



Tim Rogge, Charlotte Niemeyer

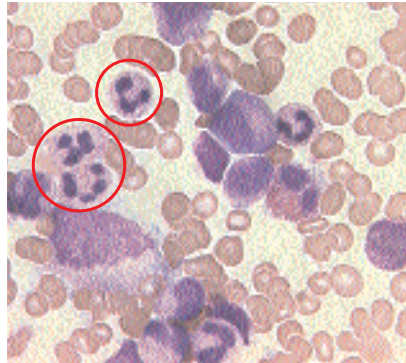
Myelodysplastische Syndrome (MDS) im Kindesalter

Normale Funktion von Blut und Knochenmark

Das Knochenmark ist das rote, schwammartige Gewebe in der Mitte der großen Knochen. Im Knochenmark werden alle Zellen des Blutes, wie die weißen Blutkörperchen (Leukozyten), die roten Blutkörperchen (Erythrozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten), gebildet. Diese verschiedenen Blutzellen entstehen durch komplizierte Teilungs- und Ausreifungsprozesse von Mutterzellen (Stammzellen) und werden dann im reifen, funktionsfähigen Zustand aus dem Knochenmark in das Blut ausgeschwemmt. Im Blutstrom haben die Zellen ganz bestimmte Aufgaben zu erfüllen. Die weißen Blutkörperchen spielen eine wichtige Rolle beim Schutz vor Infektionen. Die roten Blutkörperchen transportieren den Sauerstoff. Die Blutplättchen haben eine entscheidende Funktion bei der Blutgerinnung und beim Wundverschluss nach Verletzungen.

Myelodysplastische Syndrome

Bevor aus den Stammzellen funktionsfähige Blutzellen entstehen, müssen zahlreiche Reifungs- und Teilungsprozesse durchlaufen werden. Durch die Zellreifung entstehen aus den Stammzellen zunächst unreife Vorläuferzellen, die so genannten Blasten. Diese Blasten teilen sich und reifen weiter aus. Am Ende entstehen auf diese Weise die funktionsfähigen roten und weißen Blutkörperchen sowie die Blutplättchen. Bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom (abgekürzt MDS) sind die komplizierten Ausreifungs- und Teilungsprozesse im Knochenmark gestört. Durch die Störung der Ausreifung wachsen Zellen heran, die später nicht mehr ihre volle Funktion erfüllen können. Die gestörte Funktion der Knochenmarkzellen und damit auch der Blutzellen

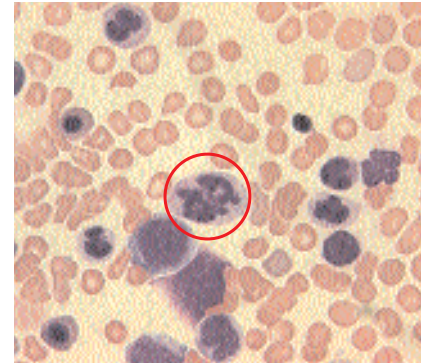


Normale weiße Blutkörperchen

geht mit Veränderungen der Zellen einher, die an Ausstrichpräparaten von Blut und Knochenmark unter dem Mikroskop erkannt werden können. Diese Veränderungen werden als Myelodysplasie bezeichnet. Davon leitet sich der Name myelodysplastische Syndrome (MDS) ab.

Durch die gestörten Teilungsprozesse verändert sich häufig auch die Gesamtmenge der Zellen im Knochenmark, die sogenannte Zelldichte. Je nachdem wie schwer die Teilungsfunktion im Einzelfall beeinträchtigt ist, kann im Knochenmark eine hohe, eine normale oder eine erniedrigte Zelldichte beobachtet werden.

Eine weitere Folge der gestörten Ausreifung ist eine zunehmende Zahl von unreifen Vorläuferzellen (Blasten) im Knochenmark, die nicht mehr weiter ausreifen können. Im gesunden Knochenmark sind immer auch ein paar unreife Zellen vorhanden. Dieser Anteil liegt normalerweise aber unter 5%. Eine Zunahme der sehr unreifen Zellen bei einem MDS vollzieht sich unterschiedlich schnell, z.T. sehr langsam über Monate, z.T. auch nur über Wochen. Die Blasten werden bei einer Zunahme im Knochenmark auch in das Blut ausgeschwemmt, wo sie normalerweise nicht zu finden sind. Da eine zunehmende Ansammlung an Blasten ein Fortschreiten der Erkrankung anzeigt, wird der Anteil der Blasten in Blut- und Knochenmark für die Einteilung des MDS verwendet (s.u.). My-



Verändertes weißes Blutkörperchen bei MDS

elodysplastische Syndrome gehen nach einer gewissen Zeitdauer in eine akute Leukämie (Blutkrebs) über. Das heißt, die unreifen Vorläuferzellen bzw. Blasten nehmen einen so großen Anteil an den Knochenmark- und Blutzellen ein, dass das Zellbild nicht mehr von einer Leukämie zu unterscheiden ist. Aus diesem Grund wurden myelodysplastische Syndrome früher auch als Vorstufe zur Leukämie oder schleichende Leukämie bezeichnet.

Einteilung des MDS

Myelodysplastische Syndrome werden von den Spezialisten für Bluterkrankungen (Hämatologen) in verschiedene Untergruppen eingeteilt. Dabei wurde erst kürzlich für das Kindesalter eine neue Einteilung entwickelt (s.u.). Diese Einteilung bezieht sich hauptsächlich auf den Anteil der Blasten, die im Blut und Knochenmark gezählt werden. Bei Patienten mit refraktärer Cytopenie ist der Blastenteil mit unter 5% normal. Bei diesen Patienten ist im Mikroskop hauptsächlich die Ausreifungsstörung der Knochenmarkzellen zu sehen. Bei MDS-Patienten kann der Anteil an Blasten aber auch über 5% ansteigen. Dies wird als „Exzess von Blasten“ bezeichnet. Steigt der Anteil über 20%, wird von einem „Exzess von Blasten in Transformation“ gesprochen, da der hohe Anteil von unreifen Zellen den Übergang (Transformation) in eine akute Leukämie anzeigen kann. Diese unterschiedlichen



Gruppen des MDS heißen:

- Refraktäre Cytopenie abgekürzt RC (früher auch refraktäre Anämie genannt). (< 5% Blasten)
- Refraktäre Cytopenie mit Ringsideroblasten oder RCRS (extrem selten im Kindesalter), Nachweis von speziellen Eisenablagerungen in einzelnen Zellen
- Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten oder RAEB (5-20% Blasten)
- Refraktäre Anämie mit Exzess von Blasten in Transformation oder RAEB-t (20-30% Blasten)

Myelodysplastische Syndrome bei Kindern

Die myelodysplastischen Syndrome sind bei älteren Erwachsenen sehr viel häufiger als bei Kindern. Sie sind im Kindesalter eine seltene Erkrankung und werden nur bei etwas weniger als 4 von 1 Million Kindern pro Jahr beobachtet. In Deutschland wird zur Zeit bei ca. 30 Kindern pro Jahr ein MDS neu diagnostiziert. Die meisten Kinder, die an einem MDS erkranken, waren vorher völlig gesund. Eine Ursache für die Erkrankung ist in diesen Fällen nicht bekannt. Umweltgifte sind bei Kindern bisher nicht als Ursache eines MDS beschrieben. Bei einem kleinen Teil der Kinder entsteht ein MDS, nachdem diese Patienten eine Strahlen- oder Chemotherapie aufgrund einer anderen, meist bösartigen Erkrankung erhalten haben. Sehr selten geht ein MDS auch aus einer angeborenen Erkrankung mit Knochenmarkversagen hervor. Da die mikroskopischen Veränderungen der Blut- und Knochenmarkzellen bei einem angeborenen Knochenmarkversagen oder nach einer vorangegangenen Chemotherapie einem MDS sehr ähnlich sind, kann bei diesen Patienten ein MDS nur sehr schwer diagnostiziert werden. Aus diesem Grund kann es einige Tage oder auch Wochen dauern, bis die Diagnose gestellt werden kann. Häufig sind in diesen Fällen auch wiederholte Untersuchungen von Blut und Knochenmark nötig, um die Diagnose endgültig sichern zu können.

Diagnostik

Für die Diagnose des MDS ist es wichtig, die Zellbestandteile des Blutes im so genannten Blutbild genau zu untersuchen. Zusätzlich werden in den Ausstrichen von Blut und Knochenmark unter dem Mikroskop die einzelnen Zellen ausgezählt und in ihrem Aussehen beurteilt. Außerdem wird das Erbmateriale (Gene) der Knochenmarkzellen untersucht, da bei einem MDS häufig kleine Erbmaterialveränderungen in den Knochenmarkzellen zu finden sind. Diese Veränderungen betreffen nur die erkrankten Stammzellen im Knochenmark, von denen die Erkrankung ausgeht. Das Erbmateriale aller anderen Zellen im Körper ist gesund.

Das Knochenmark für alle diese Untersuchungen wird mit einer feinen Nadel aus dem Beckenknochen entnommen. In den meisten Fällen entscheidet sich der behandelnde Spezialist für Bluterkrankungen auch, mit einer speziellen Nadel einen kleinen Gewebszylinder aus dem Knochenmark zu entnehmen, um zudem eine feingewebliche Untersuchung des Knochenmarks durchführen zu lassen. Diese Untersuchung wird als Knochenmarkbiopsie oder auch Knochenmarkstanze bezeichnet und gibt zusätzliche Informationen über den Gewebeaufbau, die Zellmenge und

damit auch über die Zelldichte im Knochenmark. Besonders wichtig ist diese Knochenmarkstanze bei Patienten, die eine sehr geringe Zellmenge im Knochenmark aufweisen (hypoplastische Knochenmarkkrankungen). In diesen Fällen ist der Arzt, der eine Diagnose stellen muss, unbedingt auch auf einen Knochenmarkstanzyylinder angewiesen, um die Diagnose richtig zu stellen. In vielen Fällen ist es auch nötig, zwei Knochenmarkstanzen im Abstand von 2 - 4 Wochen zu gewinnen, um den Verlauf der Erkrankung zu sehen und ein MDS von einer anderen seltenen Erkrankung mit wenig Zellen im Knochenmark, der so genannten aplastischen Anämie, zu unterscheiden.

Therapie

Da bei MDS-Patienten funktionsfähige Zellen des Blutes nicht mehr in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen, müssen diese Zellen vorübergehend ersetzt werden. Die roten Blutkörperchen für den Sauerstofftransport können durch eine Bluttransfusion ersetzt werden. Auch die Blutplättchen können ähnlich wie die roten Blutkörperchen durch eine Transfusion ersetzt werden. Dies ist notwendig, wenn ihre Zahl im Blut unter einen kritischen Wert fällt oder Zeichen für eine gestörte Blutgerinnung vorliegen.



nung auftreten. Die Abwehrfunktion der weißen Blutkörperchen ist nicht einfach ersetzbar. Die Infektionsabwehr kann hier nur durch die frühzeitige Gabe sehr breit wirkender Antibiotika unterstützt werden. Es ist sehr wichtig, eine Infektion rechtzeitig zu erkennen und dann sofort mit der Behandlung zu beginnen. Ein Zeichen einer beginnenden Infektion ist Fieber über 38 °C oder starkes Unwohlsein. In diesen Fällen sollten sich die Patienten sofort zu jeder Tages- oder Nachtzeit im behandelnden Krankenhaus vorstellen.

Für Kinder mit MDS ist, von wenigen Ausnahmen abgesehen, die Transplantation von Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut (kurz: KMT oder SZT) die einzige Heilungschance. Bei der KMT oder SZT werden durch eine Strahlen- oder Chemotherapie alle eigenen Knochenmarkzellen zerstört und anschließend durch gesunde Stammzellen eines Spenders ersetzt. Die Stammzellen für die Übertragung werden bei der Knochenmarktransplantation durch eine Entnahme aus dem Knochenmark des Spenders gewonnen. Bei der peripheren Blutstammzelltransplantation werden die Stammzellen des Spenders durch ein Medikament stimuliert. Die Stammzellen des Spenders werden dann vom Knochenmark in das periphere Blut ausgeschwemmt und können mit einer speziellen Maschine (ähnlich wie beim Blutplasma-Spenden) gesammelt werden. Der Stammzell-Spender kann ein Geschwister oder ein nicht verwandter Mensch sein, der die gleichen Ober-

flächenmerkmale auf seinen Körperzellen hat wie der Empfänger. Die Blutgruppe spielt bei der Auswahl eines geeigneten Spenders keine Rolle. Bei der eigentlichen Transplantation werden die Stammzellen des Spenders wie bei einer Bluttransfusion übertragen, siedeln sich im Körper des Patienten an und bilden neues gesundes Knochenmark, das dann wieder normale funktionsfähige Blutzellen produzieren kann.

Die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML)

Die JMML wurde oft als eine Form des MDS betrachtet, wird aber heute als eigenständiges Krankheitsbild angesehen. Bei der JMML kommt es zu einer überschießenden Produktion von Zellen im Knochenmark, insbesondere bei einer speziellen Art der weißen Blutkörperchen, den so genannten Monozyten. Im Blut und Knochenmark kann aber auch eine erhöhte Anzahl von unreifen Zellen (Blasten) nachweisbar sein. Bei der JMML wandern diese Zellen in großer Zahl vom Blut auch in andere Organe des Körpers, in denen sie sonst nur in kleiner Menge zu finden sind. Daher haben die Patienten immer auch eine vergrößerte Leber und Milz. Häufig sind bei Kindern mit JMML aber auch andere Organe wie die Lunge oder der Darm von einer vermehrten Einwanderung dieser Zellen betroffen. Durch die vermehrte Produktion entarteter Zellen im Knochenmark haben die gesunden Stammzellen für die roten Blutkörperchen und Blutplättchen keinen

Platz mehr. Als Folge der gestörten Produktion tritt ein Mangel an roten Blutkörperchen auf; die Kinder werden blass und müde. Der Mangel an Blutplättchen verursacht Nasenbluten und vermehrte Blutergüsse. Ähnlich wie beim MDS sind bei Kindern mit einer JMML auch die Stammzellen im Knochenmark erkrankt. Aus diesem Grund ist eine Heilung bei Kindern mit JMML auch nur möglich, wenn alle Zellen im Knochenmark zerstört und anschließend durch gesunde Spenderzellen ersetzt werden. Kinder mit JMML können daher ähnlich wie Kinder mit MDS nur durch eine Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation geheilt werden.

Heilungschancen und weitere Informationen

Zurzeit können ca. 6 von 10 Kindern mit einem MDS oder einer JMML dank einer KMT oder SZT geheilt werden. Um die Heilungschancen zu verbessern und mehr über MDS und JMML im Kindesalter zu lernen, wurde von Kinderhämatologen aus verschiedenen europäischen Ländern vor 10 Jahren die Arbeitsgruppe EWOG-MDS ins Leben gerufen.

Weitere Informationen unter:

www.ewog-mds.org

Fragen können auch gerne an die Studienleiterin der EWOG-MDS Studie in Deutschland gerichtet werden:

*Frau Prof. Dr. med. Ch. Niemeyer
Universitäts-Kinderklinik Freiburg
Klinik IV Päd. Hämatologie u. Onkologie
Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg
Tel. 0761-270-4506, Fax 0761-270-4518,
E-mail: mds@kikli.ukl.uni-freiburg.de*