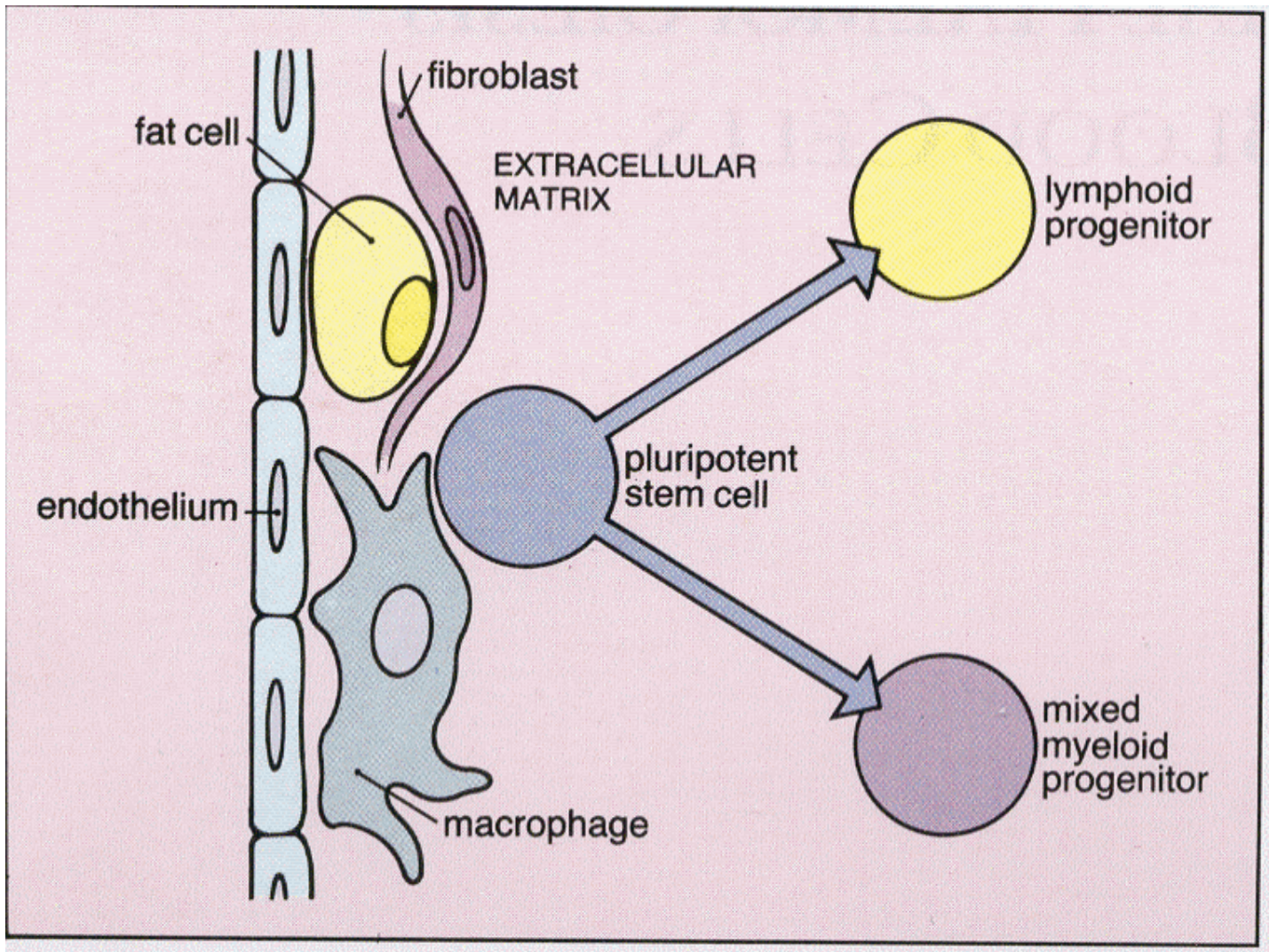
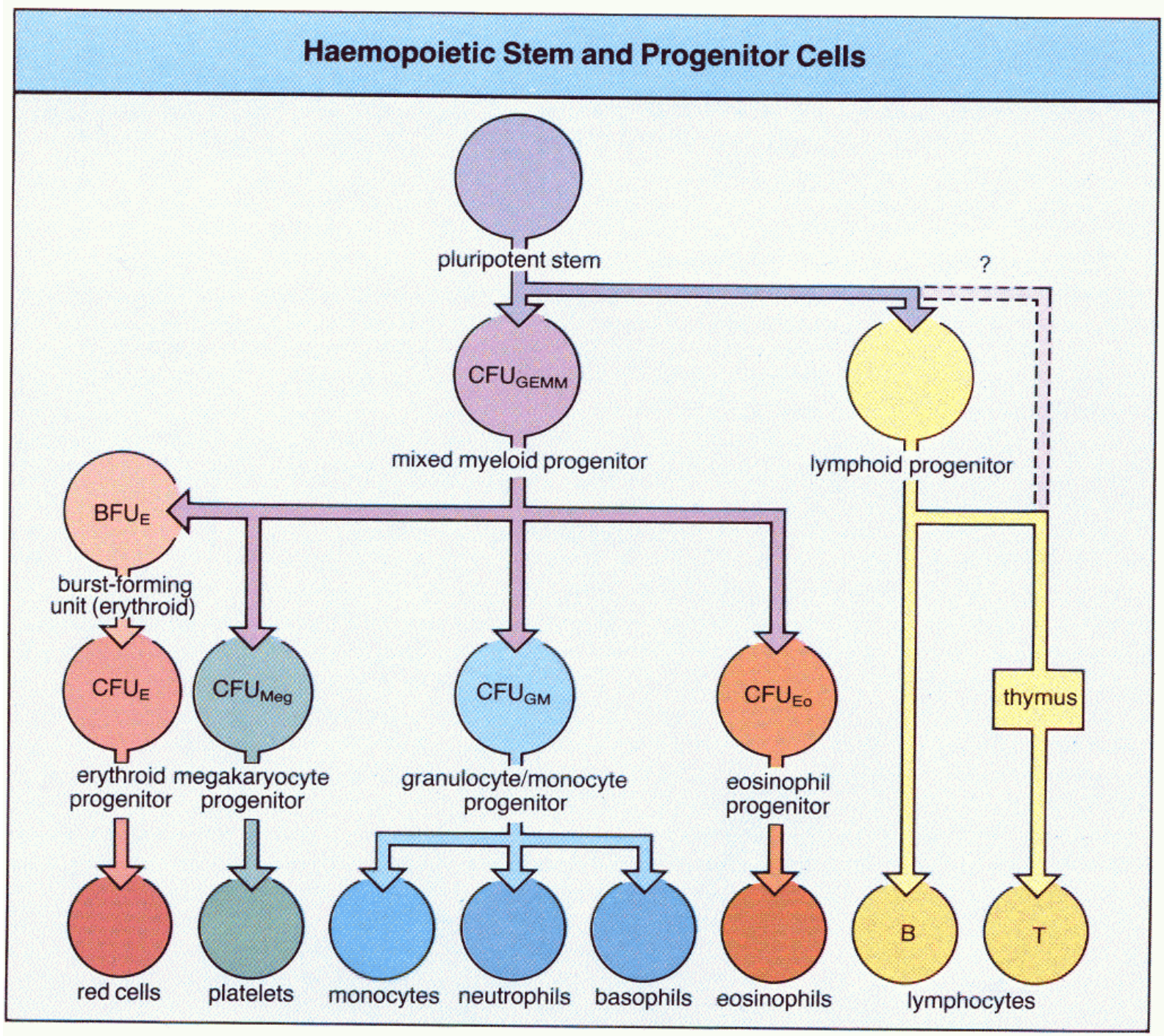
Hämatologie

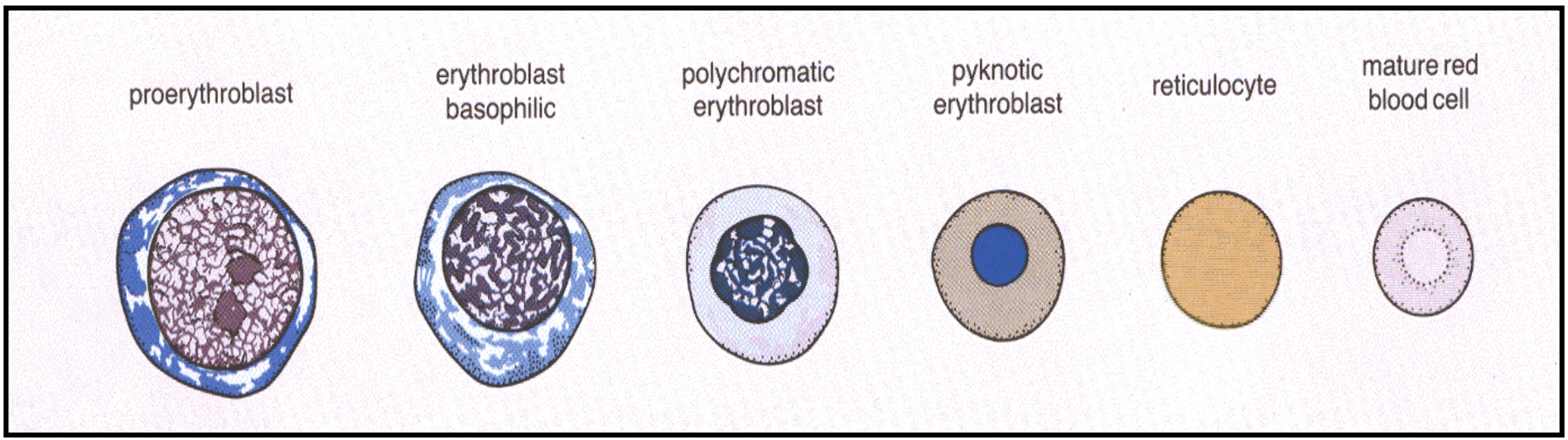
Blutkrankheiten

Wachstum und Differenzierung von Stammzellen durch Stromazellen

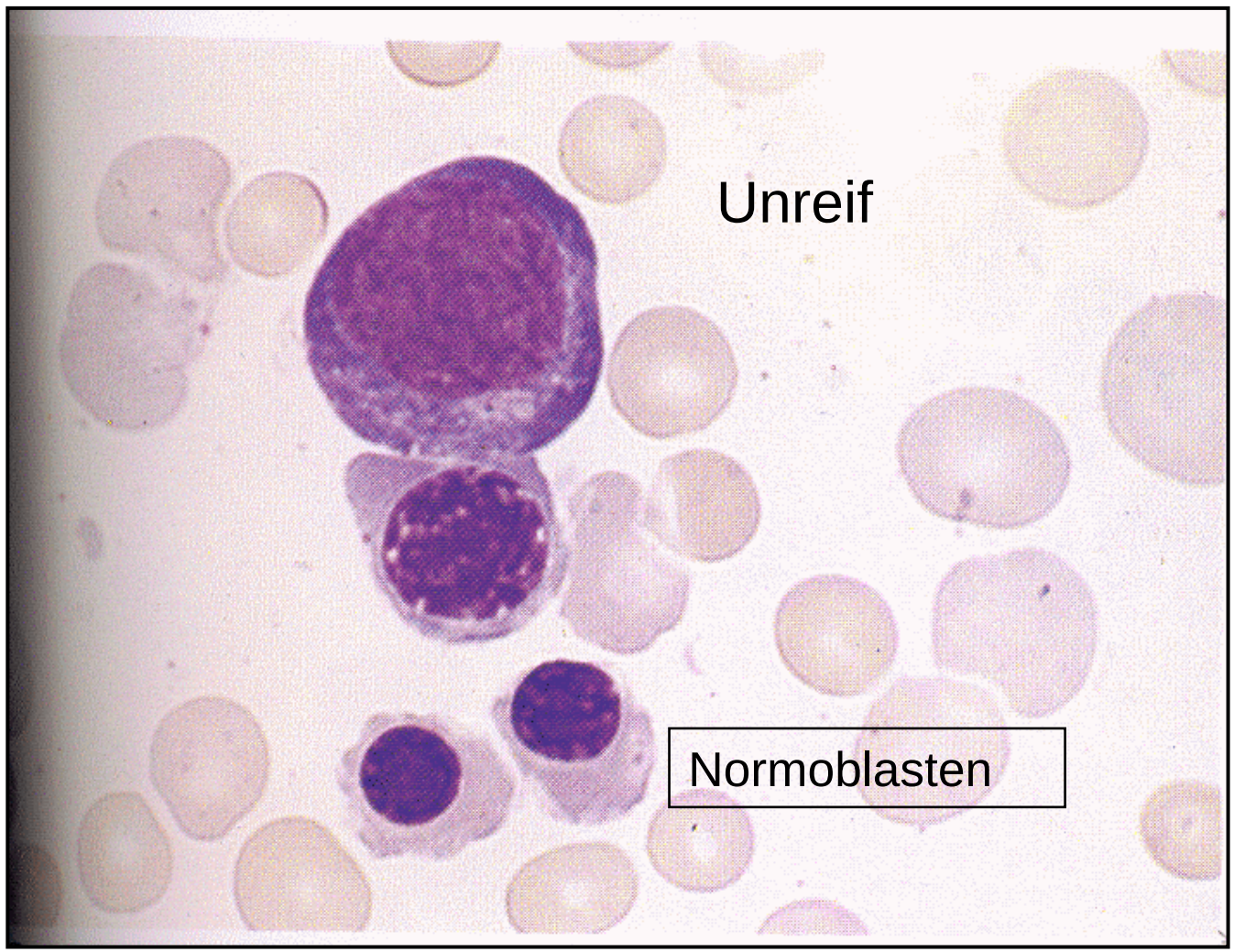



Haemopoietic Stem and Progenitor Cells
pluripotent stem
?
CFU$_{GEMM}$
mixed myeloid progenitor
lymphoid progenitor
BFU$_E$
burst-forming unit (erythroid)
CFU$_E$
CFU$_{Meg}$
CFU$_{GM}$
CFU$_{Eo}$
thymus
erythroid progenitor
megakaryocyte progenitor
granulocyte/monocyte progenitor
eosinophil progenitor
red cells
platelets
monocytes
neutrophils
basophils
eosinophils
B
T
lymphocytes

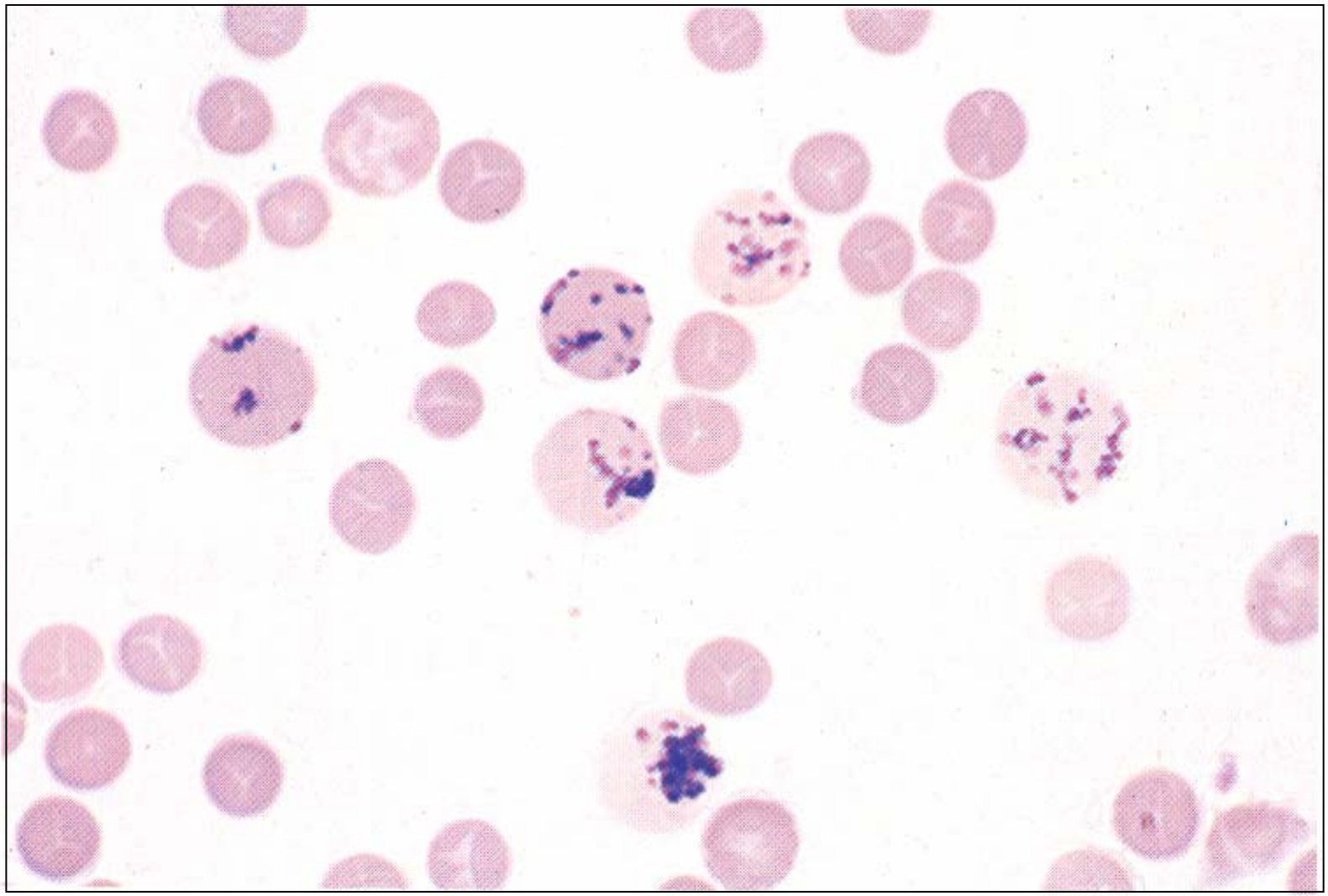
Reifung der Erythropoese



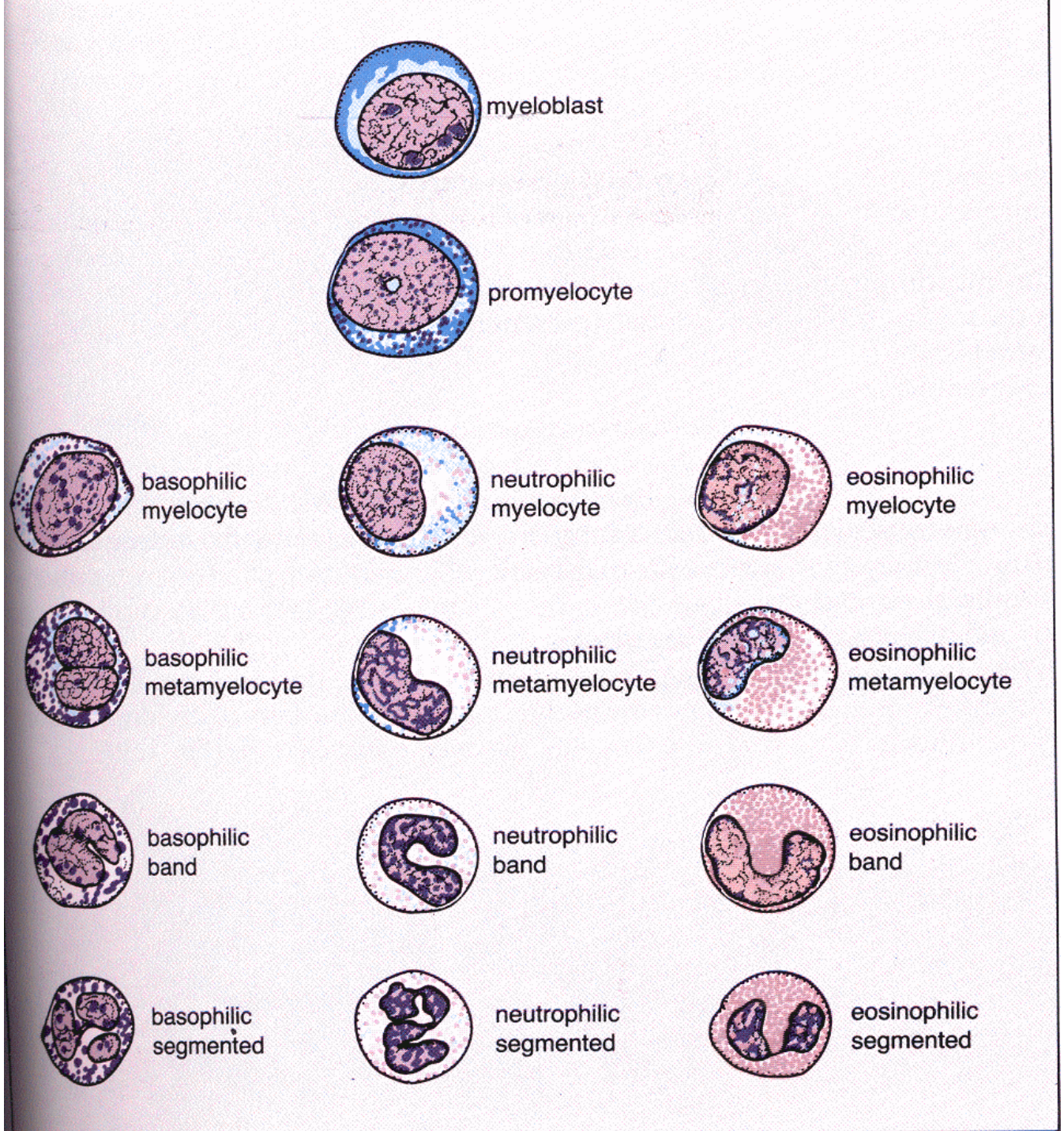
Knochenmark
Erythropoetische Zellen



Retikulozyten
Supravitalfärbung



Reifung der myeloischen Reihe



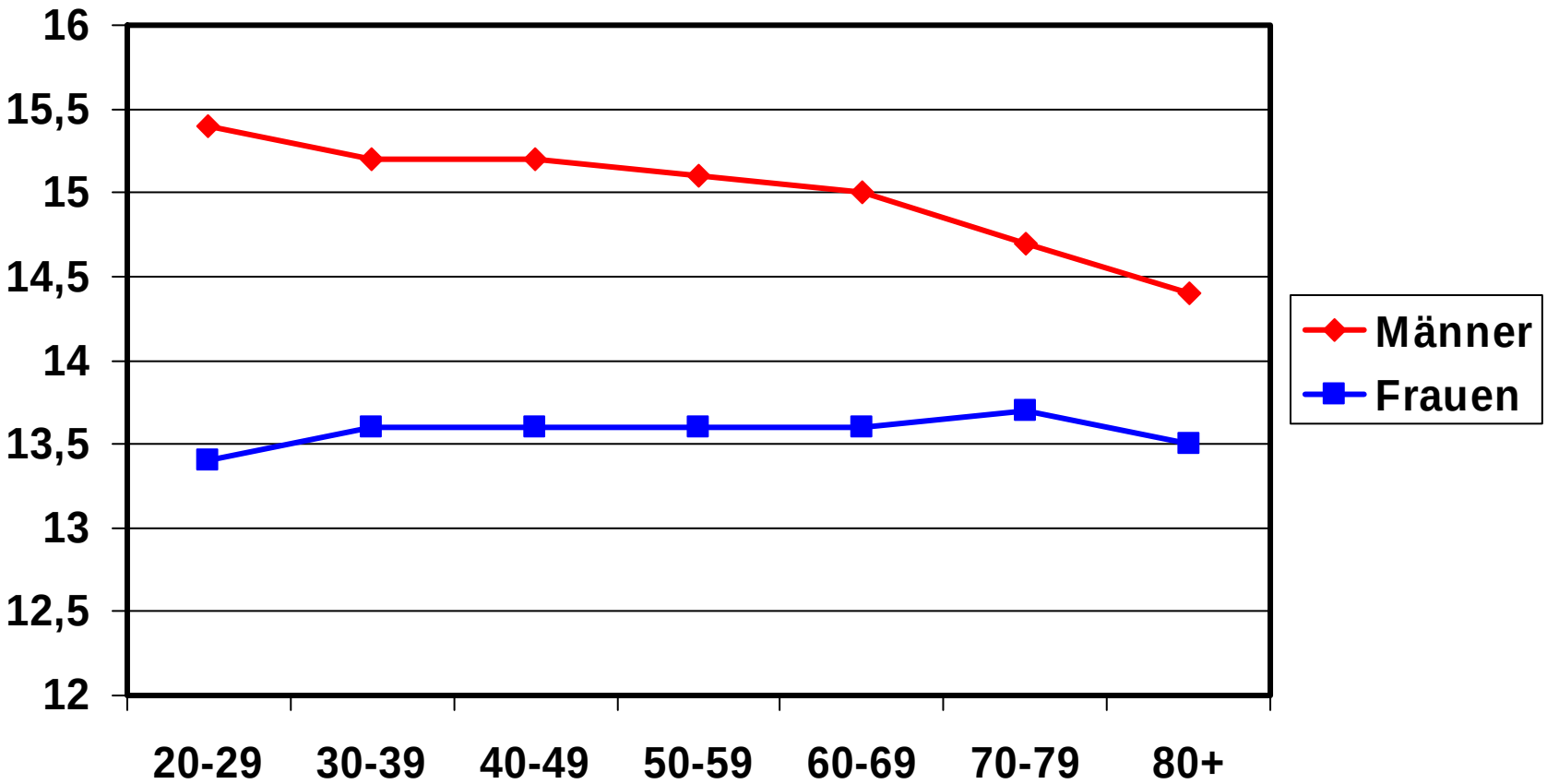
Bluterkrankungen

- Erythrozyten (rote Blutkörperchen)
  - Zuwenig – Anämie
  - Zuviel - Polycythämie
- Leukozyten (weiße Blutkörperchen)
  - Zuwenig – Leukopenie
  - Zuviel - Leukozytose, Leukämie
- Thrombozyten (Plättchen)
  - Zuwenig – Thrombozytopenie
  - Zuviel – Reaktiv oder autonom
- Kombinationen

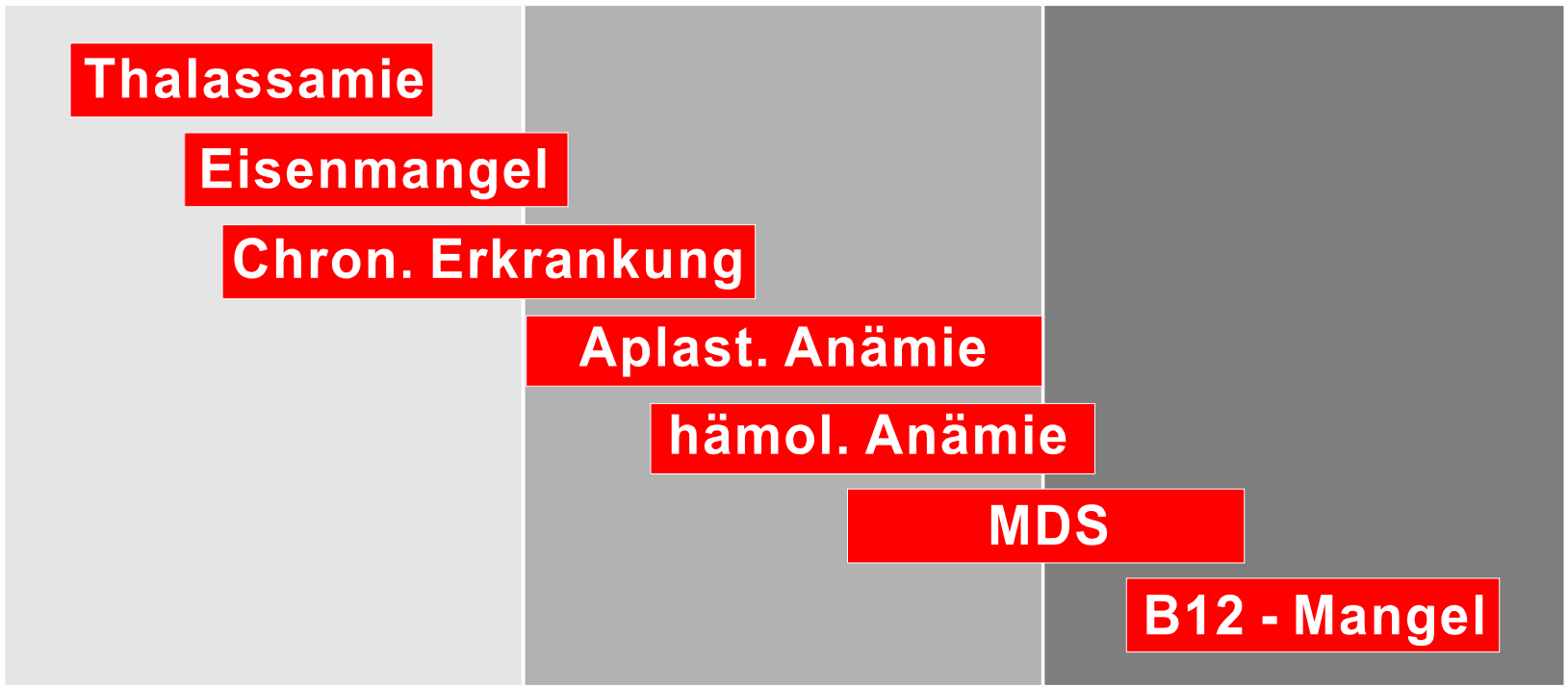
Anämie - Definition

- In der Praxis ist die **Hämoglobin-konzentration** der beste Parameter, um eine Anämie zu definieren:
- Genaueste Messung
- Direkte Messung (Hämatokrit wird indirekt aus MCV und Erythrozytenzahl berechnet)
- Pathophysiologie (Sauerstofftransport)

Mittlere Hämoglobinwerte bei Männern und Frauen abhängig vom Alter



MCV bei verschiedenen Anämien

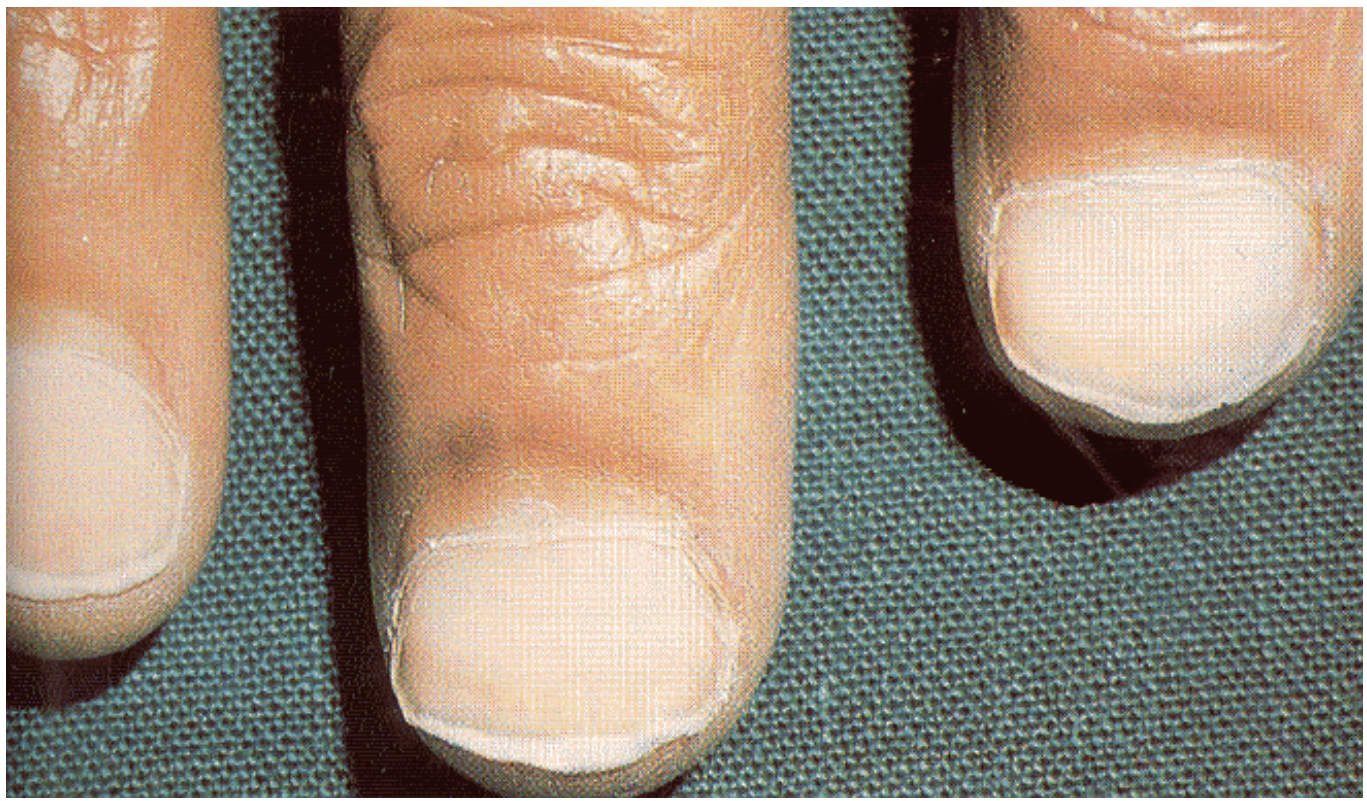


Mikrozytäre Anämie

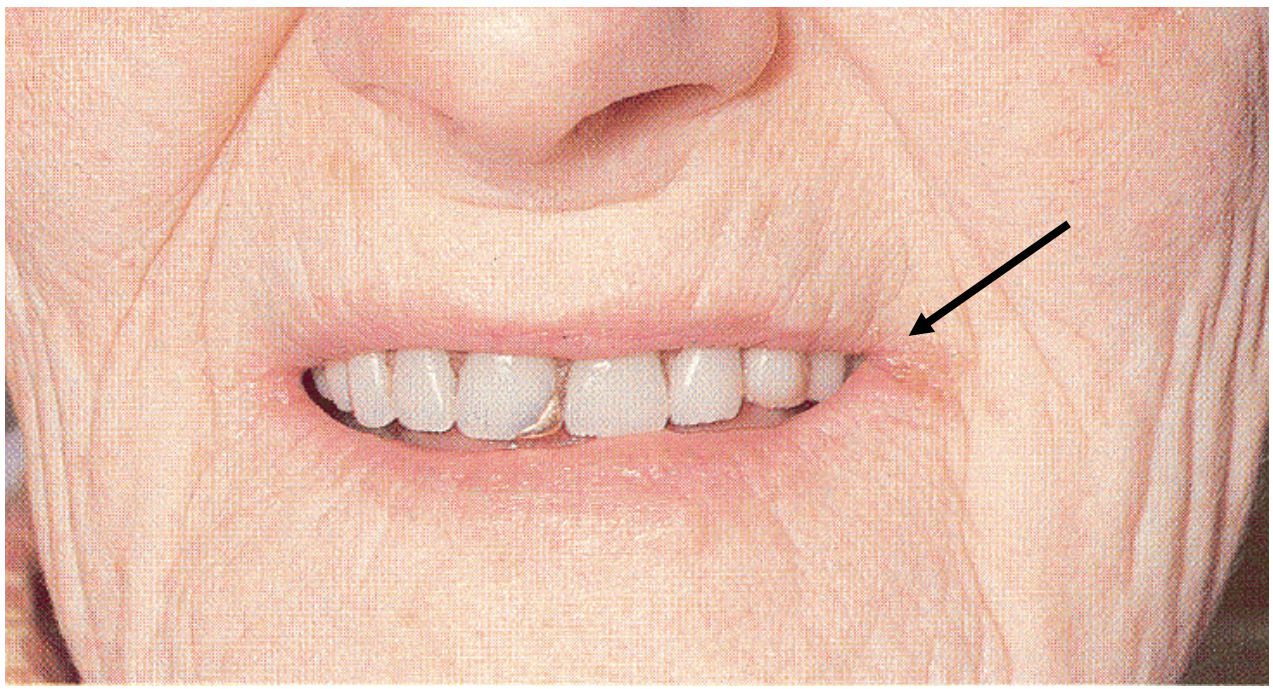
- Eisenmangelanämie
- Anämie der chronischen Erkrankung
- Thalassämie
- Angeborene und erworbene (Medikamente) sideroblastische Anämien

Eisenmangelanämie

Eisenmangelanämie
Flache, blasse Nägel



Cheilosis



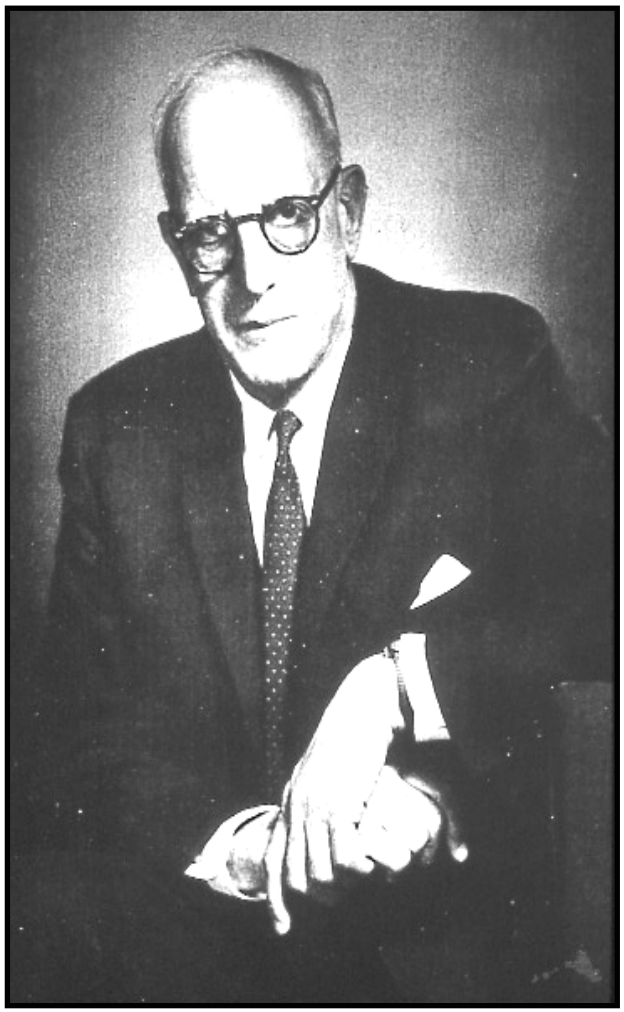
Ursachen der Eisenmangelanämie

- Blutverlust
- Erhöhter Bedarf
  - (Schwangerschaft)
- Gestörte Resorption
- Mangelnde Nahrungzufuhr

Makrozytäre Anämien

- Perniziöse Anämie
- Folsäuremangel
- Medikamentös

Perniziöse Anämie: Geschichtliches



William B. Castle

Erzielte therapeutische Effekte durch Gabe von Rindfleisch, das zuvor mit normalem menschlichem Magensaft inkubiert worden war.
Zusätzlich beobachtete er, daß weder Rindfleisch noch Magensaft bei alleiniger Gabe wirksam waren.

Castle WB et al., Observations on the etiologic relationship between achylia gastrica to pernicios anemia (1929) Am J Med Sci 178:748

Perniziöse Anämie: Vorkommen & Häufigkeit

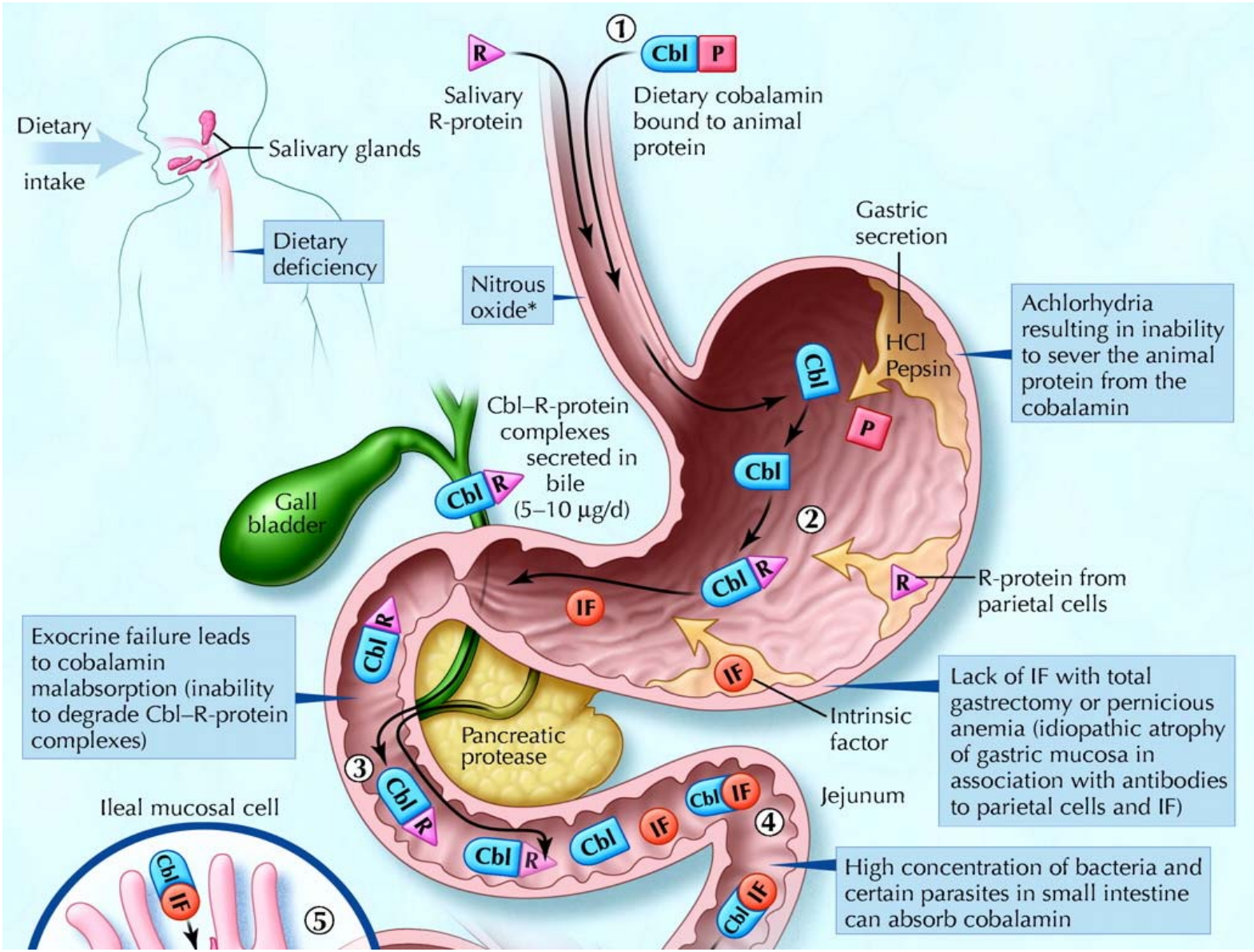
Prävalenz: 0,13 - 0,2 / 100
Inzidenz: 16,7 / 100.000 / Jahr

jedoch 1,9% aller Personen über 60a weisen eine nicht manifeste Perniziosa auf
etwas mehr Frauen als Männer betroffen

Regionale Häufung: Nordeuropa: Skandinavien, Irland, England
im Prinzip jedoch ubiquitär

B12 im Magen und Duodenum

Andrés et al., CMAJ 2004



Perniziöse Anämie: Survival ohne Behandlung

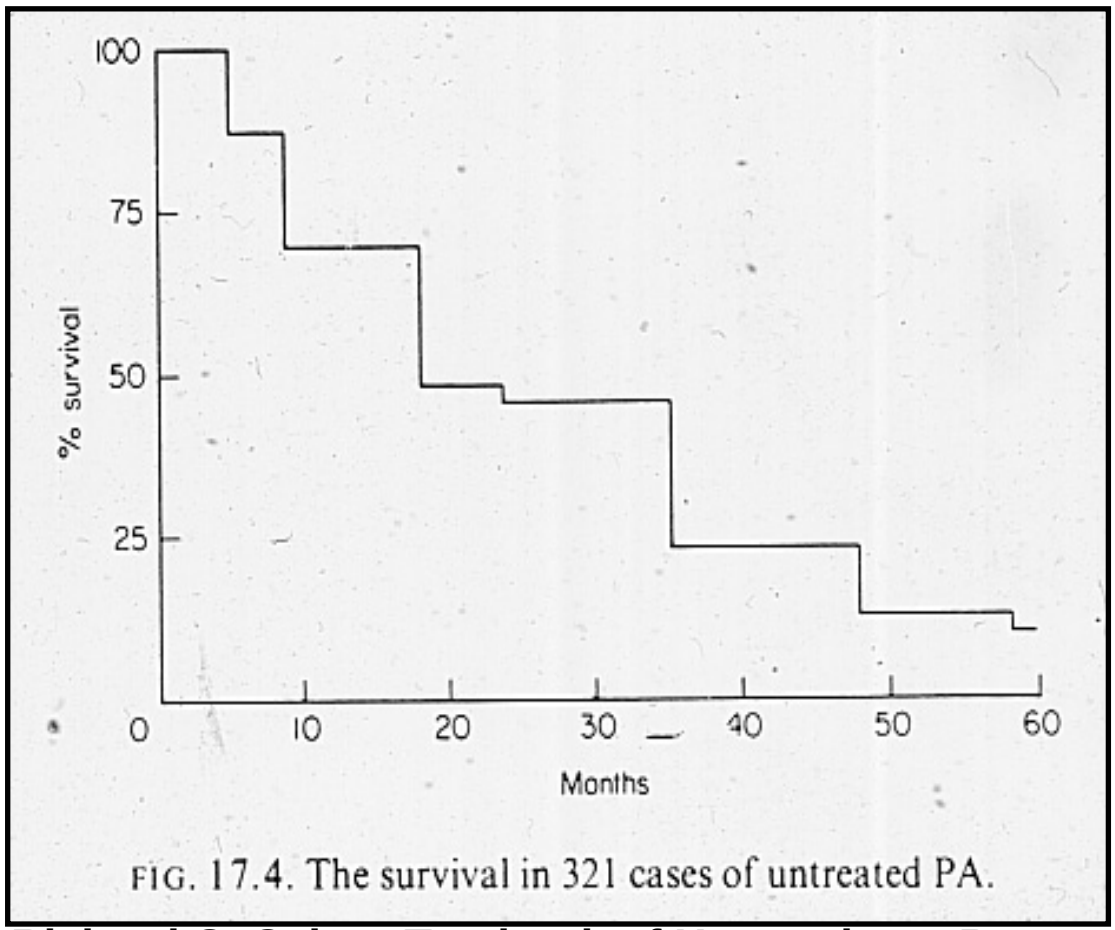


FIG. 17.4. The survival in 321 cases of untreated PA.

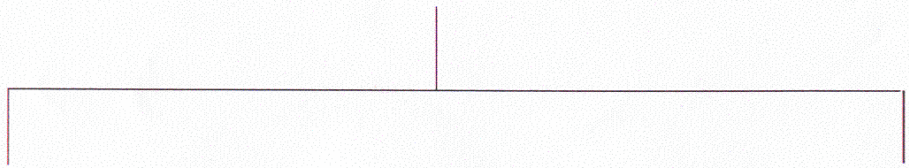
Richard C. Cabot, Textbook of Hematology, Boston (1898)

NEUTROPHILE
NORMALWERT (ERWACHSENE)

Mittelwert: 4.400/ul
Bereich: 1.800 - 7.700/ul

Bei Neugeborenen höher

VERMEHRUNG MYELOISCHER ZELLEN

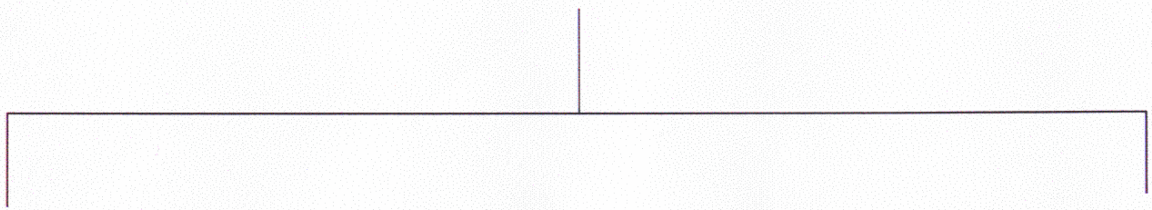


Reaktiv

Neoplastisch

(Meist nicht-hämato-
logische Ursache)

REAKTIVE LEUKOZYTOSE (VERMEHRUNG MYELOISCHER ZELLEN)



Akut

Chronisch (Subakut)

AKUTE REAKTIVE NEUTROPHILE LEUKOZYTOSE

- Ursachen

  - Akute Infektion
  - Trauma
  - Streß
  - Hämolyse, etc.

- Charakteristica

  - Neutrophilie
  - Mäßige Linksverschiebung
  - Ursache meist evident
  - Vorübergehend

Akute Leukämie
Pathogenese

- Klonale Erkrankung
- Proliferation unreifer Zellen (Stammzellen)
- gestörte Reifung (auf verschiedenem Niveau)
- Hervorgerufen durch
  - Abnormalitäten von Transskriptionfaktoren
  - Fehlen von Suppressorgenen
  - andere Mechanismen

Akute Leukämie
Einteilung

- **Akute myeloische Leukämie**
  (häufigste Form beim Erwachsenen)
  - de novo
  - sekundär
- **Akute lymphatische Leukämie**
  (häufigste Form bei Kindern)
- **Hybridleukämie** (selten)

Akute Leukämie Symptome

- Gesundheitsabbruch (Anämie)
- Fieber (mit oder ohne Infektion)
- Blutungsneigung (Thrombozytopenie)

KLINISCHE BEFUNDE bei akuter Leukämie

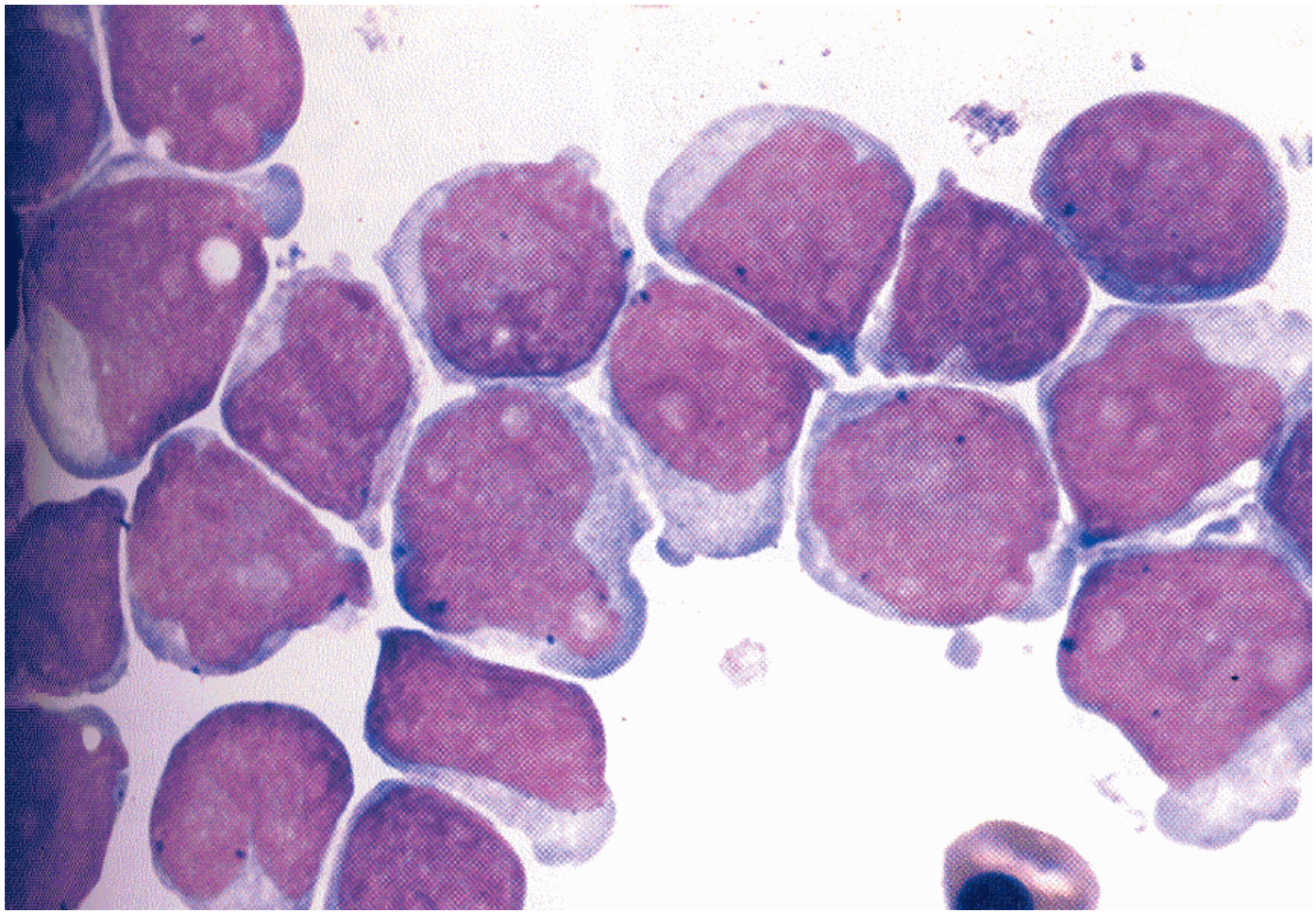
- Keine oder nur mäßige Vergrößerung von Leber, Milz und Lymphknoten (eher bei ALL)

- Extramedulläre Manifestationen (selten)

Akute Leukämie
Spezielle klinische Befunde

- Zahnfleischhyperplasie
- Hautinfiltrate
- Hodeninfiltration (ALL)
- Meningealer Befall (ALL, selten AML
- Augenhintergrundinfiltrate

Akute myeloische Leukämie ohne Differenzierung



WHO Classification of Tumors E.S. Jaffe et ed. IARC Press 2001

Therapie der AML

	Induktion	Konsolidierung			Erhaltung
M3	ATRA IDA	1	2	3	
Non-M3	DNR 3 ETO 5 ARA-C 7	ID-ARA-C	2	3	4
		HD-ARA-C	2	3	4

Myeloproliferative Erkrankungen

„Mehr Blutbildung als notwendig“

Myeloproliferative Erkrankungen

- Polycythämia vera
- Essentielle Thrombocythämie
- Osteomyelofibrose
- Hypereosinophiliesyndrom

- Chronische myeloische Leukämie
- (Chronisch myelomonozytäre Leukämie)

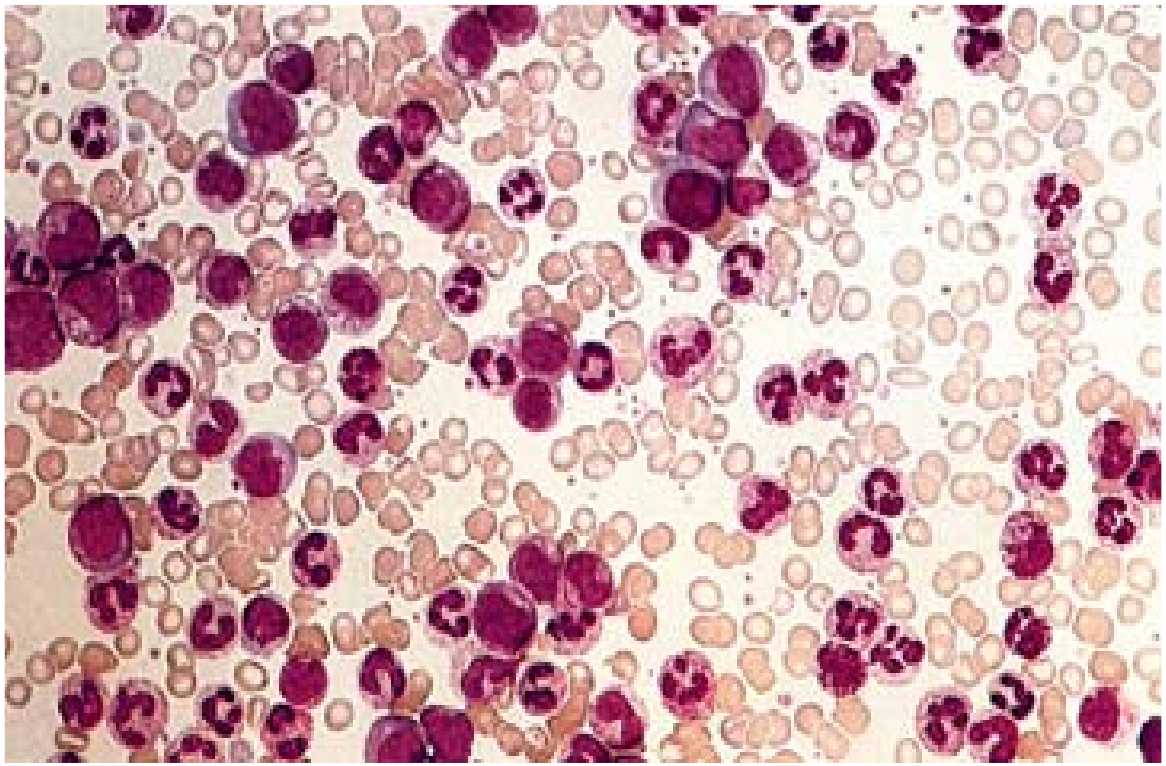
Myeloproliferative Erkrankungen - Gemeinsamkeiten

- Klonale Erkrankungen
- Proliferation einer oder mehrerer Zellarten
- Erhaltene Differenzierung
- Neigung zu Knochenmarkfibrose
- Extramedulläre Blutbildung
- Übergang in akute Leukämie

Myeloproliferative Erkrankungen

	PV	ET	OMS	CML
Erythrozytose	**++**	-	-	-
Leukozytose	+	+	+	**++**
Thrombozytose	+/-	**++**	+/-	+/-
Myelofibrose	+/-	+/-	**++**	+/-
Extramed. BB	+	+/-	**++**	+
Leukämie	+	+/-	+/-	**++**
Marker	-	-	-	**Ph**

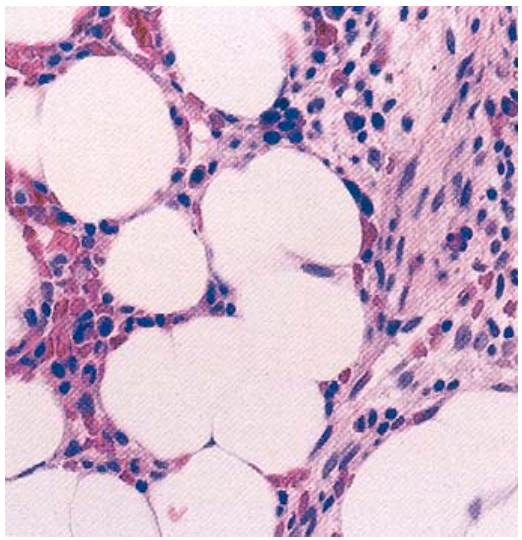
CML: Peripheral Blood Smear



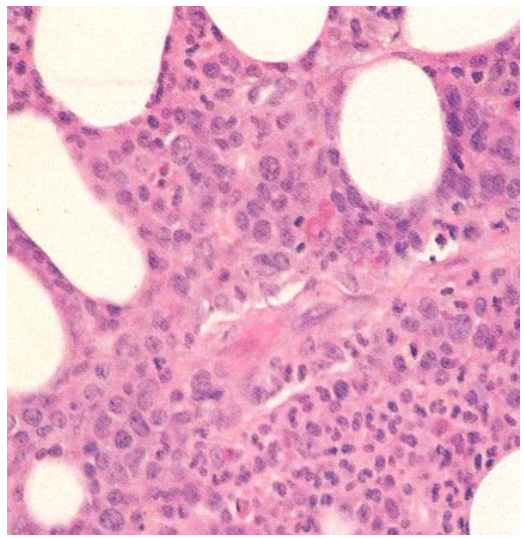
CML

Hoffbrand AV, Pettit JE, eds. In: *Color Atlas of Clinical Hematology*. 2nd ed. Mosby-Wolfe; 1994:198.

Bone Marrow in Chronic Myeloid Leukemia

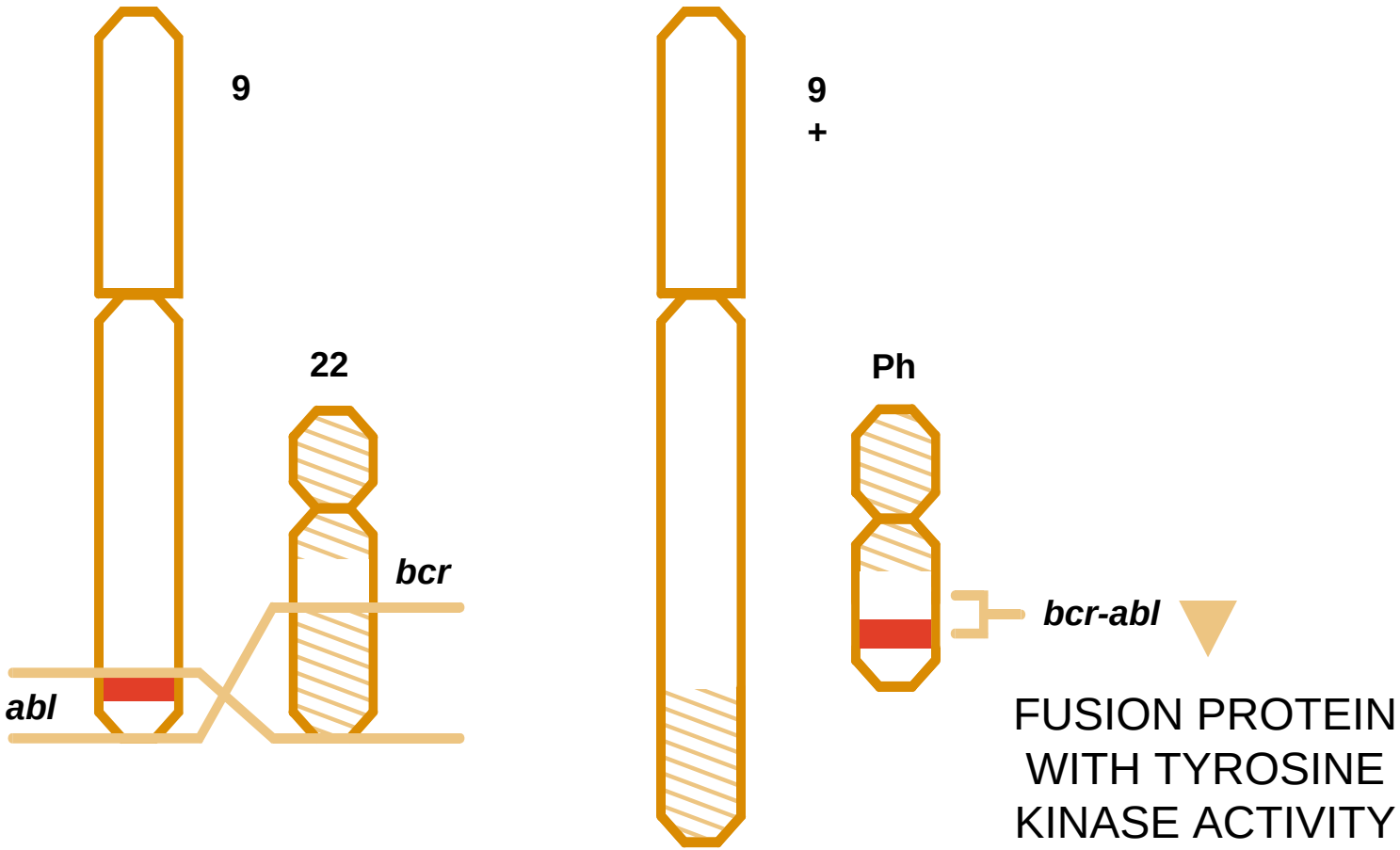


normocellular bone marrow

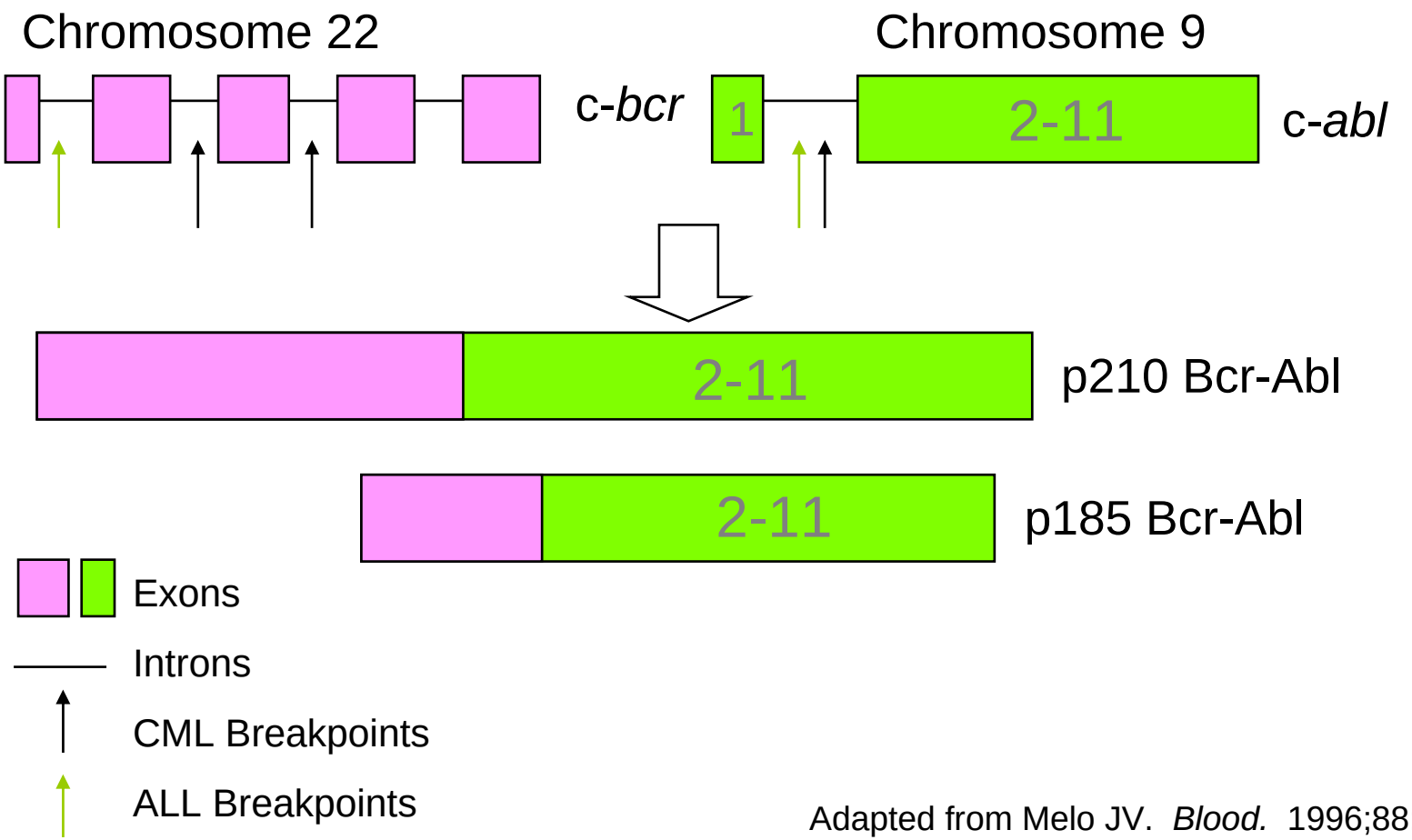


hypercellular bone marrow in CML (chronic phase)

The Philadelphia Chromosome: t(9;22) Translocation



bcr-abl Gene and Fusion Protein Tyrosine Kinases



Adapted from Melo JV. *Blood.* 1996;88:2375-2384.

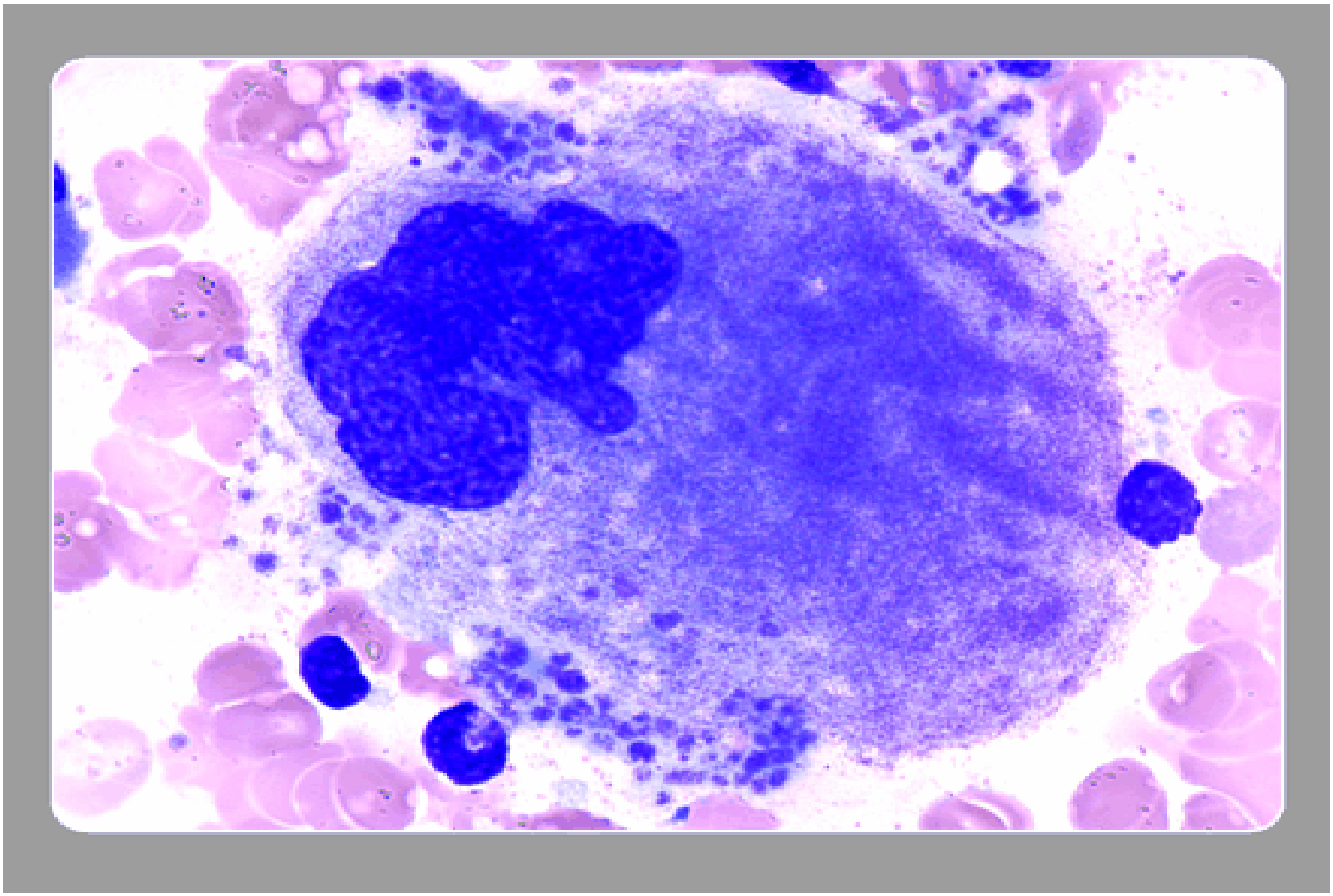
Therapie der chronisch myeloischen Leukämie

- Refraktär auf Standard- Leukämietherapie
- Erste „targeted“ Therapie (Imatinib, Glivec)
- Heilung durch Knochenmark-transplantation

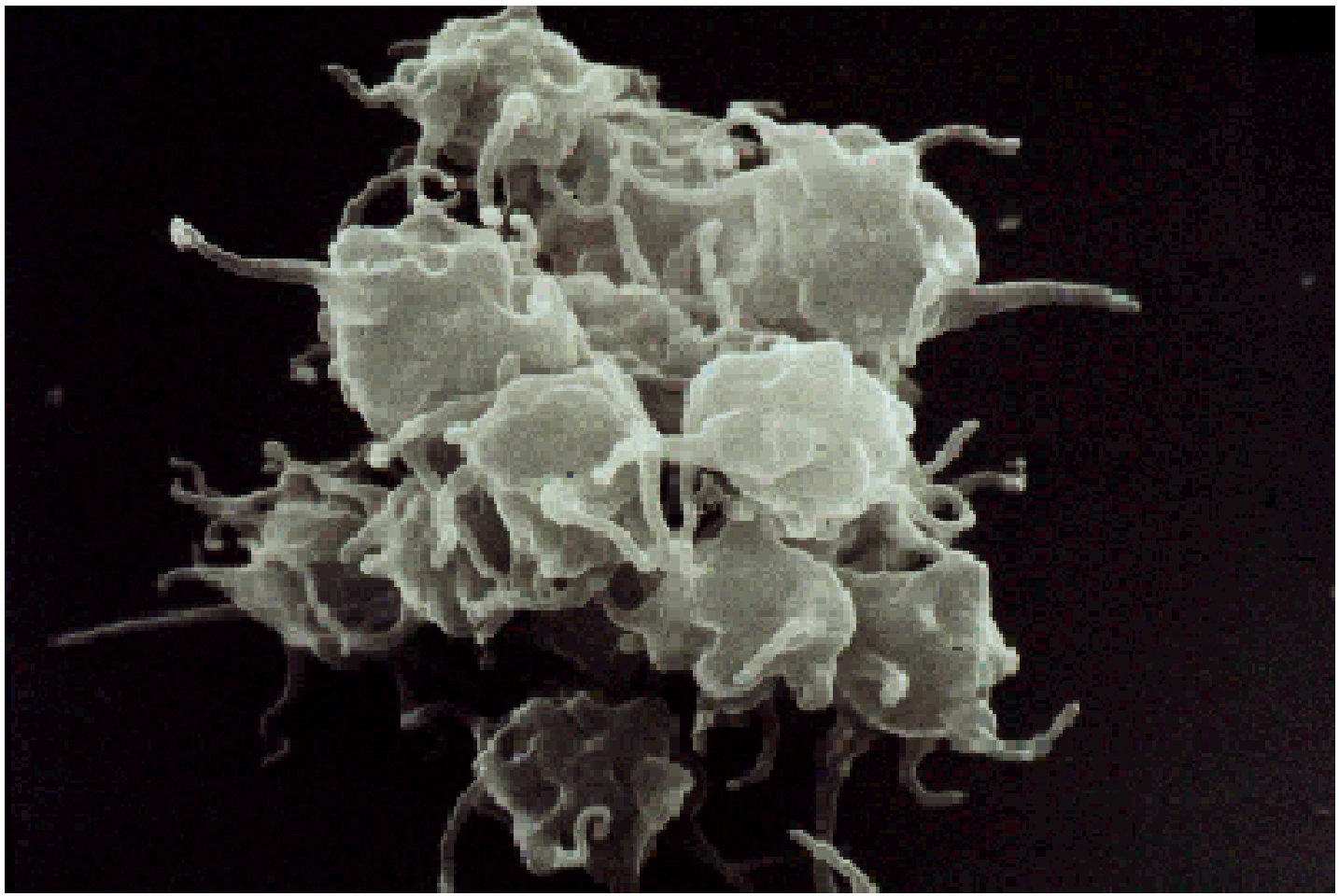
Thrombozytopenie

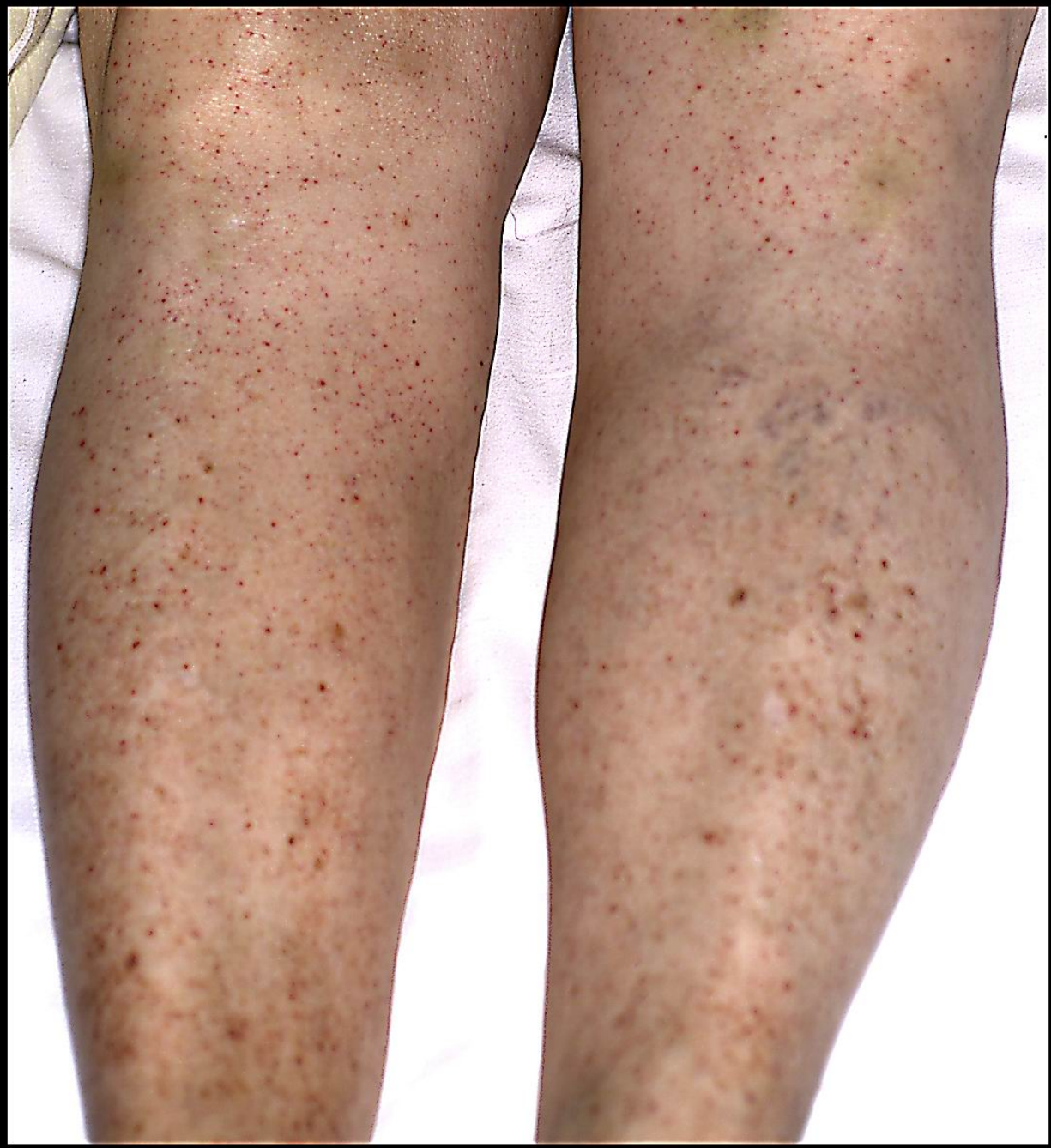
Blutung

Megakaryozyt



S.E.M. of a platelet aggregate





Isolierte Thrombozytopenie Ursachen

- Angeboren (selten)
  - Bernard Soulier (GP I Mangel)
  - May Hegglin
  - Mit Radiusaplasie (Rezeptordefekt)
  - Willebrand Syndrom (II b)
- Erworben (häufiger)
  - Antikörper

Lymphome

Vergrößerte Lymphknoten

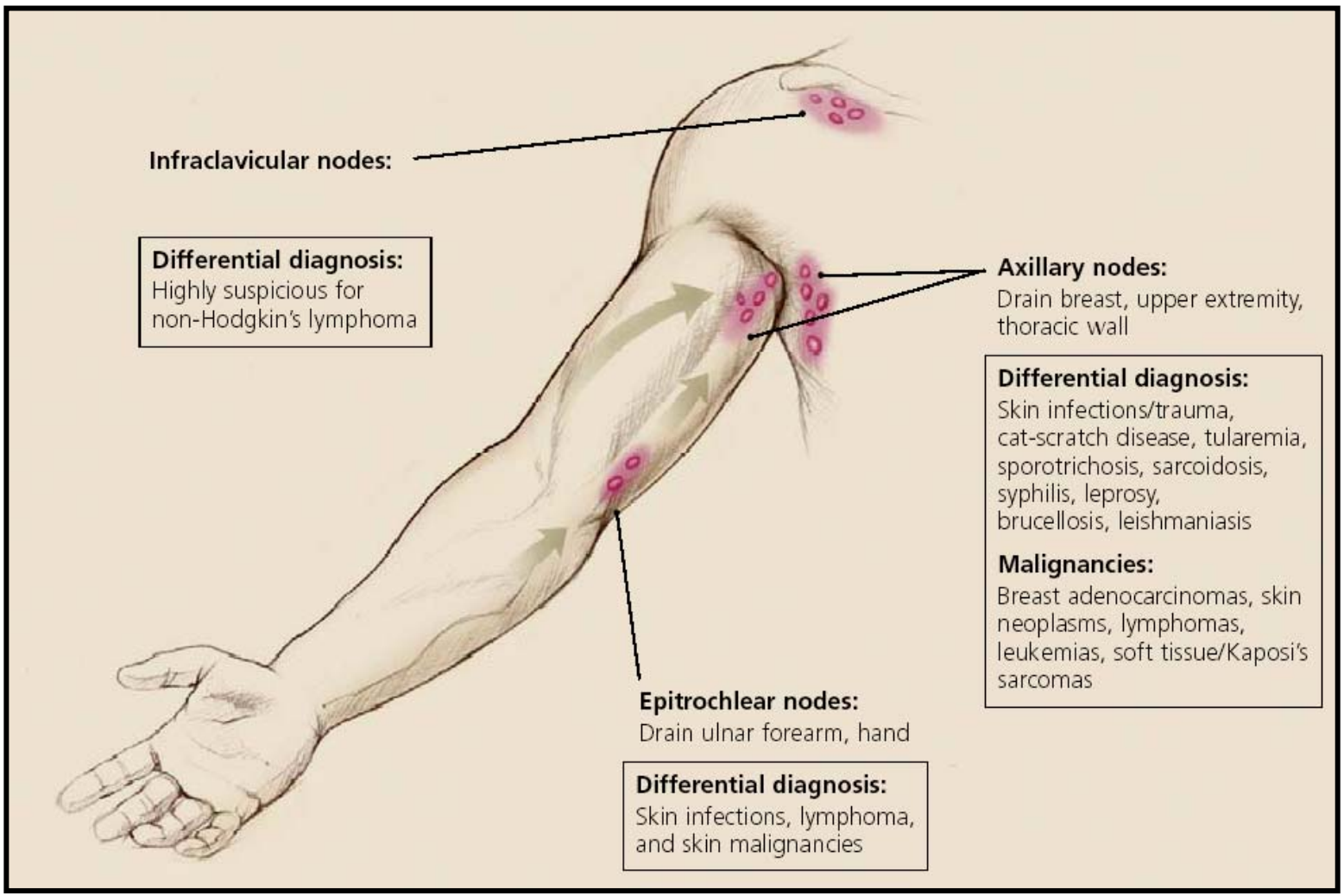
Lymphadenopathie

Ursachen von Lymphadenopathien

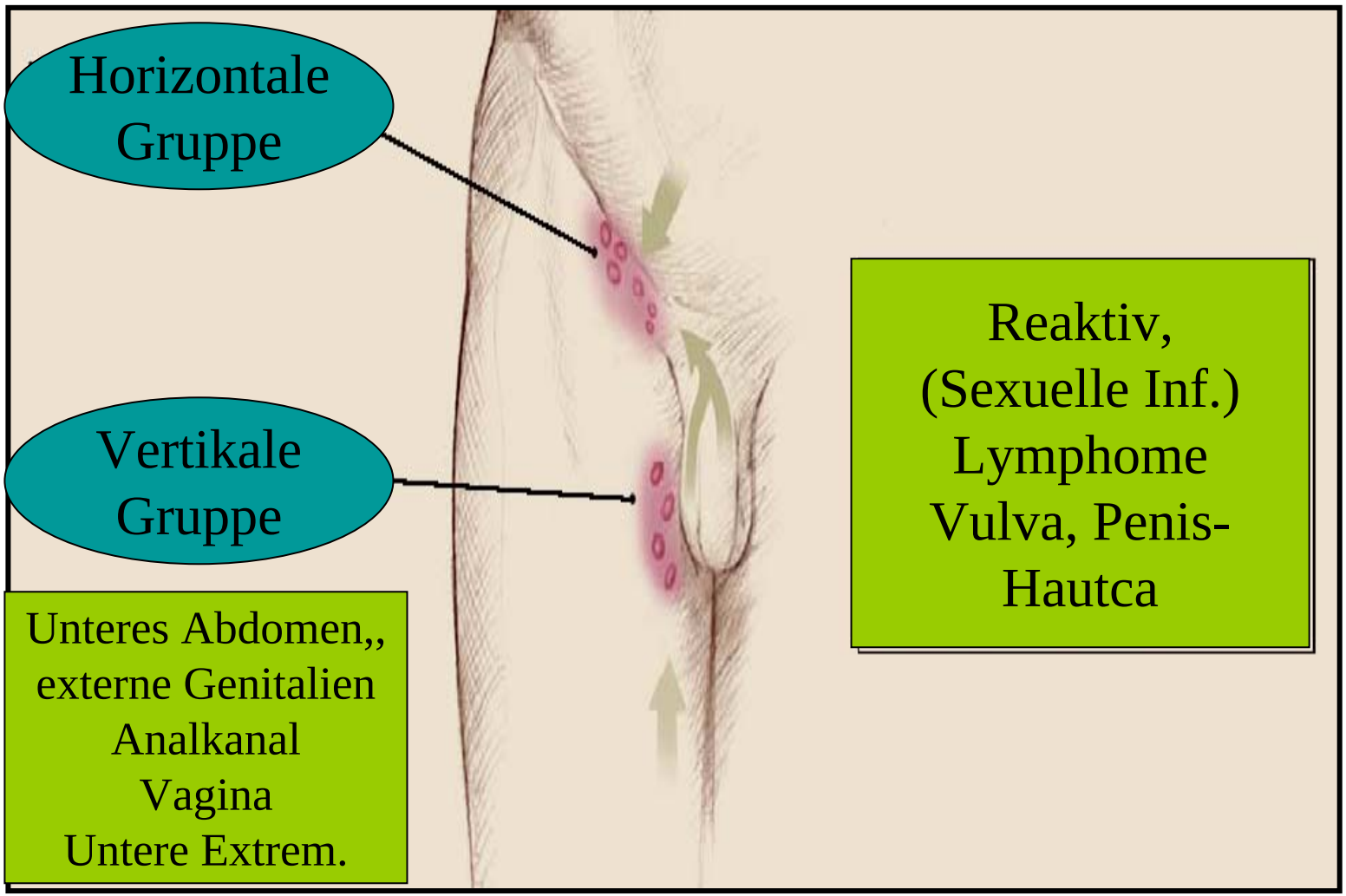
- Reaktiv
  - Infektionen
- Maligne
  - M. Hodgkin
  - Non- Hodgkin Lymphome (NHL)
  - Metastasen von soliden Tumoren

Vergrößerte Halslymphknoten

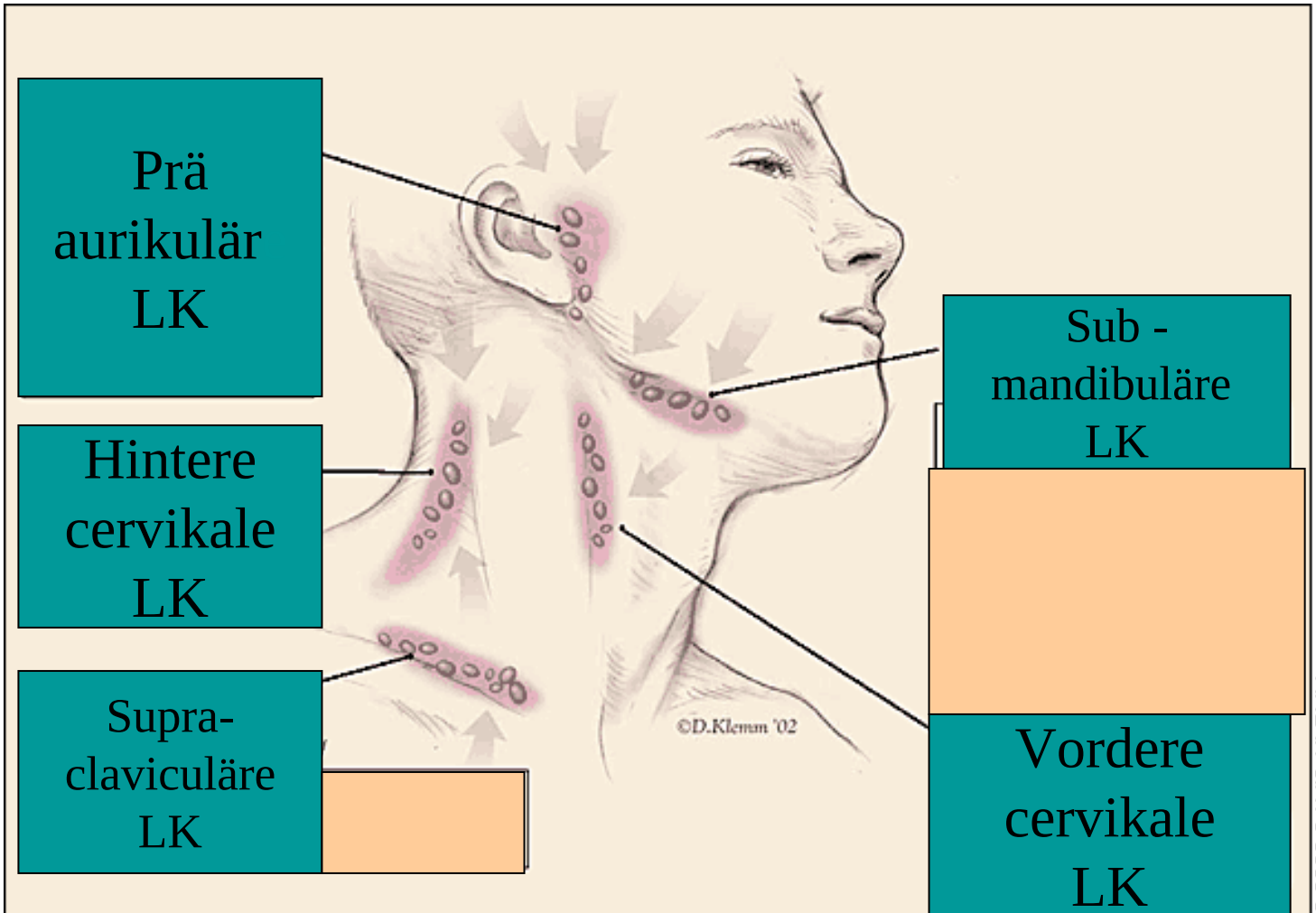
LYMPHADENOPATHIE
Axilläre Lymphknoten



Inguinale Lymphknoten



Lymphknotenstationen am Kopf und Hals *(AFP 66:2103(2002)*



M. Hodgkin

- Lymphom mit starker entzündlicher Reaktion
- Spricht sehr gut auf Bestrahlung und Chemotherapie an
- Hohe Heilungsrate, auch bei ausgedehnter Erkrankung durch Chemotherapie (MOPP erste Chemotherapie mit kurativer Wirkung bei einer malignen Erkrankung)

Non-Hodgkin Lymphome

- Klinisch
  - Lymphknotenschwellungen
  - Milzvergrösserung
  - Knochenmarkbefall, oft Lymphomzellen im Blut
- Viele Subtypen mit unterschiedlichem Verlauf
  - Indolenter Verlauf
  - Aggressiver Verlauf

Non-Hodgkin Lymphome
Therapie

- Sprechen sehr gut auf Chemotherapie und Bestrahlung an
- Kombination von Chemotherapie und einem monoklonalen Antikörper (Anti CD 20) additiv wirksam
- Hohe Heilungsrate bei aggressiven NHL