

Leukämien im Kindesalter – Allgemeines

Paul Imbach

- 2.1 Definition – 6**
- 2.2 Häufigkeit und Vorkommen – 6**
- 2.3 Ätiologie und prädisponierende Faktoren – 6**
 - 2.3.1 Genetik – 6
 - 2.3.2 Ionisierende Strahlen – 7
 - 2.3.3 Chemische Substanzen und Medikamente – 7
 - 2.3.4 Virale Infektionen – 8
 - 2.3.5 Immunabwehr – 8
 - 2.3.6 Sozioökonomische Verhältnisse – 8
- 2.4 Pathogenese – 8**
- 2.5 Neue Entwicklung: Bestimmung der Restleukämie – 9**

2.1 Definition

- Unkontrollierte Proliferation unreifer und abnormer Leukozyten in verschiedenen Differenzierungsstufen, welche ohne Therapie innerhalb von 1–6 Monaten mit dem Tod des Kindes endet
- Beginn der Krankheit im Knochenmark, wo normale Zellen durch unreife, undifferenzierte Zellen verdrängt werden
- Morphologische, immunologische, zytogenetische, biochemische und molekulargenetische Faktoren charakterisieren die unterschiedliche Untergruppen mit unterschiedlichem therapeutischem Ansprechen

Gebräuchliche Abkürzungen

- ALL: akute lymphatische Leukämie (► Kap. 3)
- AML: akute myeloische Leukämie (► Kap. 4)
- CML: chronische myeloische Leukämie (► Kap. 6)

2.2 Häufigkeit und Vorkommen

- 33 % aller Neoplasien des Kindesalters sind Leukämien
- 45 Neuerkrankungen pro Jahr pro 1 Mio. Kinder
- Altersgipfel: 2–5 Jahre
- In allen Altersgruppen während der Kindheit vorkommend, davon
 - 75 % akute lymphatische Leukämien (ALL)
 - 20 % akute myeloische Leukämien (AML)
 - 5 % undifferenzierte akute und chronische myeloische Leukämien (CML)

2.3 Ätiologie und prädisponierende Faktoren

Die Ätiologie der Leukämie beim Menschen ist weitgehend unbekannt. Prädisponierende Faktoren werden im Folgenden erläutert (gilt auch für andere onkologische Erkrankungen).

2.3.1 Genetik

- Geschwistererkrankung 2- bis 4-mal häufiger als erwartet (1:720–1000)
- Risiko eines eineiigen Zwillings, auch an Leukämie zu erkranken: 20 % oder höher, zeitlich innerhalb Monaten nach der Erkrankung des zweiten Zwillings

2.3 · Ätiologie und prädisponierende Faktoren

- Erhöhte Inzidenz bei kongenitalen Erkrankungen:
 - Trisomie 21 (14-mal häufiger)
 - Monosomie 7
 - Neurofibromatose Typ 1 (Morbus Recklinghausen)
 - Fanconi-Anämie (erhöhte Chromosomenfragilität)
 - Bloom-Syndrom
 - Kostmann-Syndrom
 - Shwachman-Diamond-Syndrom (exokrine Pankreasinsuffizienz und Knochenmarkdysfunktion)
 - Poland-Syndrom (Fehlen des M. pectoralis major und andere ipsilaterale Defekte)
 - kongenitale Agammaglobulinämie (Typ Bruton)
 - Ataxia teleangiectatica (erhöhte Chromosomenfragilität)
 - Wiskott-Aldrich-Syndrom
 - Andere Knochenmarkstörungen mit angeborener Translokation
 - Syndrome und angeborene Mutationen von CEBP-Alpha

2.3.2 Ionisierende Strahlen

- Bei **Atombombenkatastrophen** (Hiroshima, Nagasaki) betrug die Leukämieinzidenz von Überlebenden innerhalb eines Radius von 1000 m um das Epizentrum nach 1–2 Jahren (Gipfel nach 4–8 Jahren) 1:60
- Bei Erwachsenen traten vorwiegend AML, bei Kindern vorwiegend ALL auf. Letzteres spiegelt die unterschiedliche Empfänglichkeit für Leukämie in verschiedenen Altersgruppen wider
- Ionisierende Strahlen: höhere Inzidenz für AML, Ovarialkarzinom und andere solide Tumoren

2.3.3 Chemische Substanzen und Medikamente

- Benzen (AML)
- Chloramphenicol (vorwiegend ALL)
- Kampfgase, z. B. Stickstoff-Mustard (AML)
- Zytotoxische Medikamente, z. B. nach Gabe alkylierender Substanz bei Morbus Hodgkin und anderen Malignomen

2.3.4 Virale Infektionen

2

Ein Zusammenhang zwischen Viren und Leukämieentstehung wird beobachtet:

- ─ Tierstudien zeigen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen bestimmten RNS-Viren und einer Leukämieentstehung bei Spezies wie Katze, Maus, Geflügel, Rind, nicht aber beim Menschen
- ─ Humanes T-Leukämie-Virus (HTLV) wurde beim T-Zell-Lymphom des Erwachsenen gefunden
- ─ Assoziation zwischen Epstein-Barr-Virus (EBV) und Burkitt-Lymphom
- ─ Humanes Immundefizienz-Virus (HIV): Infektion und/oder Immundefizienz verursachen erhöhte Malignomrate, speziell NHL
- ─ keine vertikale oder horizontale Transmission bei menschlicher Erkrankung feststellbar; seltene Ausnahmen bei Müttern mit Leukämie und Übertragung auf das Neugeborene oder bei eineiigen Zwillingen mit pränataler Leukämie

2.3.5 Immunabwehr

- ─ Ein Zusammenhang zwischen Immundefizienz und Entwicklung von Lymphomem und ALL ist erwiesen (z. B. kongenitale Hypogammaglobulinämie, Wiskott-Aldrich-Syndrom, HIV-Infektion)

2.3.6 Sozioökonomische Verhältnisse

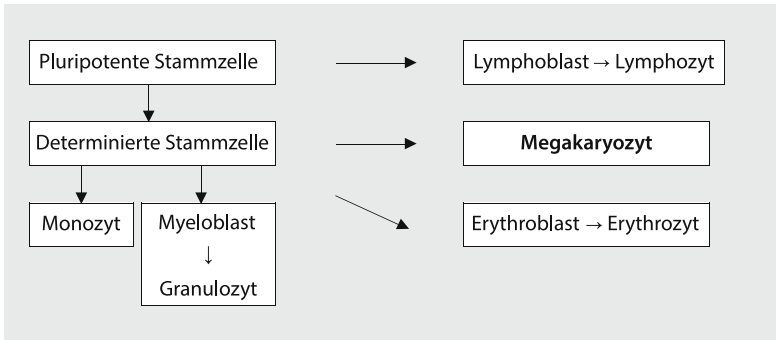
- ─ Höhere Inzidenz in gutsituierter Bevölkerung; statistische Studien zur Bestätigung sind notwendig
- ─ Selbe Häufigkeit in städtischer und ländlicher Umgebung

2.4 Pathogenese

Die Ätiologie und/oder eine Prädisposition (► Abschn. 2.3) erbringen Hinweise für einen Zusammenhang der **Leukämogenese** und verschiedenen Faktoren, wie:

- ─ erhöhte Instabilität/Fragilität der Chromosomen
- ─ gestörte immunologische Abwehrlage
- ─ bestimmte Expositionen (ionisierende Strahlen, exogene Substanzen, Viren)

Pathogenetisch bleibt die leukämische Zelle auf einer bestimmten **Differenzierungsstufe der Hämatopoese** stehen (■ Abb. 2.1).



■ **Abb. 2.1** Differenzierungsstufen der Hämatopoese

Die **molekulare Pathogenese** beinhaltet folgende Aspekte:

- Viele der zytogenetischen Veränderungen erfolgen im Bereich der Gene wie chromosomale Deletionen, Mutationen oder chemische Veränderungen (z. B. Methylierung) der DNS können ein Tumorsuppressorgen (z. B. p53) inaktivieren oder Protoonkogene aktivieren
- Punktmutationen führen zu Nonsens-Mutationen
- Andere molekulare Veränderungen verhindern die normale Apoptose (programmierter Zelltod), z. B. das Bcl-2-Protein oder p53

2.5 Neue Entwicklung: Bestimmung der Restleukämie

Mit neuen Techniken (»polymerase chain reaction«, PCR; »fluorescence-activated cell sorting«, FACS) können Leukämiezellen mit Translokationsmarker, mit klonalem Antigenrezeptor oder mit Immunglobulinen-Rearrangement mit hoher Spezifität und Sensitivität (eine Leukämiezelle auf 10^4 – 10^5 normale Zellen) erkannt werden. Ein frühes Verschwinden während der Therapie bzw. kein Nachweis von Restleukämiezellen (»minimal residual disease«, MRD) (negative MRD) gehen mit einer *guten Prognose* einher. Abhängig vom Typ der Leukämie sind die MRD-Bestimmungen und die Zeitintervalle unterschiedlich.

Kompendium Kinderonkologie

Imbach, P.; Kühne, Th.; Arceci, R.J. (Hrsg.)

2014, XX, 349 S., Softcover

ISBN: 978-3-662-43484-0