metajodbenzylguanidin (MIBG) eingesetzt (MIBG-Szintigraphie). Weitere bildgebende Verfahren können in Abhängigkeit von den Ergebnissen der genannten Standarduntersuchungen erforderlich sein. Zum Ausschluss/Nachweis einer Metastasierung in das Knochenmark ist eine Knochenmarkpunktion an zwei bis vier Stellen notwendig.

Die Gewinnung von Tumormaterial durch Biopsie oder Resektionsbiopsie ist essentieller Bestandteil des initialen Stagings: Neben der Sicherung der Diagnose und dem histopathologischen Grading einschließlich Referenzbegutachtung sind molekular-genetische Untersuchungen (Amplifikation des NMYC Onkogen; Deletionen bzw. Imbalancen im kurzen Arm von Chromosom 1) aufgrund ihrer zentralen Bedeutung in der Prognoseabschätzung und Therapiestratifizierung unerlässlich.

4.1.5 Therapie

Die Behandlung des Neuroblastomes muss in spezialisierten Zentren und im Rahmen klinischer Studienprotokolle durchgeführt werden ist. Sie ist abhängig von Tumorstadium, Lebensalter, und molekularer Signatur (*siehe Abbildung*). Bei Fehlen der prognostisch entscheidenden NMYC-Amplifikation kann im Stadium I die alleinige operative Entfernung des Tumors ausreichend sein; in höheren Stadien ist zusätzlich der Einsatz einer intensiven Chemotherapie notwendig (medium risk Stratum). Bei Nachweis der NMYC-Amplifikation und im Stadium IV sieht das Therapiekonzept eine maximale Therapie mit Chemotherapie, Operation, Hochdosistherapie +/- Radiotherapie und konsolidierende Therapien vor (high risk Stratum). Patienten im Stadium IVs nehmen eine Sonderstellung ein: In der Mehrzahl regredieren diese Tumoren spontan; bei bedrohlicher Raumforderung ist eine milde Chemotherapie oft ausreichend. Die exakten Mechanismen, die der Regression bzw. Progression zugrunde liegen, sind bislang nicht vollständig verstanden.



4.1.6 Verlaufsdiagnostik

Zur Beurteilung des Therapieansprechens dienen die initial aussagekräftigsten bildgebenden Untersuchungen sowie die Tumormarker in Abhängigkeit vom klinischen Befund.

4.1.7 Prognose

Die Prognose ist abhängig von Tumorstadium, Lebensalter, und molekularer Signatur. Bezogen auf den NMYC Status beträgt das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren bei Amplifikation etwa 30%, bei nicht-Amplifikation über 70%. Stadienbezogen haben lokalisierte Tumoren eine 5-Jahres Überlebensrate von 90% im Stadium I und II und von etwa 70% im Stadium III; die 5-Jahres Überlebensrate im Stadium IVs liegt bei etwa 80%.

Im Gegensatz dazu ist im Stadium IV die 5-Jahres Überlebensrate mit 20-40% unverändert ungünstig.

4.1.8 Rezidivsituation

Die Prognose ist abhängig von Art und Ausmaß des Rezidives. Zur Behandlung stehen Chemotherapie, Radiotherapie und operative Entfernung sowie neue, in frühen Phasen der klinischen Prüfung befindliche Therapieverfahren zur Verfügung.

4.1.9 Zukünftige Entwicklungen

Ziele gegenwärtiger Forschung sind die gezielte Induktion von Regression bzw. Ausreifung sowie tumorspezifische Immuntherapien (z.B. GD2 Antigen basiert).

4.1.10 Nachsorge

Die Nachsorge umfasst in den ersten 10 Jahren nach Therapieende regelmäßige Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss eines Rezidives (Kontrolle initial positiver Tumormarker, bildgebende Untersuchungen und weitergehende Diagnostik bei Rezidivverdacht), daneben eine lebenslange Spätfolgendagnostik (hämatologisch, nephrologisch, audiologisch, kardiologisch).

4.1.11 Prophylaxe und Früherkennung

Eine Prophylaxe ist nicht bekannt. Der Nutzen von Früherkennungsprogrammen (Screening) ist bislang nicht gesichert.

4.1.12 Quellennachweis

Hero B, Berthold F. Neuroblastom. In: Creutzig U. und Henze G. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie, 2. Auflage. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2001

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. NB2004 High Risk Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma. EUDRAC number: EU – 20661; Version 2007

4.2 Nephroblastom

4.2.1 Epidemiologie und Lokalisation

Das Nephroblastom (syn. Wilms-Tumor) ist der häufigste Nierentumor bei Kindern und Jugendlichen. Nephroblastome sind embryonale Tumoren und gehen von embryonalem Nierengewebe aus. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr.

Eine Geschlechtsbevorzugung existiert nicht, eine familiäre Häufung besteht in ca. 1%. Etwa 12% der Nephroblastome sind mit Fehlbildungen bzw. Fehlbildungssyndromen assoziiert (u.a. Aniridie, Hemihypertrophie, ano- und urogenitale Fehlbildungen; Beckwith-Wiede-

mann-, WAGR-Syndrom). Als Mechanismen der Tumorgenese werden neben Genmutationen der Verlust von Heterozygotie (LOH) und von Imprinting (LOI) gefunden. Bilaterale Nephroblastome treten in 5% aller Fälle auf und sind häufiger mit kongenitalen Anomalien und familiärer Häufung assoziiert als die unilateralen Nephroblastome. Potentielle Metastasierungsorte der Nephroblastome sind regionale Lymphknoten, Lungen, Leber, Knochen und Gehirn.

4.2.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den Kriterien der *International Society of Paediatric Oncology (SIOP)* und wird entsprechend dem in Europa vorherrschenden Therapiekonzept anhand des postoperativen Status erstellt (vereinfachte Darstellung):

Stadium I	Tumor auf die Niere beschränkt, komplett entfernt
Stadium II	Tumor überschreitet die Nierengrenzen, komplett entfernt
Stadium III	Makroskopische oder mikroskopische Tumorreste nach Resektion bzw. regionäre Lymphknotenmetastasen
Stadium IV	Fernmetastasen
Stadium V	Bilateraler Tumor

Abb. 6: Stadieneinteilung nach SIOP

4.2.3 Klinische Manifestation

Hauptsymptom bei über 50% der betroffenen Patienten ist eine schmerzlose Tumorschwellung. Weitere häufige (>10%) Symptome bei Diagnose sind Schmerzen, Hämaturie und Fieber. Etwa 10% der Kinder sind symptomlos (Diagnose über Tastbefund oder Sonographie bei Vorsorge).

4.2.4 Diagnostik

Die spezifische Diagnostik fußt auf Anamnese, körperlicher Untersuchung und orientierenden Laborparametern (Blutbild, Urinstatus, Leber- und Nierenfunktion) und umfasst die Bildgebung der Nieren und der Lungen.

Primärtumor, regionäre Lymphknoten und Leber sollten mittels abdomineller Sonographie und Kernspintomographie (MRT) dargestellt werden. Zum Ausschluss/Nachweis von Lungenmetastasen ist eine Niedrigdosis-Computertomographie (CT) der Lungen erforderlich. Weitere Bildgebungen sind nur bei klinischer Auffälligkeit der entsprechenden Regionen nötig. Eine referenzradiologische Befundung der Bildgebung (MRT, CT) ist aufgrund der Bedeutung der Bewertung unerlässlich und Teil des Behandlungsprotokolls.

Spezifische Tumormarker sind nicht bekannt; jedoch ist die Untersuchung der Katecholamin-Metabolite im Spontanurin zur Abgrenzung vom Neuroblastom hilfreich.

Eine primäre Biopsie/Resektionsbiopsie ist bei eindeutiger bildgebender Diagnose eines nephrogenen Tumors bei Kindern > 6 Monate und < 16 Jahren nicht indiziert. Die histopathologische Diagnose mit Zuordnung in die einzelnen Subtypen bzw. Molekularpathologie wird nach einer präoperativen Chemotherapie gestellt. Eine referenzpathologische Untersuchung ist unerlässlich und Teil des Behandlungsprotokolls.

4.2.5 Therapie

Die Behandlung des Nephroblastomes muss in spezialisierten Zentren und im Rahmen klinischer Studienprotokolle durchgeführt werden. Im Rahmen des SIOP/GPOH Behandlungskonzeptes erfolgt eine vier- bis sechswöchige präoperative Kombinations-Chemotherapie bei Kindern > 6 Monate und <16 Jahre. Eine primäre Biopsie/ Resektionsbiopsie ist bei eindeutiger bildgebender Diagnose eines nephrogenen Tumors in dieser Altersspanne nicht indiziert. Die präoperative Chemotherapie erhöht den Anteil der Patienten mit einem postoperativen Tumorstadium I und verringert die Rate intraoperativer Tumorrupturen.

Art und Dauer der sich an die Tumorresektion anschließenden postoperativen Therapie (*siehe Abbildung*) sind abhängig vom postoperativen Tumorstadium, der Zuordnung der Tumorphistologie in drei Subtypen (niedrige, intermediäre, und hohe Malignität) und dem Tumolvolumen und beinhalten eine Kombinations-Chemotherapie +/- Bestrahlung (Radiatio). So erfolgt zum Beispiel bei Patienten mit Nephroblastom niedriger Malignität im Stadium I keine postoperative Chemotherapie und keine Bestrahlung; am anderen Ende des Spektrums beträgt bei Patienten mit hochmalignem Subtyp die postoperative Therapiedauer zwischen 22 und 40 Wochen und ist ab Stadium II mit einer postoperativen Bestrahlung verbunden.

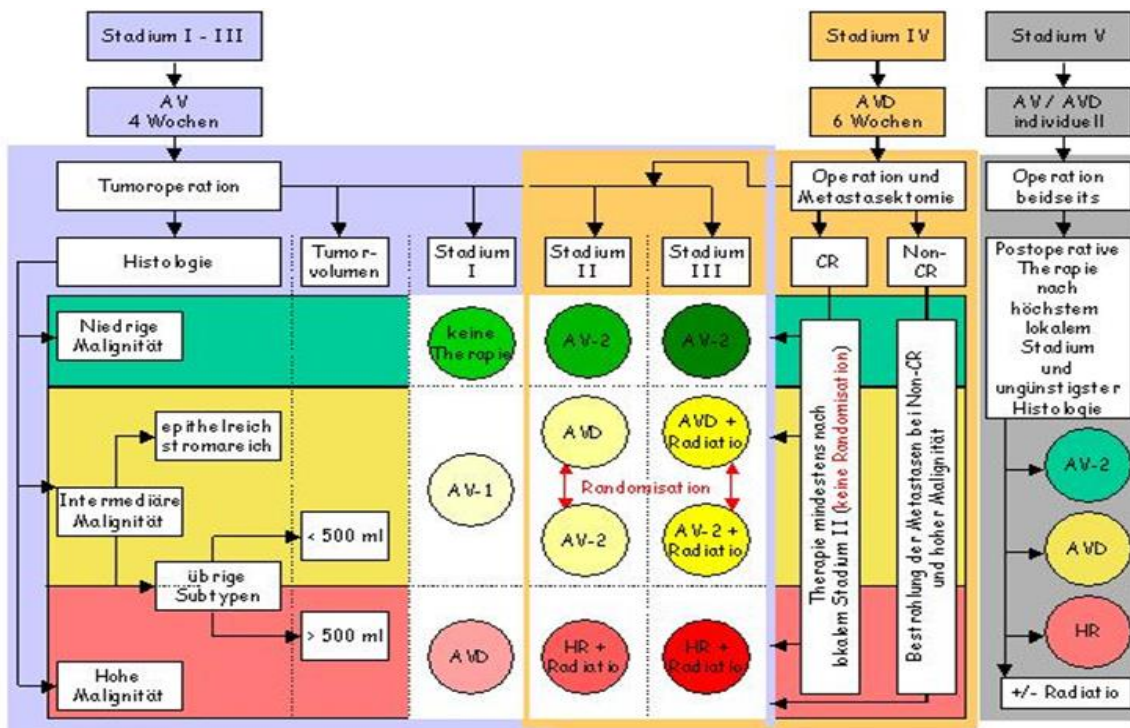


Abb. 7: Therapie des Nephroblastomes

4.2.6 Verlaufsdiagnostik

Zur Beurteilung des Therapieansprechens dienen die initial aussagekräftigsten bildgebenden Untersuchungen sowie die makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Tumorsektates.

4.2.7 Prognose

Die Prognose ist abhängig von Tumorstadium und histologischem Subtyp. Ohne Berücksichtigung der Prognosefaktoren werden 90% der Patienten geheilt. Stadienbezogen beträgt das ereignisfreie Überleben nach fünf Jahren 85% im Stadium I und zwischen 80 und 70% in

den Stadien II bis IV. Patienten mit niedriger und intermediärer Malignität überleben bei nicht-metastasiertem Tumor zu über 90%; Patienten mit einem Tumor mit diffuser Anaplasie und einem blastemreichen Nephroblastom haben eine deutlich ungünstigere Prognose.

4.2.8 Rezidivsituation

Die Prognose ist abhängig von Zeitpunkt nach Therapieende, histologischem Subtyp und Lokalisation(en) des Rezidives. Zur Behandlung stehen Chemotherapie einschließlich Hochdosischemotherapie, operative Entfernung und Radiotherapie zur Verfügung. Die Überlebensraten liegen zwischen <30 und > 50%.

4.2.9 Zukünftige Entwicklungen

Ziele gegenwärtiger Forschung sind die Reduktion der Therapiemorbidity, die Verbesserung der Prognose bei ungünstiger Histologie, und die weitere Erforschung der molekularen Tumorbilogie.

4.2.10 Nachsorge

Die Nachsorge umfasst in den ersten fünf bis 10 Jahren nach Therapieende regelmäßige Kontrolluntersuchungen zum Ausschluss eines Rezidives (bildgebende Untersuchungen von Abdomen und Lungen und weitergehende Diagnostik bei Rezidivverdacht), daneben eine lebenslange Spätfolgendagnostik (hämatologisch, nephrologisch, kardiologisch, pulmonologisch, audiologisch).

4.2.11 Prophylaxe und Früherkennung

Eine Prophylaxe ist nicht bekannt. Im Einzelfall sind zur Beratung der Eltern und des Patienten molekulargenetische Untersuchungen notwendig. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko aufgrund spezifischer Fehlbildungen bzw. Syndromen (s.o.) sind neben der regelmäßigen klinischen Untersuchung mit Palpation des Abdomens regelmäßige abdominelle Ultraschalluntersuchungen indiziert.

4.2.12 Quellennachweis

Graf N. Nephroblastom. In: Creutzig U. und Henze G. Leitlinien für die Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie, 2. Auflage. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2001
International Society of Pediatric Oncology/ Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Therapieoptimierungsstudie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit einem Nephroblastom SIOP 2001/GPOH. Version 2.0 Januar 2003

5. ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter

ZNS-Tumoren sind nach den akuten Leukämien **die zweithäufigsten Krebserkrankungen** des Kindes- und Jugendalters. In Deutschland erkranken jährlich mehr als 300 Kinder an einem ZNS-Tumor (jährlichen Inzidenz mindestens 2,8 Fällen pro 100.000 Kindern). **Astrozytäre Tumoren** sind am häufigsten und haben ihren Ursprung aus glialen Vorläuferzellen des ZNS; in dieser Gruppe werden sowohl pilozytische Astrozytome (WHO Grad I), als auch diffuse (Grad II) sowie anaplastische Astrozytome (Grad III) und Glioblastome (Grad IV) subsummiert. Die häufigsten bösartigen Tumoren des ZNS im Kindesalter sind die **Medulloblastome**. Es folgen die Ependymome sowie die Kraniopharyngeome; weitere Entitäten wie die zerebralen Keimzelltumoren, die atypischen teratoiden/rhabdoiden Tumoren (AT/RT) u.a. sind Raritäten. **Mehr als 50%** aller ZNS-Tumoren des Kindesalters sind **infratentoriell** lokalisiert.

5.1 Ursachen und Prädisposition bei Kindern mit ZNS-Tumoren

In den meisten Fällen finden sich Hirntumoren bei Kindern als sporadische Erkrankung ohne eine heute erkennbare familiäre oder umgebungsbedingte Ursache.

Das Risiko, an einem Hirntumor zu erkranken, wird jedoch durch eine Schädelbestrahlung (z. B. im Rahmen einer Leukämitherapie) gesteigert. In weniger als 5 % der Fälle treten ZNS-Tumoren im Rahmen definierter familiärer Tumorprädispositions-Syndrome auf (z. B. Li-Fraumeni-Syndrom). Auch sollte die Möglichkeit einer zugrundeliegenden **Phakomatose (neurokutane Syndrome)** wie insbesondere die **Neurofibromatose Typ 1** (Sehbahn gliome und andere Astrozytome) bedacht werden.

5.2 Symptome bei Kindern mit ZNS-Tumoren

Die Tumorgöße selbst (u.a. Mittellinienverlagerung) und/oder der Aufstau des Liquors (occlusiver Hydrozephalus) können zu einer **intrakraniellen Druckerhöhung** führen. Typische Symptome sind Kopfschmerzen und Übelkeit sowie Erbrechen, vor allem morgens nüchtern. Oft bessert sich die Übelkeit im Tagesverlauf, und der Kopfschmerzcharakter kann nach dem Erbrechen abgemildert sein. Als Ausdruck der Hirndruckerhöhung kann die Fundoskopie mit Nachweis einer Stauungspapille hilfreich sein.

Bei Säuglingen und Kleinkindern mit noch offener Fontanelle kann dieser Symptomenkomplex nicht so deutlich sein oder sogar fehlen: Hier sieht man z. B. ein abnormes Kopfwachstum (Perzentilenschnitten), eine Wesensveränderung, eine Gedeihstörung. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen treten manchmal Symptome der Übererregbarkeit wie schrilles Schreien auf.

Fokal-neurologische Symptome weisen entsprechend der Neurotopie auf die geschädigte bzw. komprimierte neurale Struktur des ZNS hin (Beispiele: Kleinhirn - Ataxie, Nystagmus, Intentionstremor; Kortex - motorische Paresen, Sensibilitätsausfälle, Krampfanfälle; Sehbahntumoren - Sehstörungen, Nystagmus; Sellaregion - endokrine Ausfälle; Diencephalon - Gedeihstörung; Hirnnervenausfälle wie z. B. Abducensparese bei infratentoriellen Tumoren/4. Ventrikel etc.). Auch können infratentorielle Tumoren mit Bezug zum Foramen magnum z. B. zu einer Kopfschiefhaltung führen.

5.3 Diagnostische Maßnahmen bei Raumforderungen des ZNS

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** ist als die **Methode der Wahl** in der Diagnostik der ZNS-Tumoren und zur optimalen anatomischen Beurteilung anzusehen; aus pragmatischen Gründen z. B. in Notfallsituationen (Hirndruck) mag eine CT sinnvoll sein. Im Säuglingsalter gibt die Sonographie durch die Fontanelle (direkte oder indirekte) Hinweise (Hydrozephalus, Raumforderung). Die cerebrale Bildgebung sollte bei Verdacht auf einen ZNS-Tumor stets der Liquorpunktion (LP) vorausgehen (Gefahr der Einklemmung bei erhöhtem intrazerebralen Druck!). Zudem sollte die Metastasensuche durch eine spinale MRT zur Vermeidung von Artefakten durch eine Lumbalpunktion einer LP vorausgehen. Einen Stellenwert in der Diagnostik von liquorigenen Metastasen hat die **Untersuchung des (lumbalen) Liquors** (Zytospinpräparate).

Bei V.a. einen Keimzelltumor oder Prolaktinom kann neben der Liquoranalyse auch die Blutuntersuchung auf die Tumormarker alpha-Fetoprotein und beta-HCG sowie Prolaktin diagnostisch sein.

5.4 Behandlungsstrategien bei pädiatrischen ZNS-Tumoren

Grundsätzlich ist anzumerken, dass die (multimodale) Behandlung von kindlichen Hirntumoren fast ausnahmslos im Rahmen von **deutschlandweiten Therapieoptimierungs-Studien** erfolgt. So haben die damit verbundenen Diagnose- und Therapieverfahren die Heilungsaussichten nachhaltig und kontinuierlich verbessert. Dabei ist in der jeweiligen behandelnden Klinik ein **multidisziplinäres/-professionelles Team** bei der Ausarbeitung und Begleitung des jeweiligen Behandlungsplans unerlässlich.

5.4.1 Neurochirurgie

Häufig ist der erste neurochirurgische Eingriff bei Patienten mit ZNS-Tumoren die Anlage einer externen Liquordrainage zur Entlastung des oft vorliegenden Hydrocephalus. Die operative Versorgung des Primärtumors ist ein grundlegender diagnostischer und therapeutischer Ansatz (Gewinnung einer Histologie, lokale Druckentlastung). Prinzipiell ist bei den meisten ZNS-Tumoren die Möglichkeit einer kompletten neurochirurgischen Exstirpation anzustreben, es muss jedoch bei jeder neurochirurgischen Resektion das Risiko für den Verlust neurologischer Funktionen des Patienten gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden (**individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung**). So können niedrig-gradige ZNS-Tumoren oft alleine durch die neurochirurgische Resektion „geheilt“ werden (z. B. pilozytisches Astrozytom des Kleinhirns, Kraniopharyngeome). Andererseits ist z. B. der Versuch, ein niedrig-gradiges Gliom der Sehbahn mit dem Risiko des Verlusts der Sehfunktion zu entfernen, i. d. R. als nicht gerechtfertigt anzusehen.

Postoperativ kann bei Patienten mit Tumoren in der hinteren Schädelgrube ein zerebellärer Mutismus auftreten.

5.4.2 Strahlentherapie

Als nicht-neurochirurgische Therapiemaßnahme hat die Strahlentherapie gerade bei malignen Hirntumoren mit unterschiedlichen Zielvolumina und Dosen sowie Fraktionierungen im Rahmen von Behandlungsstudien einen entscheidenden Stellenwert, oft im Anschluss an die neurochirurgische (Teil-)Resektion. Sowohl Medulloblastome als auch Astrozytome und Ependymome sind strahlensensibel. Die Festlegung der Strahlendosis und des Bestrahlungsfeldes wird bei Kindern- und Jugendlichen von individuellen Faktoren (Histopathologie, Staging, maximal tolerierte Dosis involvierter Strukturen) abhängig gemacht (z. B. craniospinale Bestrahlung des gesamten Liquorraums beim Medulloblastom).

Um das Risiko für Schädigungen des sich entwickelnden Gehirns bei (kleinen) Kindern zu reduzieren, wird in aktuellen Protokollen versucht, soweit dies von der Tumorentität vertretbar ist, den Bestrahlungszeitpunkt auf ein höheres Alter zu verschieben bzw. die Gesamtdosis zu reduzieren. Dementsprechend ergibt sich aktuell für Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen die Strategie, eine Strahlentherapie nur bei Tumorprogress und nach Möglichkeit nur bei älteren Kindern zu nutzen.

Patienten mit einer Neurofibromatose sind besonders gefährdet für Nebenwirkungen der Strahlentherapie wie Sekundärtumoren, so dass bei diesen die Indikation zur Bestrahlung noch kritischer gesehen werden muss.

5.4.3 Chemotherapie

Kinder und Jugendliche mit ZNS-Tumoren werden in der Regel im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt. Bei Kindern mit malignen Tumoren erfolgt dabei meist eine sog. multimodale Behandlung, die neben der Operation und Strahlentherapie eine systemische Chemotherapie (in der Regel intravenös, seltener oral) vorsieht. Bei Säuglingen und Kleinkindern sowie bei Patienten mit metastasierten Tumoren kommen auch neoadjuvante Chemotherapie-ansätze zum Einsatz (Chemotherapie nach der Operation und vor der

Bestrahlung zur Tumorreduktion). Während bei bösartigen ZNS-Tumoren z.T. „aggressive“ Chemotherapieschemata Anwendung finden, ist die Behandlungsphilosophie bei niedrig-gradigen Gliomen auf eine länger andauernde, „mildere“ Therapie ausgerichtet.

Ausgewählte Patientenkollektive ibs. mit einem Medulloblastom (u.a. kleine Kinder, mit Metastasen) werden im Rahmen der neoadjuvanten systemischen Chemotherapie auch mit einer intraventrikulären Chemotherapie (meist Methotrexat) behandelt.

5.5 Prognose für Kinder und Jugendliche mit ZNS-Tumoren

Die Heilungsaussichten für Kinder mit ZNS-Tumoren haben sich in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert. Kinder über vier Jahren mit einem Medulloblastom ohne Metastasen und weitgehend kompletter neurochirurgischer Entfernung erreichen dank einer multimodalen Therapiestrategie ein Gesamtüberleben von bis zu 80%, Untergruppen sogar bis fast 100%.

Problemfälle stellen u.a. Kinder mit intrinsischem Pongliom, höher-gradigen Gliomen, primär disseminierten Medulloblastomen und AT/RT dar (zum Teil infauste Gesamtprognosen).

Patienten mit niedrig-gradigen Gliomen haben gute Langzeit-Überlebenschancen. In den Fällen, bei denen eine Totalexstirpation nicht möglich bzw. nicht zu rechtfertigen ist, kann die Erkrankung einen chronischen lebensbegleitenden und auch mal lebensbegrenzenden Verlauf nehmen.

5.5.1 Spätfolgen

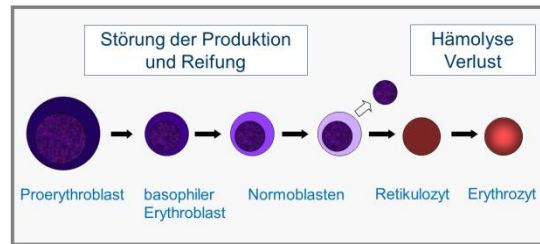
In den letzten Jahrzehnten konnten die Therapieergebnisse für Kinder und Jugendliche mit ZNS-Tumoren kontinuierlich verbessert werden. Dementsprechend werden auf der anderen Seite zunehmend langfristige tumor- und therapieassoziierter Spätfolgen mit dem Überleben der kleinen Patienten im Rahmen der Nachsorge beobachtet und erfasst; insbesondere bei jungen Kindern wirkt sich die Therapie nachteilig auf das Gehirn aus. Mehr als zwei Drittel der Langzeitüberlebenden haben mindestens eine chronische medizinische Komplikation. Zu diesen Folgeerscheinungen gehören u.a. **Endokrinopathien** (z. B. nach Bestrahlung der Hypothalamus-Hypophysen-Region) mit Minderwuchs, Unterfunktion der Schilddrüse sowie Störungen der Pubertätsentwicklung etc., Zweitumoren sowie **neurokognitive Spätfolgen** (insbesondere nach Bestrahlung des Großhirns) mit Beeinträchtigung des Konzentrationsvermögens, des Kurzzeitgedächtnis, des Lernvermögens etc. bis hin zu einer Entwicklungsverzögerung und Erniedrigung des Intelligenzquotienten, aber auch kosmetische Störungen wie eine Alopezie im Bestrahlungsfeld. Je nach Ausmaß der Spätfolgen haben diese eine großer Bedeutung für die Teilhabe am alters-adäquate (Alltags-)leben der (ehemaligen) Hirntumor-Patienten mit z. B. Auswirkungen auf psychosoziale Aspekte wie Schule, Berufswahl, Partnerschaft etc. Somit sollten Betroffene auch im Adoleszenten- und Erwachsenenalter regelmäßig einer strukturierten Nachsorge zugeführt werden.

6. Nicht-maligne hämatologische Erkrankungen

6.1 Anämien

Die physiologische Klassifizierung der Anämien unterscheidet

- Störungen der Produktion und Reifung der Erythropoese und
- den Verlust reifer Erythrozyten durch Blutung oder Hämolyse.



6.1.1 Störungen der Produktion

6.1.1.1 Ineffektive Erythropoese bei Mangelzuständen

6.1.1.1.1 Eisenmangel

6.1.1.1.1.1 Ätiologie

Unzureichende Depots, einseitige Ernährung, zyanotische Vitien, chronische Infekte, Malabsorption, chronische Blutungen

6.1.1.1.1.2 Klinik

Anämiezeichen, Gedeihstörung, Windel-Dermatitis, Stomatitis, Mundwinkelrhagaden, erhöhte Infektanfälligkeit

6.1.1.1.1.3 Labor

Blutbild: Mikrozytäre hypochrome Anämie (MCV und MCH erniedrigt)

Retikulozyten erniedrigt.

Serum-Ferritin erniedrigt.

Hämocult, U-Stix zum Ausschluss einer ursächlichen Blutung!

6.1.1.1.1.4 Therapie

Orale Eisensubstitution für 3-5 Monate

Der Therapieerfolg ist an einer Verdoppelung der Retikulozyten nach 8-12 Tagen und an einem Hb-Anstieg mindestens 3 Wo nach Beginn erkennbar. Nebenwirkungen der Eisentherapie sind Appetitlosigkeit und Obstipation. Bei Therapieversagen muss neben einer Resorptionsstörung und weiterbestehenden Grunderkrankung auch eine mangelnde Compliance erwogen werden. Eine parenterale Therapie ist nur bei sehr schwerer Eisenmangelanämie oder bei einer Resorptionsstörung zu erwägen.

6.1.1.1.1.5 Eisenprophylaxe

Bei Frühgeborenen kommt es nicht selten durch Sepsis und häufige Blutentnahmen zu einer Anämie, der mit einer Eisensubstitution ab der 4.-5. Lebenswoche vorgebeugt wird. Ab Nachweis eines stabilen altersentsprechenden Hb-Werts und mit beginnender Fleischnahrung kann die Prophylaxe beendet werden.

6.1.1.1.2 Vitamin B12-Mangel

6.1.1.1.2.1 Ätiologie

Ernährungsbedingt mangelnde Zufuhr, z.B. durch vegetarische/vegane Ernährung, Unzureichende Resorption durch Intrinsic Factor-Mangel oder im Rahmen eines Malabsorptionssyndroms, Transporterdefekte oder (sehr seltene) Vitamin-Stoffwechseldefekte.

6.1.1.1.2.2 Klinik

Blässe, Schwäche, Übelkeit, Bauchschmerzen, Schleimhautläsionen, Entwicklungsstillstand. Häufig Verminderung auch der anderen Blutreihen (Leukozyten, Thrombozyten), dann können eine Infektneigung und Blutungszeichen hinzukommen. Ein typisches Symptom sind Sensibilitätsstörungen insbesondere der unteren Extremitäten, und Ataxie als Hinweis auf eine periphere Neuropathie.

6.1.1.1.2.3 Diagnose

Blutbild: MCV erhöht; häufig auch Leukozytopenie, Thrombozytopenie.

Peripherer Blutaussstrich: Ausschwemmung unreifer Vorstufen der Blutbildung.

Vitamin B12-Spiegel erniedrigt.

Ineffektive Hämolyse: Bilirubin, LDH, Retikulozyten erhöht.

Eine Knochenmarkpunktion ist bei eindeutigem Mangel des Vitamins nicht erforderlich, kann aber in Einzelfällen zum Ausschluss einer Leukämie indiziert sein. Im Knochenmark gesteigerte Erythropoese mit dysplastischen Veränderungen, insbesondere Riesenformen der Granulopoese

6.1.1.1.2.4 Therapie

Parenterale Substitution mit Hydroxycobalamin

Die Anämie durch **Folsäuremangel** manifestiert sich ähnlich wie die Vitamin-B12-Mangelanämie, jedoch ohne neurologische Symptome. Auch diese Anämie wird durch Substitution (von Folsäure) behandelt.

6.1.1.2 Ineffektive Erythropoese durch genetische Defekte

6.1.1.2.1 β -Thalassaemia major

Durch einen Gendefekt ist die Produktion der β -Globinketten reduziert oder fehlt.

6.1.1.2.1.1 Klinik

Erste Symptome ab 3. Lebensmonat: Schwere Anämiesymptome, Gedeihstörung, Hepatosplenomegalie. Unbehandelt verbreiteter Gesichtsschädel durch ineffektive Erythropoese sowie Hämosiderose mit Leber-, Herzinsuffizienz, endokrinen Störungen (Diabetes mellitus, Kleinwuchs, Pubertas tarda).

6.1.1.2.1.2 Diagnose

Blutbild: Mikrozytäre hypochrome Anämie, Anisozytose, Poikilozytose, Targetzellen.

Serum-Ferritin normal/erhöht (Unterscheidung von der Eisenmangelanämie);

Hb-Analyse: HbA1 vermindert; HbF (20-90%) und HbA2 (1-4%) kompensatorisch erhöht;

6.1.1.2.1.3 Therapie

- Ziel ist die Verhinderung extramedullärer Erythropoese. Dies erfordert ein regelmäßiges Transfusionsregime von Erythrozytenkonzentraten alle 3 Wochen, so dass der Hb-Wert >10 g/dl gehalten wird-
- Zur Vermeidung der Eisenüberladung ist eine konsequente Therapie mit Chelatbildnern erforderlich.
- Da es bei einer Thalassämie häufig zu einer Funktionsstörung der Milz kommt, sollten die Kinder zusätzlich zu den Standardimpfungen immer frühzeitig gegen Pneumokokken und Meningokokken geimpft werden.

- Die einzige kurative Therapie ist die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation. Bei Verfügbarkeit eines HLA-identen Geschwisterspenders wird die Transplantation vor Schuleintritt empfohlen.

6.1.1.3 Verdrängung der Erythropoese

Zu einer Anämie durch Verdrängung der Blutbildung im Knochenmark kommt es im Rahmen akuter Leukämien (siehe Vorlesung Leukämien und Lymphome).

6.1.1.4 Stammzellerkrankungen

Myelodysplastische Syndrome sind klonale Erkrankungen von Stammzellen der Blutbildung, die alle drei Zellreihen (Erythropoese, Granulopoese und Megakaryopoese) betreffen können.

Eine isolierte Störung der Blutbildung liegt bei der **Diamond-Blackfan-Anämie** vor.

Zu einer transienten Störung der Bildung von Erythrozyten im Knochenmark kann es typischerweise bei Kindern im Rahmen eines postinfektiösen Autoimmunprozesses kommen. Diese Erkrankung, die **transiente Erythroblastopenie des Kindesalters** (transient erythroblastopenia of childhood, „TEC“) manifestiert sich meist im frühen Kindesalter (2. Lebensjahr) und kann zu einem Abfall des Hb-Werts bis auf sehr niedrige Wert (3 mg/dl) führen. Die Kinder fallen durch Blässe auf, sind dabei in der Regel jedoch beschwerdefrei.

Die Diagnose wird durch die isolierte Anämie mit Verminderung der Retikulozyten bei sonst unauffälligem Blutbild gestellt. Häufiger Auslöser ist Parvovirus B19, jedoch können zahlreiche Viren eine TEC auslösen, und die Art des Erregers ist für das Management unerheblich. Bei einer TEC kommt es zu einer Spontanerholung, die man frühzeitig am Anstieg der Retikulozyten erkennen kann. Bei einigen Kindern ist aufgrund der Schwere der Anämie bei Anämiesymptomen eine Transfusion nicht zu vermeiden. Die Differenzialdiagnose einer akuten Leukämie muss erwogen werden.

6.1.2 Hämolyse

6.1.2.1 Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) durch Wärmeagglutinine

Autoantikörper binden bei Körpertemperatur an Erythrozyten und führen zur Hämolyse.

6.1.2.1.1 Ätiologie

Häufig findet sich keine Ursache, jedoch müssen systemische Autoimmunerkrankungen und maligne Erkrankungen (Lymphome) als Auslöser ausgeschlossen werden.

6.1.2.1.2 Klinik

Blässe, Ikterus, Tachykardie, Dyspnoe, brauner Urin.

6.1.2.1.3 Diagnose

Hämolysezeichen im Serum: Anstieg von indirektem Bilirubin und LDH; Verminderung von Haptoglobin. Erhöhte Retikulozytenzahlen. Positiver direkter Coombs-Test (wichtigster Parameter zur Unterscheidung zwischen einer autoimmunhämolytischen Anämie und einer Hämolyse durch Erythrozytendefekte)

6.1.2.1.4 Therapie

- Transfusionen sollten möglichst vermieden und bei Indikation nur mit frischen (nicht gewaschenen) Erythrozytenkonzentraten und nach Prämedikation mit Steroiden erfolgen.
- AIHA wird mit Steroiden behandelt, die nach initial hoher Dosis ausgeschlichen werden. Bei unzureichendem Ansprechen wird die Gabe von Rituximab oder anderer immunsuppressiver Medikamente erwogen.
- Eine infektassoziierte AIHA spricht nicht selten auch anhaltend auf eine kurzfristige Gabe intravenöser Immunglobuline an.

6.1.2.2 Hämolyse durch Erythrozytendefekte: Coombs-Test negativ

Durch genetische Ursachen, die die Stabilität der Erythrozytenmembran beeinträchtigen, kommt es zu intermittierenden Episoden akuter Hämolyse.

6.1.2.2.1 Hereditäre Sphärozytose = Kugelzellanämie

Die Kugelzellanämie ist die häufigste erbliche hämolytische Anämie in Mitteleuropa. 1% der Bevölkerung sind Anlageträger. Sie wird meist autosomal-dominant vererbt.

Durch den Defekt eines Erythrozytenmembranproteins ist die osmotische Resistenz der Erythrozyten vermindert, die Kugelform annehmen und in der Milz zerstört werden.

6.1.2.2.1.1 Klinik

Anämie mit Hämolyse (Ikterus prolongatus, Bilirubin-Gallensteine) und Splenomegalie. Im Rahmen von Infektionen treten hämolytische Krisen auf. Im Rahmen von Parvovirus B19-Infektionen (Ringelröteln) können auch schwere aplastische Krisen auftreten.

6.1.2.2.1.2 Labor

Hämolysezeichen, Sphärozyten (> 10%), Retikulozyten erhöht, oft MCHC erhöht.

Negativer direkter Coombstest

Spezialtests der Membranstabilität von Erythrozyten und Analyse der Spektrinkonzentration in der Erythrozytenmembran.

6.1.2.2.1.3 Therapie

- Bei chronischer Hämolyse Transfusionen und Folsäure-Substitution.
- Splenektomie ab 6. Lj. bei wiederholtem Transfusionsbedarf (Risikoabwägung gegenüber Risiko für lebensbedrohliche Infektionen, durch vorherige Impfung und Penicillinprophylaxe senkbar). In einigen Zentren wird eine subtotale Splenektomie empfohlen.
- Nicht selten ist eine Cholecystektomie bei Gallensteinen erforderlich.

6.1.2.2.2 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

X-chromosomal rezessiv vererbt.

Der Defekt des Erythrozytenenzym führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegen oxidativen Stress mit sekundärer Membranschädigung.

6.1.2.2.2.1 Klinik

Meist akut-intermittierender Verlauf mit normalen hämatologischen Parametern und Auslösung hämolytischer Krisen durch:

- Favabohnen,
- Infektionen, Azidose
- Medikamente: z.B. Sulfonamide, Metamizol, Novalgin, Nitrofurantoin! Chloramphenicol, Chloroquin

Homozygote Frauen und heterozygote Männer haben vergleichbare Manifestationen. Heterozygote Frauen sind meist asymptomatisch.

6.1.2.2.2 Diagnose

Blutbild: Sphärozyten (> 10%), Retikulozyten erhöht. Hämolysezeichen. Negativer direkter Coombstest. Messung der Enzymaktivität im Blut.

6.1.2.2.3 Therapie

Erythrozytentransfusion nur bei schweren hämolytischen Krisen. Wichtigste Maßnahme ist die Vermeidung der Auslöser.

Da die medizinischen Probleme bei einer **Sichelzellerkrankung** weniger die Anämie als die Gefäßverschlüsse durch die pathologischen hämodynamischen Eigenschaften des Bluts betreffen, wird die Sichelzellerkrankung getrennt beschrieben (siehe 5.2.). Jedoch kann es auch bei der Sichelzellerkrankung zu Episoden akuter, Coombs-negativer, Hämolyse kommen.

6.1.2.3 Mechanisch/toxische Hämolyse

Die wichtigsten Beispiele von Anämien durch mechanisch-toxische Hämolyse sind das hämolytisch-urämische Syndrom und die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura. Diese Krankheitsbilder werden hier nicht ausführlich besprochen.

6.2 Sichelzellerkrankung

Die Sichelzellerkrankung ist die häufigste Hämoglobinopathie. Sie entsteht durch eine, in der Regel autosomal-rezessiv vererbte, homozygote Punktmutation im β -Globinlokus des Chromosom 11, die zur Bildung pathologischen HbS führt. Die Polymerisation von HbS bei Abnahme des pO₂ führt zur Sichelform der Erythrozyten mit Verlegung der Endstrombahn.

6.2.1 Klinik

In den ersten Lebensmonaten unauffällig, da HbF die Löslichkeit des HbS verbessert, dann schmerzhafte Vasookklusionen, Infarkte:

- Knochen-/Knochenmarkinfiltrate: Hand-Fuß-Syndrom bei Kleinkindern, später sehr schmerzhafte vasookklusive Krisen.
- Akutes Thoraxsyndrom: Schmerzen, Fieber, Husten, Tachypnoe
- Splenomegalie, im Verlauf rezidivierende Infarkte mit funktioneller Asplenie (Autosplenektomie), Milzsequestrationskrise: Versacken großen Blutvolumens in den erweiterten Milzsinus (lebensbedrohlich!)
- Abdominelle Koliken durch Infarkte der Mesenterialgefäße
- ZNS-Infarkte
- Niereninfarkte

- Chronische hämolytische Anämie
- Aplastische Krisen durch Parvovirus B19
- Proliferative Retinopathie (ab Jugendalter)
- Fertilität bei Frauen meist normal, bei Männern eingeschränkt.

6.2.2 Diagnose

Blutbild: Sichelzellnachweis

Hämolysezeichen

Hb-Analyse: HbS + HbF, kein HbA

Nachweis des Gendefekts durch Mutationsanalyse

6.2.3 Therapie und Management

- Engmaschiges zerebrales Dopplersonographie-Programm
- Bei erhöhten transkraniellen Dopplerflüssen oder Schmerzkrisen: Hydroxyurea
- Nach ZNS-Infarkt zur Infarktprophylaxe: Chronisches Transfusionsprogramm
- Zum Schutz bei funktionellem Verlust der Milz: Penicillinprophylaxe, Impfung gegen Pneumokokken und Meningokokken
- Splenektomie nur nach Milzsequestration
- Cholezystektomie bei symptomatischer Cholelithiasis
- Auf ausreichend hohe Flüssigkeitsaufnahme achten
- In Schmerzkrisen: Flüssigkeit intravenös, Analgesie, ev. (Austausch)transfusion.
- Die einzige kurative Therapie ist die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation. Sie wird bei Verfügbarkeit eines HLA-identen Geschwisterspenders und bei schweren Komplikationen (nach ZNS-Infarkt) empfohlen.

6.3 Immunthrombozytopenie (ITP)

Die ITP ist definiert als eine isolierte Thrombozytopenie $<100.000/\mu\text{l}$ mit normalem (Differenzial)blutbild. Sie stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

6.3.1 Leitsymptome

Hautblutungen, wie Petechien und Hämatome.

20-35% zusätzlich Schleimhautblutungen (Nase, Gingiva)

Seltener Hämaturie, Menorrhagien und Darmblutungen

Größte Gefahr: Hirnblutungen (Inzidenz von 0,2-0,8%)

6.3.2 Diagnostik

- Blutbild mit Ausstrich.
- Basisparameter der plasmatischen Gerinnung (um eine andere Blutungsursache auszuschließen)

Eine Knochenmarkspunktion zum Ausschluss einer Leukämie ist nur bei klinischem Verdacht und/oder weiteren Blutbildauffälligkeiten indiziert. Vor Gabe von Steroiden sollte eine Knochenmarkspunktion allerdings immer erwogen werden, da eine akute Leukämie auf Steroide zunächst sehr gut ansprechen und übersehen werden kann.

6.3.3 Therapie/Management

- Bei fehlenden Schleimhautblutungen und älteren Kindern können auch sehr niedrige Thrombozytenwerte toleriert und unter engmaschigen klinischen und Blutbildkontrollen der Spontanverlauf abgewartet werden.
- Therapieoptionen sind die Gabe intravenöser Immunglobuline und eine Steroidstoßtherapie.
- Bei chronischen Verläufen müssen eine Splenektomie und/oder die Gabe von Rituximab erwogen werden. Auch für das Kindesalter ist ein oraler Thrombopoietinrezeptor-Agonist zugelassen, der die Thrombozytenzahl in den schützenden Bereich anheben, eine chronische ITP jedoch nicht heilen kann.

6.4 Hämophilie

Hämophilien werden im X-chromosomal erblich vererbt.

Hämophilie A: Mutation im Faktor VIII Gen (80%)

Hämophilie B: Mutation im Faktor IX Gen (20%)

6.4.1 Klinik

- Schwere Hämophilie (F VIII oder IX <1%): Gelenk- und Muskelblutungen ab Krabbelalter, Psoasmuskelblutung; Manifestation als Spätblutungen mehrere Stunden nach Trauma. Selten intrakranielle Blutung beim NG, Brillenhämatom.
- Mittelschwere Hämophilie (1-5%): Blutungen nach Verletzungen, Zahnextraktion
- Leichte Hämophilie (>5-<40%): Blutungen nur nach größerer Verletzung, OP.

6.4.2 Diagnose

PTT isoliert verlängert

Thrombozytenwerte normal, Quick-Wert normal.

F VIII-Aktivität sichert die Diagnose.

Molekulargenetische Diagnose

6.4.3 Therapie der schweren Hämophilie

Ziel ist die Vermeidung von Blutungen, die akut lebensbedrohlich sein können (insbesondere Hirnblutungen) und/oder die Lebensqualität dauerhaft erheblich beeinträchtigen können, wie Gelenkblutungen.

- Dauerbehandlung: 2-3 mal wöchentlich wird intravenös Faktor substituiert. In der Regel verabreichen die Eltern den Faktor, ab dem 10. Lebensjahr können die Kinder das Spritzen selbst erlernen. Durch Anhebung der Faktorkonzentration im Blut >1% können schwere Blutungen in aller Regel vermieden werden.
- Akute Blutung oder präoperativ: Intravenöse Boli des fehlenden Gerinnungsfaktors.
- Unter der dauerhaften Substitutionstherapie besteht die Gefahr der Hemmkörperbildung (inhibitorische Antikörper), so dass die Faktorgabe nicht mehr zu einem adäquaten Anstieg des Faktors im Blut führt. Durch Immuntoleranztherapie können Hemmkörper in einigen Fällen wieder eliminiert werden. Viele Kinder mit Hämophilie haben heute eine normale Lebenserwartung.

Eigennotiz