

8. Symposium HÄMATOLOGIE HEUTE

Datum/Ort:

28.–30. April 2022, Ulm

Tagungspräsidenten:

Prof. Dr. med. Holger Cario

Dr. med. Stephan Lobitz

Geleitwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

auch wenn im Moment wieder eine sehr „dynamische Situation“ im Pandemiegeschehen besteht, gehen wir optimistisch an die finale Vorbereitung des 8. Symposiums HÄMATOLOGIE HEUTE, das vom 28.–30. April 2022 in Ulm stattfinden wird, diesmal wieder in bewährter Form im Stadthaus, mittendrin am Münsterplatz.

Wir würden uns sehr freuen, Sie in Ulm begrüßen zu können, gemeinsam zu lernen und uns auszutauschen. Wir haben wieder ein buntes, spannendes Programm zusammengestellt.

Wir freuen uns außerdem, Ihnen im Vorfeld des eigentlichen Symposiums wieder einen DEGUM-zertifizierten Kurs zur transkraniellen Dopplersonographie (TCDS) bei Sichelzellerkrankheit anbieten zu können. Die Nachfrage war beim letzten Mal so groß, dass wir uns zu dieser Neuauflage entschlossen haben.

Kommen Sie und leisten Sie uns Gesellschaft – *in Ulm, um Ulm und um Ulm herum!*

Herzliche Grüße

Holger Cario und Stephan Lobitz



Prof. Dr. med. Holger Cario
Universitätsklinikum Ulm
Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Ulm
Holger.Cario@Uniklinik-Ulm.de



Dr. med. Stephan Lobitz, MSc
Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Koblenz
stephan.lobitz@gk.de

0001 Die neudiagnostizierte Immunthrombozytopenie (ITP) im Kindes- und Jugendalter

Autor Knöfler Ralf

Institut Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Hämatologie/Onkologie und Hämostaseologie, Dresden

DOI 10.1055/s-0042-1744069

Im Kindesalter stellt die ITP die häufigste erworbene hämorrhagische Gerinnungsstörung dar. Definitionsgemäß spricht man von einer neudiagnostizierten ITP innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosestellung. Das Krankheitsbild ist durch eine ausgeprägte, isolierte Thrombozytopenie nach Ausschluss von Thrombozytopenien anderer Ursache definiert. Da es keinen beweisenden Labortest gibt, kommt dem Ausschluss verschiedener Differenzialdiagnosen eine besondere Bedeutung zu. Dabei muss auch an die hereditäre Genese der Thrombozytopenie gedacht werden.

In über 80 % der Fälle geht der Erkrankung ein Virusinfekt voraus. Es kommt zu einem gesteigerten Thrombozytenuntergang im Monozyten-Makrophagen-System vorwiegend der Milz, weil mit IgG-Antikörpern gegen ein auf der Thrombozytenmembran adsorbiertes Antigen beladene Thrombozyten vermehrt phagozytiert werden. Die Milz ist bei dieser Erkrankung nicht vergrößert. Betroffen sind meist Kleinkinder. Auffallend ist der gute klinische Allgemeinzustand, bei dem sich plötzlich über den ganzen Körper verteilt Petechien und Hämatome spontan und durch Bagateltraumata manifestieren. Außerdem können Schleimhautblutungen, wie eine Epistaxis auftreten. Innerhalb von sechs Monaten kommt es bei etwa 70 % der Patienten zur Spontanheilung und bei etwa 90 % sind innerhalb von zwölf Monaten die Thrombozytenzahlen normalisiert.

Die Indikation zum abwartenden Verhalten oder zur Therapie wird in Abhängigkeit von der Blutungssymptomatik und nicht von der Thrombozytenzahl gestellt. Zur Erstlinientherapie zählen die Gabe von Steroiden und die i.v.-Gabe von Immunglobulin G. Insbesondere bei der neudiagnostizierten ITP stellt das Auftreten einer Hirnblutung eine Rarität dar. Voraussetzung für ein abwartendes Verhalten ist eine gute Aufklärung der Eltern. Neben einem hämatologisch fundierten Gespräch kann dazu auch auf die laienverständlichen Informationen zur Erkrankung auf der Webseite www.kinderblutkrankheiten.de hingewiesen werden. Den Eltern sollte ein von einer Expertengruppe entwickelter Nothilfepass ausgehändigt werden. Für Ärzte steht auf der Webseite der AWMF eine 2012 publizierte und 2018 aktualisierte Leitlinie zu dieser Erkrankung zur Verfügung.

0002 Auswahl von Blutspendern und Blutgruppen-serologie – Grundlagen, Besonderheiten, Fallstricke

Autor Weinstock Christof

Institut Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik, Ulm
DOI 10.1055/s-0042-1744070

Die bei der Hämotherapie transfundierten Blutzellen und der überwiegende Teil der Plasmaproteine werden noch immer aus Blutspenden gewonnen. Die Blutspendeeinrichtungen unternehmen große Anstrengungen, damit keine Infektionskrankheiten mit diesen Komponenten übertragen werden. Dazu werden die Spenden mit infektionsserologischen Testen und mit Nukleinsäureamplifikationstechniken untersucht, um akute oder ausgeheilte Infektionen mit Hepatitisvirus B, C oder E, humanem Immundefizienzvirus oder Treponema pallidum zu erkennen. Zusätzlich streben die Einrichtungen durch Erhebung einer detaillierten Anamnese danach, Spender zu identifizieren, bei denen sich eine frische Infektion noch im diagnostischen Fenster befinden könnte oder die ein erhöhtes Risiko für andere Infektionskrankheiten haben. Dazu werden zum Teil sehr intime Fragen zu Sexualleben, Reiseaktivitäten, medizinischen Behandlungen und Erkrankungen gestellt und Spender gegebenenfalls vorübergehend oder dauerhaft von der Blutspende ausgeschlossen. Die Fragen zur Spenderauswahl zielen außerdem darauf ab, unerwünschte Substanzen wie Medika-

mente oder erhöhte IgE-Konzentrationen in den Blutkomponenten zu verhindern. Von den Spendern, die die Zulassungskriterien erfüllen, wird das gespendete Blut in die zellulären Komponenten und in Plasma getrennt. Diese Blutpräparate werden wenn immer möglich blutgruppengleich transfundiert. Jedoch können Engpässe, vor allem bei Thrombozytenkonzentraten, oder Antikörper des Patienten gegen Blutgruppenantigene der Thrombozyten oder der Erythrozyten die Transfusion von Präparaten mit abweichender ABO-Blutgruppe erforderlich machen. Dies ist möglich, sofern die Antikörper im ABO-System (Anti-A, Anti-B) beim Empfänger aber auch in den Präparaten beachtet werden. Bei Erythrozyten kann so zellkompatibel (major-kompatibel) und bei Plasma antikörperkompatibel (minor-kompatibel) auf andere ABO-Blutgruppen ausgewichen werden. Auch der Rhesusfaktor D (RhD), die Rhesusformel und das Antigen K sollen bei der Transfusion von Erythrozyten und, mit Einschränkungen, von Thrombozyten beachtet werden. ABO-Merkmale werden außer von den Erythrozyten auch von nahezu allen anderen Geweben des Körpers exprimiert. Ändern sich im Rahmen einer Stammzelltransplantation die ABO-Blutgruppe und RhD des Patienten, muss die Transfusionsempfehlung individuell festgelegt werden, damit Kompatibilität gegenüber den neuen Blutzellen, aber auch gegenüber den ursprünglichen ABO-Merkmalen gewährleistet ist.

0003 Hereditäres Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom bei einer Jugendlichen: Der erste Fall dieser Erkrankung in unserer hämatologischen Ambulanz

Autor Däbritz Tobias

Institut Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Bereich Hämatologie/Onkologie und Hämostaseologie, Dresden

DOI 10.1055/s-0042-1744071

Das Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom (HKS) ist eine seltene hereditäre Erkrankung, welche durch ein erhöhtes Serumferritin ohne systemische Eisenüberladung und bilaterale Katarakte charakterisiert ist. Die zelluläre Eisenhomöostase wird durch iron regulatory proteins (IRP) reguliert, welche abhängig vom zellulären Eisengehalt an iron responsive elements (IRE) der mRNA binden. Heterozygote Mutationen der IRE in der 5' UTR des FTL-Gens verursachen die konstitutive Synthese von L-Ferritin. In der Linse führt die Akkumulation von L-Ferritin zur Präzipitation von L-Ferritinkristallen und nachfolgend zum Katarakt. Bei dem 13jährigen Mädchen wurde zufällig eine Hyperferritinämie (600 µg/l, Normbereich 12 – 68 µg/l) detektiert. In einem auswärtigen Abdomen-MRT zeigte sich eine leichte Hepatomegalie mit Verdacht auf eine vermehrte Eisenablagerung der Leber. Unter Hämochromatoseverdacht wurde die Patientin zu uns überwiesen. Ophthalmologisch war bei ihr eine zentrale Linsentrübung beidseits bekannt. Die Blutbildbefunde bei uns waren unauffällig. Bei normwertigem Eisen und Transferrin zeigte sich eine Erhöhung der Transferrinsättigung (41,1 %, NB: 6–33) und des Ferritins (554,2 µg/L, NB: 20–200). Die Lebereisenkonzentration mit der MRT-SIR-Methode war diskret erhöht (38 µmol/g, NB: < 36). In der molekulargenetischen Hämochromatose-Diagnostik fand sich lediglich eine heterozygote Mutation C282Y im HFE-Gen. Die Mutationsanalyse in den Genen HFE2, HAMP, TFR2, FTH1 und SLC40A1 war unauffällig. Bei der 25-jährigen Schwester zeigte sich auch ein erhöhter Ferritinwert (425 µg/L) und diskrete Linseneinlagerungen. Auch beim Vater ließ sich ein erhöhter Ferritinwert (955 µg/L) bei normaler Transferrinsättigung nachweisen. Seine augenärztliche Untersuchung erfolgte leider nicht mit Spaltlampe. Bei der Mutter bestanden keine Auffälligkeiten der Eisenstoffwechselfparameter. Unter dem Verdacht auf ein HKS gelang der Nachweis einer heterozygoten Sequenzvariante im IRE und Exon 1 des FTL-Gens (c.-167C>G) bei unserer Patientin, deren Vater und Schwester.

Das HKS stellt eine Differentialdiagnose der isolierten Hyperferritinämie dar. Auch beim frühzeitigen Auftreten von bilateralen Katarakten sollte an die Bestimmung der Eisenstoffwechselfparameter gedacht werden. Bei frühzeitiger Diagnosestellung ist lediglich die regelmäßige augenärztliche Mitbetreuung notwendig.

0004 Fanconi Anämie – Erfahrung mit Patienten im St. Anna Kinderspital Wien

Autor Cseh Annamária

Institut St. Anna Kinderspital, Hämatologische und Onkologische Ambulanz, Wien

DOI 10.1055/s-0042-1744072

Die Fanconi-Anämie (FA) ist das häufigste Syndrom mit angeborenem Knochenmarkversagen (IBMFS). Ursache für die Erkrankung sind Mutationen in Genen, die für Schlüsselmoleküle der DNA-Reparatur kodieren – dementsprechend zählt die FA gleichzeitig zu den Tumorprädispositionssyndromen. Patienten mit FA benötigen eine komplexe Betreuung mit engmaschiger hämatologischer Überwachung sowie ein individuell adaptiertes Tumor-Surveillance-Programm. In der hämatologischen Ambulanz des St. Anna Kinderspitals betreuen wir aktuell neun Patienten mit FA. Anhand dieser Kohorte kann veranschaulicht werden, welche Symptome zur Diagnose führen bzw. welche Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung auftreten können. Auch bekommt man einen Überblick über die häufigsten Fehlbildungen und Begleiterkrankungen, die mit FA einhergehen. Die individualisierte Herangehensweise in der Betreuung dieser Patienten geht je nach klinischer Ausprägung von regelmäßigen Kontrollen über Androgentherapie bis hin zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) und nicht zuletzt bis zu der aktuell noch experimentellen Gentherapie. Die Erstdiagnose wurde im medianen Alter von 8 Jahren (Streuung 0,5-14 Jahre) gestellt. Aktuell sind die Patienten median 10,9 Jahre alt (Streuung 3,5-16). Trotz der Namensgebung war in keinem der Fälle eine unklare Anämie der Anlass zur Diagnostik. Grund für die Durchführung eines Chromosomenbrüchigkeitstestes waren in drei Fällen eine chronische Thrombozytopenie (mit makrozytären Erythrozyten), in vier Fällen eine Abklärung bei Verdacht auf syndromale Erkrankung und zwei Patienten wurden im Rahmen der Familienuntersuchung diagnostiziert. Alle Kinder haben ein typisches, vogelartiges Gesicht sowie dezente Hautauffälligkeiten, jedoch nur 5/9 eine Mikrozephalie. Ebenfalls fünf Kinder weisen RADIUSSTRALANOMALIEN auf. Weitere häufige Fehlbildungen sind neurologische (4), kardiale (3), respiratorische (3), endokrinologische (3), gastrointestinale Auffälligkeiten (2) sowie Nierenanomalien (2). Von den neun Patienten haben fünf FANCA-Mutationen/Deletionen, drei Kinder FANCI-Mutationen, bei einem Kind ist die Mutationsanalyse noch in Bearbeitung. Interessanterweise weisen die FANCI-Kinder weder relevante Zytopenien, noch ein erhöhtes MCV oder eine erhöhte Chromosomenbruchrate im Diepoxbutan-(DEB)-Test auf – diese Kinder stammen aus einer konsanguinen Familie und leiden gleichzeitig an anderen syndromalen Erkrankungen, die die Krankheitsmanifestation beeinflussen könnten. Drei Kinder werden aktuell mittels Androgentherapie behandelt, zwei aufgrund moderater Zytopenien und eine Patientin mit schwerer Zytopenie, bei der eine allogene HSCT aufgrund begleitender schwerer Fehlbildungen abgelehnt wurde. Regelmäßige Blutbildkontrollen werden bei vier Kindern durchgeführt. Ein Geschwisterpaar mit FANCA wird aktuell für eine Gentherapie-Studie evaluiert. Bislang wurden keine malignen Erkrankungen im Sinne von MDS, Leukämien bzw. soliden Tumoren diagnostiziert. Anhand der Patienten des St. Anna Kinderspitals können sowohl das klinische Spektrum der FA, als auch aktuelle Therapiekonzepte vorgestellt werden.

0005 Schwere Komplikationen bei weiblichen JAK2-V617F-positiven pädiatrischen Patienten mit myeloproliferativen Neoplasien

Autor Novak Wolfgang

Institut St. Anna Kinderspital, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien

DOI 10.1055/s-0042-1744073

Myeloproliferative Neoplasien (MPN) sind sehr seltene Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen und es fehlen sowohl eine detaillierte Risiko-Stratifizierung als auch Behandlungsrichtlinien. Wir analysierten retrospektiv klinische

Daten einer Kohorte von 14 pädiatrischen Patienten, die in den letzten 12 Jahren in Österreich diagnostiziert und behandelt wurden.

Von diesen 14 Patienten (weiblich, N = 8) wurde bei 10 Patienten eine essentielle Thrombozythämie (ET), bei drei Patienten eine Polycythaemia vera (PV) und bei einem Patienten eine primäre Myelofibrose (PMF) diagnostiziert. Eine der drei Mutationen (JAK2, MPL- oder CALR-Mutation), die ursächlich für die Entstehung dieser Erkrankung sein kann, wurde bei neun Patienten nachgewiesen, wobei acht Patienten eine JAK2-V617F-Mutation (weiblich, N = 5; männlich, N = 3) und ein Junge eine CALR-Typ-1-Mutation aufwiesen.

Bei 3/5 weiblichen (0/3 männlichen) JAK2-V617F-positiven Patienten traten thrombotische Komplikationen auf; eine Patientin mit ET entwickelte rezidivierende Sinusvenenthrombosen (SVT) und zwei Patientinnen mit PV entwickelten ein Budd-Chiari-Syndrom (BCS). Eine Patientin mit BCS verstarb. Bei einer Patientin war eine Transformation in eine prä-PMF zu beobachten. Darüber hinaus zeigte sich bei einer weiteren JAK2-V617F-positiven Patientin 7 Jahre nach Diagnosestellung eine Transformation einer ET in eine PV. Obwohl 7/11 getestete Patienten ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom entwickelten, kam es zu keinen schweren Blutungskomplikationen. Zwei symptomatische JAK2-V617F-positiv weibliche ET-Patienten wurden off-label mit Ropoginterferon alfa-2b behandelt. Die Indikationen für die Behandlung waren mikrovaskuläre Symptome (Kopfschmerzen) und eine rezidivierende SVT. Unseres Wissens nach wurde dieses neue langwirksame Interferon vorher nicht bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt. Die Behandlung wurde gut toleriert, es traten keine Komplikationen auf und bei beiden Patientinnen kam es rasch zu einem Sistieren der klinischen Beschwerden.

Unsere Daten stützen Ergebnisse aus Studien an Erwachsenen MPN-Patientengruppen, in denen gezeigt wurde, dass eine JAK2-V617F-Positivität ein Risikofaktor für thrombotische Komplikationen ist und das weibliche Geschlecht einen zusätzlichen Risikofaktor für atypische Thrombosen (BCS und SVT) darstellt. Der Erkrankungsverlauf bei pädiatrischen weiblichen Patientinnen mit JAK2-V617F MPN ist nicht immer günstig.

0006 Kinderwunsch und Fertilitätsaufklärung in der Kinderhämatologie – Ergebnisse einer Pilotstudie

Autor Sommerhäuser Greta

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

DOI 10.1055/s-0042-1744074

Das Sicherstellen einer möglichst hohen Lebensqualität hat eine zunehmende Bedeutung in der Behandlung von angeborenen, chronischen Anämien. Ein zentraler Aspekt einer hohen Lebensqualität ist die Erfüllung eines bestehenden Kinderwunsches. Bei Patient*innen mit angeborenen Anämien kann die Fruchtbarkeit jedoch eingeschränkt sein. Die aktuelle Datenlage für eine individuelle Aufklärung betroffener Patient*innen ist bislang noch unzureichend.

Im Rahmen unserer multizentrischen Studie FeCt-Hämatologie sollen Fertilitätsstörungen bei Patient*innen mit chronischen Anämien, die in Deutschland, Österreich oder der Schweiz behandelt werden, weiter untersucht werden. Somit soll eine verbesserte Aufklärungsgrundlage zu den individuellen Risiken und fertilitätsprotektiven Maßnahmen geschaffen werden.

Seit Frühjahr 2019 erfassen wir in einer Pilotphase die Bedeutung von Fertilitätsstörungen für Patient*innen mit chronischen Anämien, die in der Kinderklinik m. S. Onkologie und Hämatologie an der Charité-Universitätsmedizin Berlin und am St. Anna Kinderspital in Wien behandelt werden. Patient*innen erhalten einen Fragebogen zu Kinderwunsch, Fertilitätsaufklärung und -protektion. Anamnese- und Therapiedaten, sowie Untersuchungsbefunde (inklusive Befunde der Fertilitätsdiagnostik) werden aus der medizinischen Routinedokumentation erhoben.

Bislang nahmen 46 der angefragten 48 Patient*innen mit einer angeborenen Anämie teil (96%), hierunter 24/46 (52%) Patientinnen. Der Altersdurchschnitt lag bei 17 Jahren (12-23 Jahre). Insgesamt gaben 92% (22/24) der Patientinnen und 76% (16/21) der Patienten einen ausgeprägten Kinderwunsch an. Lediglich

14 % (3/22) der Patientinnen gaben an, jemals über Fertilitätsrisiken aufgeklärt worden zu sein, während dies 32 % (7/22) der Patienten berichteten. Nur 13 % (3/24) der Patientinnen und 9 % (2/22) der Patienten erinnerten eine Fertilitätsuntersuchung.

Innerhalb der Pilotkohorte gab die Mehrheit der Befragten an, sich ein eigenes Kind zu wünschen. Nur wenige Patient*innen wurden bislang jedoch über mögliche Fruchtbarkeitsschäden infolge der Grunderkrankung oder Therapie – trotz zur Verfügung stehender Fruchtbarkeitserhaltender Maßnahmen – aufgeklärt.

0007 Deletion 2q11.2 einschließlich Deletion des RPL3-Gen als Ursache einer Diamond-Blackfan-Anämie

Autor Loewecke Felicia

Institut Universitätsklinikum Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Freiburg

DOI 10.1055/s-0042-1744075

Wir berichten über ein sieben Jahre altes Mädchen mit einer syndromalen Fazies, sehr langen Daumen, einem Kleinwuchs sowie einer geistigen Entwicklungsverzögerung. Zudem bestand bei der Patientin eine makrozytäre Anämie (Hb 5,5 g/dL, MCV 115 fL) und eine Leukopenie (2200/ μ L). Eine megaloblastäre Anämie lag morphologisch nicht vor, auch gab es keinen Anhalt für Auffälligkeiten im Vitamin B12- oder Folsäure-Stoffwechsel. In der Knochenmarkzytologie zeigte sich eine Hypoplasie der Erythropoese, welche mit der Diagnose einer Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) vereinbar war. Entsprechend war das fetale Hämoglobin F mit 10,2 % erhöht, während die erythrozytäre Adenosindeaminase, die bei DBA auch oft erhöht ist, im Normbereich lag. Zur genetischen Sicherung der Diagnose DBA wurde kürzlich eine NGS-Paneldiagnostik geplant. Zur Einordnung des Syndroms des Kindes war jedoch schon vor fünf Jahren eine Array-CGH-Analyse veranlasst worden, die den Nachweis einer großen Deletion 2q11-2q12.2 erbracht hatte. Die Deletion umfasst insgesamt 80 Gene, darunter auch das RPL31-Gen, das in diesem Fall als ursächlich für das Vorliegen der Ribosomopathie DBA mit Anämie und nicht-hämatologischem Phänotyp angesehen werden muss. Eine Deletion 2q11.2 einschließlich Deletion des RPL31-Gens wurde bereits bei einem DBA-Patienten beschrieben, bei einem anderen DBA-Patienten lag eine Missense-Mutation im RPL31-Gen vor. Pathogene Varianten im RPL31-Gen sind selten. Hierdurch erklärt sich auch, warum bei einer initialen Beurteilung unter Berücksichtigung von OMIM-Einträgen dem Verlust des RPL31-Gens kein Krankheitswert zugeordnet wurde. Zusammenfassend ist zu sagen, dass heute bei ca. 70 % der DBA Patienten genetische Veränderungen in ribosomalen Genen nachgewiesen werden können; neben heterozygoten loss-of-function-Mutationen sind dies bei 10–20 % der Patienten auch Deletionen, die ribosomale Gene beinhalten. In diesem Fall erbrachte die erneute Beurteilung einer früheren Array-CGH-Analyse unter Kenntnis der DBA-Literatur die Erklärung für den beobachteten Phänotyp des Kindes.

0008 Genetische Modifikatoren der Sichelzellerkrankung: Analyse einer ethnisch heterogenen Patientengruppe unter Therapie mit Hydroxycarbamid

Autor Allard Pierre

Institut Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Heidelberg

DOI 10.1055/s-0042-1744076

Das GPOH-Register Sichelzellerkrankung dokumentiert Daten über Diagnose, Genotyp, Behandlung, Laborparameter (einschließlich Hämoglobin, Hämoglobin-F-Anteil, MCV, Retikulozyten, Bilirubin, LDH) sowie Komplikationen von Sichelzellerkrankungen in Deutschland. Aktuell sind 528 Patienten (74 % HbSS, 11 % HbSC, 6 % HbS- β^0 -Thalassämie, 7 % HbS- β^+ -Thalassämie, 1 % andere Genotypen) registriert worden. Neben dem β -Globin-Genotyp und dem Vorhandensein einer α -Thalassämie wurden die Patienten auf vier genetische Modifikatoren der

HbF-Synthese (BCL11A rs 1427407, rs 7606173; HMIP rs 9399137; γ -Globin-Promoter Xmn1-Polymorphismus) getestet. Diese Modifikatoren wurden ausgewählt, da Studien zeigen konnten, dass sie unabhängig mit höherem HbF-Anteil sowie funktionell mit der Regulation der γ -Globin-Synthese durch Bindung von Transkriptionsfaktoren assoziiert sind. Hier wollen wir die Häufigkeit der genetischen Modifikatoren bei Sichelzellerkrankungen, die in Deutschland behandelt werden, beschreiben sowie mögliche Zusammenhänge zwischen genetischen Merkmalen, Laborparametern und Komplikationen der Sichelzellerkrankung.

Im Vergleich zu anderen Kohorten sind Patienten in Deutschland ethnisch heterogen und werden überwiegend mit Hydroxycarbamid behandelt. Die Häufigkeit der genetischen Modifikatoren in dem BCL11A-Lokus stimmen mit dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht überein und zeigen somit, dass diese Modifikatoren gleichmäßig zwischen den ethnischen Gruppen der Sichelzellerkrankungen in Deutschland verteilt sind. Im Gegensatz dazu treten Homozygotie für α^+ -Thalassämie und HMIP-Polymorphismus häufiger als vorhergesagt auf und weisen darauf hin, dass interethnische und/oder blutsverwandte Ehen zur Vererbung der Sichelzellerkrankung beitragen. Der mittlere HbF-Anteil bei Patienten über zwei Jahren mit dem Genotyp HbSS und unter Hydroxycarbamid-Therapie (HU; n = 244) liegt bei 17,1 % (Median 16,7 %, SD 9,3 %) und ist somit erheblich höher als bei anderen publizierten Kohorten, die nicht mit HU therapiert wurden. Wir haben den Effekt von genetischen Modifikatoren der HbF-Synthese auf Laborparameter bei Patienten über zwei Jahren mit dem Genotyp HbSS und unter Hydroxycarbamid-Therapie analysiert. Um den kombinierten Effekt aller Polymorphismen darstellen zu können, haben wir einen Score genutzt, der die Anzahl der Allele, die die HbF-Expression vermutlich steigern, zusammenfasst (homozygot Wildtyp = 0, heterozygot = 1, homozygot = 2 für jeden Polymorphismus, minimaler Score = 0, maximaler Score = 8). Diese Analyse zeigt, dass eine Gruppe von Patienten mit vier oder mehr HbF-steigernden Allele einen höheren HbF-Anteil (21,3 %) und Hämoglobin-Wert (9,69 g/dl), aber einen niedrigeren Retikulozyten-Anteil (59%) vorweist als die restlichen 75 % der Patienten die drei oder weniger HbF-steigernde Allele besitzen (HbF-Anteil 15,3 %, Hb 8,67 g/dl, Retikulozyten 75%). Weiterhin werden wir den Zusammenhang zwischen genetischen Merkmalen und die Komplikationen der Sichelzellerkrankung – unter anderem vaso-okklusive Schmerzkrisen und akute Thoraxsyndrome – analysieren und wollen Patienten mit einem höheren Risiko für einen schweren Verlauf der Sichelzellerkrankung trotz HU-Therapie identifizieren.

0009 Der Einfluss von Hämoglobin Strasbourg, einer seltenen Hämoglobinvariante mit erhöhter Sauerstoffaffinität, auf verschiedene Methoden der HbA1c-Bestimmung

Autor Wagner Marcus

Institut Universitätsklinikum Bonn, Campus Venusberg, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Bonn

DOI 10.1055/s-0042-1744077

Der Database of Human Hemoglobin Variants and Thalassemias (HbVar) zufolge gibt es 1815 bekannte Hämoglobinvarianten (Stand Januar 2020). Die klinische Ausprägung dieser Varianten ist sehr variabel. Diese Variabilität in Verbindung mit der Seltenheit der meisten Varianten machen es im klinischen Alltag schwer, Hämoglobinvarianten in differentialdiagnostische Erwägungen mit einzubeziehen. Bei Hb Strasbourg handelt es sich um eine seltene Hämoglobinvariante mit erhöhter Sauerstoffaffinität, die zu einer sekundären Erythrozytose führt. Ursächlich für diese Variante ist eine Mutation im HBB-Gen (c.71T>A) welche zu einem Aminosäureaustausch an Position 24 der β -Globin-Kette führt (p.Val24Asp). Es ist bekannt, dass Hämoglobinvarianten die Messung von HbA1c stören können. Wir untersuchten den Einfluss von Hb Strasbourg auf die HbA1c-Messung mit zwei verschiedenen, in der Routinediagnostik verwendeten HPLC-Systemen sowie einem turbidimetrischen Immunoassay. Der

Einfluss von Hb Strasbourg auf die HbA1c Messung ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Wir berichten über zwei Brüder (21 und 30 Jahre alt, im Folgenden Patient 1 (P1) und Patient 2 (P2)) bei denen sich in der Hämoglobin-Kapillarelektrophorese (Sebia Capillarys II) eine unbekannte Fraktion (P1 43,6 % bzw. P2 43,9 %) fand, welche im Verlauf als eine heterozygote Hämoglobinvariante, Hb Strasbourg, mittels Sanger-Sequenzierung des HBB-Gens gesichert wurde. Vor Diagnose der Hämoglobinvariante wurde im Rahmen der differentialdiagnostischen Abklärung der Erythrozytose bei P1 eine JAK2-Mutation ausgeschlossen. Beide Patienten waren asymptomatisch. Insbesondere zeigten sie keine Symptome chronischer Hypoxie, hatten keine kardialen oder pulmonalen Vorerkrankungen sowie keine Hepato- und/oder Splenomegalie. Anamnestisch bestand kein Diabetes mellitus. Im Labor zeigte sich die für diese Variante in der Literatur beschriebene normochrome, normozytäre Erythrozytose (Hb P1 19,5 mg/dl bzw. P2 17,8 mg/dl) und ein in der Blutgasanalyse erniedrigter P50-Wert (P1 20,8 mmHg bzw. P2 21,7 mmHg). Die Gelegenheitsplasmaglukose war unauffällig. Haptoglobin war nicht erniedrigt und es fand sich kein Hinweis auf eine Eisenüberladung. Der Erythropoietinspiegel bei P1 war normal. HbA1c wurde aus derselben Probe von P1 und P2 auf zwei HPLC-Systemen (BioRad Variant II: P1 3,2 % bzw. P2 3,3 % NGSP; BioRad D-100: P1 3,53 % bzw. P2 3,42 % NGSP) und mit einem turbidimetrischen Immunoassay (Roche Tinaquant HbA1c: P1 4,87 % bzw. P2 4,80 % NGSP, Cobas c501) gemessen.

Hämoglobinvarianten mit erhöhter Sauerstoffaffinität sollten in differentialdiagnostische Überlegungen bei Erythrozytose insbesondere bei Patienten ohne kardiale und pulmonale Vorerkrankungen eingeschlossen werden, wenn myeloproliferative Neoplasien aus epidemiologischer Sicht unwahrscheinlich sind oder bereits ausgeschlossen wurden. Im Fall von Hb Strasbourg zeigten sich die Messergebnisse des HbA1c bei beiden Patienten niedriger als die Ergebnisse des Immunoassays. Da es vor allem auf HPLC-Systemen zu Interferenzen durch Hb-Varianten kommt, ist anzunehmen, dass der HbA1c-Anteil mit diesen Methoden unterschätzt wird. Anhand der vorliegenden Untersuchung kann über die diagnostische Wertigkeit des HbA1c zur Diagnose und Verlaufskontrolle eines Diabetes mellitus bei Trägern von Hb Strasbourg keine Aussage getroffen werden. Wenn bei Patienten mit Hb-Varianten der Verdacht auf Interferenzen bei der HbA1c-Messung besteht, sollte auf andere diagnostische Methoden wie zum Beispiel den oralen Glukosetoleranz-Test ausgewichen werden, um Fehldiagnosen zu vermeiden bzw. das Ergebnis der HbA1c-Messung zu bestätigen.

0010 Imerslund-Gräsbeck-Syndrom: seltene Ursache einer megaloblastären Anämie

Autor Bargehr Caroline

Institut Universitätskliniken Innsbruck, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Innsbruck

DOI 10.1055/s-0042-1744078

Das Imerslund-Gräsbeck-Syndrom (IGS) ist eine seltene (<6:1.000.000) genetische Erkrankung, die aufgrund einer Vitamin-B12-Malabsorption zu einer megaloblastären Anämie führt. Das IGS kommt durch Mutationen der Gene Cubilin (CUBN) oder Amnionless (AMN) zustande, welche für Proteine kodieren, die den Rezeptor für den VitB12-IF-Komplex im Ileum bilden. Ein Vitamin-B12-Mangel kann bei Kindern eine Entwicklungsverzögerung bis hin zur Entwicklungsregression oder gar bleibende Behinderungen verursachen. Bei unserer Patientin handelt es sich um den ersten in Österreich beschriebenen Fall.

Ein 3,8 Jahre altes Mädchen türkischer Abstammung mit Entwicklungsverzögerung fiel mit schwerer Panzytopenie (Hb 4,3 g/dl) und ausgeprägtem Vitamin-B12-Mangel auf. Bei fehlenden häufigen Ursachen für die Anämie und außerdem bestehender Proteinurie wurde eine genetische Untersuchung auf IGS veranlasst. Eine homozygote Mutation im AMN (c.208-2A>G) bestätigte die Verdachtsdiagnose. Mit monatlicher intramuskulärer Vitamin-B12-Substitution erholte sich die Patientin vollständig.

Das IGS ist eine seltene autosomal-rezessive Erkrankung, die sich mit einer megaloblastären Anämie sowie in über 50 % der Fälle auch mit einer Proteinurie

manifestiert. Da ein Vitamin-B12-Mangel bei Kindern schwerwiegende Komplikationen zur Folge haben kann, stellt das IGS eine wichtige behandelbare Differentialdiagnose der megaloblastären Anämie dar. Eine lebenslange monatliche parenterale Vitamin-B12-Substitution ist notwendig. Interessanterweise handelt es sich bei der vorliegenden Mutation (AMN; c.208-2A>G) unserer Patientin um eine Gründermutation, die zirka 11600 v.Chr. im nördlichen Mesopotamien erstmals aufgetreten sein soll.

0011 EK-Transfusion bei Sichelzellerkrankheit: Fallserie und Daten aus dem GPOH-Register

Autor Tagliaferri Laura

Institut Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie, Immunologie und Pneumologie, Heidelberg

DOI 10.1055/s-0042-1744079

Vorgestellt wird eine Fallserie von drei pädiatrischen Patienten mit Sichelzellerkrankheit, die in den letzten Jahren mit einem chronischen Transfusionsprogramm an der Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg behandelt worden sind. Indikation bei allen war eine Schlaganfallprophylaxe (primär oder sekundär) und Art der Behandlung eine partielle manuelle Austauschtransfusion. Der erste Patient, F. A. (8, aus Togo), zeigte mit fünf Jahren eine Hemiparese bei Infarkt der Arteria cerebri media rechts als Erstmanifestation einer Sichelzellerkrankheit. Ein Austauschtransfusionsprogramm wurde bis zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation im 12/2019 von der HLA-identen Schwester durchgeführt. Bei der zweiten Patientin, M. A. (8, aus Ghana) wurde im 02/2019 die Indikation zum Austauschtransfusionsprogramm aufgrund einer auffälligen transkraniellen Dopplersonographie (TCDS) gestellt. Hierbei zeigte sich eine Abgangsstenose der Arteria cerebri media rechts. Bei fehlenden Geschwistern ist die Fremdspendersuche in die Wege geleitet worden. Der dritte Patient, F. Y. (6, aus Syrien) wurde vom 02/2019 mit einem Austauschtransfusionsprogramm aufgrund einer auffälligen TCDS mit wiederholt erhöhten mittleren Flussgeschwindigkeiten in der Arteria cerebri media rechts und Arteria cerebri anterior rechts behandelt. Eine SZT vom HLA-identischen Geschwister wurde 10/2019 erfolgreich durchgeführt.

Seit 2015 ist das deutsche GPOH-Register Sichelzellerkrankheit geöffnet. Hier werden Daten über Patienten mit Sichelzellerkrankheit auf nationaler Ebenen gesammelt mit dem Ziel, klinische Informationen über in Deutschland behandelte Patienten zentral zu sammeln und letztendlich die Versorgung durch Anpassung der Behandlungsleitlinie auf Grundlage der Ergebnisse der Registerauswertung zu verbessern. Bisher wurden 547 Patienten im Register dokumentiert (Stand 23.02.2020). 168 (30,7 %) erhielten mindestens eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK-Transfusion): 133 (24,3 %) als Akutmaßnahme, 31 (5,7 %) im Rahmen eines chronischen Transfusionsprogramms und 4 (0,5 %) sowohl im Rahmen eines chronischen Transfusionsprogramms, als auch als Akutmaßnahme. Die 133 Patienten, die eine EK-Transfusion als Akutmaßnahme erhielten, zeigten ein Durchschnittsalter von 11,6 Jahre mit einem Median von 9,5 Jahren. Was die Genotypen betrifft, hatten die meisten Patienten in dieser Gruppe (76,7 %) eine homozygote Sichelzellerkrankheit (HbSS), 8,3 % eine HbS/β⁰-Thalassämie, 8,3 % eine HbS/β⁺-Thalassämie, 3 % eine HbSC-Krankheit und 0,7 % eine HbS/HPFH. 89,5 % war in Therapie mit Hydroxyurea. 35 Patienten (6,2 %) dagegen erhielten Bluttransfusionen im Rahmen eines „chronischen Transfusionsprogramms“. Häufigste Indikation dafür war eine Schlaganfallprophylaxe bei 35 % der Patienten (sechs Mal primäre Prophylaxe, sechs Mal sekundäre Prophylaxe), gefolgt von chronischen Schmerzen bei 31 % der Patienten. Andere Indikationen waren z.B. symptomatische Anämie, rezidivierendes Thoraxsyndrom trotz Hydroxyurea oder Undurchführbarkeit der Standardtherapie mit Hydroxyurea. Bei den meisten Patienten in der Gruppe „chronisches Transfusionsprogramm“ wurden eine Erythrozytapherese (40 %) oder eine manuelle Austauschtransfusion (36 %) durchgeführt, bei den restlichen 24 % eine „on top“-Transfusion. Durchschnittsalter in dieser Gruppe war 19,6 Jahre mit einem Median von 18,6 Jahren. Der Großteil der Patienten hatte eine homozygote Sichelzellerkrankheit (94 %) und

nur 3% eine HbS/ β^+ -Thalassämie. 67,7% der chronisch transfundierten Patienten bekam Hydroxyurea. Eine Blutgruppenanalyse zeigte Diskrepanzen zwischen Patienten und Spender, wie auch in der Literatur beschrieben. Transfusionsreaktionen mit der Notwendigkeit einer stationären Aufnahme wurden jedoch nur in 6/547 Patienten beobachtet (1%) und eine Alloimmunisierung in 3,5% der Patienten.

Ein Drittel der Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland braucht mindestens eine EK-Transfusion pro Jahr. Die Schlaganfallprophylaxe bleibt die erste Indikation zum chronischen Transfusionsprogramm bei Patienten mit Sichelzellerkrankung. Bei vielen Patienten wird ein chronisches Transfusionsprogramm aufgrund chronischer Schmerzen durchgeführt, obwohl diese nach den nationalen AWMF-Leitlinien keine Indikation darstellen. Leitliniengerecht werden die meisten Patienten im chronischen Transfusionsprogramm mittels Austauschtransfusion behandelt, während die Einfachtransfusion hauptsächlich bei akuten Komplikationen eine Rolle spielt.

0012 $\epsilon\gamma\delta\beta$ -Thalassämie – Vorstellung von fünf pädiatrischen Patienten aus drei Familien

Autor Möller-Titel Christina

DOI 10.1055/s-0042-1744080

Bei der $\epsilon\gamma\delta\beta$ -Thalassämie handelt es sich um eine sehr seltene Form der Thalassämie, die mit einer fehlerhaften Synthese des γ - und des β -Globins einhergeht. Klinisch fällt eine neonatale Anämie auf, falls die Anämie nicht sogar bereits intrauterin symptomatisch geworden ist. In der Regel sind prä- oder postnatale Erythrozyten-Transfusionen notwendig. Jenseits der Neonatalperiode - mit der zunehmenden Umstellung der Hämoglobinsynthese von HbF auf HbA - äußert sich die $\epsilon\gamma\delta\beta$ -Thalassämie nur noch wie eine β -Thalassaemia minor, zumeist mit einer persistierenden Mikrozytose. Die Diagnose wird über eine DNA-Analyse gestellt. Molekulargenetisch existiert eine heterogene Gruppe an Deletionsmustern des β -Globin-Komplexes. Der Vortrag beschreibt die Anamnese, Diagnostik und Therapie der jeweiligen Patienten inklusive der interfamiliären Ähnlichkeiten und Unterschiede. Um eine bestmögliche Betreuung prä- und postpartal zu gewährleisten, ist es wichtig, im Rahmen der Diagnostik einer neonatalen bzw. präpartalen Anämie an diese seltene Form der Thalassämie zu denken.

0013 Evans syndrome and phenotypic heterogeneity of SASH3 germline loss-of-function mutations beyond X-linked immunodeficiency

Author Berner Jakob

Institute St. Anna Children's Hospital, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna

DOI 10.1055/s-0042-1744081

The term "Evans syndrome (ES)" denotes a heterogeneous group of hematologic conditions, characterized and defined by two or more autoimmune cytopenias, with mostly unknown pathogenic mechanisms. Increasing attention has been drawn to the underlying immunopathology, expanding the clinical phenotype beyond autoimmune hemolytic anemia (AIHA), immune thrombocytopenia (ITP), and autoimmune neutropenia (AIN). It is recognized increasingly that ES may actually represent the initial or predominant disease characteristic in pediatric patients with defined inborn errors of immunity (IEIs). The identification and molecular characterization of IEIs has tremendously broadened our knowledge and understanding of biological processes far beyond rare diseases. Whereas the pathogenesis of ES most likely includes a vast spectrum of different pathogenic processes, the identification and characterisation of monogenic defects presenting with ES may help to enhance our understanding and even pinpoint a common pathogenic mechanism in this heterogenous disease entity.

Advances in NGS technologies have helped to identify a variety of monogenic defects causative for IEIs, which may present with with ES phenotype(s), inclu-

ding pathogenic variants in CTLA4, STAT3, TNFRSF6, PIK3CD, and KRAS. Loss-of-function mutations in Sterile alpha motif (SAM) and Src homology-3 (SH3) domain-containing 3 (SASH3) have recently been reported as a novel IEI entity in four patients with X-linked combined immunodeficiency with immune dysregulation including immune cytopenias compatible with ES. SASH3 is an X-chromosomal encoded adaptor protein that is exclusively expressed in lymphocytes. Although knowledge of the exact molecular function of this protein is scarce, it has been shown to be phosphorylated at Ser27 following B- and T-cell receptor signalling. In line with this, mice and humans lacking the expression of SASH3 show defects in proximal and distal T-cell receptor signalling.

We performed whole exome sequencing in a now 16 years-old patient with ES and discovered a germline nonsense mutation in SASH3 (c.862C>T;p.Arg288Ter). This maternally inherited mutation was also identified in the hitherto clinically inconspicuous younger brother. The identified mutation is identical to the one reported in two males (now aged 27 and 50 years) in the discovery of SASH3 deficiency as a novel type of IEI with immune dysregulation. Our index patient presented with severe ES and recurrent infections at the age of 8 years. Immune phenotyping of his peripheral mononuclear cells (PBMCs) showed transient CD4+ T- and B-cell lymphopenia and reduced T-cell proliferation upon PHA and SEB stimulation. Furthermore, the patient had hypogammaglobulinemia, and the 'transitory CD21 low B-cells' were significantly increased, reflecting impaired lymphocyte maturation possibly causing the autoreactive phenotype of the disease. Interestingly, the patient developed large haemorrhagic splenic cysts during ITP associated bleeding diathesis, and thus underwent splenectomy, which led to a complete remission of ES. Divergently, the now 8-year-old brother who is also carrying the same variant has no clinically apparent phenotype until now. Notably, disease onset - that is autoimmune cytopenias and infections - occurred earlier (i.e., between age 2 and 5 years) in the previously reported patients compared to our patients. Recently, the patient suffered from SARS-CoV2 infection with relatively profound clinical course considering the young age of the patient.

In summary, we present the 5th and 6th patient with hemizygous variants in SASH3. Thus, this study expands the clinical phenotype and suggests marked phenotypic heterogeneity even in siblings bearing the same mutation. Future studies will need to address comprehensively the phenotypic spectrum of the disease and genetic and non-genetic modifiers of clinical phenotypes and severity.

0014 Stigmatisierende Schädelkalottenveränderungen bei β -Thalassaemia intermedia als KMT-Indikation?

Autor Partheil Anna

Institut Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

DOI 10.1055/s-0042-1744082

Die Bezeichnung β -Thalassaemia intermedia umfasst ein breites Spektrum an Thalassämiesyndromen unterschiedlicher Art. Während das Management für die β -Thalassaemia major klar definiert ist, ist das Therapiekonzept für die intermediären Formen weniger eindeutig. Ich möchte drei Geschwister mit homozygoter β^0 -Thalassämie und hereditärer Hämoglobin-F-Persistenz vorstellen. Eins der Kinder ist bereits stammzelltransplantiert. Die anderen beiden zeigen derzeit keine Symptome, haben aber eine deutlich gesteigerte Erythropoese, die in Zukunft zu Komplikationen führen wird. Daher möchte ich diskutieren, inwieweit ein chronisches Transfusionsprogramm und auch eine KMT in Betracht gezogen werden sollte.

Das jetzt 13-jährige Mädchen zeigte im Alter von 6 Jahren einen deutlichen Perzentilenknick, zunehmende Anämie (Hb ca. 8 g/dl) und thalassämietypische Veränderungen der Gesichtszüge und wurde in ein chronisches Transfusionsprogramm eingeschlossen. Sie entwickelte nach der 2. Transfusion eine schwere Hyperhämolyse, die anfangs nur schwer beherrschbar war. Im Alter von 12 Jahren wurde sie von einem 10/10 HLA-identen Familienspender stammzelltransplantiert und ist seitdem transfusionsfrei.

Die beiden Brüder (10 und 17 Jahre) wachsen perzentilenparallel und haben stabile Hämoglobinwerte von 11-12 g/dl. Sie sind gut belastbar und fühlen sich durch ihre Erkrankung nicht beeinträchtigt. In den letzten Jahren ist es jedoch zu einem zunehmenden Wachstum des Kopfumfanges gekommen, der Kopfumfang liegt für beide Jungen weit über der 97. Perzentile. Radiologisch besteht ein Bürstenschädel. Außerdem entwickeln beide eine zunehmende Splenomegalie, bei dem 17-jährigen besteht eine resorptionsbedingte Eisenüberladung, er benötigt seit dem 13. Lebensjahr eine Chelattherapie.

Für den 10-jährigen Jungen gibt es einen 10/10 HLA-identen potentiellen Familienspender. Wir stehen nun vor der schwierigen Entscheidung, den relativ beschwerdefreien Patienten mit gutem Hb-Wert (11 g/dl) weiterhin zu beobachten versus ein chronisches Transfusionsprogramm zu beginnen und den Jungen dann im Verlauf möglicherweise zu transplantieren.

Eine allogene Stammzelltransplantation stellt eine drastische Maßnahme dar und hat multiple Risiken. Zum jetzigen Zeitpunkt wären die Risiken jedoch vielleicht noch akzeptabel, in höherem Lebensalter irgendwann nicht mehr. Unbehandelt ist zu befürchten, dass die Jungen langfristig multiple weitere Folgekomplikationen der gesteigerten Erythropoese und chronischen Hämolyse, wie progrediente Hepatosplenomegalie, extramedulläre Hämatopoeseherde, thromboembolische Ereignisse und pulmonale Hypertonie entwickeln werden.

Ich möchte diesen Fall gern vorstellen, um bei HÄMATOLOGIE HEUTE mit den Experten zu diskutieren, welches Vorgehen für diese beiden Jungen richtig ist. Ich hoffe auf Rückmeldung aus anderen Zentren, wie dort das Management solcher Thalassaemia intermedia Patienten aussieht. Außerdem interessiert mich sehr, wie internistische Hämatologen, die ähnliche Patienten im Erwachsenenalter betreuen, die Situation einschätzen. Auch über neue, aktuell in der Entwicklung befindliche Medikamente könnte man anhand dieses Falles diskutieren.

0015 Polycythaemia vera

Autor Döhner Konstanze

Institut Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin III, Ulm

DOI 10.1055/s-0042-1744083

Zu den klassischen, chronischen *BCR-ABL1*-negativen myeloproliferativen Neoplasien zählen die drei großen Entitäten Polycythaemia vera (PV), essentielle Thrombozythämie (ET) und die primäre Myelofibrose (PMF). Bei der PV steht die deregulierte Proliferation der Erythropoese im Vordergrund. Pathogenetische Grundlage für die gesteigerte Erythropoese ist eine aktivierende Mutation im *Janus-Kinase 2* Gen (*JAK2*), die in über 98 % der PV-Patienten vorliegt und zu einer Liganden-unabhängigen Aktivierung des Erythropoietin-Rezeptors führt. Die *JAK2*-Mutation gilt als Auslöser (*driver mutation*) für die unkontrolliert Proliferation von Blutvorläuferzellen. Neuere Studien zeigen, dass eine hohe Mutationslast von *JAK2* V617F-Allelen sowie eine ansteigende Anzahl von zusätzlichen „non-driver“-Mutationen mit einem ungünstigeren klinischen Verlauf der PV einhergehen.

Die PV ist eigentlich eine Erkrankung des höheren Lebensalters mit einer Inzidenz von 0,4-2,8/100.000 Einwohner pro Jahr; der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr. Mit dem molekularen Nachweis der *JAK2*-Mutation wird die Diagnose der PV heute nicht nur häufiger, sondern auch früher gestellt. So sind ca. 20 % der PV-Patienten jünger als 40 Jahre. Vaskuläre Komplikationen, insbesondere Thrombosen, sind nicht selten (~ 30 %) der Ausgangspunkt für die Diagnosestellung der PV, wobei arterielle Komplikationen häufiger sind als venöse (2-3:1). Für die Diagnose der PV werden die Kriterien der WHO herangezogen, die im Jahr 2016 überarbeitet wurden.

Die Therapieindikation richtet sich nach dem Risikoprofil der Patienten, das sich wiederum am Thromboserisiko orientiert. Patienten < 60 Jahre ohne Thromboembolie in der Vorgeschichte haben ein geringes Risiko im Vergleich zu Patienten, die älter als 60 Jahre sind oder bereits ein thromboembolisches Ereignis hatten. Aktuell diskutiert wird der Stellenwert einer intermediären

Risikogruppe bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren oder einer Leukozytose.

Die primären Therapieziele in der Behandlung der PV umfassen die Vermeidung von thromboembolischen Komplikationen und Blutungsereignissen, sowie die Symptomreduktion. Die aktuellen therapeutischen Möglichkeiten reichen von einer „wait and watch“-Strategie über eine symptomorientierte Therapie bis hin zu zytoreduktiven oder zielgerichteten, krankheits-modifizierenden Therapien.

Im Beitrag werden die aktuellen Aspekte zur Pathogenese, Diagnose, Prognose und Therapie der PV diskutiert, sowie wichtige klinische Charakteristika der Erkrankung aufgezeigt.

0016 Die essentielle Thrombozythämie

Autor Griesshammer Martin

Institut Johannes Wesling Klinikum Minden, Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin, Minden

DOI 10.1055/s-0042-1744084

Die essentielle Thrombozythämie (ET) betrifft vorwiegend die megakaryozytäre Zellreihe. Leitbefund ist die konstante und langsam progrediente Erhöhung der Thrombozytenzahl. Wegen der heutzutage oft routinemäßigen Bestimmung von Blutbildern wird die ET häufiger und auch bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Die aktivierende Punktmutation V617F im Gen der Tyrosinkinase *JAK2* (*JAK2*-V617F-Mutation) ist bei 60 % der ET-Fälle vorhanden, ca. 25 % haben Mutationen im *Calreticulin*-Gen (*CALR*) und 5 % weisen eine aktivierende Mutation des *MPL*-Gens auf. Somit verbleiben nur ca. 10 % triple-negative ETs, deren Prognose in der Regel besonders günstig ist. Patienten mit ET haben häufig Mikrozirkulationsstörungen, schwere Komplikationen sind Thrombosen im venösen und häufiger im arteriellen System. Paradoxerweise können bei der ET, insbesondere bei sehr hohen Thrombozytenzahlen (> 1000 G/l), auch hämorrhagische Komplikationen auftreten. Die Diagnosesicherung der ET erfolgt nach den modifizierten WHO-Kriterien. Anhand der Faktoren Alter, ET-bedingte Komplikationen und der Thrombozytenzahlen werden die drei Risikogruppen Hoch-, Intermediär- und Niedrigrisiko unterschieden. Zunehmend werden auch das Vorliegen einer Leukozytose und/oder einer *JAK2*-V617F-Mutation als zusätzliche Risikofaktoren bei der ET diskutiert. Nur die Hochrisiko-ET wird obligat mit zytoreduktiven Medikamenten behandelt. Hier stehen Hydroxyurea und Anagrelide zur Verfügung. Bei Vorliegen eines intermediären Risikos sollte die Therapie auf den Patienten individuell zugeschnitten werden. Bei Niedrigrisikopatienten wird in der Regel nur niedrig dosierte Acetylsalicylsäure oder gar keine medikamentöse Behandlung gegeben. Quoad vitam ist die Prognose der ET in der Regel sehr gut, so dass die Therapie nicht toxischer als der Verlauf der ET selbst sein sollte.

0017 Chronische myeloproliferative Neoplasien (cMPN) im Kindesalter

Autor Cario Holger

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

DOI 10.1055/s-0042-1744085

Ph-negative cMPN betreffen ganz überwiegend ältere erwachsene Patienten mit einem medianen Manifestationsalter von ca. 60 Jahre. Auch wenn seit Einführung der molekularen Diagnostik auch bei jüngeren Patienten in zunehmender Frequenz eine cMPN diagnostiziert wird, liegt der Anteil derer mit einem Alter < 20 Jahre sicher unter einem Prozent. Systematische Daten zur klinischen Präsentation sowie molekularen Charakteristika gibt es – wenn auch hier aufgrund der geringen Zahl der Patienten nur in eingeschränktem Maße – für die Polycythaemia vera (PV) und für die essentielle Thrombozythämie (ET). Die Validität der Daten hängt dabei stark von der Zuverlässigkeit der auf klinischen Kriterien basierenden Diagnosestellung ab. So werden je nach Studie bei der PV bei 30–90 % der Patienten typische Mutationen im *JAK2*-Gen sowie, wenn

untersucht, endogen und Epo-unabhängig wachsende erythroide Kolonien detektiert. Bei der ET scheint der Anteil sogenannter triple-negativer Patienten, d.h. ohne Nachweis einer Mutation in *JAK2*, *MPL* oder *CALR* höher zu liegen als bei den erwachsenen Patienten.

Aufgrund der Seltenheit der erworbenen MPN bei pädiatrischen Patienten spielt bei ihnen die frühzeitige differenzialdiagnostische Erwägung angeborener Erythrozytosen und Thrombozytosen (= MPN-related disorders) eine noch wichtigere Rolle als bei erwachsenen Patienten, insbesondere dann, wenn aus klinischen Erwägungen über mögliche Therapieoptionen nachgedacht wird.

Die klinische Präsentation von Kindern und Jugendlichen mit PV reicht von der Zufallsdiagnose PV bis hin zu schweren thromboembolischen (TE) Komplikationen, unter denen das Budd-Chiari-Syndrom mit seiner Komplexität sowie seiner scheinbar besonderen Häufigkeit bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten hervorsticht. Insgesamt erscheint das Risiko für TE-Komplikationen dem bei erwachsenen PV-Patienten vergleichbar. Im Gegensatz dazu scheint die Rate an TE-Komplikationen bei Kindern und Jugendlichen mit erworbener ET niedriger als bei ET im Erwachsenenalter, aber auch als bei bestimmten Typen angeborener Thrombozytosen.

Weder für die PV, noch für die ET gibt es systematische Studien zur Therapie von Kindern und Jugendlichen mit diesen Erkrankungen. Bei beiden Entitäten wird für Patienten ohne Komplikationen überwiegend zu einem sehr zurückhaltenden therapeutischen Vorgehen geraten (bzw. PV Phlebotomie-Therapie analog zu erwachsenen Patienten). Wenn indiziert, wird zur Zytoreduktion hauptsächlich peg-IFN-alpha eingesetzt. Insbesondere bei komplizierten Verläufen wird in der Regel die Option einer HLA-identischen Stammzelltransplantation vom verwandten Spender geprüft.

0018 Thrombosen: Ätiologie, Pathogenese, angeborene Thrombophilie

Autor Olivieri Martin

Institut LMU München, Dr. von Haunersches Kinderspital, Abt. für Pädiatrische Hämostaseologie, München

DOI 10.1055/s-0042-1744086

Thrombosen treten im Kindesalter deutlich seltener als bei Erwachsenen auf. Die jährliche Inzidenz wird für venöse Thromboembolien (VTE) auf (mindestens) 0,07-0,14/10.000 Kinder bzw. von 5,3/10.000 stationären Einweisungen von Kindern und 24/10.000 stationären Aufnahmen Neugeborener geschätzt und zeigt einen Gipfel im Neugeborenenalter sowie ab der Pubertät. Die Letalität liegt bei 2,2%, Rezidive treten bei 3% der Neugeborenen und bei 21% der Kinder auf.

Die Ursachen für Thrombosen bei Kindern sind in der Regel multifaktoriell. Angeborene Risikofaktoren wie Antithrombin (AT)-, Protein C-, Protein S-Mangel bzw. die Faktor V-Leiden Mutation (G1692A) und Prothrombin Mutation (G20210A) werden auch bei Kindern mit der Entstehung von Thrombosen in Verbindung gebracht. So kann bei 60% ein, bei 20% mehrere thrombogene Risikofaktoren und bei 20% kein hereditärer Risikofaktor nachgewiesen werden. Eine Kombination von zwei und mehr hereditären Störungen erhöht das Risiko für Erst- und Zweitthrombosen. Homozygote Antithrombin- und Protein C/S-Mängel sind selten und manifestieren sich in der Regel bereits in der Perinatalzeit mit multiplen Thrombosen. Verschiedene angeborene Störungen im Fettstoffwechsel (wie bei Erwachsenen Hypercholesterinämie, erhöhtes Lipoprotein(a)) oder andere Stoffwechselerkrankungen wie z.B. das CDG-Syndrom, „Congenital Disorders of Glycosylation“- Syndrom werden für das Entstehen einer Thrombose verantwortlich gemacht.

Zu den häufigsten erworbenen Risikofaktoren gehören zentrale venöse und arterielle Katheter. Gerade bei Neugeborenen können exogene Risikofaktoren die alleinige Ursache für Thromboembolien darstellen, z.B. ZVK (14%), Herzkatheter-Untersuchungen (0,5 - 3,4%). Thrombosebegünstigend sind Situationen wie peripartale Asphyxie, Fetopathia diabetica, Exsikkose, Sepsis oder zyanotische Herzvitien. Kinder und Jugendliche mit einer thrombotischen Komplikation leiden meist zusätzlich an einer schwerwiegenden Erkrankung

wie nephrotisches Syndrom (Verlust an AT und Protein C), Herzvitien und -rhythmusstörungen, maligne Erkrankungen, Hepatopathien, schwere Infektionen, Autoimmunerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Polytraumata, große Operationen. Auch medikamentenbedingte Thromboembolien treten im Kindesalter auf. Von Bedeutung sind hier die Chemotherapie bei malignen Erkrankungen (z. B. Asparaginase), Cortison, oder die Kontrazeption oder Hormontherapie bei Jugendlichen.

0019 Thrombosen: Therapie und Prophylaxe bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten

Autor Eberl Wolfgang

Institut Klinikum Braunschweig, Gerinnungsambulanz und Gerinnungslabor, Braunschweig

DOI 10.1055/s-0042-1744087

Venenthrombosen und Lungenarterienembolien sind sehr häufige Ereignisse, die eine stationäre oder ambulante Behandlung erforderlich machen. Dies betrifft Erwachsene, beginnend mit dem Pubertätsalter bis in das hohe Alter mit steigender Inzidenz. Im Kindes- und Jugendalter sind Venenthrombosen bei sonst gesunden Patientinnen sehr selten, können jedoch als Epiphänomen anderer schwerer Erkrankungen durchaus auch bei Kindern auftreten.

Durch die Zulassung moderner Antikoagulantien, hier direkte Anti Xa-Inhibitoren und IIa-Inhibitoren hat sich die Möglichkeit zur Antikoagulation jenseits von Heparinen und Vitamin K-Antagonisten in den letzten zehn Jahren sehr deutlich verändert. Venenthrombosen und auch Lungenarterienembolien mit niedrigem Risiko werden fast immer ambulant behandelt, die Nutzung direkter oraler Antikoagulantien erlaubt eine sichere Antikoagulation von der ersten Dosis an. Thrombosen als multifaktorielles Geschehen bedürfen für den Patienten individuell einer genauen Analyse expositioneller und dispositioneller Risikofaktoren um die optimale Dauer und auch Intensität der Antikoagulation auf den Patientinnen genau zuzuschneiden. Auch die Prophylaxe von Thrombosen in den unterschiedlichen Indikationsstellungen hat sich in den letzten Jahren von einer relativ schematischen Vorgehensweise hinzu einer risikoadaptierten individuellen Dosierung und Behandlungsdauer verändert, auch um der zunehmend in ambulantem Setting zu planenden perioperativen Situation gerecht zu werden.

Der Vortrag stellt die verschiedenen heute möglichen Konzepte zur prophylaktischer und therapeutischer Antikoagulation dar.

0020 Kardiomyopathie bei sekundärer Hämochromatose

Autor Lobitz Stephan

Institut Gemeinschaftsklinikum Mittelrhein, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Koblenz

DOI 10.1055/s-0042-1744088

Der menschliche Organismus kennt physiologischerweise keinen Eisenüberschuss. Im Gegenteil ist er normalerweise eher mit Aufgabe konfrontiert, das wenige Nahrungsessen und das aus absterbenden Erythrozyten freiwerdende Eisen möglichst effektiv zu nutzen, um den enormen Eisenbedarf der Erythropoese zu decken. Der menschliche Körper verfügt daher über keinen aktiven Eisenausschleusungsapparat.

Wird dem Körper nun durch Transfusionen Eisen von außen zugeführt, so werden die Eisenspeicher- und -transportsysteme schnell überfordert und es treten ungebundene/freie toxische Eisenverbindungen auf. Freies Eisen fließt über Kalzium-Kanäle in die Kardiomyozyten und schädigt diese, sobald deren intrazelluläre Mechanismen zum Umgang mit oxidativem Stress überfordert sind. Neben der direkten Schädigung der Herzmuskelzellen tragen aber auch noch andere Mechanismen zur Kardiomyopathie bei Patienten mit chronischen Anämien und dauerhaftem oder intermittierendem Transfusionsbedarf bei: die chronische Anämie führt zum Beispiel über ein erhöhtes Herz-Zeit-Volumen zu einer dauerhaften Überforderung des Herzens. Auch ischämische Schädigung

gen fördern die Entwicklung einer Kardiomyopathie. Bei Erkrankungen mit chronischer Hämolyse kommt es zudem zur Vaskulopathie. Diese trägt sowohl zur Ischämie bei, als auch zur Überforderung des Herzens durch erhöhten Widerstand im Kreislauf. Spezifisch für die Sichelzellerkrankung sind vasookklusive Schädigungen der Herzmuskulatur.

Die Kardiomyopathie bei Patienten mit angeborenen Anämien und gelegentlichem oder dauerhaften Transfusionsbedarf ist also multifaktoriell und daher auch in der Behandlung komplex. Entscheidend ist eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion durch Echokardiografie und EKG. Mittels MRT kann die Eisenbelastung des Herzens eingeschätzt und die Chelattherapie gesteuert werden. Dennoch ist die Kardiomyopathie bei vielen schweren Bluterkrankungen lebenslimitierend.

0021 Malaria – Pathogenese, Klinik und Therapie

Autor Meissner Peter E.

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

DOI 10.1055/s-0042-1744089

Durch eine Kombination verschiedener Kontrollstrategien (akute und präventive medikamentöse Therapie, Bettnetze, Insektizide (z.B. Permethrin), ...) gelang in den letzten 15 Jahren eine Halbierung der globalen Mortalität durch Malaria auf 440000/Jahr. Dennoch erkranken weiterhin, besonders in Afrika und Asien, jedes Jahr > 200 Millionen Menschen an Malaria (vor allem durch *Plasmodium falciparum*). Besonders vulnerabel sind Säuglinge und Kleinkinder auf Grund fehlender Semiimmunität, aber auch Schwangere und Reisende ohne medikamentöse Prophylaxe wie z.B. Atovaquon-Proguanil oder Doxycyclin. Klinische Symptome der Malaria durch *P. falciparum* können unspezifisch wie bei Grippe oder Gastroenteritis sein, sich aber innerhalb von 1-2 Tagen rasch in ein sepsisartiges Krankheitsbild mit Bi- und Trizytopenie und Gerinnungsstörungen entwickeln. Im Säuglings- und Kleinkindalter dominiert neben Fieber die schwere Anämie durch Hämolyse, später zerebrale Komplikationen durch Sequestration von Parasiten in Mikrokapillaren, bei Erwachsenen auch renale Komplikationen. Besonders bei Reiserückkehrern und Besuchern von Angehörigen in Endemiegebieten ist es wichtig an Malaria zu denken, diese ggf. mit Schnelltests und/oder mikroskopisch rasch zu bestätigen und umgehend eine Artemisinin-Kombinationstherapie, soweit möglich oral, bei schwerer Malaria anfangs intravenös, gefolgt von Primaquin, zu initiieren. Während es in Südostasien erste Resistenzen auch gegen Artemisinine gibt, wird es in Zukunft entscheidend sein mit welchen neuen und alten Partnermedikamenten die Artemisinine geschützt werden können. Um Malaria weiter zurück zu drängen, werden neue Substanzen benötigt, die auch in G6PD-defizienten Populationen gut vertragen werden und die ausreichend Gametozyten abtöten und damit deren Verbreitung durch die Anopheles-Mücke verhindern. Zunehmende Kenntnisse über die komplexe Immunität der Malaria-Infektion haben zu einigen neuen Vaccinen (z.B. RTS'S) geführt. Trotz gewisser Wirksamkeit ist die Langzeitwirkung der meisten Impfstoffkandidaten noch unzureichend.

0022 Viszerale Leishmaniose – Pathogenese, Klinik und Therapie

Autor Hagemann Benjamin

Institut Universitätsklinikum Ulm, Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Ulm

DOI 10.1055/s-0042-1744090

Die Leishmaniasis ist in über neunzig Ländern endemisch und wird durch Flagellaten der Gattung *Leishmania* (*L.*) verursacht. Sie bedroht etwa 350 Millionen Menschen weltweit, wobei man von einer Million Neuinfektionen jährlich ausgeht. Fünfzig- bis Neunzigtausend davon entfallen auf die schwerste Verlaufsform, die viszerale Leishmaniasis („Kala Azar“, VL). 90 % der VL werden in Brasilien, Indien, Äthiopien, Kenia, Somalia und dem Sudan gemeldet. Sie wird insbesondere durch Vertreter des *L. donovani*-Komplexes hervorgerufen: *L. infantum* innerhalb, *L. donovani* außerhalb Europas. Die Transmission der Leishmanien

erfolgt meist aus zoonotischen Reservoiren durch Phlebotomen oder direkten Tierkontakt. Autochthone Transmissionen innerhalb Europas betreffen überwiegend die Mittelmeeranrainer, wobei 75 % der VL in Italien, Spanien, Albanien und Georgien auftreten.

Die Inkubationszeit der VL liegt zwischen zehn Tagen und zwei Jahren (im Mittel drei Monate). Die Symptomatik ist variabel und reicht von asymptomatischen bis hin zu fulminanten Verläufen, insbesondere bei Ko-Infektion mit HIV. Nach Aufenthalt in einem Endemiegebiet sollten prolongiertes Fieber, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie und Hypergammaglobulinämie an eine VL denken lassen. Sowohl im akuten, als auch im chronischen Stadium gelten weitere Infektionserkrankungen wie Malaria, Typhus, Histoplasmose, oder Mononukleose genauso wie Lymphome und Leukämien als wichtige Differenzialdiagnosen.

Bei VL gilt der mikroskopische Parasitennachweis als Methode der Wahl, wobei dieser im Gegensatz zum Nukleinsäurenachweis keine Artdifferenzierung erlaubt. Die höchste Sensitivität besitzen dabei Milzbiopsien, deren Entnahme allerdings mit signifikanten Komplikationsrisiken verbunden ist. Daher sollte primär Knochenmarkspirat zur Diagnosesicherung gewonnen werden. Peripheres Blut ist für molekularbiologische Verfahren, nicht jedoch zum mikroskopischen Parasitennachweis geeignet. Der serologische Antikörpernachweis kann ergänzend sinnvoll sein, besitzt aber Sensitivitäts- und Spezifitätseinschränkungen.

Amphotericin B gilt als Mittel der Wahl zur Therapie einer VL. Zweite Wahl ist Miltefosin, für das allerdings in Risikopopulationen hohe Therapieversager-Raten beschrieben sind. Pentavalente Antimonpräparate sind aufgrund ihrer Toxizität und zunehmender Resistenzen nachrangig. Nach erfolgreicher Behandlung sollten Patienten für zwei Jahre angebunden werden.

0023 Infektionen mit Zytopenie – Fallvorstellungen

Autor Stursberg Jana

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

DOI 10.1055/s-0042-1744091

Viruserkrankungen können Auslöser unterschiedlicher Formen der Zytopenie im Kindes- und Jugendalter sein, wobei die zugrundeliegenden Pathomechanismen noch nicht ausreichend geklärt sind. Häufig nachgewiesene Erreger sind dabei unter anderem Zytomegalievirus (CMV), Humanes Herpesvirus 6 (HHV6), Ebstein-Barr-Virus und Parvovirus. Wir berichten im Folgenden über drei pädiatrische Patienten mit Virus-assoziiertem Zytopenie:

Ein sechs Wochen alter Säugling wurde bei schwerer Thrombopenie und milder Anämie unter dem Verdacht auf eine akute Leukämie eingewiesen, in Knochenmark und peripherem Blut wurde letztlich CMV als Auslöser der Thrombopenie nachgewiesen. Nach der Einleitung einer Therapie mit oralem Valganciclovir war die – zuvor gegenüber Immunglobulin- und Thrombozytentransfusionen refraktäre – Thrombopenie rasch regredient.

Im zweiten Fall handelt es sich um ein zweijähriges Mädchen mit einem komplexen Krankheitsbild, welches bei Therapie-resistentem Fieber und Lymphadenopathie an ein inkomplettes Kawasaki-Syndrom erinnerte, aber auch Charakteristika eines Makrophagen-Aktivierungssyndrom und eine schwere Agranulozytose aufwies. Im Verlauf konnten wir schließlich eine HHV-6-Infektion als wahrscheinlichsten Auslöser der Symptomatik identifizieren. Unter supportiver Therapie normalisierte sich das Blutbild gänzlich.

Im dritten Fallbeispiel berichten wir über eine zehn Monate alte Patientin, welche mit Trizytopenie an unsere Klinik überwiesen wurde. Im Knochenmark wurde auch bei ihr HHV6-DNA isoliert, so dass wir – bei im Verlauf nahezu normalisiertem Blutbild – von einer Virus-induzierten Zytopenie ausgingen. Sechs Wochen später nahmen wir das Mädchen erneut mit Anämie auf. Nun zeigten sich im Knochenmark 82 % Blasten, so dass wir schließlich die Diagnose einer akuten lymphatischen Leukämie stellten. Eine maligne hämatologische Erkrankung darf als Differentialdiagnose der Zytopenie nie aus dem Blickwinkel geraten.