

## DIFFERENTIALDIAGNOSTIK DER ANÄMIE

Holger-Andreas Elsner

Hamburg, 30.03.2019

## ***Grundlagen***

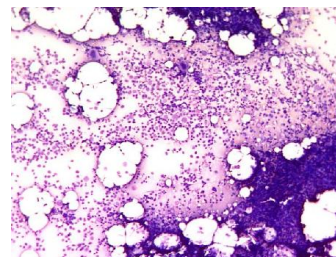
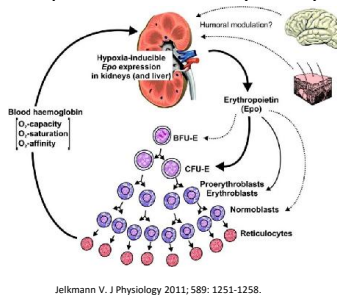
## EINLEITUNG: ZAHLEN UND FAKTEN

### Definition der Anämie

- Zustand der Blutarmut mit Verminderung der Hb-Konzentration, des Hämatokrits und/oder der Erythrozytenzahl im Verhältnis zu Altersnorm/Geschlecht
- Häufigkeit: 1-2% bei Männern, bei Frauen im gebärfähigen Alter 5-10%

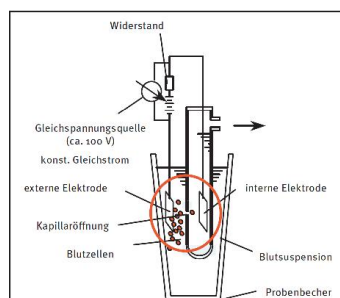
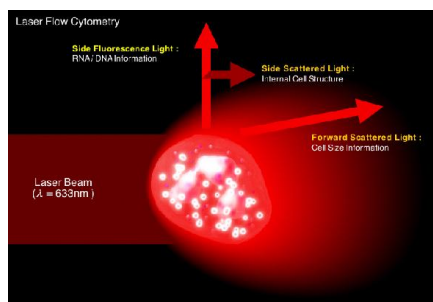
### Erythrozyten

- Entwicklung im Knochenmark: 7 Tage, Lebensdauer: ca. 120 Tage
- Neuproduktion der Erythrozyten: 1 %/Tag = etwa 200 Milliarden/Tag



Normozelluläres Knochenmark  
(Pappenheim-Färbung)

## AUTOMATISIERTE BLUTBILDERSTELLUNG: MESSPRINZIPIEN

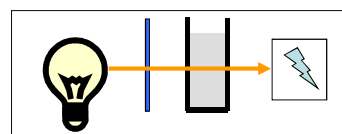


### Gemessene Größen

- Hämoglobinkonzentration
- Erythrozytenzahl ggf. Retikulozytenzahl
- Thrombozytenzahl
- Leukozytenzahl incl. Untergruppen

### Berechnete Größen

- Hämatokrit
- Erythrozytenvolumen (MCV)
- Mittleres erythrozytäres Hämoglobin (MCH)
- Mittlere erythrozytäre Hb-Konzentration (MCHC)
- Erythrozytenverteilungsbreite



## EINTEILUNG DER ANÄMIEFORMEN NACH ERYTHROZYTENGRÖSSE

**Diagnostisches Kriterium:** MCV

### Normozytäre Anämie

Akute Blutung, renale Anämie, ACD, KM-Verdrängung



### Mikrozytär

Genügend Erythrozyten aber zu wenig Hämoglobin vorhanden.

Es werden kleinere Erythrozyten gebildet.

Eisenmangel, Hämoglobinsynthesestörungen

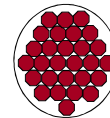


### Makrozytär

Genügend Hämoglobin aber zu wenig Erythrozyten vorhanden.

Es werden weniger, aber große Erythrozyten gebildet.

Vitamin B12- und/oder Folsäuremangel



## EINTEILUNG DER ANÄMIEFORMEN NACH HÄMOLYSEVERHALTEN

**Diagnostische Kriterien:** LDH, Haptoglobin, ggf. Hämopectin

### Hämolytische Anämien

Verkürzte Erythrozyten-Lebensdauer

z.B. Megaloblastäre Anämie, Sphärozytose,  
 autoimmunhämolytische Anämie

### Nicht-hämolytische Anämien

Eisenmangel, Hämoglobinsynthesestörungen

## EINTEILUNG DER ANÄMIEFORMEN HINSICHTLICH ERYTHROZYTENREGENERATION



### Diagnostisches Kriterium

Retikulozytenzahl (absolut)

### Hypo-/Normoregenerative Anämien

Verminderte bis normale Retikulozytenzahl

z.B. bei Megaloblastärer Anämie

### Hyperregenerative Anämien

Erhöhte Retikulozytenzahl

z.B. chronischer Blutverlust bei noch ausreichendem Eisenspeicher,  
autoimmunhämolytische Anämien

Seite 7

## PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE URSACHEN



### Primäre Ursachen

- Störungen der Hämoglobinsynthese
- Störungen der Erythrozytenproduktion

### Sekundäre Ursachen

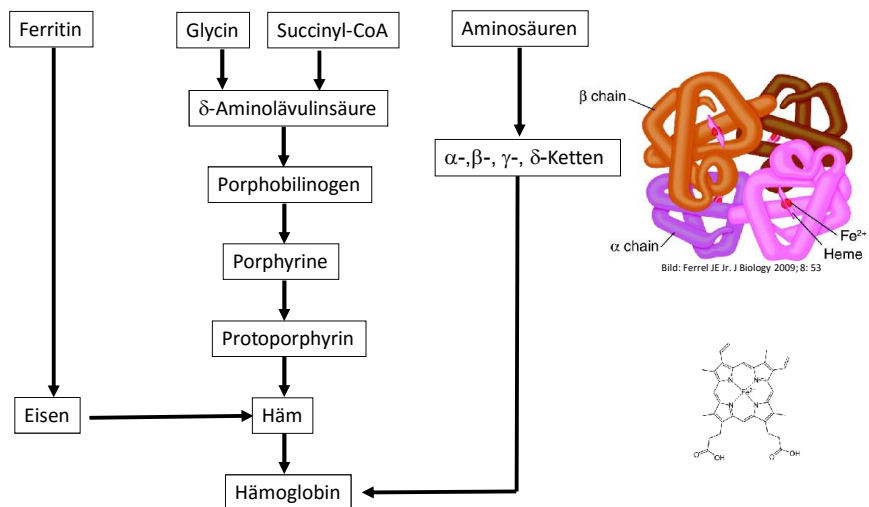
Verstärkter Abbau (immunologisch)

Seite 8

## Hämoglobin-Synthesestörungen

Seite 9

### STÖRUNGEN DER HÄMOGLOBIN-SYNTHESE

**Eiseneinbau-Störung/  
Eisenmangel**
**Häm-Synthesestörungen  
(Porphyrin)**
**Seitenketten-Synthese  
störungen (Thalassämie,  
Sichelzellenanämie)**


Seite 10

## HÄMOGLOBIN-SYNTHESTÖRUNGEN: (A) SPEICHEREISENMANGEL

### Epidemiologie

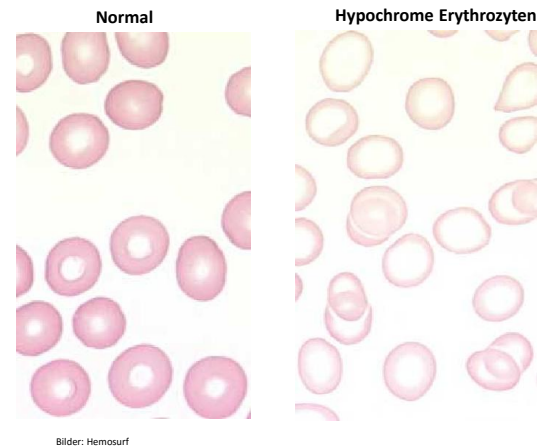
Häufigste Anämieform (ca. 80%)

### Ursachen

Ursachen: Mangelnde Fe-Zufuhr,  
chronischer Blutverlust (Tumor), erhöhter Bedarf  
(Schwangerschaft)

### Typische Befunde

- Hypochrome, mikrozytäre Anämie  
(MCV < 70 fL, MCH < 20 pg, normale  
bis erhöhte Erythrozytenzahl)
- Erythrozytenmorphologie: Anisozytose,  
Poikilozytose, Targetzellen
- Normale Leukozyten und Thrombozyten
- Niedriges Ferritin (cave: Akute Phase-Protein !)



Bilder: Hemosurf

## HÄMOGLOBIN-SYNTHESTÖRUNGEN: (A) SPEICHEREISENMANGEL

### Symptome

Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Glossitis, anguläre Stomatitis, Koilonychie, blaue Skleren,  
Schwimmhautbildung des Ösophagus (Plummer-Vinson-Syndrom), Restless Legs Syndrom

### Pathomechanismus

- Anämie limitiert Sauerstofftransport in die Zelle
- Mangel an Gewebseisen hemmt die zelluläre Energieversorgung, da die Aktivität eisenhaltiger Enzyme vermindert ist.
- Anämie ist ein *Spätsymptom* eines Eisenmangels !

### Therapie

Eisen (Fe<sup>++</sup>) ggf. mit Folsäure

## HÄMOGLOBIN-SYNTHESTÖRUNGEN: (B) ANEMIA OF CHRONIC DISEASES



### Ursachen

bei chronischen Erkrankungen, z.B. chronischen Infektionen, chronisch entzündlichen Erkrankungen, Tumorerkrankungen

### Pathomechanismus

Entzündung (proinflammatorische Zytokine / Hepsidin)

→ vermehrte Eisenspeicherung in den Makrophagen (nicht verfügbar für Hb-Synthese)

### Typische Befunde

- Überwiegend normozytäre, normochrome Anämie
- Jedoch in 10-20 % der Fälle hypochrome, mikrozytäre Anämie wie bei Eisenmangelanämie
- Normale Leukozyten und Thrombozyten

### Diagnostisches Problem

CRP-Erhöhung verfälscht die Eisenstoffwechsel-Parameter *Eisen* (↓), *Ferritin* (↑), *Transferrin* (↓) (Akute-Phase-Reaktion)

Seite 13

## HÄMOGLOBIN-SYNTHESTÖRUNGEN: (C) EISENMANGEL VS. ANEMIA OF CHRONIC DISEASES



### Löslicher Transferrinrezeptor (sTFR)

- Transferrinrezeptor: Andockstelle für Transferrin auf Zellen der Hämatopoese
- Indikator des Eisenbedarfs der Hämatopoese
- Kein Akute-Phase-Protein
- Erhöhte Spiegel bei Eisenmangel oder verstärkter Erythropoese
- Verminderung bei Einschränkung der Erythropoese (KM-Erkrankungen)

### sTRF-Ferritin Index [sTFR (mg/l) / log Ferritin (µg/l)]

- Erkennung von Speichereisenmangel unabhängig von Akuter-Phase-Reaktion
- Normales Speichereisen: Index < 1,5 wenn CRP < 5 mg/l  
Index < 0,8 wenn CRP > 5 mg/l

Störung	Ferritin (ng/mL)	sTFR	Tfs%
1. Eisenmangel	<13		↑ ≤16
2. ACD	≥13		normal ≤16
3. Kombination 1+2	≥13		↑ ≤16

L. Thomas. Labor und Diagnose, 8. Aufl. 2012, S. 458

Seite 14

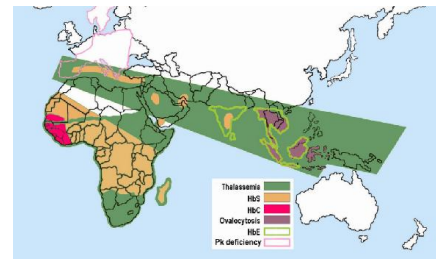
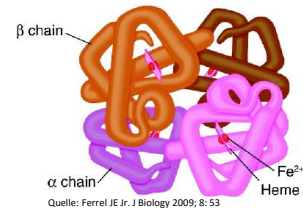
## HÄMOGLOBIN-SYNTHESESTÖRUNGEN: (D) THALASSÄMIE

### Pathomechanismus

- Unzureichende Produktion einer Hb-Kette, zumeist der  $\beta$ -Kette ( $\beta$ -Thalassaemie)
- Aggregation der überschüssigen Ketten

### Diagnostik

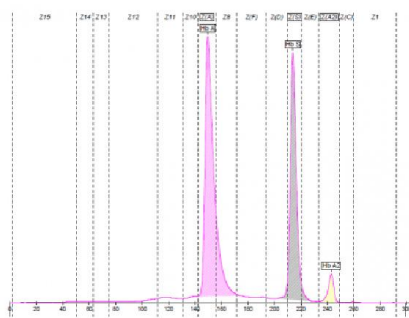
- Hypochrome, mikrozytäre Anämie (MCV < 70 fL, MCH < 20 pg, normale bis erhöhte Erythrozytenzahl)
- Erythrozytenmorphologie: Anisozytose, Poikilozytose, Targetzellen
- Normale Leukozyten und Thrombozyten
- Normales Ferritin
- Persistierende Anämie trotz Fe-Substitution
- Wichtige Differentialdiagnose zur Eisenmangelanämie bei Patienten von der Mittelmeerregion bis Südostasien



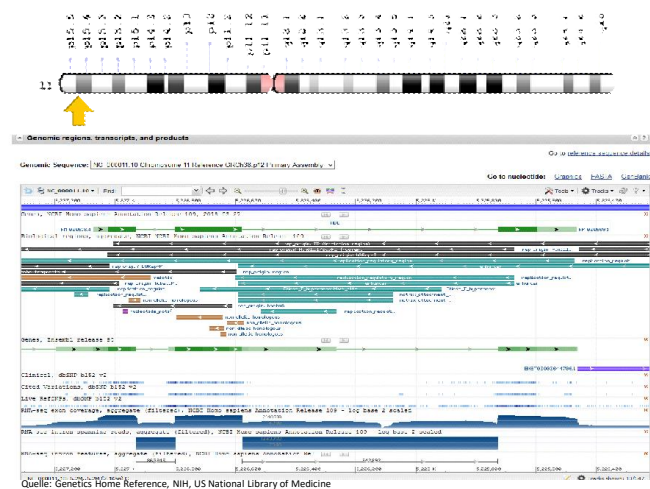
→ Hb-Elektrophorese indiziert

## HÄMOGLOBIN-SYNTHESESTÖRUNGEN: (D) DIAGNOSTIK BEI V.A. THALASSÄMIE

### Hämoglobin-Elektrophorese



### Molekulargenetik





## Störungen der Erythrozytenproduktion

Seite 17

### STÖRUNGEN DER ERYTHROZYTENPRODUKTION:

#### (A) MEGALOBLASTÄRE ANÄMIE

##### Hämatologische Veränderungen

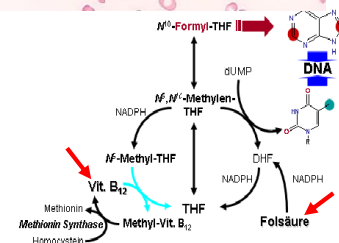
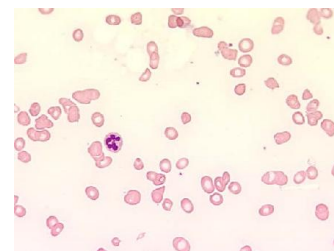
- Hyperchrome Anämie (MCV > 100 fL)
- **Anisozytose** und **Poikilozytose** der Erythrozyten
- **Hypersegmentierte** neutrophile Granulozyten
- bei schweren Formen: Granulozyto- und Thrombozytopenie
- Hämolyse

##### Ursachen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel

- Mangel- oder Fehlernährung (Vegetarier, C<sub>2</sub>-Abusus)
- **Intrinsic Factor**-Mangel / chronisch-atrophische Gastritis
- Malabsorptionssyndrome (Zöliakie, M. Crohn)
- Fischbandwurmbefall (*Diphyllobothrium*)
- Bakterielle Überwucherung des Dünndarms

##### Ursachen Folsäuremangel

- Mangelernährung (z.B. bei Alkoholismus)
- Erhöhter Bedarf (z.B. Schwangerschaft)
- Malabsorptionssyndrome
- Medikamente (z.B. Phenytoin)
- Folsäureantagonisten



**Vitamin B12 und Folsäure:** Essentielle Bestandteile der Purinbiosynthese

**Cave:** Durch hochdosierte Folsäure-Gabe kann ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel maskiert werden !

Bildquellen  
 Oben: Hämocult  
 Unten: PD Dr. S. Gromer

Seite 18

## STÖRUNGEN DER ERYTHROZYTENPRODUKTION: (A) MEGALOBLASTÄRE ANÄMIE

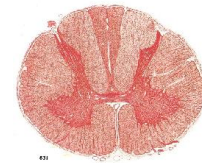
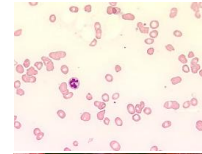
	Vitamin B <sub>12</sub> -Mangel	Folsäuremangel
Megaloblastäre Anämie	X	X
Hunter-Glossitis	X	nicht ursächlich
Funikuläre Myelose	X	nicht ursächlich

### Zu empfehlende Labordiagnostik:

- Differentialblutbild
- LDH, Haptoglobin
- Vitamin B12
- Folsäure
- fakultativ: Parietalzell-Autoantikörper

### Weitere Maßnahmen:

- **Gastroskopie** bei V.a. chronisch-atrophische Gastritis
- **Knochenmark-Biopsie** nicht erforderlich, wenn Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel als Ursache der megaloblastären Anämie klar belegt
- **Schilling-Test** routinemäßig nicht erforderlich



Bildquellen  
 Oben: Hemosurf  
 Mitte: www.doctorspiller.com  
 Unten: Sobotta/Hammersen 1985

## STÖRUNGEN DER ERYTHROZYTENPRODUKTION: (B) MYELODYSPLASIE

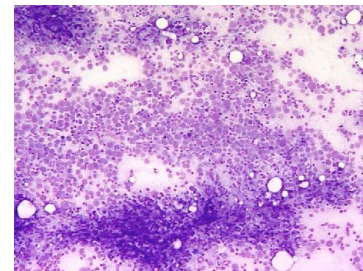
### Wann an ein Myelodysplastisches Syndrom denken ?

- **Anämie** (normozytär oder makrozytär) mit morphologischen Erythrozytenveränderungen (Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, Howell-Jolly-Körperchen)
- Niedrige Retikulozytenzahl
- **Neutropenie**, Hyposgmentierte Granulozyten
- **Thrombozytopenie**

Charakteristisch:  
 Zytopenie bei  
 zwei oder drei Zellreihen

### → Knochenmarkbiopsie:

Typischer Befund: Hyperzelluläres Knochenmark mit Reifungsstörung



Quelle: Hemosurf

## STÖRUNGEN DER ERYTHROZYTENPRODUKTION: (C) MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME

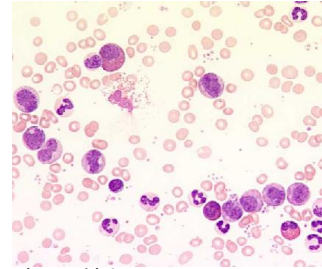
### Wichtige Erkrankungen aus dieser Gruppe

- Chronisch-myeloische Leukämie
- Osteomyelofibrose
- Polycythaemia vera
- Essentielle Thrombozythämie

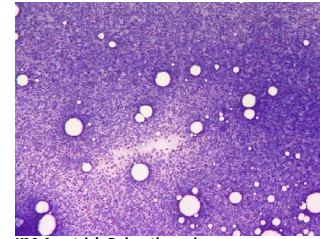
### Auffälligkeiten im Blutbild

- Anisozytose der Erythrozyten
- Anämie aber auch Polyglobulie möglich
- Pathologische Linksverschiebung (auch Myelozyten, Promyelozyten, Blasten)
- Eosinophilie, Basophilie, Monozytose
- Thrombozyten-Anisozytose

→ Knochenmarkbiopsie indiziert



Blutausstrich CML



KM-Ausstrich Polycythaemia vera

Bildquellen: Hemosurf

**Sekundäre Anämieursache:  
Verstärkter Erythrozytenabbau**

## AUTOIMMUNHÄMOLYTISCHE ANÄMIE

### Autoimmunhämolytische Anämie

Beladung der Erythrozytenoberfläche mit Antikörpern, die gegen eigene Erythrozytenantigene gerichtet sind

### Postinfektiös

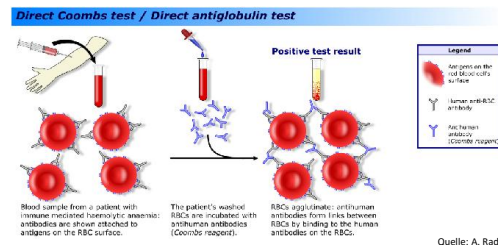
- zumeist Kälteagglutinine, selten Donath-Landsteiner
- *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr-Virus, Influenza
- zumeist asymptomatisch, schwere Verläufe möglich

### Medikamentös induziert

Ablagerung eines Immunkomplexes aus Medikament und IgG- oder IgM-Antikörpern an der Erythrozytenoberfläche

### Diagnostik

- Hämolysparameter
- Direkter Coombstest
- Kälteagglutinin-Nachweis
- ggf. Donath-Landsteiner-Test



## ANÄMIEURSACHEN: ZUSAMMENFASSUNG

### Störungen der Hämoglobinsynthese

- Mikrozytose steht im Vordergrund
- zumeist Eisenmangel, Anemia of Chronic Diseases, Thalassaemie

### Störungen der Erythrozytenproduktion

- Makrozytose steht im Vordergrund
- Megaloblastäre Anämie, Knochenmarkverdrängung (Neoplasien)
- äußern sich als makro- oder normozytäre, teils hämolytische Anämien

### Verstärkter Erythrozytenabbau

- Hämolyse (oftmals hyperregenerativ) steht im Vordergrund
- Autoimmunhämolytische Anämie, Sphärozytose, Megaloblastäre Anämie

## Zusammenfassung und diagnostische Empfehlungen

## VORSCHLAG FÜR EINE RATIONELLE ANÄMIEDIAGNOSTIK

### Basisdiagnostik

#### Differentialblutbild

Hämoglobin, MCV, Leukozytendifferenzierung, Thrombozyten  
 plus **Retikulozytenzahl**

Ferritin	}	Eisenstatus
Transferrinsättigungsgrad		
CRP	}	Hämolysestatus
LDH		
Bilirubin		
Haptoglobin	}	Niere/Leber
Kreatinin		
GPT		

### Zusatzdiagnostik

**bei Mikro- und Normozytose**  
 wenn CRP hoch: sTFR/Ferritin-Index  
 Blutungsquelle ausschließen  
 ggf. Hb-Elektrophorese, Sequenzierung

**bei Makrozytose**  
 Vitamin B12  
 Folsäure  
 ggf. KM-Biopsie

**bei Hämolyse ohne Makrozytose**  
 Dir. Coombstest  
 ggf. Kälteagglutinine  
 ggf. Donath-Landsteiner  
 ggf. EMA-Test (Sphärozytose)