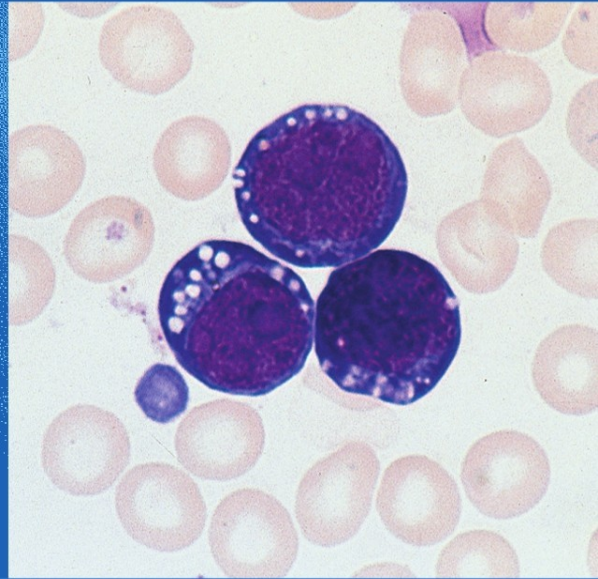


Löffler
Haferlach



Hämatologische Erkrankungen

2. Auflage

Atlas und
diagnostisches
Handbuch

Hämatologische Erkrankungen

Helmut Löffler
Torsten Haferlach

Hämatologische Erkrankungen

Atlas und diagnostisches Handbuch

2., überarbeitete Auflage

Mit 800 Abbildungen und 15 Tabellen

Prof. Dr. Helmut Löffler

Freiburg, Deutschland

Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach

MLL Münchner Leukämielabor GmbH

München, Deutschland

ISBN-13 978-3-642-29534-8
DOI 10.1007/978-3-642-29535-5

ISBN 978-3-642-29535-5 (eBook)

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Springer Medizin

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010, 2013

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten. Eine Vervielfältigung dieses Werkes oder von Teilen dieses Werkes ist auch im Einzelfall nur in den Grenzen der gesetzlichen Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes der Bundesrepublik Deutschland vom 9. September 1965 in der jeweils geltenden Fassung zulässig. Sie ist grundsätzlich vergütungspflichtig. Zuwiderhandlungen unterliegen den Strafbestimmungen des Urheberrechtsgesetzes.

Produkthaftung: Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Planung: Dr. Sabine Höschele, Heidelberg
Projektmanagement: Hiltrud Willbertz, Heidelberg
Lektorat: Volker Drüke, Münster
Projektkoordination: Michael Barton, Heidelberg
Umschlaggestaltung: deblik Berlin
Satz: TypoStudio Tobias Schaedla, Heidelberg

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Medizin ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media
www.springer.com

Vorwort zur 1. Auflage

In dem vorliegenden Handbuch zur Hämatologie haben wir uns auf die wesentlichen diagnostischen Probleme bei hämatologischen Erkrankungen beschränkt und auf die Darstellung der normalen Blutbildung einschließlich des lymphatischen Systems verzichtet, denn das Werk soll im Wortsinn »zur Hand« sein, leicht »handhabbar«, und nicht der üblichen Vorstellung vom mehrbändigen »Wälzer« entsprechen.

Nach der Publikation der FAB (French-American-British Cooperative Group) 1976 sowie der wesentlichen Modifikationen und Ergänzungen wurde mit der MIC (morphologisch-immunologisch-zytogenetischen Klassifikation) versucht, den neuen methodischen Entwicklungen nachzukommen. Diese Neuerung fand aber keinen bleibenden Eingang in die hämatologische Diagnostik. Stattdessen wurden zytogenetische und immunologische, später auch molekulargenetische Daten in das FAB-Schema eingebaut, ehe eine hauptsächlich aus Pathologen bestehende Arbeitsgruppe – quasi als Intermezzo – die R.E.A.L.-Klassifikation (Revised European-American Lymphoma Classification) vorschlug, und zwar zunächst für Lymphome, später mit einigen Klinikern als Arbeitsgruppe gemeinsam für alle hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe. 2008 wurde die überarbeitete und durch in der Zwischenzeit entdeckte molekulargenetische Daten ergänzte Fassung vorgelegt.

Den niedergelassenen Hämato-Onkologen und den Klinikern interessiert, wie diese relativ schnell wechselnden Szenarien in die Praxis umgesetzt werden können bzw. was für die tägliche Routine relevant ist. Hierzu ist es erforderlich zu wissen, wie lange es von der Probenanlieferung (also dem Eintreffen der Probe im Labor) bis zum Eingang eines für die Therapiewahl entscheidenden Befundes beim behandelnden Arzt dauert. Es ist zu vermuten, dass eine Abstufung der Klassifizierung erforderlich sein könnte, wenn man an hämatologisch-onkologische Notfälle, an Wochenend- und Feiertagszeit und schließlich an langfristige prognostische Aussagen denkt. Die Tabelle gibt einen Hinweis auf die für die heute benötigten Untersuchungsmethoden erforderliche durchschnittliche Zeit in einem optimal arbeitenden Labor. Wir werden bei den einzelnen Krankheitsgruppen auf diese speziellen Fragen eingehen.

| Zeitdauer von der Probenanlieferung bis zum Eingang des Befundes beim behandelnden Arzt | |
|--|----------------|
| Methode | Dauer |
| Zytogenetik | 3 bis 7 Tage |
| FISH | 5 h bis 3 Tage |
| 24-Farben-FISH (nach Zytogenetik) | 5 bis 10 Tage |
| FACS | 6 h bis 1 Tag |
| Molekulargenetik <i>JAK2</i> oder <i>BCR-ABL1</i> | 24 h |
| Quantitative Realtime-PCR | 2 bis 5 Tage |
| Mutationsanalyse | 3 bis 5 Tage |
| <i>IgVH</i> -Status (CLL) | 8 bis 12 Tage |
| <i>NPM1</i> und andere Marker | |
| – bei Diagnose | 1 bis 3 Tage |
| – im Verlauf zur Bestimmung von MRD | 1 bis 8 Tage |
| CLL chronische lymphatische Leukämie, FACS fluorescence-activated cell sorting, FISH Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, MRD minimal residual disease, PCR polymerase chain reaction | |

Für wichtige Hinweise danken wir Frau PD Dr. Claudia Haferlach, Herrn PD Dr. Wolfgang Kern und Frau PD Dr. Susanne Schnittger. Für die zuverlässigen Schreivarbeiten zur Erstellung des Manuskriptes danken wir Frau Monika Trnobransky. Unser besonderer Dank gilt Frau Dr. Sabine Höschele vom Springer-Verlag für die gute Zusammenarbeit und Frau Dr. Doortje Cramer-Scharnagl für die Bearbeitung des Manuskripts.

Freiburg und München
Herbst 2009
Helmut Löffler, Torsten Haferlach

Vorwort zur 2. Auflage

Eine Neuauflage wurde erforderlich, weil in der Zwischenzeit zusätzliche wichtige molekulargenetische Befunde entdeckt wurden, die für die Diagnostik und/oder Prognose bedeutsam sind. Grundsätzlich hat sich an den Krankheitsentitäten seit der letzten WHO-Klassifikation von 2008 nur wenig geändert, sodass auch die bewährten Abbildungen übernommen werden konnten.

Besonders dankbar sind wir erneut Frau PD Dr. Susanne Schnittger für die kritische Durchsicht und Ergänzung der molekulargenetischen, Frau PD Dr. Claudia Haferlach für die Überprüfung der zytogenetischen und Herrn PD Dr. Wolfgang Kern für die Überprüfung der immunologischen Daten.

Freiburg und München
Herbst 2012
Helmut Löffler, Torsten Haferlach

Inhaltsverzeichnis

| | | | | | |
|----------|---|-----------|-----------|--|------------|
| 1 | Störungen der Erythropoese | 1 | 8.2.1 | Polycythaemia vera | 93 |
| 1.1 | Anämien | 2 | 8.2.2 | Essenzielle Thrombozythämie | 96 |
| 1.1.1 | Farbstoffmangelanämien | 2 | 8.2.3 | Primäre Myelofibrose | 98 |
| 1.1.2 | Hämolytische Anämien einschließlich Hämoglobinanomalien | 5 | 8.2.4 | Chronische Neutrophilenleukämie (CNL) | 102 |
| 1.1.3 | Megaloblastische Anämien | 13 | 8.2.5 | Chronische Eosinophilenleukämie (CEL) und hypereosinophiles Syndrom | 102 |
| 1.1.4 | Toxische Schädigungen | 19 | 8.2.6 | Mastzellerkrankungen | 104 |
| 1.1.5 | Akute Erythroblastopenie | 22 | | | |
| 1.1.6 | Chronische Erythroblastopenie (»pure red cell anemia«) | 25 | 9 | Myeloische und lymphatische Neoplasien mit Eosinophilie und Anomalien von PDGFRA, PDGFRB oder FGFR1 | 111 |
| 1.1.7 | Kongenitale dyserythropoetische Anämien | 25 | 9.1 | MPN mit <i>PDGFRA</i> -Rearrangement | 112 |
| 1.1.8 | Synartesis | 29 | 9.2 | MPN mit <i>PDGFRB</i> -Rearrangement | 112 |
| 1.1.9 | Hereditäre sideroachrestische (sideroblastische) Anämie | 29 | 9.3 | MPN mit <i>FGFR1</i> -Rearrangement (8p11-myeloproliferatives Syndrom) | 114 |
| 1.2 | Erythrozytosen (Polyglobulien) | 31 | 10 | Myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien (MDS/MPN) | 115 |
| 2 | Reaktive Blut- und Knochenmarkveränderungen | 33 | 10.1 | Chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) | 116 |
| 2.1 | Granulozytopenien | 42 | 10.2 | Atypische chronische myeloische Leukämie (aCML), BCR-ABL1-negativ | 116 |
| 2.1.1 | Agranulozytose und Granulozytopenie | 42 | 10.3 | Juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML) ... | 116 |
| 2.1.2 | Kostmann-Syndrom | 45 | 10.4 | Myelodysplastische/myeloproliferative Neoplasien, unklassifizierbar (MDS/MPN-U) | 117 |
| 2.2 | Thrombozytopenien und -pathien | 47 | 11 | Myelodysplastische Syndrome (MDS) | 121 |
| 3 | Angeborene Anomalien der Granulozytopenie | 49 | 11.1 | Refraktäre Zytopenie mit Einliniendysplasie (RCUD) | 124 |
| 3.1 | Pelger-Huët-Kernanomalie | 50 | 11.2 | Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS) .. | 125 |
| 3.2 | Alder-Granulationsanomalie | 50 | 11.3 | Refraktäre Zytopenie mit multilineären Dysplasien (RCMD) | 125 |
| 3.3 | Steinbrinck-Chédiak-Higashi-Granulationsanomalie (Granulagigantismus der Leukozyten) .. | 52 | 11.4 | Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung 1 (RAEB-1) | 125 |
| 3.4 | May-Hegglin-Anomalie | 54 | 11.5 | Refraktäre Anämie mit Blastenvermehrung 2 (RAEB-2) | 125 |
| 4 | Benigne Veränderungen der Lymphozyten .. | 57 | 11.6 | MDS, unklassifiziert (MDS-U) | 125 |
| 4.1 | Infektiöse Mononukleose | 58 | 11.7 | MDS mit isolierter del(5q) (5q-minus-Syndrom) .. | 125 |
| 4.2 | Persistierende polyklonale B-Lymphozytose | 61 | 11.8 | MDS des Kindesalters | 125 |
| 5 | Aplastische Anämien | 63 | 12 | Akute Leukämien | 135 |
| 6 | Speicherkrankheiten | 69 | 12.1 | Akute myeloische Leukämien (AML) | 137 |
| 6.1 | Morbus Gaucher | 70 | 12.1.1 | Subtyp Ia: AML mit t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> | 138 |
| 6.2 | Morbus Niemann-Pick | 73 | 12.1.2 | Subtyp Ib: AML mit inv(16)(p13q22) oder t(16;16)(p13;q22); <i>CBFB-MYH11</i> | 144 |
| 6.3 | Glykogenose Typ II (Saure-Maltase-Mangel, Morbus Pompe) | 75 | 12.1.3 | Subtyp Ic: Akute Promyelozytenleukämie mit t(15;17)(q22;q12); <i>PML-RARA</i> | 152 |
| 7 | Hämophagozytische Syndrome | 77 | | | |
| 8 | Myeloproliferative Neoplasien (MPN) | 81 | | | |
| 8.1 | Chronische myeloische Leukämie (CML) | 82 | | | |
| 8.2 | Myeloproliferative Neoplasien (MPN) außer CML .. | 93 | | | |

| | | | | | |
|-----------|--|------------|-----------|--|------------|
| 12.1.4 | Subtyp Id: AML mit t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i> | 163 | 13.2.8 | Plasmazellneoplasien | 253 |
| 12.1.5 | Subtyp Ie: AML mit t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> | 169 | 13.3 | Andere maligne Lymphome | 272 |
| 12.1.6 | Subtyp If: AML mit inv(3)(q21q26.2) oder t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> | 169 | 13.3.1 | Follikuläres Lymphom (FL) | 272 |
| 12.1.7 | Subtyp Ig: AML mit t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i> (Megakaryoblastenleukämie) | 170 | 13.3.2 | Mantelzelllymphom (MCL) | 274 |
| 12.1.8 | Subtyp Ih: AML mit Genmutationen, provisorische Entitäten | 170 | 13.3.3 | Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom, nicht anderweitig spezifiziert (DLBCL) | 276 |
| 12.1.9 | Subtyp II: AML mit myelodysplasieähnlichen Veränderungen | 171 | 13.3.4 | Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom | 280 |
| 12.1.10 | Subtyp III: Therapiebedingte AM | 171 | 13.3.5 | Primäres Ergusslymphom (PEL) | 281 |
| 12.1.11 | Subtyp IV: AML ohne andere Einordnungsmöglichkeiten | 178 | 13.3.6 | Burkitt-Lymphom (BL) | 281 |
| 12.1.12 | Subtyp V: Myelosarkom | 208 | 13.3.7 | Die Burkitt-Leukämie-Variante | 281 |
| 12.1.13 | Subtyp VI: Down-Syndrom-assoziierte AML ... | 208 | 13.3.8 | B-Zell-Lymphom, unklassifizierbar, mit Merkmalen zwischen DLBCL und BL | 282 |
| 12.1.14 | Subtyp VII: Neoplasie blastischer plasmazytoider dendritischer Zellen | 208 | 13.4 | Reife T- und NK-Zell-Neoplasien | 283 |
| 12.2 | Akute Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit (AUL und gemischter Phänotyp, MPAL) ... | 211 | 13.4.1 | T-Polymphozytenleukämie (T-PLL) | 283 |
| 12.2.1 | Akute undifferenzierte Leukämie (AUL) | 211 | 13.4.2 | T-Zell-Leukämie der großen granulierten Lymphozyten | 288 |
| 12.2.2 | Gemischter Phänotyp: AL mit t(9;22); <i>BCR-ABL1</i> | 211 | 13.4.3 | Chronische lymphoproliferative Erkrankungen der NK-Zellen (CLPD-NK) | 288 |
| 12.2.3 | Gemischter Phänotyp: AL mit t(v;11q23); <i>MLL</i> rearrangiert | 211 | 13.4.4 | Aggressive NK-Zell-Leukämie | 290 |
| 12.2.4 | Gemischter Phänotyp: AL B/myeloisch, NOS ... | 212 | 13.4.5 | Adulte T-Zell-Leukämie/adultes T-Zell-Lymphom | 290 |
| 12.2.5 | Gemischter Phänotyp: AL T/myeloisch, NOS ... | 212 | 13.4.6 | Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ | 292 |
| 12.2.6 | Gemischter Phänotyp: AL, NOS, seltene Formen | 212 | 13.4.7 | Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL) ... | 295 |
| 12.2.7 | Andere Leukämien unklarer Linienzugehörigkeit | 212 | 13.4.8 | Sézary-Syndrom (SS) | 296 |
| 13 | Lymphatische Neoplasien | 217 | 13.4.9 | Periphere T-Zell-Lymphome (PTCL), nicht anderweitig spezifiziert | 296 |
| 13.1 | Neoplasien lymphatischer Vorstufen | 218 | 13.4.10 | Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ALK-positiv | 301 |
| 13.1.1 | B-lymphoblastische Leukämien/Lymphome ohne andere Einordnungsmöglichkeit | 218 | 13.4.11 | Anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL), ALK-negativ | 301 |
| 13.1.2 | B-lymphoblastische Leukämien/Lymphome mit speziellen genetischen Anomalien | 232 | 13.5 | Hodgkin-Lymphome | 303 |
| 13.1.3 | T-lymphoblastische Leukämien/Lymphome ... | 233 | 13.6 | Mit HIV-Infektion assoziierte Lymphome | 306 |
| 13.2 | Reife B-Zell-Neoplasien | 234 | 13.7 | Lymphoproliferative Erkrankungen nach Transplantation (PTLD) | 306 |
| 13.2.1 | Chronische lymphatische Leukämie/klein-zelliges lymphozytisches Lymphom (CLL/SLL) .. | 234 | 13.8 | Polymorphe PTLD | 306 |
| 13.2.2 | B-Zell-Polymphozytenleukämie | 240 | 14 | Histiozytäre Neoplasien und Neoplasien der dendritischen Zellen | 307 |
| 13.2.3 | Splenisches B-Zell-Marginalzonenlymphom (SMZL) | 242 | 15 | Tumoraspilate bei Knochenmarkbefall ... | 311 |
| 13.2.4 | Haarzellleukämie | 244 | 16 | Anhang | 325 |
| 13.2.5 | Splenisches B-Zell-Lymphom/splenische B-Zell-Leukämie, unklassifizierbar | 251 | 16.1 | Weiterführende Literatur | 326 |
| 13.2.6 | Lymphoplasmazytisches Lymphom (LPL) | 251 | | Stichwortverzeichnis | 327 |
| 13.2.7 | Schwerkettenkrankheit (Heavy-Chain Disease, HCD) | 253 | | | |

Störungen der Erythropoese

1.1 Anämien – 2

1.2 Erythrozytosen (Polyglobulien) – 31

1.1 Anämien

1.1.1 Farbstoffmangelanämien (Abb. 1.2)

Diese sind morphologisch der Prototyp aller Anämien, die durch eine Störung im Aufbau der Farbstoffkomponente der Erythrozyten entsteht. Bei stärkergradigem Eisenmangel haben die Erythrozyten eine große zentrale Aufhellung (Anulozyten) und sind flach und klein (Abb. 1.2a). Typisch ist eine »Linksverschiebung« der Erythrozytopoese, also das Vorherrschen jüngerer basophiler Formen. Auch gibt es Reifungsdissoziationen, d.h. es werden stets Zellen mit relativ reifem Kern gefunden, bei denen das Zytoplasma noch stark basophil und manchmal unscharf begrenzt erscheint (Abb. 1.2a,b).

Die Erythrozytopoese kann quantitativ sehr unterschiedlich verändert sein. Beim Eisenmangel nach akutem oder chronischem Blutverlust ist die Erythrozytopoese meist erheblich gesteigert, das erythrogranulozytopoetische Verhältnis ist zugunsten der Erythrozytopoese verschoben. Daneben sieht man meist eine Vermehrung der Megakaryozyten.

Bei infektiös-toxischen Prozessen und bei Tumorerkrankungen (»Anämie bei chronischen Erkrankungen«, »sekundäre Anämien«) ist dagegen die Erythrozytopoese gegenüber der Granulozytopoese sogar oft absolut vermindert. Feste Regeln gibt es allerdings nicht.

Ähnliche Knochenmarkveränderungen wie beim Eisenmangel finden sich bei den Eisenverwertungsstörungen (sideroachrestische Anämie, »Eisenmangel ohne Eisenmangel«). Eine sichere Unterscheidung lässt sich durch die Eisenfärbung treffen.

Bei den Eisenmangelanämien (Abb. 1.2a–d) finden sich nur selten Siderozyten und Sideroblasten, und auch in den Makrophagen sind nie Eisenspeicherungen festzustellen (Abb. 1.2d). Die sideroachrestischen Anämien zeigen dagegen zahlreiche Sideroblasten mit grobkörniger Eisenablagerung in typischer Weise (Ringsideroblasten, Feinstruktur, Abb. 1.3) und eine enorme Eisenspeicherung in den Makrophagen (Kap. 11.2). Eisenspeichernde Zellen sind – im Gegensatz zur Eisenmangelanämie – auch bei Infekt- und Tumoranämien nachweisbar.

Einen Überblick über die verschiedenen Formen des Eisenmangels und seine Pathogenese vermittelt Abb. 1.1 (nach Begemann 1982).

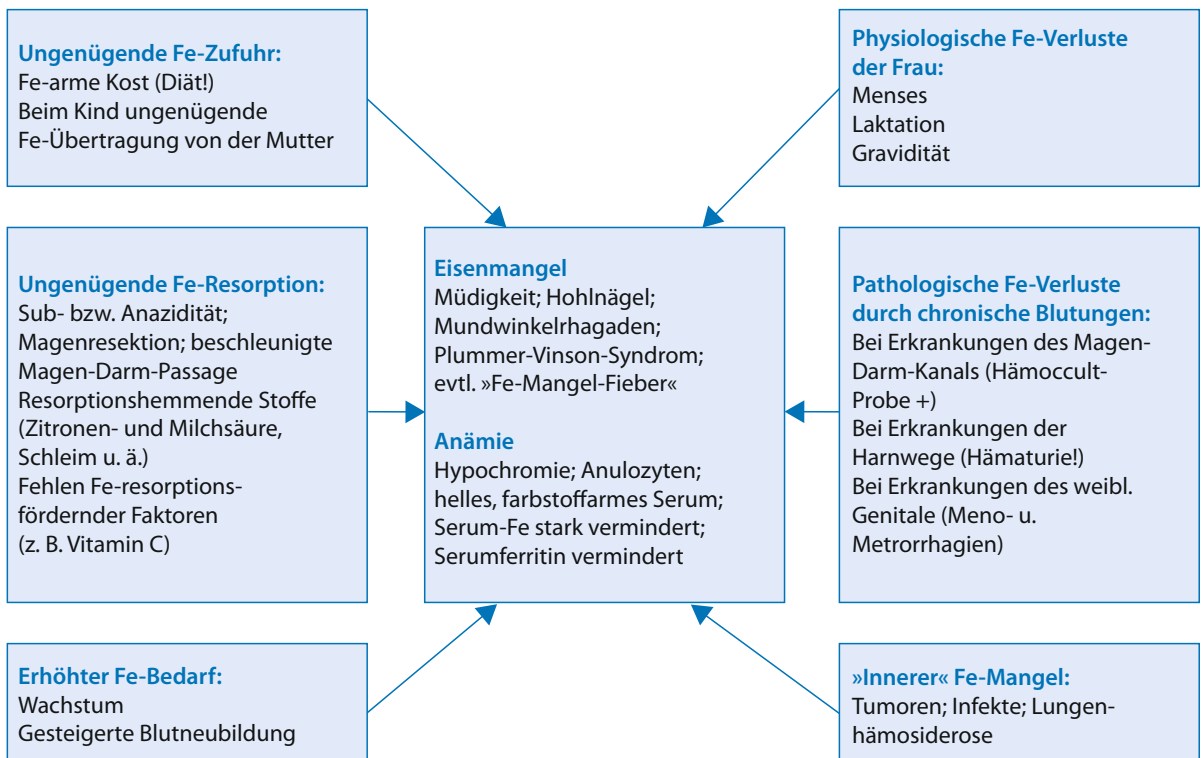
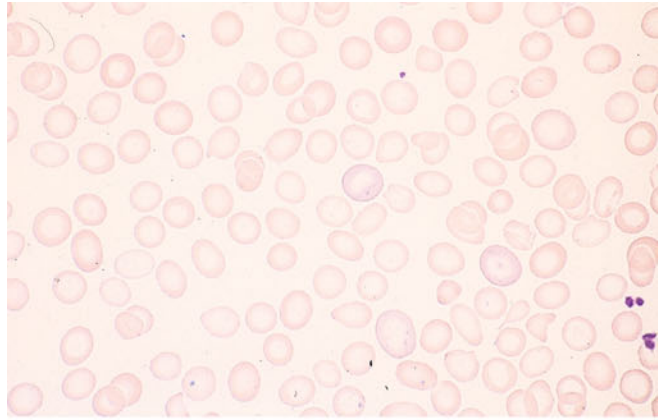


Abb. 1.1 Schema der zum Eisenmangel führenden Faktoren und der Eisenmangelsymptome. Fe Eisen

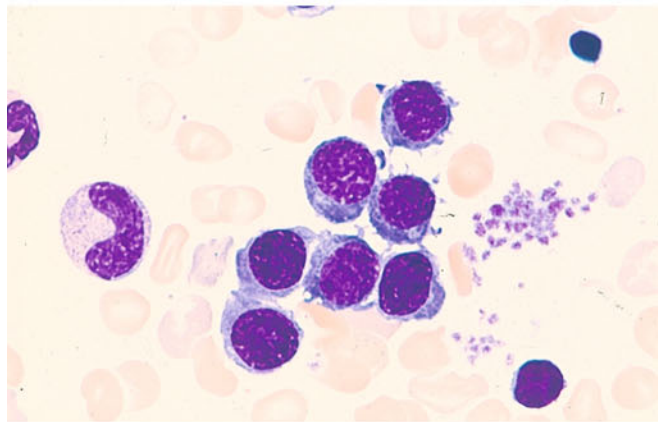
1.1 · Anämien

■ Abb. 1.2a–d

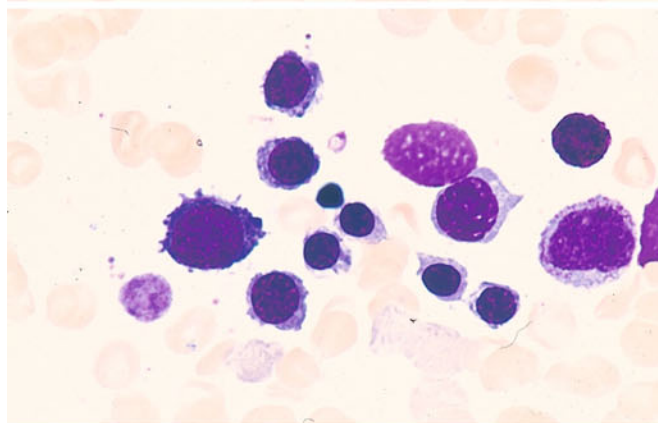
a Erythrozyten bei schwerem Eisenmangel. Typisch ist die große zentrale Aufhellung (Anulozyten), die Erythrozyten sind flach und klein und erscheinen blass



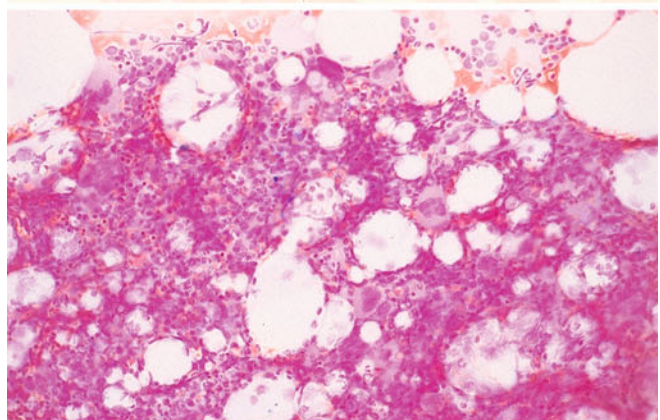
b Gruppe von Erythroblasten im Knochenmark bei Eisenmangel. Basophiles Zytoplasma bei schon weitgehender Kernaureifung (Reifungsdissoziation)

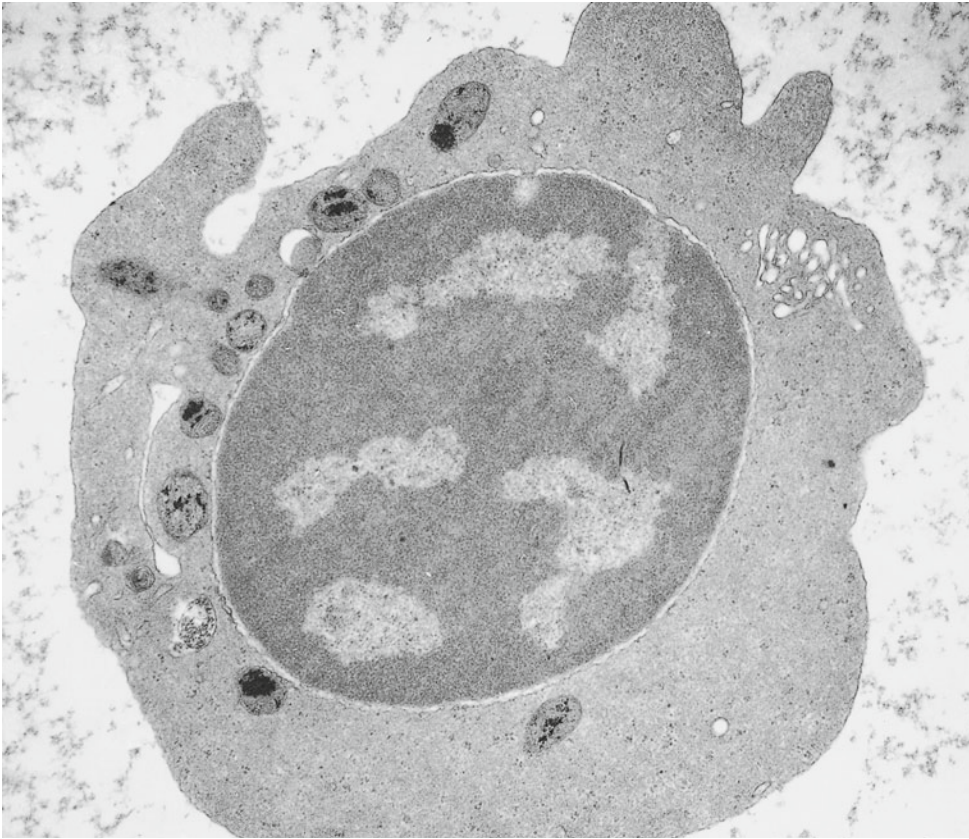


c Bei schwerem Eisenmangel ist auch das Zytoplasma der reifen Erythroblasten noch teilweise basophil, auch unscharf begrenzt

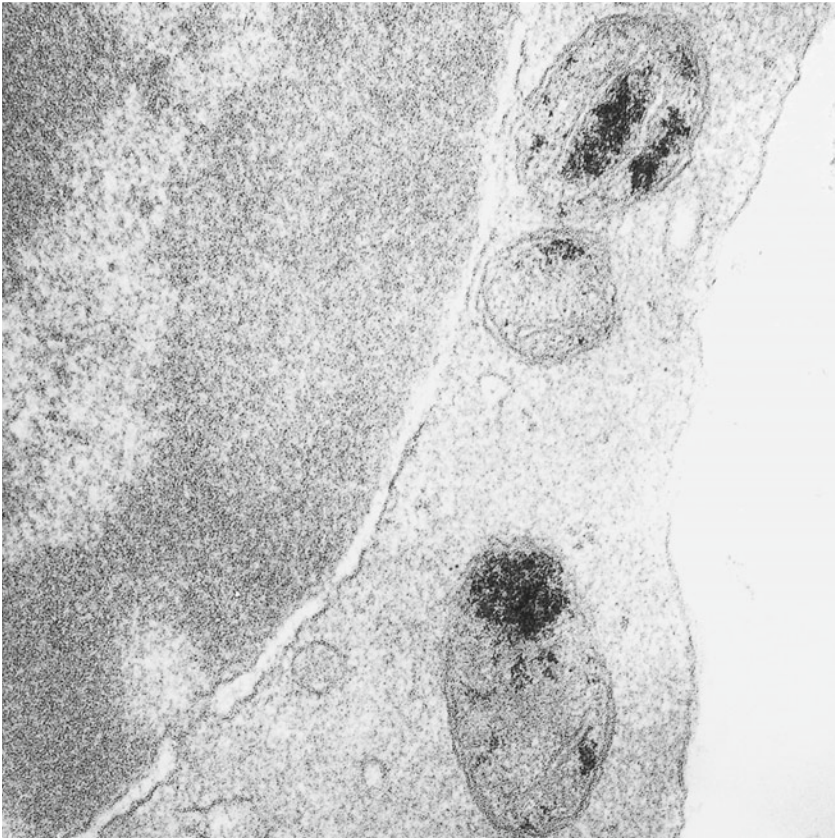


d Eisenfärbung. Knochenmarkbröckel ohne Speichereisen bei schwerem Eisenmangel





a



b

■ Abb. 1.3a,b
a Elektronenmikroskopischer Nachweis der Eisenablagerung in den Mitochondrien, die ringförmig den Kern umlagern (Ringsideroblasten; Aufnahme; H. E. Schäfer, Freiburg)
b Stärkere Vergrößerung der eisenbeladenen Mitochondrien

1.1.2 Hämolytische Anämien einschließlich Hämoglobinanomalien

Die hämolytischen Anämien (HA) sind durch die Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer (normal ca. 120 Tage) charakterisiert. Eine Anämie tritt aber erst dann in Erscheinung, wenn das Knochenmark nicht mehr imstande ist, durch entsprechende Mehrproduktion den Verlust der Erythrozyten auszugleichen. Ist das noch der Fall, spricht man von einer »kompensierten gesteigerten Hämolyse«. Eine »dekomensierte gesteigerte Hämolyse« besagt, dass zwischen Abbau und Produktion der Erythrozyten ein Missverhältnis eingetreten ist. Der Nachweis einer verkürzten Erythrozytenlebensdauer gelingt am besten mit der Chrommarkierung (^{51}Cr) der Erythrozyten, wobei gleichzeitig der bevorzugte Hämolyseort (z. B. Milz) ermittelt werden kann.

Bei einer gesteigerten Hämolyse bietet das Knochenmark – vorausgesetzt, dass dessen Funktion ungestört ist – eine **Hyperplasie der Erythropoese** mit Vorherrschen der reifen kernhaltigen Vorstufen (Normoblasten). Gewöhnlich sind in den erythropoetischen Vorstufen wesentliche qualitative Störungen nicht vorhanden. Bei langandauernder Hämolyse kann es aber vorwiegend infolge eines Folsäuremangels (Nachweis durch verminderten Folsäuregehalt im Serum) zu megaloblastischen Veränderungen kommen (»*Verbrauchsperniziosa*«). Die *Granulozytopoese* ist qualitativ und quantitativ meist nicht verändert. Häufiger dagegen finden sich in den Makrophagen phagozytierte Erythrozyten (*Erythrophagozytose*) und Eisenablagerungen (Abb. 1.4). Im peripheren Blut lassen sich je nach Ausmaß der Hämolyse und des Regenerationsvermögens des Knochenmarks eine erhöhte *Retikulozytenzahl* (meist mehrere Hundert ‰), *basophil punktierte Erythrozyten*, gelegentlich Normoblasten (Abb. 1.5a) (besonders bei akuten Hämolysen) und eine Leukozytose nachweisen. Diesen unspezifischen Veränderungen stehen solche gegenüber, die bei besonderen Formen (korpuskuläre hämolytische Anämien) als pathognomonisch angesehen werden [Kugelform (Abb. 1.5b), Elliptozyten (Abb. 1.5c), Sichelzellen (Abb. 1.5d,e)]. Darüber hinaus finden sich besonders bei einer Reihe enzymopener HA Heinz-Innenkörper (Abb. 1.5d), bei toxischen HA Methämoglobin.

Die hämolytischen Anämien lassen sich aufgrund *pathogenetischer Mechanismen* in mehrere Gruppen aufteilen, die aus dem Schema ersichtlich sind (Abb. 1.8).

Aufgrund ihres Verlaufes lassen sich 2 Formen unterscheiden: die akut auftretende (akute hämolytische Krise) und die chronisch verlaufende Hämolyse. Letztere wird öfters durch zwischenzeitlich auftretende akute Schübe erheblich verschlechtert.

Die absolute Vermehrung der Erythropoese im Verlauf regenerativer hämolytischer Anämien kommt in den Abb. 1.5e,f deutlich zum Ausdruck.

Die häufigste korpuskuläre HA ist in Mitteleuropa die Kugelformanämie (*Mikrosphärozytose*), die durch die typische Form der roten Blutkörperchen (Abb. 1.10), leicht erkennbar ist (Abb. 1.5b).

Das Blutbild der *Thalassämie* ist durch hypochrome Erythrozyten, Anisozytose, Poikilozytose, Schistozyten und besonders durch Targetzellen charakterisiert (Abb. 1.5g). Das bei der *Thalassaemia major* stark vermehrte HbF kann auch färberisch dargestellt werden (Abb. 1.5h). Bei Thalassämien findet man im Knochenmark zwischen der gesteigerten Erythropoese Eisen speichernde Makrophagen, vereinzelt auch Pseudo-Gaucher-Zellen (Abb. 1.6a,b). Reife Erythroblasten sind z. T. granulär periodic-acid-Schiff-(PAS-)positiv, auch ein Teil der Makrophagen hat eine leuchtend rote PAS-Reaktion (Abb. 1.6c links und rechts).

Sichelzellen lassen sich am besten im Nativpräparat unter O_2 -Abschluss (Abb. 1.6d,e) nachweisen. Auch CO-Hämoglobin ist färberisch darstellbar.

Eine Gruppe von toxisch bedingten HA ist durch Erythrozyten charakterisiert, die nach Spezialfärbung tiefblaue, oft exzentrisch gelegene kugelige Gebilde aufweisen, die erstmals von **Heinz** beschrieben wurden. Diese *Innenkörper* färben sich mit Vitalfarbstoffen an (Nilblausulfat, Brillantkresylblau, Abb. 1.5d). Sie kommen fast ausschließlich in reifen Erythrozyten vor, während sie in Normoblasten und Retikulozyten kaum gefunden werden. Die Innenkörper entstehen durch eine oxidative Denaturierung des Hämoglobins. Besonders häufig ist die Bildung von Innenkörpern beim Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel.

Sie treten aber erst nach Einnehmen bestimmter Substanzen, welche bei Menschen mit normalem Erythrozytenstoffwechsel harmlos sind, in Erscheinung, z. B. von Antimalariamitteln, Antiepileptika, Analgetika, Sulfonamiden, Nitrofurantoin, Sulfonen, einigen Vegetabilien (vor allem Favabohnen, daher Favismus) sowie einer Reihe anderer Medikamente und Chemikalien.

Darüber hinaus findet man Heinz-Körper unabhängig von einem bestimmten Erythrozytenstoffwechseldefekt nach Vergiftungen z. B. mit Phenolen, Anilin, Phenazetin, Azulfidinen u. v. a. Die Innenkörperbildung wird auch hier wahrscheinlich dosisabhängig durch Blockierung verschiedener intraerythrozytärer Enzyme ausgelöst.

In sehr seltenen Fällen kommen Heinz-Innenkörper bei angeborenen HA nach Splenektomie vor (hereditäre Heinz-Körper-Anämie). Da bei dieser Krankheit instabiles Hämoglobin nachgewiesen wurde, das eine pathologische Wärmestabilität besitzt, hat man die Krankheit den Hämoglobinopathien zugerechnet.

Die wichtigste Form der serogenen HA durch Isoantikörper ist die *fetale Erythroblastose* infolge Rhesus-(Rh-) Inkompatibilität zwischen Mutter und Fetus. Im kindlichen Blutbild wird meist eine große Zahl von Erythroblasten gefunden, die wahrscheinlich aus extramedullären Blutbildungsherden stammen, die beim Kind noch recht ausgedehnt sein können. Das vorliegende Blutbild zeigt eine Reihe von Normoblasten (■ Abb. 1.6f).

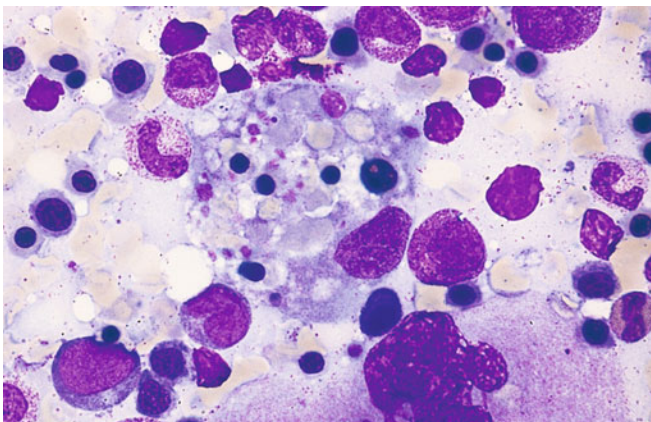
Bei der *autoimmunhämolytischen Anämie* (durch Wärme- und Kälteautoantikörper, bithermische Antikörper) sind Erythrozyten speichernde Makrophagen (*Erythrophagozytose*) besonders häufig. Bei der Kälteagglutinin-krankheit sieht man die Agglutination der Erythrozyten auf dem kalten Objektträger (■ Abb. 1.6i, links), während sie auf angewärmtem Objektträger verhindert werden kann (■ Abb. 1.6i, rechts).

Bei der akuten *alkoholtoxisch bedingten HA* mit Lipidämie (*Zieve-Syndrom*) finden sich im Knochenmark neben der Steigerung der Erythrozytopoese zahlreiche Fettspeicherzellen.

Bei mechanisch bedingten hämolytischen Anämien findet man charakteristische Erythrozytenfragmente (Fragmentozyten, Schizozyten), bei starker Hämolyse auch Erythroblasten (■ Abb. 1.6.g).

Schließlich soll auf die bei Supravitalfärbung nachweisbaren H-Ketten (β -Ketten-Tetramere) hingewiesen werden, bei deren Vorhandensein man dicht punktierte Erythrozyten sieht (■ Abb. 1.6h, Mitte).

Hämolytische Anämien treten auch bei Infektionen, z. B. bei Befall der Erythrozyten durch Erreger auf. Als Beispiel sei hier die Infektion mit *Plasmodium falciparum* (Malaria tropica) demonstriert (■ Abb. 1.7).

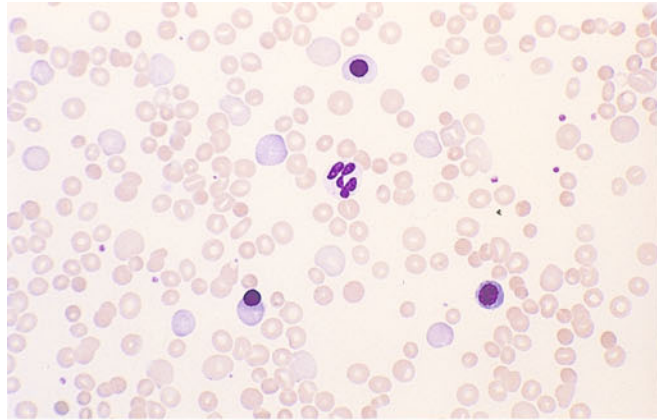


■ Abb. 1.4 Makrophage mit Kernen, Erythrozyten und Thrombozyten im Zytoplasma.

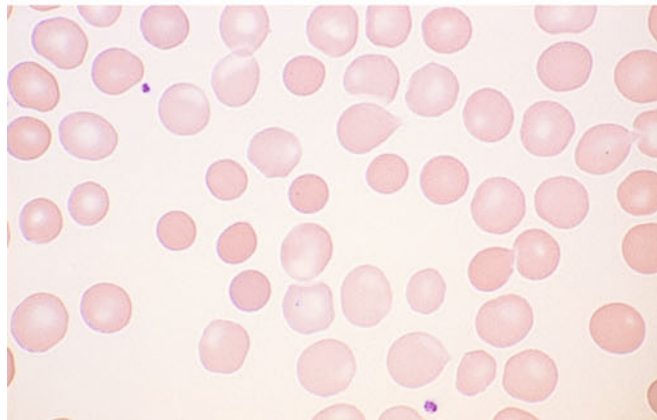
1.1 · Anämien

■ Abb. 1.5a–h Hämolytische Anämien

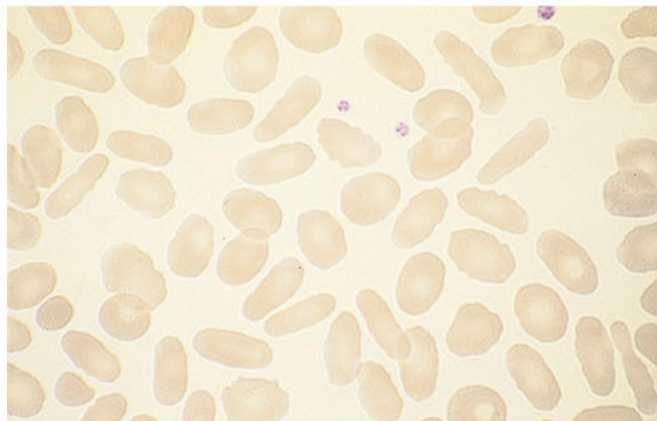
a Blutausstrich bei autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) mit 3 Normoblasten und polychromatischen Erythrozyten (Retikulozyten)



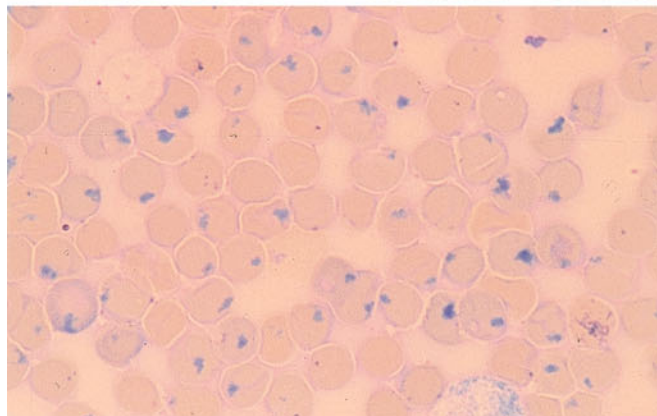
b Blutausstrich bei Kugelzellenanämie mit kleinen, runden, dicht mit Hämoglobin gefüllten Erythrozyten (Mikrosphärozyten). Sie sind charakteristisch, aber nicht spezifisch, da sie auch bei immunhämolytischen Anämien vorkommen können

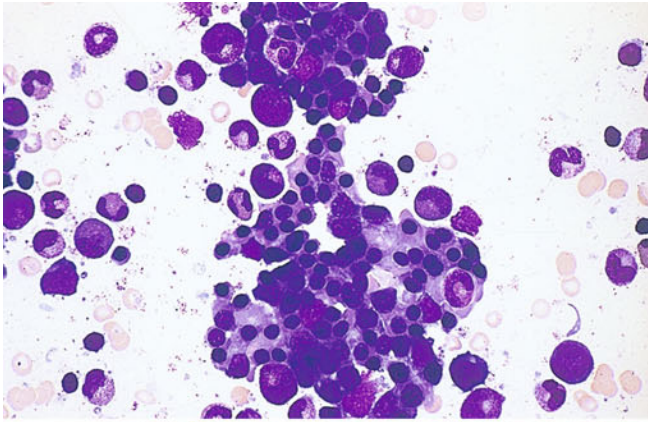


c Elliptozyten, die in schmal elliptischer Form – wie hier – spezifisch für die hereditäre Elliptozytose sind



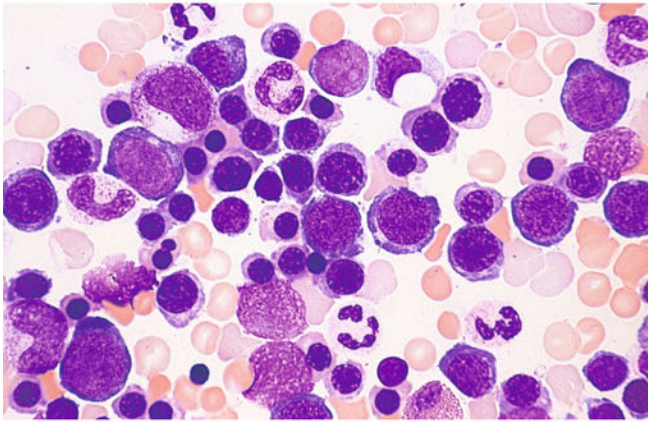
d Heinz-Innenkörper nach Nilblausulfatfärbung. Sie kommen v. a. bei enzymopenischen Anämien oder bei instabilen Hämoglobinen vor



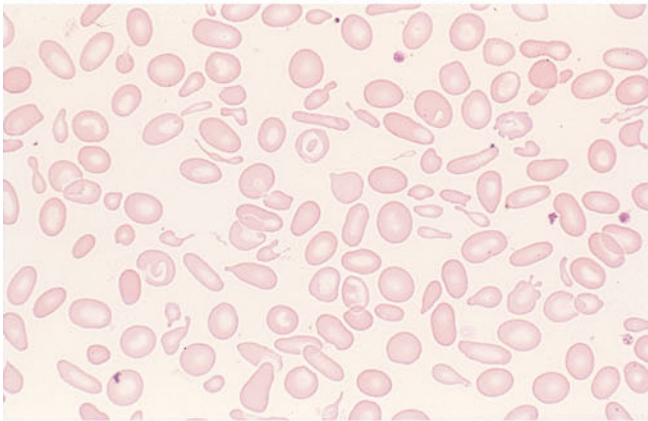


■ Abb. 1.5e–h

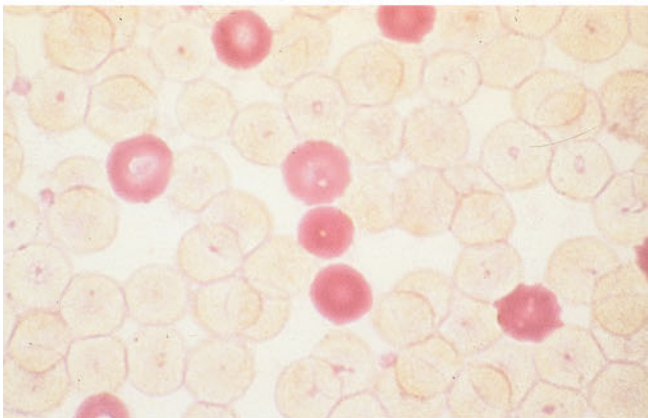
e Stark gesteigerte, vorwiegend normoblastische Erythropoese bei hämolytischer Anämie



f Vorherrschend reife, morphologisch unauffällige Erythroblasten bei hämolytischer Anämie



g Blutausstrich bei β -Thalassämie mit starker Anisozytose, Poikilozytose und einzelnen typischen Targetzellen

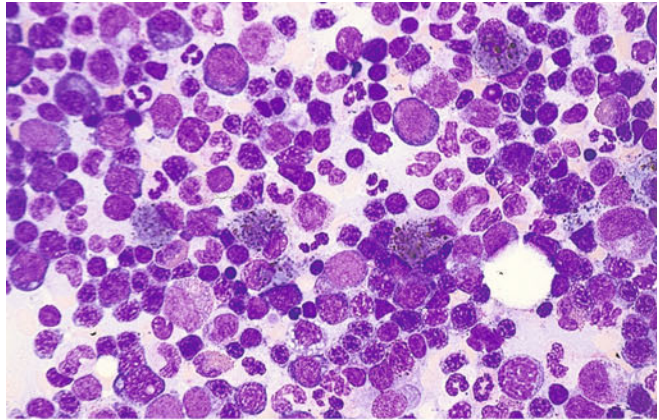


h HbF-Nachweis im peripheren Blut. HbF-haltige Erythrozyten sind rot gefärbt

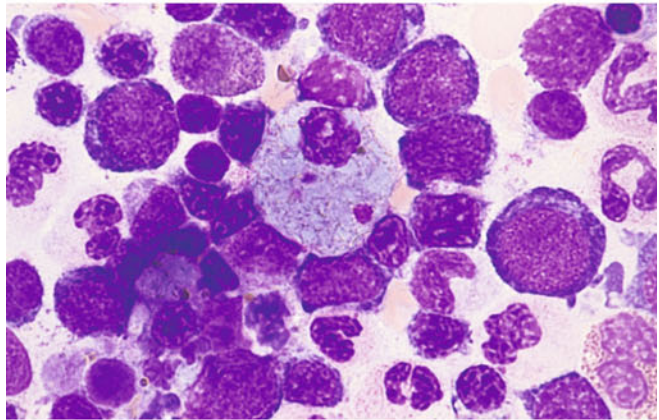
1.1 · Anämien

■ **Abb. 1.6a–i** Hämolytische Anämien u. a. bei Hämoglobinanomalien

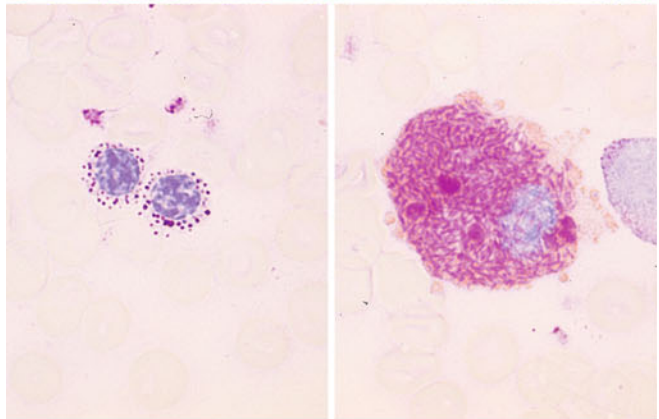
a Knochenmarksausstrich bei β -Thalassämie. Zwischen der gesteigerten Erythropoese liegen hämosiderinhaltige Makrophagen



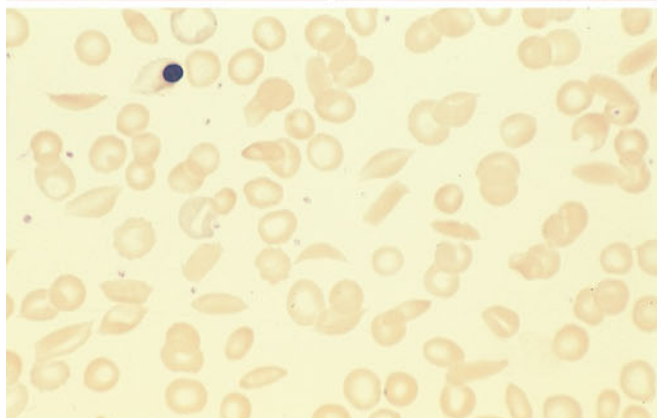
b Speicherzelle im Knochenmark bei β -Thalassämie

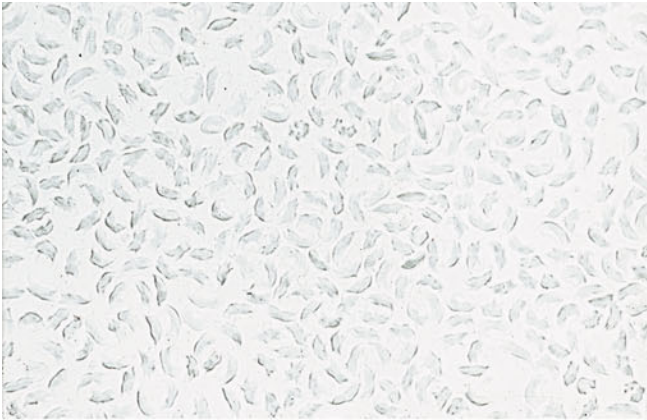


c Links: 2 Normoblasten im Knochenmark mit granulärer PAS-Reaktion bei Thalassämie. **Rechts:** 1 Makrophage mit leuchtend rot gefärbtem Material und dazwischen goldgelb erscheinendem Hämosiderin. PAS-Reaktion



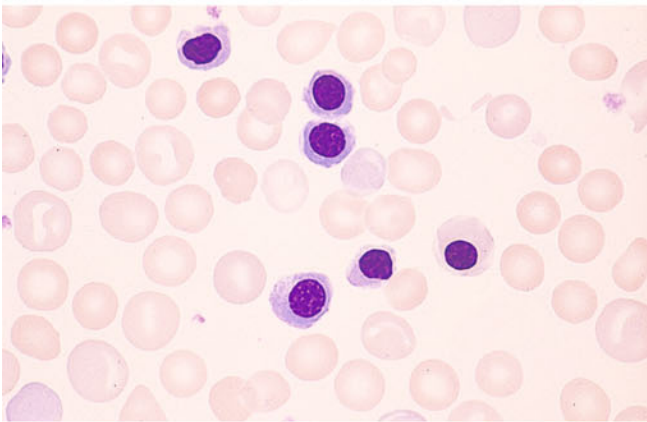
d Sichelzellen im peripheren Blut bei Sichelzellenanämie



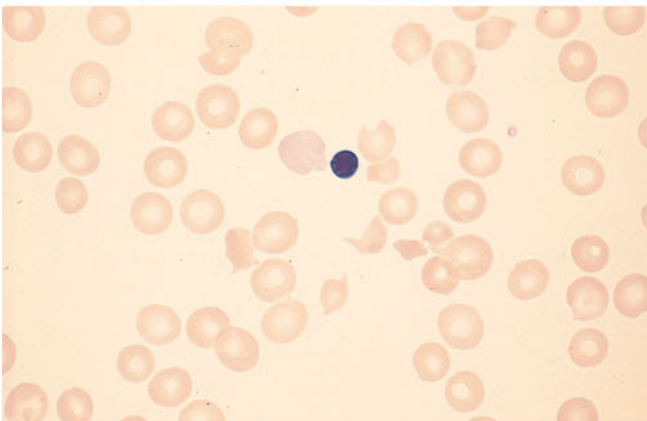


■ Abb. 1.6e–h

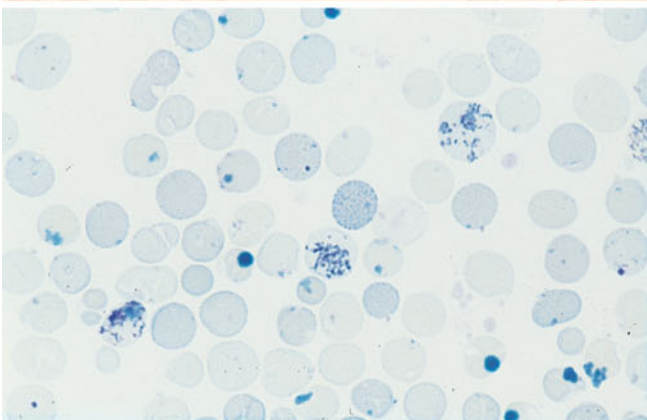
e Sicheltest mit Natriummetabisulfit bei HbS-Krankheit



f Normoblasten im Blutausstrich bei fetaler Erythroblastose



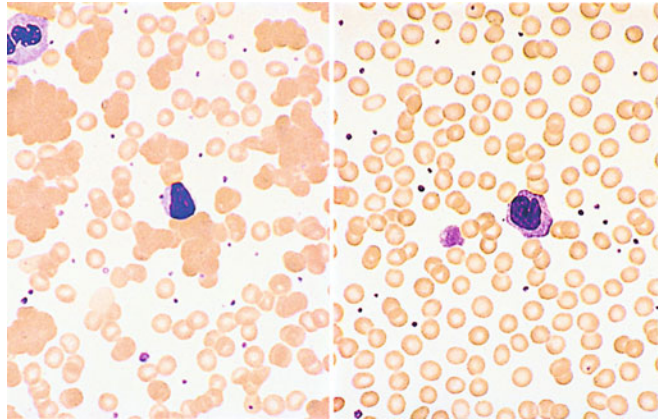
g Fragmentozyten sowie 1 gerade ausgestoßener Erythroblastenkern (noch adhären) bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP)



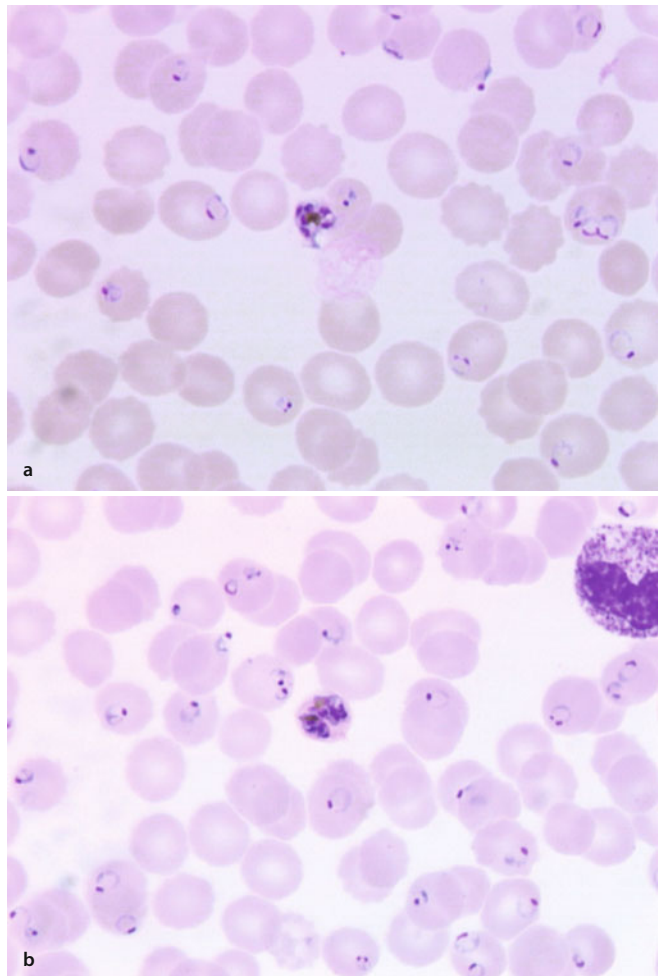
h Neben Reticulozyten und großen Heinz-Innenkörpern in der Mitte 1 fein gepunkteter Erythrozyt mit H-Ketten

1.1 · Anämien

■ **Abb. 1.6i** Kälteagglutininkrankheit, peripheres Blut.
Links: Ausstrich auf kalten, rechts: auf warmen Objektträgern



■ **Abb. 1.7a,b** Bei Malaria (hier Malaria tropica) mit starkem Parasitenbefall kommt es durch Zerstörung der Erythrozyten – abhängig von der Menge der befallenen Erythrozyten – zu einer hämolytischen Anämie



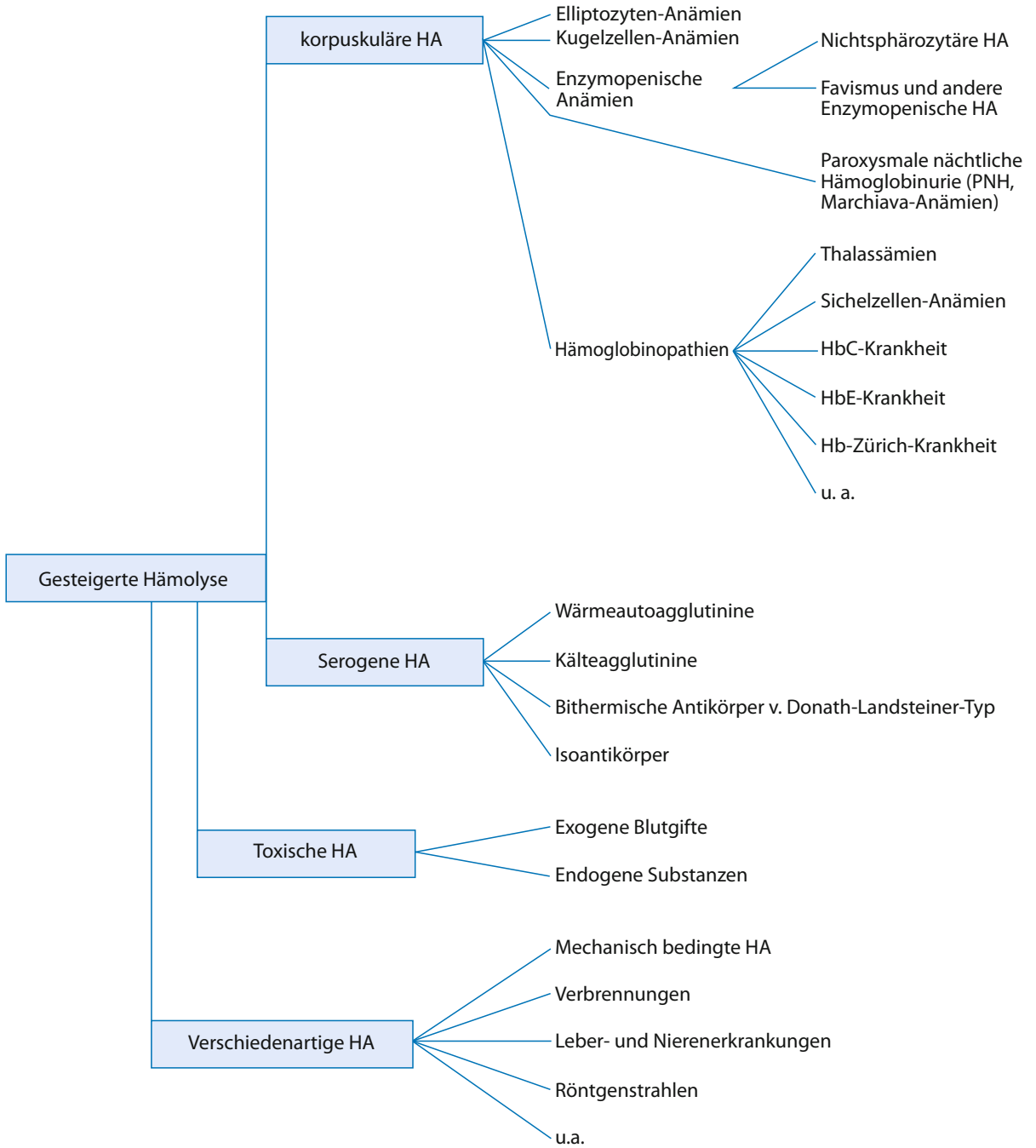
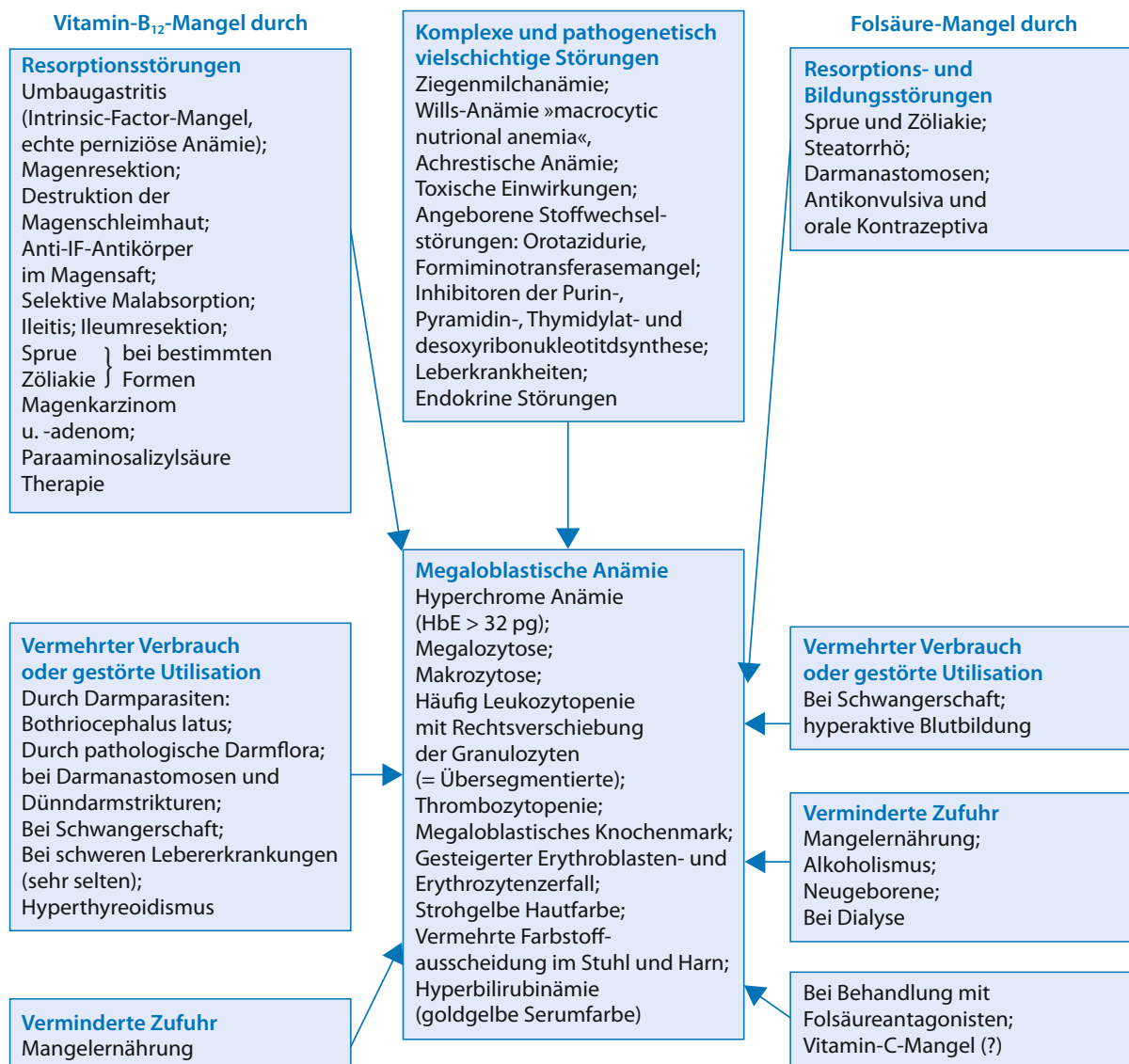


Abb. 1.8 Einteilung der hämolytischen Anämien (HA)

1.1.3 Megaloblastische Anämien

Unter dieser Bezeichnung wird eine Gruppe von Anämien zusammengefasst, deren Hauptvertreterin in Europa die kryptogenetische *perniziöse Anämie* ist. Morphologisch ist für sie das Auftreten von Megaloblasten im Knochenmark kennzeichnend, also von erythropoetischen Zellen, die sich bezüglich ihrer Größe und vor allem ihrer Kernstruktur von den normalen Erythroblasten unterscheiden. Aber nicht nur die Erythropoese ist von dem Krankheitsgeschehen ergriffen, sondern auch die *Granulozyten und ihre Vorstufen* sowie die *Megakaryozyten* zeigen typische Veränderungen.

Im Blutbild äußern sich diese verschiedenen Störungen der Hämatopoese in der meist hyperchromen Anämie sowie der Leuko- und Thrombozytopenie. Im Blutausschlag sieht man eine ausgeprägte Aniso- und Poikilozytose sowie große, meist ovale, hämoglobinreiche Erythrozyten, die als *Megalozyten* bezeichnet werden (■ Abb. 1.11, 1.12) und die in der *Price-Jones-Kurve* (■ Abb. 1.10) eine Rechtsverschiebung des Gipfels mit breiter Basis bewirken. Gelegentlich kommen auch kernhaltige rote Vorstufen im peripheren Blut vor, die bisweilen eine basophile Punktierung aufweisen. Die Leukozytopenie ist durch die Verminderung der Granulozyten bedingt. Diese sind z. T. übersegmentiert.



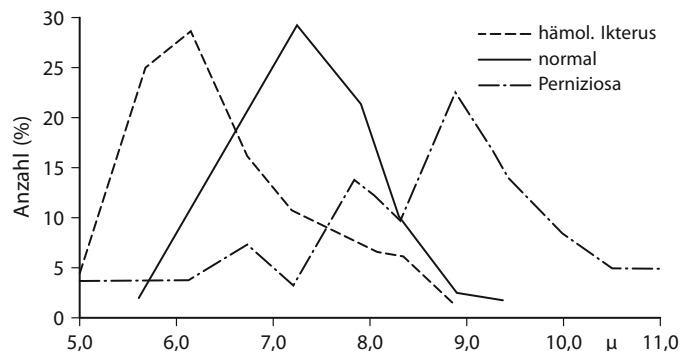
■ Abb. 1.9 Schematische Darstellung der wichtigsten pathogenetischen Faktoren und klinischen Symptome der megaloblastischen Anämien

Darüber hinaus sind auch andere Organe von dem Krankheitsgeschehen erfasst. Am bekanntesten sind Veränderungen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, die sich an der Zunge als »Hunter-Glossitis« und im Magen als *atrophische Gastritis* äußern. Bei einem großen Prozentsatz der Kranken ist auch eine Beteiligung des *Zentralnervensystems*, meist in Form einer funikulären Spinalerkrankung mit ihren verschiedenen klinischen Symptomen, nachweisbar. Ausprägung und Befall einzelner Organe ebenso wie die verschiedenen Blutsymptome sind von Art, Dauer und dem Grad der verantwortlichen Avitaminose, aber auch von individuellen, möglicherweise genetischen Faktoren abhängig.

Die *Pathogenese der megaloblastischen Anämien* konnte in den letzten Jahrzehnten weitgehend aufgeklärt werden. Der überwiegenden Mehrzahl aller derartigen Erkrankungen liegt ein Mangel entweder an Vitamin B₁₂ oder Folsäure zugrunde. Beide Vitamine greifen in den Nukleinsäurestoffwechsel der Zelle ein, sie ergänzen sich gegenseitig, ohne sich ersetzen zu können. Ein Mangel an einem der beiden genannten Vitamine führt, falls auch die entsprechenden Depots erschöpft sind, zu einer Störung in der DNS-Synthese und zu einer megaloblastischen Anämie, wobei eine Erkrankung anderer Organe der Anämie sogar vorausgehen kann. Die Feststellung einer

megaloblastischen Anämie verlangt eine genaue Klärung ihrer Ursache. Innerhalb dieser Anämien können demgemäß 2 große Gruppen unterschieden werden: diejenigen, die durch einen Mangel an Vitamin B₁₂, und diejenigen, die durch ein Folsäuredefizit entstehen (Abb. 1.9, mod. nach Begemann 1982). Meist gelingt es auch, die Ursache des auslösenden Vitaminmangels aufzudecken. Bei der in Europa häufigsten megaloblastischen Anämie fehlt im Magensaft ein Wirkstoff (Intrinsic Factor), dessen Vorhandensein erst die Resorption von dem mit der Nahrung aufgenommenen Vitamin B₁₂ (Extrinsic Factor) im Dünndarm ermöglicht. Die Funktionsschwäche des Magens, die sich in einem Sistieren der Bildung des Intrinsic Factors äußert, zeigt sich daneben auch in einer »histaminrefraktären« Anazidität, die ein typisches Symptom der Erkrankung ist. Exakter kann die fehlende oder mangelhafte Resorption von oral zugeführtem Vitamin B₁₂ mithilfe des Schilling-Tests nachgewiesen werden. Routinemäßig wird heute der Serumvitamin-B₁₂-Spiegel oder der Folsäuregehalt der Erythrozyten bestimmt. Zur sicheren Abklärung wird heute die Bestimmung von Holotranscobalamin (Holo-TC) und Methylmalonsäure (MMA) empfohlen, die – verglichen mit der Vitamin-B₁₂-Bestimmung – eine höhere Sensitivität und Spezifität besitzen.

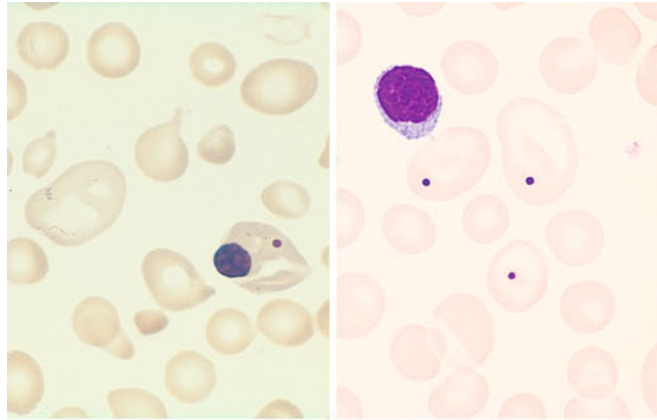
Abb. 1.10 Price-Jones-Kurven eines hämolytischen Ikterus (mikrosphärozytäre Anämie), eines Gesunden und einer perniziösen Anämie (megalozytäre Anämie)



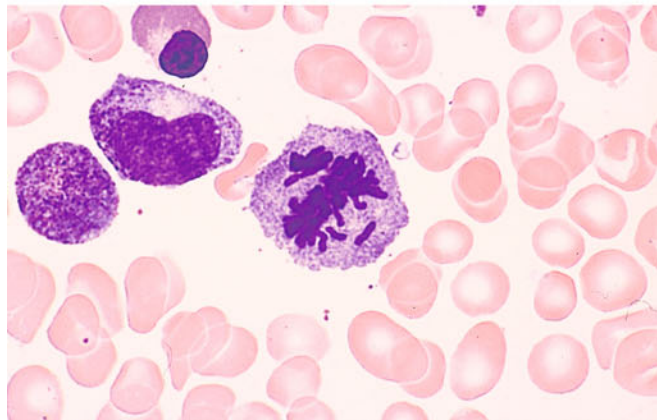
1.1 · Anämien

■ **Abb. 1.11a–h** Megaloblastische Anämien

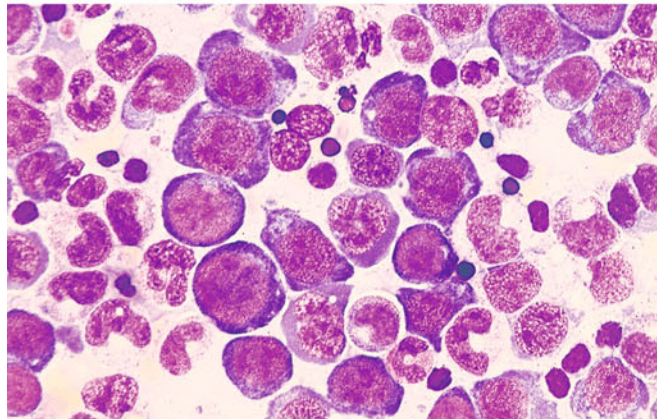
a Blutausstriche bei Perniziosa. **Links:** hochgradige Anisozytose, Poikilozytose, 1 sehr großer Megalozyt und 1 Normoblast mit einem zusätzlichen Jolly-Körperchen. **Rechts:** 3 Megalozyten mit Jolly-Körperchen



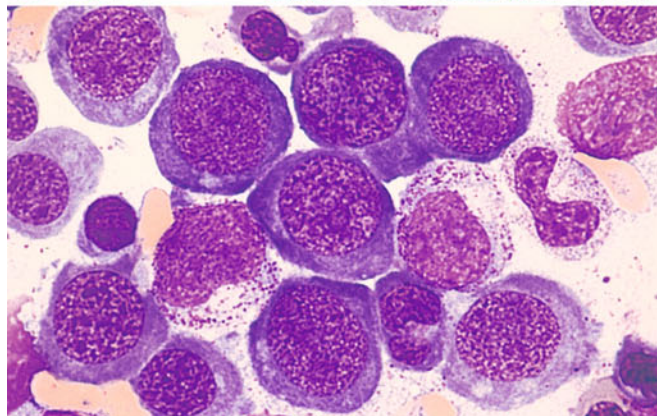
b Megaloblastenmitose mit einzeln liegendem Chromosom, das sich bei weiterer Ausreifung zum Jolly-Körperchen entwickelt

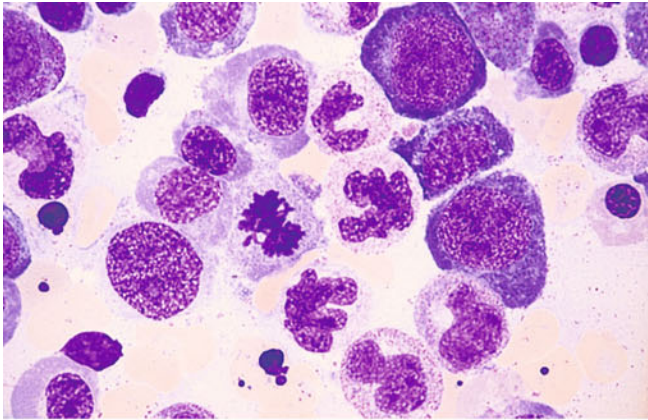


c Sehr zellreiches Knochenmark bei megaloblastischer Anämie, hier mit vorherrschend unreifen Megaloblasten mit der typischen aufgelockerten, feinen Chromatinstruktur und z. T. beginnender Hämoglobinbildung im Zytoplasma (Basophilie nimmt ab)



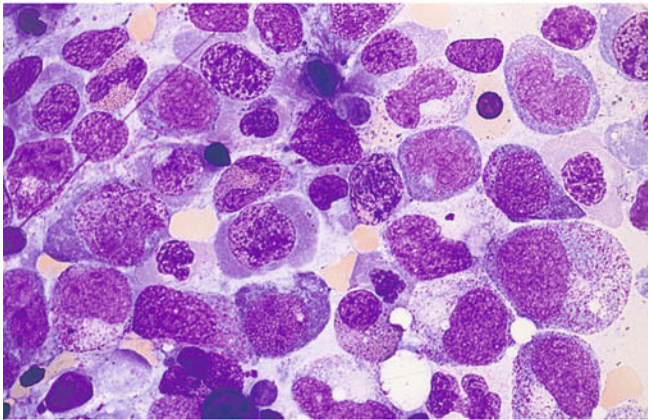
d Gruppe von Promegaloblasten mit typischer Kernstruktur. Man sieht den Zellen die DNA-Synthesestörung an



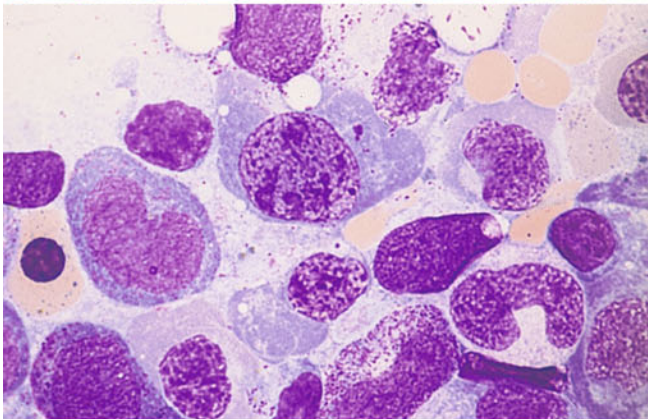


■ Abb. 1.11e–h

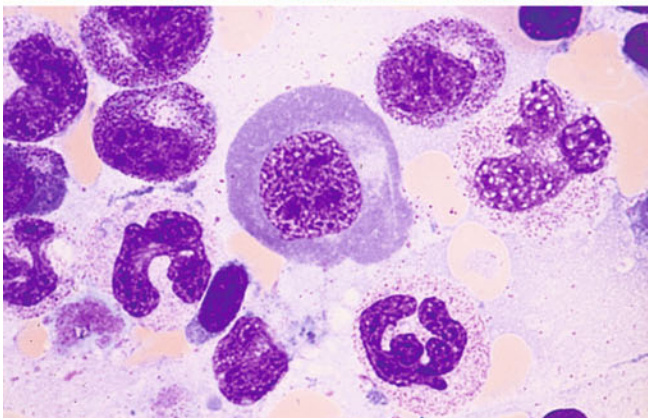
e Megaloblasten unterschiedlichen Reifegrades sowie Metamyelozyten und Stabkernige mit ebenfalls aufgelockerter Chromatinstruktur



f Schwerste Kernveränderungen der Megaloblasten



g Megaloblasten mit beginnender Apoptose, rechts unten 1 Riesenmetamyelozyt

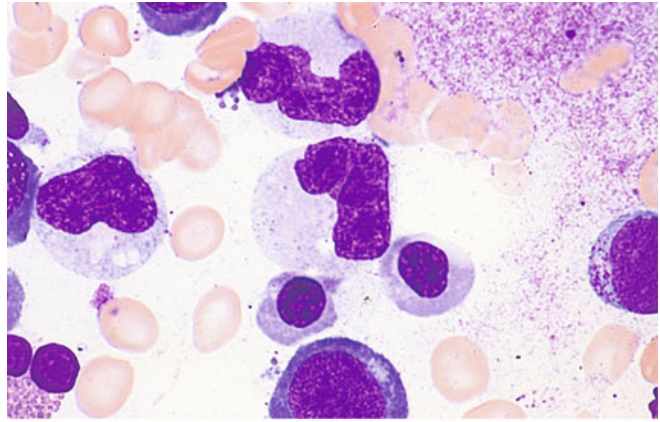


h Sehr großer Megaloblast mit ungewöhnlich breitem, schon partiell hämoglobiniertem Zytoplasma. Darunter und rechts Riesenformen der ausreifenden Granulozytopoese

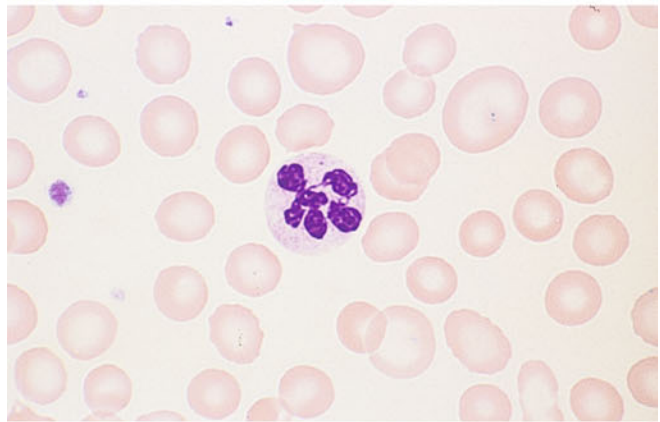
1.1 · Anämien

■ Abb. 1.12a–h Megaloblastische Anämien

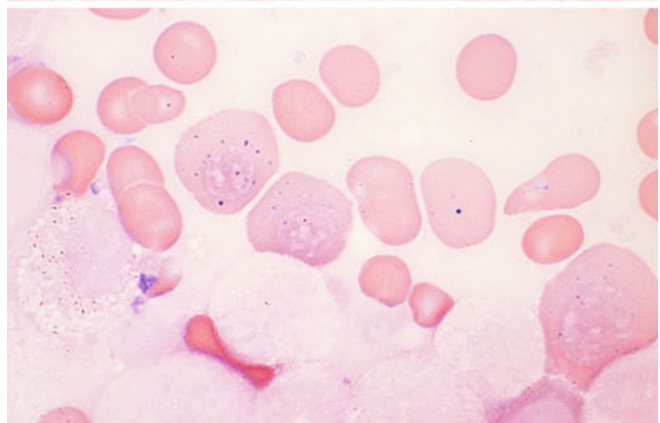
a 2 Riesenmetamyelozyten bei Perniziosa



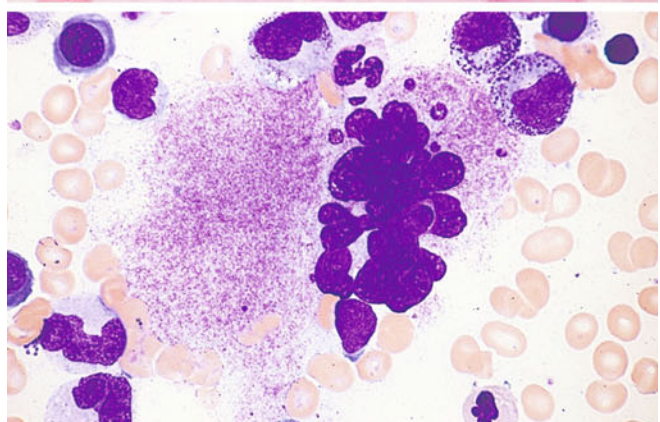
b Übersegmentierter Neutrophiler im Blutausstrich bei Perniziosa

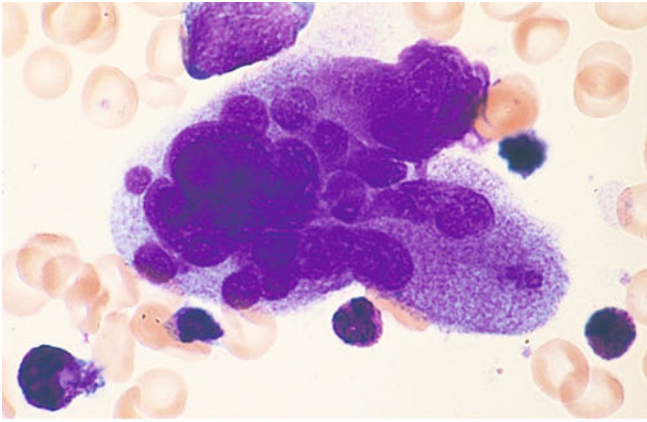


c Eisenfärbung. 2 Sideromegaloblasten und ein Sideromegalozyt mit grobem Eisenkörnchen



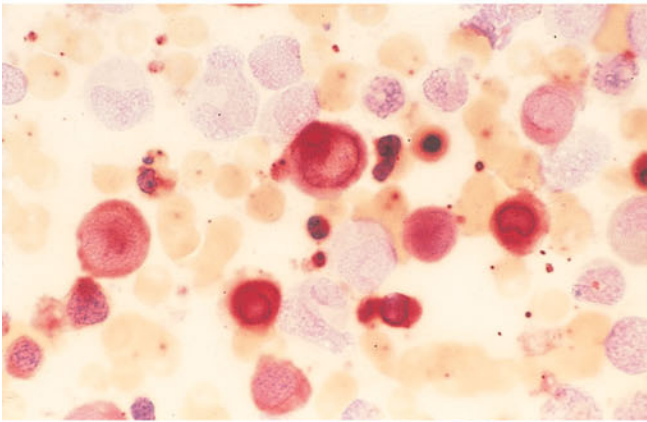
d Übersegmentierter Megakaryozyt bei megaloblastärer Anämie



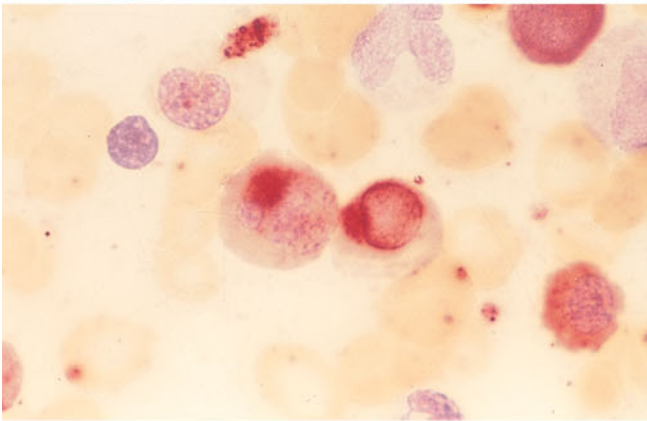


■ Abb. 1.12e–h Megaloblastische Anämien

e Übersegmentierter Megakaryozyt mit bizarrer Kernform bei megaloblastärer Anämie

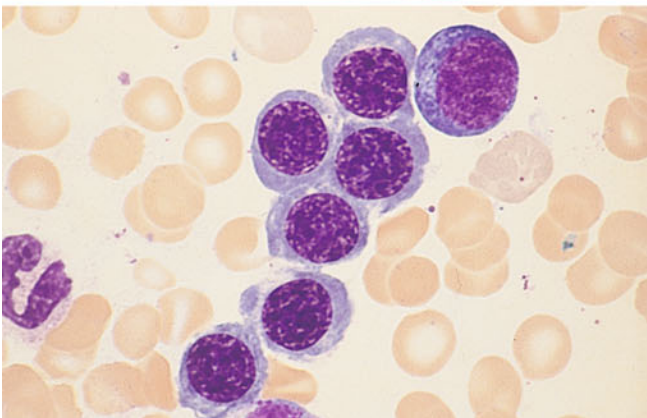


f, g Unspezifische Esterase (α -Naphthylacetat, pH 7,2). Starke Esteraseaktivität in Megakaryoblasten, die besonders perinukleär ausgeprägt ist



g

h Diskrete megaloblastäre Veränderung (Übergangsform), wie man sie bei gering ausgeprägter megaloblastärer Anämie oder kurz nach Beginn der Vitamin-B₁₂-Behandlung sehen kann

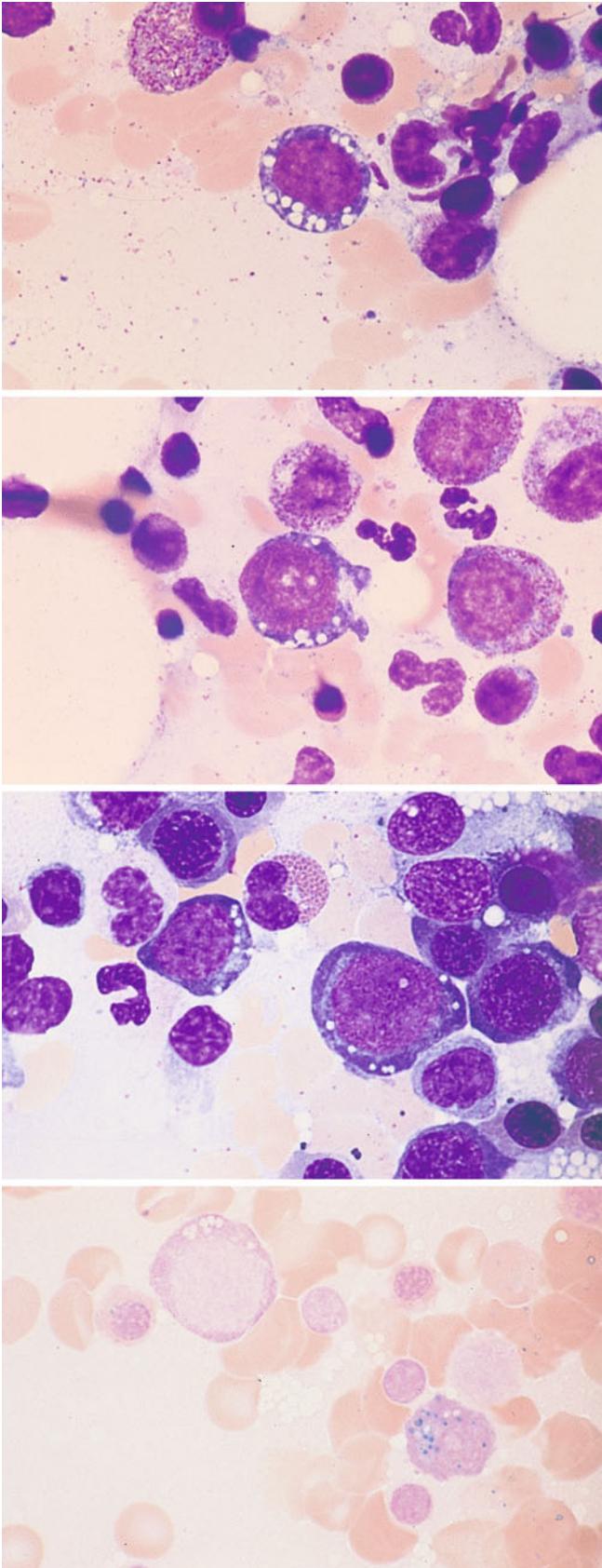


1.1.4 Toxische Schädigungen

Unter langandauerndem Alkoholabusus kann man im Knochenmark eine Vakuolisierung der roten, aber auch der weißen Vorstufen finden (■ Abb. 1.13c,d).

Als Beispiel für eine medikamentöse Schädigung der Erythropoese ist auf das früher weitverbreitete Antibiotikum Chloramphenicol hinzuweisen, das zu einer vermehrten Bildung von pathologischen Sideroblasten sowie zur Vakuolisierung im Zytoplasma von Erythroblasten führt (■ Abb. 1.13a,b). Als fatale Nebenwirkung kam es (selten) zu einer irreversiblen aplastischen Anämie (Pancytopenie).

Als toxische Schädigung kann man auch die Anämie bei Bleivergiftung einstufen, die früher häufiger nach dem Einatmen bleihaltiger Stäube oder von Dämpfen stark bleihaltigen Benzins, über das Wasser aus Bleirohren oder bleihaltige Glasuren von Keramikgefäßen auftrat, neuerdings auch durch die Beimischung von Bleisalzen zu Cannabisgemischen. Es entsteht eine hypochrom-mikrozytäre Anämie, im Blutausstrich findet man einzelne basophil getüpfelte Erythrozyten mit groben graublauen Einschlüssen und im Knochenmark dyserythropoetische Veränderungen mit Ringsideroblasten (■ Abb. 1.14). Ursächlich liegt eine Hämsynthesestörung vor. Die Diagnose wird gesichert durch die Anamnese mit charakteristischen Symptomen (Obstipation, Darmkoliken, neurologische Symptome, Bleisaum an der Gingiva), den erhöhten Bleispiegel im Blut und die erhöhte Delta-Aminolävulinsäureausscheidung im Urin.



■ **Abb. 1.12a–d** Toxische Schädigungen

a, b Sehr ausgeprägte Vakuolisierung im Zytoplasma von frühen Proerythroblasten nach Chloramphenicolbehandlung

b

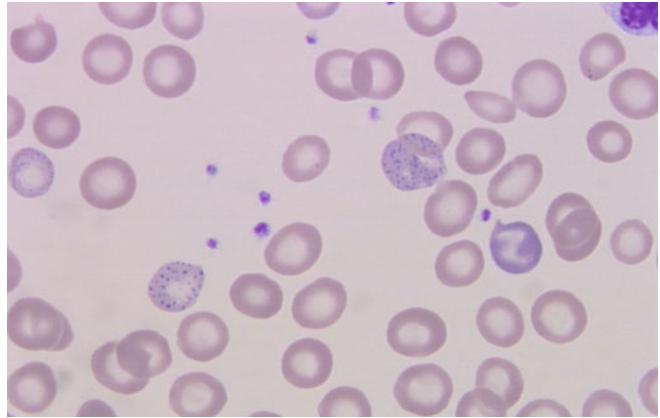
c Vakuolisierung im Zytoplasma von Proerythroblasten nach Alkoholabusus

d Eisenfärbung. Positiver Eisennachweis im Zytoplasma einer Plasmazelle, links oben vakuolisierter Proerythroblast bei Alkoholabusus

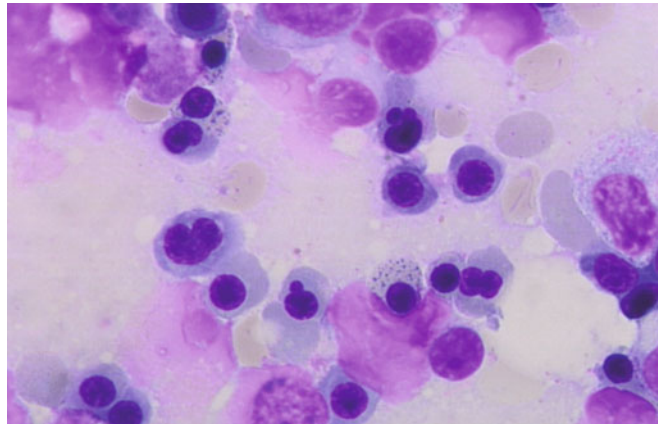
1.1 · Anämien

Abb. 1.14 Toxische Schädigung durch Bleivergiftung

a Sehr kräftige basophile Tüpfelung in 2 Erythrozyten bei Bleivergiftung



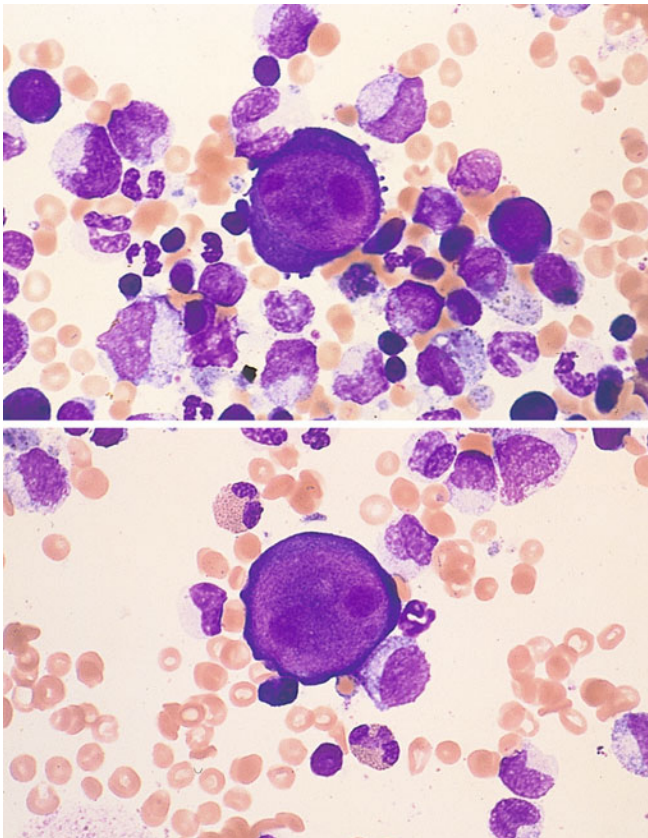
b Knochenmarksausstrich bei Bleivergiftung mit deutlichen dyserythropoetischen Veränderungen und basophiler Tüpfelung oben links und rechts von der Mitte



1.1.5 Akute Erythroblastopenie

Diese vor allem bei Kindern, aber auch im Verlaufe hämolytischer Anämien (aplastische Krisen) auftretende hochgradige Reduktion der Erythropoese im Knochenmark mit konsekutivem Fehlen der Retikulozyten beruht auf einer Parvovirus-B19-Infektion. Im Knochenmark fehlt die ausreifende Erythropoese, diagnostisch entscheidend ist das Auftreten von Riesenproerythroblasten, welche die Größe von Megakaryozyten erreichen (■ Abb. 1.15, 1.16). In der Regel erfolgt eine kurzfristige spontane Rückbildung innerhalb von 1 bis 2 Wochen.

Transitorische Erythroblastopenien bei Kindern können auch ohne Parvovirus-B19-Infektion auftreten, man findet allerdings keine Riesenerthroblasten im Knochenmark.



■ Abb. 1.15a–h Akute Erythroblastopenie

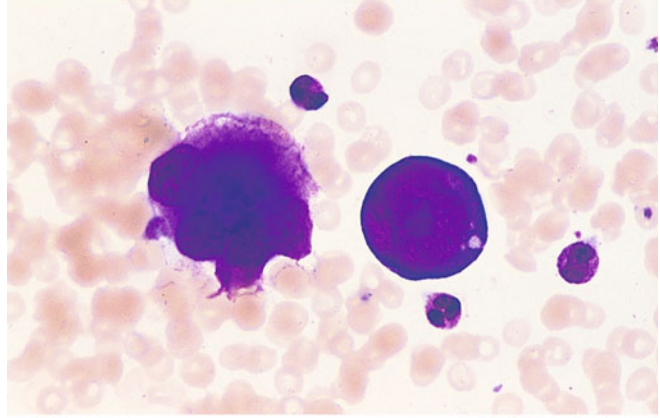
a Knochenmarksausstrich bei akuter Erythroblastopenie. In der Mitte Riesenproerythroblast mit intensiv basophilem Zytoplasma, lockerer Chromatinstruktur des Kerns und sehr großen Nucleoli. Diese Zelle ist mehrfach größer als ein normaler Erythroblast und erreicht Megakaryozytengröße

b Anderer Riesenproerythroblast

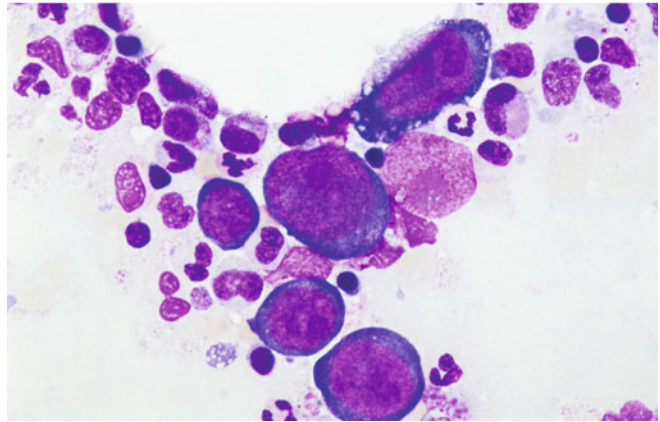
1.1 · Anämien

■ Abb. 1.15c–f

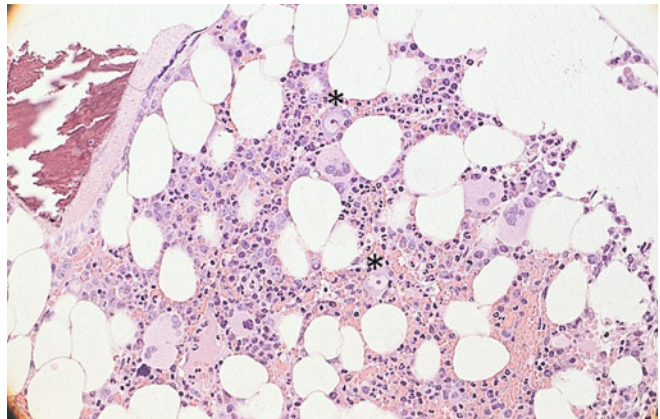
c Riesenproerythroblast neben 1 reifen Megakaryozyten



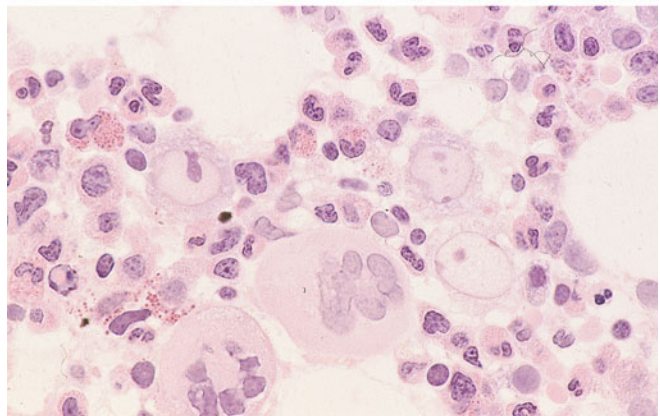
d Übersicht mit Gruppe von Riesenproerythroblasten

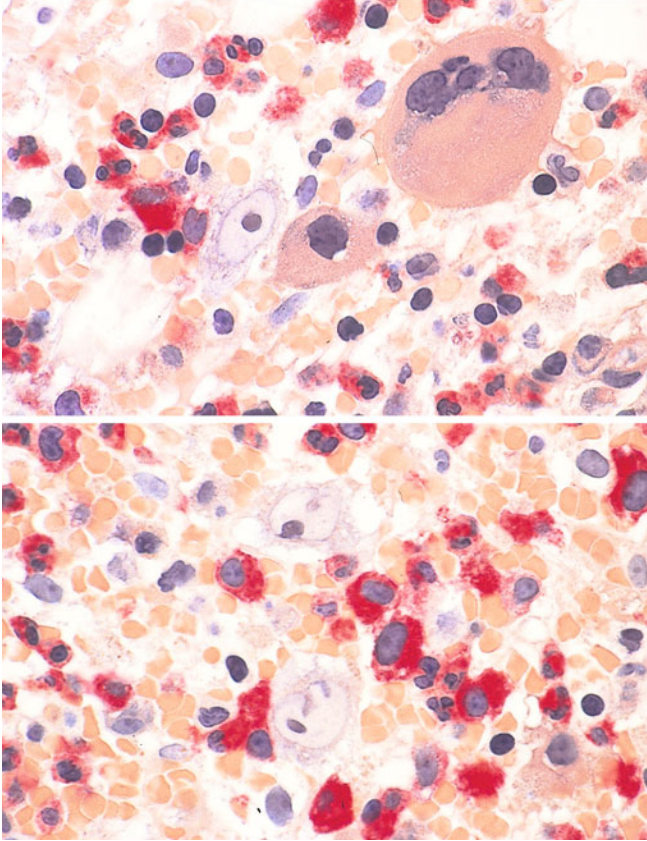


e Histologischer Schnitt des Knochenmarks bei akuter Erythroblastopenie. Oberhalb der Mitte und rechts unterhalb der Mitte je 1 Riesenproerythroblast mit hellem Kern und sehr großem Nucleolus. Hämatoxylin-Eosin-(HE)Färbung



f Knochenmarkschnittpräparat. Im Ausschnitt sieht man links von der Mitte 1 und rechts von der Mitte 2 Riesenproerythroblasten mit großen Nucleoli und sehr hellem Chromatin. Darunter 2 reife Megakaryozyten sowie Zellen der Granulozytose. HE-Färbung

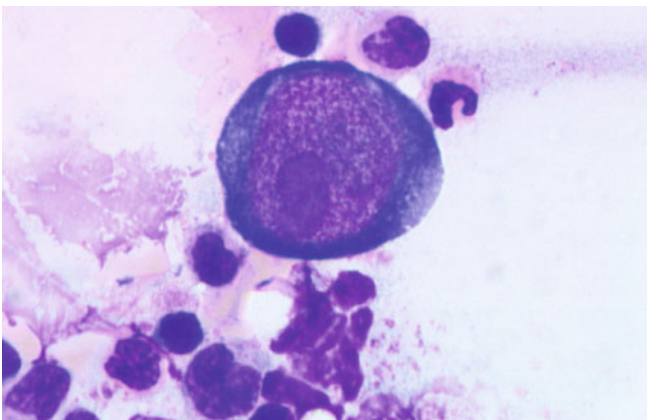




■ Abb. 1.15g-h

g Knochenmarkschnittpräparat. In der Mitte links 1 Riesenproerythroblast mit riesigem Nucleolus und hellem Kern, rechts daneben 1 rundkerniger Megakaryozyt, darüber 1 reifer segmentkerniger Megakaryozyt. Chloracetatesterase-(CE-)Färbung

h Knochenmarkschnittpräparat. Oberhalb und unterhalb der Mitte je 1 Riesenproerythroblast. Granuloctopoese mit roter Zytoplasmafärbung. CE-Färbung



■ Abb. 1.16 Riesenproerythroblast mit sehr großem Nucleolus bei akuter Erythroblastopenie

1.1.6 Chronische Erythroblastopenie (»pure red cell anemia«)

Bei dieser »*aplastischen Anämie im engeren Sinne*« liegt eine schwere Störung innerhalb der Erythropoese vor. Im Knochenmark ist sie durch das völlige Fehlen bzw. eine *hochgradige Verminderung der roten Vorstufen* gekennzeichnet. Die Granulo- und Thrombozytopenie sind weitgehend ungestört. Im peripheren Blut fehlen die Retikulozyten völlig oder sind nur vereinzelt nachweisbar. Es besteht dementsprechend eine hochgradige Anämie, die das gesamte klinische Bild beherrscht. Riesenproerythroblasten fehlen.

1.1.7 Kongenitale dyserythropoetische Anämien

Es handelt sich um seltene Krankheitsbilder, deren Charakteristikum in einer *schweren Störung der Erythropoese* besteht, die ihrerseits zu erheblichen morphologischen Veränderungen führt. Der *Typ I* zeigt die eigenartig verwaschene Kernstruktur und zarte Chromatinbrücken, welche die Kerne voneinander getrennter Erythroblasten miteinander verbinden (■ Abb. 1.17a, Feinstruktur ■ Abb. 1.17b). Für den *Typ II* (■ Abb. 1.17c–e) ist die Vielkernigkeit der Erythroblasten charakteristisch. In etwa 15–20% aller roten Vorstufen finden sich 2 bis 4 Kerne, vorwiegend bei den reiferen Zellformen, sowie bizarre Kernteilungsstörungen (Karyorrhexis). Im Blutausstrich sieht man eine Aniso- und Poikilozytose, basophil punktierte Erythrozyten und Cabot-Ringe. Es wurden molekulare Veränderungen der Erythrozytenmembran im *SEC23B*-Gen nachgewiesen. Beim *Typ III* finden sich in Knochenmark eine Hyperplasie der Erythropoese mit Vielkernigkeit der Erythroblasten, die alle Reifestufen betrifft (■ Abb. 1.17f–h). Es kommen Riesenzellen mit 10 bis 12 Kernen vor.

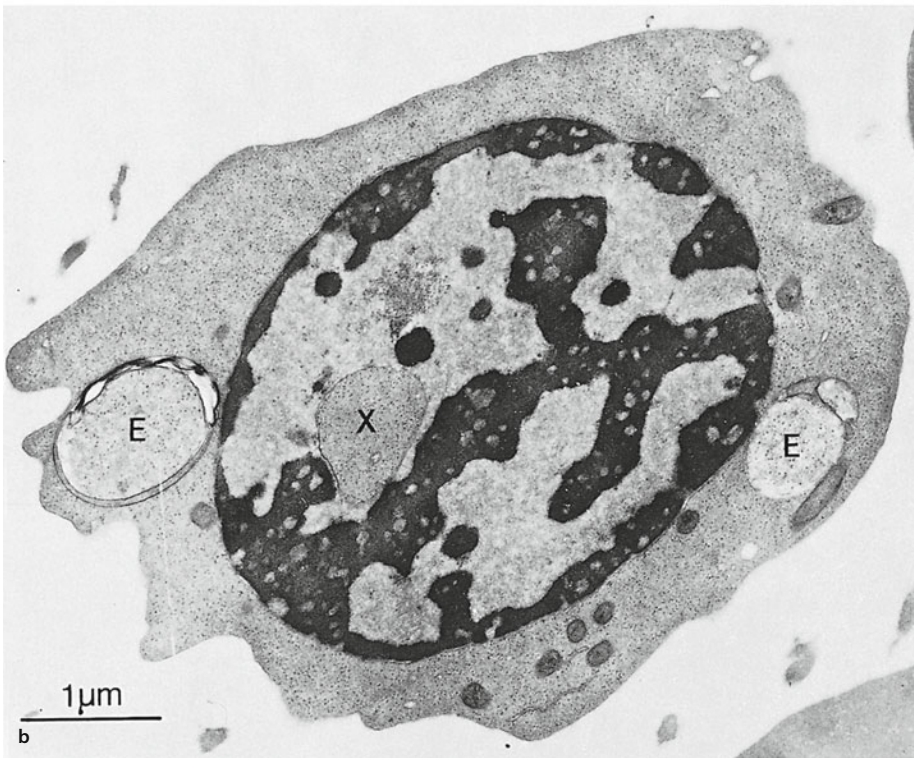
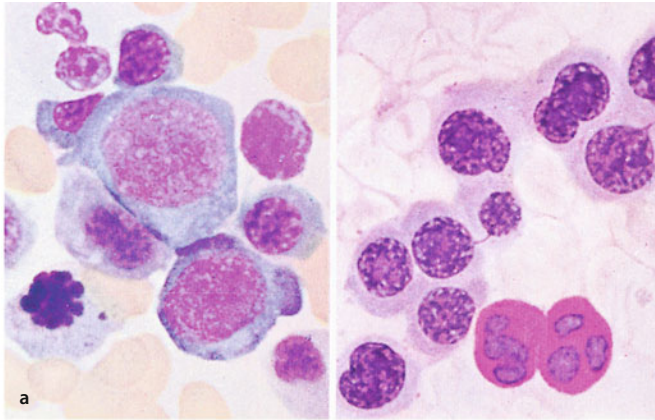


Abb. 1.17a–h Dyserythropoetische Anämie
a Knochenmark Typ I. Erythroblasten mit eigenartig unscharfer Chromatinstruktur, rechts: Kernbrücken zwischen Erythroblastenkernen; unten 2 Segmentkernige mit positiver PAS-Reaktion
b Normoblast bei dyserythropoetischer Anämie Typ I. Die für diese seltene Erkrankung typischen morphologischen Befunde werden demonstriert; strangförmige Verdichtungen des Chromatins mit zahlreichen kleinen rundlichen Aufhellungen; Einstülpungen von Zytoplasma in den Kern hinein (X) und Unterbrechungen der Kernmembran; diskrete Eiseneinlagerungen in den Mitochondrien; Zytoplasmaeinschlüsse (E), bei denen es sich wahrscheinlich um Phagolysosomen handelt