

Was ist denn nun das Hauptproblem –AA, PNH, MDS oder ...?

Dr. med. Sixten Körper

Abteilung für Blutspende, Apherese und Hämotherapie

Institut für Klinische Transfusionsmedizin

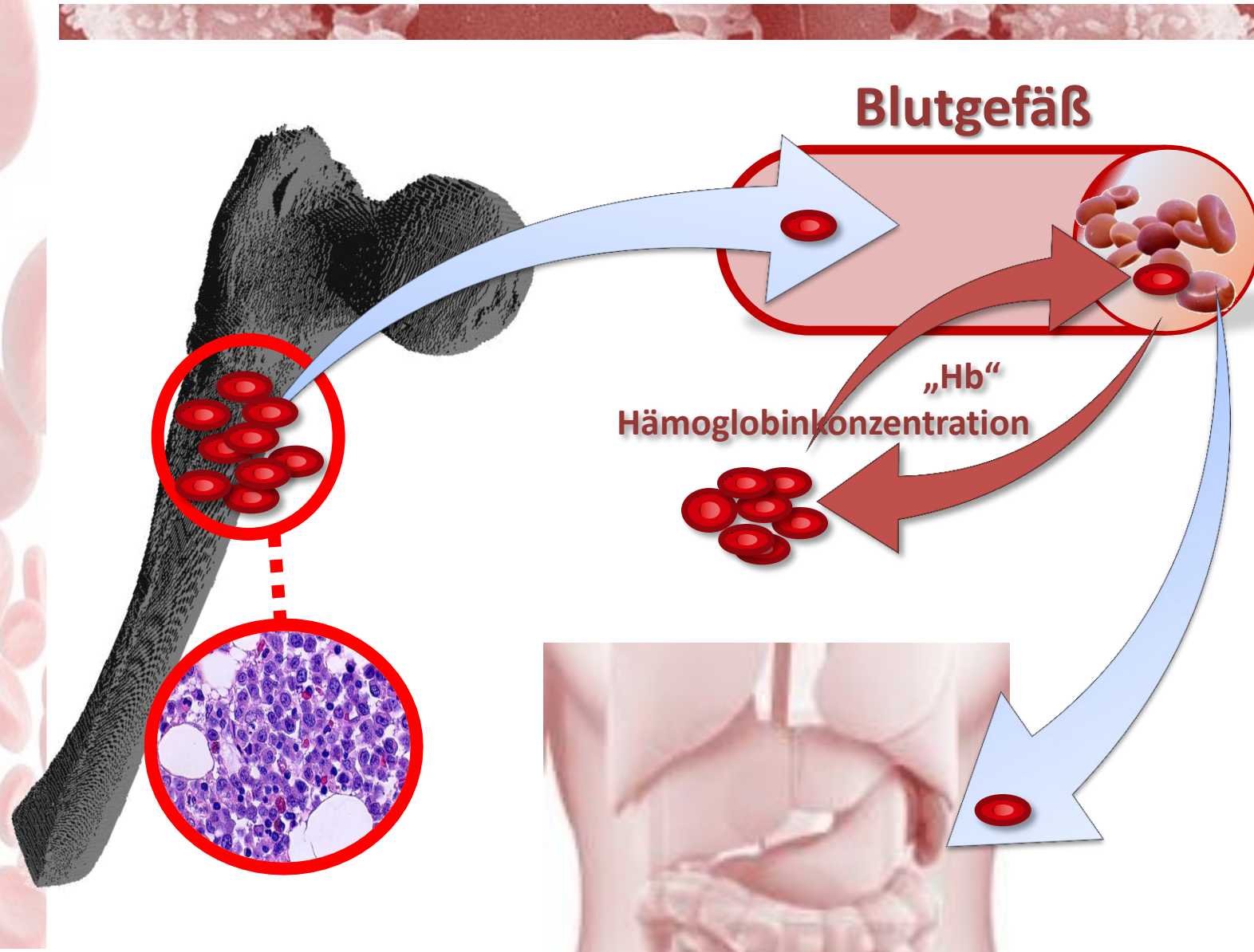
und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH

Institut Ulm des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen

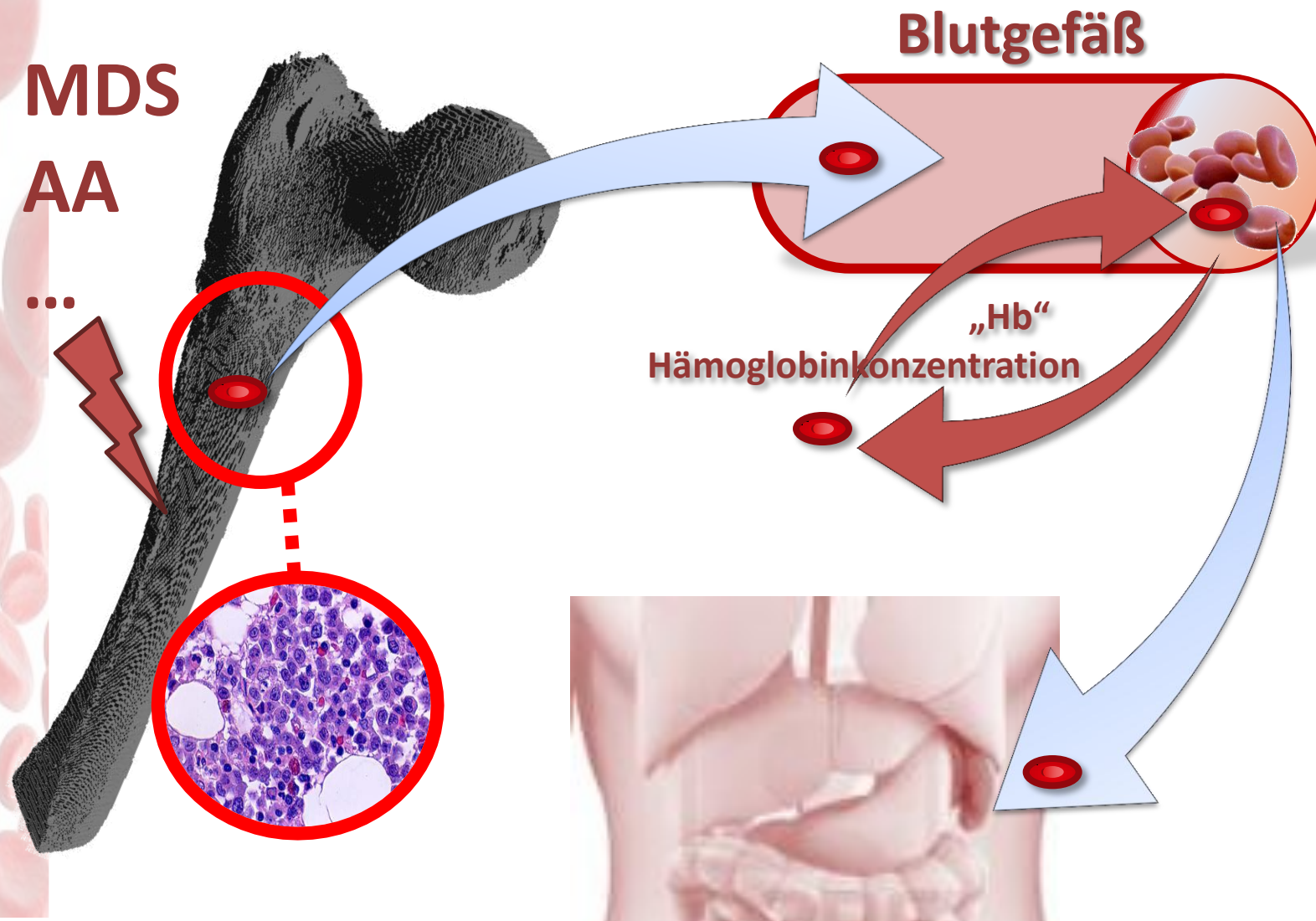
Abteilung Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Ulm



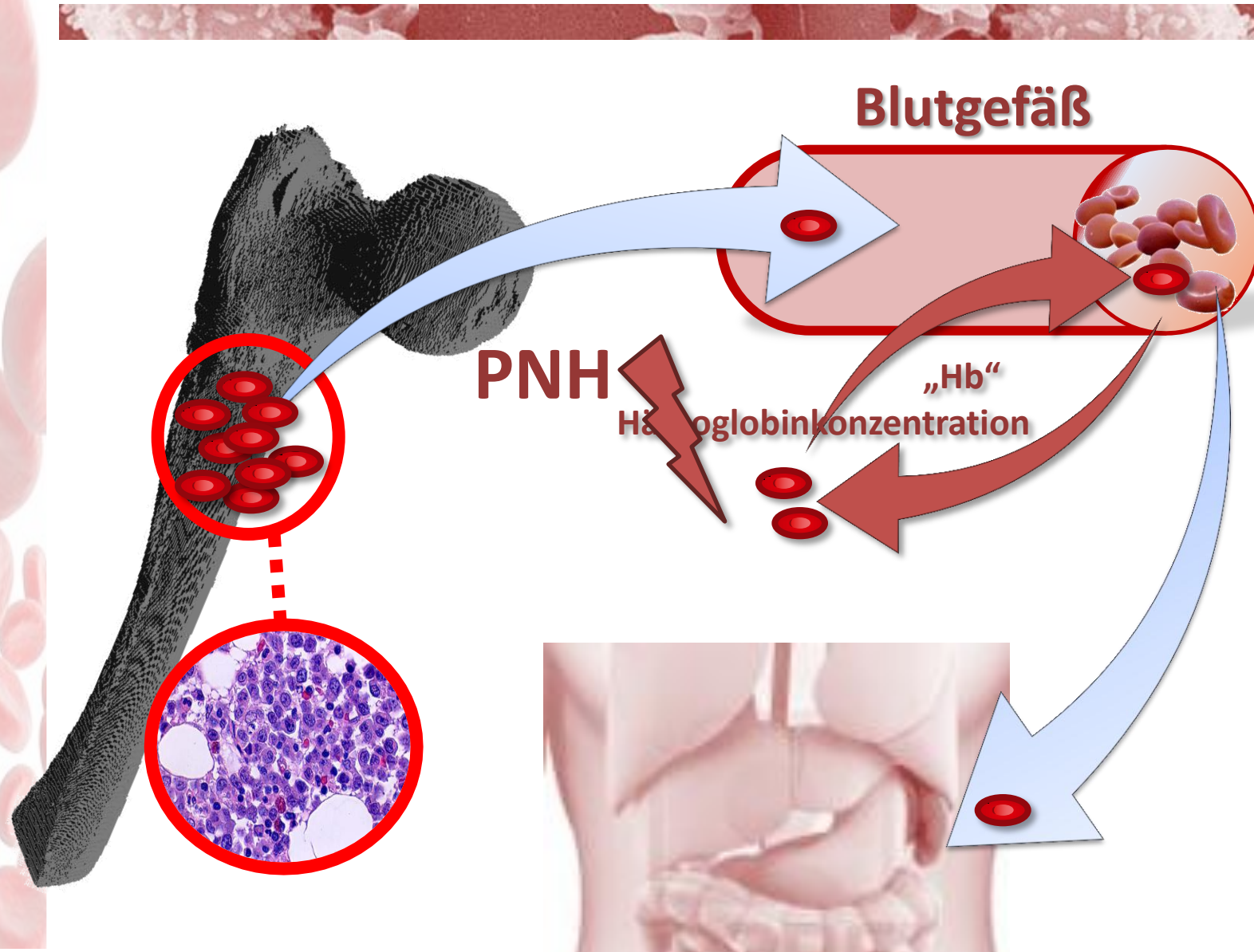
Mechanismen der Zytopenie am Beispiel der Anämie: Ein rotes Blutkörperchen lebt 120 Tage



Mechanismen der Zytopenie am Beispiel der Anämie: Knochenmarksversagen-Syndrome

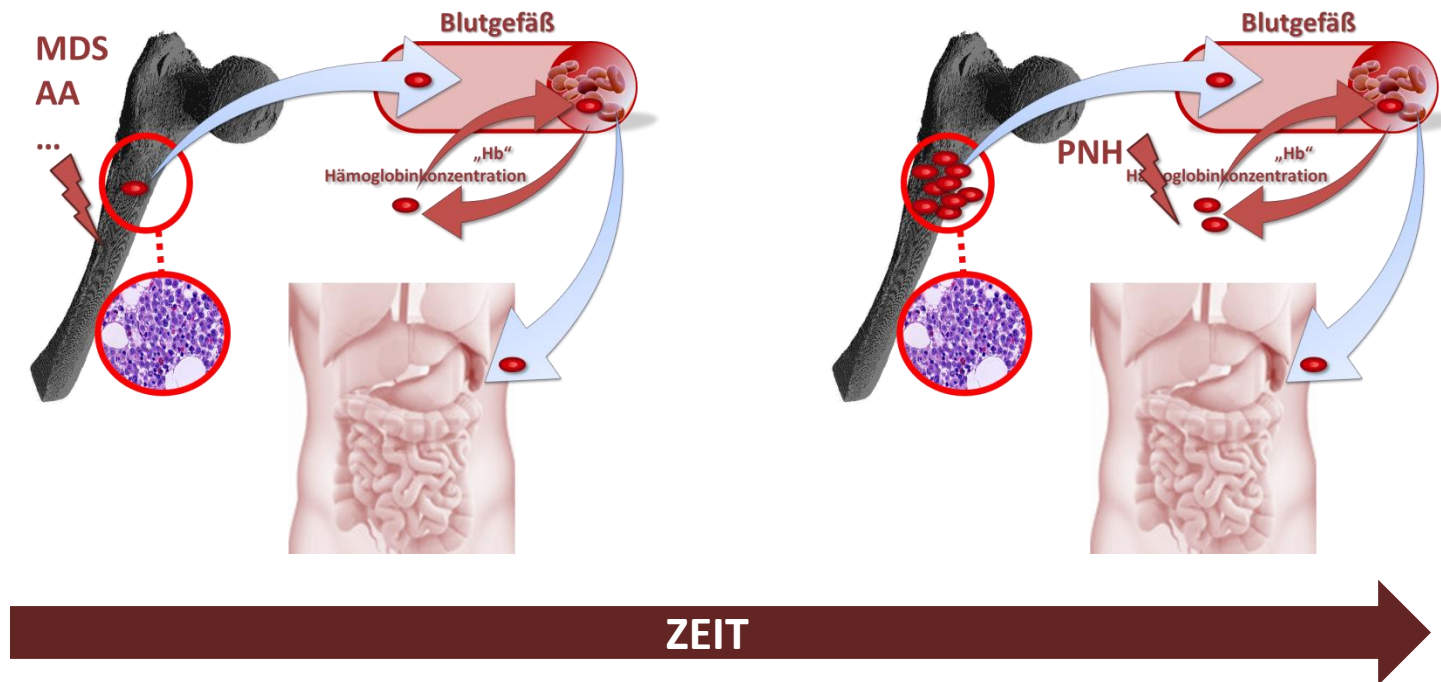


Mechanismen der Zytopenie am Beispiel der Anämie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie



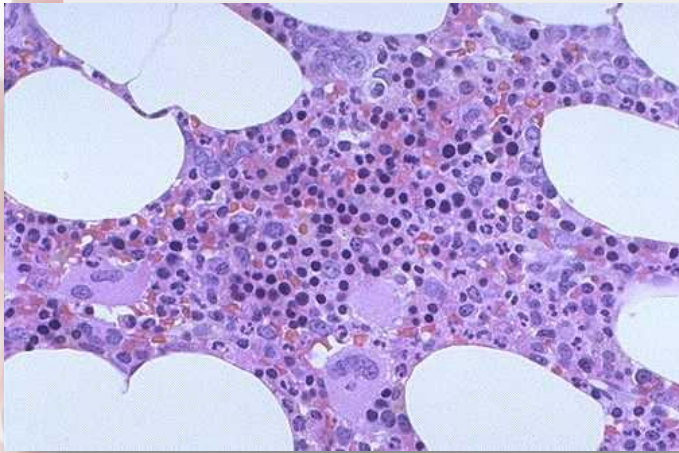


Mechanismen der Zytopenie am Beispiel der Anämie: PNH im Kontext anderer KM-Versagenssyndrome



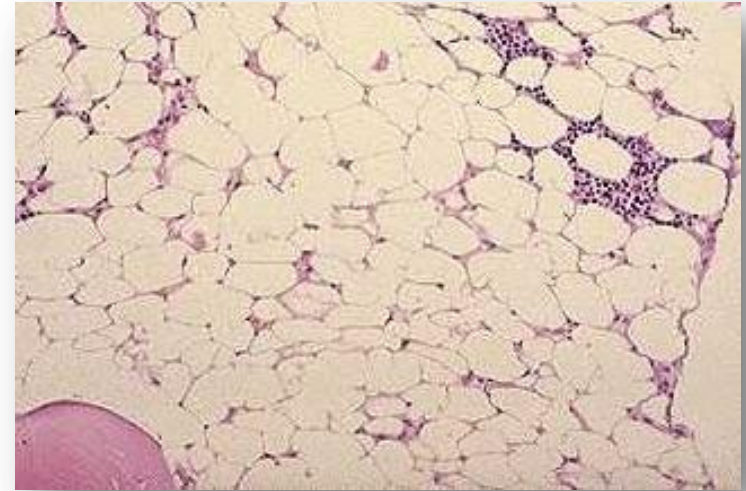
Differentialdiagnose: Myelodysplastisches Syndrom und Aplastische Anämie

Knochenmark

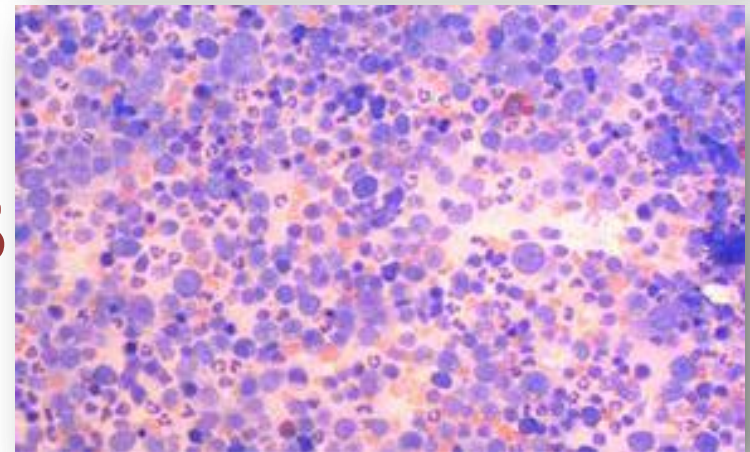


normal

AA



MDS



Myelodysplastische(s) Syndrom(e)

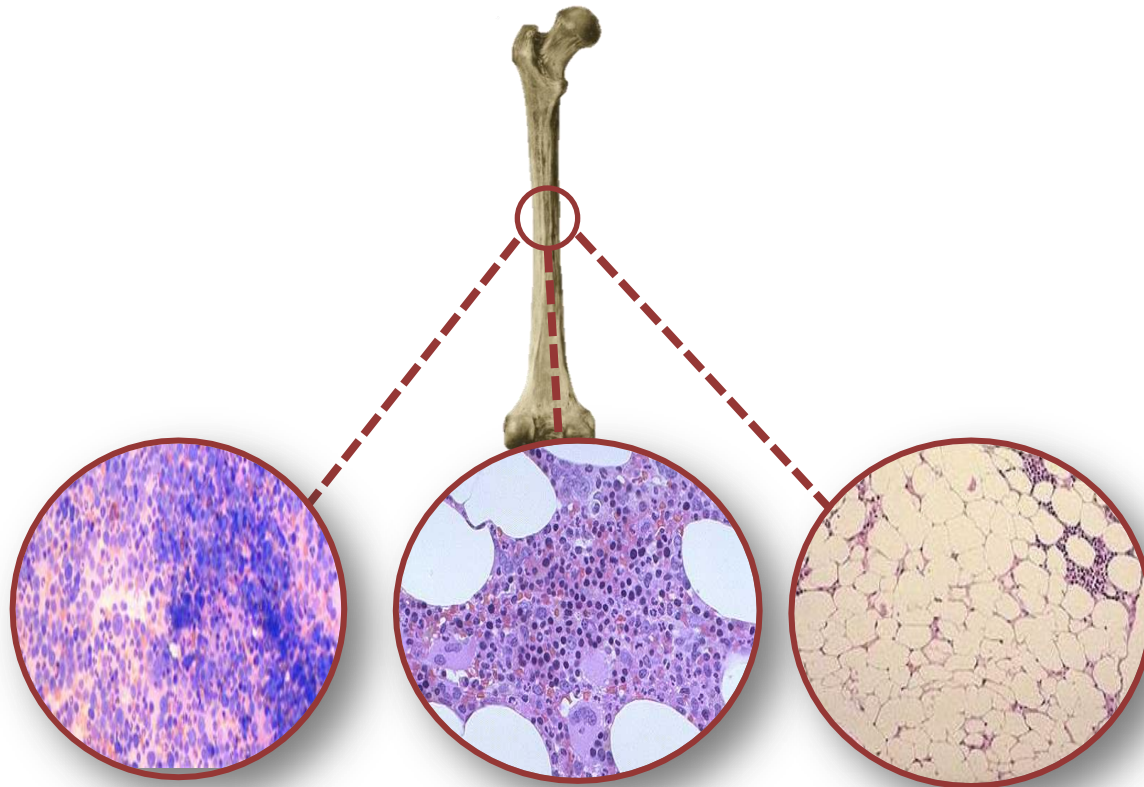


- Knochenmarkversagen aufgrund einer ineffektiven Blutbildung, mit morphologisch veränderter Blutbildung.
- Tritt meist im höheren Lebensalter auf.
- Die WHO klassifiziert verschiedene Subtypen eines MDS, diese unterscheiden sich in Ihrem Krankheitsverlauf.
- Große Bandbreite des Risikos für ein **Übergang in eine Akute myeloische Leukämie** (Subtyp/Prognosescores).
- Dauer bis zum Zeitpunkt des Übergangs sind Monate bis 10 Jahre und länger.
- Heilung nur durch Knochenmark oder Stammzelltransplantation.



Differentialdiagnose: Myelodysplastisches Syndrom und Aplastische Anämie

- Knochenmark: Hypo- oder Normo- bis Hyperzellulär? Dysplastische Veränderungen?

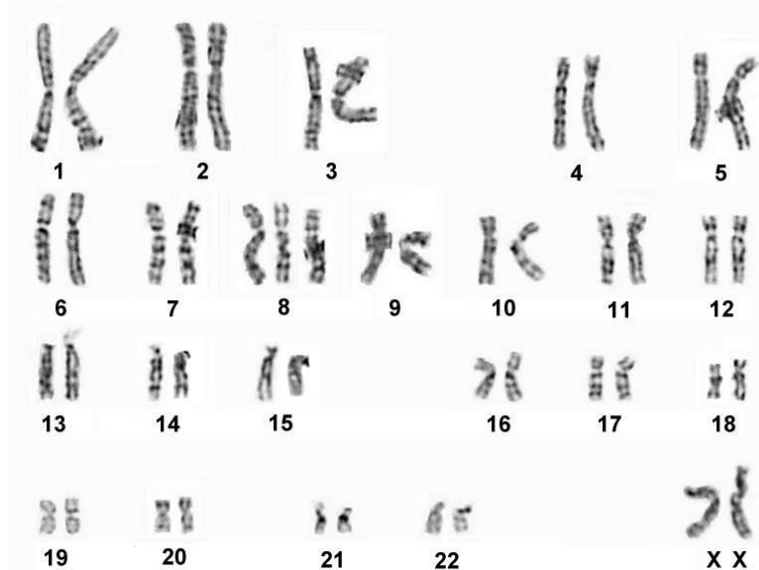


Ein MDS ist bei allen 3 Graden der „Zellularität“ möglich!



Differentialdiagnose: Myelodysplastisches Syndrom und Aplastische Anämie

- Knochenmark: Hypo- oder Normo- bis Hyperzellulär? Dysplastische Veränderungen?
- Zytogenetik (Chromosomenanalyse): Typische Veränderungen für MDS (z.B. del 5q, del 7, Komplex aberranter Karyotyp), aber nicht immer hilfreich: normale Zytogenetik, 47 +8.



Differentialdiagnose:

Myelodysplastisches Syndrom und Aplastische Anämie

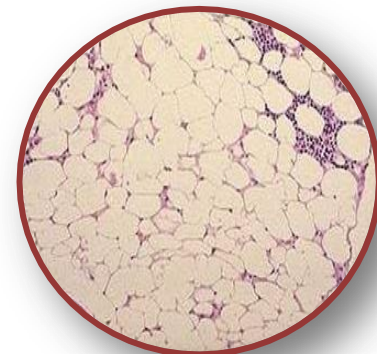


- Knochenmark: Hypo- oder Normo- bis Hyperzellulär? Dysplastische Veränderungen?
- Zytogenetik (Chromosomenanalyse): Typische Veränderungen für MDS (z.b. del 5q, del 7, Komplex aberranter Karyotyp), aber nicht immer hilfreich: normale Zytogenetik, 47 +8.
- Neue molekulare Marker für Myelodysplastische Syndrome: p53, ASXL-1, IDH1/2, RUNX1, TET2, NRAS, SFB1, DNMT3A.
- PNH-Klon kommt bei beiden Erkrankungen vor

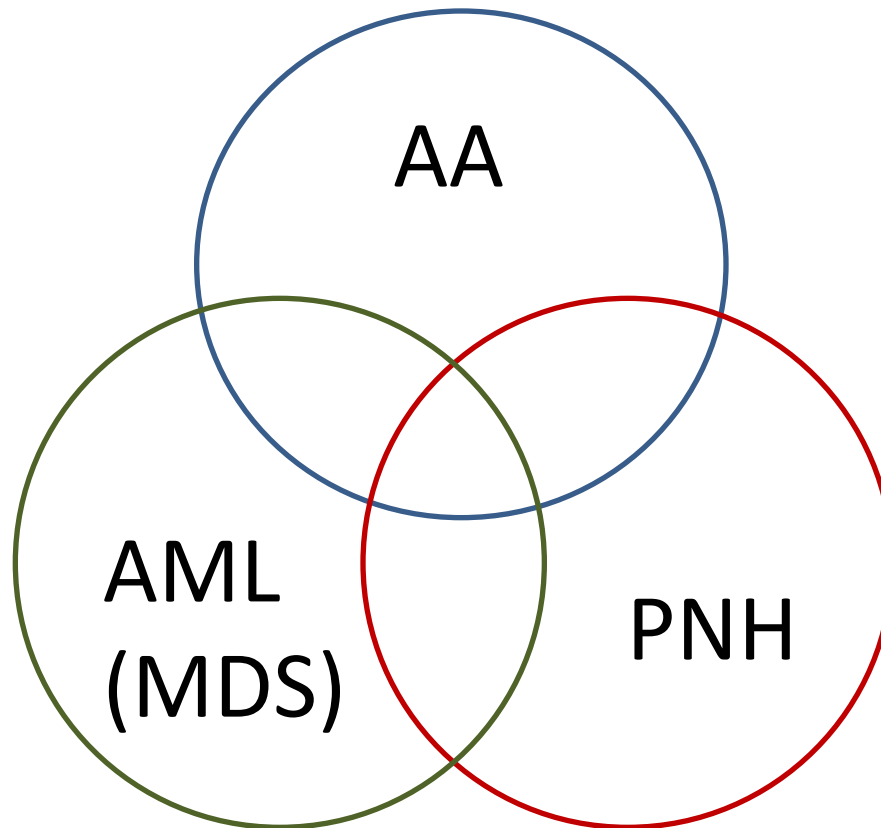


Differentialdiagnose: Myelodysplastisches Syndrom und Aplastische Anämie

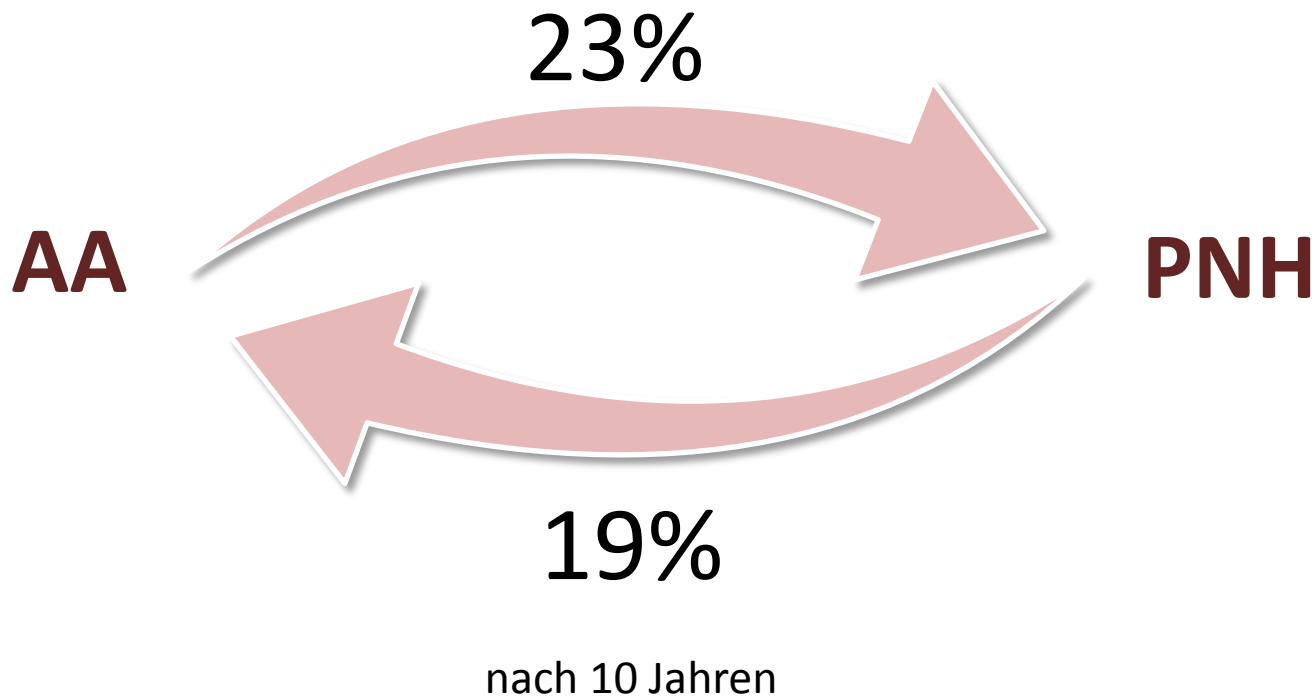
- Eine exakte Diagnosefindung ist nicht in allen Fällen möglich!
- Die Erkrankungen können auch im zeitlichen Verlauf ineinander übergehen!
- Veränderungen des Krankheitsbildes mit Therapieentscheidungen machen daher immer wieder eine erneute Diagnostik erforderlich.
- ATG/CsA zeigt Ansprechraten beim *Hypoplastischen MDS* (mit ähnlichen Aussehen wie eine Aplastische Anämie) bis 50%
(Passweg et al JCO 2011)



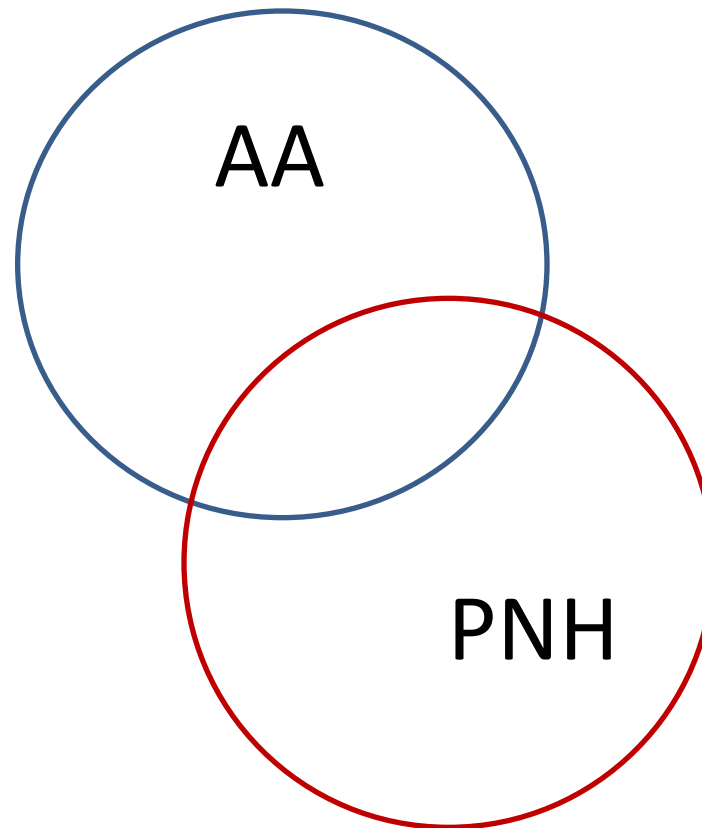
Es gibt Gemeinsamkeiten von AA, MDS/AML und PNH
Die Erkrankungen können ineinander übergehen



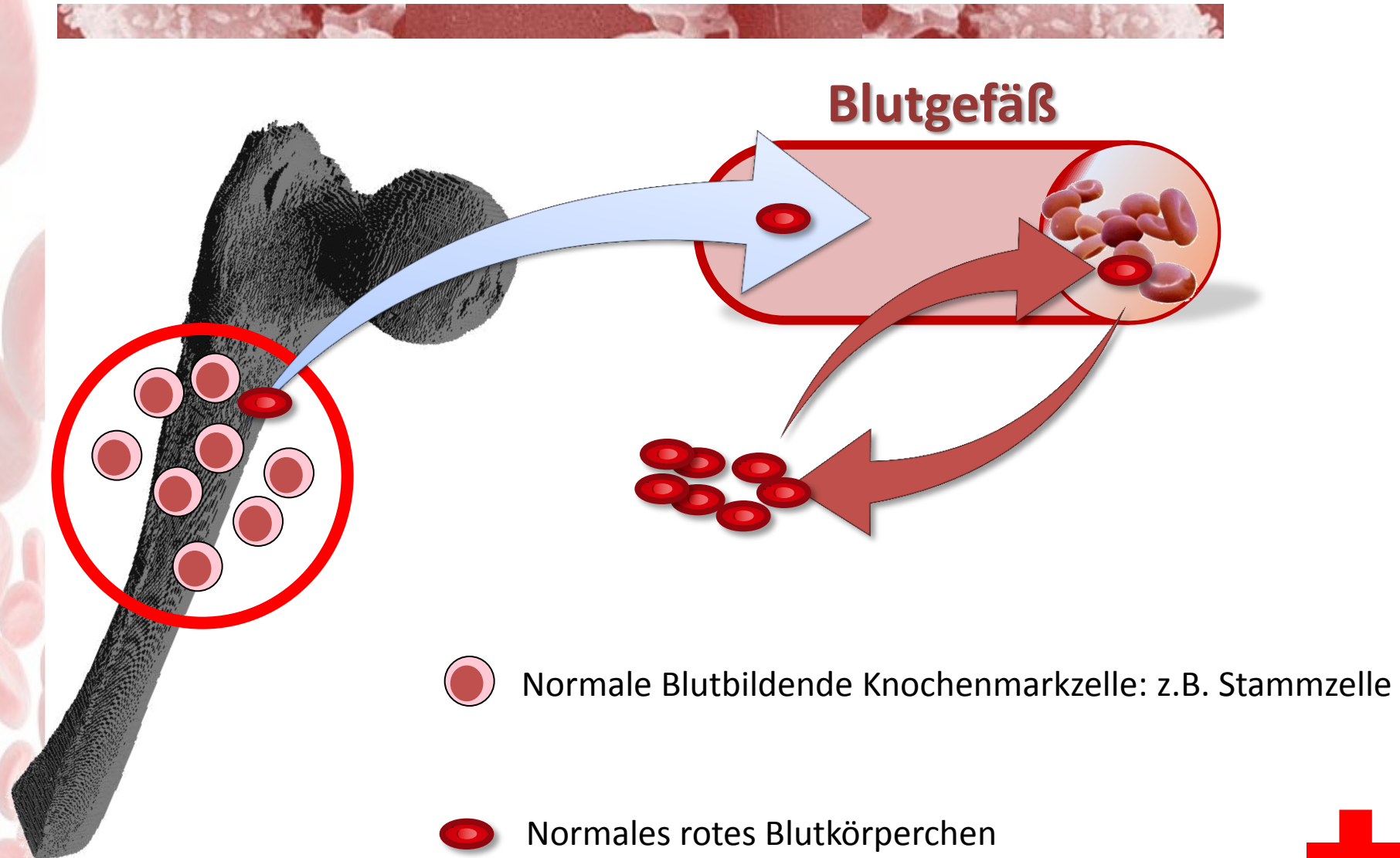
AA und PNH können ineinander übergehen



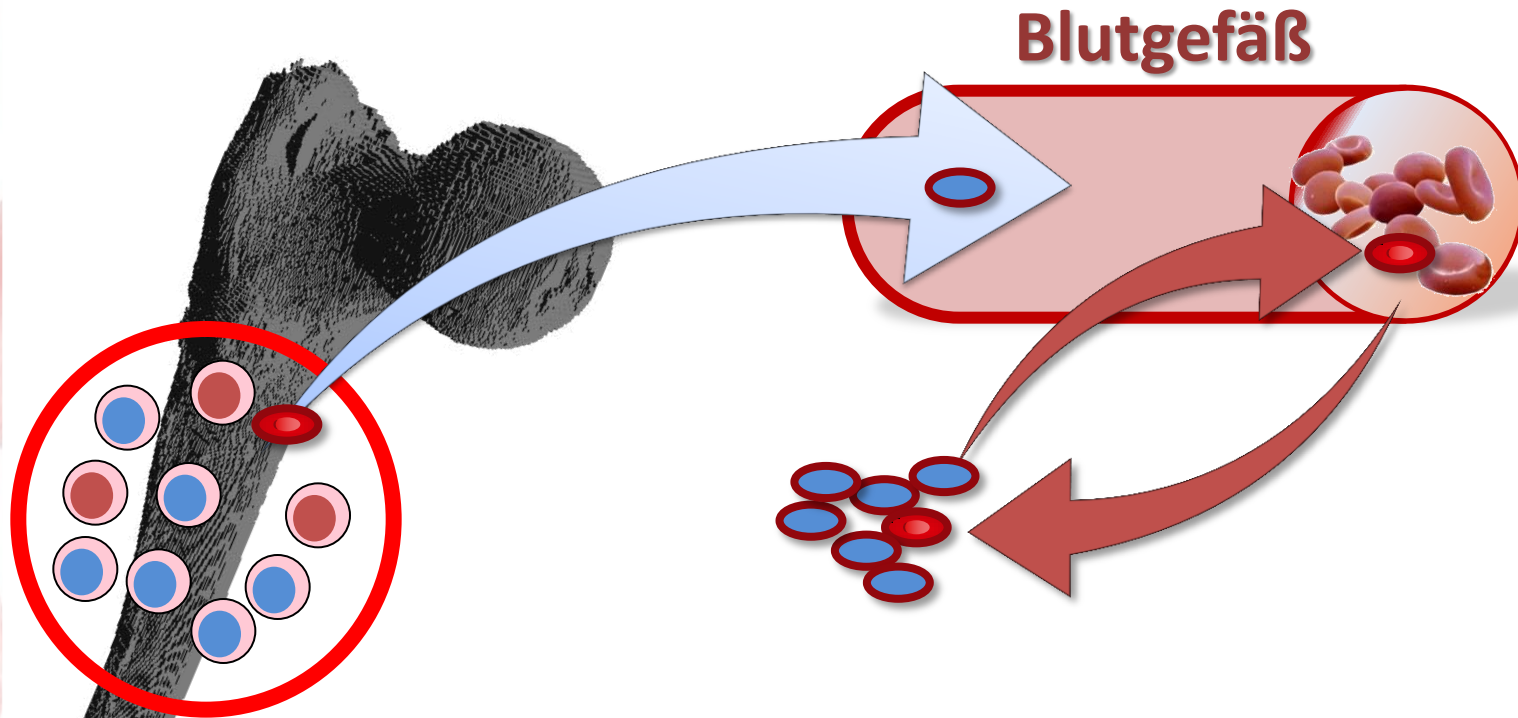
Sind AA und PNH eine oder zwei Erkrankungen?



Entstehung der PNH: Gesunder



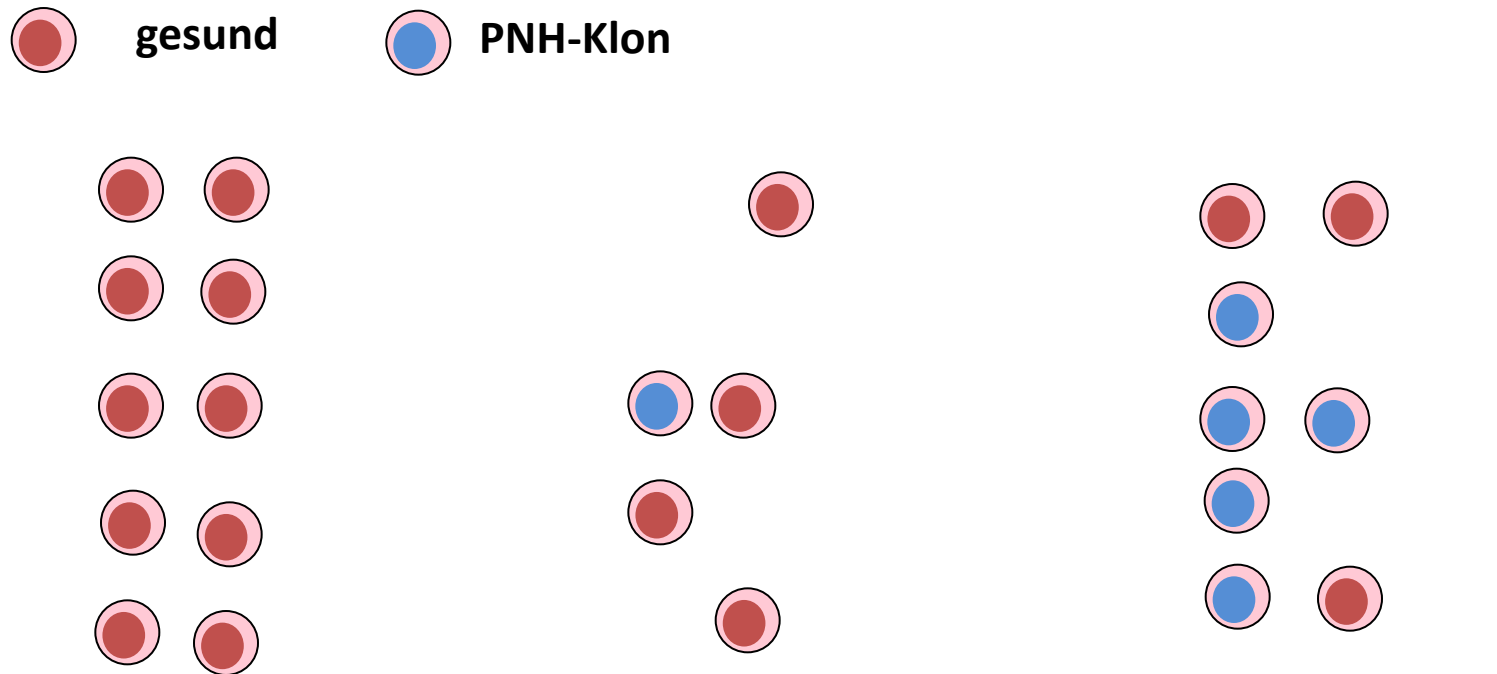
Entstehung der PNH: PNH



-  Normale Blutbildende Knochenmarkzelle: z.B. Stammzelle
-  Blutbildende Knochenmarkzelle mit PNH-Veränderung z.B. Stammzelle
-  Normales rotes Blutkörperchen
-  Rotes Blutkörperchen mit PNH-Veränderung



Nur ein „großer“ PNH-Klon macht eine „PNH-Krankheit“



Gesunde

- Evtl. kleinster PNH-Klon zu finden
- Ohne Krankheitswert!
- Entstehung nicht in einer Stammzelle

Kleiner PNH-Klon

- Keine signifikante Hämolyse
- oft Werte um ca. 5%
- Häufig im Kontext anderer Erkrankungen mit KM-Versagen

Großer PNH-Klon

- Signifikante Hämolyse
- oft Werte > 50%
- *Klassische* oder *Hämolytische* PNH



Übergang von PNH in AA

- Zunehmende Bi- oder Tri-Zytopenie (nicht nur Anämie, sondern auch, signifikant niedrigere weiße Blutkörperchen und Blutplättchenzahlen).
- Anämie verstärkt sich, Eculizumab wird scheinbar wirkungslos
- Knochenmarkpunktion zeigt zunehmend „leeres Mark“
- Eculizumab kann nicht mehr zu einem Anstieg der Roten Blutkörper (bzw. des Hb's) führen, da auch weniger „PNH-Erythrozyten“ gebildet werden.
- **Behandlung dann wie eine Aplastische Anämie (führende Erkrankung).**



Übergang von AA in PNH



- Meist nach einer Behandlung mit ATG und Ciclosporin.
- Zunehmende Anämie und Symptome der Hämolyse.
- **Behandlung wie eine PNH.**



PNH-AA Syndrom



- Nicht immer ist klar welche Entität führt.
- Auch hier ist eine Dynamik der Erkrankung zu berücksichtigen!
- Daher Verlaufskontrollen: PNH-Test, ggfls. Knochenmark
- Probatorischer Therapieversuch



Übergang von AA oder PNH in MDS



- **Übergang in MDS, bedeutet Behandlung wie MDS.**
- Prognoseabschätzung für Transformation in Akute myeloische Leukämie (AML).
- MDS hat andere/zusätzliche Behandlungsmodalitäten: Erythropoietin, ggfls. Lenalidomid, Azacitidin
- „Liberalere Indikationstellung“ zur allogenen Stammzelltransplantation wegen des Risikos der Transformation in AML.



Andere seltene KM-Versagenssyndrome



- 
- 
- Isolierte Zytopenien: Pure red cell aplasia, pure white cell aplasia, amegakaryozytäre Thromopenie
 - Fanconi Anämie
 - Dyskeratosis Congenita
 - Diamond-Blackfan-Anämie
 - Schwachman-Diamond-Syndrom



Zusammenfassung

- Eindeutige Diagnosestellung nicht immer möglich.
- **Dynamik der Erkrankung: Diagnosestellung im Verlauf (da eindeutiger) aber auch ÄNDERUNG der Diagnose im Verlauf.**
- Damit auch Änderung der Therapiestrategien.
- Bei Einleitung einer neuen Therapie: Diagnostik.
- Bei Refraktärität einer Erkrankung ggfls. ursprüngliche Diagnose hinterfragen.
- Ggfls. auch andere KM-Versagenssyndrome bedenken: z.B. Fanconi Anämie etc.
- Risiko des Übergangs von AA oder PNH in AML ist gering!





NETZWERK
SELTENE ERKRANKUNGEN
BADEN-WÜRTTEMBERG
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ULM

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**



150 Jahre DRK

