

14.4 Klinik und Diagnostik

14.4.1 Anamnese

Die Symptome der akuten Leukämien sind vorwiegend geprägt von der Knochenmarkinsuffizienz und von Zeichen lokalisierter Manifestationen der Leukämie. Die Zeit vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung ist bei Kindern mit akuten Leukämien kurz und beträgt im Allgemeinen zwei bis sechs Wochen. Die von den Eltern der Kinder geschilderten Beschwerden sind zunächst uncharakteristisch und bestehen aus Mattigkeit, Spielunlust und Blässe (Anämie). Nicht selten werden Schmerzen in den Beinen angegeben, die so ausgeprägt sein können, dass die Kinder nicht mehr laufen mögen und getragen werden wollen (Knochenschmerzen durch Leukämiewachstum). Immer wieder geschieht es, dass diese Zeichen als rheumatoide Arthritis fehlgedeutet und entsprechend behandelt werden. Erst wenn nach symptomatischer Therapie keine Besserung eintritt, werden weitere diagnostische Schritte unternommen und die wahre Ursache ermittelt.

Zu diesen uncharakteristischen Symptomen gesellen sich nach kurzer Zeit meist andere, wie z.B. Haut- und Schleimhautblutungen (Thrombozytopenie), Fieber (Neutropenie), zunehmende Blässe (Anämie), Vergrößerung von Lymphknoten, Bauchschmerzen (Vergrößerung von Leber und Milz), die dann eindeutig auf das Vorliegen einer Leukämie hinweisen. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Erbrechen, Hirnnervenlähmungen, Atemnot oder auch eine Vergrößerung der Hoden sind seltene Symptome und durch spezielle Organmanifestationen der Leukämie bedingt.

Hautinfiltrate gehören wie auch der Priapismus zu den seltenen Symptomen. Erstere finden sich eher bei akuten myeloischen Leukämien, insbesondere bei der FAB-M5, bei der nicht selten auch Gingivainfil-



Abb. 14.5: Hautinfiltrate bei einer Patientin mit akuter myeloischer Leukämie.



Abb. 14.6: Gingivahyperplasie (leukämische Infiltrate) bei AML FAB-M5.

trate zu beobachten sind (s. Abb. 14.5, 14.6). Eine Besonderheit sind die Chlorome (auch als Myeloblastome oder Myelosarkome bezeichnet), tumorförmige Ansammlungen von Leukämiezellen in der Haut, den Lymphknoten oder im Knochen. Der Priapismus tritt als Folge von Leukostase mit einer mechanischen Obstruktion der Corpora cavernosa bei Jungen mit hoher Leukozytenzahl meist als Begleitsymptom der CML auf, wenn zusätzlich zur Leukozytenzahl auch die Thrombozyten erhöht sind.

Eine anamnestische Besonderheit bei der AML ist, dass ihrer Manifestation ein präleukämisches oder myelodysplastisches Syndrom vorausgehen kann. Weiterhin ist daran zu denken, dass Kinder mit einem Kostmann-Syndrom oder einer Fanconi-

Anämie prädisponiert sind, an einer AML zu erkranken.

Der Krankheitsbeginn bei chronischen Leukämien ist eher schleichend. Bei der CML vom Erwachsenentyp wird nicht selten der Arzt wegen einer Vorwölbung des Abdomens, verursacht durch die erheblich vergrößerte Milz, aufgesucht. Bei der juvenilen myelomonozytären Leukämie bestehen neben (hämorrhagischen) Hautinfiltraten häufig eine allgemeine Blutungsneigung infolge der ausgeprägten Thrombozytopenie und Lungeninfiltrate (Bronchopneumonie!). Auch können anamnestisch eitrige Lymphadenitiden eruierbar sein.

14.4.2 Körperliche Untersuchung

Die Befunde bei der körperlichen Untersuchung sind sehr variabel. Manche Kinder sind extrem blass, fiebern hoch und weisen ausgeprägte Zeichen einer hämorrhagischen Diathese auf. Besonders häufig sind Blutungsmanifestationen bei Patienten mit einer AML vom Typ FAB-M3 oder -M5, bei denen zusätzlich zur Thrombozytopenie eine plasmatische Gerinnungsstörung vorliegt. Andere Kinder sind dagegen in ihrem Allgemeinbefinden nicht oder nur gering beeinträchtigt, kaum anämisch und ohne Zeichen einer erhöhten Blutungsbereitschaft. Diskrete petechiale Blutungen werden allerdings leicht übersehen, insbesondere dann, wenn sie im Bereich der Unterschenkelregion lokalisiert sind und die Patienten nicht völlig entkleidet untersucht werden. Die Vergrößerung von Lymphknoten, Leber und Milz ist diagnostisch hilfreich und richtungweisend, muss aber keinesfalls immer vorhanden sein. Haut- und Gingivainfiltrate sind, falls vorhanden, eher Hinweise auf das Vorliegen einer AML.

Eine Zusammenstellung wichtiger Befunde und ihrer Häufigkeit bei Patienten mit ALL gibt Tabelle 14.7.

Tab. 14.7: Klinische Befunde bei 4.455 Kindern mit ALL (nach Miller 1990)

Kriterium	Prozent
• Alter (Jahre)	
< 1	3
1–10	77
> 10	20
• Geschlecht	
männlich	57
• Fieber	
	61
• Blutung	
	48
• Knochenschmerzen	
	23
• LK-Schwellung	
keine	37
mäßig	46
deutl. (>3 cm)	17
• Hepatomegalie	
keine	39
mäßig	44
deutl. (unterhalb des Nabels)	17
• Splenomegalie	
keine	43
mäßig	40
deutl. (unterhalb des Nabels)	17
• Thymustumor	
	7
• ZNS-Leukämie	
	3

Der Befund einer deutlich vergrößerten Milz ohne wesentliche Hepatomegalie und ohne Lymphknotenschwellungen beim etwas älteren Kind spricht, besonders wenn keine Anämie und keine Blutungszeichen vorliegen, für eine CML vom adulten Typ. Bei Kindern im ersten und zweiten Lebensjahr ist immer an eine JMML zu denken, besonders dann, wenn Hautinfiltrate, Lungeninfiltrate, Hämorrhagien und eine Hepatosplenomegalie bestehen.

14.4.3 Spezielle Initialdiagnostik

Blutbild

Die wichtigste Untersuchung zum Beweis oder Ausschluss einer Leukämie ist die Anfertigung eines kompletten Blutbildes.

Hierzu gehören:

- ▲ die Messung der Hämoglobinkonzentration
- ▲ die Zählung der Erythrozyten
- ▲ die Zählung der Leukozyten
- ▲ die Zählung der Thrombozyten
- ▲ die Zählung der Retikulozyten
- ▲ die mikroskopische Auswertung eines Differentialblutbildes

Ähnlich wie bei der körperlichen Untersuchung können die Ergebnisse der Blutbilddiagnostik sehr variabel ausfallen. Dennoch ist in der Regel mithilfe des Blutbildes die Leukämiediagnose zweifelsfrei zu stellen. Etwa 80% aller Patienten mit akuter Leukämie haben eine **normochrome Anämie** mit Hb-Werten unter 10 g/dl. Bisweilen ist die Anämie mit Werten um 3 g/dl aber auch hochgradig. Da sie sich langsam entwickelt, sind die Kinder an die niedrigen Hb-Werte erstaunlich gut angepasst. Meistens besteht auch eine **Neutro- und Thrombozytopenie**, seltener

dagegen eine hohe Leukozytose. Hyperleukozytosen ($> 100.000/\text{mm}^3$) finden sich bei ungefähr 10% der ALL- und 20% der AML-Patienten. Bei etwa 50% aller Kinder mit einer ALL liegt die initiale Leukozytenzahl unter $10.000/\text{mm}^3$ (s. Abb. 14.7). Es sei daher besonders darauf hingewiesen, dass die Bestimmung der Leukozytenzahl allein keinesfalls ausreicht, um eine Leukämie beim Kind sicher auszuschließen. Auch heute in der Praxis vielfach verwendete apparative Methoden zur orientierenden Differentialblutbilddiagnostik ersetzen nicht die mikroskopische Beurteilung eines sorgfältig angefertigten und gefärbten Blutaussstrichs, da der Anteil von Leukämiezellen an der Gesamtleukozytenzahl nur wenige Prozent betragen kann, die selbst der mikroskopischen Beurteilung durch einen weniger geübten Betrachter entgehen können.

Völlig anders ist die Blutbildkonstellation bei Kindern mit einer CML vom Erwachsenentyp. In der chronischen Phase besteht eine generalisierte Hyperproliferation des Knochenmarks, so dass neben der Leukozytenzahl auch die Thrombozytenzahl erhöht ist. Im Differentialblutbild finden sich Granulozyten aller Reifungsstufen, eine Vermehrung der basophilen Granulozyten, und das Blutbild sieht ähnlich aus wie das Knochenmark (s. Abb. 14.4i). Bei beginnen-

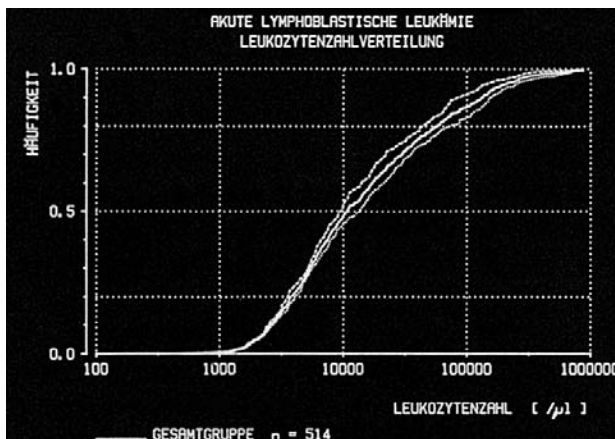


Abb. 14.7: Leukozytenzahlverteilung bei Kindern mit ALL.

dem Blastenschub, in den die CML zu irgendeinem Zeitpunkt übergeht, steigt der Anteil von Blasten an, und es kommt schließlich zu einer hämatopoetischen Insuffizienz wie bei den akuten Leukämien. Die Blasten können dabei einen myeloischen oder auch einen lymphatischen Phänotyp aufweisen.

Knochenmarkpunktion

Zur weiteren Diagnostik mit dem Ziel einer exakten Klassifizierung der Leukämie ist eine Knochenmarkpunktion erforderlich. Sie wird bei Kindern immer **am Beckenkamm** (am besten am hinteren Beckenkamm) durchgeführt, weil sie dort gefahrlos ist und sich in der Regel genügend Knochenmarkblut für alle erforderlichen Untersuchungen gewinnen lässt.

Die Knochenmarkpunktion erfolgt bei größeren Kindern in Lokalanästhesie, evtl. in Kombination mit einer Sedierung; bei kleineren Kindern kann u.U. eine kurze Allgemeinnarkose zweckmäßig sein. In seltenen Fällen lässt sich nicht ausreichend viel Knochenmark aspirieren, weil Leukämiezellen manchmal so aneinander haften, dass sie schlecht mobilisierbar sind. Die Ausstriche sind dann so zellarm, dass sie keine sichere Abgrenzung einer Leukämie von einer aplastischen Anämie zulassen. Eine Klärung ist dann nur durch die histologische und immunhistochemische Untersuchung eines **Knochenstanzbiopsats** zu erzielen. Das Stanzbiopsat wird mit einer Jamshidi-Nadel in Allgemeinnarkose gewonnen.

Die Auswertung des Knochenmarkpunkts ergibt bei Kindern mit einer ALL in aller Regel eine über 80%ige Metaplasie mit Leukämiezellen bei einer funktionell weitgehend erloschenen normalen Hämatopoese. Schwieriger ist die Beurteilung des Knochenmarks bei myeloischen Leukämien, insbesondere bei den differenzierteren Formen, da die Leukämiezellen morphologisch nicht eindeutig von normalen

hämatopoetischen Vorläuferzellen zu unterscheiden sind. Typisch sind aber die Monomorphie des Zellbildes und das Fehlen oder die Verminderung von Erythro- und Megakaryozytopoese. Bei Erythroleukämien ist die Erythropoese dysplastisch und unterscheidet sich deutlich von der normalen roten Blutbildung.

Das Knochenmark von CML-Patienten ist in der chronischen Phase durch eine erhöhte Proliferation aller Zellstränge mit einer Vermehrung von eosinophilen und basophilen Granulozyten gekennzeichnet. Im Blastenschub steigt der Anteil von Blasten bis zur vollständigen Knochenmark-Metaplasie, und die Zellen können dann sowohl morphologisch als auch immunphänotypisch alle Charakteristika von Lymphoblasten einer cALL aufweisen. Die Abgrenzung gegen die cALL ist nur durch die Kenntnis der Anamnese und ggf. durch den Nachweis des Philadelphia-Chromosoms bzw. des M-BCR/ABL-Fusionsgens möglich.

Lumbalpunktion

Da Leukämien Systemerkrankungen sind, ist immer davon auszugehen, dass auch das Zentralnervensystem (ZNS) bereits mit in den Krankheitsprozess einbezogen ist. Deshalb ist eine Lumbalpunktion im Rahmen der Initialdiagnostik unerlässlich. Sie dient dem Nachweis oder Ausschluss einer **Leukämiezell-Pleozytose im Liquor**, die für die Therapie Konsequenzen hat. Leukämiezellen lassen sich etwa bei 2–3% der ALL-, etwas häufiger bei AML-Patienten im Liquor nachweisen und sind dann als Zeichen eines ausgedehnten Befalls des ZNS (Meningeosis leucaemica) zu werten. Typische Hirndrucksymptome wie Kopfschmerzen, Nüchternerebrechen oder eine Stauungspapille sind bei Kindern mit Erstmanifestation einer Leukämie ungewöhnlich.

Der erhobene Befund entscheidet darüber, ob und mit welcher Dosis eine thera-