

ANÄMIE

Definition:

- **Verminderung der Hämoglobin-Konzentration** im Vollblut unter die Normbereichsgrenze

und eventuell

- Erniedrigung des Hämatokrit-Wertes unter die Normbereichsgrenze

und eventuell

- Verminderung der Erythrozyten-Konzentration im Vollblut unter die Normbereichsgrenze

ROTES BLUTBILD

Parameter, Analysemethoden und Referenzbereiche

Erythrozyten:

automatische Zählung mittels Impedanzprinzip

m 4.3 – 5.6 Mio/ μ l

w 3.9 – 5.0 Mio/ μ l

k altersabhängig

Retikulozyten:

Durchflußzytometrie mit Fluoreszenzmessung

0.5 – 2.0 %

Hämoglobin:

Photometrie eines Farbkomplexes

m 14.0 – 17.5 g/dl

w 12.0 – 15.5 g/dl

k altersabhängig (6 Mon. bis 6 Jahre: <11.0 g/dl / 7 bis ca. 14 Jahre: <12.0 g/dl)

Hämatokrit:

Addition der durch die Erythrozyten ausgelösten Impedanzimpulse

m	42 – 50 %
w	37 – 45 %
k	altersabhängig

Erythrozytenindizes:

Berechnete Größen

MCV	84 - 98 fl	(Hkt x 10 / Ery)	wichtig für: Einteilung der Anämien
Mittleres korpuskuläres Volumen			
MCH	28 - 34 pg	(Hb x 10 / Ery)	Einteilung der Anämien
Mittleres korpuskuläres Hämoglobin			
MCHC	32 - 36 g Hb/dl Ery	(Hb x 100 / Hkt)	Plausibilitätsbeurteilung
Mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration			

ERYTHROPOESE

Myeloische Stammzelle

↓

CFU-GEMM

↓

(Interleukin 3)

BFU-E

↓

(Erythropoetin)

CFU-E

↓

(Erythropoetin)

Proerythroblast

↓

Erythroblast (Normo-), basophil

↓

Erythroblast (Normo-), polychrom.

↓

Erythroblast (Normo-), orthochrom.

↓

Retikulozyt

← ----- →

(Kern ist ausgestoßen)

↓

NORMOZYT

RNS

HB

Kernpyknose

A

Z

Z

B

U

U

ne

ne

ne

h

h

h

me

me

me

nd

nd

nd

VERÄNDERUNGEN IM ROTEN BLUTBILD

Unspezifische morphologische Veränderungen der Erythrozyten

Anisozytose

Größenunterschiede (beim Durchmesser mdsts. Faktor 2)

→ Hinweis auf Probleme im Roten Blutbild

Polychromasie

Färbungsunterschiede (diffus verteilte RNS)

→ Hinweis auf gesteigerte Erythropoese (Retikulozyten ?)

Poikilozytose

Formenunterschiede (Fragmente, Tränen, Birnen u.a.)

→ Hinweis auf gesteigerte Erythrozytendestruktion (Hämolyse?)

Erythrozyten-Einschlüsse

Basophile Tüpfelung

RNS (granulär verteilt)

→ Hinweis auf gestörte Reifung (z.B. Bleiintoxikation)

Jolly-Körperchen

Kernreste (DNS)

→ Auftreten v.a. nach Milzextirpation (Kugelzell-Anämie)

Heinz'sche Innenkörper

denaturiertes Hb (Spezialfärbung!!)

→ Hinweis auf Enzym-Defekte in Erythrozyten

Substantia reticulo- granulo filamentosa

Ribosomen-Reste (Spezialfärbung !!)

→ Nachweis für Retikulozyten

ANÄMIE

HB <11,0 g/dl

In Literatur oft angegeben: <12.0 g/dl

ABER:

- Kinder unter ca. 6 Jahren mit physiologischen Werten bis 11.0 g/dl
- Schwangere bei entsprechender Hydratisierung mit Werten bis 11.0 g/dl

Transfusionsrelevante „Kritische Grenze“: Hb < 8,0 g/dl
(patientenabhängig!)

Beachte auch:

Hb-Abfall durch Probenkontamination mit Infusionslösung (Verdünnungseffekt!)

Interpretation unter Berücksichtigung weiterer Laborbefunde vornehmen!

EINTEILUNG DER ANÄMIEN

nach morphologischen Gesichtspunkten

(1) <u>hypochrom</u> <u>mikrozytär</u>	MCH ↓ MCV ↓	Mangelzustände / Bildungsstörung z.B. Eisenmangel / Thalassämien
(2) <u>hyperchrom</u> <u>makrozytär</u>	MCH ↑ MCV ↑	Mangelzustände / Bildungs- und Reifungsstörung z.B. Megaloblastische Anämie / MDS
(3) <u>normochrom</u> <u>normozytär</u>	MCH n MCV n	Zellverlust / Zellzerstörung / Bildungsstörung Akute Blutung / Hämolyse / Verdrängung, Aplasie

EINTEILUNG DER ANÄMIEN

nach Ursachen

<u>Zellverlust</u>	(akute → chronische) Blutung	(3 → 1)
<u>Zellreifungsstörung</u>	Eisenmangel	(1)
<u>Zellteilungsstörung</u>	Vitamin B 12-Mangel	(2)
<u>Zellzerstörung</u>	Hämolyse	(3)
<u>Zellbildungsstörung</u>	Verdrängung/ Aplastische Anämie	(3)

EISENMANGELANÄMIE

Häufigste Anämie weltweit: ca. 75 % aller Anämien wegen Eisenmangel!

Hypochrome, mikrozytäre Anämie

Ursachen des Eisenmangels:

primär - erhöhter Bedarf wegen echtem Mangel

sekundär - Fehlverwertung, d.h. Speichereisen wird nicht in Hb eingebaut

Typischer Patientenkreis:

- Säuglinge, Kleinkinder, Heranwachsende
- Frauen im Menstruationsalter, speziell Schwangere
- Abwehr-geschwächte Personen mit verstärkter Infektneigung

Klinisches Bild:

- Minderung der Leistungsfähigkeit
- fahle Blässe von Haut und Schleimhäuten
- bei lange dauerndem, schwerem Eisenmangel Veränderungen an diversen Geweben (z.B. Fingernägel, Zungenschleimhaut, Mundwinkel)

Kenngrößen zur Beurteilung bei der Fragestellung „Eisenmangel“:

- Blutbild (Erythrozytenzahl, MCH, MCV, Retikulozytenzahl)
- Eisen im Serum
stark von exogenen Faktoren abhängig (Nahrung!)
- Ferritin im Serum
Speicherprotein u.a. in der Leber
ACHTUNG: Akut-Phase-Protein; Interpretation bei Infektionen unter Vorbehalt!
- Transferrin-Sättigung
Transferrin im Serum = Transport-Protein
normal zu maximal 1/3 genutzt!
- löslicher Serum-Transferrinrezeptor
zeigt bei Erhöhung echten Eisenbedarf an unabhängig von Begleitfaktoren
(Anstieg z.B. auch nach Gabe von Erythropoetin bei nephrol. Patienten)

Differentialdiagnose Eisen-Mangel gegenüber Eisen-Fehlverwertung

Mangel:

Ferritin-Konzentration erniedrigt; Transferrin-Rezeptor erhöht

Fehlverwertung:

Ferritin n - ↑ (Eisen wird in Makrophagen festgehalten)

Therapie:

- Beseitigung der Grundkrankheit wenn möglich
 - orale Substitution mit Fe^{2+} -Salzen (ca. 200 mg Eisen pro Tag), bis Eisenspeicher Ferritin aufgefüllt ist (Dauer u.U. 2 bis 3 Monate)
- (cave: Retikulozyten-Anstieg peripher nach ca. 10 Tagen erkennbar!)

MEGALOBLASTÄRE ANÄMIEN

Makrozytäre, hyperchrome Anämien

Reifungsstörungen bei schnell wachsenden Zellsystemen z.B. Hämatopoese mit Zeichen für „Kern-Plasma-Reifungsdissoziation“

Ursache:

DNA-Synthesestörung wegen

a) Mangel an Vitamin B12 (= Cobalamin) → Perniziöse Anämie

b) Mangel an Folsäure

Mangelzustände einzeln oder kombiniert vorliegend

(Verbindung zwischen den biochemischen Stoffwechselwegen beider Vitamine)

Mangel an Intrinsic-Faktor

(Aufnahme des Vit-B12 über die Magenschleimhaut)

- Immunologische Ursachen (AK gegen den Intrinsic-Faktor) → Perniziöse Anämie

- Verlust an Parietalzellen (Magenresektion)

Klinisches Bild:

- Allgemeinsymptome für Anämien
- Ikterus → zitronengelbe, blasse Hauttönung
- Schleimhautveränderungen → „Lackzunge“, atrophische Gastritis u.a.
- Hautveränderungen → trocken, rissig, Nägel brüchig
- Neurologische Störungen (v.a. bei Vitamin B12-Mangel) → Kribbelgefühl, Reflexstörungen, Muskelschwäche u.a.

BB:

Störungen in allen 3 Zellreihen!

- Kleines BB:
 - Leukozyten ↓, Erythrozyten ↓, Thrombozyten ↓
 - MCH ↑, MCV ↑, d.h. hyperchrome, makrozytäre Anämie
- Diff-BB:
 - übersegmentierte Leukozyten, u.U. (selten!) „Riesenstabkernige“
 - Anisozytose, Megalozyten
 - Thrombozytenanisozytose

KM:

- Erythroblasten megalozytär verändert
- Erythropoese :
gesteigert aber ineffektiv, d.h. Hämolyse bereits im KM
- Leukozytopoese:
Kernreifungsstörungen (Riesenmetamyelozyten und Riesenstäbe)
- Thrombozytopoese:
Kernreifungsstörungen

Klinische Chemie:

Hinweise im Serum auf gesteigerte Hämolyse bei ineffektiver Erythropoese

- LDH-Aktivität ↑↑↑ (bei > 3.000 U/l = pathognomonisch!)
- Bilirubin-Konzentration ↑ (vermehrter Hb-Abbau)
- Vitamin B12-Konzentration ↓
(Folsäure-Konzentration ↓?)
- Nachweis u.U. mit Schilling-Test
(Gabe von radioaktiv-markiertem Vitamin B12 und Messung der Ausscheidung)

Therapie:

- Substitution von Vitamin B12 und/oder Folsäure
(lebenslang z.B. bei Verlust der Magenschleimhaut oder bei chronisch
entzündlichen Darmerkrankungen)
- Achtung: Durchführung des Schilling-Tests = Beginn der Therapie !!
- 3 bis 7 Tage nach Therapiebeginn: „Retikulozytenkrise“!

Prognose:

- Vorrat an Vitamin B12 v.a. in der Leber reicht für mehrere Jahre!
→ schleichender Beginn, gute Anpassungsmöglichkeit für den Organismus über
einen langen Verlauf
- Vorrat an Folsäure reicht für ca. 4 Monate
→ schnellere Ausprägung der Anämie im klinischen Bild

ANÄMIEN DURCH AKUTEN BLUTVERLUST

Normochrome, normozytäre Anämien

Ursache:

Verlust an komplettem Blutvolumen

(z.B. durch Polytrauma bei Unfall oder nach großen Operationen)

Kreislaufstabilisierung durch Flüssigkeitsauffüllung

Physiologisch: Einstrom von Gewebsflüssigkeit (Stunden bis Tage)

Therapeutisch: Gabe von Plasmaersatz

Verdünnung des Gesamtblutes, d.h. aller Zellen und Hämoglobin

Morphologie:

Normale Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten im verdünnten Blut

Verlauf:

Kompensatorische Hämatopoesesteigerung bei Erholung (Tage)

d.h. bei Erythrozyten: Retikulozytose, Polychromasie, u.U. Erythroblasten peripher

HÄMOLYTISCHE ANÄMIEN

Normochrome, normozytäre Anämien

Verkürzte Erythrozytenüberlebensdauer bei gesteigerter Erythrozytendestruktion und kompensatorisch gesteigerter Erythrozytopoese im KM (d.h. Zerstörung > Neubildung)

Ursache:

a) angeboren

- korpuskulär → z.B. Kugelzellen

b) erworben

- serogen → z.B. Antikörper
- toxisch → z.B. Medikamente, Parasiten
- mechanisch → z.B. Herzklappen

Klinisches Bild:

- Allgemeinsymptome für Anämien
- Ikterus (u.U. schubweise verstärkt auftretend)
- Knochenveränderungen (gelbes „Fettmark“ → rotes „BB-Mark“)

BB:

Erythrozyten-Morphologie:

- Anisozytose (z.B. Kugelzellen neben Retikulozyten, Price-Jones-Kurve 2gipfelig)
- Polychromasie (Retikulozyten!)
- u.U. Targetzellen (z.B. Thalassämien)
- u.U. Kugelzellen (z.B. Sphärozytose)
- u.U. Erythroblasten peripher!

KM:

Erythropoese ↑↑↑ (bis etwa Faktor 10!)

Normal: Granulozytopoese : Erythrozytopoese = 3 : 1

Hier: Granulozytopoese : Erythrozytopoese = 1 : 3

Klinisch-chemische Analysen bei der Fragestellung „Hämolyse“

Gesteigerter Zellzerfall:

- LDH-Aktivität im Serum ↑
Erythrozyten mit anaerober Glykolyse!

Gesteigerter Hb-Anfall:

- Bilirubin i. S. ↑
indirekt, d.h. prähepatischer Ikterus!
- Haptoglobin i. S. ↓
Transport-Protein für freies Hämoglobin (cave: auch Akut-Phase-Protein!)
- freies Hb i. S. ↑
Verbrauch des Transportproteins!

ACHTUNG:

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| in vivo -Hämolyse: | Bilirubin / LDH / Haptoglobin |
| in vitro -Hämolyse: | Kalium / GOT / LDH |

ANGEBORENE HÄMOLYTISCHE ANÄMIEN

Sphärozytose

(Kugelform-Anämie / Hereditärer hämolytischer Ikterus)

Ursache:

- quantitativer Defekt bei Hauptmembranbestandteilen
- Erythrozytenform kugelig-rigide (sonst bikonkav-elastisch)

Labor:

- Hämolysenzeichen im Serum (LDH ↑, Bilirubin ↑, Haptoglobin ↓)
- Erythrozyten-Morphologie (Kugelform vermehrt)
- Retikulozyten ↑↑↑ (Polychromasie ! + Substantia reticulo-granulo filamentosa !)
- Price-Jones-Kurve:

Sphärozyten / Normozyten / Retikulozyten

Therapie:

Splenektomie → Erythrozyten leben länger / Jolly-Körperchen (Kernreste!)

Hämoglobinopathien

Nachweis: Hämoglobin-Elektrophorese

<u>Normale Hb-Zusammensetzung (Erwachsener):</u>	Hb A	ca. 90 %	$\alpha_2 \beta_2$
	Hb A1 _(a,b,c,..)	< 8 %	dto.
	Hb A2	1.5 - 3.0 %	$\alpha_2 \delta_2$
	Hb F	< 1 %	$\alpha_2 \gamma_2$

Thalassämien

- quantitativer Globinketten-Synthesedefekt;
verschiedene Formen (homozygot / heterozygot /// α -Kette / β -Kette)
(klinisch: major, intermedia, minor)
- hämolytische Komponente (Hämolysezeichen; Retikulozyten! Eryzahl oft \uparrow
d.h. gute Kompensationsmöglichkeit im KM!)
- hypochrome Komponente (Eisenfehlverwertung!)

Sichelzellanämie

- qualitativer Globinketten-Defekt (Punktmutation in β -Kette)

Hämolytische Anämien mit Enzymdefekten

Nachweis: klinisch-chemische Enzymaktivitäts-Bestimmung in Erythrozyten

- **Pyruvat-Kinase**

Glykolyse ↓

d.h. spontane Hämolyse

- **Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase**

Reduktionsäquivalente ↓(NADPH/GSH)

- **Glutathion-Reduktase**

d.h. Hämolyse in Gegenwart

oxidierender Substanzen;

Hb → Met-Hb: Heinz'sche Innenkörper
(denaturiertes Hb)

Cave: Retikulozyten ↑↑ nach akuter Hämolyse;

Retikulozyten enthalten die o.g. Enzyme meist in hohen Aktivitäten!

→ Vortäuschen von „Normalen“ Aktivitäten in den gesamten Erythrozyten!

→ Bei dieser Fragestellung immer die Retikulozyten-Zahl mitbestimmen!

ERWORBENE HÄMOLYTISCHE ANÄMIEN

Unterscheidung in Intravasale und Extravasale Hämolyse

Intravasale Hämolyse

Erythrozyten-Zerstörung in den (peripheren) Blutgefäßen

3 Befunde:

- **Fragmentozyten** im Ausstrichpräparat vermehrt
- **Haptoglobin** (u.U. stark) vermindert
- **freies Hämoglobin** im Plasma ↑,
Hämosiderin in Epithelzellen beim Harnsediment

Beispiele:

- **Fehltransfusion**
(sehr akutes Geschehen! auch z.B. bei div. Schlangengiften)
- **Mikroangiopathische hämol. Anämie**
(Tumoren, Hochdruck, mechanische Herzklappen, DIC, Marschhämoglobinurie)
- **Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)**
- **Malaria**

Extravasale Hämolyse

überwiegend immunhämolytische Anämien

Mechanismus:

Phagozytose der durch AK „modifizierten“ Erythrozyten in den Zellen des MMS

- 2 Möglichkeiten: AK an den Erys → direkter Coombs-Test positiv
 AK frei im Plasma → indirekter Coombs-Test positiv

- 3 Befunde:
- **Splenomegalie** wegen Funktionssteigerung
 - **Retikulozytose** (auch Polychromasie!)
 - **Bilirubin** indirekt (u.U. stark erhöht)

- Beispiele:
- **Autoimmunhämolyse** (Wärme-/ Kälte-AK)
(z.B. oft bei Lymphomen wie CLL)
 - **Hämolytische Anämie des Neugeborenen** (Rhesus-Faktor!)
 - **Medikamenten-induzierte Immunhämolyse** (z.B. Gold u.a.)

VERDÄNGUNGSANÄMIEN

Normochrome, normozytäre Anämien

Ursache:

Räumliche Verdrängung der Erythropoese im Knochenmark als Folge starker Vermehrung von anderen Zellelementen

Auftreten:

Typisch im Verlauf von Leukämien

Morphologie:

- Ursächlich normochrome und normozytäre Erythrozyten
- Morphologisch auffällige Erythrozyten bei zusätzlichen Defekten (z. B. ältere Leukämiepatienten mit zusätzlichem Eisenmangel → hypochrome, mikrozytäre Anämie)

Verlauf:

Abhängig von Grundkrankheit

APLASTISCHE ANÄMIE

Definition:

Panzytopenie mit ausgeprägter, meist normochromer, normozytärer Anämie;
deutliche Knochenmarkaplasie

Ursache:

Schädigung der hämatopoetischen Stammzellen durch

- immunologische Einflüsse Auto-AK-Bildung durch div. Mechanismen
- toxische Einflüsse Benzol, Chloramphenicol
- radioaktive Strahlen cave v.a. KM-Zellen und Darmschleimhaut
(hohe Proliferationsrate!)

Klinisches Bild:

- Allgemeinsymptome für Anämien, z.T. mit akuter Symptomatik
- Infektanfälligkeit
- Hämorrhagische Diathese

BB: Störungen in allen 3 Zellreihen!

- **Kleines BB:**

→ Leukozyten ↓, Erythrozyten ↓, Thrombozyten ↓
(in schweren Fällen: Granulozyten < 500/μl
Retikulozyten < 20000/μl
Thrombozyten < 20000/μl)

- **Diff-BB:**

→ unspezifische morphologische Veränderungen im roten BB

KM: leer (Hypo- bis Aplasie, „Punctio sicca“, Hämatopoese-Zellen <25 %)

KC: Serumbefunde oft unauffällig

Ther.: Erythrozyten-/Thrombozyten-Substitution bzw. allogene KM-Transplantation

Prognose:

abhängig vom Erfolg einer (möglichst frühzeitig!) durchgeführten KM-Transplantation!