

Aus der Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt
Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Gerber

**Seltene hämatologische Erkrankungen aus der Sicht der
Perinatalmedizin**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Vorgelegt 2014

von Anne Bogumil

Geboren am 01.01.1986 in Hagenow

Dekan: Prof. Dr. Emil Christian Reisinger

Gutachter:

1. Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. Volker Briese
Universitätsfrauenklinik und Poliklinik am Klinikum Südstadt Rostock

2. Gutachter:

Prof. Dr. med. Christian Junghanß
Zentrum für Innere Medizin – Hämatologie, Onkologie, Palliativmedizin,
Universitätsklinikum Rostock

3. Gutachter:

Prof. Dr. med. Holger Lode
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum
Greifswald

Datum der Einreichung: 08. Januar 2014

Datum der Verteidigung: 28. Januar 2015

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Seltene Erkrankungen	1
1.2 Seltene Erkrankungen und Schwangerschaft	2
1.3 Hämatologie und Schwangerschaft	3
1.4 Aufgaben/Fragestellungen	5
2. Material und Methode	6
3. Erkrankungen	7
3.1 Inherited Bone Marrow Failure Syndroms (IBMFS)	7
3.1.1 Aplastische Anämie	7
3.1.1.1 Diamond-Blackfan Anämie	7
3.1.1.2 Fanconi Anämie	19
3.1.2 Shwachman-Diamond Syndrom	29
3.1.3 Schwere chronische Neutropenie	34
3.1.3.1 Kostmann Syndrom	38
3.1.3.2 Zyklische Neutropenie	40
3.1.4 Thrombozytopenia-absent-Radius Syndrom	46
3.2 Thrombozytopathien	54
3.2.1 Storage-Pool Defekte	54
3.2.1.1 Isolierte Storage-Pool Defekte	56
3.2.1.2 Hermansky-Pudlak Syndrom	59
3.2.1.3 Chediak-Higashi Syndrom	66
3.2.1.4 Grey-Platelet Syndrom	70
3.2.2 Bernard-Soulier Syndrom	76
3.2.3 Glanzmann-Thrombasthenie	92
3.3 Kasabach-Merritt Syndrom	115
4. Zusammenfassung	121
5. Thesen	123
6. Literaturverzeichnis	125
7. Selbstständigkeitserklärung	142

Abkürzungsverzeichnis

ACHSE	Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
AML	Akute lymphatische Leukämie
ARDS	Engl.: Acute Respiratory Distress Syndrome = Akutes Atemnotsyndrom
BEL	Beckenendlage
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BZ	Blutungszeit
CRP	C-reaktives Protein
CCT	Craniale Computertomografie
CTG	Cardiotokografie
DBA	Diamond-Blackfan Anämie
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
DNA	Engl.: deoxyribonucleic acid = Desoxyribonukleinsäure
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	et alii, et aliae
FA	Fanconi-Anämie
FFP	Engl.: Fresh Frozen Plasma = Gefrorenes Frischplasma
G-CSF	Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor
GF	Gerinnungsfaktor
GFP	Gefrorenes Frischplasma
Hb	Hämoglobin
HIV	Engl.: human immunodeficiency virus = Humanes Immundefizienz-Virus
Hkt	Hämatokrit
HLA	Engl.: Human Leukocyte Antigen = Humanes Leukozytenantigen
IBMFS	Engl.: Inherited Bone Marrow Failure Syndroms = angeborene Störungen der Blutbildung
Ig	Immunglobulin
ITP	Idiopathische Thrombozytopenische Purpura
IUGR	Engl.: intrauterine growth restriction = intrauterine Wachstumsretardierung
i. v.	intravenös

Abkürzungsverzeichnis

KG	Körpergewicht
KMS	Kasabach-Merritt-Syndrom
MCV	Engl.: mean corpuscular volume = Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
ME	Methylergometrin
MRT	Magnetresonanztomografie
NAMSE	Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen
PDA	Periduralanästhesie
PF III	Plättchenfaktor III
PG	Prostaglandin
p. p.	post partum
PPH	Engl.: post partum hemorrhage = Postpartale Blutung
PTT	Engl.: Partial Thromboplastin Time = partielle Thromboplastinzeit
PTZ	Plasma-Thrombin-Zeit = Thrombinzeit
rFVIIa	rekombinanter Faktor VIIa
SCN	Schwere chronische Neutropenie
SCNIR	Engl.: severe chronic neutropenia international registry = Internationales Register für schwere chronische Neutropenien
SDS	Shwachman-Diamond-Syndrom
SPD	Storage-Pool-Defekt
SSW	Schwangerschaftswoche
TAR	Thrombozytopenia-absent Radius Syndrom
TK	Thrombozytenkonzentrat
TZ	Thrombinzeit
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Einleitung

1.1 Seltene Erkrankungen

Die Häufigkeit von seltenen Erkrankungen beträgt nach der in Europa gültigen Definition 1:2000, d. h., dass einer oder weniger von 2000 Menschen an dieser Krankheit leidet. Laut dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gelten fast 25% der ca. 30 000 bekannten Krankheiten als selten. Die meisten davon sind erblich bedingte Erkrankungen, d. h., sie können an Nachkommen weitergegeben werden. In Deutschland gibt es zwischen 5000 und 8000 seltene Krankheiten. Hier leiden ca. 4 Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung, europaweit sind es zwischen 27 und 36 Millionen (Cloes 2010).

Da die Betroffenen einen kleineren Teil aller Patienten ausmachen, ist es für die pharmazeutische Industrie nicht wirtschaftlich attraktiv, Forschung in diese Richtung zu betreiben. Somit gibt es viele Defizite in Hinblick auf Diagnostik und Therapie. Für die Patienten und deren Familien ist dies eine besonders schwierige Situation.

In den letzten Jahren ist der Fokus mehr auf diese Gruppe von Erkrankungen gelegt worden, um die Diagnostik, Behandlung und Betreuung der Patienten zu verbessern. Das BMBF fördert seit 2003 zehn Netzwerke mit unterschiedlichen Erkrankungsgruppen, die sich u. a. mit der Erforschung von Ursachen, Diagnosen und Therapieoptionen beschäftigen. Außerdem besteht eine enge Verbindung mit Selbsthilfegruppen, um Verläufe zu beobachten, den Informationsaustausch zu fördern und somit eine bessere Patientenbetreuung zu gewährleisten. Das Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) leitet seit 2010 Arbeitsgruppen, die sich neben der Auseinandersetzung mit der Erkrankung selbst auch für die Verbesserung der Forschung und dem Aufbau von Fachzentren einsetzen. Dabei wirken u. a. das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), das Bundesforschungsministerium und die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) mit (Cloes 2010).

Auf internationaler Ebene beschäftigt sich die Europäische Kommission für Gesundheit mit der Errichtung europäischer Referenznetzwerke, um die Fachzentren und Experten aus verschiedenen Ländern miteinander zu verknüpfen. Zudem wird

die Forschung unterstützt, Pläne zur Bekämpfung von seltenen Krankheiten entwickelt und diverse Projekte gefördert. Das BMBF arbeitet zudem an der ERA-Net Initiative „E-RARE“ mit. Dort werden die Förderprojekte in Europa zusammengetragen und aufeinander abgestimmt (<http://www.bmbf.de>, abgerufen am 26. September 2012).

Im Internet existiert ein multilinguales Netzwerk für seltene Erkrankungen. Neben Informationen über die Erkrankungen selbst gibt es dort ein Verzeichnis für Forschungsprojekte, Selbsthilfegruppen und Fachzentren (<http://www.orpha.net>, abgerufen am 26. September 2012). Die Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Intensivmedizin hat eine Webseite entwickelt, die Empfehlungen für die anästhesiologische Betreuung der Patienten mit einer seltenen Erkrankung ausspricht (<http://www.orphananesthesia.eu>, abgerufen am 26. September 2012).

In Rostock existiert eine Forschungseinrichtung mit dem Namen „Centogene“, welche sich gezielt mit der Diagnostik von seltenen Erkrankungen beschäftigt. Dieses Labor deckt mit über 1650 genetischen und biochemischen Tests seltene Krankheiten auf. Das Untersuchungsmaterial kann sowohl prä- als auch postnatal gewonnen werden. Zudem entwickelt es mithilfe akademischer und industrieller Unterstützung neue diagnostische Verfahren und Medikamente (<http://www.centogene.com>, abgerufen am 26. September 2012).

1.2 Seltene Erkrankungen und Schwangerschaft

Obwohl durch die vermehrte Forschung das theoretische Wissen über seltene Erkrankungen in den letzten Jahren gestiegen ist, führt die oft fehlende praktische Erfahrung mit den Krankheiten bei dem medizinischen Personal zu Unsicherheit. Ist eine dieser erkrankten Patientinnen schwanger, steigt die Angst vor Fehlbehandlungen umso mehr. Das Team aus Ärzten, Schwestern und Hebammen hat nicht nur die Verantwortung für einen Menschen, sondern trägt auch Sorge für das ungeborene Kind.

Diese Arbeit soll dabei helfen, die Betreuung von Patientinnen mit einer seltenen Erkrankung vor, während und nach der Schwangerschaft zu verbessern. Gezielt in dieser Arbeit wird auf seltene hämatologische Erkrankungen der Mutter eingegangen. Unter den angeborenen Bluterkrankungen treten sie mit einer

Häufigkeit von 3-5% auf (Kadir et al. 2009). Perspektivisch soll ein nach Organsystemen geordnetes Nachschlagewerk entstehen, welches sich mit seltenen Erkrankungen vor, während und nach Schwangerschaft beschäftigt. Bei Bedarf kann man dann gezielt und schnell Informationen und Empfehlungen in Erfahrung bringen. Derartige Literatur für seltene Erkrankungen existiert bisher nicht.

Die Arbeit ist unterteilt in Erkrankungen mit Störung der Knochenmarksfunktion (Inherited Bone Marrow Failure Syndroms = IBMFS), Thrombozytopathien und das Kasabach-Merritt-Syndrom. Die jeweiligen Kapitel mit den Erkrankungen zeigen den gegenwärtigen Stand in Hinblick auf Prävalenz, Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Pränataldiagnostik, Differentialdiagnosen, Therapie, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Wochenbett.

Pränataldiagnostik erlaubt die frühe Identifikation von Erkrankungen, die einer Mutation zugrunde liegen. Sinnvoll ist das in Familien, in denen Elternteile und/oder Geschwister bereits erkrankt sind. Es ist schon in der Frühschwangerschaft eine Diagnostik möglich. Die Materialgewinnung von fetaler DNA kann durch Chorionzottenbiopsie, Amnio- und Kordozentese erfolgen. Bei diesen nicht komplikationslosen Eingriffen sollte man jedoch den Nutzen gegen das Risiko abwägen.

1.3 Hämatologie und Schwangerschaft

Hämatologische Erkrankungen äußern sich in einer Vielzahl von Symptomen und können zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett stellen dann eine besondere Herausforderung dar. Die Betreuung der Patientinnen sollte sowohl vor, während als auch nach Geburt aus einem multidisziplinären Team aus Gynäkologen, Hämatologen und Anästhesisten bestehen.

In der Schwangerschaft kommt es zu physiologischen Veränderungen des Körpers und der Organsysteme, um eine optimale Versorgung von Mutter und Kind zu gewährleisten. Das erhöhte Progesteron, welches zunächst vom Gelbkörper und dann von der Plazenta produziert wird, führt zu einer Abnahme des Tonus in der glatten Muskulatur und es kommt somit zu einer Dilatation der peripheren Gefäße. Dies hat zur Folge, dass das zirkulierende Blutvolumen abnimmt. Um der Versorgung von Mutter und Kind trotzdem gerecht zu werden, erhöht sich kompensatorisch das

Plasmavolumen um 40-50%. Dies geschieht durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron System, welches das Wasser im Körper hält (Bikas et al. 2003).

Durch das vermehrte Plasmavolumen kommt es zu einer scheinbaren Abnahme des Hämoglobins und des Hämatokrits und somit zu einer relativen Anämie. Der Tiefpunkt ist dabei in der 24. SSW erreicht, danach steigen die Werte bis zur Geburt wieder an, erreichen meist jedoch keine Normwerte mehr. Die Erythrozytenmasse steigt im Verlauf der Schwangerschaft ebenfalls an, jedoch nicht in dem Ausmaß wie das Plasmavolumen (Huch und Braymann 2005). Diese physiologischen Veränderungen bedürfen keiner Therapie.

Auch das Gerinnungssystem unterliegt Veränderungen in der Schwangerschaft. Es kommt zum Anstieg der Gerinnungsfaktoren VII, VIII, X und XII, sowie von Fibrinogen und dem von-Willebrand-Faktor (vWF). Dagegen fällt die Konzentration des freien Proteins S ab, welches normalerweise für die Auflösung eines Blutgerinnsels benötigt wird. Somit überwiegt die Gerinnung gegenüber der Fibrinolyse und es entsteht eine Hyperkoagulabilität. Diese wird bei gesunden Schwangeren durch das erhöhte Plasmavolumen kompensiert.

Bei Frauen, die an einer Bluterkrankung leiden, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht, können diese Veränderungen zu einer Verbesserung der Hämostase führen. Leider trifft das nicht für alle Patientinnen zu (Peyvandi et al. 2011; Huq und Kadir 2011; Heilmann und Rath 2005).

Bei Erkrankungen mit erhöhter Blutungsneigung kommt es häufig zu Hypermenorrhoe und Menorrhagie. Geht die Blutungszeit über den Ovulationszeitpunkt hinaus, ist es zudem schwierig, überhaupt schwanger zu werden. Zudem steigt das Risiko einer Fehlgeburt (Vinazzer et al. 1974).

Auch bei dem Wunsch der Schwangerschaftsunterbrechung muss man mit der Patientin zusammen abwägen, ob man das Risiko einer Blutung und die daraus entstehenden möglichen Komplikationen (z. B. Hysterektomie) eingehen möchte (Sundqvist et al. 1981).

Eine Thrombozytopenie tritt in ca. 10% aller Schwangerschaften auf. Die meisten Fälle lassen sich im dritten Trimenon beobachten (Bot-Robin et al. 2011). Die häufigste Ursache ist eine Gestationsthrombozytopenie mit 75%, gefolgt von Präeklampsie und HELLP-Syndrom mit 21% und Immunthrombozytopenie mit 4% (Dolberg und Ellis 2011).

Eine Gestationsthrombozytopenie ist definiert durch eine Thrombozytenzahl zwischen 70 000 und 150 000/ μ l während des dritten Trimenons und eine Normalisierung dieser Werte innerhalb von zwölf Wochen post partum (p. p.). Es ist neben einer regelmäßigen Überwachung der Laborwerte keine Therapie erforderlich (Valera et al. 2010).

Bei Erkrankungen mit Gerinnungsdefekten oder stark verminderter Thrombozytenzahl können Blutungen prä-, intra- und/oder postpartal auftreten.

Antepartale Blutungen betreffen 2-5% der Schwangerschaften und sind definiert als vaginale Blutungen, die nach der 20. SSW bis zur Entbindung auftreten. Häufigste Ursache ist dabei die Plazenta praevia mit 31%, gefolgt von der Plazentalösung mit 22% (Huq und Kadir 2011).

Postpartale Blutungen (PPH) machen 5-10% der mütterlichen Mortalität aus und sind somit einer der häufigsten Todesursachen im Wochenbett. Meist ist eine uterine Atonie die Ursache, gefolgt von Plazentaresten, die durch ein gestörtes Gerinnungssystem zu massiven lebensbedrohlichen Blutungen führen können. Eine primäre PPH ist definiert durch einen Blutverlust innerhalb von 24 Stunden p. p. von über 500ml bei spontanen vaginalen Geburten, über 700ml bei vaginal operativen Entbindungen und über 1000ml bei Sectiones. Von einer sekundären PPH spricht man, wenn die Blutung 24 Stunden bis zwölf Wochen p. p. auftritt (Peyvandi et al. 2011; Siddiq et al. 2011).

1.4 Aufgaben/Fragestellungen

1. Darstellungen seltener hämatologischer Erkrankungen aus Sicht der Perinatalmedizin.
2. Ausarbeitung umfangreicher Hinweise als Instrument für die interdisziplinäre Betreuung sowohl vor/während und nach der Schwangerschaft.

2. Material und Methode

Aufgrund fehlender Daten aus Studien basiert der Inhalt dieser Arbeit auf selektive Literaturrecherche und die Auswertung von retrospektiven Publikationen und Kasuistiken. Die elektronischen Literaturdatenbanken Pubmed und Embase dienten dafür hauptsächlich als Quelle. Zunächst wurden hämatologische Erkrankungen rausgesucht, die eine Prävalenz von 1:2000 oder weniger aufweisen. Anschließend wurden allgemeine Informationen über die jeweilige Erkrankung herausgefiltert. Entsprechende Artikel waren über die Erkrankung als Suchwort in den Datenbanken zu finden. Die Suche wurde dann spezifiziert, indem der Namen der Erkrankung in Zusammenhang mit Schwangerschaft gebracht wurde („Name der Erkrankung AND pregnancy“ und/oder „Name der Erkrankung AND gestation“).

Die Suche in den Literaturdatenbanken wurde in englischer Sprache durchgeführt. Der Großteil der Artikel erschien in Englisch, gefolgt von Spanisch, Französisch und Deutsch.

Die Ergebnisse der Suche waren sehr unterschiedlich. Die Anzahl der Artikel variierte von weniger als zehn bis über 100 Stück in einem Zeitraum von 1948 bis 2012. Dann wurde das Angebot selektiert und nach Artikel gefiltert, die für die Arbeit relevant waren. Die Anzahl der gefundenen Artikel reduzierte sich dadurch meist erheblich. Bei einigen Erkrankungen erklärt das die geringe Menge an Kasuistiken. Viele Artikel waren über das Universitätsnetzwerk frei zugänglich, die anderen wurden problemlos über die Universitätsbibliothek Rostock bestellt.

Aus den Artikeln wurden Informationen über die Prävalenz, Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Pränataldiagnostik, Differentialdiagnosen, Therapie, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kasuistiken herausgefiltert und zusammengefasst. Bei unzureichenden Informationen wurde teilweise die Erkrankung noch mal gezielt mit diesem Schlagwort gesucht (z. B. „Name der Erkrankung AND prenatal diagnosis“). Die Kasuistiken wurden zur besseren Übersicht in Tabellenform gebracht. Am Ende eines Kapitels ist jeweils eine Zusammenfassung zu finden. In der soll in kurzer Form deutlich werden, ob eine Schwangerschaft möglich ist und was bei der Betreuung der Patientinnen zu beachten ist.

3. Erkrankungen

3.1 Inherited Bone Marrow Failure Syndroms (IBMFS)

Bei dieser Gruppe von Erkrankungen handelt es sich um angeborene Störungen der Blutbildung. Zu ihnen gehören die Aplastische Anämie mit Diamond-Blackfan Anämie (DBA) und Fanconi Anämie (FA), das Shwachman-Diamond-Syndrom (SDS), die schwere chronische Neutropenie (SCN) mit Kostmann-Syndrom und Zyklische Neutropenie, das Thrombozytopenia absent Radii Syndrom (TAR), die amegakaryozytische Thrombozytopenie, Dyskeratosis congenita und das Pearson-Syndrom. Es sind in Deutschland 10 von 1 000 000 Kindern und Jugendlichen betroffen (Zeidler und Welte 2007).

3.1.1 Aplastische Anämie

Die Aplastische Anämie ist charakterisiert durch eine Panzytopenie mit einem hypo- bis aplastischen Knochenmark. Sie kann angeboren oder erworben sein. Die Erworbene und damit häufigere Aplastische Anämie kann durch Medikamente (z. B. Chloramphenicol, Sulfonamide, Thyreostatika), ionisierende Strahlen, Toxine (z. B. Benzol) und Virusinfektionen (z. B. Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus) ausgelöst werden. In der Mehrzahl der Fälle bleibt die Ursache jedoch ungeklärt, die sogenannte idiopathische Aplastische Anämie (Arning et al. 1989). Auf die erworbene Aplastische Anämie möchte ich in dieser Arbeit nicht näher eingehen. Zu den angeborenen Aplastischen Anämie gehören die Diamond-Blackfan-Anämie und die Fanconi Anämie.

3.1.1.1 Diamond-Blackfan Anämie

Definition

Die DBA wurde erstmals 1936 von H. W. Josephs erwähnt und 1938 von L. K. Diamond und K. D. Blackfan klinisch genauer beschrieben. Es handelt sich hierbei

um eine makrozytäre aplastische oder hypoplastische Anämie, die mit Retikulozytopenie und meist normalen Thrombozyten- und Leukozytenzahlen einhergeht. Weiterhin können kardiale, urogenitale und Wachstumsanomalien auftreten (Vlachos et al. 2008).

Prävalenz/Epidemiologie

Die Erkrankung tritt bei 7 pro 1 000 000 Lebendgeborenen auf. Es gibt keine geschlechtsspezifische Häufigkeit (Vlachos et al. 2008).

Pathogenese

Bei ca. 50% der Patienten liegt der Krankheit eine Genmutation zugrunde, welche meist auf dem Chromosom 19 lokalisiert ist. Durch die Mutation ist die Erythropoese gestört. Man vermutet, dass die Progenitorzellen sensitiver für Apoptose sind. Somit kommt es im Knochenmark zu einer erythrozytären Hypoplasie und weiterhin zu kongenitalen Anomalien (Vlachos et al. 2008).

Die DBA kann sowohl autosomal-dominant (45%) als auch autosomal-rezessiv (25%) vererbt werden oder sporadisch (30%) auftreten (Alter et al. 1999).

DBA soll prädisponierend für die Entwicklung von Karzinomen sein. Jedoch ist der genaue Entstehungsmechanismus noch ungeklärt. In der Literatur sind einige Fälle beschrieben, bei denen die DBA und Karzinome gleichzeitig aufgetreten sind. Gehäuft sind dabei die Akute Myeloische Leukämie und Lymphome vorgekommen (Vlachos et al. 2008).

Klinik

Die Erstmanifestation tritt meist im ersten Lebensjahr auf. 10% zeigen bereits bei der Geburt eine Anämie. Diamond teilte 1976 die DBA in eine klassische und nicht-klassische Anämie ein. Zu der erst genannten Anämie gehören Patienten, die eine vor dem ersten Lebensjahr auftretende makrozytäre Anämie, eine Retikulozytopenie und sonst normale Zellreihen aufweisen. In den meisten Fällen sind die Thrombozyten- und Leukozytenzahlen normal, jedoch kann dies individuell auch abweichen. Die nicht-klassische Anämie kann in ihrem Auftreten variieren. Es muss

keine Anämie vorhanden sein; eine milde Makrozytose und Fehlbildung in der Entwicklung können für eine Diagnostik ausreichend sein. Die Hälfte der Fehlbildungen betrifft den Kopf-Hals-Bereich (Vlachos et al. 2008). Dazu gehören u. a. die Gaumenspalte, Nackenanomalien, Pterygium colli, Elevation der Scapulae (Sprengel Deformität), Fehlbildung der Halswirbelsäule (Klippel-Feil-Syndrom) und Fehlentwicklungen der Ohrmuschel (Ruggiero et al. 2000). Weiterhin treten Anomalien urogenital (19%) oder kardial (7%) auf. Außerdem kommt es bei 9-19% der Patienten zu Fehlentwicklungen des Daumens. Das Geburtsgewicht ist bei einem Viertel der Patienten verringert und auch das postnatale Größenwachstum ist meist kleiner im Vergleich zur Normalbevölkerung. Die Ausprägung aller Fehlentwicklungen kann individuell sehr unterschiedlich sein (Vlachos et al. 2008). Die Lebenserwartung der Patienten hängt von der Ausprägung der Symptome ab. Es gibt Patienten, die ohne Behandlung eine 30-jährige Überlebenschance von nur 25% haben und wiederum andere, die nur mit geringen Behandlungsaufwand ein nahezu normales Lebensalter erreichen (Rijhsinghani und Wiechert 1994). Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, werden in über 85% der Fälle über 40 Jahre alt, bei Behandlungen mit Transfusionen liegt die Wahrscheinlichkeit bei 57%. Bei 70% der Todesfälle liegt die Ursache bei auftretenden Infektionen, Komplikationen durch das transfusionsbedingt erhöhte Eisen, vaskulären Veränderungen oder in den Folgen der Hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Der kleinere Anteil stirbt an den Folgen der Anämie oder entwickelt ein Karzinom (Vlachos et al. 2008). In einigen Fällen kann es v. a. im Jugendalter zur spontanen Remission kommen (Abkowitz et al. 2002).

Diagnostik

Die Diagnostik der DBA erfolgt über Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarkes. Hierbei tritt eine normochrome, makrozytäre Anämie auf. Das fetale Hämoglobin (Hb) kann einen Anstieg vorweisen und bei 80-85% ist die Adenosindesaminase in den Erythrozyten erhöht (Vlachos et al. 2008). Im Knochenmark lassen sich keine oder nur wenige Retikulozyten und eine Hypoplasie der Erythrozyten finden. Die restlichen Zellenreihen sind normal, die Anzahl der Thrombozyten können jedoch bei manchen Patienten einen leichten Anstieg vorweisen (Rogers et al. 1997). Eine endgültige Diagnose kann nur mithilfe der

Knochenmarkspunktion gestellt werden. Diagnose unterstützend zu den Blut- und Knochenmarksuntersuchungen können auftretende Anomalien sein, wie sie im vorigen Abschnitt „Klinik“ beschrieben wurden. Eine Diagnosestellung ist aufgrund der individuell unterschiedlich ausgeprägten Symptome nicht immer eindeutig und einfach (Vlachos et al. 2008).

Pränataldiagnostik

Mithilfe der Kordozentese kann fetales Blut gewonnen und untersucht werden. Jedoch sollte der Nutzen gegen die Risiken dieses Eingriffes abgewogen werden. Bei betroffenen Kindern können kardiale, urogenitale und/oder Wachstumsanomalien schon präpartal sonografisch festgestellt werden (Vlachos et al. 2008; Faivre et al. 2006).

Differentialdiagnosen

Es gibt viele Erkrankungen, bei denen es zu einer aplastischen bzw. hypoplastischen Anämie kommt. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehören das Pearson-Syndrom, Shwachman-Diamond-Syndrom und die Fanconi-Anämie. Auch an Medikamente, Toxine und Infektionen (z. B. Parvovirus B19 oder HI-Virus) sollte gedacht werden (Vlachos et al. 2008).

Therapie

Die häufigsten Behandlungsmethoden stellen die Glukokortikoide und Erythrozytenkonzentrate (EK's) dar. Beides kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Dosiserhöhungen sind in der Zeit nichts ungewöhnliches, da sich das pharmakologische Ansprechverhalten auf Glukokortikoide während der Schwangerschaft verändert. Patientinnen, die vor der Schwangerschaft transfusionsunabhängig waren, können nun abhängig sein. Glukokortikoide werden von 40% der Patienten eingenommen. In 80% der Fälle sprechen die Patienten auf die Initialdosis an. Der Hb-Wert erhöht sich dann in der Regel in den darauf folgenden zwei bis vier Wochen. Die Startdosis beträgt 2mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Gabe erfolgt morgens. Bei Non-Respondern sollte das Prednisolon nach

spätestens vier Wochen abgesetzt werden. Bei dauerhafter Einnahme kann es zur Refraktärität kommen. Die individuelle Dosis kann sehr unterschiedlich sein, es sollte jedoch immer die kleinste Dosis gefunden werden. Der Zielwert des Hb liegt dabei zwischen 8-10g/dl (5-6,2mmol/l).

EK's benötigen ca. 40% der DBA-Patienten. Oftmals sind diese lebenslang notwendig, wenn die Patienten Non-Responder sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber den Glukokortikoiden aufweisen. Die Transfusionen sollten frei von Leukozyten sein, da es durch die multiple Gabe zu Agglutinationen kommen kann. Außerdem kommt es durch die vielfachen Transfusionen zu einem erhöhten Eisenspiegel im Blut. Der Körper kann die anfallenden Mengen nicht mehr verarbeiten. Es kommt zur Akkumulation im Gewebe (z. B. Herz, Leber, Pankreas). Dieses wird durch den Chelatbildner Deferoxamin verhindert. Der Wirkstoff bietet eine hohe Affinität zu Eisen, bindet dieses und scheidet es über die Nieren aus. Da ein teratogenes Risiko nicht ausgeschlossen ist, sollte vor Gabe des Medikaments in der Schwangerschaft das Risiko-Nutzen-Verhältnis genau überprüft werden. Transfusionen sind während der Schwangerschaft fast immer notwendig, auch wenn die Patientin vorher transfusionsunabhängig war.

20% der Betroffenen benötigen keine Therapie, da sich die Symptome spontan zurück gebildet haben (Remission) oder keine starke Ausprägung besitzen. Heilung kann die Hämatopoetische Stammzelltransplantation bringen. Dabei dient das Knochenmark als Quelle. Das beste Alter für diesen Eingriff liegt vor dem zehnten Lebensjahr (Vlachos et al. 2008).

Es sind noch andere Therapiemöglichkeiten vorhanden, die jedoch nur eine untergeordnete Rolle spielen, da sie nur bei 10-15% der Patienten zum gewünschten Erfolg führen (Abkowitz et al. 2002). Zu diesen zählen Androgene (bei 20% erfolgreich), Erythropoetin, Interleukin 1, Cyclosporin oder Valproat (Vlachos et al. 2008). Auch Metoclopramid gehört zu diesen alternativen Therapiemöglichkeiten. Dieses Medikament erhöht die Prolaktinausschüttung aus der Hypophyse. Das Hormon hat einen positiven Einfluss auf die Erythropoese und verbessert somit die Symptome. Das mittlere Erythrozytenvolumen (MCV) bleibt jedoch erhöht, da der Wirkstoff keinen Einfluss auf den Defekt hat, der der Erkrankung zu Grunde liegt. Auch während der physiologischen Hebung des Prolaktinspiegels während der Schwangerschaft und Stillzeit verbessern sich bei einigen Patientinnen die Symptome der Anämie (Abkowitz et al. 2002). Bei drohender plazentarer

Vaskulopathie können täglich low-dose Aspirin oder niedrig-molekulares Heparin bis zur 37. SSW gegeben werden (Faivre et al. 2006).

Entbindungsmodus

Es kann nicht generell festgelegt werden, welcher Entbindungsmodus zu bevorzugen ist. Da die Erkrankung in ihrer Ausprägung sehr variabel ist und auch innerhalb eines Individuums variiert, muss immer neu entschieden werden. Dabei müssen die Paraklinik, die Ausprägung der körperlichen Anomalien sowie der Zustand von Mutter und Kind berücksichtigt werden. Anhand der Kasuistiken wird deutlich, dass man keinen Standard festlegen kann.

Wochenbett

Die Zeit nach der Geburt kann individuell verschieden verlaufen. In jedem Fall sollten die Laborwerte von Mutter und Kind in Hinblick auf eine Anämie regelmäßig kontrolliert und gegebenenfalls eine Behandlung eingeleitet werden.

Fazit

Es ist möglich für an DBA erkrankten Frauen Kinder zu bekommen. Der Kinderwunsch sollte, wenn möglich, so früh wie möglich umgesetzt werden, da später auftretende Sekundärschäden, z. B. durch kumuliertes Eisen, zu Komplikationen in der Schwangerschaft führen können (Rijhsinghani und Wiechert 1994). Eine Schwangerschaft führt bei manchen Patientinnen zu einer Symptomverschlechterung. Das Hb fällt ab und oftmals werden die Frauen transfusionspflichtig. Es kommt zum Anstieg des Eisens. Das eisenbindende Medikament Deferoxamin darf während einer Schwangerschaft nicht gegeben werden (Vlachos et al. 2008). Generell bedarf es einer engmaschigen Kontrolle der Schwangerschaft mithilfe von Sonografie, Dopplersonografie und Laboruntersuchungen, um pathologische Veränderungen rechtzeitig erkennen zu können (Faivre et al. 2006). In ca. zwei Drittel der Fälle kommt es zu Spontanaborten, Frühgeburten, intrauterinem Fruchttod, Hydrops fetalis, Präeklampsie, intrauterinen Wachstumsstörungen, plazentarer Vaskulopathie

und/oder neonataler Anämie (Faivre et al. 2006; Vlachos et al. 2008). Während der Geburt können Herzversagen und Luftnot des Kindes auftreten (Escalante et al. 1997). Bei einer geplanten Schwangerschaft sollten die Blutwerte vorher kontrolliert und bei Bedarf optimiert werden (Aird et al. 1996). Da der Chelatbildner Deferoxamin abgesetzt werden muss, kann man dann diese Form der Therapie vor der Schwangerschaft intensivieren, sodass der Eisenspiegel nicht direkt zu Beginn der Schwangerschaft unkontrolliert ansteigt. Um die Anämie bestmöglich zu behandeln sollte ein Hämatologe hinzugezogen werden. Es sollte während der Schwangerschaft eine Hb-Serumkonzentration zwischen 8-10g/dl (5,0-6,2mmol/l) angestrebt werden. Man muss sich während der Behandlung der Patientinnen darauf einstellen, dass sich die Symptome verschlechtern können. Deshalb sollten entsprechende Medikamente (Glukokortikoide) und Transfusionen bereitgestellt werden. Bei Fehlbildungen im Kopf-Hals-Bereich muss vor der Entbindung mit der Anästhesie geklärt werden, ob im Notfall eine Intubation möglich ist. Alternativ sollten dann andere Narkoseverfahren besprochen werden.

Auch nach der Geburt sollten noch regelmäßig Blutkontrollen von Mutter und Kind stattfinden. Die betroffenen Eltern müssen über die möglichen Komplikationen und das Vererbungsrisiko aufgeklärt werden. Wenn ein Elternteil und/oder ein Geschwisterteil erkrankt ist, besteht ein Risiko von bis zu 50%, dass das ungeborene Kind ebenfalls erkrankt ist. In diesem Fall kann man mithilfe der pränatalen Diagnostik Veränderungen schon frühzeitig erkennen (Vlachos et al. 2008).

Kasuistiken DBA

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Hamilton et al. 1974	Anämie	Transfusionen, Eisen-, Alkali, Folsäuresubstitution, Prednisolon, Fluoxymesteron	Prednisolon 5mg/d, Eisen, 28. SSW Anämie, 4 EK's, Folsäure, Prednisolon 10mg/d, 32. SSW 4 EK's, Albuminurie	38. SSW, Forceps	2215g, DBA	5 Wochen p. p. Anämie, 6 EK's, Prednisolon, Folsäure, orales Kontrazeptivum
Balaban et al. 1985	Anämie	Eisensubstitution	20. SSW Anämie, 2 EK's, Prednisolon 80mg/d, dann Reduktion auf 20mg/d, erneute Anämie, 2 EK's, Prednisolon 60mg, dann 5mg	40+0 SSW, spontan	3500g, gesund	Dosisreduktion Prednisolon

<p>Rijhsinghani und Wiechert 1994</p>	<p>Anämie, verzögertes Wachstum</p>	<p>Transfusionen, Prednisolon, Deferoxamin</p>	<p>Gravida 1: Anämie, EK's alle 2 Wochen, 32. SSW vorzeitige Wehentätigkeit</p> <p>Gravida 2: Thrombozytopenie aufgrund von autologen AK, Ig i.v., 38. SSW Oligohydramnion</p>	<p>34. SSW, spontan, Blutverlust ca. 400ml</p> <p>38. SSW, spontan nach Einleitung, Blutverlust ca. 500ml</p>	<p>2365g</p> <p>2810g, gesund</p>	<p>Transfusionen alle 4 Wochen für 4 Monate</p> <p>Uterusatonie, Blutverlust ca. 900ml</p>
<p>Aird et al. 1996</p>	<p>Anämie, Fehlfunktion der Ovarien</p>	<p>Transfusionen, Prednisolon, hormonelle Substitution</p>	<p>Eizellspende und In-vitro-Fertilisation, Blutung in der Frühgravidität, 29. SSW Blasensprung, Glukokortikoide, 3 EK's, 30. SSW Chorioamnionitis</p>	<p>30. SSW, Sectio</p>	<p>1660g, initiale Beatmung, normale Entwicklung</p>	<p>Keine Komplikationen</p>

Escalante et al. 1997	Symptomfrei	Prednisolon	29. SSW Anämie, 2 EK's, IUGR, 34. SSW 2 EK's, 40. SSW 4 EK's	40. SSW, Sectio aufgrund von Fieber	2500g, Anämie, Dyspnoe, EK's, Beatmung, DBA	Anämie
Rogers et al. 1997	Anämie	Prednisolon	Gravida 1: 38. SSW, fetale Bradykardie und Aszites Gravida 2: Gemini, keine Komplikationen	38. SSW, Sectio Spontan	3000g, Reanimation, Anämie, EK's, 2d p. p. Tod, Obduktion: DBA Beide gesund	Keine Komplikationen Keine Komplikationen
Rogers et al. 1997	Anämie	Transfusionen, Prednisolon	Keine Komplikationen	36. SSW, spontan	3125g, Anämie, EK's und Glukokortikoide, DBA	Kind: EK's alle 4 Wochen und Deferoxamin
Alter et al. 1999	Anämie, Basalzell-Ca	Transfusionen, Prednisolon, Thymektomie	Anämie, 1-2 EK's/Woche	40. SSW, Sectio aufgrund Missverhältnis	3515g, gesund	Keine Komplikationen

Alter et al. 1999	Anämie	Transfusionen, Prednisolon	Prednisolon 20mg alle 2d bis zur 24. SSW, 33. SSW Präeklampsie, Proteinurie, Kopfschmerzen, schwache fetale Herztöne, Lungen- reifeinduktion und Mg	33. SSW, Sectio	1765g	milde Form des HELLP- Syndroms, Anämie, EK's, Prednison 30mg alle 2d, 30 d p. p. 25mg, erneut Hb- Abfall, Transfusionen, 4 Monate p. p. 20mg Prednison
Abkowitz et al. 2002	Anämie	Eisensubstitution	Gravida 1: intrauteriner Fruchttod in der 30. SSW Gravida 2: Transfusionen	36. SSW, spontan	CT: Thymom Gesund	Hkt-Abfall nach Stillzeit, EK's alle 4-6 Wochen, Metoclopramid 10mg für 4 Jahre

			Gravida 3: k. A.	k. A.	k. A.	Hkt-Abfall
--	--	--	------------------	-------	-------	------------

3.1.1.2 Fanconi Anämie

Definition

Die zweite Erkrankung, die zu der Gruppe der Aplastischen Anämie gehört, ist die FA. Diese wurde erstmals 1927 von dem Schweizer Kinderarzt Professor G. Fanconi beschrieben. Es handelt sich hierbei um ein progressives Versagen des Knochenmarkes, welches sich in einer Panzytopenie manifestiert. Außerdem kann die Erkrankung zu pathologischen Veränderungen an verschiedenen Organsystemen führen (Kerviler et al. 2000).

Prävalenz/Epidemiologie

Die Wahrscheinlichkeit heterozygoter Träger des Gens zu sein beträgt 1:200, homozygoter Träger und somit erkrankt 1:160 000 (Alter et al. 1991). Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit liegen bei Mann zu Frau 1,3:1 (Alter 1992). Alle ethnischen Gruppen können von der Erkrankung betroffen sein, jedoch treten in Südafrika mehr heterozygote Träger des Gens auf. Dort beträgt die Prävalenz 1:77 (Rosendorff et al. 1987).

Pathogenese

Die FA ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Die Mutationen befinden sich auf den sogenannten FANC-Genen, von denen bis jetzt 15 bekannt sind. Interessant ist, dass eines dieser Gene identisch zum BRCA2-Gen ist, welches mit dem Mamma- und Ovarialkarzinom assoziiert ist. Die Chromosomen weisen eine erhöhte spontane und leicht zu induzierende Brüchigkeit auf (Soulier 2011). Dieser Zustand ist besonders in den Lymphozyten und Fibroblasten zu beobachten (Voss et al. 1981).

Klinik

Das Alter bei der Erstdiagnose liegt im Durchschnitt bei acht Jahren. Nur ca. 10% werden nicht vor dem 16. Lebensjahr diagnostiziert. Einige Patientinnen mit mild

verlaufender FA wurden erst während der Schwangerschaft oder p. p. aufgrund von hämatologischen Veränderungen diagnostiziert. Die Diagnose steht meist im Zusammenhang mit einer erstmals auftretenden Anämie. In über 90% der Fälle entwickelt sich aufgrund der Aplasie des Knochenmarkes bei den Patienten eine Panzytopenie. Daraus resultiert u. a. die oft niedrige Lebenserwartung von 16-26 Jahren, da viele Patienten an Infektionen oder Blutungen versterben (Alter 1992). Außerdem besteht ein erhöhtes Malignitätsrisiko. 15-20% der Patienten entwickeln eine Leukämie, 5-10% ein Plattenepithelkarzinom im Anogenitalbereich, Mundhöhle oder Ösophagus (Alter 1992; Auerbach et al. 1985).

Weitere klinische Symptome können sich in den verschiedenen Organsystemen manifestieren, wobei diese nicht spezifisch für die FA sind und individuell sehr variabel ausgeprägt sein können. Zu diesen betroffenen Organen gehört u. a. die Haut. In 70% der Fälle äußert sich dies in einer Hyperpigmentierung in Form von Cafe-au-lait-Flecken. Diese sind hauptsächlich als Tüpfelung oder großflächige Areale mit diffusem Rand am Stamm, in der Leistengegend und Axilla lokalisiert. Eine Hypopigmentierung mit hellen Arealen ist bei ca. einem Drittel der Patienten zu beobachten.

Bei vielen Betroffenen hat die Erkrankung Einfluss auf das ossäre Wachstum. Eine Wachstumsverzögerung und kleine Statur treten in 60% der Fälle auf. Im Gesicht kann die Nasenbasis verbreitert sein, eine Epikanthus-Falte oder eine Mikrognathie auftreten. Radiologisch fallen schmale Gesichtsknochen auf, jedoch keine großen Deformationen. Die Handknochen, speziell der Daumen, sind in ca. der Hälfte der Fälle, der Radius bei ca. 15% durch eine Hypoplasie oder Aplasie betroffen. In seltenen Fällen hat die Erkrankung Auswirkungen auf die Wirbelsäule (Spina bifida), auf die Rippen (Hypoplasie) oder auf das Hüftgelenk (Dysplasie).

Der Urogenitaltrakt ist bei 30% der Patienten pathologisch verändert. Häufig sind dabei die Nieren betroffen. Dabei kommt es zu morphologischen Veränderungen in Form von Hypo- oder Aplasie, Verlagerung der Organe oder Hufeisennieren. Seltener kommt es zum vesikouretralen Reflux oder Ureter fissus in den ableitenden Harnwegen. Bei beiden Geschlechtern kommt es bei der Hälfte zum Hypogenitalismus. Bei Männern äußert sich das in einer Hodenhypoplasie und einem Kryptorchismus und bei Frauen in einer Ovarienhypoplasie und einem infantilen Uterus.

Der Gastrointestinaltrakt ist bei weniger als 14% der Patienten betroffen. Es kann zu

Atresien des Ösophagus, Duodenum, Jejunum und Anus kommen, sowie zu Tracheoesophagealen Fisteln. Selten können Leberadenome beobachtet werden. Das Zentrale Nervensystem (ZNS) kann in 37% der Fälle in Form eines Mikrozephalus oder einer zentralen Hörstörung auffällig sein. Seltener hingegen sind mit < 5% ein Hydrozephalus und eine Ventrikulomegalie. Das Ohr kann sowohl funktionell als auch strukturell betroffen sein. Durch eine Schalleitungsstörung kommt es bei 19% der Patienten zur Taubheit. Äußeres Ohr, Mittelohr und Trommelfell können deformiert sein. Es kommt zu häufigen Entzündungen im oronasopharyngealen Bereich. Genauso häufig ist das Auge betroffen. Die Patienten leiden unter Mikrophtalmie, Strabismus, bilateraler Ptosis und selten unter Katarakt. Kongenitale Kardiopathien kommen bei 28% der Betroffenen vor. Sie manifestieren sich in einem offenen Ductus arteriosus, Ventrikelseptumdefekt (VSD), atrialen Septumdefekt, Fallot-Tetralogie und Mitralklappenprolaps. Periphere Gefäße können bei fast der Hälfte der Patienten fehlen oder verlagert sein. Besonders häufig ist die A. radialis betroffen (Kerviler et al. 2000).

Bei betroffenen Frauen kann es zu einem gestörten Menstruationszyklus kommen, sowie zu einer sekundären Amenorrhoe, Anovulation und frühzeitiger Menopause. Diese Störungen können zu einer Infertilität führen. Außerdem ist das Risiko, an gynäkologischen Malignomen zu erkranken, erhöht (Alter et al. 1991; Dalle et al. 2004).

Eine Schwangerschaft stellt ein erhöhtes Risiko für die Patientin mit einer FA dar. Komplikationen können in Form von Anämien, Blutungen und Infektionen auftreten, da die Schwangerschaft eine zusätzliche Belastung für das Knochenmark darstellt (Seaward et al. 1990). Außerdem kommt es zum vermehrten Auftreten von Eklampsie und Präeklampsie. Ursachen dafür sind nicht bekannt (Alter et al. 1991).

In der Literatur gibt es keine mütterlichen Todesfälle während der Schwangerschaft oder Entbindung.

Diagnostik

Da die Ausprägung der klinischen Symptome bei einer FA individuell sehr variabel sein kann, ist es schwer immer eine sichere Diagnose zu stellen. Mitte der 60er Jahre fanden Wissenschaftler heraus, dass die Chromosomen bei dieser Erkrankung eine erhöhte spontane Brüchigkeit aufweisen (Alter 1992). Die Spezifität

dieses Testes wurde Anfang der 80er Jahre mit der Einführung der Zelltoxine Diepoxybutan und Mitomycin C erhöht. In vitro kann somit die spontane und induzierte Brüchigkeit getestet werden, die selbst bei fehlenden klinischen Symptomen positiv ist.

Neben pathologisch veränderten Blutparametern (Panzytopenie, erhöhte fetales Hb und Alpha-Fetoprotein, Makrozytose) und Anomalien ist das Ergebnis dieses Testes das Hauptkriterium bei der Diagnosestellung sowohl prä- als auch postnatal (Soulier 2011).

Pränataldiagnostik

Bei Verdacht auf fetaler Erkrankung kann mithilfe der Amniozentese Fruchtwasser entnommen werden und auf eine erhöhte Brüchigkeit der Chromosomen untersucht werden (Soulier 2011). Zudem ist es sonografisch möglich, Manifestationen am Knochen, im ZNS, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt frühzeitig zu erkennen. Bei entsprechenden Befunden bestätigt das den Verdacht, reicht als einziges Kriterium aber nicht aus (Kerviler et al. 2000).

Differentialdiagnosen

Wie bereits erwähnt gibt es viele Erkrankungen, die mit einer Aplastischen Anämie einhergehen können. Die wichtigste Differentialdiagnose von der FA ist die DBA. Diese Erkrankung zeigt neben der Aplastischen Anämie auch ähnliche Malformationen, tritt jedoch seltener auf.

Therapie

Die medikamentöse Therapie besteht aus einem Androgen (Oxymetholon) 2,5mg/kg Körpergewicht pro Tag und Prednison 5-10mg jeden 2. Tag. Alternativ könnte auch das Androgen Nandrolon Decanoat 1-2mg/kg Körpergewicht pro Woche intramuskulär injiziert werden. Die Responserate auf das Androgen beträgt 50-75%. Das Hb steigt rasch an, gefolgt von den Thrombozyten. Die Neutrophilenzahl erhöht sich nur bei manchen Patienten. Eine Normalisierung aller Werte ist kaum möglich, da die dafür notwendige Dosis zu hohe anabole Nebenwirkungen hervorrufen würde.

Der Unterschied in der Lebenserwartung liegt bei der Behandlung mit oder ohne Androgenen bei ca. 4 Jahren. In der Schwangerschaft stellen Androgene eine Kontraindikation dar, da die Gefahr einer Virilisierung des Fetus besteht.

Während der Schwangerschaft sollten die Laborparameter unter regelmäßiger Kontrolle stehen um Anämien, Blutungen und Infektionen vorzubeugen und um bei Bedarf mit entsprechenden Transfusionen (EK's, TK's, Vollblut, FFP) behandeln zu können. Es sollten dabei jedoch nur Leukozytendepletierte Präparate verwendet werden, da fremde Leukozyten eine Graft-versus-Host-Reaktion auslösen können. Auftretende Reaktionen können mit Hydrocortison und Promethazin auch in der Schwangerschaft unter strenger Indikationstellung behandelt werden.

Das Hb sollte bei $> 9\text{g/dl}$ ($5,6\text{mmol/l}$) und die Thrombozyten $> 20\ 000/\mu\text{l}$ liegen. Während der vaginalen Geburt oder einer Sectio caesarea sollte der Wert $> 40\ 000/\mu\text{l}$ betragen. Aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr ist eine Antibiotikaphylaxe bei einer Sectio caesarea empfohlen.

Eine Heilung kann eine Knochenmarkstransplantation eines HLA-kompatiblen Spenders, z. B. Geschwister, bringen. Diese Möglichkeit haben weniger als 25% der Patienten (Alter 1992; Alter und Kupfer 2011). Während der Schwangerschaft sollte dies nicht durchgeführt werden (Seaward et al. 1990).

Entbindungsmodus

Grundsätzlich kann und sollte eine spontane Entbindung angestrebt werden. Ob eine operativ vaginale - oder Schnittentbindung durchgeführt werden soll, muss abhängig vom Geburtsverlauf individuell entschieden werden. Generell ist die Anzahl der operativen Entbindungen erhöht (Alter et al. 1991).

Während der Entbindung sollte möglichst steril gearbeitet werden, um das Infektionsrisiko für die Patientin zu minimieren (Seaward et al. 1990). Um schnelle Gegenmaßnahmen bei Komplikationen einleiten zu können, sollten während der Entbindung immer Sauerstoff, Transfusionen und hämostatisch wirkende Mittel bereitgestellt werden (Alter et al. 1991).

Wochenbett

Während des Wochenbettes sollten durch hygienische Maßnahmen Infektionen

vermieden werden (Seaward et al. 1990). Im Verlauf erreichen die Laborwerte meist wieder die ursprünglichen Zahlen (Alter 1992).

Fazit

Für an FA erkrankte Frauen ist es grundsätzlich möglich, Kinder zu bekommen. Die Schwangerschaft unterliegt jedoch einigen Risiken. Anämien, Blutungen und Infektionen können auftreten. Um diese rechtzeitig erkennen und behandeln zu können, sollten regelmäßig Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Es empfiehlt sich dann, mit entsprechenden Transfusionen zu behandeln. Kommt es zu lebensbedrohlichen Blutungen oder rezidivierenden Infekten, sollte über einen therapeutischen Schwangerschaftsabbruch nachgedacht werden (Seaward et al. 1990). Bei einer schweren erworbenen Aplastischen Anämie ist eine Schwangerschaft nicht ratsam (Alter et al. 1991). Bei Fehlbildung an den oberen Extremitäten oder bei einer bestehenden Mikrogathie sollte vor der Entbindung geklärt werden, welches Narkoseverfahren bei einer Sectio caesarea möglich ist. Die Intubation und das Legen von peripheren Zugängen können erschwert sein.

Das Risiko für das Kind, an FA erkrankt zu sein, ist gering. Da die Erkrankung autosomal-rezessiv vererbt wird, müssten beide Elternteile Träger sein, um dann mit einer 25%igen Wahrscheinlichkeit ein krankes Kind zu bekommen. Eine pränatale Diagnostik ist dann indiziert. Bei einer erkrankten Mutter wird das Kind zumindest heterozygoter Träger. Einige Kinder werden zu klein geboren (Alter et al. 1991). Es ist zu erwarten, dass viele der Patientinnen die Adoleszenz ihrer Kinder nicht erleben (Alter 1992).

Kasuistiken FA

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Seaward et al. 1990	Phänotypische Veränderungen, Anämie, Thrombozytopenie	k. A.	Anämie, 4 EK's, 39. SSW Präeklampsie, präoperativ 8 TK's	39. SSW, Sectio nach frustraner Einleitung, intraoperativ 2x Vollblut, 2x FFP	2740g, gesund	Anämie, Thrombozytopenie, Epistaxis, Blutung der Wunde, FFP's, TK's, EK's, persistierende Thrombozytopenie, Aminocaprinsäure 500mg und Danazol 200mg alle 8h
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	Keine	18., 27., 31. SSW Anämie, EK's, TK's in 38. SSW bei Thrombozytopenie	38. SSW, spontan	2690g, gesund	Leichte Panzytopenie

Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	Knochenmarks- transplantation mit GvH- Reaktion	5. Monat vaginale Blutung, Thrombozytopenie, Präeklampsie, Kopfschmerzen	36. SSW, Sectio nach frustranter Einleitung	1630g, gesund	Keine Komplikationen
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	k. A.	27. SSW epigastrische Schmerzen, Präeklampsie, Anämie, Thrombozytopenie, Hämatome, Hyperreflexie, TK's, EK's, Mg	27. SSW, Sectio	830g, PDA, Anämie, ARDS, Hyperbilirubinämie, Indomethazin, Theophyllin, Antibiotika, Fototherapie, Intubation, normale Entwicklung	TK's, EK's
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen, Thrombozytopenie	k. A.	Thrombozytopenie, TK's	8. Monat, Sectio aufgrund Querlage	3089g, gesund	Anämie, EK's
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen, Thrombozytopenie,	k. A.	Thrombozytopenie, 33. SSW Präeklampsie,	40+0 SSW, spontan, 2 EK's, 6 TK's	2951g, gesund	Thrombozytopenie, Harnwegsinfekt, Antibiotika

	Hypermenorrhoe		Phenobarbital			
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	k. A.	Gravida 1: k. A.	k. A.	Mikrozephalie, Meningozele	k. A.
			Gravida 2: k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	k. A.	Anämie	Sectio	Gesund	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen, unregelmäßige Menstruation, verminderte Intelligenz	k. A.	2-3 spontane Aborte	k. A.		
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen, verminderte Intelligenz	k. A.	Gravida 1: Keine Komplikationen Mehrere Aborte	Spontan	Gesund	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	k. A.	Transfusionen	Spontan	Gesund	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	Androgene	Transfusionen	Spontan	Gesund	k. A.

Alter et al. 1991	Keine Malformationen	k. A.	Gravida 1: k. A.	Spontan	Gesund	k. A.
			Gravida 2: Transfusionen	Spontan	Gesund	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	k. A.	Thrombozytopenie	Spontan	Gesund	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	Androgene	IUGR, Anämie, Thrombozytopenie	Sectio	1800g	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen	k. A.	Gravida 1-3: k. A.	3x Spontan	3x Gesund	k. A.
Alter et al. 1991	Phänotypische Veränderungen, verminderte Intelligenz	Androgene	Unvollständiger Abort, TK's			
Dalle et al. 2004	Panzytopenie	Knochenmark- transplantation, orale Kontrazeptiva	Gravida 1: k. A.	40. SSW, k. A.	4030g, gesund	k. A.
			Gravida 2: k. A.	k. A.	4050g, gesund	k. A.

3.1.2 Shwachman-Diamond Syndrom

Definition

Das SDS, welches erstmalig 1964 von den Kinderärzten H. Shwachman und L. Diamond beschrieben wurde, ist eine autosomal-rezessiv vererbte Blutbildungsstörung, die hauptsächlich durch exokrine Pankreasinsuffizienz und Neutropenie in Erscheinung tritt. Bedingt ist dies durch eine Hypoplasie des Knochenmarkes. Auch andere Zellreihen können betroffen sein und es kommt zu einer Panzytopenie. Außerdem fallen die Patienten durch Skelettanomalien und Minderwuchs auf (Kathuria et al. 2012; Cubuk et al. 2000; Alter 1996).

Prävalenz/Epidemiologie

Das SDS tritt mit einer Häufigkeit von 1:100 000 bis 1:200 000 auf (Kathuria et al. 2012). Geschlechts- oder Herkunftsspezifische Unterschiede sind nicht bekannt.

Pathogenese

In 90% aller Fälle liegt eine Mutation auf beiden Allelen im SBDS-Gen (Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom-Gen) vor. Dieses Gen kodiert für ein Protein, welches für die Prozessierung von RNA notwendig ist. Bei den restlichen 10% der Fälle ist die Ursache noch ungeklärt (Reinhardt 2007, S. 603). Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt.

Bei dem SDS kommt es im exokrinen Teil des Pankreas zur Infiltration von Fettgewebe, wobei das gesunde Gewebe atrophiert. Dies kann bis zur Pankreasinsuffizienz führen. Histopathologisch lässt sich eine Verfettung der Azini erkennen. Die Langerhans-Inseln und die Ausführungsgänge sind nicht betroffen. Es kommt zum Funktionsverlust des Pankreas. Enzyme werden nicht mehr ausreichend produziert, was eine unzureichende Fettverdauung zur Folge hat (Cubuk et al. 2000).

Klinik

Die hämatologischen Veränderungen treten in den meisten Fällen erst nach dem

1. Lebensjahr auf (Miniero et al. 1996). Bei allen Patienten tritt eine schwere Neutropenie mit < 1500 Zellen/ μl auf. Bei ca. der Hälfte der Erkrankungsfälle kommt es zu einer Anämie und bei 60% lässt sich eine Thrombozytopenie $< 150\,000$ Zellen/ μl feststellen (Reinhardt 2007, S. 603). Die Blutparameter begünstigen die häufigen Infektionen. Dabei treten regelmäßig Otitis media, Osteomyelitis, Dermatitis, pulmonale Erkrankungen und Sepsis auf.

Neben den häufigen Infektionen durch die Knochenmarkshypoplasie fallen die Patienten klinisch durch Minderwuchs und Fettstühle auf, die durch eine Minderproduktion der Pankreasenzyme hervorgerufen werden. Dadurch kann es zum Mangel der fettlöslichen Vitaminen A, D, E, K kommen (Kathuria et al. 2012). Die Knochenveränderungen sind in 25% der Fälle durch metaphyseale Veränderungen charakterisiert. Dies kann den oft vorhandenen Kleinwuchs der Patienten bedingen (Cubuk et al. 2000). In 25% der Fälle tritt eine aplastische Anämie auf und in 5-10% wird eine Myelodysplasie und/oder Leukämie noch vor dem 30. Lebensjahr entwickelt. Ohne diese auftretenden Komplikationen erreichen die Patienten ein Durchschnittsalter von 35 Jahren (Kathuria et al. 2012; Alter 1996). Während einer Schwangerschaft sollten die Laborwerte regelmäßig kontrolliert werden, um rechtzeitig auf Anämien, Thrombozytopenien und Leukozytenveränderungen reagieren zu können. Außerdem muss die Gewichtszunahme der Mutter und des Kindes überprüft werden, da die verringerte Pankreasenzymproduktion zur Malabsorption führt (Alter et al. 1999).

Diagnostik

Unerlässlich für die Diagnostik ist die genaue Untersuchung des Pankreas. Bei 90% der Patienten wird ein Funktionsverlust bereits vor dem 1. Lebensjahr festgestellt (Miniero et al. 1996). Dies findet mit Hilfe von CT, MRT und Sonografie des Abdomens statt. Während der Schwangerschaft sollte auf ein CT jedoch verzichtet werden. Weiterhin sollte ein Blutbild mit entsprechenden Parametern (Amylase, Lipase, Blutzucker) erstellt werden. Zur weiteren Diagnostik zählen die Knochenmarkspunktion, die Mutationssuche im SBDS-Gen und das Anfertigen eines Röntgenbildes, um Skelettanomalien feststellen zu können. Eine Körperlänge, die unter der 3. Perzentile liegt, ist ein weiteres Kriterium für die Diagnosestellung (Kathuria et al. 2012; Cubuk et al. 2000).

Pränataldiagnostik

Eine präpartale Diagnostik ist schwierig, da sich die Blutparameter meist erst im frühen Kindesalter verändern (Miniero et al. 1996). Bei positiver Familienanamnesis können fetale Zellen mithilfe der Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie gewonnen und auf das veränderte Gen hin untersucht werden (Rommens und Durie 2008).

Differentialdiagnosen

Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen gehören die zystische Fibrose, Fanconi-Anämie und das Pearson-Syndrom (Kathuria et al. 2012; Reinhardt 2007, S. 603).

Therapie

Das SDS wird mit Prednisolon und Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor (G-CSF) behandelt. Auch während der Schwangerschaft können Glukokortikoide verabreicht werden. G-CSF hingegen ist plazentagängig und kann zu Frühgeburten und zu einem verminderten Geburtsgewicht führen (Whitcomb et al. 2009). Die Gabe sollte, soweit es der Gesundheitszustand der Mutter zulässt, erst ab dem 2. Trimenon mit der kleinst möglichen Dosis erfolgen (Keller et al. 2001). G-CSF stimuliert die Proliferation und die Differenzierung der Vorläuferzellen der Myelopoese. Die Dosis liegt zwischen 1-80 µg/kg Körpergewicht pro Tag (Zeidler und Welte 2007). Bei ausbleibendem Therapieerfolg kann Cyclosporin A, auch in der Schwangerschaft, angewendet werden. Die Dosis muss dann erhöht werden, da die hepatische Clearance bei schwangeren Patientinnen ansteigt.

Bei auftretenden Neutropenien, Anämien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien muss mit entsprechenden Transfusionen behandelt werden. Bei einer Anämie kann zusätzlich Erythropoetin verabreicht werden. Dabei muss die Dosis erhöht werden, da während der Schwangerschaft das Pharmakon an Potenz verliert (Keller et al. 2001). Um die Blutbildung zu stabilisieren, können Androgenpräparate verwendet werden (Erdos und Marodi 2007). Während der Schwangerschaft sollte darauf jedoch verzichtet werden, da es zur Virilisierung des ungeborenen Kindes kommen

kann.

Aufgrund der Pankreasinsuffizienz sollten auch Pankreasenzyme und fettlösliche Vitamine A und E zur medikamentösen Therapie gehören (Kathuria et al. 2012; Alter et al 1999). Dabei sollte eine Dosis des Vitamin A von 10 000 IU/d aufgrund teratogener Wirkung nicht überschritten werden (Miller et al. 1998). Um Infektionen bei niedriger Neutrophilenzahl zu vermeiden, sollte eine prophylaktische Antibiotikatherapie erfolgen (Erdos und Marodi 2007).

Heilung kann nach der Schwangerschaft eine Knochenmarkstransplantation bringen (Alter 1996).

Fazit

Über das SDS gibt es nur wenig Material in der Literatur. Im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft gibt es nur einen Fallbericht. Mir war es nicht möglich, mehr Kasuistiken als den genannten ausfindig zu machen. Trotzdem wollte ich das SDS in dieser Arbeit mit aufnehmen, um darauf aufmerksam zu machen. Seltene Erkrankungen sind schwer zu diagnostizieren, da sie den Ärzten oft nicht bekannt sind. Und gerade weil über das SDS bisher nur wenig Material vorhanden ist, habe ich es mit einbezogen. Das Kapitel kann nur einen Lösungsansatz für die Behandlung von schwangeren Patientinnen, die an dem SDS leiden, bieten.

Wenn eine SDS-Patientin schwanger wird, muss sie über die Komplikationen und die Vererbungsmöglichkeit aufgeklärt werden. Bei schon vorhandenen Kindern sollten diese auf die Krankheit hin untersucht werden.

Kasuistik SDS

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Alter et al. 1999	Exokrine Pankreasinsuffizienz, Kleinwuchs, ossäre Dysostosis am Becken, rezidivierende Infektionen	Pankreasenzyme, Vitamine A und E	Geringe Gewichtszunahme, ab 21. SSW Pankreasenzyme, ab 31. SSW unregelmäßige Wehentätigkeit	38. SSW, primäre Sectio aufgrund Deformität des Beckens, Tubenligatur bds.	3175g, gesund	Hoher Blutverlust, Anämie, Thrombozytopenie

3.1.3 Schwere chronische Neutropenie

Definition

Die schwere chronische Neutropenie (SCN) ist gekennzeichnet durch eine absolute Neutrophilenzahl $< 500/\mu\text{l}$ über Monate und Jahre, die nicht Folge einer Leukämie, Myelodysplastischen Anämie, systemischen Autoimmunerkrankung (z. B. Rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes) oder einer Infektion (z. B. HIV, CMV, Tuberkulose) ist. Im März 1994 wurde das Internationale Register für schwere chronische Neutropenien (Severe Chronic Neutropenia International Registry SCNIR) veröffentlicht. Bis Anfang 2000 erfasste das Register über 800 Patienten aus Nordamerika, Europa und Australien. Es dokumentiert den Verlauf, Klinik, Behandlung, auftretende Komplikationen, Effekte auf Wachstum, Entwicklung und Schwangerschaft und die Mortalität.

Die SCN kann in drei Gruppen eingeteilt werden. Es gibt die angeborenen Neutropenien (Kostmann-Syndrom und Zyklische Neutropenie), auf die ich in dieser Arbeit näher eingehen möchte, die erworbenen Neutropenien (Idiopathische- und Autoimmunneutropenie) und die Neutropenien, die mit einer Stoffwechselerkrankung (Glykogenose Typ Ib und Barth Syndrom) einhergehen (Dale et al. 2003).

Pathogenese

Den angeborenen Neutropenien unterliegt eine Mutation im ELA2 Gen, welches für die Neutrophile Elastase codiert. Dies ist eine Protease, die normalerweise in der frühen Phase der Neutrophilenreifung aus CD34+ Precursorzellen entwickelt wird. Das mutierte Enzym führt vermutlich zu einer beschleunigten Apoptose der neutrophilen Vorläuferzellen. Die Bildung des Myelozyten aus dem Promyelozyten ist somit gestört. Bei der Zyklischen Neutropenie kommt es zum regelmäßigen Durchlaufen des Differenzierungsvorganges in einem Abstand von 21 Tagen. Beim Kostmann-Syndrom sind zudem in vielen Fällen noch neutrophile Antikörper nachzuweisen (Dale et al. 2003).

Klinik

Aufgrund der Neutropenie leiden die Patienten an häufig rezidivierenden Infektionen, die meist durch Bakterien oder Pilzen hervorgerufen werden (Dale et al. 2003). Es kommt gehäuft zu Fieberschüben, Gingivitiden, Mukosaulzerationen an der Mundschleimhaut, Tonsillitiden, Otitis media und Hautabszessen. Ferner können Pneumonien, Abszesse an inneren Organen und Leberabszesse auftreten (Zeidler und Welte 2007). Parallel zu der Neutropenie kann auch eine milde Anämie und/oder Thrombozytopenie auftreten. Auch Eosinophilie und Monozytose können beobachtet werden.

Neben diesen häufig auftretenden Symptomen kann es auch zu verschiedenen Komplikationen kommen. Die schon erwähnte Thrombozytopenie tritt bei etwa 3% der Patienten auf (Dale et al. 2003). Das Risiko an einem Myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder an einer akuten lymphatischen Leukämie (AML) zu erkranken, ist erhöht. Es wird diskutiert, ob das mit der Einnahme von G-CSF zusammenhängt (Zeidler und Welte 2007).

Bei fast 20% der Patienten kann man eine Splenomegalie beobachten. Die Milz ist im Durchschnitt zwei bis vier Zentimeter unter dem Rippenbogen palpabel. In einigen Fällen kommt es zu einer Splenektomie. Dabei muss auf postoperative Infektionen geachtet werden. Auch eine Hepatomegalie kann auftreten.

Osteopenie und Osteoporose stellen eine weitere Komplikation dar. Etwa die Hälfte der untersuchten Patienten weisen pathologische Werte auf. Bei 60% dieser Gruppe erfolgt die Diagnose Osteopenie bzw. Osteoporose.

Mit einer Inzidenz von 3% tritt eine Vaskulitis auf. Bei der Hälfte der Fälle handelt es sich um eine kutane leukozytoklastische Vaskulitis. Die Symptome verstärken sich mit zunehmender Neutrophilenzahl und verringern sich bei sinkender Zahl.

Mit der gleichen Häufigkeit kommt es zum Auftreten von einer Glomerulonephritis und/oder Hämaturie. Etwa die Hälfte der Patienten leidet vorher schon an einer Harnwegsinfektion, autoimmunologischen oder angeborenen Störung oder an einem Diabetes mellitus.

Die SCN wirkt sich auch auf das Wachstum und die Entwicklung aus. Etwa ein Drittel der betroffenen Kinder und Erwachsene liegen mit ihrer Körpergröße auf oder unter der 10. Perzentile. Dabei haben weder Beginn noch Dauer einer G-CSF Therapie Einfluss auf diese Entwicklung.

Die Lebenserwartung der Patienten ist mit entsprechender Therapie annähernd normal. Die häufigsten Todesursachen sind die Leukämie, schwere Infektionen und Komplikationen nach einer Knochenmarkstransplantation. Auch Asystolie, Multiorganversagen und cerebrale Blutungen können ursächlich für den Tod der Patienten sein.

Für die schwangere Patientin besteht ein erhöhtes Risiko für einen spontanen Abort (15-20%) oder eine Frühgeburt (Dale et al. 2003). Während der Schwangerschaft wurden häufig Verbesserungen der Symptome beschrieben. Dies könnte zum einen an die fetale G-CSF Produktion und zum anderen an die vermehrte mütterliche G-CSF Produktion liegen, die durch ein Steroidhormon der Plazenta stimuliert wird (Yoshida et al. 1995).

Diagnostik

Der wichtigste Diagnoseparameter ist die absolute Neutrophilenzahl im Blut. Dieser Wert sollte im Differentialblutbild über sechs Wochen lang zwei bis drei Mal pro Woche bestimmt werden. Nur wenn er konstant unter 500/ μ l liegt, ist die Diagnose gesichert. Bei einer Zyklischen Neutropenie liegen dann periodisch typische Minimal- (0-200/ μ l) bzw. Maximalwerte (1500-2300/ μ l) vor. Eine Knochenmarkspunktion zeigt im Ausstrich die unreifen Neutrophilen. Des Weiteren kann man die Familienanamnese als Kriterium nutzen, um familiäre Häufigkeiten der SCN festzustellen. Außerdem sollte ein Antikörpersuchtest veranlasst werden, um eine Autoimmunneutropenie auszuschließen. Zusätzlich kann eine zytogenetische Untersuchung durchgeführt werden, um Genmutationen aufzudecken (Palmer et al. 1996).

Pränataldiagnostik

In der Literatur gab es keine eindeutigen Informationen in Hinblick auf Pränataldiagnostik und die SCN.

Differentialdiagnosen

Als Differentialdiagnosen kommen viele Erkrankungen in Betracht, die ebenfalls mit einer Neutropenie einhergehen. Dazu zählen u. a. das Shwachman-Diamond-Syndrom, Glykogenose Typ Ib, Barth-Syndrom und das Hyper-IgM-Syndrom (Dale et al. 2003).

Therapie

Das Medikament G-CSF wird als Dauertherapie eingesetzt. Dieses Medikament wird seit den 80er Jahren verwendet. Vor dieser Zeit lag die mittlere Überlebenszeit der Patienten bei zwei Jahren, da sie durch Pneumonien und Sepsis früh verstorben sind. Eine Knochenmarkstransplantation war die einzige Chance für eine höhere Lebenserwartung (Dale et al. 2003). G-CSF stimuliert die Proliferation und die Differenzierung der Vorläuferzellen der Myelopoese. Die Dosis muss individuell angepasst werden und liegt zwischen 1-80µg/kg Körpergewicht pro Tag. Zwei Drittel der Patienten liegen bei 3-10µg/kg Körpergewicht pro Tag. Es kommt gewöhnlich nicht zu einer Abnahme der Response. Nebenwirkungen des Medikaments können selten lokale Hautreaktionen an der Injektionsstelle sein. Wenn der Patient nicht auf die Behandlung anspricht oder sich eine Leukämie entwickelt, sollte eine Knochenmarkstransplantation angestrebt werden (Zeidler und Welte 2007).

Auch während einer Schwangerschaft kann G-CSF eingenommen werden. Es ist plazentagängig (Kaufmann et al. 1998). Durch die Einnahme ist das Risiko eines spontanen Abortes oder einer Frühgeburt erhöht. Die mittlere Dosis liegt bei 2,7µg/kg Körpergewicht pro Tag. Um eventuelle teratogene Schäden des Feten zu vermeiden, sollte es im 1. Trimenon abgesetzt werden.

Wenn die Neutrophilenzahl trotz Therapie nicht erhöht werden kann, sollte nach Operationen und während einer Schwangerschaft eine Antibiotikaphylaxe verabreicht werden, um Infektionen zu vermeiden (Dale et al. 2003).

3.1.3.1 Kostmann Syndrom

Definition

Das Kostmann-Syndrom wurde erstmals 1956 von dem schwedischen Arzt R. Kostmann beschrieben (Zeidler und Welte 2007). Wie schon erwähnt, gehört dieses Syndrom zu den schweren angeborenen Neutropenien. Die Prävalenz liegt bei 1-2 Erkrankten pro 1 000 000 Lebendgeburten (Dale et al. 2003). Es liegen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede vor (Zeidler und Welte 2007).

Kasuistik Kostmann Syndrom

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Kaufmann et al. 1998	Rezidivierende Infektionen, TVT, Sterilisation	G-CSF	In-Vitro-Fertilisation, Leukozytopenie, grippaler Infekt, Gabe von Ampicillin, 37. SSW G-CSF 30µg/d s.c., dann 30µg 2x/Woche, Leukozyten 10 400/µl, UAW: starke Knochenschmerzen, Morphingabe	38. SSW, Sectio	3350g, gesund	3 Wochen G-CSF

3.1.3.2 Zyklische Neutropenie

Definition

Der Begriff „Periodische Neutropenie“ wurde erstmalig 1949 von H. A. Reimann verwendet. Der erste Fall wurde schon 1910 bei einem dreijährigen Kind mit rezidivierender Furunkulose beschrieben (Conventry 1953). Bei der Zyklischen Neutropenie kommt es zum periodischen Abfall der Neutrophilen Granulozyten. Dies variiert in einem Abstand von 14-28 Tagen und hält 3-7 Tage an (Abe et al 2000; Palmer et al. 1996). In diesem Zeitraum ist die Infektanfälligkeit erhöht. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt oder tritt spontan auf. Sie ist bei 0,5-1 pro 1 000 000 Einwohner zu finden und zeigt meist einen günstigeren Verlauf als das Kostmann-Syndrom (Dale et al. 2003).

Kasuistiken Zyklische Neutropenie

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Barling 1948	Periodische Infektionen der (Schleim-)haut	Nikotinsäure, Pyridoxin, Eisen, Nukleinsäure und Pentanukleide, Adenoidektomie	persistierende Ulzerationen der Mundschleimhaut und Vulva	Spontan	Gesund	k. A.
Conventry 1953	Rezidivierende Infektionen der Haut, Stomatitis, Gingivitis, Furunkulose, Konjunktividen und Abszesse	Mastoidektomie, Adenoidektomie, Splenektomie	Gravida 1: Besserung der Symptome Gravida 2: 5. Monat Pyelonephritis, mildere Ausprägung	k. A. Spontan	Gesund Gesund	3 Wochen p. p. schwere Furunkulose am Gesäß und Leiste, Gingivitis, Fieber, Schüttelfrost, Antibiotika Furunkulose an der Vulva, dann 9 Monate

			der Symptome			symptomfrei
Duane 1958	Periodische Infektionen, Asthma bronchiale, Lues	Penicillin	Keine Besserung der Symptome, intrauteriner Fruchttod unbekannter Ursache	Todgeburt		Pneumonie trotz prophylaktischer Gabe von Penicillin
Katz et al. 1988	Periodische Infektionen	orale Kontrazeptiva 50µg Östrogen	Gravida 1: mildere Ausprägung der Symptome Gravida 2: mildere Ausprägung der Symptome	34. SSW, spontan 33. SSW, spontan	2300g, erkrankt 2110g, gesund	Symptome stärker ausgeprägt als präkonzeptionell 21d p. p. schwere Stomatitis
Pajor und Szakacs 1991	Periodische Infektionen	Antibiotika, Prednisolon, Vitamine, Adenoidektomie	Gravida 1: Besserung der Symptome, Vitamine, Eisen Gravida 2: asymptomatisch, Folsäure, Vitamine,	38. SSW, Vakuum- extraktion 41. SSW, spontan nach Einleitung, Plazenta	2900g 3600g, gesund	Infektion der Naht, Endometritis, Antibiotika, EK's, Oxytocin, Vitamine Transfusionen, Antibiotika

			Eisen	adhaerens, Blutverlust ca. 800ml		
Polcz et al. 1993	Periodische Infektionen	k. A.	Gravida 1: Besserung der Symptome	40+0 SSW, spontan	2750g, gesund	Keine Komplikationen
			Gravida 2: Besserung der Symptome	Spontan, peripartal alle 6 h Ampicillin 1g i.v.	3317g, gesund	Keine Komplikationen
Yoshida et al. 1995	k. A.	k. A.	21./24. SSW: Appetitlosigkeit, Rückenschmerzen, Fieber, Pollakisurie, 29. SSW Plazenta praevia, 30. SSW HWI, Tokolyse, IUGR	34. SSW, Sectio aufgrund plazentarer Dysfunktion und pathologischem CTG, Chorioamnionitis	1050g, erkrankt	Keine Komplikationen
Abe et al. 2000	Periodische Infektionen	Antibiotika	Furunkel, Ulzera, G-CSF im gesamten Verlauf, vaginale Keimbeseidlung, Piperacillin 2g/d	39. SSW, spontan, peripartal G-CSF Filgrastim 600µg i.v. alle 2h für einen Tag	Gesund	Antibiotika, G-CSF 150µg/d s.c. für 6d, γ-Globulin 5g/d für 3d, Bromocriptin 2,5mg/d

Kimura et al. 2001	Periodische Infektionen	G-CSF	8. SSW zervikale Lymphadenopathie, 12. SSW Pharyngitis	40. SSW, spontan	2986g, erkrankt	Antibiotika
--------------------	-------------------------	-------	---	------------------	-----------------	-------------

Entbindungsmodus

Eine normale Geburt ist prinzipiell möglich. Der betreuende Arzt sollte die Entscheidung zwischen vaginaler Geburt und einer Sectio caesarea individuell entscheiden. Man sollte jedoch auf das erhöhte Infektionsrisiko aufgrund der Neutropenie achten, welches während oder nach einem chirurgischen Eingriff zu Komplikationen führen kann. Aber auch eine vaginale Geburt kann zu Verletzungen und somit zu Wundheilungsstörungen führen. Deshalb sollte immer während und nach der Geburt eine Antibiotikaphylaxe gegeben werden (Dale et al. 2003; Polcz et al. 1993).

Wochenbett

Komplikationen können aufgrund von Infektionen auftreten. Um dem vorzubeugen, sollte eine Antibiotikaphylaxe auch p. p. verabreicht werden (Polcz et al. 1993). Besonders beim Stillen ist das Risiko einer Mastitis puerperalis hoch.

Fazit

Wie die beschriebenen Kasuistiken zeigen, ist eine Schwangerschaft möglich, auch wenn die Patientin an SCN leidet. Bei der Zyklischen Neutropenie kam es bei der Mehrzahl der Fälle sogar zu einer Verbesserung der Symptome. Auch während der Schwangerschaft kann G-CSF eingenommen werden, welches das Auftreten von Symptomen verhindert.

Grundsätzlich sollte bei bestehendem Kinderwunsch immer der betreuende Hämatologe und der Gynäkologe hinzugezogen werden. Auch während der Schwangerschaft müssen beide Fachärzte regelmäßig aufgesucht werden.

3.1.4 Thrombozytopenia-absent-Radius Syndrom

Definition

Das TAR, auch Radiusaplasie-Thrombozytopenie-Syndrom genannt, ist durch das Fehlen beider Radii und eine Thrombozytopenie gekennzeichnet. Daneben gibt es noch eine Vielzahl anderer individuell unterschiedlicher Anomalien, die im Klinikabschnitt näher erläutert werden (Wax et al. 2009).

Prävalenz/Epidemiologie

Die Erkrankung tritt bei 0,5-1 pro 100 000 Lebendgeborenen auf (Wax et al. 2009). Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer (Hall et al. 1969).

Pathogenese

TAR wird autosomal-rezessiv vererbt und liegt einer Mikrodeletion im Chromosomenabschnitt 1q21.1 zugrunde. Die Ursache dafür ist noch ungeklärt. Durch diese Veränderung kommt es zu einer Entwicklungsstörung der Megakaryozyten, den Vorläuferzellen der Thrombozyten (Wax et al. 2009). Die Megakaryozyten sind unreif und in ihrer Morphologie und Funktion gestört. Die Entwicklung der Erythrozyten und Leukozyten ist nicht betroffen. Die Betroffenen sind meist aus einer komplikationslosen Schwangerschaft entstanden. 20% der Patienten haben Familienmitglieder, die an ähnlichen Anomalien oder Symptomen leiden (Hall et al. 1969).

Klinik

Die Thrombozytopenie ist altersabhängig und manifestiert sich meist im ersten Lebensjahr. In dieser Zeit ist die Letalität durch intrakranielle oder viszerale Blutungen am höchsten. Im 12. bis 18. Monat verbessert sich die Symptomatik und im Schulalter normalisiert sich meist die Anzahl der Thrombozyten weitestgehend (Wax et al. 2009). Durch die Thrombozytopenie leiden die Patienten an Petechien, schneller Hämatombildung bei Bagatelltraumata und starken Blutungen bei kleinen Verletzungen und Schnittwunden. Zudem komme es gehäuft zu Epistaxis, Meläna,

Hämoptysen, Hämaturie und Hämatemesis. Frauen klagen zudem noch über Menorrhagie. Durch Blutungen kann sekundär eine Anämie entstehen. Begleitend dazu kann es zu einer milden Leukozytose (12 000-18 000/ μ l) und Eosinophilie kommen.

Das Fehlen der Radii betrifft jeden Patienten, desweiteren ist die phänotypische Ausprägung sehr variabel. Dabei sind die Extremitäten häufiger betroffen als der Körperstamm. Neben der Radiusaplasie können die Ulna und/oder der Humerus verkürzt, deformiert oder fehlend sein. Der Schultergürtel und die Klavikula sind bei einem Drittel der Patienten betroffen. Die Finger können Flexionskontrakturen oder Syndaktylien aufweisen. Der Daumen ist meist vorhanden und voll beweglich. Die Phalangen und die Karpalknochen können unterentwickelt, fusioniert oder fehlend sein. Die untere Extremität ist weniger häufig betroffen, knapp die Hälfte der Patienten leidet darunter. Dabei kann es zu Coxa valga, Femur-, Tibiatorsionen, Malformationen des Tibiofibulargelenks, dislozierten Patellae und selten auch zu dislozierten Hüftgelenken kommen. Der Fuß kann durch einen Klumpfuß oder einen abduzierten fünften Zeh betroffen sein. Die erste Rippe kann asymmetrisch verlaufen, die Halswirbel können fusioniert sein. Außerdem kann eine zervikale Spina bifida auftreten. Eine Hypoplasie der Mandibula (Mikrognathie) oder der Maxilla können vorhanden sein. 20% der Patienten leiden unter Fehlentwicklungen der Nieren, ein Drittel unter kardialen Fehlfunktionen. Dabei werden gehäuft die Fallot-Tetralogie, Vorhofseptumdefekt und ein persistierendes Foramen ovale beobachtet. In weniger als 5% der Fälle können urogenitale oder uterine Anomalien, Meckel Divertikel oder tiefsitzende Ohren auftreten. Die Patienten können kleiner und in ihrer Entwicklung verzögert sein. Bei weniger als 10% liegt eine geistige Retardierung vor. Ursache dafür können frühkindliche intrakranielle Blutungen sein (Wax et al. 2009; Hall et al. 1969).

Die Prognose der Patienten hängt von der Schwere und Dauer der Thrombozytopenie ab. Wie schon erwähnt, liegt die kritische Phase im 1. Lebensjahr. Intrakranielle oder viszerale Blutungen und kardiale Insuffizienz sind die häufigsten Todesursachen (Lynch und McCaul 2008). Manche Patienten hingegen bleiben ein Leben lang asymptomatisch (Hall et al. 1969).

Diagnostik

Diagnostische Hauptkriterien sind die Thrombozytopenie und die Radiusaplasie. Meist wird die Diagnose schon beim Neugeborenen gestellt. Die Thrombozytopenie zeigt sich in Form von Purpura und wird durch das Labor bestätigt. Die Malformationen an den Extremitäten lassen sich durch die Röntgendiagnostik darstellen. Außerdem sollten sonografisch die Nieren und das Herz auf Fehlbildungen hin untersucht werden (Wax et al. 2009). Andere Ursachen sollten ausgeschlossen werden, siehe Differentialdiagnosen.

Pränataldiagnostik

Pränatale Diagnostik kann mithilfe der Sonografie und Untersuchung von Nabelschnurblut durchgeführt werden (Lynch und McCaul 2008). Dabei können Anomalien an den Extremitäten, dem Herzen und/oder an den Nieren festgestellt werden. Im Blut wird eine Thrombozytopenie imponieren. Das Risiko für das Kind, ebenfalls an TAR erkrankt zu sein, ist sehr gering, wenn nur ein Elternteil Träger des Gens ist. Dann sollte abgewogen werden, ob eine Punktion der Nabelschnur und der damit einhergehenden Risiken gerechtfertigt ist. Wenn beide Eltern Träger sind, liegt das Risiko bei 25% (Hall et al. 1969).

Differentialdiagnosen

Körperliche Anomalien, begleitend mit einer Thrombozytopenie, können viele Ursachen haben. Kongenitale Infektionen (Lues, Rubella-Virus), kongenitale Leukämie, mütterlicher Drogen- oder Medikamentenmissbrauch während der Schwangerschaft, Chromosomenanomalien oder mütterliche Antikörper gegen Thrombozyten (Hall et al. 1969). Außerdem kommen noch FA und aufgrund der körperlichen Fehlbildungen das Roberts-Syndrom, Holt-Oram-Syndrom, Thalidomid-Embryopathie, Cornelia-de-Lange-Syndrom, VATER-Syndrom, CHILD-Syndrom und Trisomie 13 und 18 in Betracht (Lynch und McCaul 2008).

Therapie

Die Thrombozytopenie kann mithilfe von TK's behandelt werden. Diese sollten jedoch in Maßen eingesetzt werden, da es sonst zur Bildung von Thrombozytenantikörper kommen kann. Bei massiven Blutverlusten müssen Vollbluttransfusionen gegeben werden. Kortikosteroide und eine Splenektomie verbessern die Symptomatik, wenn überhaupt, nur kurzfristig. Bei fetaler Thrombozytopenie können Transfusionen intrauterin und/oder in der neonatalen Periode verabreicht werden.

Die körperlichen Fehlbildungen können chirurgisch oder mithilfe von Prothesen behandelt werden (Lynch und McCaul 2008).

Entbindungsmodus

Über die Art der Entbindung muss individuell entschieden werden. Die aufgezeigten Kasuistiken zeigen, dass eine vaginale Geburt möglich ist. Bei einer Sectio caesarea muss im Vorfeld mit der Anästhesie geklärt werden, welches Narkoseverfahren geeignet ist, da eine Thrombozytopenie kontraindizierend für eine PDA ist und eine Intubation infolge von Mikrognathie erschwert sein kann. Zudem ist es oft nicht möglich, periphere Zugänge zu legen. Für die Geburt sollten kompatible Blutprodukte bereitgestellt werden (Lynch und McCaul 2008).

Wochenbett

Nach der Geburt müssen die Blutwerte von Mutter und Kind, v. a. die Thrombozyten, regelmäßig kontrolliert werden, um bei Bedarf schnell mit entsprechenden Transfusionen behandeln zu können.

Fazit

Für Patientinnen, die an TAR leiden, ist es möglich, Kinder zu gebären. Es sollten während der Schwangerschaft und postpartal die Thrombozyten regelmäßig kontrolliert werden. Die Betreuung muss durch einen Gynäkologen, Anästhesisten und einen Hämatologen gewährleistet sein. Durch die Malformationen an den

Extremitäten ist es oftmals schwierig, Gefäßzugänge zu legen oder ein kardiovaskuläres Monitoring durchzuführen. Man sollte dann alternative Wege finden, z. B. einen Zentralen Venenkatheter (ZVK) für die Transfusionen legen oder die Blutdruckmanschette um den Oberschenkel legen. Die Mikrognathie kann eine Intubation und somit die Beatmung erschweren. Dies sollte bei chirurgischen Eingriffen (Sectio caesarea) beachtet werden. Eine Thrombozytopenie stellt eine Kontraindikation für eine Periduralanästhesie (PDA) dar, da das Risiko einer Hämatombildung erhöht ist. Somit sollte schon präpartal mit der Anästhesie zusammen gearbeitet werden, um zu klären, welches Narkoseverfahren bei einem chirurgischen Eingriff geeignet ist. Die Thrombozyten sollten für einen chirurgischen Eingriff über 50 000/ μ l betragen (Lynch und McCaul 2008).

Eine während der Schwangerschaft auftretende Thrombozytopenie kann zu einer Präeklampsie führen. Aus diesem Grund sollten regelmäßig der Blutdruck und die Proteinausscheidung kontrolliert werden (Wax et al. 2009).

Kasuistiken TAR

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Hall et al. 1969	Fehlbildung obere Extremität, Systolikum, erhöhte Hämatomneigung, Menorrhagie, Petechien	Glukokortikoide, Zehamputation	Gravdia 1: keine Komplikationen Gravida 2: keine Komplikationen	Spontan Spontan	Gesund Gesund	Keine Komplikationen Keine Komplikationen
Hall et al. 1969	Fehlbildung obere und untere Extremität, ASD, Epistaxis, Hämatemesis, schnelle Hämatombildung, Petechien, Hämaturie	Splenektomie, Hemiprothesen	Keine Komplikationen	Spontan	Gesund	Vaginale Blutung, multiple Hämatome, Hypotensive Krise, Transfusionen
Turner et al. 1986	Fehlbildung obere Extremität, schnelle Hämatombildung,	Radiale Prothesen	Eisenmangel-Anämie, Thrombozyten 8000-30 000/ μ l, 22. SSW	37. SSW, spontaner Beginn, dann	3232g, gesund	6h postoperativ Hb 8,7g/dl (5,4mmol/l), Hkt

	Meno- und Metrorrhagie, Gingivablutung		Knochenmarksaspiration: verminderte Megakaryozyten, leerer Eisenspeicher, Gabe von Folsäure und Eisen-Gluconat, Ekchymose	Sectio aufgrund BEL, intraoperativ Blutungen, 6 TK's, 1 FFP		26%, Thrombozyten 24 000/µl, Leukozyten 24 000/µl, 1x Vollblut, 1 EK
Lynch und McCaul 2008	Fehlbildung obere und untere Extremität, Epilepsie, keine positive Blutungsanamnese	Arthrodesen	Thrombozyten oft <50 000/µl, TK's, mit Glukokortikoiden keine Besserung, ZVK	34. SSW, spontaner Beginn, dann Sectio aufgrund BEL, Blutverlust ca. 400ml	2200g, gesund	5x Oxytocin i.v., Amoxicillin und Clavulansäure i.v.
Wax et al. 2009	Fehlbildung obere Extremität	k. A.	Gravida 1: Abort Gravida 2: 35. SSW Präeklampsie und fetale pathologische Herztöne Gravida 3: 8. SSW	35. SSW, Sectio aufgrund Präeklampsie 33. SSW, Sectio	Gesund 2800g,	Kurzzeitige Beatmung der Patientin aufgrund eines ARDS 2 TK's, 1 EK,

			Thrombozyten 118 000/µl, Abfall auf 24 000-36 000/µl, 32. SSW <10 000/µl, Ig i.v. und Steroide, ZVK, Präeklampsie, Thrombozyten 17 000/µl, 33. SSW <10 000/µl, 2 TK's, Hkt 29%	aufgrund Präeklampsie, prä- und intraoperativ 2 TK's, Blutverlust ca. 1200ml	gesund	Thrombozyten 34 000/µl, Hkt 22%
Bot-Robin et al. 2011	Fehlbildung obere Extremität	Keine	20. SSW Thrombozyten 45 000/µl, 32. SSW 23 000/µl, genetische Untersuchung der Mutter: TAR, Kortikosteroide 1mg/kg KG/d für 21d, Thrombozyten 99 000/µl, Dosisreduktion 0,5mg/kg KG/d für 15d, dann 0,25mg/kg KG/d für 15d, Thrombozyten 62 000/µl	39. SSW, Sectio nach frustraner Einleitung	3860g, gesund	Keine Komplikationen

3.2 Thrombozytopathien

3.2.1 Storage-Pool Defekte

Definition

Die Storage-Pool-Defekte (SPD) sind eine Gruppe von Erkrankungen, die auf einen Mangel oder vollständiges Fehlen von thrombozytärer Granula zurückzuführen sind. Dabei wird zwischen drei Formen unterschieden. Der α -SPD betrifft isoliert die α -Granula, der δ -SPD die Dense Bodies und der $\alpha\delta$ -SPD stellt eine Kombination beider Defekte dar. Sie können isoliert oder in Verbindung mit anderen hereditären Syndromen (Grey Syndrom, Hermansky-Pudlak Syndrom, Chediak-Higashi Syndrom) auftreten (Rahman et al. 2008). Der Defekt kann auch im Rahmen myeloproliferativer oder –dysplastischer Erkrankungen vorkommen (Jewell et al. 2003).

Pathogenese

Normalerweise kommt es bei einer Verletzung zur Schädigung des Endothels und somit zu einer Stimulation der Thrombozyten, die daraufhin die Inhaltsstoffe (ATP, ADP, Serotonin, Calcium u. a.) aus den Dense Bodies und der α -Granula sezernieren. Dieser Vorgang ist bei dem SPD gestört. Aufgrund des Mangels oder Fehlens der thrombozytären Granula kommt es zu einer Störung der Thrombozytenaktivierung und -aggregation. Die Thrombozytenzahl kann normal bis vermindert sein. Die Gerinnungsfaktoren sind normal. Neben den Dense Bodies und der α -Granula können weiterhin Melanozyten und Lysosomen betroffen sein (Spencer und Rosengren 2009).

Klinik

Aufgrund der Störung der Hämostase kommt es bei den betroffenen Patienten zu rezidivierender Epistaxis, erhöhter Hämatomneigung, Gingivablutungen, Gastrointestinalen Blutungen, vermehrter Blutung nach Bagatelltraumata, sowie nach

Zahnextraktion und operativen Eingriffen. Ein starker Blutverlust führt sekundär zu einer Anämie (Rahman et al. 2008). Weibliche Patientinnen klagen zudem über Menorrhagie, Hypermenorrhoe und sekundären Blutungen p. p. (Spencer und Rosengren 2009). Der Ausprägungsgrad der Symptome hängt vom Umfang des Defektes ab (Rahman et al. 2008).

Diagnostik

Die Diagnose kann neben der Anamnese mithilfe von Blutuntersuchungen gesichert werden. Die Blutungszeit ist verlängert und die induzierte Thrombozytenaggregation mit ADP, Kollagen und Adrenalin ist gestört. Die Zahl der Thrombozyten kann normal oder verringert sein. Im Elektronenmikroskop erkennt man die fehlende α -Granula oder Dense Bodies. Auch die Durchflusszytometrie kann mithilfe des Fluoreszenzfarbstoffes Mepacrin zur Diagnostik beitragen (Rahman et al. 2008). Durch die fehlende Sekretion der Inhaltsstoffe aus den Speicherorganellen kommt es zum thrombozytären ATP-Anstieg, wodurch der ATP/ADP-Quotient ebenfalls steigt (Bruhn et al. 2007).

Pränataldiagnostik

In der Literatur gab es keine eindeutigen Informationen in Bezug auf die Pränataldiagnostik und dem SPD. Da das Blutungsrisiko aufgrund der Thrombozytenstörung erhöht ist, ist von einer pränatalen Untersuchung, wie z. B. der Kordozentese, jedoch eher abzuraten.

Differentialdiagnosen

Die vWF-Erkrankung zeigt ebenfalls eine verlängerte Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl. Da diese Erkrankung häufiger vorkommt, wird diese meist zuerst ausgeschlossen (Jewell et al. 2003). Für die Blutungsneigung allein können prinzipiell alle Thrombozytopathien als Ursache in Frage kommen, da sich die klinischen Symptome in Hinblick auf die Blutungsneigung nicht unterscheiden. Tritt neben der Blutungsneigung ein okulokutaner Albinismus auf, muss an das Hermansky-Pudlak- oder Chediak-Higashi Syndrom gedacht werden.

Therapie

Der SPD kann beim Auftreten von Symptomen oder prophylaktisch vor und nach Operationen oder Geburten behandelt werden. Es können Desmopressin (0,3µg/kg Körpergewicht), Tranexamsäure und TK's eingesetzt werden. Letzteres sollte mit Vorsicht verwendet werden, um eine Alloimmunisierung zu verhindern. HLA-kompatible Transfusionen können dies verhindern. Bei starkem Blutverlust können zusätzlich EK's und FFP gegeben werden (Rahman et al. 2008). Die Responserate auf Desmopressin ist nicht nur inter-, sondern auch intraindividuell unterschiedlich. Die Patienten können nach erstmaliger frustraner Gabe bei einem zweiten Versuch zu einem späteren Zeitpunkt durchaus gut darauf ansprechen (Beesley et al. 2008). In der Schwangerschaft sollte Desmopressin erst gegen Ende eingesetzt werden, da es uterine Kontraktionen auslösen kann (Poddar et al. 2004). Sekundäre Blutungen p. p. sind eine der häufigsten Ursachen der maternalen Mortalität. Neben den genannten Therapieoptionen kann rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) mit einer Dosis von 90µg/kg Körpergewicht eingesetzt werden. Neben der Embolisation der A. uterina stellt bei sekundärer Blutung die Hysterektomie die letzte Therapieoption dar (Rahman et al. 2008). Um einer Anämie während der Schwangerschaft vorzubeugen, sollten zusätzlich Eisen und Folsäure substituiert werden (Zafar et al. 2007).

Zur Schmerzbehandlung während und nach der Geburt sollten Nichtsteroidale Antiphlogistika (z. B. Aspirin, Ibuprofen) vermieden werden. Alternativ können Opioide (Butorphanol, Remifentanil) eingesetzt werden (Beesley et al. 2008). Auf eine PDA sollte aufgrund des Blutungsrisikos aufvermieden werden (Spencer und Rosengren 2009).

3.2.1.1 Isolierte Storage-Pool Defekte

Prävalenz/Epidemiologie

Der SPD gehört zu den seltenen Erkrankungen, wobei die Prävalenz nicht genau bekannt ist. Die isolierte SPD wird autosomal-dominant vererbt. Sie kann in ihrer Penetranz jedoch variieren (Rahman et al. 2008).

Kasuistiken Isolierte SPD

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Edozien et al. 1995	Erhöhte Blutungs- und Hämatomneigung, Epistaxis	k. A.	Schmerzen unklarer Genese, fehlende Aggregation der Thrombozyten nach Stimulantiengabe, Thrombozytopenie, Hyperglykämie	39. SSW, spontan nach Einleitung, Blutverlust ca. 400ml, 1 TK	2790g, gesund	1 TK, Thrombozyten 262 000/ μ l, prophylaktisch Desmopressin
Jewell et al. 2003	Erhöhte Blutungs- und Hämatomneigung, Menorrhagie	Desmopressin, Tranexamsäure	Gravida 1: keine Komplikationen Gravida 2: vaginale Blutung 29. SSW, Gabe von 2x Betamethason innerhalb von 48h	Spontan 37. SSW, Sectio, präoperativ 1 TK, Desmopressin, Blutverlust ca. 1000ml	Gesund Gesund	10 Tage p. p. sekundäre Blutungen, Therapie konservativ 30 Einheiten Oxytocin i.v., 1 TK

Rahman et al. 2008	k. A.	k. A.	Gravida 1-3: k. A. Gravida 4: keine Komplikationen	Gravida 1-3: k. A. 38. SSW, spontan nach Einleitung, prophylaktisch Desmopressin, Tranexamsäure	2 Kinder erkrankt	Gravida 1-3: jeweils sekundäre Blutungen, 2x Plazentaretention Plazentaretention, massive sekundäre Blutung, bimanuelle Kompression, Oxytocin i.v., Ergometrin i.m., PG i.m., Misoprostol rektal, abdominale Hysterektomie, intraoperativ 14 EK's, 7 TK's, 8 FFP, 4 Kryopräzipitate, Blutverlust ca. 8000ml
--------------------	-------	-------	---	--	-------------------	--

3.2.1.2 Hermansky-Pudlak Syndrom

Definition

Das Hermansky-Pudlak Syndrom (HPS) wurde erstmals 1959 von den tschechischen Internisten F. Hermansky und P. Pudlak an zwei Patienten beschrieben. Dabei fielen ein okulokutaner Albinismus und eine erhöhte Blutungsneigung auf. Neben diesen kann es noch zu anderen klinischen Manifestationen kommen (Beesley et al. 2008).

Prävalenz/Epidemiologie

Das HPS ist eine seltene autosomal-rezessiv vererbare Erkrankung. Die genaue Häufigkeit ist unbekannt. In der Literatur wird sie mit 1:500 000 bis 1:1 000 000 beschrieben. Im Norden Puerto Ricos kommt sie mit einer Häufigkeit von 1:1800 vor. Die heterozygote Trägerwahrscheinlichkeit beträgt dort 1:21 (Spencer und Rosengren 2009; Harris-Glocker et al. 2013).

Pathogenese

Der Mutationsdefekt liegt auf dem Chromosom 10 und verursacht einen Membrandefekt des Transportproteins Adapter-Protein-3. Davon betroffen sind v. a. Melanozyten, Lysosomen und Thrombozyten, in denen es zu einer Ablagerung von Ceroid-Lipofuszin kommt (Zatik et al. 2002). Wahrscheinlich führt diese Ablagerung zu einer Beteiligung anderer Organe wie z. B. Herz und Niere.

Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt (Spencer und Rosengren 2009).

Klinik

Aufgrund der Thrombozytenstörung leiden die Patienten an einer erhöhten Blutungsneigung. Daneben tritt ein okulokutaner Albinismus auf, der sich als Hypopigmentation der Haut, Haare, Iris und Retina zeigt. Diese sind oft eine Nuance heller im Vergleich zu gesunden Familienmitgliedern. Zudem kommt es zur Ausbildung eines Nystagmus und die Sehleistung kann sich bis zur vollständigen

Erblindung reduzieren (Spencer und Rosengren 2009). Bei der Hälfte der Patienten entwickelt sich eine pulmonale Fibrose, die zu gehäuften Infektionen und/oder zum Tode führt. In 15% der Fälle kommt es zu einer hämorrhagischen Kolitis kommen (Zatik et al. 2002; Harris-Glocker et al. 2013). Weitere Komplikationen können sich im Rahmen einer Kardiomyopathie und renaler Dysfunktion manifestieren. Außerdem besteht das Risiko, ein Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut zu entwickeln. Die Lebenserwartung und -qualität hängt vom Ausprägungsgrad der Symptome ab (Spencer und Rosengren 2009; Harris-Glocker et al. 2013).

Diagnostik

Beim HPS fällt zunächst der Phänotyp auf. Daneben können augenärztlich ein Nystagmus, eine verminderte Pigmentierung der Iris und Retina, eine Foveahypoplasie sowie eine verminderte Sehstärke auffallen (Spencer und Rosengren 2009). Außerdem sollte ein Röntgenbild oder CT der Lunge angefertigt werden, um eine Lungenfibrose auszuschließen (Reiss et al. 1985). Zusätzlich kann ein Lungenfunktionstest durchgeführt werden (Wax et al. 2001; Harris-Glocker et al. 2013). Neben molekulargenetischen Untersuchungen auf bestimmte HPS-Gene können zusätzlich die Thrombozyten unter dem Elektronenmikroskop auf das Fehlen von Dense Bodies untersucht werden. Die Blutungszeit ist verlängert und die induzierte Thrombozytenaggregation mit ADP, Kollagen und Adrenalin ist gestört. Die Zahl der Thrombozyten ist normal. Die Diagnose wird oft schon in der Kindheit gestellt. Zusätzliches Kriterium kann die Herkunft des Patienten sein, da Puertoricaner häufiger betroffen sind. (Spencer und Rosengren 2009; Hurford und Sebastiano 2008).

Pränataldiagnostik

In der Literatur gab es keine eindeutigen Informationen in Hinblick auf Pränataldiagnostik und das HPS. Da das Blutungsrisiko aufgrund der Thrombozytenstörung erhöht ist, ist von einer pränatalen Untersuchung, wie z. B. der Kordozentese, jedoch eher abzuraten.

Kasuistiken HPS

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Reiss et al. 1985	Erhöhte Blutungsneigung nach Zahnextraktion, Schleimhautblutung, Menorrhagie, Hypopigmentierung, Nystagmus, verminderte Sehleistung	k. A.	Keine Komplikationen, 20. SSW: Hkt 41%, Thrombozyten 214 000/µl, PT 11,5sec, PTT 35sec, Blutungszeit 15min	40. SSW, spontan, prophylaktisch 1 TK	3500g, gesund	Keine Komplikationen
Reiss et al. 1985	Erhöhte Blutungsneigung nach Zahnextraktion und Verletzungen, Epistaxis, Menorrhagie, Lungenfibrose, okulokutaner Albinismus, Basalzellkarzinom	k. A.	Gravida 1-5: keine Komplikationen	Gravida 1-4: k. A. Gravida 5: 39. SSW, spontan, Epistaxis, ca. 400ml Blutverlust	k. A. 3420g	Gravida 1-5: Keine Komplikationen

Haddadin et al. 1999	k. A.	k. A.	Leichte vaginale Blutung	41. SSW, Sectio aufgrund fetalem Stress nach Einleitung, BZ >30min, intraoperativ hoher Blutverlust, 21l Elektrolytlösung, 24 EK's, 35 TK's, 11 FFP's, 6 Kryopräzipitate, 3,3l autologes Blut	k. A.	Thrombozyten 80 000/ μ l, fallender Hkt, BZ >15min, 5 TK's
Haddadin et al. 1999	k. A.	k. A.	Vaginale Blutung in der 40. SSW	40. SSW, spontan, prophylaktisch TK's und Desmopressin, Blutverlust ca. 350ml	k. A.	Keine Komplikationen
Wax et al. 2001	Typischer Phänotyp	k. A.	Erstdiagnose in 32. SSW, 155 000/ μ l Thrombozyten, BZ \uparrow	40. SSW, spontan, prophylaktisch TK's	3374g, gesund	Keine Komplikationen

Zatik et al. 2002	Erhöhte Blutungsneigung nach Zahnextraktion und Verletzungen, okulokutaner Albinismus	Desmopressin vor der 2. Zahnextraktion	Gravida 1: keine Komplikationen Gravida 2: Keine Komplikationen	Sectio bei späten Dezelerationen, prophylaktische Gabe von Desmopressin und Oxytocin i.v., Blutverlust ca. 1600ml Sectio bei fetalem Stress, prophylaktisch Desmopressin	gesund gesund	4 EK's, 2 TK's, keine weiteren Blutungen Keine Komplikationen
Poddar et al. 2004	Schnelle Hämatomneigung, Epistaxis, Hypermenorrhoe, kutaner Albinismus, verminderte Sehleistung	k. A.	Vitamin B12-Mangel, Gabe von Eisen und Hydroxycobalamin	40. SSW, spontan, PDA, Dammriss, Blutverlust ca. 1800ml, vaginale Tamponade, 2 x Vollblut, 1l Gelofusin, Desmopressin	gesund	Keine weitere Blutung

Beesley et al. 2008	Schleimhautblutungen, Epistaxis, Menorrhagie, Blindheit	k. A.	Gravida 1-3: keine Komplikationen	<p>Gravida 1: 39. SSW, Sectio, intraoperative Blutung, 8 EK's</p> <p>Gravida 2: spontan nach Einleitung, prophylaktisch Desmopressin, Blutverlust ca. 1500ml durch Dammriss</p> <p>Gravida 3: 39. SSW, spontan nach Einleitung, prophylaktisch Desmopressin</p>	<p>k. A.</p> <p>3032g</p> <p>Gesund</p>	<p>k. A.</p> <p>2 EK's, 2 TK's</p> <p>Nach Plazentalösung starke Blutung, bimanuelle Massage, TK, 60 Einheiten Oxytocin, Blutverlust ca.</p>
---------------------	---	-------	-----------------------------------	---	---	--

						1000ml
Spencer und Rosengren 2009	Erhöhte Hämatomneigung, Epistaxis, Menorrhagie, okulokutaner Albinismus, Blindheit	k. A.	k. A.	39. SSW, spontan nach Einleitung, prophylaktisch 4 TK's 25h vorher, Blutverlust ca. 700ml	Gesund	Keine Komplikationen
Harris-Glocker et al. 2013	Asthma, Fibromyalgie, subjektiv verlängerte Blutungszeit bei Traumata, Bruder mit Spina bifida und HPS		Gravida 1: k. A. Gravida2: k. A. Gravida 3: Trigemini, 30. SSW IUGR von Kind B, pathologischer Doppler, Hkt 26%, Lungenreife	Spontan Spontan, präpartal Desmopressin 31. SSW, Sectio, präpartal Desmopressin 0,3µg/kg KG, Atonie, ME, Oxytocin, Uterusmassage, Blutverlust ca. 800ml	k. A. k. A. Kind B: Ventrikelblutung, alle 3 gute Anpassung	Schwere PPH, Diagnose HPS Keine Komplikationen Hkt 19%, keine Komplikationen

3.2.1.3 Chediak-Higashi Syndrom

Definition

Das Chediak-Higashi Syndrom (CHS), welches erstmals 1943 von dem kubanischen Kinderarzt A. B. Beguez-Cesar beschrieben wurde (Wolf et al. 2006), ist eine Multisystemerkrankung, bei der es zu einem partiellen okulokutanem Albinismus, einer Immunabwehrschwäche und einer leicht erhöhten Blutungsneigung kommt (Introne et al. 2009).

Prävalenz/Epidemiologie

Das CHS ist eine sehr seltene Erkrankung. Seit 1989 gibt es 200 beschriebene Fälle in der Literatur (Introne et al. 2009).

Pathogenese

Auf dem Chromosom 1 liegt das mutierte LYST-Gen (Lysosomal-Trafficking-Regulator-Gen), welches als einziges Gen mit dem CHS assoziiert ist. Die Mutationen können als Frameshift, Missense-Mutation oder Nonsense-Mutation vorliegen. Da sich das LYST-Gen in allen Zellen befindet, äußert sich die Erkrankung in verschiedenen Symptomen. Betroffen sind u. a. Melanozyten, neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Natürliche Killerzellen, Thrombozyten und Fibroblasten. In diesen befinden sich vergrößerte Lysosomen oder lysosomenähnliche Zellorganellen, die als Riesengranula imponieren. Die Dense bodies in den Thrombozyten sind reduziert, was zu einer Störung der Aggregation führt.

Das CHS wird autosomal-rezessiv vererbt (Introne et al. 2009).

Klinik

Das CHS wird in zwei Formen unterteilt. Die klassische infantile Form ist mit 85-90% die Häufigere. Die Patienten zeigen einen kompletten Ausfall des LYST-Gens und erreichen ohne Knochenmarkstransplantation kaum die Adolozsenz. Ursächlich für den frühen Tod sind meist schwere Infektionen. Die adulte Form beginnt in der

Adoleszenz oder im frühen Erwachsenenalter. Das LYST-Gen ist teilweise noch intakt. Bei diesen Patienten stehen neurologische Ausfälle im Vordergrund, die Betroffene mit klassischem CHS aufgrund ihrer niedrigen Lebenserwartung oft nicht mehr erleben (Wolf et al. 2006). Es kann u. a. zu kognitivem Leistungsverlust, Ataxie, Gleichgewichtsstörung, Tremor, Epilepsie, Demenz, erloschenen Reflexen und motorischer sowie sensorischer Neuropathie kommen.

Neben einer erhöhten Blutungsneigung leiden die Patienten außerdem an einem partiellem okulokutanem Albinismus und einer Immunabwehrschwäche. Der partielle okulokutane Albinismus äußert sich in einer Hypopigmentierung der Haut, Haare und Iris. Die Haare scheinen silberblond. Ein Nystagmus und eine reduzierte Pigmentierung der Retina können ebenfalls vorkommen. Die Sehleistung ist normal bis leicht vermindert. Die Immunabwehrschwäche zeigt sich in rezidivierenden Infektionen. Besonders häufig betroffen sind dabei die Haut und der Respirationstrakt, oft manifestiert sie sich auch als Periodontitis. Ursächlich sind meist Staphylo- und Streptokokken, aber auch Viren und Pilze gehören zum Erregerspektrum.

Bei 85% der Patienten kommt es zu der „akzelerierten Phase“. Diese kann im ersten Lebensmonat bis zur späten Kindheit auftreten und führt in vielen Fällen zum Tod. Dabei kommt es zu einer lymphohistiozytären Infiltration des Knochenmarks und des retikuloendotheliale System. Es folgen Fieber, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Leberfunktionsstörungen. Im Labor zeigt sich eine Anämie, Neutropenie, selten eine Thrombozytopenie, Hypertriglyceridämie und/oder Hypofibrinogenämie, ein erhöhtes Serumferritin und ein erhöhter löslicher Interleukin-2-Rezeptor (Introne et al. 2009).

Diagnostik

Hauptkriterien sind die Riesengranula in den Leukozyten und das defekte LYST-Gen. Weitere Kriterien sind der der okulokutane Albinismus und die durch die Immunabwehrschwäche bedingten rezidivierenden Infektionen. Mithilfe eines peripheren Blutausriches erkennt man die peroxidasepositiven Einschlüsse. Bei der adulten Form sind die Einschlüsse größer als normal und kleiner als bei dem klassischen CHS. Zusätzlich zur Diagnosebestätigung werden neben den Thrombozyten die Natürlichen Killerzellen und die neutrophilen Granulozyten

untersucht. Die Funktion ist eingeschränkt, insbesondere die Chemotaxis und die bakterizide Wirkung sind betroffen. Die Antikörperproduktion und Komplementaktivierung verlaufen normal. Unter dem Lichtmikroskop untersuchte Haare zeigen verklumpte Pigmente (Introne et al. 2009).

Pränataldiagnostik

Mithilfe der Kordozentese kann fetales Blut gewonnen werden. Zum einen können die Thrombozyten untersucht, zum anderen kann die Riesengranula in den Leukozyten entdeckt werden (Kahraman und Prieur 1989). Aufgrund der Thrombozytenstörung ist der Nutzen der Untersuchung genau zu prüfen, da es zu Blutungskomplikationen kommen kann.

Therapie

Eine Heilung der hämatologischen und immunologischen Defizite bringt nur eine allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation. Diese sollte möglichst vor einer akzelerierten Phase durchgeführt werden. In dieser Phase kann eine Kombination aus Etoposid, Steroiden, intrathekalem Methotrexat und Cyclosporin A gegeben werden. Innerhalb von acht Wochen kommt es bei 75% der Patienten zu einer Remission. Bei Wiederauftreten der Symptome kann die Responserate auf die Medikamente reduziert sein. Dann ist dringend eine Stammzelltransplantation empfohlen. Bei Infektionen ist der schnelle Einsatz von Antibiotika oder Virustatika indiziert. Vor zahnärztlichen oder invasiven Eingriffen sollten Antibiotika prophylaktisch gegeben werden. Zum Schutz der Augen und der Haut wird das Tragen einer getönten Brille und Sonnenschutzcreme empfohlen.

Die Patienten sollten unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen, um eine Hepatosplenomegalie, eine Zytopenie und eine Augen- oder Leberfunktionsstörung rechtzeitig erkennen zu können (Introne et al. 2009). Therapiemaßnahmen für die erhöhte Blutungsneigung siehe Therapie SPD.

In einer Schwangerschaft ist Methotrexat kontraindiziert. Auch eine Stammzelltransplantation sollte nicht durchgeführt werden. Cyclosporin A darf unter strenger Indikationsstellung angewendet werden (Paziana et al. 2013).

Kasuistik CHS

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Price et al. 1992	Rezidivierende respiratorische, urogenitale, kutane und dentale Infektionen, Photophobie	Antibiotika	Thrombozytopenie, Infektionen der oberen Luftwege, Antibiose, 2 Zahnextraktionen aufgrund von Abszessen, leichte fetale Wachstumsretardierung in der 39. SSW	39. SSW, spontan nach Einleitung	Gesund	Keine Komplikationen

3.2.1.4 Grey-Platelet Syndrom

Definition

Das Grey-Platelet Syndrom (GPS) ist eine seltene angeborene Erkrankung, bei der es durch fehlende α -Granula in den Thrombozyten zu einer Makrothrombozytopenie und zu einer erhöhten Blutungsneigung kommt. Erstmals wurde dieses Syndrom 1971 von dem Arzt G. Raccuglia beschrieben (Dolberg und Ellis 2011).

Prävalenz/Epidemiologie

Das GPS ist eine seltene Erkrankung. In der Literatur sind unter 100 Fälle beschrieben. Die Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt, aber auch autosomal-rezessiv vererbte Fälle wurden schon beobachtet. Meist liegt jedoch eine sporadische Neumutation vor (Agarwal et al. 2011). Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen (Clements et al. 2011).

Pathologie

Die genaue molekulare Ursache des GPS ist noch nicht bekannt. Man geht davon aus, dass es zu einer defekten Reifung der α -Granula während der Megakaryopoese kommt. Die fehlende Granula und dadurch vergrößerten Vakuolen geben der Zelle die charakteristische Graufärbung im Blutaussstrich. Die α -Granula enthält Proteine, die für die Hämostase wichtig sind (Dolberg und Ellis 2011). Die defekten Thrombozyten haben eine verkürzte Lebenszeit, was zu einer Thrombozytopenie führt (Agarwal et al. 2011).

Klinik

Die Diagnose wird meist in der Kindheit oder frühen Adoleszenz gestellt. Die Betroffenen fallen mit erhöhter Blutungsneigung auf. Das kann sich in Hämatomen, Epistaxis, Menorrhagie, Hypermenorrhoe, mukokutanen und/oder intra- und postoperativen Blutungen äußern. Die Symptomatik ist dabei unabhängig von der

Thrombozytenzahl (Agarwal et al. 2011; Dolberg und Ellis 2011; Clements et al. 2011).

Diagnostik

Die Diagnose wird mithilfe des Licht- und Elektronenmikroskop gestellt. Im peripheren Blutaussstrich erkennt man die vergrößerten, agranulären und grauen Thrombozyten. Außerdem sind die Vakuolen vergrößert. Im Elektronenmikroskop erkennt man das Fehlen der α -Granula. Das GPS zeichnet sich außerdem durch eine milde bis schwere Thrombozytopenie und einer verlängerten BZ aus (Agarwal et al. 2011; Dolberg und Ellis 2011). Zudem ist die Aggregation bei Zugabe mit physiologischen Stimuli (z. B. Kollagen, Thrombin) gestört (Laskey und Tobias 2000). Eine genaue Untersuchung der Koagulabilität und Hämostase ist mithilfe der Thrombelastografie möglich (Clements et al. 2011).

Pränataldiagnostik

In der Literatur gab es keine eindeutigen Informationen in Bezug auf Pränataldiagnostik und das GPS. Da das Blutungsrisiko aufgrund der Thrombozytenstörung erhöht ist, ist von einer pränatalen Untersuchung, wie z. B. der Kordozentese, jedoch eher abzuraten.

Therapie

Die Therapie erfolgt symptomatisch mithilfe lokaler Blutstillung und Gabe von TK's. Um eine Alloimmunthrombozytopenie zu vermeiden, sollten HLA-kompatible Blutprodukte verwendet werden. Auch während der Schwangerschaft können TK's gegeben werden. Unter der Geburt sollte eine prophylaktische Gabe erfolgen (Agarwal et al. 2011; Dolberg und Ellis 2011).

Kasuistiken GPS

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Laskey und Tobias 2000	Erkrankung noch nicht bekannt	k. A.	Gravida 1: Spontanabort Gravida 2: 35. SSW Schmerzen Abdomen, Thrombozytopenie, partielle Plazentalösung nach Amnionzenteseversuch, Kontraktionen, Bradykardie mit Dezelerationen	35. SSW, Not-Sectio, intraabominal ca. 2000ml Blut, Milzkapselriss, 2 EK's, 500ml Albumin 5%, 2900ml NaCl, Blutverlust ca. 3500ml	Gesund	Keine Komplikationen, Erstdiagnose GPS
Laskey und Tobias 2000	Schwester von Fall 1, erhöhte Hämatomneigung, Erkrankung noch nicht bekannt	keine	Gravida 1: 7. Monat Thrombozytopenie, Prednison 60mg/d, Ekchymose, 34. SSW Thrombozytopenie, Prednison 20mg/d	36. SSW, Sectio bei Oligohydramnion	Gesund	Erstdiagnose GPS

			Gravida 2: schlecht eingestellter Gestationsdiabetes	38. SSW, Sectio nach Geburtsstillstand und fetaler Bradykardie, präoperativ 6 TK's, intraoperativ Uterusruptur, HE und Adnexektomie rechts, Blasenruptur, Blutverlust ca. 5200ml, 6 TK's, 3 EK's	Gesund	2d p. p. Anämie, 2 EK's
Clements et al. 2011	Erkrankung noch nicht bekannt	Transfusionen	Gravida 1: rupturierte EUG, Laparotomie Gravida 2: 13. SSW Thrombozytopenie, Erstdiagnose GPS, keine Komplikationen	41. SSW, Sectio nach Geburtsstillstand, präoperativ Desmopressin	4116g, gesund	Thrombozytopenie

				0,3µg/kg, Blutverlust ca. 600ml		
Dolberg und Ellis 2011	Keine Blutungssymptomatik		1. Trimenon: Thrombozytopenie, Splenomegalie, 34. SSW Petechien, 1 TK	40. SSW, spontan nach Einleitung, intrapartum 3 TK's	Gesund	Keine Komplikationen
Agarwal et al. 2011	Schwere postoperative Blutung nach Tonsillektomie	k. A.	Keine Komplikationen	Spontan, 1 TK, Blutverlust <500ml	Gesund	Keine Komplikationen
Agarwal et al. 2011	Menorrhagie, Gingivablutungen	k. A.	Gravida 1: Keine Komplikationen Gravida 2: Keine Komplikationen Gravida 3: 7. SSW vaginale Blutung, 2 Bluttransfusionen, Desmopressin 0,3µg/kg, 19. SSW Blasensprung, 27. SSW Chorioamnionitis	k. A. k. A. 27. SSW Sectio, präoperativ Desmopressin, Blutverlust ca. 500ml	k. A. k. A. 1010g	Keine Komplikationen Keine Komplikationen k. A.

Entbindung

Wie die dargestellten Kasuistiken zeigen, kann bei dem SPD eine spontane Geburt angestrebt werden. Es ist sinnvoll die Geburt zu planen und zum Termin einzuleiten, um Blutprodukte und Desmopressin prophylaktisch zu geben bzw. bereitzustellen (Jewell et al. 2003). Es besteht keine Kontraindikation für eine vaginale Geburt. Im Gegenteil, ein operativer Eingriff erhöht die Gefahr von Blutungen und Wundheilungsstörungen. Aufgrund von Blutungskomplikationen sollte auf eine PDA verzichtet werden. Bei einer Sectio caesarea ist es ratsam eine Vollnarkose durchzuführen (Poddar et al. 2004). Nichtsteroidale Antiphlogistika zur Schmerzbekämpfung sollten nicht gegeben werden (Spencer und Rosengren 2009). Unter der Geburt sollten fetale Blutentnahmen und interne Herztonableitungen vermieden werden, da das Kind ebenfalls an einer erhöhten Blutungsneigung leiden könnte. Außerdem sollte, wenn möglich, auf instrumentelle Geburten verzichtet werden (Rahman et al. 2008).

Wochenbett

Nach der Geburt sollte primär auf sekundäre Blutungen und Wundheilungsstörungen geachtet werden (Rahman et al. 2008).

Fazit

Frauen, die an einem SPD leiden, können Kinder austragen. Während der Schwangerschaft und Geburt sollte die Patientin von einem interdisziplinären Team aus Gynäkologen, Hämatologen, Anästhesisten und Humangenetikern betreut werden. Bei dem HPS sollte ein Pulmologe einen Lungenfunktionstest bei der Patientin durchführen (Wax et al. 2001). Ist die Diagnose bekannt, kann man sich dementsprechend vorbereiten. Bei einer geplanten Geburt sollten Blutprodukte und Desmopressin prophylaktisch gegeben bzw. bereitgestellt werden. Präpartal treten kaum Komplikationen auf, aber das Risiko von Blutungen ist erhöht. Schwangerschaften mit dem SPD verlaufen, auch intraindividuell, sehr unterschiedlich (Jewell et al. 2003).

Die Eltern müssen bei einer genetischen Beratung über das Risiko einer Vererbung aufgeklärt werden (Spencer und Rosengren 2009). Da der Genotyp des Kindes meist noch nicht bekannt ist, sollte auf fetale Blutentnahmen und interne Herztonableitungen unter der Geburt verzichtet werden (Rahman et al. 2008).

3.2.2 Bernard-Soulier Syndrom

Defintion

Das Bernard-Soulier Syndrom (BSS), auch als Hämorrhagische Thrombozytendystrophie bekannt, wurde erstmals 1948 von den Hämatologen J. Bernard und J.-P. Soulier diagnostiziert. Diese beschrieben an einem jungen Patienten eine Blutungssymptomatik einhergehend mit einer Makrothrombozytopenie und einer verlängerten Blutungszeit (Peitsidis et al. 2010).

Prävalenz/Epidemiologie

Das BSS gehört zu den seltenen Erkrankungen, wobei die Angaben über die Häufigkeit in der Literatur variieren. Sie liegen zwischen 1:100 000 und 1:1 000 000 (Zafar et al. 2007; Peitsidis et al. 2010).

Pathogenese

Bei dieser Erkrankung besteht ein qualitativer und quantitativer Defekt der Thrombozyten. Die Ursache liegt in einem Gendefekt des Glykoprotein-Ib-IX-V-Komplexes, welches an der Membranoberfläche der Thrombozyten liegt und für die Bindung des vWF von Bedeutung ist. Dieser Komplex besteht aus vier Untereinheiten, die durch vier verschiedene Gene kodiert werden. In diesen konnten über 30 Mutationen gefunden werden, die für das BSS verantwortlich sind. Durch die verminderte Expression des Glykoproteins kann folglich der vWF nicht binden und es kommt zu einer Störung der Thrombozytenaggregation.

BSS wird autosomal-rezessiv vererbt. In der Familie, meist zwischen den Eltern der Betroffenen, treten häufig Blutsverwandtschaften auf (Peitsidis et al. 2010).

Klinik

Die Patienten leiden an einer Thrombozytopenie, die unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Einige werden erst spät oder gar nicht diagnostiziert, da die Zahl annähernd normal sein kann und sie symptomfrei bleiben. Die Thrombozytenzahl korreliert jedoch nicht mit dem Grad der Ausprägung der Symptome (Prabu und Parapia 2006). Die Patienten berichten über Episoden, in denen sie an Epistaxis, Petechien, Gingiva- und anderen Schleimhautblutungen leiden. Bagatelltraumata können zu starken Blutungen führen und die Patienten bilden leicht Hämatome aus. Während Operationen kommt es häufig zu stärkerem Blutverlust als bei gesunden Patienten. Frauen leiden zudem an Menorrhagie.

Für das Kind besteht die Gefahr an fetaler bzw. neonataler Alloimmunn-Thrombozytopenie zu erkranken. Dabei kommt es aufgrund von HLA-inkompatiblen Transfusionen oder Sensibilisierung gegen paternale Antigene zur mütterlichen Antikörperbildung, die die Plazentaschranke durchqueren und den kindlichen Thrombozyten schaden. Zudem kann es zu intrakraniellen Blutungen kommen (Peitsidis et al. 2010).

Die Ausprägung der Symptome während der Schwangerschaft variiert individuell und kann auch bei derselben Patientin bei weiteren Schwangerschaften unterschiedlich ablaufen (Prabu und Parapia 2006).

Diagnostik

Patienten, die an dem BSS leiden, fallen meist schon in der Kindheit und Adoleszenz mit einer Blutungssymptomatik auf. Untersuchungen des Blutes zeigen eine Makrothrombozytopenie ($< 30\,000\text{-}200\,000/\mu\text{l}$). Außerdem ist die Blutungszeit verlängert (Peitsidis et al. 2010). Ein weiterer sicherer Test stellt die Zugabe von Ristocetin zum Blut dar, was bei gesunden Patienten eine Aggregation der Thrombozyten hervorruft, beim BSS jedoch ausbleibt. Die Agglutination unter ADP, Kollagen und Arachidonsäure ist normal (Osmanagaoglu et al. 2005). Die Expression des Glykoprotein Ib-IX-V-Komplexes ist zudem vermindert. Der Gerinnungsstatus ist sonst unauffällig. BSS tritt gehäuft in Familien mit Verwandtenehen auf (Rahimi et al. 2005).

Pränataldiagnostik

Eine Pränatale Diagnostik, um eine mögliche fetale Thrombozytopenie zu diagnostizieren, ist möglich. Dabei kann fetales Blut mithilfe einer Kordozentese gewonnen werden. Jedoch sollte man vorher Nutzen und Risiko abwägen, da bereits kleine Eingriffe bei der Patientin Blutungen auslösen können. Indikationen für eine solche Untersuchung können Totgeburten in der Anamnese, bereits erkrankte Kinder oder Erkrankung beider Elternteile sein (Uotila et al. 2008).

Differentialdiagnosen

Differentialdiagnosen stellen Erkrankungen dar, die ebenfalls mit einer Thrombozytopenie einhergehen. Dazu gehören u. a. das von-Willebrand- und Grey-Syndrom sowie die May-Hegglin-Anomalie. Während der Schwangerschaft sollte aufgrund der Thrombozytopenie auch an ein HELLP-Syndrom gedacht werden (Zafar et al. 2007). In den unten aufgezeigten Kasuistiken wurde bei einigen Patientinnen in der Kindheit fälschlicherweise die Idiopathische Thrombozytopenische Purpura (ITP) diagnostiziert.

Therapie

Die Thrombozytopenie kann mit TK's behandelt werden. Bei massiven Blutverlusten müssen zusätzliche Blutprodukte wie z. B. EK's gegeben werden. Zusätzlich sollte Eisen substituiert werden. Generell sollte genau geprüft werden, ob die Gabe von TK's indiziert ist, da häufige Transfusionen zur Auto-Antikörperbildung führen und somit weitere Transfusionen wirkungslos bleiben. Um dies zu vermeiden, können HLA-kompatible und leukozytendepletierte Konzentrate gegeben werden. Um das Ansprechen auf Transfusionen zu erhöhen und das Risiko einer fetalen/neonatalen Alloimmun-Thrombozytopenie zu senken, können Immunglobuline oder Glukokortikoide gegeben und/oder eine Plasmapherese durchgeführt werden. Als weitere Therapieoptionen bei Blutungen sind das Antifibrinolytikum Tranexamsäure (1g p.o. 3x pro Tag), Desmopressin und Prostaglandine (PG) zu nennen. Tranexamsäure ist zusammen mit dem rFVIIa (>80µg/kg Körpergewicht alle 2,5h, bei Blutungen 90-120 µg/kg Körpergewicht alle 2h) für die vaginale Geburt empfohlen

(Peitsidis et al. 2010; Prabu und Parapia 2006). Die Anwendung dieser Medikamente in der Schwangerschaft sollte nach strenger Indikationsstellung erfolgen. Desmopressin kann vorzeitige Wehentätigkeit auslösen (Poddar et al. 2004).

Blutungen nach der Geburt können mit Uterotonika wie z. B. Oxytocin und Methylergometrin (ME) vermindert werden. Kommt es zur massiven uterinen Blutungen, können eine Embolisation der Gefäße oder eine Hysterektomie therapeutisch notwendig sein (Peitsidis et al. 2010).

Bei nicht bestehendem Kinderwunsch können orale Kontrazeptiva bei Frauen mit Menorrhagie und Hypermenorrhoe eingesetzt werden (Kriplani et al. 2005).

Das Ansprechen auf die verschiedenen Therapieoptionen ist sehr unterschiedlich. Aus diesem Grund gibt es kein Medikament der 1. Wahl und man muss individuell neu entscheiden.

Entbindungsmodus

Eine Geburt stellt für die Patientin ein großes Risiko für Blutungen dar. Blutungsquellen sind dabei Wunden, die durch eine Sectio caesarea, Episiotomie oder perineale Traumata entstehen können. Es gibt keinen bevorzugten Entbindungsmodus, da sowohl bei einer vaginalen Geburt als auch bei einer Sectio caesarea das Blutungsrisiko hoch ist. Es muss individuell vom behandelten Geburtshelfer entschieden werden. Es sollten traumatische und komplizierte vaginal-operative Entbindungen vermieden werden (Peitsidis et al. 2010). In Vorbereitung auf die Entbindung können zwei Wochen im Voraus alle ein bis zwei Tage TK's gegeben werden, um die Zahl der Thrombozyten zu optimieren (Prabu und Parapia 2006).

Regionale Anästhesie ist kontraindiziert, um spinale und epidurale Hämatome zu vermeiden. Auch die Anästhesie des Nervus pudendus kann zur Hämatombildung führen. Bei einer Episiotomie kann eine Lokalanästhesie des Perineums durchgeführt werden, wobei auf Dibucain als Lokalanästhetikum verzichtet werden sollte, da es die Thrombozytenaggregation verhindert (Peitsidis et al. 2010). Bei einer Sectio caesarea ist eine Vollnarkose empfohlen. Halothan hemmt ebenfalls die Aggregation von Thrombozyten (Osmanagaoglu et al. 2005).

Wochenbett

P. p. ist das Risiko für Komplikationen infolge von Blutungen signifikant erhöht. Die Patientin sollte mindestens sechs Wochen regelmäßig gesehen und Blutentnahmen durchgeführt werden, da in diesem Zeitraum das Risiko für sekundäre Blutungen am höchsten ist (Peitsidis et al. 2010). Im Wochenbett treten Blutungen häufiger auf als ante partum (Kriplani et al. 2005).

Fazit

Für Patientinnen, die am BSS leiden, ist es grundsätzlich möglich Kinder zu bekommen. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte die Patientin über Risiken für sie und das Kind aufgeklärt werden. Die Thrombozytenzahlen sollten gegebenenfalls mit Transfusionen optimiert werden. Der Verlauf sollte von einem interdisziplinären Team aus Gynäkologen, Hämatologen, Anästhesisten und Pädiatern überwacht werden. Das größte Risiko für starke Blutungen stellt die Geburt selbst dar. Das Team muss auf alle Komplikationen vorbereitet sein, um schnell mit Blutprodukten, Medikamenten und/oder weiteren Interventionen (Embolisation, Hysterektomie) handeln zu können. P. p. sollte auf sekundäre Blutungen geachtet werden, die z. B. durch eine Naht verursacht werden können.

Bei Familien, in denen Verwandtenehen auftreten und es zu Blutungen unklarer Genese vor, während oder nach einer Schwangerschaft kam, sollte auch immer an das BSS gedacht werden (Peitsidis et al. 2010).

Kasuistiken BSS

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Michalas et al. 1984	Erhöhte Blutungsneigung nach Zahnextraktion, Menorrhagie	Transfusionen	Hb 9,2g/dl (5,7mmol/l), Hkt >30%, Thrombozyten >80 000/ μ l, verlängerte BZ	40. SSW, 4 TK'S, bei Naht der Episiotomie massive Blutung, Oxytocin und ME i.v., 5 TK's, 9x Vollblut	3700g, gesund	1 d p. p. 3 TK's, aufgrund erneuter Blutung Hysterektomie, intraoperativ 3 TK's, 5x Vollblut, für 12 d 4 TK's/d, dann für 7 d 2 TK's/d
Heslop et al. 1986	Erhöhte Blutungs- und Hämatomneigung	k. A.	Gemini, vaginale Blutungen in der 5. und 7. SSW, Thrombozyten fielen bis <30 000/ μ l	35. SSW, Sectio aufgrund Nabelschnurvorfal, 11 TK's	Beide gesund	Wundheilungsstörung mit Blutung, TK, erhöhte BZ, Desmopressin 0,4 μ g/kg i. v., Exzision

						<p>Wundhämatom, 11 d p. p. Sekundärnaht, TK's und Desmopressin, 1 Monat p. p. sek. PPH, 4 TK's, Desmopressin und Oxytocin i. v., 2 Monate p. p. sek. PPH, Tranexamsäure 1g alle 8h für 10 d</p>
Peaceman et al. 1989	Erhöhte Blutungsneigung	Transfusionen	32. SSW: Sonografie: leichte fetale Aszites und Perikarderguss, vor Amnionzentese 9 TK's, Ruptur der Eihäute, Schleimhautblutung, Ekchymose,	32. SSW, Sectio, Blutverlust ca. 1200ml	1820g	<p>1 d p. p Plasmapherese, 6 TK's, Entlassung mit 31 000/μl Thrombozyten, orale Kontrazeptiva, 3 Wochen p. p. sek. PPH, 16 TK's,</p>

			<p>Oligohydramnion, Dexamethason 5mg i.v., 6 TK's, V.a. Antikörpervermittelte Thrombozytopenie, Chorionamnionitis, Tokolyse bei Wehenbeginn, späte Dezelerationen, präoperativ Plasmapherese, 3 EK's, 2 TK's, 1 Einheit Cryoprecipitat, Immunglobuline 1g/kg KG i.v. und Methylprednisolon 100mg i.v.</p>			<p>Desmopressin 0,3µg/kg i.v. für 3 d, Ig 400mg/kg/d i. v. für 4 d</p>
Peng et al. 1991	k. A.	k. A.	Gravida 1: keine Komplikationen	Spontan	Gesund	PPH, 11x Blut

			<p>Gravida 2: 3. Trimenon gastrointestinale Blutung des Fetus, V.a. fetale Alloimmun- Thrombozytopenie, 38. SSW intrauteriner Fruchttod</p>	<p>Totgeburt in der 38. SSW</p>		<p>2 Wochen p. p. sek. PPH, 8x Blut, Aminocaprinsäure</p>
			<p>Gravida 3: k. A.</p>	<p>Spontan</p>	<p>Thrombozyten 51 000/μl, V.a. neonatale Alloimmun- Thrombozyto- penie</p>	<p>k. A.</p>
			<p>Gravida 4: 1. Trimenon Immunglobulin 50g i.v. prophylaktisch</p>	<p>Spontan</p>	<p>Gesund</p>	<p>Aminocaprinsäure 5g i.v., dann 2g alle 6h für 24h, 2 d p. p. sek. PPH, 4x Blut,</p>

						Methergin, Aminocaprinsäure für 4 Wochen
Saade et al. 1991	Keine erhöhte Blutungsneigung	keine	Gravida 1: keine Komplikationen	Spontan	Gesund	Keine Komplikationen
			Gravida 2: keine Komplikationen	Spontan	Gesund	Keine Komplikationen
			Gravida 3: keine Komplikationen	Spontan	Gesund	prim. PPH, Oxytocin i. v., Vollblut, FFP, Uterusmassage
			Gravida 4: 38. SSW vaginale Blutung, schwere Dezelerationen, Hb 8g/dl (5mmol/l), Hkt 25%, Thrombozyten 104 000/ μ l	38. SSW, Sectio, 2x Vollblut	3000g, gesund	6 Wochen p. p. sek. PPH, Vollblut, Oxytocin i. v.

Avila et al. 1992	Hämatome, Gingivablutungen, Epistaxis, Meläna, Hypermenorrhoe, Metrorrhagie, V.a. ITP	Splenektomie, Glukokortikoide, orale Kontrazeptiva	Gravida 1: keine Komplikationen Gravida 2: Thrombozytopenie in der 37. SSW, 38. SSW Oligohydramnion, pathologisches CTG, V.a. Kompression der Nabelschnur	Forceps, TK's 38. SSW, Sectio, TK's	Gesund 3000g, Pneumonie, Antibiose	Insgesamt 6 TK's Insgesamt 9 TK's
Greinacher et al. 1993	Erhöhte Blutungsneigung	Präoperativ Desmopressin 3 x 0,4µg/kg KG i.v.	36. SSW retroplazentares Hämatom	36. SSW, Sectio, präoperativ Desmopressin, Blutverlust <500ml	Gesund	24h p.p. Desmopressin
Khalil et al. 1998	Petechien, Menorrhagie, V.a. ITP	Splenektomie, Glukokortikoide	Keine Komplikationen	38. SSW, Forceps, Oxytocin i.v.	2850g, gesund	10 d p. p. sek. PPH, PG F2α i. m., Oxytocin i. v., Eisensubstitution

Fujimori et al. 1999	Erhöhte Blutungsneigung, Epistaxis, eingeblutete Corpus luteum Zyste, V.a. ITP	Splenektomie, TK's, EK's	32. SSW schwere Gingivablutung, Transfusionen, Tranexamsäure i.v., Carbazochrom, 35. SSW 2 TK's, BZ >15min, schwere Dezelerationen, fetale intrakranielle Blutung, Ig i.v.	36. SSW, Sectio, grünes Fruchtwasser, Hysterektomie mit Adnexen	3020g, massive intrakranielle Blutungen, Tod 6h p. p.	k. A.
Kopeć et al. 2005	Epistaxis, Menorrhagie	k. A.	12. SSW Thrombozytopenie, 30. SSW Thrombozyten 30 000/μl	38. SSW, spontan, Blutverlust ca. 200ml	2530g, gesund	TK, Oxytocin 5 IE i. v., Tranexamsäure, Desmopressin 0,3μg/kg KG i. v. über 30min
Kriplani et al. 2005	Hämatome, Menorrhagie	Transfusionen, orale Kontrazeptiva hämostatisch wirkende	Gravida 1: 8. SSW spontaner Abort, Curretage ohne Komplikationen			

		Medikamente	Gravida 2: 36. SSW Thrombozyten 47 000/ μ l	38. SSW, Sectio, präoperativ 1 TK, intraoperativ ME und PG	2750g, gesund	Oxytocin 40 IE i. v., ME und PG F2 α i. m., 2 EK's, 6 TK's, Tranexamsäure 500mg i. v. alle 6 h, ab 2. d p.o. für 6 d, 10 d p. p. sek. PPH, Tranexamsäure, Entlassung mit Eisen und oralen Kontrazeptiva, 6 Wochen p. p. Hypermenorrhoe, Tranexamsäure
Osmanagaoglu et al. 2005	Keine Symptomatik	Keine	Thrombozytopenie	38. SSW, Sectio aufgrund fetalen Stress, 4 TK's präoperativ, Blutverlust ca.	2540g, gesund	2 TK's, 2 EK's, Dexamethason 5mg i. v. alle 12h, Thrombozyten 44 000/ μ l

				1600ml		
Rahimi et al. 2005	Erhöhte Blutungsneigung, Menorrhagie, Hypermenorrhoe	Präoperativ Transfusionen	34. SSW Epistaxis, Thrombozytopenie	38. SSW, prim. Sectio, prä-, intra- und postoperativ EK's und TK's	3000g, gesund	3 Wochen p. p. vermehrte Lochien, Oxytocin, EK's, Gestagen, 6 Wochen p. p. sek. PPH, EK's, Oxytocin
Prabu und Parapia 2006	Hämatome, Epistaxis	Transfusionen	25. SSW Purpura	38. SSW, spontan, pränatal 2 TK's, Blutverlust ca. 1000ml	Gesund	2 TK's, 2 EK's, 10 d p.p. massive Blutung + Schock, 10 TK's, 8 EK's inh. 48h, Desmopressin 0,3µg/kg KG i.v., Tranexamsäure i. v. 3x1g/d, später 4x1g p. o.
Prabu und Parapia 2006	Hämatome, Epistaxis, Menorrhagie	k. A.	Gravida 1: 40. SSW vaginale Blutung, Tranexamsäure 1g p.o. 3x/d, 2 TK's	40. SSW, spontan, Blutverlust ca. 1500ml	Gesund	2 TK's, 4 EK's

			Gravida 2: keine Komplikationen	41+3 SSW, spontan, 2 TK's, Tranexamsäure p. o. 3x1g/d	Gesund	2 TK's, 7 d p. p. sek. PPH, 4 TK's, 4 EK's, Tranexamsäure p. o. 3x1g/d
Zafar et al. 2007	Epistaxis, Menorrhagie	TK's	13. SSW Gingivablutung, Substitution Calcium, Folsäure, Eisen, Zink, 25. SSW Hypertonie Methyldopa 250mg 4x/d, 35. SSW IUGR, Thrombozytopenie, Proteinurie	35. SSW, Sectio, Blutverlust ca. 500ml, intraoperativ 1x Vollblut, 250ml Spender-Thrombozyten vom Ehemann	2500g, PDA, VSD, spontaner Verschluss nach 9 Monaten	Oxytocin 20 IE i. v. für 12h, 1x Vollblut, 250ml Spender-Thrombozyten, 6 Wochen p. p. Blutdruck normal
Uotila et al. 2008	Erhöhte Blutungsneigung postoperativ, Epistaxis	TK's, Glukokortikoide, Splenektomie	Gravida 1-3: Epistaxis, Antikörperassozierte Thrombozytopenie, Ig i.v. 1g/kg KG	3x Sectio aufgrund Zervixunreife, präoperativ TK's und Ig i. v.	3 gesunde Kinder	k. A.
Uotila et al.	Epistaxis,	Glukokortikoide,	Gravida 1: Ig i.v.	36. SSW,	Kind 1-3:	Gravida 1-3: TK's

2008	Ekchymose, V.a. ITP	Ig i.v., Azathioprin, Splenektomie, TK's	1g/kg KG, 36. SSW Amnionzentese: schwere fetale Thrombozytopenie, keine maternalen AK, TK's Gravida 2: V.a. fetale Thrombozytopenie Gravida 3: V.a. fetale Thrombozytopenie	Sectio, intraoperativ schwere Blutungen, trotz TK's und Ig 36. SSW, Sectio, intraoperativ schwere Blutungen, trotz TK's und Ig 36. SSW, Sectio, intraoperativ keine Blutungen, HLA- kompatible TK's und Ig	Thrombozyten 8000 – 16 000/µl, Petechien, Ekchymose und Hämatome, TK's für 1-2d, Ig i.v. 0,5-1 g/kg KG 1x/d in den ersten Tagen, Prednisolon 2mg/kg KG, prophylaktisch Ranitidin für 2 Wochen, kontinuierlicher Anstieg der Thrombozyten, keine Folgeschäden	bei Blutung der Naht
------	------------------------	---	--	---	---	-------------------------

3.2.3 Glanzmann-Thrombasthenie

Definition

Die 1918 erstmals beschriebene Glanzmann Thrombasthenie (GT) gehört zu der Gruppe der Thrombozytopathien und geht mit einer Störung der Thrombozytenaggregation einher (Siddiq et al. 2011; Walters und Hall 1990).

Prävalenz/Epidemiologie

Die Prävalenz der Erkrankung beträgt 1:1 000 000 und kommt bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vor (Nurden und Caen 1974; Bellucci und Caen 2002). In Familien mit Verwandtenehen tritt GT häufiger auf (Anwer et al. 2007).

Pathogenese

Der GT liegt eine quantitative oder qualitative Störung des Glykoproteins IIb/IIIa zugrunde, welches sich auf der Oberfläche der Thrombozyten befindet. Dieser Defekt verhindert die Adhäsion von Fibrinogen, Fibronektin und vWF, die normalerweise zu einer Aggregation der Thrombozyten führen. Folglich ist der Verschluss einer Gefäßwanddefektes durch Thrombusbildung verhindert und es kann zu moderaten bis schweren Blutungen kommen (Bayraktaroglu et al. 2008). Man kann die GT nach der Menge der noch aktiven Glykoprotein-Komplexe einteilen. Bei Typ I sind < 5% und bei Typ II 5-20% noch intakt. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt (Siddiq et al. 2011).

Klinik

Die klinischen Symptome hängen vom Grad der Blutungsneigung ab. Sie verlaufen bei Typ II oft milder und nehmen mit zunehmendem Alter ab. Ein Teil der Erkrankten klagt über eine nur leicht erhöhte Hämatomneigung, andere wiederum berichten über schwere Blutungen. Häufig kommt es zu Purpura, Epistaxis, Gingivablutung und Menorrhagie, die teilweise zu lebensbedrohlichen Blutverlusten führen können. Weniger häufig treten Gastrointestinalblutungen und Hämaturie auf. Nach Traumata,

chirurgischen Eingriffen und Zahnextraktionen kann es zu massiven Blutungen kommen. Die Episoden treten häufig schon im Kindesalter auf, die Diagnose wird jedoch meist erst später gestellt. Mit entsprechender Behandlung ist die Lebenserwartung normal (Siddiq et al. 2011; Bayraktaroglu et al. 2008; Poon et al. 2001; Walters und Hall 1990).

Da Autoantikörper der Mutter, die sich nach häufiger TK-Gabe bilden können, die Plazentaschranke durchqueren können, kann es in der Schwangerschaft zu einer intrauterinen fetalen Blutung kommen (Anwer et al. 2007). Zudem wurde eine erhöhte Abortrate beobachtet (Vinazzer et al. 1974).

Diagnostik

Obwohl die Symptome oft schon in der Kindheit auftreten, wird die Diagnose häufig erst im Erwachsenenalter gestellt. Bei Patienten mit erhöhter Blutungsneigung sollte man generell an eine Thrombozytopathie denken. Bei der Untersuchung der Thrombozyten wird man bei der GT eine normale Zahl und Morphologie feststellen, jedoch ist die Thrombozytenaggregation mit physiologischen Stimulantien, wie z. B. ADP, Kollagen, Arachidonsäure und Adrenalin gestört, mit Ristocetin hingegen normal. Weiterhin zeigt das Labor eine erhöhte Blutungszeit. Der Gerinnungsstatus ist normal. Die Verdachtsdiagnose wird mithilfe der Durchflusszytometrie gesichert, die den Defekt des Glykoproteins IIb/IIIa aufdeckt (Bayraktaroglu et al. 2008; Malhotra et al. 2006; Siddiq et al. 2011).

Pränataldiagnostik

Mithilfe der Kordozentese kann fetales Blut gewonnen und molekulargenetisch untersucht werden. Zudem kann die Thrombozytenaggregation mit physiologischen Stimulantien getestet werden (Seligsohn et al. 1985; Srivastava et al. 2003).

Differentialdiagnosen

Die von-Willebrand-Erkrankung zeigt ebenfalls eine verlängerte Blutungszeit und eine normale Thrombozytenzahl. Da diese Erkrankung häufiger vorkommt, wird sie meist zuerst ausgeschlossen (Jewell et al. 2003). Für die Blutungsneigung allein

können prinzipiell alle Thrombozytopathien (BSS, SPD) als Ursache in Frage kommen, da sich die klinischen Symptome in Hinblick auf die Blutungsneigung nicht unterscheiden.

Therapie

Es gibt keinen festgelegten Standard, wie man eine GT behandelt. Massive Blutungen werden mit TK's therapiert, die aber bei häufiger Gabe durch Alloantikörperbildung zu einer Posttransfusionsthrombozytopenie führen können. Um dem entgegenzuwirken, sollten mithilfe einer Plasmapherese die Antikörper im Plasma entfernt, Immunglobuline i. v. gegeben oder wenn möglich HLA-kompatible Transfusionen verwendet werden. (Dede et al. 2007; Bell und Savidge 2003). Grundsätzlich sollten Blutungen primär mit lokaler Hämostase und Medikamenten behandelt werden, bevor man TK's einsetzt. Tranexamsäure, Desmopressin und rFVIIa (90µg/kg Körpergewicht, wenn nötig zweistündlich fortsetzen) stehen dabei zur Verfügung (Bayraktaroglu et al. 2008; Anwer et al. 2007). Bei persistierender Thrombozytopenie aufgrund von Alloimmunisation wurde erfolgreich Prednisolon (2mg/kg Körpergewicht pro Tag) eingesetzt. Die Gabe kann auch in der Schwangerschaft erfolgen (Kashyap et al. 1997).

Um Blutungen bei einer Sectio caesarea zu verhindern, sollten präoperativ HLA-kompatible TK's und Tranexamsäure gegeben werden und postoperativ je nach Blutungsstärke die Gabe wiederholen (Bayraktaroglu et al. 2008; Anwer et al. 2007). Es gibt Empfehlungen in der Literatur, die zu einer prophylaktischen Gabe von TK's und Oxytocin i. v. p. p. raten (Dede et al. 2007). Zusätzlich können Prostaglandine und Methylergometrin verabreicht werden, um Wochenbettblutungen zu behandeln (Malhorta et al. 2006).

Entbindungsmodus

Bei einem komplikationslosen Verlauf der Schwangerschaft stellt eine vaginale Geburt kein erhöhtes Risiko dar, da die lokale Hämostase durch uterine Kontraktionen gewährleistet ist. Man sollte jedoch großzügig mit der Indikation einer Sectio caesarea bei auftretenden Komplikationen umgehen, da die Wundverhältnisse bei einer abdominalen Entbindung übersichtlicher sind und optimal drainiert werden

können. Bei einer vaginalen Entbindung kann es zu größeren Geburtsverletzungen wie z. B. Episiotomie oder Dammriss kommen, die zu unkontrollierbaren Blutungen führen könnten (Heyes et al. 1979). Eine geplante Sectio caesarea hat zudem den Vorteil, dass HLA-kompatible TK's bereitgestellt werden können. Prophylaktisch sollten vor und ggf. während der Geburt TK's gegeben werden (Bayraktaroglu et al. 2008). Auf vaginal-operative Geburten sollte grundsätzlich verzichtet werden, das Gleiche gilt für Blutentnahmen aus fetalen Kopfgefäßen und Monitoring über Kopfelektroden. Die PDA stellt eine Kontraindikation dar, da Blutungen hervorgerufen werden können (Anwer et al. 2007).

Wochenbett

Blutungen können bis zu zwei Wochen p. p. auftreten, antepartum treten sie seltener auf (Anwer et al. 2007). Die Gabe von Oxytocin i. v. bis zum dritten Tag p. p. führt zu einer Dauerkontraktion des Uterus und somit zu einer Blutstillung. Es wird zudem in der Literatur empfohlen den Milcheinschuss mit Bromocriptin zu verhindern, um potentielle Blutungsquellen infolge von kleinen Läsionen beim Stillen gar nicht erst entstehen zu lassen (Heyes et al. 1979). Um Blutungen schnell erkennen zu können, sollten das Hb und die Drainageflüssigkeit in den ersten 12-24 Stunden genau beobachtet werden. Es wird die prophylaktische Gabe von Tranexamsäure für mindestens zwei Wochen empfohlen (Anwer et al. 2007). Zusätzlich können Prostaglandine und Methylergometrin verabreicht werden, um Wochenbettblutungen zu behandeln (Malhorta et al. 2006).

Fazit

Wie die Kasuistiken zeigen, besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen in der Schwangerschaft, während und nach der Geburt. Die Frauen sollten von einem interdisziplinären Team aus der Gynäkologie, Hämatologie und Anästhesie betreut werden, um Komplikationen schnell erkennen und behandeln zu können. Die Patientinnen sollten vorher über Vererbung, die möglichen Komplikationen und den damit verbundenen Risiken aufgeklärt werden (Anwer et al. 2007). Unabhängig vom Entbindungsmodus sollten wenn möglich HLA-kompatible TK's bereit stehen und auch prophylaktisch gegeben werden (Bayraktaroglu et al. 2008). Bei der Gabe von

TK's ist auch immer an eine Alloimmunthrombozytopenie der Mutter und an fetale und/oder neonatale Thrombozytopenie zu denken. Aufgrund dessen sollten im gesamten Verlauf die maternalen Antikörper kontrolliert werden (Poon et al. 2001). Bei der Gabe von Transfusionen vor oder während einer Geburt sollte beachtet werden, dass unter dem Stress einer Geburt die Patientin mehr Blut braucht (Walters und Hall 1990). Aufgrund dessen sollten Blutkonserven immer in ausreichender Menge bereitgestellt werden.

Kasuistiken GT

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Geipel und Loehr 1963	k. A.	k. A.	Keine Komplikationen	40+0 SSW, spontan	Gesund	4 Wochen p.p. Blutung, Östradiol
Roversi et al. 1963	Epistaxis, Menorrhagie, Hämatemesis	Transfusionen	Erhöhte Hämatomneigung	Spontan	Gesund	20 d p.p. 300ml EK, sekundäre Blutung, Nachkurettage bei Plazentarest
Caen et al. 1966	Epistaxis, Menorrhagie	Transfusionen	Keine Komplikationen	Forceps	Gesund	EK's, Blutverlust insgesamt 6000ml
Payne 1970	Häufig Hämatome, Epistaxis, Gingivablutung, Fehldiagnose vW-Syndrom	k. A.	38./39. SSW Hämaturie, BZ verlängert	41. SSW, spontan, 8 TK's, p.p. 10 Einheiten Oxytocin i.v., Blutverlust ca. 300ml	3800g, 40min p.p. Hämatome im Gesicht, Rumpf und Extremitäten, Hb 14,6g/dl (9,1mmom/l), keine	Hämatom an der Vulva und Perineum, erhöhter Blutverlust, 4 TK's und 4x Vollblut, Oxytocin-Gabe fortgesetzt, 10 Einheiten direkt in

					Thrombozyten, 30ml TK über V. umbilicalis, 10d p.p. Thrombozyten 30 000/ μ l	Uterusmuskel, 2d p. p. Anämie 2 TK's und 1x Vollblut
Vinazzer et al. 1974	Erhöhte Blutungsneigung, Epistaxis, Gingivablutung, Hypermenorrhoe, Menorrhagie	Transfusionen, orale Kontrazeptiva	Gingivablutungen, Hämaturie	Sectio nach frustraner Einleitung, präoperativ TK's	3000g, leichte Zyanose der Schleimhäute, 6h p.p. hochgradige Zyanose und Herzstillstand, 9 d p.p. Tod, Obduktion: Pulmonalklap- peninsuffizienz und Aortenisthmus- stenose	TK's postoperativ, sowie am 1. und 2. Tag, aufgrund der Transfusion prophylaktische Gabe von 50mg Prednisolon und 100mg Azathioprin täglich
Riedel et al.	Epistaxis,	Transfusionen,	Gemini, 19. SSW	37. SSW, Sectio	3180g und	2 Tage p.p.

1978	Blutungen der Schleimhäute, Hypermenorrhoe	orale Kontrazeptiva	Eisenmangelanämie, 20. SSW persistierende Gingivablutung, bis zur 28. SSW alle 2 Wochen jeweils 2 EK's und insgesamt 3 TK's, BZ verlängert, 22. SSW FXIII-Mangel, 37. SSW Epistaxis, Nasentamponade	aufgrund BEL eines Kindes, anschließende Hysterektomie, präoperativ Bluttransfusionen, Tranexamsäure und Oestriolsuccinat	3050g, beide gesund	Hyperfibrinolyse, Aprotinin 800 000 Einheiten/d für 8d, Subileus, konservative Behandlung
Heyes et al. 1979	Hämatome, Epistaxis, Hypermenorrhoe, Menorrhagie, Gingivablutungen, hämorrhagische Gastritis mit gastrointestinalen Blutungen	Glukokortikoide, Vollblut, TK's	Gingivablutungen, Entwicklung im 3. Trimenon zu einer chronischen Sickerblutung, BZ verlängert	Sectio wegen vorzeitigem Blasensprung, unregelmäßiger Wehentätigkeit und BEL, anschließend Tubenligatur und Appendektomie,	3790g, gesund	10 Einheiten Oxytocin i.v., Dauerinfusion mit 20 Einheiten Oxytocin über 24h für 3d, 1. und 2. d p. p. jeweils 6 HLA-kompatible TK's, Anämie, Gabe

				präoperativ 8 TK's		1500ml Blut, Bromocriptin zum Abstillen, 7d p. p. Lochialstau, 12d p. p. Injektion homologer gerinnungsaktiver Phospholipid- komplexe i.v., 13d p. p. starke Blutung, 39,5°C, Entleerung dunkelroter, putride riechender Koagel, Frischblut, TK's, Antibiotika (Cephalotin, Gentamycin), Tranexamsäure, konjugierte
--	--	--	--	-----------------------	--	---

						Östrogene und Oxytocin i.v. als Dauerinfusion, 3 TK's, Hysterektomie mit Adnexektomie, intraoperativ 7000ml Blut transfundiert, 2d p.o. jeweils 5 HLA-kompatible TK's, 1 Woche p.o. vaginale Blutung, lokale Ätzung mit Silbernitrat, Histo: Endomyometritis
Sundqvist et al. 1981	Hämatome, Epistaxis, Gingivablutung, Menorrhagie, Hämarthros	Transfusionen, orale Kontrazeptiva	Thrombozyten 83 000 – 110 000/ μ l, 24. SSW Hämaturie, 6 TK's, Tranexamsäure 4g/d	42. SSW, spontan, Blutverlust 850ml	Thrombozytopenie, nach 5d 70 000/ μ l	Oxytocin i.v. für 2d, ME 0,375g/d für 7d, Eisblase, lokale Kompression, Thrombin

Panagiocopoulos et al. 1987	Blutungssymptomatik seit Kindheit	k. A.	k. A.	42. SSW, Sectio aufgrund fallender Thrombozyten und Zervixunreife, präoperativ TK's und PF III	4090g, gesund	Substitution von Fibrinogen und Frischblut bis 10d p.p., Pneumonie, Antibiotika
Pico et al. 1987	Lebenslange Blutungs-symptomatik	Transfusionen	28. SSW Amniozentese, Allo-AK gegen Thrombozyten	28.-29.SSW, Sectio aufgrund fehlender Kindsbewegung	Schwere Hämolyse, Thrombozyten 40 000/ μ l, Tod 48h p.p., Thrombozyten-AK	Keine Komplikationen
Vivier et al. 1989	Gingivablutung, Menorrhagie, Thrombozyten-AK	Transfusionen	33. SSW Blutung nach vaginaler Untersuchung, 36. SSW Epistaxis	Elektive Sectio, präoperativ 3x Plasmapherese im 48h Intervall, 11 HLA-kompatible TK's und 2 EK's, intraoperativ	2600g, gesund	2x Plasmapherese im 48h Intervall, 32 TK's über 10d

				2 TK's, 2 EK's, Oxytocin i.v.		
Nurden et al. 1987; George et al. 1990	Epistaxis, Gingivablutung, Menorrhagie	Tranfusionen	Keine Komplikationen	Spontan, 1 HLA- kompatibles TK, Blutverlust normal	Gesund	k. A.
Walters und Hall 1990	Epistaxis, Menorrhagie	Transfusionen	Gravida 1: keine Komplikationen Gravida 2: keine Komplikationen, BZ verlängert, erfolglose Gabe von 33 TK's, V.a. Autoantikörper	38. SSW, Sectio nach frustraner Einleitung Sectio, präoperativ Ig i.v. und HLA- kompatible TK's, Blutverlust ca. 800ml	Gesund 3200g, gesund	9 HLA-kompatible TK's, 3 d p. p. Sickerblutung im Wundbereich, Druckverbände, EK's und TK's keine Komplikationen
Ito et al. 1991	Epistaxis, Purpura, Menorrhagie, Blutung nach	Transfusionen, orale Kontrazeptiva	38. SSW Thrombozyten 200 000/µl, schwere	39. SSW, spontan nach Einleitung	3350g, gesund	Thrombozyten der Patientin direkt nach

	Zahnextraktion, Erkrankung nicht bekannt		Anämie, BZ >20min, Erstdiagnose GT, 39. SSW multiple HLA-kompatible TK's → keine oder nur kurze Besserung der Thrombozyten bzw. der BZ, Indirekte Immunpräzipitation, erneut HLA- kompatible TK's, Thrombozyten 330 000/μl, BZ 8,5min			der Geburt 320 000/μl, BZ 6,5min, 1h p. p. 200 000/μl, 24h p. p. BZ >20min
Kiefel et al. 1992	k. A. AK gegen GP IIb/IIIa	Transfusionen	k. A.	k. A.	Kephalhämatom Konjunktivale Blutung, Thrombozyten 35 000/μl, IgG i.v. 2g/d	k. A.
Pomili et al.	Menorrhagie	k. A.	Erhöhte	Spontan,	Gesund	Keine

1994			Hämatomneigung	Desmopressin, Blutverlust normal		Komplikationen
Leibowitz et al. 1995	Epistaxis, Gingivablutung, Vitrektomie bds. aufgrund Glaskörperblutung	Transfusionen	Gravida 1: k. A. Gravida 2: k. A.	k. A. Spontan	k. A. Gesund	k. A. Blutung, Transfusionen, 4 Jahre später Diagnose Sheehan's Syndrom
Capuzzo et al. 1997	k. A.	k. A.	Keine Komplikationen	Spontan, kein erhöhter Blutverlust	k. A.	14d p. p. uterine Blutung, high dose Oxytocin i.v., Tranexamsäure, PG und ME, Blutung kaum rückläufig, konjugiertes Östrogen 20mg i.v. 2x/d für 2d, am Tag darauf

						Ethinylöstradiol 0,05mg p.o., Blutung sistierte, Hb 4,8g/dl (3,0mmol/l), Hkt 15%, Thrombozyten 198 000/ μ l, HLA- kompatibles TK 1x/d für 5d
Kashyap et al. 1997	Epistaxis, Gingivablutung, Menorrhagie, Petechien, Ekchymose	Transfusionen	Thrombozyten 80 000-150 000/ μ l, Nachweis von Autoantikörpern, milde Gingivablutung und Petechien, TK's	40. SSW, Sectio aufgrund fetalen Stress, präoperativ TK's, intraoperativ 1x Vollblut und 2x thrombozyten- angereichertes Plasma, Blutverlust ca. 800ml	2700g, gesund	5d p. p. vaginale Blutung, Thrombozyten ↓, Antikörper ↑, Prednisolon oral 2mg/kg KG/d für 3 Wochen, dann orales Kontrazeptivum, erneut Prednisolon, 4 Monate p.p.

						obere gastrointestinale Blutung, Gastroskopie: Erosionen der Mukosa, Stop Steroidtherapie, Protonenpumpen- inhibitoren und Transfusionen
Rezende et al. 1998	Menorrhagie	k. A.	Keine Komplikationen	Spontan, 8 TK's, 600ml EK, Oxytocin i.v.	Gesund	Hämatom an der Episiotomie naht
Sherer und Lerner 1999	Epistaxis, erhöhte Blutungsneigung postoperativ	Kauterisationen, Transfusionen postoperativ	Keine Komplikationen	40. SSW, spontan, präpartal 4 TK's und 2 EK's, Blutverlust ca. 700ml	3230g, gesund	Vaginale Tamponade für einen Tag, Uterusmassage, 10 Einheiten Oxytocin i. v. und 0,2mg ME i. m., Anämie, 2 EK's, 3 Wochen

						p.p. uterine Blutung, TK
Boval et al. 2001	Epistaxis, Gingivablutung	k. A.	Gravida 1: Keine Komplikationen Gravida 2: keine Komplikationen	Spontan, präpartal 1x HLA-kompatibles TK Spontan, präpartal 1x HLA-kompatibles TK	Gesund Gesund	Keine Komplikationen Keine Komplikationen
Boval et al. 2001	k. A.	k. A.	Keine Komplikationen	Spontan, präpartal 4x Spenderthrombozyten, Blutverlust normal	Gesund	Keine Komplikationen
Boval et al. 2001	k. A.	k. A.	k. A.	Elektive Sectio, präoperativ TK's, Blutverlust normal	Gesund	Keine Komplikationen
Boval et al. 2001	k. A.	k. A.	24. SSW: fetale intrakranielle Blutung	40. SSW, spontan, TK's	Verstorben	Keine Komplikationen
Monte und Lyons 2002	Epsitaxis, erhöhte Hämatomneigung,	Transfusionen, TK's und rFVII	28. SSW Sono: Dilatation des fetalen	Sectio, Blutverlust ca. 800ml,	Gesund	rFVII 90µg/kg KG alle 2h für 12h,

	intraoperativ erhöhte Blutungsneigung		Magens sowie verminderte Durchblutung der Aorta thoracica, Chorionzottenbiopsie zeigte keine Chromosomen- anomalie, 31. SSW Epistaxis, nasale Tamponade und Tranexamsäure, 33. SSW Dopplersono: fehlender enddiastolischen Fluss in der Aorta thoracica und vermindertes Liquorvolumen, TK's, Vollblut, γ -Globuline, rFVII 90 μ g/kg KG	intraoperativ 12 TK's		dann alle 3h und 1d p. p. alle 4h, 20 TK's ihb. 24h, Drainage 1900ml, insgesamt: 12x Vollblut, 120 TK's, 38x Kryopräzipitate und rFVII 101mg in den ersten 36h p. p
--	---	--	---	--------------------------	--	---

Bell und Savidge 2003	Erhöhtes Blutungsrisiko intra- und postoperativ, anaphylaktischer Schock nach TK, AK gegen HLA-A11	Transfusionen, TK's, rFVIIa	Gravida 1: Plazenta praevia, antepartum kleinere Blutungen, TK's, vor Einleitung 2 HLA-kompatible TK's Gravida 2: vor Einleitung 4 HLA-kompatible TK's	39. SSW, spontan nach Einleitung, Blutverlust ca. 1150ml Blutverlust ca. 100ml	k. A. k. A.	2 HLA-kompatible TK's, Uterotonika, 8 d p.p. sek. PPH, TK's, Uterotonika und Abrasio uteri Prophylaktisch direkt nach Geburt 3 TK's und 1d p. p. 2 TK's
Monrigal et al. 2003	Epistaxis, Gingivablutung, Menorrhagie, AK gegen GP IIb/IIIa	Norethisteron	Epistaxis, Anämie Hb 6g/dl (3,7mmol/l), Eisensubstitution	Sectio, präoperativ 2 HLA-kompatible Spender-Thrombozyten, intraoperativ 1 TK	2770g, gesund	TK's am 1., 4. und 7. d p. p.
Kale et al. 2004	Epistaxis	Transfusionen, TK's	39. SSW vorzeitiger Blasensprung, Hb 11,0g/dl (6,8mmol/l), Hkt 32%, BZ 45min,	39. SSW, spontan nach Einleitung mit 20 Einheiten Oxytocin i.v., rFVIIa	3300g, gesund	10 Einheiten Oxytocin i.v., 2h p.p. 2. Dosis rFVIIa, Blutverlust ca. 800ml,

			4 TK's	36 µg/kg KG		Hb 7,0g/dl (4,3mmol/l), Hkt 21%, 2 EK's
Léticée et al. 2005	Erhöhte Blutungsneigung postoperativ und nach Zahnextraction, Blutung des oberen GIT	Transfusionen, EK's	Gravida 1: 9. SSW spontaner Abort Gravida 2: 21. SSW Autoantikörper gegen GP IIb/IIIa, 31. SSW keine fetale Herzaktion, Sono: intrakranielle Blutung mit Ventrikelerweiterung	31. SSW, spontan, Blutverlust ca. 100ml	1930g, Obduktion: fehlende Verschmelzung der Suturae, vermehrter Liquor, intrakranielle Hämatome	9d p.p. vaginale Blutung, PG i.v., 3h später erneut Blutung, Blutverlust >600ml, Hb 8,3g/dl (5,2mmol/l), 3x rFVIIa, 14h später erneut Blutung 4x rFVIIa
Malhotra et al. 2006	Hypermenorrhoe, Menorrhagie	Tranexamsäure	26. und 31. SSW Epistaxis, nasale Tamponaden	Sectio aufgrund BEL, präoperativ 1 TK, Blutverlust ca. 1000ml	3200g, gesund	20d p.p. starke Blutung, Hb 5,2g/dl (3,2mmol/l), Oxytocin i. v., PG, ME, 1 TK und Antibiotika

Anwer et al. 2007	Epistaxis, Gingivablutung, Menorrhagie	Transfusionen	Gravida 1: k. A. Gravida 2: Früh- schwangerschaft Hb 7,6g/dl (4,7mmol/l), 29. SSW Flankenschmerz links und schmerzlose Hämaturie, sistierte spontan	37. SSW, spontan nach Einleitung, prophylaktisch unter der Geburt 6 TK's 41. SSW, spontan, rFVIIa 6mg	k. A. Gesund	k.A 2h p.p. Blutung, rFVIIa, 1 Woche p.p. moderate Blutung, Tranexamsäure 25mg/kg KG 3x/d für 1 Woche
Dede et al. 2007	hypochrome mikrozytäre Anämie, Hb von 8,9g/dl (5,5mmol/l)	k. A.	Eisensubstitution, BZ >20min, geplante Sectio, präoperativ 2 TK's über 2d	Sectio, Blutverlust ca. 800ml	Gesund	TK's über 5d, Oxytocin i.v.
Dede et al. 2007	mikrozytäre Anämie, Hb von	k. A.	Eisensubstitution, BZ >20min, geplante	Sectio, Blutverlust ca. 800ml	Gesund	TK's über 5d, Oxytocin i.v.

	9,2g/dl (5,7mmol/l)		Sectio, präoperativ 2 TK's über 2d			
Bayraktaroglu et al. 2008	Epistaxis, Gingivablutung, Menorrhagie, Ekchymose	Transfusionen	Gravida 1: Keine Komplikationen Gravida 2: Keine Komplikationen Gravida 3: Herzrasen, Müdigkeit und Nervosität, Anämie, Ferritin 6ng/ml, PT und PTT normal, BZ >20min, Durchflusszytometrie	Spontan Spontan k. A.	k. A. k. A. k. A.	k. A. Sek. PPH, Transfusionen peri- und postnatal Blutungen, 4 Blutkonserven, ausbleibende Laktation und Menstruation k. A.

			Diagnose GT, weitere Untersuchungen: Diagnose Sheehan- Syndrom			
Sugihara et al. 2008	k. A.	k. A.	Keine Komplikationen	Elektive Sectio, präoperativ prophylaktisch TK's	Gesund	9d p.p. sekundäre Blutung, TK's und rFVIIa

3.3 Kasabach-Merritt Syndrom

Definition

Das Kasabach-Merritt-Syndrom (KMS), auch Thrombopenie-Hämangiom-Syndrom genannt, wurde erstmals 1940 von den Pädiatern H. Kasabach und K. Merritt beschrieben und ist charakterisiert durch das Auftreten von benignen kavernen oder kapillären Hämangiomen, einer intravaskulären Verbrauchskoagulopathie und einer damit einhergehenden Thrombozytopenie (Maguiness und Guenther 2002; Tsukimori et al. 2007).

Prävalenz/Epidemiologie

Die genaue Prävalenz ist unbekannt. Das KMS zählt zu den seltenen Erkrankungen und tritt somit mit einer Häufigkeit von 1:2000 oder weniger auf. In ca. 80% der Fälle tritt das Syndrom im ersten Lebensjahr auf, nur 5% im 20. Lebensjahr oder später. Das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen liegt bei 1:1,6 (Lee und Kirk 1967; Maguiness und Guenther 2002).

Pathogenese

Aufgrund der Hämangiome, dessen Pathogenese unbekannt ist, kommt es zur Thrombosierung aufgrund einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) und einer damit verbundenen Verbrauchskoagulopathie. Dabei werden vermehrt Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten aktiviert, wodurch sekundär eine Thrombozytopenie auftritt. Durch die erhöhte Gerinnung kommt es auch zu einer erhöhten Fibrinolyse. PTT und Fibrin-Spalt-Produkte sind erhöht. Die Patienten stehen unter einem erhöhten Risiko sowohl eine Thrombose als auch eine Blutung zu bekommen. Insgesamt kommt es zum erheblichen Mangel von Fibrinogen, Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren II, IV, VIII (Karger 1969, S. 84; Maguiness und Guenther 2002).

Klinik

Der Beginn der Erkrankung liegt meist im Säuglingsalter, die Hälfte der Patienten zeigen sogar bereits als Neugeborene Hämangiome. Diese finden sich bevorzugt im Gastrointestinaltrakt, am Knochen, an der Leber oder an der Haut (Gesicht, Nacken, Brustwand, Abdomen, Genitale, Beine). In Folge der schweren lokalen und selbst fortführenden Verbrauchskoagulopathie und Thrombozytopenie kommt es häufig zu schweren sekundären Blutungen, die in ca. 17% der Fälle tödlich enden können. In Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen liegt die Mortalität zwischen 20-30% (Lee und Kirk 1967; Maguiness und Guenther 2002).

Die Entwicklung von Hämangiomen während der Schwangerschaft erhöht das Risiko des Auftretens einer Verbrauchskoagulopathie. Treten während der Schwangerschaft außerdem Thrombozytopenie und Hypofibrinogenämie auf, sind mit Komplikationen p. p. zu rechnen (Phillippe et al. 1980).

Neben der Verbrauchskoagulopathie besteht aufgrund der multiplen Gefäßläsionen eine zusätzliche Gefahr für das kardiovaskuläre System. Bei einer weiteren Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko des Wiederauftretens des KMS (Berkley et al. 2007).

Oft tritt das KMS in Begleitung mit anderen Erkrankungen auf, z. B. Hämangiosarkome (Kaposi-Sarkom), das Gorham-Syndrom und Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom (Maguiness und Guenther 2002).

Diagnostik

Die Diagnostik erfolgt mittels Blutparameter (Hb, Quick-Wert, PTT, PTZ, Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren, D-Dimere, Fibrinogen). Weiterführende bildgebende Verfahren wie Sonografie, CT, MRT und gegebenenfalls Angiografie können nach der Geburt zur genauen Lokalisation von Hämangiomen eingesetzt werden. Zusätzlich kann eine Tumorbiopsie veranlasst werden (Maguiness und Guenther 2002).

Pränataldiagnostik

Auch beim Kind können intrauterin Hämangiome sonografisch lokalisiert werden. Für

die genaue Ausdehnung ist jedoch ein MRT erforderlich. Im Ultraschall zeigt sich ein solides bis zystisches Muster umgeben von einer verdickten Wand. Dabei muss erwähnt werden, dass sich nicht aus jedem Hämangiom ein KMS entwickelt.

Fetales Blut kann durch eine Kordozentese gewonnen werden. Aufgrund des Blutungsrisikos sollte der Nutzen der Untersuchung jedoch genau geprüft werden. Bei fetaler/mütterlicher Thrombozytopenie sollten auch andere Ursachen (z. B. Infektion) ausgeschlossen werden (Tsukimori et al. 2007).

Differentialdiagnosen

Von Hämangiomen müssen andere vaskuläre Malformationen unterschieden werden, wie sie z. B. bei einer arteriovenösen Malformation entstehen können. In seltenen Fällen kann auch ein maligner Gefäßtumor Ursache sein.

Therapie

Patienten mit dem KMS werden mit Prednisolon als Dauertherapie (2-4mg/kg KG pro Tag) behandelt. Eine Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation für Glukokortikoide dar, jedoch sollte versucht werden, eine Dosisreduktion zu erreichen. Bei ca. einem Drittel der Patienten, bei denen dieses Medikament nicht zum gewünschten Erfolg führt, wird das Zytostatikum Vincristin angewendet, welches unter strenger Indikationsstellung auch bei schwangeren Patientinnen verabreicht werden kann.

Interferon α (3 000 000 Einheiten/kg KG pro Tag), welches zur Therapie von nicht schwangeren Patienten geeignet ist, unterliegt in der Schwangerschaft einer strengen Indikationsstellung.

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die lokale Kompression bei Blutungen dar. Auch Embolisationen werden durchgeführt, sollten in der Schwangerschaft jedoch nicht angewendet werden. Eine Bestrahlung des Hämangioms zur Reduzierung der Spannung und zur Verbesserung der Thrombozytopenie ist ebenfalls eine Therapieoption, sollte aufgrund von möglichen Fehlbildungen des Kindes in der Schwangerschaft jedoch nicht veranlasst werden.

Um die Thrombozytopenie und Verbrauchskoagulopathie zu verbessern, können der Patientin Bluttransfusionen gegeben werden. Sinnvoll dabei sind EK's, TK's und

FFP. Auch Heparin i. v. stellt eine mögliche Therapie dar. Als Antifibrinolytikum wird ϵ -Aminocapronsäure verwendet.

Wenn es die Größe und die anatomische Lokalisation des Hämangioms erlaubt, sollte der Tumor chirurgisch entfernt werden. Unter Gewährleistung der Gesundheit von Mutter und Kind ist dies auch während der Schwangerschaft möglich (Maguiness und Guenther 2002; Berkley et al. 2007).

Entbindungsmodus

Eine primäre Sectio caesarea ist nicht zwangsläufig indiziert, wurde jedoch in drei von vier Kasuistiken durchgeführt, um Komplikationen, wie z. B. Blutungen zu vermeiden.

Wochenbett

Nach der Geburt werden eine strenge Kontrolle der Blutwerte und regelmäßige körperliche Untersuchungen der Mutter empfohlen. Eine leichte Thrombozytopenie und Hypofibrinogenämie ante partum zeigen ein erhöhtes Risiko für Komplikationen p. p. an (Phillipe et al. 1980). Gehäuft kommt es zu Blutungen und zur Bildung von Hämatomen im Wundbereich (Neubert et al. 1995).

Fazit

Eine Schwangerschaft mit dem KMS ist möglich. Jedoch verlaufen die Schwangerschaften, vor allem die Geburt meist nicht ohne Blutungskomplikationen ab. Die Patientinnen, bei denen es zum Auftreten von Hämangiomen und einer Verbrauchskoagulopathie kommt, sollten in Krankenhäusern entbinden, die in der Lage sind Bluttransfusionen, v. a. EK's, TK's und FFP's, sofort bereitzustellen. Blutungen sind gut mit ϵ -Aminocapronsäure therapierbar. P. p. müssen eventuell entstandene Wunden und Blutungen regelmäßig kontrolliert werden. Auch nach der Entlassung ist eine regelmäßige Kontrolle der Blutwerte indiziert. Bei Bedarf sollte ein Hämatologe hinzugezogen werden (Phillipe et al. 1980).

Kasuistiken KMS

Quelle	Klinik präkonzeptionell	Therapie	Komplikationen und Veränderungen während der Schwangerschaft	Geburt	Kind	Post partum
Lee und Kirk 1967	Varikosis, postoperative Blutungen	Chirurgische Exzision, Transfusionen	24. SSW Venenruptur rechter Oberschenkel, multiple Varikosis, Hämangiom und Knochenveränderung rechtes Bein, Gips, 25. SSW Anämie, Transfusionen	37. SSW, Sectio aufgrund Hämangiom und Fehlstellung des Beckens, Blutverlust ca. 400ml	2470g	Prophylaktisch ϵ -Aminocaprinsäure für 7d
Phillippe et al. 1980	Angeborene kavitäre Hämangiome, intraoperative Blutungen	Chirurgische Exzision, Transfusionen	Große Hämangiome, asymmetrisches Becken	39. SSW, spontan, Blutverlust ca. 1200ml	3246g	vaginale Blutung, Methergin, Pitocin, FFP, 12 EK's, TK's, GF und Fibrinogen, 17d p. p. vaginale Blutung, Kürettage, FFP, 9 Blutkonserven, GF, Fibrinogen, Verbrauchskoagulopathie, 2. Kürettage mit FFP,

						Methergin, Pitocin, Low-dose-Heparin und ϵ -Aminocapronsäure für 8d
Neubert et al. 1995	Klippel-Trenaunay-Weber-Syndrom	Amputation rechter Unterschenkel	37. SSW multiple Hämangiome, Varikosis	39. SSW, Sectio	3730g	Blutung der Naht, Druckverband, 2x Exzision des Hämatoms, Cefotetan 2g i.v. alle 12h, DIC, EK's, TK's, FFP, Fibrinogen, GF, Heparin 1000U, ϵ -Aminocapronsäure
Berkley et al. 2007	Gorham-Syndrom	k. A.	33. SSW CT: Osteolyse Os coxae und LWS, multiple Hämangiome, Risiko einer Verbrauchskoagulopathie, Betamethason	33. SSW Sectio, Blutverlust ca. 1200ml	1992g, gesund	DIC, Lungenödem, Intubation, insgesamt 8 EK's, 26 TK's, 9 FFP, Fibrinogen und GF

4. Zusammenfassung

Seltene Erkrankungen stellen durch die geringere Patientenzahl eine Randgruppe aller Krankheiten dar. Aufgrund des geringen wirtschaftlichen Nutzens von der Pharmaindustrie vernachlässigt und wegen des fehlenden praktischen Umgangs von Mediziner*innen oft übersehen, ist es für die betroffenen Patienten ein umso stärkerer Leidensdruck, da die Defizite in der Diagnostik und Therapie zu Fehldiagnosen und -behandlungen führen.

Erkrankte Frauen, die Kinderwunsch haben oder bei denen eine Schwangerschaft vorliegt, überfordern oftmals Ärzte und Hebammen, da der fehlende tägliche Umgang mit der Krankheit zu Unsicherheit in der Behandlung und Betreuung führt. In dieser Situation fehlt die passende Literatur, in dem die seltene Erkrankung aus Sicht der Perinatalmedizin dargestellt wird. Diese Arbeit soll einen Teil dazu beitragen, perspektivisch ein Buch entstehen zu lassen, in dem genau dies thematisiert wird. Geordnet nach Organsystemen soll es dem Geburtshelfer als Nachschlagewerk dienen, welches in der Betreuung der Patientinnen vor, während und nach der Schwangerschaft angewendet werden kann.

Speziell in dieser Arbeit wurde der gegenwärtige Stand von seltenen hämatologischen Erkrankungen der Mutter in Hinblick auf Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett dargelegt. Ziel dabei war es, Empfehlungen und Handlungsleitsätze herauszufiltern, um zukünftig den Umgang mit erkrankten Patientinnen zu erleichtern.

Am Ende eines jeden Kapitels ist eine Zusammenfassung zu finden, in dem kurz die Erkrankung aus Sicht der Perinatalmedizin dargestellt wird. Das gibt dem Leser einen Überblick, was bei einer erkrankten Patientin zu beachten ist. Detaillierte Informationen zu Prävalenz, Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Pränataldiagnostik, Differentialdiagnosen, Therapie, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Wochenbett sind im Kapitel ebenfalls zu finden. Zu jeder Erkrankung gibt es zusätzlich einen tabellarischen Überblick über die in der Literatur vorkommenden Kasuistiken und deren Verläufe vor, während und nach der Schwangerschaft.

Aufgrund des begrenzten Umfangs dieser Arbeit war es mir nicht möglich auf alle seltenen hämatologischen Erkrankungen einzugehen. Primär war dies das Ziel dieser Arbeit, welches im Verlauf jedoch nicht realisiert werden konnte. Zu nennen sind dabei u. a. die Erkrankungen, die mit einem angeborenen Mangel an

Gerinnungsfaktoren einhergehen, A- und Hypofibrinogenämie sowie die MYH9-assoziierten Erkrankungen. Perspektivisch können diese Inhalte einer weiteren Promotion sein.

Präkonzeptionelle Beratung

Im Einzelfall kann die Frage der Vererbung einer hämatologischen Erkrankung an die Nachkommen Gegenstand der präkonzeptionellen Beratung von betroffenen Eltern sein. Hierbei sind die gesetzlichen Grundlagen, festgeschrieben im Gendiagnostikgesetz, zu beachten. Eine qualifizierte genetische Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik sollte empfohlen und veranlaßt werden. Im Ergebnis der genetischen Beratung kann dann gegebenenfalls entschieden werden, ob z.B. eine invasive pränatale Diagnostik (z.B: Chorionzottenbiopsie, Amniozentese oder Cordozentese) sinnvoll oder notwendig sind.

Individuell kann auch die Frage nach einem Schwangerschaftsabbruch wegen maternaler oder fetaler Risiken im Zusammenhang mit der mütterlichen Grunderkrankung stehen.

Gegenstand der präkonzeptionellen Beratung sollte auch der Hinweis auf die notwendige interdisziplinäre Betreuung (Frauenarzt, Hämatologe, ggf. auch Kinderarzt) während der Schwangerschaft sein. Die Anbindung der Schwangeren an ein Zentrum wird empfohlen und muß der Patientin auch erläutert werden. Gründe für die Mitbetreuung am Zentrum sind in der Regel die geringe Inzidenz der Erkrankung, fachliche Expertise und bessere logistische Möglichkeiten bei Komplikationen (Gendiagnostikgesetz vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S.259, 3672).

5. Thesen

1. Eine Erkrankung ist dann selten, wenn sie mit einer Häufigkeit von 1:2000 oder weniger auftritt. In Deutschland sind das 4 Millionen Menschen. Aufgrund des fehlenden Umgangs mit diesen Erkrankungen im Alltag gibt es oft Defizite in Hinblick auf Diagnostik und Behandlung der Patienten.
In dieser Arbeit speziell wurde auf seltene hämatologische Erkrankungen aus Sicht der Perinatalmedizin eingegangen. Untersucht wurden dabei Prävalenz, Epidemiologie, Pathogenese, Klinik, Diagnostik, Pränataldiagnostik, Differentialdiagnosen, Therapie, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Wochenbett von 13 Erkrankungen (die Gruppe der angeborenen Störung der Blutbildung mit Diamond-Blackfan Anämie, Fanconi Anämie, Shwachman-Diamond Syndrom, Kostmann Syndrom, Zyklische Neutropenie sowie das Thrombozytopenia-absent Radius Syndrom; die Gruppe der Thrombozytopathien mit den Isolierten Storage-Pool Defekten, Hermansky-Pudlak Syndrom, Chediak-Higashi Syndrom, Grey-Platelet Syndrom, Bernard-Soulier Syndrom und Glanzmann-Thrombasthenie; sowie das Kasabach-Merritt Syndrom).
2. Wichtig ist die Erkenntnis, dass bei den untersuchten seltenen hämatologischen Erkrankungen keine Kontraindikation für eine Schwangerschaft besteht. Entscheidend sind die Erkenntnis und die Aufklärung über Präkonzeption, Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Wochenbett.
3. Für die untersuchten Erkrankungen entsteht diesbezüglich eine umfangreiche systematische Aufzählung, welches gleichzeitig als Nachschlagewerk dienen kann.
4. Ein Fazit für die Praxis sollte sein, dass ausgewählte Perinatalzentren auch Informations- und Behandlungszentren für seltene Erkrankungen in der Schwangerschaft darstellen sollten. Dieses könnte perspektivisch mit dem Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Erkrankungen (NAMSE) besprochen werden.
5. Die Behandlung von Frauen mit seltenen hämatologischen Erkrankungen, die schwanger sind bzw. Kinderwunsch haben, sollte interdisziplinär (Gynäkologie, Hämatologie, Anästhesie, Pädiatrie, Humangenetik) erfolgen.

6. Eine Schwangerschaft kann die Symptomausprägung einer Erkrankung positiv beeinflussen, sodass es zu einer Besserung des Allgemeinzustandes kommt. Dies ist z. B. bei der Zyklischen Neutropenie der Fall.
7. Patientinnen mit einer erhöhten Blutungsneigung bei Thrombozytopathien können von der in einer Schwangerschaft physiologischen bestehenden Hyperkoagulabilität profitieren. Leider trifft dies nicht für alle Patientinnen zu.
8. Patientinnen, deren Erkrankung mit einer Anämie einhergeht, z. B. die Gruppe der Aplastischen Anämien, werden in der Schwangerschaft häufiger transfusionspflichtig.
9. Bei positiver Blutungsanamnese wird in der Regel keine Periduralanästhesie unter der Geburt durchgeführt. Dazu zählen das Thrombozyten-absent-Radius Syndrom, die Storage-Pool Defekte, das Bernard-Soulier Syndrom, die Glanzmann-Thrombasthenie und das Kasabach-Merritt Syndrom.
10. Bei Erkrankungen, die mit körperlichen Anomalien einhergehen können (Diamond-Blackfan Anämie, Fanconi Anämie, Thrombozytopenia-absent-Radius Syndrom), muss bei der präpartalen Vorstellung in der Anästhesie geklärt werden, welche Narkoseverfahren im Notfall möglich sind. Z. B. können Veränderungen an den Extremitäten das Legen von Zugängen erschweren oder eine bestehende Mikrognathie die Intubation behindern.
11. Der Entbindungsmodus bei Frauen mit einer seltenen hämatologischen Erkrankung sollte nach allgemeinen geburtshilflichen Kriterien gewählt werden. Die Erkrankungen an sich stellen keine Kontraindikation für eine Spontangeburt dar. Körperlichen Anomalien (Fehlbildung der Wirbelsäule, Hüftgelenkdysplasie, kardiale Fehlbildungen), wie sie bei der Diamond-Blackfan Anämie, der Fanconi Anämie und dem Thrombozytopenia-absent-Radius Syndrom vorkommen können, stellen eine Indikation für eine primäre Schnittentbindung dar.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Abe T., Azuma H., Watanabe A., Shigekiyo T., Endou S., Pou R., Fukui R., Maeda K., Aono T., Matsumoto T.: A patient with cyclic neutropenia complicated by severe persistent neutropenia successfully delivered a healthy baby. *Intern Med.* 2000; 39(8): 663-6
- (2) Abkowitz J.L., Schaison G., Boulad F., Brown D.L., Buchanan G.R., Johnson C.A., Murray J.C., Sabo K.M.: Response of Diamond-Blackfan anaemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood.* 2002; 100(8): 2687-90
- (3) Agarwal N., Willmott F.J., Bowles L., Pasi K.J., Beski S.: Case report of Grey Platelet Syndrome in pregnancy. *Haemophilia.* 2011; 17(5): 825-6
- (4) Aird I.A., Biljan M.M., Stevenson P., Kingsland C.R.: Successful pregnancy following oocyte donation in a patient with Diamond-Blackfan syndrome and premature ovarian failure. *Hum Reprod.* 1996; 11(5): 1123-5
- (5) Alter B.P.: Fanconi's Anemia: Current Concepts. *Am J Pediatr Hematol/Oncol.* 1992; 14(2): 170-6
- (6) Alter B.P.: Aplastic anemia, pediatric aspects. *Oncologist.* 1996; 1(6): 361-6
- (7) Alter B.P., Frizzera C.L., Halperin D.S., Freedman M.H., Chitkara U., Alvarez E., Lynch L., Adler-Brecher B., Auerbach A.D.: Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol.* 1991; 77(3): 410-8
- (8) Alter B.P., Kumar M., Lockhart L.L., Sprinz P.G., Rowe T.F.: Pregnancy in bone marrow failure syndromes: Diamond-Blackfan anaemia and Shwachman-Diamond syndrome. *Br J Haematol.* 1999; 107: 49-54

- (9) Alter B.P., Kupfer G.: Fanconi Anemia. In: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., Adam M.P. GeneReviews™ [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2002 Feb 14 [updated 2011 Nov 03]
- (10) Anwer A., Hanley J., Kumarendran K.: Proposed management of pregnancy and labour in an inherited platelet disorder, Glanzmann's thrombasthenia. *J Obstet Gynaecol.* 2007; 27(4): 421-3
- (11) Arning M., Scharf R.E., Kuntz B.M.E., Umbach G., von Matthiessen H.: Schwere aplastische Anämie und Schwangerschaft. *Dtsch.med.Wschr.* 1989; 114(17): 669-72
- (12) Auerbach A.D., Sagi M., Adler B.: Fanconi anemia: prenatal diagnosis in 30 fetuses at risk. *Pediatrics.* 1985; 76(5): 794-800
- (13) Avila M.A., Jacyntho C., Santos M.L., Murta C., Hoirich S., Chalon I., Resende O.: Bernard-Soulier syndrome and pregnancy: a case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1992; 21(1): 73-74
- (14) Balaban E.P., Buchanan G.R., Graham M., Frenkel E.P.: Diamond-Blackfan syndrome in adult patients. *Am J Med.* 1985; 78(3): 533-8
- (15) Barling B.: Chronic cyclical granulopenia. *Proc R Soc Med.* 1948; 41(10): 653
- (16) Bayraktaroglu T., Colak N., Nalcaci M., Yenerel MN.: Sheehan's syndrome associated with Glanzmann's Thrombasthenia: case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008; 116(9): 549-53
- (17) Beesley R.D., Robinson R.D., Stewart T.L.: Two successful vaginal births after cesarean section in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome who was treated with 1-deamino-8-arginine-vasopression during labor. *Mil Med.* 2008; 173(10): 1048-9

- (18) Bell J.A., Savidge G.F.: Glanzmann's thrombasthenia proposed optimal management during surgery and delivery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003; 9(2): 167-70
- (19) Bellucci S., Caen J.: Molecular basis of Glanzmann's Thrombasthenia and current strategies in treatment. *Blood Rev.* 2002; 16(3): 193-202
- (20) Berkley E.M.F., Gill G.J., Moore L.E., Rayburn W.F.: Consumptive coagulopathy associated with Gorham syndrome and subsequent Kasabach-Merritt syndrome during pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 2007; 52(12): 1103-6
- (21) Bikas D., Ahner R., Husslein P.: Physiologie des mütterlichen Organismus – Kardiovaskuläre Veränderungen. In: *Die Geburtshilfe.* Hg: Schneider H., Husslein P., Schneider K.T.M., Springer Verlag, Heidelberg 2003, 2. Auflage, Kapitel 12, S. 174-75
- (22) Bot-Robin V., Vaast P., Deruelle P.: Exacerbation of thrombocytopenia in a pregnant woman with thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 114(1): 77-8
- (23) Boval B.B.S., Boyer-Neumann C., D'Oiron R., Ciraru-Vigneron N., Audibert F., Wautier J.L.: Glanzmann thrombasthenia and pregnancy: clinical observations and management of four affected women. *Thrombosis and Haemostasis (supplement).* 2001; 1154 (abstract)
- (24) Caen J.P., Castaldi P.A., Leclerc J.C., Inceman S., Larrieu M.J., Probst M., Jean Bernard: Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count: I. Glanzmann's thrombasthenia (report of fifteen patients). *Am J Med.* 1966; 41(1): 4-26
- (25) Capuzzo E., Polatti F., Zara C.: Glanzmann's thrombasthenia and puerperium. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 57(3): 313-4

- (26) Clements A., Jindal S., Morris C., Srivastava G., Ikomi A., Mulholland J.: Expanding perfusion across disciplines: the use of thrombelastography technology to reduce risk in an obstetrics patient with Gray Platelet Syndrome - a case study. *Perfusion*. 2011; 26(3): 181-4
- (27) Cloes R.: Seltene Erkrankung: Hilfe steuern und strukturieren. *Dtsch Arztebl*. 2010; 107 (46): A-2272/B-1965/C-1929
- (28) Conventry W.D.: Cyclic neutropenia; a report of a case treated by splenectomy. *J Am Med Assoc*. 1953; 153(1): 28-31
- (29) Cubuk M., Arslan G., Ceken K., Özkaynak C., Lüleci E.: Shwachman-Diamond syndrome. A case report. *Acta Radiologica*. 2000; 41(6): 627-8
- (30) Dale D.C., Cottle T.E., Fier C.J., Bolyard A.A., Bonilla M.A., Boxer L.A., Cham B., Freedmann M.H., Kannourakis G., Kinsey S.E., Davis R., Scarlata D., Schwinzer B., Zeidler C., Welte K.: Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the severe chronic neutropenia international registry. *Am J Hematol*. 2003; 72(2): 82-93
- (31) Dalle J.H., Huot C., Duval M., Rousseau P., Francoeur D., Champagne J., Vachon M.F., Champagne M.A.: Successful pregnancies after bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(12): 1099-100
- (32) Dede M., Ural A.U., Yenen M., Mesten Z., Baser I.: Glanzmann's thrombasthenia in two pregnant females. *Am J Hematol*. 2007; 82(4): 330-1
- (33) Dolberg O.J., Ellis M.: Successful pregnancy and delivery in a woman with gray platelet syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2011; 13(2): 117-8
- (34) Duane G.W.: Periodic neutropenia. *AMA Arch Intern Med*. 1958; 102(3): 462-7
- (35) Edozien L.C., Jip J., Mayers F.N.: Platelet storage pool deficiency in pregnancy. *Br J Clin Pract*. 1995; 49(4): 220

- (36) Erdos, M. Marodi L.: Clinical manifestations and molecular genetics. *Orv Hetil.* 2007; 148(11): 513-9
- (37) Escalante R.M., de la Maya M.D., Diaz-Aguado A.H., Estefano E.M., Aza C.G.: Diamond-Blackfan syndrome: pregnancy and heredity. *Sangre.* 1997; 42(3): 223-5
- (38) Faivre L., Meerpohl J., Da Costa L., Marie I., Nouvel C., Gnekow A., Bender-Götze C., Bauters F., Coiffier B., Peaud P.Y., Rispal P., Berrebi A., Berger C., Flesch M., Sagot P., Varet B., Niemeyer C., Tchernia G., Leblanc T.: High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the french and german registries. *Haematologica.* 2006; 91(4): 530-3
- (39) Fujimori K., Ohto H., Honda S., Sato A.: Antepartum diagnosis of fetal intracranial hemorrhage due to maternal Bernard-Soulier syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(5 Pt 2): 817-9
- (40) Geipel K., Loehr G.W.: Thrombocytopathies and the menarche; on the differential diagnosis of juvenile hemorrhage. *Med Welt.* 1963; 52: 2678-85
- (41) George J.N., Caen J.P., Nurden A.T.: Glanzmann's thrombasthenia: the spectrum of clinical disease. *Blood.* 1990; 75(7): 1383-95
- (42) Greinacher A., Pötzsch B., Kiefel V., White J.G., Müller-Berghaus G., Mueller-Eckhardt C.: Evidence that DDAVP transiently improves hemostasis in Bernard-Soulier syndrome independent of von Willebrand-factor. *Ann Hematol.* 1993; 67(3): 149-150
- (43) Haddadin A.S., Ayoub C.M., Sevarino F.B., Rinder C.S.: Evaluation of hemostasis by the Clot Signature Analyzer: a potentially valuable device for the anesthesiologist. *J Clin Monit Comput.* 1999; 15(2): 125-9

- (44) Hall J.G., Levin J., Kuhn J.P., Ottenheimer E.J., van Berkum K.A., McKusick V.A.: Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore)*. 1969; 48(6): 411-39
- (45) Hamilton P.J., Dawson A.A., Galloway W.H.: Congenital erythroid hypoplastic anaemia in mother and daughter. *Arch Dis Child*. 1974; 49(1): 71-3
- (46) Harris-Glocker M., Thornburg L.L., Pressman E.K.: Hermansky-Pudlak Syndrome in a Pregnant Patient. A Case Report. *J Reprod Med*. 2013; 58(5): 267-70
- (47) Heilmann L., Rath W.: Gerinnungsstörungen und thromboembolische Erkrankungen. In: *Erkrankungen in der Schwangerschaft*. Hg: Rath W., Friese K., Thieme Verlag, Stuttgart 2005, Kapitel 17, Seite 247-9
- (48) Heslop H.E., Hickton C.M., Laird E., Tait J.D., Doig J.R., Beard E.J.: Twin pregnancy and parturition in a patient with the Bernard Soulier syndrome. *Scand J Haematol*. 1986; 37(1): 71-3
- (49) Heyes H., Scheck R., Rasche H.: Obstetrical problems in patients with Glanzmann's thrombasthenia. A casuistic presentation (author's transl). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 1979; 39(1): 68-74
- (50) Huch R., Breyman C.: Physiologie der Blutbildung bei Schwangeren. In: *Anämie in Schwangerschaft und Wochenbett*. Hg: Huch R., Bryman C., UNI-MED Verlag AG, Bremen 2005, Kapitel 3, S. 32-7
- (51) Huq F.Y., Kadir R.A.: Management of pregnancy, labour and delivery in women with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*. 2011; 17(1): 20-30
- (52) Hurford M.T., Sebastiano C.: Hermansky-pudlak syndrome: report of a case and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008; 1(6): 550-4
- (53) Introne W.J., Westbroek W., Golas G.A., Adams D., (Updated 2009 Aug 11). Chediak-Higashi Syndrome. In: *GeneReviews at GeneTests: Medical*

- Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle. 1997-2010. Available at <http://www.genetests.org>. Accessed [27.08.2010]
- (54) Ito K., Yoshida H., Hatoyama H., Matsumoto H., Ban C., Mori T., Sugiyama T., Ishibashi T., Okuma M., Uchino H., Maruya E., Oki A., Saji H., Hosoi T., Tanoue K., Tomiyama Y., Kurata Y.: Antibody removal therapy used successfully at delivery of a pregnant patient with Glanzmann's thrombasthenia and multiple anti-platelet antibodies. *Vox Sang.* 1991; 61(1): 40-6
- (55) Jallu V., Pico M., Chevaleyre J., Vézon G., Kunicki T.J., Nurden A.T.: Characterization of an antibody to the integrin beta 3 subunit (GP IIIa) from a patient with neonatal thrombocytopenia and an inherited deficiency of GP IIb-IIIa complexes in platelets (Glanzmann's thrombasthenia). *Hum Antibodies Hybridomas.* 1992; 3(2): 93-106
- (56) Jewell M., Magann E.F., Barr A., Baker R.: Management of platelet storage pool deficiency during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003; 43(2): 171-2
- (57) Kadir R., Chi C., Bolton-Maggs P.: Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia.* 2009; 15(5): 990-1005
- (58) Kahraman M.M., Prieur D.J.: Chediak-Higashi syndrome: prenatal diagnosis by fetal blood examination in the feline model of the disease. *Am J Med Genet.* 1989; 32(3): 325-9
- (59) Kale A., Bayhan G., Yalinkaya A., Yayla M.: The use of recombinant factor VIIa in a primigravida with Glanzmann's thrombasthenia during delivery. *J Perinat Med.* 2004; 32(5): 456-8

- (60) Kashyap R., Kriplani A., Saxena R., Takkar D., Choudhry V.P.: Pregnancy in a patient of Glanzmann's thrombasthenia with antiplatelet antibodies. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997; 23(3): 247-50
- (61) Kathuria R., Poddar U., Yachha S.K.: Shwachman-Diamond Syndrome: are we missing many? *Indian Pediatr.* 2012; 49(9): 748-9
- (62) Katz V.L., Egley C.C., Bowes W.A.: Cyclic neutropenia and pregnancy. *South Med J.* 1988; 81(4): 527-8
- (63) Kaufmann S.J., Sharif K., Sharma V., McVerry B.A.: Term delivery in a woman with severe congenital neutropenia, treated with growth colony stimulating factor. *Hum Reprod.* 1998; 13(2): 498-9
- (64) Khalil A., Seoud M., Tannous R., Usta I., Shamseddine A.: Bernard-Soulier syndrome in pregnancy: case report and review of the literature. *Clin Lab Haematol.* 1998; 20(2): 125-8
- (65) Keller F., Griesshammer M., Häussler U., Paulus W., Schwarz A.: Pregnancy and renal failure: the case for application of dosage guidelines. *Drugs.* 2001; 61(13): 1901-20
- (66) Kerviler E., Guermazi A., Zagdanski A.M., Gluckman E., Frija J.: The clinical and radiological features of Fanconi anaemia. *Clin Radiol.* 2000; 55(5): 340-5
- (67) Kiefel V., Meyer E., Greinacher A., Kroll H., Mueller-Eckhardt C.: Neonatal isoimmune thrombocytopenia by anti-GP IIb/IIIa. *Beitr Infusionsther.* 1992; 30: 450-3
- (68) Kimura T., Takakura K., Nakagawa T., Yamamoto Y., Kita N., Noda Y.: Spontaneous remission of cyclic neutropenia during pregnancy: a case report. *J Reprod Med.* 2001; 46(2): 141-3
- (69) Kopeć I., Maślanko K., Litmanowicz M., Stefańska E., Mikos A., Warzocha K.: Bernard-Soulier syndrome during pregnancy: a case report. *Ginekol Pol.* 2005; 76(10): 824-7

- (70) Kriplani A., Singh B.M., Sowbernika R., Choudhry V.P.: Successful pregnancy outcome in Bernard-Soulier syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2005; 31(1): 52-6
- (71) Laskey A.L., Tobias J.D.: Anesthetic implications of the grey platelet syndrome. *Can J Anaesth.* 2000; 47(12): 1224-9
- (72) Lee J.H., Kirk R.F.: Pregnancy associated with giant hemangiomata, thrombocytopenia, and fibrinogenopenia (Kasabach-Merritt syndrome). Report of a case. *Obstet Gynecol.* 1967; 29(1): 24-9
- (73) Leibowitz G., Salameh M., Gomori M.J., Reubinoff C.A., Rösler A., Gross D.J.: Thrombasthenia--a rare cause of Sheehan's syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995; 74(6): 482-4
- (74) Léticée N., Kaplan C., Lémery D.: Pregnancy in mother with Glanzmann's thrombasthenia and isoantibody against GPIIb-IIIa: Is there a foetal risk? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 121(2): 139-42
- (75) Lynch J.C., McCaul C.L.: Management of a parturient with thrombocytopenia-absent-radius syndrome undergoing urgent caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 2008; 17(1): 74-7
- (76) Maguiness S., Guenther L.: Kasabach-merritt syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6(4): 335-9
- (77) Malhotra N., Chanana C., Deka D.: Pregnancy in a patient of Glanzmann's thrombasthenia. *Indian J Med Sci.* 2006; 60(3): 111-3
- (78) Michalas S., Malamitsi-Puchner A., Tsevrenis H.: Pregnancy and delivery in Bernard-Soulier syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984; 63(2): 185-6

- (79) Miller R.K., Hendrickx A.G., Mills J.L., Hummler H., Wiegand U.W.: Periconceptional vitamin A use: how much is teratogenic? *Reprod Toxicol.* 1998; 12(1): 75-88
- (80) Miniero R., Dalponte S., Linari A., Saracco P., Testa A., Musiani M.: Severe Shwachman-Diamond syndrome and invasive parvovirus B19 infection. *Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 13(6): 555-61
- (81) Monrigal C., Beurrier P., Mercier F.J., Boyer-Neumann C., Gillard P.: Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy: a case and review of the literature. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003; 22(9): 826-30
- (82) Monte S., Lyons G.: Peripartum management of a patient with Glanzmann's thrombasthenia using Thrombelastograph. *Br J Anaesth.* 2002; 88(5): 734-8
- (83) Neubert A.G., Golden M.A., Rose N.C.: Kasabach-Merritt-coagulopathy complicating Klippel-Trenaunay-Weber-syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(5): 831-3
- (84) Nurden A.T., Caen J.P.: An abnormal platelet glycoprotein pattern in three cases of Glanzmann's thrombasthenia. *Br J Haematol.* 1974; 28(2): 253-60
- (85) Nurden A.T., Rosa J.P., Fournier D., Legrand C., Didry D., Parquet A., Pidard D.: A variant of Glanzmann's thrombasthenia with abnormal glycoprotein IIb-IIIa complexes in the platelet membrane. *J Clin Invest.* 1987; 79(3): 962-9
- (86) Osmanagaoglu M., Osmanagaoglu S., Bozkaya H.: Bernard-Soulier syndrome in pregnancy: a case report. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2005; 4(2)
- (87) Pajor A., Szakacs Z.: Pregnancy in cyclic neutropenia. *Gynecol Obstet Invest.* 1991; 32(3): 189-90
- (88) Palmer S.E., Stephens K., Dale D.C.: Genetics, phenotype, and natural history of autosomal dominant cyclic hematopoiesis. *Am J Med Genet.* 1996; 66(4):

413-22

- (89) Panagiotopoulos A., Goeschen K., Schneider J.: Hematologic diseases in pregnancy; a danger to mother and child or a calculable risk? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987; 47(11): 781-5
- (90) Payne P.R.: Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy. *Proc R Soc Med.* 1970; 63(1): 56-7
- (91) Paziana K., Del Monaco M., Cardonick E., Moritz M., Keller M., Smith B., Coscia L., Armenti V.: Ciclosporin use during pregnancy. *Drug Saf.* 2013; 36(5):279-94
- (92) Peaceman A.M., Katz A.R., Laville M.: Bernard-Soulier syndrome complicating pregnancy: a case report. *Obstet Gynecol.* 1989; 73(3 Pt 2): 457-9
- (93) Peitsidis P., Datta T., Pafilis I., Otomewo O., Tuddenham E.G., Kadir R.A.: Bernard Soulier syndrome in pregnancy: a systematic review. *Haemophilia.* 2010 Jan 12. Epub.
- (94) Peng T.C., Kickler T.S., Bell W.R., Haller E.: Obstetric complications in a patient with Bernard-Soulier syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165(2): 425-6
- (95) Phillippe M., Acker D., Frigoletto F.D.: Pregnancy complicated by the Kasabach-Merritt syndrome. *Obstet Gynecol.* 1980; 56(2): 256-8
- (96) Pico M.R.A., Martin C., Zuazu J., Monasterio J.: Glanzmann's thrombasthenia in pregnancy clinical features and platelet serology. *Thromb Haemost.* 1987; 58: 475
- (97) Poddar R.K., Coley S., Pavord S.: Hermansky-Pudlak syndrome in a pregnant patient. *Br J Anaesth.* 2004; 93(5): 740-2
- (98) Polcz T.E., Stiller R.J., Whetham J.C.: Pregnancy in patients with cyclic neutropenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169(2Pt1): 393-4

- (99) Pomili G., Servidio F., Vezza R., Ricotta S., Gresele P., Gilardi G.: Pregnancy and labor in a primigravida with Glanzmann's thrombasthenia. *Minerva Ginecol.* 1994; 46(3): 129-32
- (100) Poon M.C., d'Oiron R., Hann I., Négrier C., de Lumley L., Thomas A., Karafoulidou A., Demers C., Street A., Huth-Kühne A., Petrini P., Fressinaud E., Morfini M., Tengborn L., Marquès-Verdier A., Musso R., Devecioglu O., Houston D.S., Lethagen S., Van Geet C., von Depka M., Berger C., Beurrier P., Britton H.A., Gerrits W., Guthner C., Kuhle S., Lorenzo J.J., Makris P.E., Nohe N., Paugy P., Pautard B., Torchet M.F., Trillot N., Vicariot M., Wilde J., Winter M., Chambost H., Ingerslev J., Peters M., Strauss G.: Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in patients with Glanzmann thrombasthenia. *Semin Hematol.* 2001; 38(4): 21-5
- (101) Prabu P., Parapia L.A.: Bernard-Soulier syndrome in pregnancy. *Clin Lab Haematol.* 2006; 28(3): 198-201
- (102) Price F.V., Legro R.S., Watt-Morse M., Kaplan S.S.: Chediak-Higashi syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992; 79(5): 804-6
- (103) Rahimi G., Rellecke S., Mallmann P., Nawroth F.: Course of pregnancy and birth in a patient with Bernard-Soulier syndrome--a case report. *J Perinat Med.* 2005; 33(3): 264-6
- (104) Rahman S.S., Myers J.E., Gillham J.C., Fitzmaurice R., Johnston T.A.: Post partum haemorrhage secondary to uterine atony, complicated by platelet storage pool disease and partial placenta diffusa: a case report. *Cases J.* 2008; 1(1): 393
- (105) Reinhardt: Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. Springer 2007, 8. Auflage

- (106) Reiss R.E., Copel J.A., Roberts N.S., Hobbins J.C.: Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy: two case studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153(5): 564-5
- (107) Rezende, Cézar Alencar de Lima; Morttimer, Ana Lúcia de Castro F; Aguiar, Regina Amélia Lopes P; Melo, Vitor Hugo de; Martins, Madalena Maria Ferreira; Ribeiro, Eduardo Barçante; Abrão, Lúcia Jamille; Silva, Darci Ribeiro da.: Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy: a case report.: *J Bras Ginecol.* 1998; 108(10): 375-8
- (108) Riedel H., Barthels M., Lingelbach E., Weitzel H.: Twin pregnancy in a patient with Glanzmann disease (congenital thrombasthenia) (author's transl). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1978; 38(4): 285-8
- (109) Rijhsinghani A., Wiechert R.J.: Diamond-Blackfan anaemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994; 83(5): 827-9
- (110) Rogers B.B., Bloom S.L., Buchanan G.R.: Autosomal dominantly inherited Diamond-Blackfan anaemia resulting in nonimmune hydrops. *Obstet Gynecol.* 1997; 89(5): 805-7
- (111) Rommens J.M., Durie P.R.: Shwachman-Diamond Syndrome. In: *GeneReviews™* [Internet]. Hg: Pagon R.A., Bird T.D., Dolan C.R., Stephens K., Adam M.P., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2008 Jul 17.
- (112) Rosendorff J., Bernstein R., Macdougall L., Jenkins T.: Fanconi Anemia: Another disease of unusually high prevalence in the Africans population of South Africa. *Am J Med Genet.* 1987; 27(4): 793-7
- (113) Ruggiero A., Zampino G., Mastroiacovo P., Riccardi R.: Diamond-Blackfan aneamia and midline defects. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000; 22(5): 479-80

- (114) Saade G., Homsy R., Seoud M.: Bernard-Soulier syndrome in pregnancy; a report of four pregnancies in one patient, and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 40(2): 149-52
- (115) Seaward P.G.R., Setzen R., Guidozi F.: Fanconi's anaemia in pregnancy: a case report. *S Afr Med J.* 1990; 78(11): 691-2
- (116) Seligsohn U., Mibashan R.S., Rodeck C.H., Nicolaides K.H., Millar D.S., Coller B.S.: Prenatal diagnosis of Glanzmann's thrombasthenia. *Lancet.* 1985; 326 (8469): 1419
- (117) Sherer D.M., Lerner R.: Glanzmann's thrombasthenia in pregnancy: a case and review of the literature. *Am J Perinatol.* 1999; 16(6): 297-301
- (118) Siddiq S., Clark A., Mumford A.: A systematic review of the management and outcomes of pregnancy in Glanzmann thrombasthenia. *Haemophilia.* 2011; 17(5): 858-69
- (119) Soulier J.: Fanconi Anemia. *Hematology.* 2011; 2011: 492-7
- (120) Spencer J., Rosengren S.: Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2009; 26(9): 617-9
- (121) Srivastava A., Usher S., Nelson E.J., Jayandharan G., Shaji R.V., Chandy M., Seligsohn U., Peretz H.: Prenatal diagnosis of Glanzmann thrombasthenia. *Natl Med J India.* 2003; 16 (4): 207-8
- (122) Stamm H.: Blutgerinnungsstörungen in der Gestation. Verlag S. Karger AG, Basel-New York 1969
- (123) Sugihara S., Katsutani S., Hyodo H., Hyodo M., Kudo Y., Fujii T., Kimura A.: Postpartum hemorrhage successfully treated with recombinant factor VIIa in Glanzmann thromboasthenia. *Rinsho Ketsueki.* 2008; 49(1): 46-50

- (124) Sundqvist S.B., Nilsson I.M., Svanberg L., Cronberg S.: Pregnancy and parturition in a patient with severe Glanzmann's thrombasthenia. *Scand J Haematol.* 1981; 27(3): 159-64
- (125) Tischkowitz M., Easton D.F., Ball J., Hodgson S.V., Mathew C.G.: Cancer incidence in relatives of British Fanconi anaemia patients. *BMC Cancer.* 2008; 8: 257
- (126) Turner R.J., Spencer R.A., Miyazawa K.: Successful cesarean section in a gravida with the thrombocytopenia with absent radius syndrome. A case report. *J Reprod Med.* 1986; 31(4): 260-2
- (127) Uotila J., Tammela O., Mäkiperna A.: Fetomaternal platelet immunization associated with maternal Bernard-Soulier syndrome. *Am J Perinatol.* 2008; 25(4): 219-23
- (128) Valera M.C., Parant O., Vayssiere C., Arnal J.F., Payrastre B.: Physiologic and pathologic changes of platelets in pregnancy. *Platelets.* 2010; 21(8): 587-95
- (129) Vinazzer H., Bergmann H., Wolf F.: Pregnancy and delivery in familial Glanzmann-Naegeli disease. *Blut.* 1974 Oct; 29(4): 233-40
- (130) Vivier M., Treisser A., Naett M., Diemunsch P., Schmitt J.P., Waller C., Tongio M.M., Hemmendinger S., Lutz P.: Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy. Contribution of plasma exchange before scheduled cesarean section. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1989; 18(4): 507-13
- (131) Vlachos A., Ball S., Dahl N., Alter B.P., Sheth S., Ramenghi U., Meerpohl J., Karlsson S., Liu J.M., Leblanc T., Paley C., Kang E.M., Leder E.J., Atsidaftos E., Shimamura A., Bessler M., Glader B., Lipton J.M.: Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.* 2008; 142(6): 859-76

- (132) Voss R., Kohn G., Shaham M., Benzur Z., Arnon J., Ornoy A., Yaffe H., Golbus M., Auerbach A.D.: Prenatal diagnosis of Fanconi anemia. *Clin Genet.* 1981; 20(3): 185-90
- (133) Walters J.P., Hall J.S.: Glanzmann's thrombasthenia and pregnancy. *West Indian Med J.* 1990; 39(4): 256-8
- (134) Wax J.R., Crabtree C., Blackstone J., Pinette M.G., Cartin A.: Maternal thrombocytopenia-absent radius syndrome complicated by severe pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22(2): 175-7
- (135) Wax J.R., Rosengren S., Spector E., Gainey A.J., Ingardia C.J.: DNA diagnosis and management of Hermansky-Pudlak syndrome in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2001; 18(3): 159-61
- (136) Whitcomb B.W., Schisterman E.F., Luo X., Chegini N.: Maternal serum granulocyte colony-stimulating factor and spontaneous preterm birth. *J Womens Health.* 2009; 18(1): 73-8
- (137) Wolf J., Jacobi C., Breer H., Grau A.: Das Chediak-Higashi Syndrom. *Nervenarzt.* 2006; 77(2): 148, 150-152, 155-7
- (138) Yoshida Y., Ueda K., Tomimatsu T., Nakamura Y.: A case of pregnancy associated with cyclic neutropenia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995; 74(10): 836-8
- (139) Zafar S., Sultana S., Iqbal W., Bhatti F.A., Khanam Akhtar K.A., Muhammed A., Nadeem S.S., Akbar M.N.: Pregnancy outcome in Bernard-Soulier syndrome complicated by pre-eclampsia. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2007; 8(3): 324-6
- (140) Zatik J., Póka R., Borsos A., Pfliegler G.: Variable response of Hermansky-Pudlak syndrome to prophylactic administration of 1-desamino 8D-arginine

in subsequent pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002; 104(2): 165-6

- (141) Zeidler C., Welte K.: Angeborene Störungen der Blutbildung. Bundesgesundheitsbildung-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2007; 50: 1564-8

7. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Seltene hämatologische Erkrankungen aus Sicht der Perinatalmedizin“ selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Rostock, den 03.01.2014

Anne Bogumil