

# Anämien

*J. Kunz, A. Kulozik, C. M. Niemeyer, M. Wlodarski*

## 2.1 Einteilung der Anämien – 41

*J. Kunz, A. Kulozik*

## 2.2 Hypoplastische und dyserythropoetische Anämien – 43

*C. M. Niemeyer, M. Wlodarski*

2.2.1 Kongenitale hypoplastische Anämie (Diamond-Blackfan Anämie) – 44

2.2.2 Transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters – 47

2.2.3 Parvovirus-B<sub>19</sub>-assoziierte hypoplastische Anämie – 47

2.2.4 Kongenitale dyserythropoetische Anämien – 48

## 2.3 Mikrozytäre Anämien – 49

*J. Kunz, A. Kulozik*

2.3.1 Eisenmangelanämie – 50

2.3.2 IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia) – 51

2.3.3 Anämie chronischer Erkrankungen – 52

2.3.4 Seltene hereditäre Störungen des Eisentransports, sideroblastische Anämien und erythropoetische Porphyrien – 53

## 2.4 Makrozytäre Anämien – 53

*J. Kunz, A. Kulozik*

2.4.1 Megaloblastäre Anämien – 53

2.4.2 Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Störungen des Vitamin-B<sub>12</sub> (Cobalamin)-Stoffwechsels – 54

2.4.3 Folsäuremangel – 55

## 2.5 Hämolytische Anämien – 55

*J. Kunz, A. Kulozik*

2.5.1 Klinik und Diagnostik – 55

2.5.2 Hereditäre Membrandefekte – 56

2.5.3 Hereditäre Enzymdefekte der Erythrozyten – 59

2.5.4 Immunnämolytische Anämien – 62

2.5.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie – 64

2.5.6 Mikroangiopathische hämolytische Anämie – 64

2.5.7 Aplastische Krisen bei chronischen hämolytischen Anämien – 64

## **2.6 Hämoglobinopathien – 65**

*J. Kunz, A. Kulozik*

- 2.6.1 Pathophysiologie und Genetik – 65
- 2.6.2 Sichelzellkrankheit – 65
- 2.6.3 Thalassämiesyndrome – 67
- 2.6.4 Hämolytische Anämien aufgrund instabiler Hämoglobine – 70
- 2.6.5 Hämoglobinvarianten mit veränderter Sauerstoffaffinität – 70
- 2.6.6 Methämoglobinämie – 70
- 2.6.7 Hämoglobin-M-Varianten – 71

## **Literatur – 71**

## 2.1 Einteilung der Anämien

J. Kunz, A. Kulozik

Die Anämie wird meist über die Erniedrigung des Hämoglobins unter die Perzentile 2,5 definiert. Aufgrund der tiefgreifenden Änderung der Hämatopoese vor allem im ersten Lebensjahr (► Abschn. 1.1) müssen im Kindes- und Jugendalter unbedingt die altersspezifischen Normwerte berücksichtigt werden (■ Tab. 2.1).

Aus klinischer Sicht ist zunächst die Unterscheidung zwischen akut aufgetretenen Anämien – mit der Gefahr der kardiozirkulatorischen Dekompensation – und chronischen Anämien bedeutsam. Sie gelingt durch Anamnese und körperliche Untersuchung: Die Anamnese beim Kind mit Anämie zielt zuerst darauf, den Schweregrad und die Geschwindigkeit des Einsetzens der Symptome zu erkennen. Zu achten ist hier auf Blässe, Lethargie, Trinkfaulheit, Spielunlust und Belastungsdyspnoe. Bei chronischen, gut kompensierten Anämien sind diese Zeichen in der Regel wesentlich geringer ausgeprägt als bei akuten Anämien. Auch die körperliche Untersuchung dient dazu, die klinische Bedeutsamkeit einer Anämie zu objektivieren. Alarmsignale sind Zeichen der kardialen Dekompensation wie Tachykardie und Somnolenz. Oftmals wird als offensichtliches Symptom einer Anämie die Blässe von Haut und Schleimhäuten wahrgenommen. An den Konjunktiven, wo Blutgefäße unmittelbar eingesehen werden können, kann der Grad der Blässe am besten beschrieben werden. Allerdings gilt es zu beachten, dass die Blässe weder sensitiv noch spezifisch eine Anämie anzeigt.

Anhand des Blutbildes werden die Anämien nach der Größe der Erythrozyten in mikrozytär, normozytär oder makrozytär klassifiziert. **Mikrozytäre Anämien** sind stets auch hypochrom und zeichnen sich dadurch aus, dass die Erythrozyten nicht ausreichend mit

Hämoglobin gefüllt sind und zu klein bleiben. Die unzureichende Hämoglobinsynthese in Erythrozyten kann verursacht werden durch Störungen

- beim Eiseneinbau (Eisenmangel, Anämie aufgrund einer chronischen Erkrankung, sideroblastische Anämie),
- bei der Globinsynthese (Thalassämien und einige andere Hämoglobinopathien) oder
- bei der Hämsynthese (Bleivergiftung, erythropoetische Protoporphyrurie).

Gemeinsame pathogenetische Grundlage der **makrozytären**, meist hyporegeneratorischen **Anämien** ist eine Störung der Zellteilung, im klassischen Fall durch eine gestörte DNA-Synthese und -Methylierung bei Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangel. Die **normozytären Anämien** umfassen zahlreiche Diagnosen, zu deren Klassifizierung die Einteilung anhand der Retikulozytenzahl besonders hilfreich ist.

Die Bestimmung der Retikulozytenzahl ermöglicht zusätzlich die Unterscheidung von hypo- und hyperregeneratorischen Anämien. Während **hyperregeneratorische Anämien** einen erhöhten Umsatz an Erythrozyten anzeigen, kommen **hyporegeneratorische Anämien** durch eine Störung der Erythrozytenbildung, letztlich demnach durch eine Knochenmarkinsuffizienz, zustande. Treffen beide Mechanismen zusammen, liegt also ein beschleunigter Erythrozytenabbau bei unzureichender Nachbildung vor, so ist die Folge eine rasche Anämisierung. Ein Beispiel hierfür ist die aplastische Krise durch die Primärinfektion mit Parvovirus-B<sub>19</sub> bei chronischen hämolytischen Anämien. Die Anämien mit niedriger Retikulozytenzahl können anhand der Aktivität der Erythropoese in **hypoplastische Anämien** – mit insgesamt reduzierter Erythropoese – und **dyserythropoetische Anämien** unterteilt werden. Bei den dysery-

■ **Tab. 2.1** Normwerte für Hämoglobin, Retikulozyten und MCV im Kindes- und Jugendalter. (Nach Kunz u. Kulozik 2012)

Alter	Hämoglobin [g/dl] Mittelwert (95%-RI)		MCV [fl] Mittelwert (95%-RI)		Retikulozyten [10 <sup>9</sup> /l] Mittelwert (95%-RI)
1. Lebenswoche	19,3 (15,4–25,9)		109,6 (101–119)		212 (97–316)
14 Tage	16,6 (13,4–19,8)		105,3 (88–122)		
1 Monat	13,9 (10,7–16,1)		101,3 (91–111)		
2 Monate	11,2 (9,4–13)		94,8 (84–105)		
4 Monate	12,2 (10,3–14,1)		86,7 (76–97)		46 (25–82)
6 Monate	12,6 (11,1–14,1)		76,3 (68–84)		45 (25–82)
9 Monate	12,7 (11,4–14,0)		77,7 (70–86)		47 (29–77)
12 Monate	12,7 (11,3–14,1)		77,7 (71–85)		51 (27–96)
1–2 Jahre	12,0 (10,5–13,6)		79,5 (69–87)		
3–5 Jahre	12,4 (10,9–13,9)		82,0 (72–89)		49 (26–89)
6–8 Jahre	12,9 (11,3–14,4)		83,3 (75–90)		49 (26–89)
9–11 Jahre	13,2 (11,7–14,7)		84,0 (75–91)		49 (26–89)
	♀	♂	♀	♂	
12–14 Jahre	13,3 (11,3–15,1)	14,1 (12,1–16,3)	86,2 (76–93)	85,3 (77–92)	49 (26–89)
15–19 Jahre	13,2 (11,2–14,7)	15,1 (13,1–16,9)	87,8 (78–97)	88,3 (81–96)	49 (26–89)

MCV mittleres korpuskulares Volumen, RI Referenzintervall.

Tab. 2.2 Einteilung der Anämien nach Pathogenese<sup>a</sup>

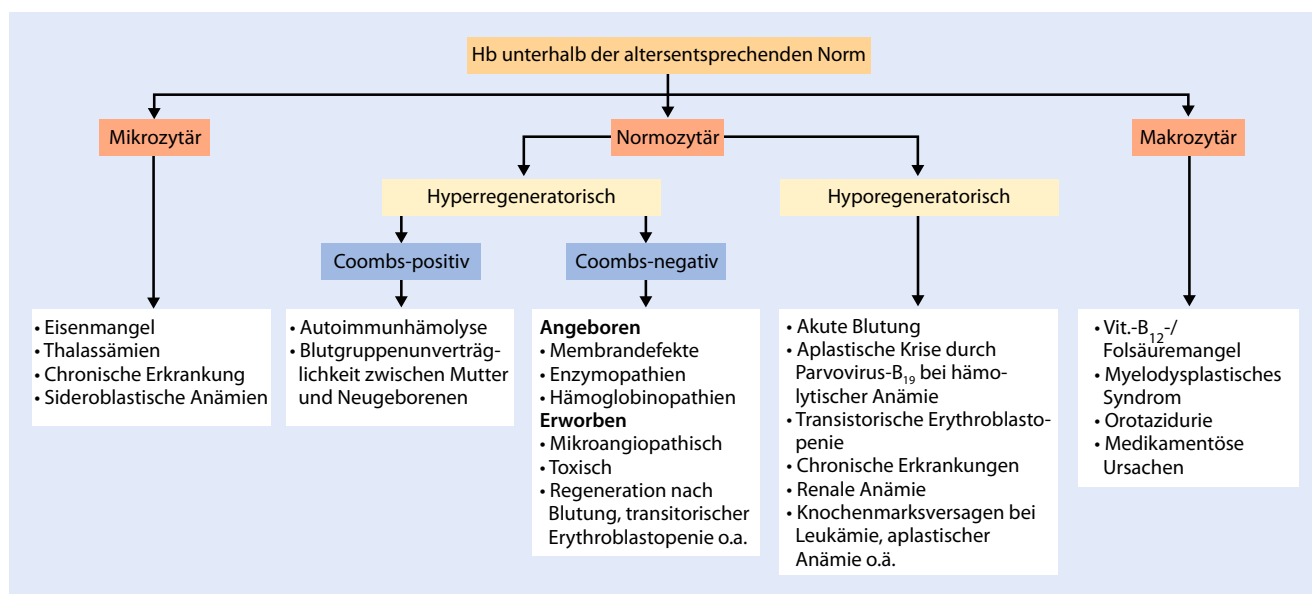
Störungen der Erythrozytenbildung		
<b>Hypoplastisch:</b> Im Knochenmark Reduktion aller Erythrozytenvorstufen, im peripheren Blut Retikulozytopenie	Erythropoetinmangel	Renale Anämie
		Hypothyreose, Wachstumshormonmangel, Hypopituitarismus
		Infektanämie, Anämie chronischer Erkrankung
	Knochenmarkversagen (► Abschn. 1.4.)	Durch Verdrängung bei Leukämie und anderen Malignomen
		Kongenital (Fanconi-Anämie, Dyskeratosis congenita u. a.)
		Aplastische Anämie
		Myelodysplastisches Syndrom
		Osteopetrose
		Myelofibrose
	Isolierte Insuffizienz der Erythropoese	Diamond-Blackfan-Anämie (angeboren)
		Transitorische Erythroblastopenie des Kleinkindes
Aplastische Krise durch Parvovirus-B <sub>19</sub> (nur bei chronischer Hämolyse klinisch relevant)		
»pure red cell aplasia« (meist immunologisch bedingt)		
<b>Hypoplastisch mit ineffektiver Erythropoese:</b> Im Knochenmark gestörte und oft auch gesteigerte Erythropoese, im peripheren Blut Retikulozytopenie	Störungen der Hämsynthese	Eisenmangelanämie, Eisenverteilungsstörung bei Inflammation
		Bleivergiftung
		Erythropoetische Porphyrie
		Sideroblastische Anämien
	Störungen der Hämoglobinsynthese	Thalassämiesyndrome
	Störungen der Zellteilung	Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel
		Folsäuremangel
		Thiamin-sensitive megaloblastäre Anämie
		Orotazidurie
		Kongenitale dyserythropoetische Anämien
		Myelodysplastisches Syndrom
Gesteigerter Erythrozytenumsatz		
<b>Hämolytische Anämien:</b> Im Knochenmark gesteigerte Erythropoese, im peripheren Blut Retikulozytose	Endogen	Membrandefekte
		Enzymdefekte
		Hämoglobinopathien
	Exogen	Immunhämolyse
		Mikroangiopathie (HUS, TTP)
		Chemische, thermische oder mechanische Schädigung
Blutverluste		
Sequestration in inneren Organen		

HUS hämolytisch-urämisches Syndrom, TTP thrombotisch-thrombozytopenische Purpura.

<sup>a</sup> Bei einigen Anämien wirken mehrere Mechanismen zusammen, sodass diese in mehr als einer Kategorie auftreten können.

thropoetischen Anämien können die Vorstufen der Erythropoese zwar ganz erheblich gesteigert sein, eine Ausreifung zu Retikulozyten und Erythrozyten findet jedoch nicht ausreichend statt. Eine Dyserythropoese liegt bei ganz unterschiedlichen Anämieformen vor, etwa dem Eisenmangel, den Thalassämien und den megaloblastären Anämien (■ Tab. 2.2).

**Diagnostischer Algorithmus** Anhand des automatisierten Blutbildes mit Erythrozytenindizes und Retikulozytenzählung können gemäß des dargestellten Algorithmus (■ Abb. 2.1) die Differenzialdiagnosen einer Anämie oft so weit eingegrenzt werden, dass neben den anamnestischen und klinischen Befunden keine oder nur wenige gezielte weitere Untersuchungen nötig sind.



■ Abb. 2.1 Diagnostischer Algorithmus bei Anämie

## 2.2 Hypoplastische und dyserythropoetische Anämien

C. M. Niemeyer, M. Wlodarski

Hypoplastische Anämien (engl. pure red cell aplasia, PRCA) sind angeborene oder erworbene Blutbildungsstörungen der roten Reihe mit Anämie, Retikulozytopenie und Fehlen von erythrozytären Vorläuferzellen in einem sonst normalen Knochenmark (► Übersicht). Im Gegensatz zu aplastischen Anämien ist bei PRCA die Ausreifung der Leukozyten und Thrombozyten in der Regel nicht gestört, ihre Zahl im peripheren Blut ist normal oder entsprechend der zugrunde liegenden Erkrankung nur geringfügig verändert.

### Klassifikation hypoplastischer Anämien (pure red cell aplasia, PRCA). (Mod. n. Means 2016)

#### Angeborene PRCA

- Diamond-Blackfan Anämie

#### Erworbene PRCA

- **Primär**
  - Primär autoimmune PRCA
    - Inkl. transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters
  - Primär myelodysplastische PRCA
- **Sekundär, assoziiert mit**
  - Autoimmunerkrankungen, Kollagenosen, Vaskulitiden
    - Systemischer Lupus erythematoses
    - Rheumatoide Arthritis
    - Entzündliche Darmerkrankung
  - Anderen immunologischen Ursachen
    - ABO-inkompatible Stammzelltransplantation
    - Pyoderma gangränosum
  - Lymphoproliferativen Erkrankungen
    - Chronisch lymphatische Leukämie, LGL-Leukämie, Hodgkin Lymphom (HL), Non-HL, Morbus Castleman, multiples Myelom

- Anderen Neoplasien
  - Chronisch myeloische Leukämie (CML), akute lymphatische Leukämie (ALL), Myelofibrose, essentielle Thrombozytose u. a.
- Soliden Tumoren
  - Thymom, Schilddrüsenkarzinom, Nierenzellkarzinom u. a.
- Viralen Infektionen
  - Parvovirus-B<sub>19</sub>, HIV, EBV, Hepatitisviren (A, B, C und E), CMV
- Bakteriellen Infektionen
  - Streptokokken Gruppe B
  - Tuberkulose
  - Bakterielle Sepsis
- chronischer Niereninsuffizienz
- Medikamenten und Toxinen
  - rh-Epo induzierte EPO-AK vermittelte PRCA
  - Allopurinol, Azathioprin, Carbamazepin, Chlorpropamid, Dapsone/Pyrimethamine, Diphenylhydantoin, Fenopropfen, Fludarabin, Interferon-α, Isoniazid, Lamivudin, Linezolid, Mycophenolat-Mofetil, d-Penicillamin, Procainamid, Ribavirin, Sulfasalazin, Tacrolimus, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Valproinsäure, Zidovudin
- Anderen Erkrankungen/Situationen
  - Schwangerschaft
  - Riboflavinmangel

Die Anämie ist bei DBA meist makrozytär normochrom, bei den erworbenen Formen der PRCA normozytär normochrom. Die Retikulozytenzahl liegt unter 1 % bzw. unter 10.000/μl und die Zahl der Erythroblasten im normozellulären Knochenmark ist deutlich reduziert.

Allen hypoplastischen Anämien gemeinsam ist, dass aufgrund der erythropoetischen Bildungsstörung Eisen im Knochenmark nicht in Erythroblasten eingebaut werden kann. Auch unabhängig von einer möglicherweise transfusionsbedingten Hämochromatose

sind die Eisenkonzentration und die Transferrinsättigung im Serum erhöht, ebenso die Erythropoetinspiegel im Plasma und Urin. Hämolysezeichen bestehen nicht, die Konzentration von Bilirubin im Serum ist normal.

### 2.2.1 Kongenitale hypoplastische Anämie (Diamond-Blackfan Anämie)

Die DBA ist eine Erkrankung mit angeborenem Knochenmarkversagen (*inherited bone marrow failure syndrome*), die in ihrer klassischen Form durch eine schwere makrozytäre Anämie mit normalen Leuko- und Thrombozytenzahlen, Fehlbildungen bei 40 % der Patienten, Wachstumsstörungen und ein erhöhtes Risiko für myelodysplastische Syndrome (MDS) und solide Tumoren gekennzeichnet ist.

#### ■ Epidemiologie und Pathogenese

Die Inzidenz der DBA wird auf 1:100.000–1:200.000 geschätzt (Vlachos 2008). Die DBA findet sich in allen Ethnien und hat eine ausgewogene Geschlechterverteilung. Der Erkrankung liegen in 65 % der Fälle Mutationen (inkl. großer Deletionen) in ribosomalen Proteinen (rp) der kleinen (rps) oder großen (rpl) Ribosomen-Untereinheit zugrunde (Clinton u. Gazda 2016; Tab. 2.3). Das am häufigsten mutierte Gen ist *RPS19* (25 % der Fälle). Mutationen in *RPS19*, *RPL5*, *RPL11*, *RPS26* und *RPL35A* finden sich bei ca. 50 % der Patienten, während die anderen RP-Gene in <5 % der Fälle mutiert sind. Diagnostisch wird meist ein Genpanel mit Deletions- und Duplikationsanalysen durchgeführt.

Die heterozygoten Mutationen in RP-Genen führen zur Haploinsuffizienz mit Funktionsverlust des jeweiligen ribosomalen Prote-

ins. Hierdurch wird die Ribosomenbiogenese beeinträchtigt, was u. a. zu einer Aktivierung von p53 und seiner abhängigen Signalwege führt. p53 Aktivierung geht *in vitro* mit vermehrter Apoptose und Zellzyklusarrest erythropoetischer Vorstufen in G0/G1 einher. Der genaue Mechanismus, mit dem RP-Mutationen zur Bildungsstörung der Erythropoese führen, ist z. Z. noch unbekannt.

Der DBA-Phänotyp identischer RP-Mutationen ist auch intrafamiliär sehr variabel. Gewisse Genotyp-Phänotyp-Beziehungen sind beschrieben: (1) Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte nahezu ausschließlich bei *RPL5*- und *RPL11*-Mutationen, (2) bei *RPL11*-Mutationen vorzugsweise Daumenfehlbildungen, (3) bei mandibulofazialer Dysostose Mutationen in *TSR2*, *RPS28* oder *RPS26*.

Ein DBA-Phänotyp wurde auch bei wenigen Patienten mit *GATA1*-Keimbahnmutation (Sankaran et al. 2012) beschrieben. Auch Patienten mit Adenosin-Deaminase-2-Mangel können sich mit einem DBA-ähnlichen Phänotyp präsentieren (Hashem et al. 2017, Tab. 2.3).

DBA wird meist autosomal dominant vererbt, die *GATA1*- und *TSR2*-assoziierte Erkrankung X-chromosomal. In 45 % der autosomal dominanten Fälle findet sich eine Vererbung von einem Elternteil, bei 55 % liegen *de novo* Mutationen vor.

#### ■ Klinische Präsentation

Ca. 90 % der DBA-Patienten werden im ersten Lebensalter diagnostiziert. Das phänotypische Spektrum reicht von leichter Anämie (z. B. geringgradige Anämie, erhöhtes MCV ohne Anämie, Fehlbildungen ohne Anämie) bis zur schweren fetalen Anämie mit nichtimmunologischem Hydrops. Fehlbildungen finden sich bei etwa 40 % der DBA-Patienten (Tab. 2.4). Ein typisches DBA-Gesicht mit Stupsnase, Hypertelorismus, kräftiger Oberlippe und einem intelligenten Gesichtsausdruck wurde 1950 von Cathie (Cathie 1950) be-

■ Tab. 2.3 Mutationen/Deletionen in DBA-assoziierten Genen bei 292 DBA-Patienten (Daten des Registers DBA 2000 der GPOH)

Gruppe	Gen	Locus	MIM	Häufigkeit (%)
Ribosomale Proteine	<i>RPS19</i>	19q13.2	#603474	24 %
	<i>RPL5</i>	1p22.1	#603634	12 %
	<i>RPS26</i>	12q13.2	#603701	7,5 %
	<i>RPL11</i>	1p36.11	#604175	6,5 %
	<i>RPL35A</i>	3q29	#180468	4 %
	<i>RPS17</i>	15q25.2	#180472	3 % *
	<i>RPL15</i>	3p24	#604174	1 %
	<i>RPS7</i>	2p25.3	#603658	<1 %
	<i>RPS10</i>	6p21.31	#603632	<1 %
	<i>RPL26</i>	17p13.1	#603704	<1 %
	<i>RPS29</i>	14q21.3	#603633	<1 %
	<i>RPS28</i>	19p13.2	#603685	<1 %
	<i>TSR2</i>	Xp11.22	#300946	n.u. *
GATA1 Keimbahnmutation	<i>GATA1</i>	Xp11.23	#305371	<1 %
Adenosine Deaminase 2 (ADA2)-Mangel	<i>CECR1</i>	6p21.31	#607575	2 %
Unbekannt	Unbekannt			36 %

n. u., nicht untersucht; \*, <1 % in anderen Serien; #, Mikrodeletionen in Genen ribosomaler Proteine bei ca. 10–15 % aller DBA-Patienten, die häufigste Mikrodeletion umfasst das *RPS17*-Gen

**Tab. 2.4** Fehlbildungen bei 229 Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie (Willig 1999). (Beispiele mod. n. Vlachos 2008)

Region der Fehlbildung	Patienten	Beispiele
Kopf *	21 %	Hypertelorismus; breite, flache Nasenwurzel Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte; hoher Gaumen Mikrozephalie; Mikrognathie; Mikrootie; tiefsitzende Ohren; tiefsitzende Haarlinie
Augen	12 %	Epikanthus; Ptosis; angeborenes Glaukom; Strabismus; angeborene Katarakt
Hals	4 %	Kurzer Hals; trapezförmige Halsform; Sprengel-Deformität (Dysostose mit einseitigem Schulterhochstand); kongenitale Halswirbelstenose (Klippel-Feil-Syndrom)
Daumen	9 %	Triphalangeal; gedoppelt oder gespalten; hypoplastisch; flacher Daumenballen; fehlende A. radii
Urogenital <sup>§</sup>	7 %	Nierenagenesie; Hufeisenniere; Hypospadie
Herz <sup>#</sup>	7 %	VSD; ASD; Aortenisthmusstenose; komplexe Herzfehler
Knochen	9 %	Syndaktylie; Wachstumsstörung
Andere	7 %	u. a. Lernbehinderung
mind. 1 Fehlbildung	40 %	

\*, ohne Augenfehlbildungen; §, 19 % in Kohorten mit empfohlenem Screening; #, 15 % in Kohorten mit empfohlenem Screening

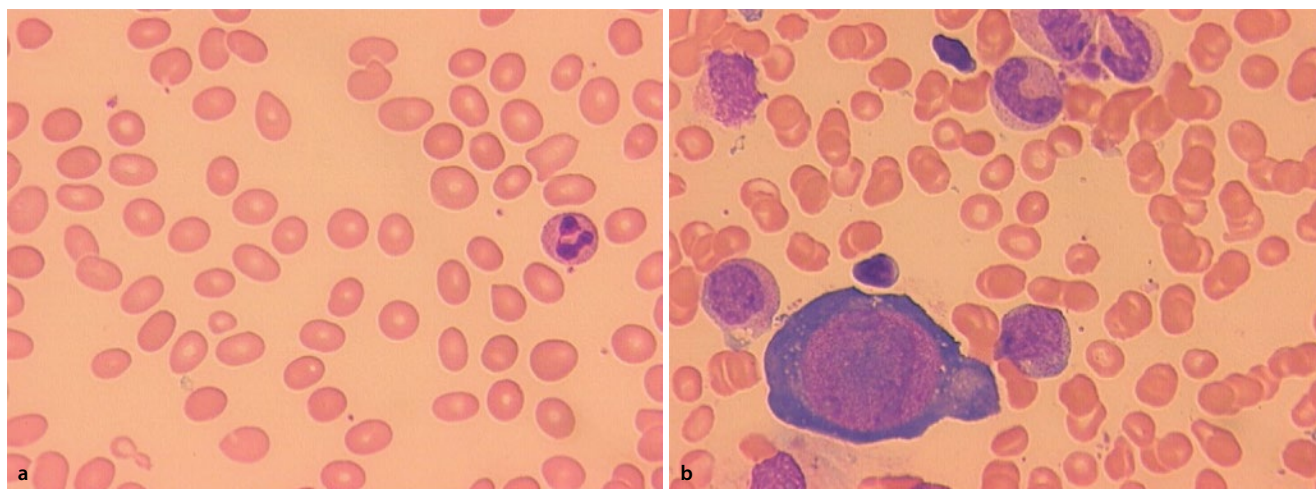
schrieben. Kleinwuchs bereits bei Geburt besteht bei ca. 10 % der Fälle. Durch regelmäßige Transfusion und/oder Steroidtherapie erhöht sich der Anteil kleinwüchsiger DBA-Patienten im Erwachsenenalter auf ca. 50 % (Willig et al. 1999). Ca. 3 % der DBA-Patienten sind mental retardiert. Erwachsene DBA-Patienten klagen häufig über bisher nicht verstandene muskuloskeletale Schmerzen und gehäufte virale/bakterielle Infektionen.

#### ■ Hämatologische Diagnostik

Der Blutaussstrich zeigt eine Makro-, Aniso- und Poikilozytose der Erythrozyten und gelegentlich Tränenformen (Abb. 2.2). Der Nachweis von Eigenschaften der fetalen Erythropoese wie ein erhöhtes Hämoglobin (Hb) F, Erhöhung der Erythrozyten-Adenosindeaminase (eADA) oder Expression des i-Membran-Antigens kann diagnostisch hilfreich sein. Im Knochenmark reifen die myeloischen

Vorläuferzellen, Megakaryozyten und Lymphozyten regelrecht aus, während die Erythropoese meist nahezu vollständig fehlt, oder gelegentlich durch wenige Proerythroblasten vertreten ist. Die Zellulartät im Knochenmark ist normal oder durch das Fehlen der Erythropoese leicht vermindert. Interessanterweise kann das erste Knochenmarkaspirat eines jungen Säuglings mit DBA noch eine zahlenmäßig nahezu normale und vollständig ausreifende Erythropoese zeigen, während sich in Folgeuntersuchungen eine erythropoetische Aplasie findet. In der Literatur sind wenige Patienten mit Ausreifungsstopp der roten Vorstufen beschrieben.

**Merke** Auch wenn sich die DBA primär als eine Bildungsstörung der Erythropoese präsentiert, haben viele Patienten leicht erniedrigte oder im unteren Normbereich liegende Leukozytenwerte, ohne dass eine vermehrte Infektionsneigung zeigt. Einige Patienten entwickeln



**Abb. 2.2** Blutaussstrich. **a** Blutaussstrich eines Patienten mit Diamond-Blackfan-Anämie mit Aniso-Poikilozytose und Makrozyten, die als ovale Erythrozyten imponieren. In der oberen Bildhälfte mittig ein Erythrozyt als Tränenform, hinweisend auf eine intrinsische Hämatopoesestörung. **b** Großer Proerythroblast mit aufgelockertem Chromatin und prominenten Nukleolen bei Parvovirus-B<sub>19</sub>-Infektion



im Verlauf eine zunehmende Thrombozytopenie und eine abnehmende Zellularität im Knochenmark.

### ■ Differenzialdiagnose

Andere Erkrankungen mit Knochenmarkversagen wie z. B. Fanconi-Anämie, Pearson-Syndrom, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond-Syndrom, GATA2-Defizienz, SAMD9/SAMD9L-Keimbahnmutation, Infektion mit HIV oder Parvovirus-B<sub>19</sub> müssen ausgeschlossen werden.

### ■ Prognostische Faktoren

In den meisten Registern sind ca. 40 % der DBA-Patienten transfusionsabhängig, weitere 40 % steroidabhängig und 20 % ohne Therapie (»in Remission«). Das Malignomrisiko ist deutlich höher als früher angenommen. Daten des nordamerikanischen Registers zeigten ein 352-fach erhöhtes Risiko für MDS, ein jeweils 45-fach erhöhtes Risiko für Kolonkarzinome bzw. Osteosarkome und ein 29-fach erhöhtes Risiko für akute myeloische Leukämien. Das mediane Überleben bei DBA betrug 51 Jahre, und das Risiko eines MDS bei nichttransplantierten Patienten im Alter von 30 Jahren 50 % (Vlachos 2016).

### ■ Therapie

Wesentliche Therapieformen der DBA sind Kortikosteroide, Bluttransfusionen und die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) (Vlachos u. Muir 2010).

#### ■ ■ Transfusionen

Transfusionen stellen die Therapie der Wahl im ersten Lebensjahr dar. Auf einen Therapieversuch mit Steroiden sollte in diesem Alter wegen des negativen Effekts auf das Körperwachstum verzichtet werden. Üblicherweise wird alle 3–6 Wochen eine Transfusion benötigt, um den Hb-Wert über 8–9 g/dl zu halten.

Als Komplikation der Transfusionsbehandlung steht die Hämosiderose im Vordergrund, insbesondere da der aplasiebedingte niedrige Transferrineisenumsatz ein weiterer Mechanismus für eine rasche schwere Eisenüberladung ist. Es kommt bei DBA-Patienten häufiger und vorzeitiger als bei Patienten mit anderen transfusionsbedürftigen Anämien zur extrahepatischen Eisenüberladung (Porter 2014). Die Indikation zur Chelattherapie ist im 2. Lebensjahr nach erfolglosen Steroidversuchen im Alter von 12 und 24 Monaten bzw. bei älteren Patienten nach ca. 12 Transfusionen gegeben (AWMF-Leitlinie 2015, Vlachos u. Muir 2010). Als Chelatoren kommen Deferoxamin (s.c., i.v.) oder Deferasirox (oral) in Frage, von Deferipron (oral) wurde wegen möglicher Neutropenien als Nebenwirkung abgeraten (AWMF-Leitlinie 2014). Konsequentes mindestens 1-mal jährliches Monitoring der Eisenüberladung in Leber, Pankreas und Herz mittels SQUID-Biomagnetometer und/oder MRT ist essenziell. Viele DBA-Patienten benötigen je nach Ansprechen und Eisenorganstatus bzw. Nebenwirkungen der Chelattherapie individuelle Anpassungen im Sinne von Wechsel bzw. Kombination der Medikamente.

#### ■ ■ Kortikosteroide

Ca. 60–80 % der DBA-Patienten sprechen initial auf Steroide an, auch wenn langfristig wegen sekundärer Steroidresistenz, erfolgreicher HSZT oder »spontaner Remission« nur ca. 35–40 % der Patienten mit Steroiden behandelt werden (Willig 1999, Vlachos u. Muir 2010). Die Anfangsdosis der Steroidbehandlung ist 2 mg/kg/d Prednison/Prednisolon in 2–3 Einzeldosen und wird für 4 Wochen appliziert. Empfehlenswert sind ein Therapiebeginn 1–2 Wochen nach Transfusion (wenn der Hb ca. 9 g/dL ist) und wöchentliche Blutbilder mit Retikulozytenzahl. Ein klinisch sinnvolles Anspre-

chen kann mit einem Hb von  $\geq 9$  g/dL ohne Transfusionsbedürftigkeit definiert werden. Bei Ansprechen wird die Dosis erst rasch, dann langsam auf eine minimale Dosis, bei der das Ansprechen gehalten werden kann, reduziert. Die minimale Dosis sollte  $<0,5$  mg/kg/d (oder  $<1$  mg/kg jeden 2. Tag) sein.

Bei Nichtansprechen nach 4 Wochen wird weder eine zeitliche Verlängerung der Steroidgaben noch eine Dosiserhöhung empfohlen. Nach einem erfolglosen ersten Steroidversuch und Wiederaufnahme eines Transfusionsprogramms kann nach 6–12 Monaten ein zweiter Steroidversuch in ähnlicher Art und Weise sinnvoll sein. Wegen der negativen Effekte auf das Körperwachstum der ohnehin meist kleinwüchsigen Patienten wird ein Steroidversuch erst im zweiten Lebensjahr empfohlen. Es kann auch sinnvoll sein, eine Steroidtherapie während der Pubertät durch ein Transfusionsprogramm zu ersetzen, um einen optimalen Wachstumsschub zu gewährleisten. Unter Steroidtherapie sind regelmäßige Kontrollen von Blutdruck (Hypertension), Blutzucker (Diabetes), Augen (Katarakt, Glaukom) und Knochendichte (Osteoporose) angezeigt.

#### ■ ■ Hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die HSZT stellt die einzige kurative Therapie des Hämatopoiesedefekts der DBA dar. Im Rahmen des Registers DBA 2000 der GPOH wurden 35 DBA-Patienten im mittleren Alter von 5,7 Jahren (1,2–32,9) vom Geschwisterspender (MSD, n=24) oder Fremdspender (UD, n=11) transplantiert (unveröffentlicht). Die Wahrscheinlichkeit des Überlebens nach 5 Jahren lag für HSZT mit MSD bei 91 %, mit UD bei 82 %. Eine italienische Studie zeigte ein vergleichbar gutes Ergebnis, das 5-Jahres-Überleben für Patienten über 10 Jahre lag allerdings nur bei 40 % (Fagioli 2014).

Obwohl spontane Remissionen bei ca. 20 % der DBA-Patienten beobachtet werden, kann es gerechtfertigt sein, nach 2 erfolglosen Steroidversuchen im frühen Kindesalter vom MFD oder passenden UD zu transplantieren. Angesichts der Komplexität von Eisenüberladung und hohem Risiko für MDS im Erwachsenenalter wird die frühe HSZT zukünftig einen höheren Stellenwert erlangen.

#### ■ ■ Alternative Therapien

Eine Vielzahl von Therapien blieben erfolglos (Hochdosissteroid, Immunglobuline, Hochdosiserythropoetin, Interleukin-3, Androgene), hatten retrospektiv keine Rationale (Cyclosporin, anti-Thymozytenglobulin) oder waren in klinischen Studien nicht reproduzierbar (Leblanc 2007).

#### ■ ■ Schwangerschaft

Frauen mit DBA erleiden in 66 % der Fälle signifikante Komplikationen in der Schwangerschaft (Faivre 2006). Bei zunehmender Anämie sollte bei Bedarf großzügig transfundiert und Steroide nicht erhöht werden.

#### ■ ■ Zukünftige Therapieoptionen

Es ist zu erwarten, dass neue Medikamente für DBA-Patienten in naher Zukunft zur Verfügung stehen. Zum einen werden bereits in Studien Supplemente wie die Aminosäure Leucin oder neuartige Medikamente für die Anämiebehandlung wie Sotatercept (EPO-unabhängiger Stimulator der Erythropoese) geprüft. Zum anderen erlauben DBA-Tiermodelle (Maus, Zebrafisch) und induzierte pluripotente Stammzellen von DBA-Patienten das Screening einer großen Zahl interessanter Substanzen.



### 2.2.2 Transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters

Die transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters (transient erythrocytopenia of childhood, TEC), auch als Erythroblastophthie bezeichnet, ist eine erworbene, selbstlimitierende hypoplastische Anämie eines zuvor hämatologisch gesunden Kleinkinds.

#### ■ Epidemiologie und Pathogenese

Publizierte Inzidenzen von bis zu 5 pro 1.000.000 Kinder sind vermutlich zu niedrig (van den Akker 2014). Pathogenetisch wird ein postviraler Prozess angenommen, bei dem humorale Inhibitoren gegen erythrozytäre Vorläufer gebildet werden. Durch die Bildung von anti-idiotypischen Antikörpern kommt es zur Erholung der Erythropoese. Sehr vereinzelt wurden als TEC eingeordnete Erkrankungen nach vorausgegangener HHV6 oder Parvovirus-B<sub>19</sub>-Infektion beschrieben (Wodzinski u. Lilleyman 1989; Ogawa u. Yanagisawa, 2016).

#### ■ Klinische Präsentation und Diagnostik

Die Kinder fallen mit Blässe im mittleren Alter von 23 Monaten auf (Tab. 2.5), auch Säuglinge unter 6 Monaten sind beschrieben. Da die Hb-Konzentration über Wochen langsam abfällt, sind die Kinder meist gut an die Anämie adaptiert. Auch präsentieren sich 25 % der Betroffenen schon in der Erholungsphase mit Retikulozytose. Bei wenigen TEC-Patienten wurden auch vorübergehende neurologische Symptome wie Krampfanfälle oder Hemiparesen beschrieben (Chan 1998).

Die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen bei TEC sind in der Regel normal, Granulozytopenien <1.000/μl sind aber bei bis zu 28 % der Patienten beschrieben worden (Cherrick 1994). Selten findet sich auch eine Thrombozytopenie. Zeigt der Knochenmarkbefund

■ **Tab. 2.5** Vergleich diagnostischer Kriterien bei Diamond-Blackfan-Anämie (DBA) und transitorischer Erythroblastopenie (TEC). (Mod. n. Link u. Alter 1989 und Vlachos 2008)

Kriterium	DBA	TEC
Aplasie der Erythropoese	+	+
Alter bei Diagnose		
- Median (Monat)	3	23
- >1. Lebensjahr	10 %	81 %
Vererbung	Sporadisch, dominant	Nicht genetisch
Aktivität der ADA in Erythrozyten (eADA)	Erhöht	Normal
Erhöhtes MCV		
- Bei Diagnose	80 %	5 %
- Bei Genesung	100 %	90 %
- In Remission	100 %	Normal
Erhöhtes Hb F		
- Bei Diagnose	100 %	20 %
- Bei Genesung	100 %	100 %
- In Remission	85 %	Normal

eine große Zahl unreifer Erythroblasten, so handelt es sich in der Regel nicht um einen zugrundeliegenden Ausreifungsstopp, sondern um die einsetzende Erholung der roten Zellreihe. Die Myelopoese ist auch bei Neutropenie im peripheren Blut unauffällig. Die Abgrenzung der TEC von der DBA ist in der Regel einfach (Tab. 2.5)

#### ■ Therapie und Prognose

Die Erythropoese erholt sich spontan innerhalb von 1–2 Monaten, sehr selten über eine längere Zeitspanne. Transfusionen werden im Allgemeinen nur empfohlen, wenn eine Einschränkung der Herz-Kreislauf-Situation vorliegt. Allerdings ist zu bedenken, dass bei Hb-Konzentrationen ≤5 g/dl und weiterhin fehlender Retikulozytose in den Folgetagen ein oft rascher Hb-Abfall zu beobachten ist, sodass hier auch bei noch gut adaptiertem Kind eine Indikation zur Knochenmarkpunktion (Beurteilung, ob die Erholungsphase bereits eingesetzt hat) und/oder Transfusion bestehen kann. Eine Therapie mit Prednison oder Immunsuppressiva ist nicht indiziert.

### 2.2.3 Parvovirus-B<sub>19</sub>-assoziierte hypoplastische Anämie

#### ■ Epidemiologie und Pathogenese

Das humane Parvovirus (HPV)-B<sub>19</sub> ist ein Einzelstrang DNA-Virus, das als Tröpfcheninfektion, sehr selten auch über Blutprodukte, von Mensch zu Mensch übertragen wird. Über das Blutgruppen-P-Antigen (Globosid) infiziert es die erythropoetische Progenitorzelle, in der es repliziert und einen Zellzyklusarrest in der G2-Phase sowie eine vermehrte Apoptose induziert. Die meisten Infektionen mit HPV-B<sub>19</sub> verlaufen inapparent, die klinische Manifestation mit Hauterythem im Kindesalter wird als Ringelröteln bezeichnet.

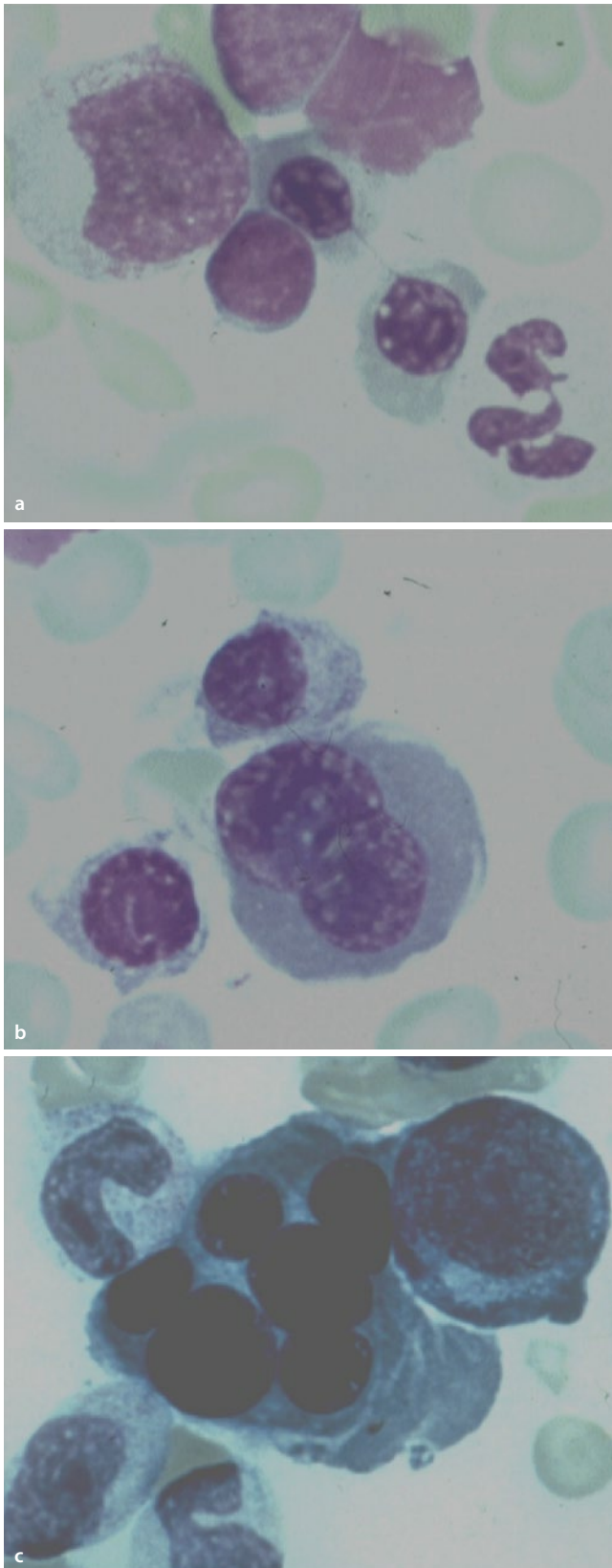
Als Zeichen des zytopathischen Effekts können im Knochenmark direkt nach HPV-B<sub>19</sub>-Infektion kleine, regressiv veränderte Erythroblasten beobachten werden. Ihre Zellkerne enthalten Einschlusskörperchen, die von einem dichten Chromatinring umgeben sind, und das immunreaktive B<sub>19</sub>-Antigen enthalten. Mit Einsetzen der humoralen Immunantwort erscheinen wenige Tage später Riesenproerythroblasten mit großen vesikulären Kernen, aufgelockertem Chromatin, prominenten Nukleolen und einem sehr basophilem Zytoplasma (Abb. 2.3). Die Riesenproerythroblasten enthalten keine Viruspartikel mehr, sie werden im Rahmen der raschen Regeneration nach wenigen Tagen durch Normoblasten ersetzt.

Bei Gesunden führt die HPV-B<sub>19</sub>-Infektion für 5–10 Tage zu einer erythropoetischen Aplasie; bei einer durchschnittlichen Erythrozytenüberlebenszeit von 120 Tagen kann kein signifikanter Hb-Abfall beobachtet werden. Eine Neutro- und Thrombozytopenie kann begleitend bestehen.

#### Aplastische Krise durch HPV-B<sub>19</sub> bei hämolytischen Anämien

Patienten mit angeborenen oder erworbenen hämolytischen Anämien und einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten können durch die HPV-B<sub>19</sub>-induzierte erythropoetische Aplasie einen raschen Hb-Abfall erleiden. Sie präsentieren sich akut mit deutlicher Anämie, Retikulozytopenie und ohne Zeichen der Hämolyse. Bei Panzytopenie werden einige Patienten auch zum Ausschluss einer akuten Leukämie vorgestellt.

**Merke** Die aplastische Krise bei Parvovirus-B<sub>19</sub>-Infektion kann das erste klinische Zeichen einer moderaten, gut kompensierten chronischen Hämolyse sein!



**Abb. 2.3** Kongenitale dyserythropoetische Anämien. **a** CDA Typ I: Hämo- globulinisierte Erythroblasten mit Kernbrücken, **b** CDA Typ II: Doppelkernige Erythroblasten, **c** CDA Typ III: Multinukleare Erythroblasten

Aplastische Krisen dauern üblicherweise 10–14 Tage. Kinder mit aplastischer Krise sind infektiös und sollten nicht von Schwangeren ohne HPV-Immunität versorgt werden. Da HPV B<sub>19</sub> eine lebenslange Immunität hinterlässt und – im Gegensatz zur Vielzahl viraler Auslöser von hämolytischen Krisen – alleiniger Auslöser der aplastischen Krise ist, macht jedes Kind mit hämolytischer Anämie nur einmal im Leben eine aplastische Krise durch.

### Chronische Infektion mit HPV-B<sub>19</sub> bei Immundefizienz

Beim Fehlen einer adäquaten humoralen Immunantwort kann eine HPV-B<sub>19</sub>-Infektion chronisch verlaufen und eine prolongierte erythropoetische Aplasie bedingen. Dies kann bei angeborenen Immundefekten, HIV, akuter lymphatischer Leukämie (oft in Dauertherapie), nach HSZT oder Organtransplantation, Therapie mit anti-CD20-Antikörper und anderen erworbenen Immundefekten beobachtet werden. Für die HPV-B<sub>19</sub>-Infektion beweisend ist der Nachweis von Virusgenom im Knochenmark. Die intravenöse Gabe von Immunglobulinen (empfohlen 2 g/kg über 5 Tage) verringert die Viruslast, sodass die erythropoetische Aktivität wieder hergestellt wird. Gelegentlich sind wiederholte Immunglobulingaben notwendig (Crabro 2013).

### Hydrops fetalis durch Infektion mit HPV-B<sub>19</sub>

Meist verläuft eine mütterliche Infektion mit HPV-B<sub>19</sub> in der Schwangerschaft asymptomatisch, ca. 6,5 % der betroffenen Frauen erleiden einen Abort oder Todgeburt. Selten kommt es beim Feten zum nichtimmunologischen Hydrops fetalis. Da im Gegensatz zur immunologisch ausgelösten Erkrankung ein HPV-B<sub>19</sub>-bedingter Hydrops schon bei nur geringgradig erniedrigten Hb-Konzentrationen beobachten werden kann, wird eine Beteiligung anderer Organsysteme wie des Myokards postuliert. Intrauterine Bluttransfusionen können indiziert sein, daneben werden auch spontane Besserungen beobachtet. Postnatal persistierendes HPV-B<sub>19</sub> kann eine chronische Anämie auslösen und mit einer Hypogammaglobulinämie einhergehen (Brown 1995).

**Merke** Bei persistierenden hypoplastischen Anämien muss immer eine HPV-B<sub>19</sub>-Infektion ausgeschlossen werden!

## 2.2.4 Kongenitale dyserythropoetische Anämien

Die kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDA) sind eine Gruppe von seltenen genetischen Erkrankungen mit ineffektiver Erythropoese, charakteristischer Morphologie der Erythroblasten und einer Entwicklung sekundärer Hämosiderosen (■ Tab. 2.6, ■ Abb. 2.3). Die Patienten präsentieren sich mit Anämie, Ikterus, Splenomegalie und einer für die Anämie zu niedrigen Retikulozytenzahl. Im Blutausschlag findet sich eine Aniso-Poikilozytose und basophile Tüpfelung (Iolascon 2013).

Patienten mit CDA-Typ-I sind meist nicht transfusionsbedürftig, entwickeln aber eine Eisenüberladung. Eine Behandlung mit Interferon- $\alpha$  erhöht die Hb-Konzentration und verringert die Hämochromatose (Tamary u. Dgany 2016).

Patienten mit dem häufigeren CDA-Typ-II sind meist transfusionsabhängig. Der Typ II wird auch HEMPAS (*hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acidified serum lysis test*) genannt, da die Erythrozyten der Betroffenen in azidifiziertem Serum von Gesunden hämolysieren.

**Tab. 2.6** Charakteristika der verschiedenen Typen der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie. (Mod. n. Iolascon 2013)

CDA-Typ	I	II	III	IV
Vererbung	Autosomal dominant	Autosomal rezessiv	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Fälle	>300	>400	2 Familien, einige sporadisch	<10
MCV	Makrozytär	Normozytär	Makrozytär	Normozytär
Morphologie der Erythroblasten (Lichtmikroskopie)	Abnorme Chromatinstruktur, Chromatinbrücken	Doppelkernige Erythroblasten (10–50 %)	Vielkernige Gigantoblasten	Wie I oder II
Mutierte Gene	<i>CDAN1</i> , <i>C14ORF41</i>	<i>SEC23B</i>	<i>KIF23</i>	<i>KLF1</i>
Assoziierter Phänotyp	Fehlbildungen der Hände und Füße		Multiples Myelom, Angiod Streaks	

CDA-Typ-III wurde erst in einer amerikanischen, später einer großen schwedischen Familie beschrieben. Die Anämie ist nicht ausgeprägt, es gibt auch wenige nichtfamiliäre Fälle.

Dem CDA-Typ-IV liegen Mutationen in dem hämatopoetischen Transkriptionsfaktor Krüppel-like Faktor 1 (KLF1) zugrunde. Darüber hinaus gibt es genetisch noch nicht zugeordnete sogenannte CDA-Varianten und CDA als hämatopoetischer Phänotyp in molekular definierten Syndromen wie dem Majeed Syndrome (chronische multifokale Osteomyelitis, inflammatorische Dermatitis, mikrozytäre CDA mit binukleären Erythroblasten, *LPIN2*-Mutationen, El-Shanti u. Ferguson 2013), mit exokriner Pankreasinsuffizienz und Hyperostose der Schädelknochen (*COX4I2*-Mutationen, Shteyer et al. 2009) oder Mevalonazidurie (Samkari 2010).

## 2.3 Mikrozytäre Anämien

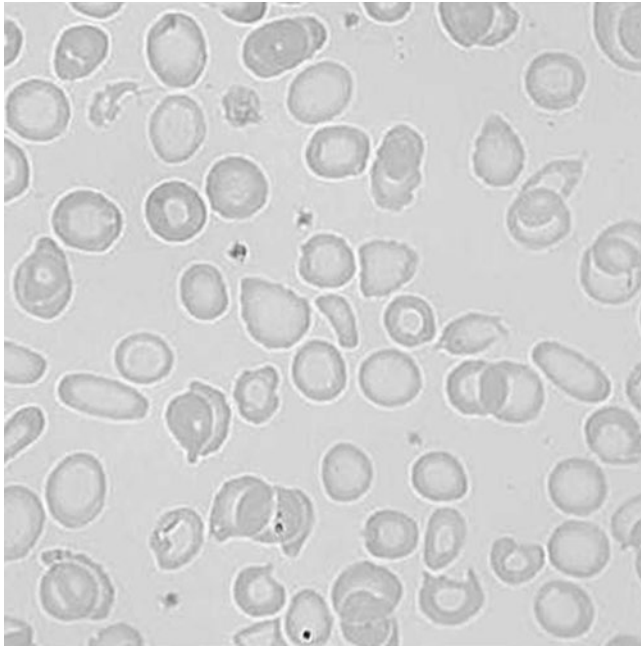
*J. Kunz, A. Kulozik*

Ursachen der unzureichenden Hämoglobinsynthese in Erythrozyten können Störungen des Eiseneinbaus (Eisenmangel, Anämie aufgrund chronischer Erkrankung, sideroblastische Anämie), der Globbinsynthese (Hämoglobinopathien) oder der Hämsynthese (Bleivergiftung, erythropoetische Porphyrie) sein. Da der Eisenmangel und in den entsprechenden Bevölkerungsgruppen die Thalassaemia minor die weitaus häufigsten Ursachen einer mikrozytären Anämie darstellen, wird ihnen in der Differenzialdiagnose besondere Bedeutung eingeräumt (Tab. 2.7). Die Thalassämien werden in ▶ Abschn. 2.6.3 gesondert dargestellt.

**Tab. 2.7** Differenzialdiagnose der mikrozytären Anämien

Differenzialdiagnose	Bestätigung der Diagnose
Eisenmangelanämie	Anamnestischer Nachweis eines alimentären Eisenmangels, Nachweis von Blutverlusten (z. B. Menorrhagie, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) oder von verminderter Eisenresorption Bei alimentärem Eisenmangel Anstieg der Retikulozyten 3–7 Tage nach Beginn der Eisensubstitution RDW ↑, Ferritin ↓, Transferrinsättigung ↓, Zink-Protoporphyrin ↑ Weiterführende Diagnostik bei Resorptionsstörung: z. B. Antikörperdiagnostik und Dünndarmbiopsie bei V. a. Zöliakie, Molekulargenetik des <i>TMPRSS6</i> -Gens bei V. a. IRIDA
Thalassämien	Familienanamnese, Blutbild der Eltern Hb-Analyse Molekulargenetik (v. a. bei α-Thalassämie) Bei Transfusionsbedürftigkeit (Hb <9 g/dl) und typischen klinischen Zeichen: Thalassaemia intermedia/major, sonst Thalassaemia minor
Chronische Erkrankung	Ferritinwert nicht erniedrigt, Entzündungszeichen erhöht Identifizierung der zugrundeliegenden Erkrankung
Selten	
Mangelernährung	Anthropometrie
Bleivergiftung	Blei im Vollblut Erythrozyten-Protoporphyrin δ-Aminolävulinat und Koproporphyrin III im Urin
Porphyrien und sideroblastische Anämien	Nachweis von Ringsideroblasten im Knochenmark (Eisenfärbung) Medikamentenanamnese (Isoniazid, Chloramphenicol u. a.) Genetik (eALAS, Ferrochelatase u. a.)

eALAS 5-Aminolävulinatsynthase in Erythrozyten, IRIDA »iron refractory iron deficiency anemia«, RDW »red cell distribution width«.



■ **Abb. 2.4** Erythrozytenmorphologie bei Eisenmangelanämie: Hypochromie, Mikrozytose, Anisozytose, Poikilozytose

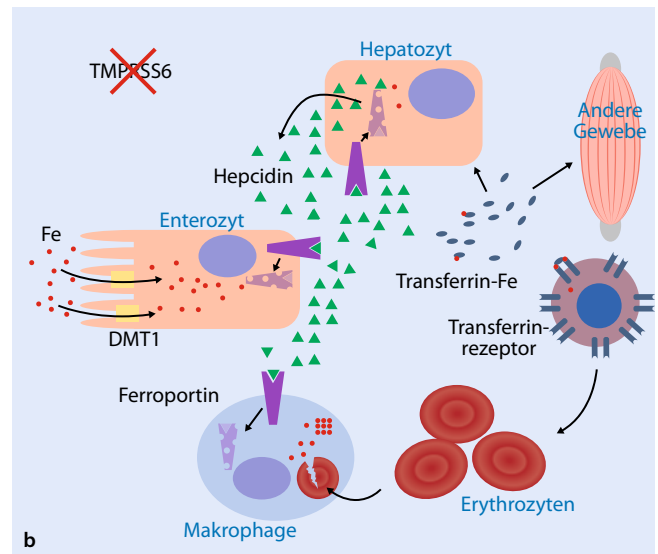
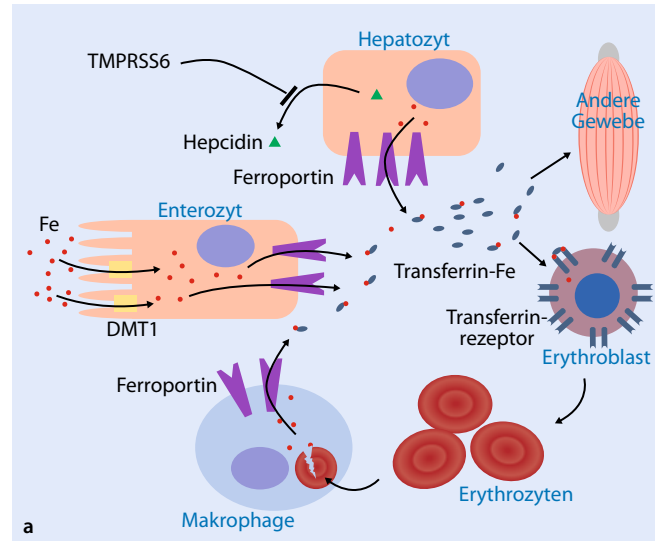
### 2.3.1 Eisenmangelanämie

Beim Eisenmangel steht zu wenig Eisen für die Synthese von Hämoglobin, aber auch anderen eisenhaltigen Proteinen zur Verfügung. Werden die Erythrozyten unzureichend mit Hämoglobin gefüllt, bleiben sie klein und es resultiert eine hypochrome und mikrozytäre Anämie (■ Abb. 2.4, ■ Abb. 2.5). Die Anämie ist jedoch nur der offensichtliche hämatologische Aspekt eines systemischen Eisenmangels.

#### ■ Pathogenese und Epidemiologie

Dem Eisenmangel liegt ein Missverhältnis zwischen Eisenbedarf und Eisenaufnahme zugrunde. Ersterer ist im Kindesalter im Vergleich zu Erwachsenen aufgrund des Wachstums erhöht. Im ersten Lebenshalbjahr kann der Eisenbedarf durch den Abbau der physiologischen Polyglobulie des reifen Neugeborenen gedeckt werden. Ab etwa der Verdoppelung des Geburtsgewichtes, also ab dem zweiten Lebenshalbjahr, nimmt der Eisenbedarf deutlich zu und bleibt während des gesamten Kleinkindesalters höher als im Erwachsenenalter. Eine zweite Periode erhöhten Eisenbedarfs ist der Wachstumsschub in der Pubertät, bei Mädchen akzentuiert durch die Blutverluste nach der Menarche. Auch anderweitige relevante Blutverluste, wie sie beispielsweise bei hämorrhagischer Diathese, rezidivierender Epistaxis oder chronischen intestinalen Blutungen auftreten, bedingen einen gesteigerten Eisenbedarf.

Häufigste Ursache einer ungenügenden Eisenaufnahme ist weltweit, so auch in Mitteleuropa, eine zu geringe Zufuhr mit der Nahrung. Pflanzliche Nahrung enthält deutlich weniger Eisen als tierische und außerdem oftmals Bestandteile wie organische Polyphosphate, die die Eisenresorption hemmen. An Häm gebundenes Eisen, wie es in rotem Fleisch enthalten ist, wird wesentlich besser aufgenommen als anorganisches Eisen. Letzteres wird erst im sauren Milieu des Magens gelöst und damit verfügbar. Wird der Magen-pH beispielsweise durch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren angehoben, resultiert das in einer verminderten Eisenaufnahme.



■ **Abb. 2.5** Regulation des Eisenstoffwechsels bei Eisenmangel und IRIDA. **a** Bei Eisenmangel wird die Hepcidinsynthese reprimiert, der Eisentransporter Ferroportin wird nicht abgebaut und steht für den Transport von Eisen aus Enterozyten und Hepatozyten in die Blutbahn zur Verfügung. Aufgrund des geringen Eisenangebots ist die Transferrinsättigung niedrig, die Erythrozyten sind hypochrom, Ferritin wird nicht aufgebaut. **b** Bei der IRIDA wird, unabhängig vom Eisenangebot, durch den Funktionsverlust von *TMPRSS6* Hepcidin inadäquat hoch exprimiert. Ferroportin wird abgebaut, deswegen wird Eisen aus den Enterozyten nicht in die Blutbahn exportiert und geht mit abschilfernden Enterozyten verloren statt resorbiert zu werden. Auch auf Makrophagen ist die Ferroportinexpression reduziert, Eisen wird bevorzugt als Ferritin abgelagert und kann daher nicht als Transferrin-gebundenes Eisen wieder zur Verfügung gestellt werden

Die enterale Resorption von Eisen kann bei Schädigungen der intestinalen Mukosa, beispielsweise bei Zöliakie oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, verringert sein. Auch Säuglinge, die mit unprozessierter Kuhmilch ernährt werden, zeigen oft eine Störung der enteralen Eisenresorption mit chronischen, oft okkulten, enteralen Blutverlusten. Das ist einer der Gründe, warum von der Ernährung mit unprozessierter Kuhmilch im ersten Lebensjahr abgeraten wird.

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste erworbene Anämie im Kindesalter. Die Prävalenz eines Eisenmangels bei Kleinkindern



– definiert als Erniedrigung von Serumferritin und Transferrinsättigung – wird in Mitteleuropa auf etwa 10 % geschätzt. Allerdings hat nur etwa ein Drittel der Betroffenen auch eine Anämie. Umgekehrt hat weniger als die Hälfte der Kleinkinder mit Anämie auch einen Eisenmangel.

### ■ Klinische Präsentation

Häufiger Vorstellungsgrund ist die Kombination aus Blässe und Müdigkeit. Zusätzlich treten bei Eisenmangel Schädigungen von Schleimhäuten und Haut auf. Diese äußern sich bei schwerem Eisenmangel in Mundwinkelrhagaden, atropher Glossitis und selten Löffelnägeln. Ebenfalls mit schwerstem Eisenmangel assoziiert sein kann Pica, der zwanghafte Verzehr ungenießbarer Substanzen wie Erde oder Lehm. Eisenmangel führt auch zu einer Verzögerung des Wachstums und der intellektuellen Entwicklung, ein weiterer Grund für eine ausreichende Eisenversorgung aller Kinder.

### ■ Diagnostik

Morphologisch findet sich eine mikrozytäre, hypochrome Anämie mit Anisozytose, die aus der automatisierten Blutbildmessung als erhöhte RDW (»red cell distribution width«) abgelesen werden kann. Oft findet sich begleitend eine Thrombozytose. Grundsätzlich erfordert die Diagnose einer Eisenmangelanämie als weiteren Schritt die Identifizierung der Ursache. Liegt eine für den häufigen alimentären Eisenmangel typische Anamnese vor, so ist ein Therapieversuch mit oraler Eisensupplementierung gerechtfertigt. Die Diagnose kann dann durch den Anstieg der Retikulozyten innerhalb einer Woche und konsekutiv durch eine erhöhte Hämoglobinkonzentration bewiesen werden. Letztere sollte um 1–2 g/dl wöchentlich ansteigen (■ Abb. 2.6).

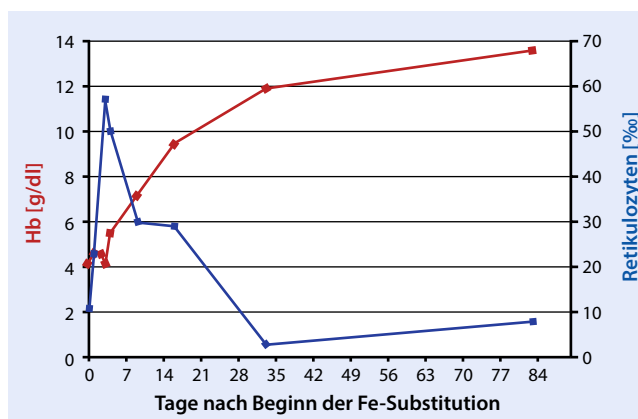
Ist die Anamnese nicht typisch oder erbringt die orale Eisensupplementierung nicht den gewünschten Erfolg, muss die Diagnose einer alimentären Eisenmangelanämie insbesondere bei gesicherter Therapieadhärenz mit zusätzlichen Methoden hinterfragt werden. Hierzu zählt zuerst die Bestimmung des Serumferritins, das jedoch nur bei Infektfreiheit verwertbar ist. Zusätzlich hilfreich sein können

- der Transferrinsättigung als Maß für das verfügbare Eisen,
- des löslichen Transferrinrezeptors als Maß für die Aktivität der Erythropoese und
- des Zink-Protoporphyrins als Indikator einer mangelnden Versorgung der Erythropoese mit Funktionseisen.

Liegt kein alimentär bedingter Eisenmangel vor, muss stets nach der Ursache der Imbalance zwischen Eisenbedarf und Eisenaufnahme geforscht werden. Hierzu zählt die Suche nach Blutverlusten und nach Malabsorptionssyndromen, selten auch nach genetischen Ursachen einer gestörten Eisenhomöostase.

### ■ Differenzialdiagnose

Im Gegensatz zu anderen Ursachen einer mikrozytären Anämie (■ Tab. 2.7) ist einzig die isolierte Eisenmangelanämie mit einem erniedrigten Serumferritin verbunden. Die  $\beta$ -Thalassaemia minor kann bei Herkunft aus Endemiegebieten vermutet werden, kommt allerdings auch bei der autochthon deutschen Bevölkerung vor. Sie grenzt sich zum Eisenmangel durch das Fehlen der Anisozytose, also durch die normwertige RDW, ab. Richtungsweisend ist die Untersuchung des Blutbildes beider Eltern und des  $HbA_2$ , das bei der heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie erhöht ist.



■ Abb. 2.6 Charakteristischer Verlauf bei erfolgreicher oraler Behandlung einer Eisenmangelanämie

### ■ Therapie

Der alimentäre Eisenmangel wird durch die Substitution mit  $Fe^{2+}$ -Salzen (2–5 mg/kgKG/Tag, in 2–3 Einzelgaben, möglichst nicht zum Essen) behandelt. Gelegentlich wird die Compliance aufgrund gastrointestinaler Beschwerden beeinträchtigt. Auch deshalb ist die Erfolgskontrolle anhand des Blutbildes notwendig. Die Eisensubstitution wird mindestens für 3 Monate mit dem Ziel der Normalisierung von Hämoglobin und MCV sowie dem Auffüllen der Eisenspeicher fortgesetzt. Nur bei schweren Resorptionsstörungen oder fehlender Verträglichkeit ist die parenterale Eisensubstitution indiziert. Ergänzt wird die medikamentöse Behandlung des alimentären Eisenmangels durch eine Ernährungsberatung. Bei anderen Ursachen eines Eisenmangels muss selbstverständlich die Grundkrankheit therapiert werden.

Die unkontrollierte Einnahme von Eisenpräparaten, insbesondere durch Kleinkinder, kann zu lebensbedrohlichen Intoxikationen führen und ist auch sonst als prophylaktische Maßnahme nicht indiziert.

### 2.3.2 IRIDA (iron refractory iron deficiency anemia)

Diese seltene hereditäre Form der isolierten Eisenresorptionsstörung und Eisenmangelanämie (»iron refractory iron deficiency anemia«) wird autosomal-rezessiv vererbt. Die ansonsten gesunden Patienten präsentieren sich im Kindesalter mit einer mäßig ausgeprägten, kompensierten, jedoch stark mikrozytären Anämie mit niedrigen Serumeisen- und niedrigen Ferritinwerten. Zugrunde liegt eine inadäquat hohe Hepcidinsekretion, die meist durch eine Mutation im *TMPRSS6*-Gen, dem negativen Regulator der Hepcidinsynthese, bedingt ist (■ Abb. 2.5, ■ Tab. 2.8). Hieraus resultiert eine Störung nicht nur der Eisenresorption, sondern auch der Eisenuutilisation. Nach oraler Gabe von Eisensalzen steigt weder kurzfristig das Plasmaeisen noch langfristig der Hämoglobinwert adäquat an. Die parenterale Eisenzufuhr führt zwar zu einer Erhöhung des Ferritin-, weniger jedoch des Hämoglobinwertes, da das binnen kurzer Zeit zugeführte Eisen zwar in den Makrophagen sequestriert, von dort wegen der Hepcidin-vermittelten Degradierung des Ferroportins jedoch nicht wieder zur Verfügung gestellt werden kann. Daten zur Epidemiologie liegen nicht vor, möglicherweise ist die Krankheit aufgrund der mild ausgeprägten Symptomatik und der naheliegenden Differenzialdiagnose der fehlenden Compliance der oralen Eisensubstitution unterdiagnostiziert.

Tab. 2.8 Angeborene Störungen des Eisenstoffwechsels oder der Häm synthese

	Genprodukt	Befunde
<b>Sideroblastische Anämien</b>		
X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie	δ-Aminolävulinatsynthase Typ II	Mikrozytäre Anämie mit Ringsideroblasten, Eisenüberladung
X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie mit Ataxie	ABCB7	Milde mikrozytäre Anämie, zerebelläre Hypoplasie, spinozerebelläre Ataxie
Autosomal-rezessiv vererbte sideroblastische Anämie	Glutaredoxin 5	Mikrozytäre Anämie, Hepatosplenomegalie, Eisenüberladung
<b>Erythropoetische Porphyrrie</b>		
Erythropoetische Protoporphyrrie	Ferrochelatase	Photosensitivität, inkonstant und spät Lebersversagen, mikrozytäre Anämie
Kongenitale erythropoetische Porphyrrie	Uroporphyrinogen-III-Synthase; GATA-1	Photosensitivität, roter Urin, Hirsutismus; hämatologisch ähnlich Thalassemia intermedia
<b>Störungen des Eisenstoffwechsels</b>		
IRIDA	TMPRSS6 (Abb. 2.5)	Mikrozytäre Anämie, refraktär gegen orale Eisensubstitution, nur teilweises Ansprechen auf parenterale Eisengabe
Eisentransportstörung	DMT1	Mikrozytäre Anämie, Eisenüberladung
Ferroportinkrankheit	Ferroportin	Leicht ausgeprägte Anämie
Hereditäre Atransferrinämie	Transferrin	Mikrozytäre Anämie, Eisenüberladung
Hereditäre Acaeruloplasminämie	Caeruloplasmin	Eisenüberladung, niedriger Serumeisenwert, mikrozytäre Anämie, Neurodegeneration

### 2.3.3 Anämie chronischer Erkrankungen

#### ■ Einführung und Pathogenese

Die Anämie chronischer Erkrankungen findet sich bei Kindern typischerweise bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Hierzu zählen neben chronischen Infektionen insbesondere Autoimmunerkrankungen. Die durch die chronisch-entzündliche Aktivität erhöhten Serumspiegel proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6 und TNF-α wirken direkt auf die Erythropoese, indem sie die Erythropoetinsynthese und die Dichte der Erythropoetinrezeptoren reduzieren und damit die Apoptoserate erythropoetischer Vorläufer erhöhen. Gleichzeitig induzieren sie die Hepcidinsynthese, wodurch die intestinale Eisenaufnahme und die Eisenutilisation aus Makrophagen gehemmt werden. Die resultierende verminderte erythropoetische Aktivität führt zu einer typischerweise normochromen, normozytären Anämie bei normalem oder erhöhtem Ferritinwert. Die Eisenverwertungsstörung kann jedoch auch zu einem funktionellen Eisenmangel mit mikrozytärem Blutbild führen.

Bei akuten Entzündungen, etwa bei viralen und bakteriellen Infektionen, führen dieselben Mechanismen wie bei der Anämie chronischer Erkrankung zu einer verminderten Erythropoese. Schätzungen zufolge fällt bei akuten Infektionen der Hämoglobinwert wöchentlich um etwa 13 %. Klinisch bedeutsam wird dies nur bei über Wochen anhaltenden Entzündungen. Die Häufigkeit dieser Anämie bei akuten Infektionen rechtfertigt in minders schwer ausgeprägten Fällen (Hb > 9 g/dl) Kontrolluntersuchungen vor der weiterführenden Diagnostik.

#### ■ Präsentation und Diagnose

Meist ist die Anämie der chronischen Erkrankung nur ein Aspekt einer systemischen Krankheit, bei der andere Organsysteme im Vor-

dergrund stehen. Seltener ist die Anämie präsentierendes Symptom einer entzündlichen Grundkrankheit. Für die Diagnosestellung wegweisend ist eine normo-, seltener eine mikrozytäre Anämie mit Retikulozytopenie und normale oder erhöhte Serumferritinwerte im Kontext einer anderweitig nachgewiesenen Grundkrankheit mit chronischer Inflammation. Begleitend finden sich oft laborchemische Anzeichen der Entzündung, wie beschleunigte Blutsenkung, ein erhöhter Wert von C-reaktivem Protein, Hyperfibrinogenämie oder polyklonale Hypergammaglobulinämie.

#### ■ Differenzialdiagnose

Bei mikrozytärem Blutbild müssen Thalassämiesyndrome, sideroblastische Anämien, die erythropoetische Protoporphyrrie (EPP) und insbesondere die Eisenmangelanämie abgegrenzt werden. Hierzu sind die Messung des löslichen Transferrinrezeptors (sTfR), des Serumferritins und bei entsprechender dermatologischer Symptomatik auch der Porphyrine hilfreich. Ein reduzierter Hämoglobingehalt der Retikulozyten kann ebenfalls sensitiv einen Eisenmangel anzeigen, selbst wenn dieser in Kombination mit der Anämie chronischer Erkrankung auftritt. Bei der normozytären hyporegenerativen Anämie müssen infiltrative Erkrankungen des Knochenmarks ausgeschlossen und bei Kleinkindern auch an die harmlose transitorische Erythroblastopenie gedacht werden. Außerdem führt auch die chronische Niereninsuffizienz zur renalen Anämie.

#### ■ Therapie

Eine kausale Therapie der Anämie chronischer Erkrankung ist die Korrektur der chronischen Entzündung durch Behandlung der Grundkrankheit. Beispielsweise führt die antiinflammatorische Therapie mit TNF-α-Antagonisten bei rheumatoider Arthritis über eine Reduktion der IL-6-Spiegel auch zu einer Besserung der Anämie.



Bei fortbestehender Entzündungsaktivität kann durch die Gabe hoher Dosen von Erythropoetin die relative Erythropoetinresistenz der Anämie chronischer Erkrankung überwunden werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen vor Behandlungsbeginn niedrige Erythropoetinspiegel gemessen werden. Eisengaben sind wegen der durch Hepcidin vermittelten Störung von Resorption und Recycling nur bei nachgewiesenem koexistentem Eisenmangel indiziert.

### 2.3.4 Seltene hereditäre Störungen des Eisentransports, sideroblastische Anämien und erythropoetische Porphyrien

Mehrere seltene hereditäre Störungen des Eisen- und Hämstoffwechsels resultieren in einer mikrozytären Anämie. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Mutation können zusätzlich eine Eisenüberladung und neurologische Symptome vorhanden sein (■ Tab. 2.8).

Bei den hereditären Störungen des Eisentransports kommt es zu einer Minderversorgung der Erythropoese im Sinne eines funktionellen Eisenmangels. Gleichzeitig kann die Fehlverteilung des Körper Eisens zu einer Eisenüberladung führen.

Sideroblastische Anämien zeichnen sich durch eine Störung der mitochondrialen Hämsynthese und die Akkumulation von Eisen in Mitochondrien aus. Im Knochenmark sind nach Eisenfärbung Ringsideroblasten mit dicht perinukleär gelegenen Eisengranula nachweisbar, im peripheren Blut findet sich meist eine Mikrozytose. Die X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie kann bei Frauen aufgrund der Inaktivierung des X-Chromosoms in einem Teil der Erythrozyten zu einer Mikrozytose und damit insgesamt zu der Erscheinung zweier nebeneinander nachweisbarer Erythrozytenpopulationen führen.

Die bei den erythropoetischen Porphyrien anfallenden Intermediate der Hämsynthese verursachen die charakteristische Photosensitivität und die Rotverfärbung des Urins. Die Verlangsamung der Hämsynthese hat eine ineffektive Erythropoese und Mikrozytose zur Folge.

#### ■ Präsentation und Diagnose

Alle genannten Störungen sind selten. In Erwägung gezogen müssen sie bei angeborenen mikrozytären Anämien, die auf Eisensubstitution nicht ansprechen und für die andere Differenzialdiagnosen wie Hämoglobinopathien ausgeschlossen wurden. Wegweisend ist oft die Erhöhung des Ferritins, gelegentlich in Kombination mit extra-hämatologischen Manifestationen. Weiterführende Untersuchungen sind die Erhebung des Eisenstatus inklusive der Parameter für den funktionellen Eisenmangel, also des Retikulozytenhämoglobins, des Zink-Protoporphyrins und des löslichen Transferrinrezeptors. In der Knochenmarkzytologie mit Eisenfärbung können bei sideroblastischen Anämien die typischen Ringsideroblasten nachgewiesen werden.

Wichtigste Differenzialdiagnose der sideroblastischen Anämien ist das myelodysplastische Syndrom, bei dem selten ebenfalls Ringsideroblasten, oft aber zytogenetische Aberrationen nachgewiesen werden können. Erworbene Störungen wie die Bleivergiftung können durch eine Hemmung der Schlüsselenzyme der Hämsynthese ( $\delta$ -Aminolävulinsäuresynthase, Ferrochelatase) dem Bild einer sideroblastischen Anämie ähneln.

#### ■ Therapie

Therapeutisch kommt außer symptomatischen Maßnahmen vor allem bei den Formen mit Eisenüberladung die Chelattherapie in Betracht. Hierdurch können nicht nur die Folgen der Hämosiderose vermieden, sondern oft auch die Effizienz der Erythropoese gesteigert werden.

## 2.4 Makrozytäre Anämien

*J. Kunz, A. Kulozik*

Makrozytäre Anämien sind seltener als normo- und mikrozytäre Anämien, die einzelnen Differenzialdiagnosen (■ Tab. 2.9) betreffen oft nur wenige Patienten weltweit. Auch die bei Erwachsenen häufige perniziöse Anämie ist bei Kindern eine Rarität.

Makrozytäre Anämien müssen abgegrenzt werden von der scheinbaren Makrozytose bei hohen Retikulozytenzahlen, die eine lebhaftere Regeneration der Erythropoese nach einer Anämie anderer Ursache anzeigt. Außerdem sind die Erythrozyten im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter physiologisch größer als später im Leben. Im Gegensatz dazu sind die eigentlichen makrozytären Anämien Ausdruck einer durch eine Störung der Zellteilung beeinträchtigten Erythropoese und oft der gesamten Hämatopoese. Da grundlegende zelluläre Prozesse betroffen sind, liegen oft neben der Anämie noch weitere Krankheitsmanifestationen vor.

### 2.4.1 Megaloblastäre Anämien

Megaloblastäre Anämien betreffen nicht nur die Erythropoese, sondern sind Ausdruck einer tiefgreifenden Störung der Gesamthämatopoese mit meist gleichzeitig vorliegender Leukopenie und Thrombozytopenie. Gemeinsame pathogenetische Grundlage der megaloblastären Anämien ist eine Störung der Zellteilung, im klassischen Fall durch Störung der DNA-Synthese und -Methylierung bei Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangel. Diese Störungen können durch Medikamente, insbesondere Zytostatika und Virostatika, nachgeahmt werden. Sehr seltene Ursachen für eine megaloblastäre Anämie sind die Orotacidurie und die Thiamin-responsive Anämie.

Zytologisch findet sich eine ineffektive Erythropoese mit hyperplastischem Knochenmark und megaloblastärer Ausreifungsstörung. Die reifen, makrozytären Erythrozyten zeigen eine deutliche Aniso- und Poikilozytose, die erythrozytären Vorstufen im Knochenmark sind reifungsgestört mit einem im Verhältnis zum Zytoplasma unreifen, aufgelockert erscheinenden Kern. Die Neigung der erythrozytären Vorstufen vorzeitig in die Apoptose einzutreten, bedingt die laborchemisch nachweisbaren Hämolysezeichen mit erhöhten Serumkonzentrationen von Bilirubin und Laktatdehydrogenase (LDH).

Die Störung der Granulopoese erkennt man im peripheren Blut an hypersegmentierten Granulozyten (>5 Segmente), im Knochenmark an vergrößerten myeloischen Vorstufen und Riesenformen der Metamyelozyten sowie der stabkernigen Granulozyten.

Durch den Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure ist die DNA-Synthese nicht nur bei den hämatopoetischen Vorläufern, sondern auch bei den anderen sich schnell teilenden Geweben wie der intestinalen Mukosa betroffen. Entsprechend liegen oft begleitend gastrointestinale Symptome vor. Neurologisch steht die Degeneration der Hinterstrangbahnen, der Pyramidenbahnen und peripherer Nerven im Vordergrund, die sich durch Sensibilitätsstörungen und Zeichen der Spastik äußert.

Tab. 2.9 Differenzialdiagnose makrozytärer Anämien

Differenzialdiagnose	Bestätigung der Diagnose
Regeneration der Erythropoese mit Retikulozytose: Als Faustregel steigt das MCV um 1 fl je Prozent Retikulozyten	Verlauf und Identifikation der Ursache der Retikulozytose (z. B. chronische hämolytische Anämie, Regeneration nach Blutung oder nach TEP)
Medikamentös-toxisch	Medikamentenanamnese: u. a. Methotrexat, Hydroxyurea, Zidovudin, Azathioprin
Aplastische Anämie	Knochenmarkzytologie und Stanzbiopsie
Myelodysplastisches Syndrom (MDS)	Knochenmarkzytologie und Stanzbiopsie Zytogenetik
Folsäure- und Vit.-B <sub>12</sub> -Mangel bzw. Störungen des Folsäure- und Vit.-B <sub>12</sub> -Stoffwechsels	Methylmalonsäure und Homozystein im Plasma erhöht Vitamin B <sub>12</sub> im Serum, Folat in Erythrozyten erniedrigt
Thiamin-responsive megaloblastäre Anämie	Assoziierte Symptome: Taubheit, Diabetes mellitus Therapie mit Thiamin
Orotazidurie	Orotsäure im Urin
Kongenitale dyserythropoetische Anämien	Knochenmarkzytologie, Genetik
Hypothyreose, Panhypopituitarismus: können von mikro-, normo- und makrozytärer Anämie begleitet sein	(Schilddrüsen)Hormone
Leberkrankheit	Leberenzyme und Lebersyntheseparameter
Down-Syndrom (MCV erhöht, meist ohne relevante Anämie)	Klinische Stigmata

### 2.4.2 Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Störungen des Vitamin-B<sub>12</sub> (Cobalamin)-Stoffwechsels

Cobalamin ist gemeinsam mit Folsäure für die Bereitstellung von Methylgruppen unerlässlich. Die Störung des C1-Stoffwechsels bei Cobalaminmangel betrifft neben den beiden direkt Cobalamin-abhängigen Enzymen Methioninsynthase und Methylmalonyl-CoA-Mutase Prozesse, die von der Bereitstellung von Methylgruppen abhängen. Dazu zählen unter anderen die DNA- und die Histonmethylierung sowie die Biosynthese von Purinen, Thymidin, Carnitin, Cholin, Methionin und Kreatin. Bei einer reduzierten Aktivität der Methylmalonyl-CoA-Mutase, die für den Abbau ungeradzahlgiger Fettsäuren und verzweigtkettiger Aminosäuren notwendig ist, reichert sich deren Substrat an. Daher lässt sich ein funktioneller Cobalaminmangel anhand erhöhter Urin- oder Plasmaspiegeln von Methylmalonsäure sensitiv nachweisen. Gleichzeitig führt die reduzierte Aktivität der Methioninsynthase zu einem erhöhten Homocystein-Plasmaspiegel.

#### ■ Pathogenese und Klassifikation

Häufigste Ursache einer megaloblastären Anämie ist die mangelnde Zufuhr von Vitamin B<sub>12</sub> mit der Nahrung. Besonders voll gestillte Säuglinge sind hierfür empfindlich, wenn bei der Mutter ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel vorliegt. Meist fallen diese Kinder weniger durch die Anämie als durch eine Gedeihstörung und Entwicklungsverzögerung auf. Weitere Ursache des Vitamin-B<sub>12</sub>- Mangels sind die verschiedenen genetisch bedingten Störungen der Resorption, des Transportes und des Stoffwechsels von Cobalamin (Tab. 2.10). Während bei den Transportstörungen die Anämie meist schon bei der initialen Präsentation vorliegt, steht sie bei den Cobalamin-Stoffwechselstörungen oft hinter den schweren neurologischen Symptomen zurück.

Der Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei älteren Kindern und Jugendlichen hat dieselben Ursachen wie im Erwachsenenalter. Hierzu zählen Resorptionsstörungen nach Resektion des terminalen Ileums, streng vegane Ernährung und selten die autoimmun bedingte perniziöse Anämie.

#### ■ Klinische Präsentation und Diagnose

Präsentierende Symptome sind die Neuropathie und die Anämie. Hinweise im Blutbild ergeben sich aus der Makrozytose, oft mit Leuko- und Thrombozytopenie. Die ineffektive Erythropoese drückt sich in erhöhten Werten von Serumbilirubin und LDH aus. Der direkte Nachweis des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels ist ein erniedrigter Serumspegel. Durch die Messung von Homocystein und Methylmalonsäure in Plasma und Urin kann die funktionelle Bedeutsamkeit des Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels nachgewiesen werden.

Einige der hereditären Störungen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechsels können direkt anhand des Fehlens der entsprechenden Proteine wie Intrinsic Factor oder Transcobalamin nachgewiesen werden, andere bedürfen aufwendiger biochemischer oder genetischer Untersuchungen.

#### ■ Therapie

Die Therapie erfolgt bei alimentärem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel durch orale Substitution und Umstellung der Ernährung. Bei anderen Ursachen wird Vitamin B<sub>12</sub> initial subkutan verabreicht. Die in den folgenden Tagen eintretende Retikulozytose bestätigt die Diagnose. Aufgrund des KaliumEinstroms in die Zellen der sich erholenden Hämatopoese kam es bei der Substitution von Vitamin B<sub>12</sub> bei schwerer megaloblastärer Anämie zu lebensbedrohlichen Hypokaliämien. Deshalb wird die Substitution mit geringen Dosen begonnen, typischerweise mit 0,2 µg/kg Cyanocobalamin täglich. Andere Komplikationen, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Beginn einer

■ **Tab. 2.10** Genetisch bedingte Störungen des Cobalamintransports und -stoffwechsels

	Betroffenes Gen/Protein	Funktion	Präsentation	Therapie	Bemerkung
Kongenitale perniziöse Anämie	Intrinsic Factor (IF)	Bindung und Aufnahme von Cobalamin im Darm	Megaloblastäre Anämie in den ersten Lebensjahren, Neurologie	Langfristige parenterale Substitution von B <sub>12</sub>	Keine Autoantikörper
Imerslund-Gräsbeck-Syndrom	Cubilin, Amnionless (bilden gemeinsam den Rezeptor für an IF gebundenes Cobalamin)	Intestinale Aufnahme von Cobalamin	Megaloblastäre Anämie in den ersten 10 Lebensjahren, Neurologie	Langfristige parenterale Substitution von B <sub>12</sub>	Häufungen in Finnland, Norwegen sowie im nahen Osten
Transcobalaminmangel	Transcobalamin	Bindung von Cobalamin und Aufnahme in Zielzellen	Megaloblastäre Anämie und Neurologie im Säuglingsalter	Langfristige parenterale Substitution von B <sub>12</sub>	Gesamtcobalamin im Plasma kann im Normbereich liegen
Störung des Cobalaminstoffwechsels	Komplementationsgruppen cblA-H	Methioninsynthase, Methylmalonyl-CoA-Mutase, Methioninsynthase-Reduktase u. a.	Wechselnd ausgeprägt: Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung, Neurologien im Säuglingsalter, Anämie weniger im Vordergrund	Cobalaminsubstitution, ggf. balancierte Ernährung	Wechselnd ausgeprägt Methylmalon- und Hyomocysteinurie

Vitamin-B<sub>12</sub>-Substitution bei schwerer megaloblastärer Anämie auftreten, sind thromboembolische Ereignisse. Der Erfolg der Therapie kann nicht nur am Blutbild, sondern auch biochemisch anhand der Methylmalonsäure- und Homocysteinspiegel verfolgt werden. Patienten mit Störung des Transportes und Metabolismus von Vitamin B<sub>12</sub> können langfristig parenteral supraphysiologische Substitutionsdosen benötigen.

### 2.4.3 Folsäuremangel

Folsäure ist wie auch Vitamin B<sub>12</sub> von zentraler Bedeutung im Stoffwechsel von C1-Gruppen. Ein Folsäuremangel führt zu einem klinischen Bild, dessen hämatologische Facette nicht von der eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels unterschieden werden kann.

Weltweit gesehen ist die Malnutrition die häufigste Ursache eines Folsäuremangels. In westlichen Ländern tritt der Folsäuremangel überwiegend im Zusammenhang mit Malabsorptionssyndromen wie etwa der Zöliakie auf. Bei Patienten mit schwergradigen hämolytischen Anämien ist ebenso wie bei schwangeren Frauen der Bedarf an Folsäure erhöht, sodass diese Betroffenen einem erhöhten Risiko für einen Folsäuremangel ausgesetzt sind. Antimetabolite der Folsäure wie Methotrexat oder Trimethoprim werden als Chemotherapeutika und Antibiotika eingesetzt und können einen funktionellen Folsäuremangel pharmakologisch induzieren. Sehr selten treten hereditäre Störungen des Transportes und Metabolismus der Folsäure auf, die allerdings molekular weniger gut charakterisiert sind als die Störungen des Vitamin-B<sub>12</sub>-Stoffwechsels. Sie alle führen zu neurologischen Symptomen mit Entwicklungsretardierung und Krampfanfällen. Die hereditäre Folatmalabsorption ist die einzige Störung des Folsäurestoffwechsels, die zusätzlich eine megaloblastäre Anämie verursacht.

#### ■ Diagnose

Die im Serum gemessenen Folsäurespiegel fallen bei Folsäuredeprivation innerhalb von 2 Wochen unter den Normbereich. Da Erythrozyten nur während ihrer Reifung, nicht aber später Folsäure

aufnehmen können, reflektiert der Folsäurespiegel in Erythrozyten die Folsäureversorgung der vergangenen 3 bis 4 Monate. Bei Folsäuremangel findet sich ein erhöhter Homocystein-Plasmaspiegel, im Gegensatz zum Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel jedoch keine erhöhte Ausscheidung der Methylmalonsäure.

#### ■ Therapie

Bei Patienten mit alimentärem Folsäuremangel sollte die Ernährung umgestellt und die Ursache einer möglichen Malabsorption behandelt werden. Darüber hinaus kann Folsäure oral oder parenteral verabreicht werden, der Tagesbedarf liegt im Bereich von 0,4 mg/d für Erwachsene. Ein potenziell koexistenter Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sollte gesucht und gegebenenfalls ebenfalls behandelt werden, da bei Mangel beider Vitamine die alleinige Folsäuresubstitution zwar die Anämie, nicht aber die neurologische Symptomatik bessert. Wird bei der hereditären Folatmalabsorption Folsäure regelmäßig parenteral (i. m.) substituiert, kann die megaloblastäre Anämie korrigiert werden, die neurologische Problematik jedoch nur teilweise.

## 2.5 Hämolytische Anämien

*J. Kunz, A. Kulozik*

### 2.5.1 Klinik und Diagnostik

Die Lebensdauer der Erythrozyten beträgt beim Gesunden jenseits des Neugeborenenalters etwa 120 Tage, d. h. täglich wird knapp 1 % der Erythrozytenmasse umgesetzt. Gealterte Erythrozyten werden vom retikuloendothelialen System der Milz, der Leber und des Knochenmarks abgebaut. Während der Passage durch die rote Pulpa der Milz werden die Erythrozyten einem relativ hypoxischen und sauren Milieu ausgesetzt und geraten in engen Kontakt mit Makrophagen. Dort verlieren Retikulozyten ihre letzten Organellen und auch unreife Teile ihrer Membran, während reife, gesunde Erythrozyten diese Qualitätskontrolle ohne Verluste passieren und durch die engen endothelialen Zellzwischenräume die venösen Sinus erreichen. Erythrozyten, deren Oberfläche mit Immunglobulinen oder

Komplement markiert ist oder die ihre Verformbarkeit eingebüßt haben, werden in der Milz phagozytiert.

Bei hämolytischen Anämien ist die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt. Meist folgt der beschleunigte Erythrozytenabbau dem physiologischen Weg und findet in der Milz und Leber, also extravasal, statt. Findet der Erythrozytenabbau in der Blutbahn statt, beispielsweise bei der durch Komplementaktivierung vermittelten Autoimmunhämolyse, spricht man von intravasaler Hämolyse.

Eine erhöhte Hämolyse kann, insbesondere bei chronischen Prozessen, durch eine mehr als 10-fach gesteigerte Erythropoese kompensiert werden. Eine schwere Anämie tritt erst auf, wenn die Lebensdauer der Erythrozyten auf etwa ein Zehntel der Norm, also auf rund 12 Tage, verkürzt ist. Die vermehrte Erythropoese kann über eine Suppression der Hepcidinsynthese eine gesteigerte enterale Eisenresorption vermitteln und birgt langfristig das Risiko einer Eisenüberladung.

Bei chronischen hämolytischen Anämien besteht eine Balance zwischen beschleunigtem Erythrozytenabbau und vermehrter Erythropoese. Dieses Gleichgewicht kann sowohl durch eine gesteigerte Hämolyse als auch durch eine gedrosselte Erythropoese verschoben werden. Dies wird besonders offensichtlich bei der durch Parvovirus-B<sub>19</sub> induzierten aplastischen Krise, gilt aber auch bei anderen Infekten, die zu einer Anämisierung führen können.

#### ■ Klinische Zeichen hämolytischer Anämien

Die klinischen Zeichen der Hämolyse sind, neben der Anämiesymptomatik, Ikterus und Splenomegalie. Neugeborene mit hämolytischer Anämie präsentieren sich oft mit Ikterus gravis et prolongatus. Im Blutbild spiegelt sich die kompensatorisch gesteigerte Erythropoese in einer Retikulozytose wider, in extremen Fällen und vor allem bei Neugeborenen finden sich im peripheren Blut Normoblasten. Diese gelten jenseits des Neugeborenenalters als Ausdruck einer extramedullären Erythropoese. Der beschleunigte Erythrozytenabbau setzt Hämoglobin frei, welches an Haptoglobin bindet und dessen Plasmakonzentration verringert. Produkt des Hämabbaus ist Bilirubin, das biliär ausgeschieden wird und zur Bildung von Pigmentgallensteinen führen kann. Bleibt die Hämolyse nicht auf das extravasale Kompartiment beschränkt, finden sich im Serum auch freies Hämoglobin und ein stark erhöhter Laktatdehydrogenasewert. Bei akuten, schweren Hämolysen kann im Urin Hämoglobin nachgewiesen werden und der Urin makroskopisch dunkelrot verfärbt sein.

#### ■ Einteilung hämolytischer Anämien

Die Ursachen einer verkürzten Erythrozytenlebensdauer können intrinsisch sein, also den Erythrozyten innewohnen, oder extrinsisch, also durch äußere Einwirkung auf die Erythrozytenmembran entstehen. Die meisten intrinsischen oder korpuskulären Hämolysen sind hereditär bedingt. Hierzu zählen die Erythrozytenmembrandefekte, die Erythrozytenenzymdefekte und die Hämoglobinoopathien. Sie manifestieren sich überwiegend postnatal, selten *in utero*. Extrinsische oder extrakorpuskuläre Hämolysen sind seltener als die intrinsischen und umfassen die Autoimmunhämolysen und Hämolysen durch physikalische oder toxische Schädigung der Erythrozytenmembran.

#### ■ Diagnostik hämolytischer Anämien

Neben den genannten, auf eine Hämolyse hinweisenden Parametern Retikulozyten, unkonjugiertes Bilirubin und Haptoglobin, ist der erste Schritt bei der Diagnostik einer hämolytischen Anämie die Beurteilung der Erythrozytenmorphologie. Sphärozyten, die im Ausstrich als kleinere, dunkle Zellen ohne zentrale Aufhellung er-

scheinen (■ Abb. 2.7a), können auf eine Sphärozytose, aber auch auf Membranverluste der Erythrozyten bei Autoimmunhämolyse hindeuten. Spezifischere Formen sind Elliptozyten (■ Abb. 2.7b), Stomatozyten (■ Abb. 2.7c), Sichelzellen und insbesondere Fragmentozyten (■ Abb. 2.7d). Letztere sind bizarr geformte, wie »angebissen« erscheinende, oft auch in Helmform auftretende Erythrozytenfragmente, die als Alarmsignal eine mechanische, meist mikroangiopathisch bedingte Hämolyse anzeigen.

## 2.5.2 Hereditäre Membrandefekte

Die Erythrozytenmembran besteht aus einer Doppelschicht asymmetrisch angeordneter Lipide, aus integralen Membranproteinen wie dem Bande-3-Protein und aus peripheren Membranproteinen wie dem Spektrin. Spektrin bildet ein elastisches Netzwerk, das über verschiedene andere periphere Membranproteine, insbesondere Ankyrin, an integrale Membranproteine angeheftet ist und dem Erythrozyten Form und Verformbarkeit verleiht (■ Abb. 2.8). Ist die »vertikale« Interaktion des Spektrinnetzwerks mit den integralen Membranproteinen geschwächt, verliert der Erythrozyt Membranvesikel und wandelt sich dadurch zum Sphärozyt. Bei Krankheiten mit veränderter Erythrozytenform ohne Membranverlust, wie der Elliptozytose oder der Pyropoikilozytose, ist die »horizontale« Interaktion zwischen den Spektrindimeren gestört. Schon Reduktionen in der Expression von Proteinen des Zytoskeletts und der erythrozytären Membran um 10–15 % führen zu einer messbaren und klinisch relevanten Erhöhung der Membranfragilität.

### Hereditäre Sphärozytose

#### ■ Pathogenese und Epidemiologie

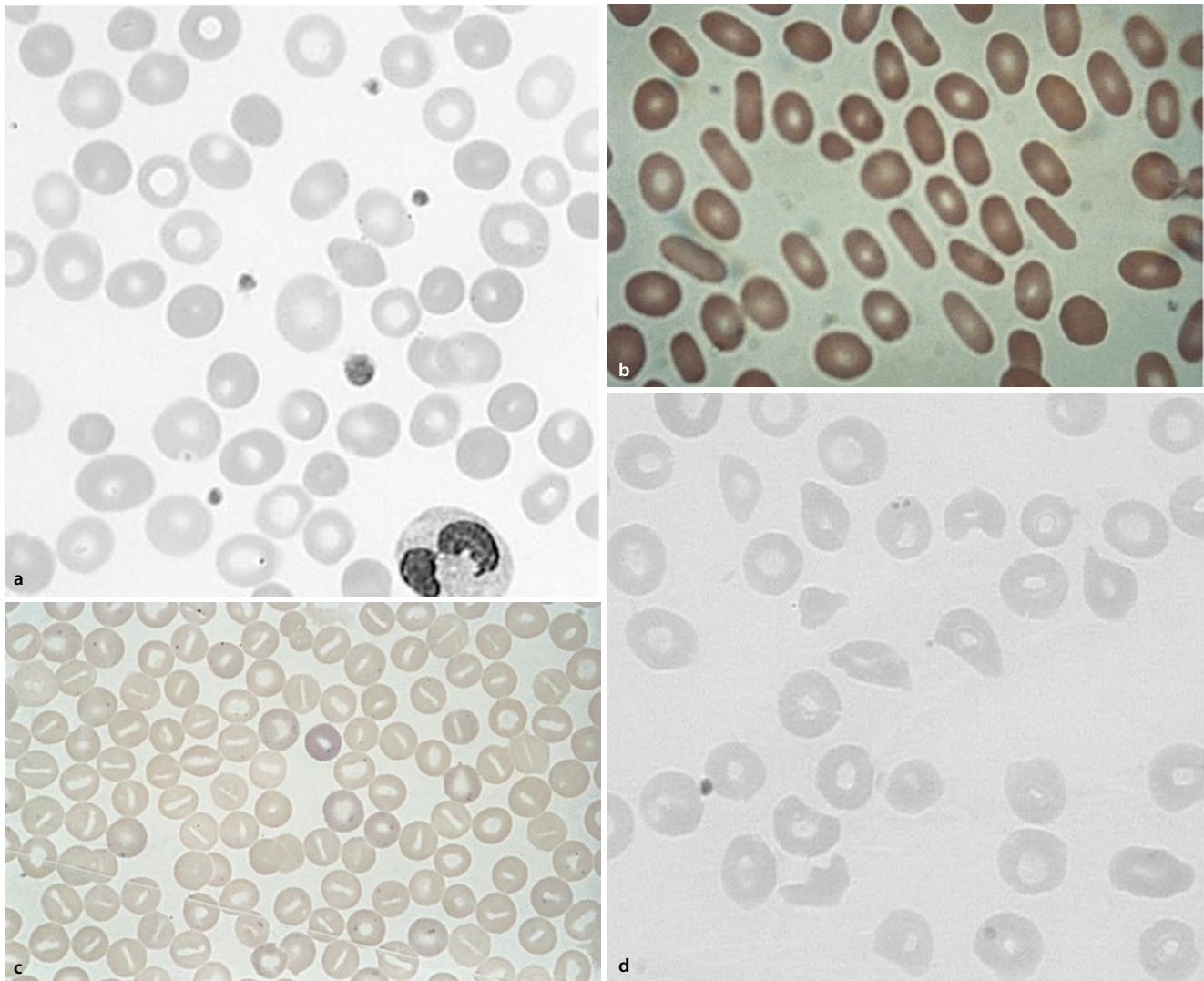
Die hereditäre Sphärozytose wird bei rund drei Viertel der Patienten dominant vererbt. Etwa ein Viertel der Patienten hat eine negative Familienanamnese, sodass man eine rezessive Vererbung oder Neumutationen annehmen muss. Unter den molekular charakterisierten Sphärozytoseerkrankungen fanden sich bei europäischen Patienten in etwa der Hälfte der Fälle Mutationen in Ankyrin-1, in einem Viertel der Fälle im Bande-3-Protein und in einem Fünftel in  $\beta$ -Spektrin. Seltene Ursachen sind Mutationen in  $\alpha$ -Spektrin und im Protein 4.2. Die reduzierte Expression der betroffenen Proteine führt zu einem Verlust von Membranbestandteilen als Mikrovesikel. Der verbleibende Sphärozyt hat ein verringertes Verhältnis von Oberfläche zu Volumen und ist dadurch weniger verformbar. Gleichzeitig sind die Zellen relativ dehydriert, woraus auch eine erhöhte zelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) resultiert. Obwohl diese veränderten Eigenschaften der Erythrozyten auch *in vitro* nachweisbar und von diagnostischer Bedeutung sind, werden sie *in vivo* nur bei regelrechter Funktion der Milz relevant. Zur Ausprägung einer Anämie bei Sphärozytose bedarf es also nicht nur des intrinsischen Defekts der Erythrozytenmembran, sondern auch der Filterfunktion der Milz.

Die Häufigkeit der klinisch relevanten Sphärozytose wird in der nordeuropäischen Bevölkerung mit etwa 1:2000 angegeben, asymptotische Merkmalsträger mit pathologischer Erythrozytenfragilität finden sich unter gesunden Blutspendern bis zu etwa 1 %.

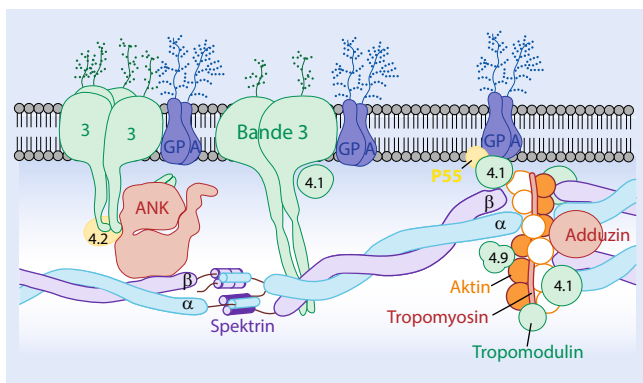
#### ■ Klinische Präsentation und Klassifikation

Die typische Manifestation einer Sphärozytose ist die eines schweren und prolongierten Neugeborenenikterus, der in eine Anämie mit Ikterus und Splenomegalie übergeht. Allerdings kann der Schweregrad einer Sphärozytose stark variieren und reicht von dauerhafter Transfusionsbedürftigkeit bis hin zu klinisch asymptomatischen Merkmalsträgern. Bei letzteren kann eine aplastische Krise bei





■ **Abb. 2.7a–d** Erythrozytenmorphologie bei **a** Sphärozytose: kleine, dichte Kugelzellen ohne zentrale Aufhellung, **b** Elliptozytose: Elliptozyten, **c** Stomatozytose: Stomatozyten, **d** Mikroangiopathie: Fragmentozyten. (b, c aus Gadner et al. 2006)



■ **Abb. 2.8** Schematischer Aufbau der Erythrozytenmembran. (Mod. nach Gadner et al. 2006)

Primärinfektion mit Parvovirus-B<sub>19</sub> erste und einzige Manifestation sein und mitunter bei mehreren bis dato asymptomatischen Familienmitgliedern gleichzeitig auftreten. Im Neugeborenen- und jungen Säuglingsalter wird die Anämie oft aggraviert durch eine inadäquat niedrige Retikulozytenzahl, die wiederum auf einer niedrigen Erythropoetinsekretion beruht. Daher kommt es im Säuglingsalter häufig zu einem Transfusionsbedarf, der sich im weiteren Verlauf verlieren kann.

Häufige Komplikationen sind Gallensteine (bei 5 % der Patienten im Alter von 10 Jahren, bis 50 % im Alter von 40 Jahren) und infektgetriggerte hämolytische Krisen. Diese zeichnen sich durch einen verstärkten Ikterus aus, verlaufen milder als aplastische Krisen und können im Gegensatz zu letzteren wiederholt auftreten. Komplikationen durch die gesteigerte Erythropoese wie sie bei den Thalassemien auftreten sind bei der Sphärozytose seltene Ausnahmen. Eine relevante Hämosiderose tritt bei der Sphärozytose fast ausschließlich bei Erwachsenen auf, die gleichzeitig Merkmalsträger für die Hämochromatose sind.

Der klinische Schweregrad der Sphärozytose wird gemäß ■ Tab. 2.11 eingeteilt und ist maßgeblich für therapeutische Entscheidungen.

**Tab. 2.11** Schweregrade der hereditären Sphärozytose. (Mod. n. Eber 2010)

	Leicht	Mittelschwer	Schwer	Sehr schwer
Hb [g/dl]	11–15	8–11	6–8	<6
Retikulozyten [%o]	15–60	60–100	>100	>100
Bilirubin [mg/dl]	1–2	>2	>2	>3
Transfusionen	0–1	0–2	>2	Regelmäßig

gen. Aufgrund der altersbedingt oft unzureichenden Kompensation der Anämie im Neugeborenenalter gehen Transfusionen während dieser Zeit nicht in die Bewertung des Schweregrads ein.

### ■ Diagnose

Die Sphärozytose ist die häufigste Differenzialdiagnose der hämolytischen Anämien mit negativem Antikörpersuchtest. Anamnestisch hinweisend können die Familienanamnese und auch die Untersuchung der Eltern (Splenomegalie, Retikulozyten) sein. In der Basisdiagnostik fällt eine hyperregeneratorische normozytäre Anämie auf, oft ist die MCHC über den Normwert erhöht. Im Blutausschlag finden sich typischerweise Sphärozyten (Abb. 2.7a), deren Nachweis ist jedoch weder spezifisch noch sensitiv für die hereditäre Sphärozytose. Die seit Jahrzehnten etablierte Messung der osmotischen Resistenz in abnehmend konzentrierter Kochsalzlösung ist schwer standardisierbar und hat sich, auch in der Modifikation mit 24 h Vorinkubation bei 37 °C, als nicht ausreichend sensitiv herausgestellt. Sie wird ersetzt durch die FACS-Messung der Bindung von Eosin-5-Maleimid (EMA) an die Erythrozyten und durch den »acidified glycerol lysis test«, eine Modifikation der Messung der osmotischen Resistenz. Die Kombination dieser beiden Methoden hat sich als sehr sensitiv herausgestellt. In der Mehrzahl der Fälle ist die elektrophoretische Auftrennung der Erythrozytenmembranproteine oder eine genetische Untersuchung nicht notwendig.

### ■ Differenzialdiagnose

Die Differenzialdiagnose der hämolytischen Anämie mit negativem Coombs-Test umfasst neben der häufigen Sphärozytose andere hereditäre Membrandefekte, die Defekte des erythrozytären Stoffwechsels und die Hämoglobinopathien. Diese Gruppe der seltenen »nichtsphärozytischen hereditären hämolytischen Anämien« erfordert zur Diagnosestellung oft Untersuchungen in spezialisierten Labors. Eine weitere, durch das periphere Blutbild nicht immer abgrenzbare Differenzialdiagnose ist die kongenitale dyserythropoetische Anämie (CDA, Abschn. 2.2). Diese kann sich aufgrund der ineffektiven Erythropoese ebenfalls mit einer Erhöhung des Bilirubinwertes und einer Splenomegalie präsentieren. Wegweisend können die Familienanamnese und die bei der CDA relativ zum Hämoglobinwert inadäquat niedrigen Retikulozytenzahlen sein. In Zweifelsfällen kann der häufigere Typ II der kongenitalen dyserythropoetischen Anämie anhand der Hypoglykosylierung des Bande-3-Proteins und mittels Sequenzanalyse des *SEC23B*-Gens nachgewiesen werden.

### ■ Therapie

Die symptomatische Therapie der Sphärozytose besteht aus Bluttransfusionen bei aplastischen oder ausgeprägten hämolytischen Krisen, bei sehr schweren Verlaufsformen auch regelmäßig. Im jungen Säuglingsalter können aufgrund des altersbedingt niedrigen

Erythropoetinspiegels relativ häufigere Transfusionen notwendig werden. In Einzelfällen wurden durch die vorübergehende Gabe von Erythropoetinanaloga im Säuglingsalter Transfusionen eingespart.

Da die Erythrozyten bei der Sphärozytose nahezu ausschließlich in der Milz abgebaut werden, können durch eine Splenektomie Hämoglobinwert, Bilirubin und Retikulozytenzahl normalisiert werden. Die mit verschiedenen Methoden nachweisbare erhöhte Fragilität der Erythrozyten bleibt auch nach einer Splenektomie bestehen.

Gegen den Vorteil einer Normalisierung der hämatologischen Parameter und damit einer klinischen Gesundung ist neben dem operativen Risiko der Splenektomie insbesondere das lebenslang andauernde Risiko von infektiösen Komplikationen abzuwägen: Patienten mit leichter und oft auch mittelschwerer Verlaufsform bedürfen keiner Intervention, bei wiederholter Transfusionsbedürftigkeit wird jedoch die Splenektomie empfohlen. Das Risiko der Postsplenektomiesepsis durch kapseltragende Bakterien wie Pneumokokken oder *Haemophilus influenzae* betrifft insbesondere Kleinkinder, die noch keine humorale Immunität gegen diese Erreger erworben haben. Daher wird die Splenektomie möglichst erst jenseits des Alters von 5 Jahren und nach vollständiger Immunisierung gegen bekapselte Erreger durchgeführt. Es wurde geschätzt, dass in 100 Patientenjahren 0,05–0,3 Postsplenektomiesepitiskämien auftreten, rechnerisch würde diese schwere Komplikation im Laufe des Lebens also 1 von 5 bis 1 von 30 Patienten betreffen. Zuverlässige Daten zur Inzidenz liegen jedoch nicht vor. Dieses Risiko kann durch die prophylaktische Gabe von Penicillin verringert werden. Zur Dauer der Penicillinprophylaxe gibt es keine gesicherten Daten. Optimalerweise sollten Patienten nach einer Splenektomie vermutlich lebenslang eine Penicillinprophylaxe einnehmen, was jedoch meist an der fehlenden Therapieadhärenz scheitert. Auch nach Beendigung der Prophylaxe sollten die Patienten bei Fieber unverzüglich mit zu Hause bereits verfügbaren Medikamenten eine antibiotische Therapie beginnen und einen Arzt aufsuchen.

Gegenüber der vollständigen Splenektomie bieten unterschiedliche Techniken der subtotalen Splenektomie den theoretischen Vorteil einer teilweise erhaltenen Immunfunktion, allerdings um den Preis einer erhöhten Rezidivrate. Liegen Gallensteine vor, sollte die Splenektomie mit einer Cholezystektomie kombiniert werden.

## Hereditäre Elliptozytose und Pyropoikilozytose

### ■ Pathogenese und Epidemiologie

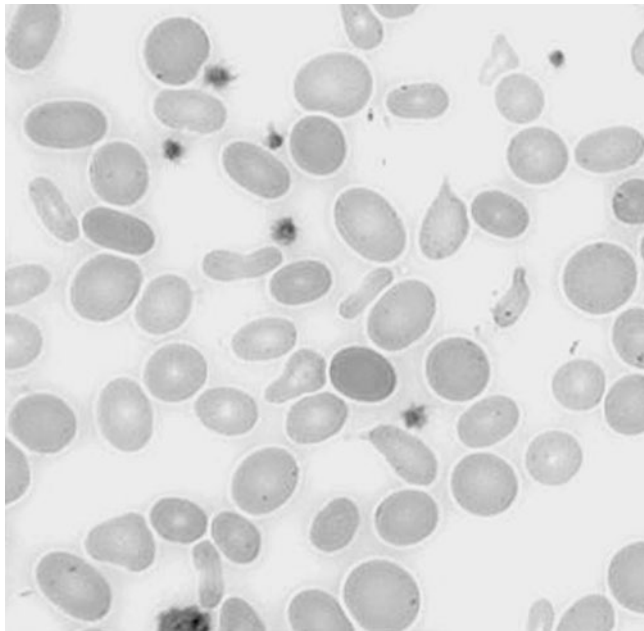
Bei der hereditären Elliptozytose ist die »horizontale« Vernetzung des Membranskeletts destabilisiert, sodass es unter mechanischem Stress zur Fragmentierung von Erythrozyten und zur Hämolyse kommt. Häufigste molekulare Ursache hierfür sind Mutationen, die die Heterodimerisierung des Spektrins beeinträchtigen (Abb. 2.8). Neben Mutationen des  $\alpha$ -Spektrins wurden auch solche des  $\beta$ -Spektrins und des Proteins 4.1 beschrieben.

Aufgrund der oft subklinischen Ausprägung liegen keine sicheren Aussagen zur Prävalenz der Elliptozytose vor, sie soll mit rund 1:2000 etwa derjenigen der Sphärozytose entsprechen. Im Gegensatz zu dieser treten manche Formen der Elliptozytose in den Malariagebieten Zentralafrikas gehäuft auf.

### ■ Klinische Präsentation und Diagnose

Die hereditäre Elliptozytose ist eine meist dominant vererbte hämolytische Anämie, die sich durch eine große Variabilität des Schweregrades und der klinischen Ausprägung auszeichnet. Die häufigste Form, die gewöhnliche hereditäre Elliptozytose, liegt bei heterozygoter  $\alpha$ -Spektrinmutation vor und manifestiert sich typischerweise als asymptomatische, kompensierte Hämolyse mit Nachweis von





■ **Abb. 2.9** Erythrozytenmorphologie bei Pyropoikilozytose: Elliptozyten, Erythrozytenfragmente

>30 % Elliptozyten im Blutbild, niedrigem Haptoglobin und mäßig erhöhter Retikulozytenzahl. Durch das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Mutationen, die die Vernetzung des Membranskeletts beeinträchtigen, können alle Schweregrade einer hämolytischen Anämie bis hin zur Transfusionsbedürftigkeit entstehen. Neugeborene können sich mit schwerem Neugeborenenikterus präsentieren, jedoch liegen nicht immer die typischen Elliptozyten in diagnostischer Zahl vor. In diesen Fällen kann eine Untersuchung der Erythrozytenmorphologie beider Eltern wegweisend sein. Die Diagnose der hereditären Elliptozytose stützt sich vorwiegend auf die Erythrozytenmorphologie bei Patient und Eltern; Spezialuntersuchungen wie die Quantifizierung von Spektrinoligomeren oder der molekulare Mutationsnachweis sind selten indiziert.

Die hereditäre Pyropoikilozytose wird als Extremvariante der Elliptozytose aufgefasst, bei der neben einer ausgeprägten hämolytischen Anämie eine bunte Erythrozytenmorphologie mit Sphärozyten und Erythrozytenfragmenten, jedoch oft nur wenige Elliptozyten vorliegen (■ Abb. 2.9). Durch die zahlreichen Erythrozytenfragmente imponiert die Pyropoikilozytose als mikrozytär. Namensgebend war hier die ausgeprägte thermische Instabilität: Während normale Erythrozyten bei 49 °C fragmentieren, ist das bei der Pyropoikilozytose schon bei 45 °C der Fall. Bei der Pyropoikilozytose besteht im Säuglings- und Kleinkindesalter häufig Transfusionsbedarf, der sich später oft zurückbildet.

Eine Sonderform ist die auf Melanesien begrenzte, dominant vererbte südostasiatische Ovalozytose, die sich neben einer milden Hämolyse durch eine relative Malariaresistenz auszeichnet. Bei ihr liegt eine heterozygote Mutation des Gens für das Bande-3-Protein vor. Morphologisch finden sich neben Elliptozyten auch die pathognomonischen »stomatocytischen Elliptozyten«, bei denen die zentrale Aufhellung durch einen Balken zweigeteilt ist. Homozygotie für die entsprechende Mutation wurde bislang nie gefunden, sie verursacht mäßig einen intrauterinen Fruchttod durch Hydrops fetalis.

Wie andere chronische hämolytische Anämien auch kann sich die Elliptozytose mit einer aplastischen Krise bei Erstinfektion mit Parvovirus-B<sub>19</sub> oder auch mit einer Cholelithiasis manifestieren.

## ■ Therapie

Bei der Elliptozytose kann ebenso wie bei der hereditären Sphärozytose auch durch eine Splenektomie die Hämolyse verringert und der Hämoglobinwert normalisiert werden. Die Indikation hierzu wird in Analogie zur Sphärozytose in Abhängigkeit vom Schweregrad – in der Regel anhand des Transfusionsbedarfs – gestellt.

## Andere hereditäre Membrandefekte

Eine heterogene Gruppe von dominant vererbten Veränderungen der Erythrozytenmembran ist durch die veränderte Membranpermeabilität für Kationen charakterisiert. Diese kann durch einen vermehrten Natriumeinstrom zu einem Anschwellen der Zellen (hereditäre Stomatozytose, ■ Abb. 2.7b) oder über einen gesteigerten Kaliumausstrom zu einem Schrumpfen der Zellen (hereditäre Xerozytose) führen. Durch Messung des MCHC können über die charakteristische Erythrozytenmorphologie hinaus Formen mit dehydrierten Erythrozyten von solchen mit überhydrierten Erythrozyten unterschieden werden. Dazwischen besteht ein breites Spektrum von Mischformen, die genetisch bislang nicht gut charakterisiert sind und zu denen neben hämolytischen Anämien auch die familiäre Pseudohyperkaliämie zählt.

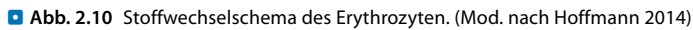
Die Diagnose wird anhand der Erythrozytenmorphologie und der Familienanamnese vermutet. Die Abgrenzung zur hereditären Sphärozytose und zur Elliptozytose ist relevant, weil eine Splenektomie bei der Xerozytose und bei der Stomatozytose mit einem hohen Risiko für thromboembolische Komplikationen bis hin zum fatal verlaufenden pulmonalen Hypertonus einhergeht und deshalb kontraindiziert ist.

## 2.5.3 Hereditäre Enzymdefekte der Erythrozyten

Erythrozyten sind Zellen ohne Organellen und verfügen damit über ein stark eingeschränktes Stoffwechselrepertoire (■ Abb. 2.10). Einzige Energiequelle ist der glykolytische Abbau von Glucose zu Laktat. Das dabei freiwerdende ATP wird hauptsächlich für den Erhalt des elektrochemischen Gradienten der Zellmembran benötigt. Da Erythrozyten in ihrer Eigenschaft als Sauerstofftransporter und aufgrund der Redox Eigenschaften des Hämeisens einem unablässigen oxidativen Stress ausgesetzt sind, müssen sie nicht nur Energie in Form von ATP, sondern auch Reduktionsmittel in Form von NADPH bereitstellen. Letzteres wird für die Entgiftung von Peroxiden über das Glutathionsystem eingesetzt. Die Reduktion des ständig spontan entstehenden Methämoglobins wird über das bei der Glykolyse anfallende NADH bestritten.

Nahezu alle Zellen des Körpers hängen von der Glykolyse ab, dennoch manifestieren sich die meisten Enzymopathien der Glykolyse ausschließlich mit Hämolyse. Nur wenige Glykolysedefekte betreffen auch andere Gewebe und verursachen etwa schwere neuromuskuläre Störungen wie bei dem seltenen Triosephosphatisomerasemangel. Die scheinbar exklusive Sensitivität der Erythrozyten gegenüber Enzymopathien erklärt sich nicht nur aus der gewebsspezifischen Expression von Isoenzymen, sondern vor allem auch aus dem Unvermögen reifer Erythrozyten, Proteine neu zu synthetisieren und damit die verminderte Stabilität eines Enzyms zu kompensieren.

Enzymopathien werden vermutet bei kongenitalen chronischen hämolytischen Anämien, die keine charakteristischen Auffälligkeiten der Erythrozytenmorphologie aufweisen und bei denen kein Hinweis auf eine Antikörperbelastung der Erythrozyten, also ein negativer Coombs-Test, vorliegt (»hereditäre, chronische, nicht-sphärozytische hämolytische Anämie«). Die meisten erythrozytären



## Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist die häufigste Enzymmangelkrankheit und betrifft weltweit über 400 Millionen Menschen. Aus der Übereinstimmung des Verbreitungsgebietes des Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels mit dem der Malaria hat man geschlossen, dass Menschen mit Glucose-6-Phosphat-De-

hydrogenase-Mangel durch eine relative Resistenz gegen Malaria einen Überlebensvorteil genießen.

### ■ Genetik und Pathogenese

Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel wird X-chromosomal vererbt. Dennoch können auch heterozygote Frauen betroffen sein: Nach der Lyon-Hypothese wird in jeder Körperzelle zufallsmäßig eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert, sodass ein somatisches Mosaik resultiert. Folglich besitzt etwa die Hälfte der Erythrozyten die Enzymausstattung eines hemizygoten Mannes und ist entsprechend empfindlich gegen Hämolyse. Darüber hinaus können vor allem in Kulturkreisen mit einer hohen Rate konsanguiner Partnerschaften Mädchen und Frauen von einem homozygoten Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel betroffen sein.

Bislang wurden rund 140 verschiedene Mutationen im Gen für die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase beschrieben, überwiegend Missense-Mutationen, die die Stabilität des Enzyms verringern. Bei den häufigen Mutationen mit höherer Restaktivität des Enzyms tritt eine Hämolyse nur krisenhaft auf bei Einwirkung von Noxen, zum Beispiel der Einnahme bestimmter Medikamente. Bei den seltenen, sporadisch auftretenden Mutationen mit geringer Restaktivität kommt es zu dem Bild einer chronischen, nichtsphärozytischen hämolytischen Anämie.

Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase als Schlüsselenzym des Pentosephosphatwegs wird für die Bereitstellung von Reduktionsäquivalenten zur Detoxifizierung von reaktiven Sauerstoffspezies benötigt. In gesunden Erythrozyten arbeitet die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase nur mit 1–2 % ihrer maximalen Aktivität, sodass eine große Reserve an Reduktionspotenzial besteht. Diese fehlt beim Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, infolgedessen kann oxidativer Stress nicht kompensiert werden und führt zur akuten Hämolyse.

### ■ Klinische Präsentation und Diagnose

Viele Menschen mit reduzierter Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität bleiben lebenslang asymptomatisch. Im symptomfreien Intervall zeigen sich im Blutbild keine Auffälligkeiten. Erstes Krankheitszeichen kann ein Neugeborenenikterus sein. Die typische klinische Manifestation jedoch ist die akute hämolytische Krise mit Ikterus, Rückenschmerzen, Anämie und Hämoglobinurie, selten bis zum akuten Nierenversagen. Im Blutbild finden sich oft Heinz-Körperchen, also Präzipitate denaturierten Hämoglobins, eine Anisozytose und eine Poikilozytose. Ausgelöst werden diese Krisen durch Infektionen (u. a. Hepatitis, Zytomegalievirus), den Verzehr von Saubohnen (*Vicia faba*) und durch bestimmte Medikamente. Hierzu zählen unter anderen Malariamittel wie Primaquin und Antibiotika wie Sulfamethoxazol oder Nitrofurantoin. Eine ausführliche Liste risikobehafteter Medikamente wird von der »Associazione Italiana Favismo« gepflegt und kann unter ► [www.g6pd.org](http://www.g6pd.org) abgerufen werden.

Bei entsprechender Anamnese und Klinik ist die Diagnose eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels wahrscheinlich und kann durch eine Messung der Enzymaktivität in Erythrozyten bestätigt werden. Dabei muss beachtet werden, dass unmittelbar nach einer hämolytischen Krise ein Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel verschleiert sein kann, weil Retikulozyten und junge Erythrozyten wesentlich höhere Enzymaktivitäten aufweisen als gealterte Erythrozyten.

Eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose der in Schüben auftretenden hämolytischen Anämie sind Hämoglobinopathien mit instabilem Hämoglobin wie dem Hb Köln. Auch hier können medikamentöse Noxen hämolytische Krisen auslösen.

### ■ Therapie und Prophylaxe

Die meisten Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel können ein weitgehend normales Leben führen, indem sie die Noxen meiden, die eine hämolytische Krise auszulösen vermögen. Das setzt voraus, dass die Patienten und ihre Ärzte die Diagnose kennen und über auslösende Faktoren geschult sind. Selbsthilfegruppen tragen hierzu bei.

Die Behandlung des Neugeborenenikterus bei Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel unterscheidet sich nicht von der des Neugeborenenikterus aus anderer Ursache. Häufig sind Phototherapie und Transfusionen notwendig. Obwohl Patienten mit chronischer hämolytischer Anämie aufgrund eines Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels gelegentlich eine Splenomegalie entwickeln, profitieren sie meist nicht von einer Splenektomie.

## Pyruvatkinasemangel

### ■ Epidemiologie

Der Pyruvatkinasemangel ist der häufigste Defekt der erythrozytären Glykolyse und damit die am meisten verbreitete Ursache der hereditären, chronischen, nichtsphärozytischen hämolytischen Anämie. Die Prävalenz in der weißen Bevölkerung wird auf 1:20.000 geschätzt.

### ■ Genetik und Pathogenese

Der Pyruvatkinasemangel wird autosomal-rezessiv vererbt. Bislang wurden etwa 160 verschiedene Mutationen beschrieben, die über eine Verminderung der Pyruvatkinaseaktivität zu einer hämolytischen Anämie führen. Die Pyruvatkinase katalysiert den letzten Schritt der Glykolyse, nämlich die unter physiologischen Bedingungen nahezu irreversible Übertragung eines Phosphatrestes von Phosphoenolpyruvat auf ADP. Beim Pyruvatkinasemangel wird die ATP-Synthese in der Glykolyse blockiert, gleichzeitig häufen sich die proximalen Metabolite der Glykolyse an. Hierzu zählt unter anderem 1,3-Bisphosphoglycerat, das wiederum im Gleichgewicht mit 2,3-Bisphosphoglycerat steht. Dieser Metabolit senkt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins und fördert die Sauerstoffabgabe ins Gewebe, wodurch Patienten mit Pyruvatkinasemangel niedrigere Hämoglobinwerte tolerieren als Patienten mit Anämien anderer Ursache. Auf welchem Weg die ATP-Depletion der Erythrozyten zur Hämolyse führt und ob daran noch andere Mechanismen beteiligt sind, ist unbekannt.

### ■ Klinische Symptome und Diagnose

Der klinische Schweregrad des Pyruvatkinasemangels kann variieren und reicht von einer subklinischen, kompensierten hämolytischen Anämie bis zum anhaltenden Transfusionsbedarf ab dem Neugeborenenalter. Präsentierende Symptome sind Ikterus in der Neonatalzeit und darüber hinaus, Anämiezeichen und Splenomegalie. Im Gegensatz zu anderen hämolytischen Erkrankungen sind die Retikulozytenzahlen oft nicht proportional zur Hämolyseaktivität erhöht, weil Retikulozyten und junge Erythrozyten bevorzugt in der Milz sequestriert werden. Als Komplikationen können insbesondere Gallensteine und eine Hämosiderose auftreten. Letztere ist nicht nur durch wiederholte Transfusionen begünstigt, sondern auch durch die Suppression von Hepcidin aufgrund der gesteigerten Erythropoese.

Die Diagnose wird anhand der Aktivitätsmessung der Pyruvatkinase aus Erythrozyten gestellt. Der Schweregrad der Hämolyse korreliert nur schwach mit der gemessenen Enzymaktivität. Häufige Fehlerquellen bei der Messung sind die Verunreinigung der Probe durch vorangegangene Transfusionen oder durch Leukozyten, die im Vergleich zu Erythrozyten eine um den Faktor 300 höhere Pyruvatkinaseaktivität aufweisen.

■ Tab. 2.12 Seltene hereditäre Defekte des erythrozytären Stoffwechsels

Enzym	Vererbung	Klinik	Therapie	Besonderheit
Hexokinase	Autosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse	Symptomatisch	Unvollständiges Ansprechen auf Splenektomie
Glucosephosphatisomerase	Autosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse, gelegentlich krisenhaft Selten neuromuskuläre Erkrankung	Symptomatisch, Splenektomie	Retikulozytose nach Splenektomie
Phosphofructokinase	Autosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse, Myopathie (entspricht Glykogenose Typ VII, Tarui)	Symptomatisch	Je nach Art der Mutation nur Muskelzellen oder nur Erythrozyten oder beide betroffen
Aldolase	Autosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse, Myopathie	Symptomatisch	Schweregrad der Myopathie sehr variabel
Triosephosphatisomerase	Autosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse, schwere neuromuskuläre Störung	Symptomatisch, allogene Stammzell-transplantation	Schweregrad der neuromuskulären Erkrankung ist limitierend und führt oft im Kleinkindalter zum Tod
Phosphoglyceratkinase	X-chromosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse Bei ♂ gelegentlich auch neurologische Störungen oder Myopathie in wechselnder Ausprägung	Symptomatisch, Splenektomie	Heterozygote Frauen können als somatisches Mosaik symptomatisch mit Hämolyse, nicht jedoch mit neuromuskulärer Störung sein
Pyrimidin-5'-Nucleotidase	Autosomal-rezessiv	Chronische Hämolyse	Symptomatisch	Charakteristische basophile Tüpfelung DD: Bleivergiftung!
Adenosindesaminase	Autosomal-dominant	Chronische Hämolyse	Symptomatisch	Einzige Enzymopathie, bei der erhöhte Enzymaktivitäten eine Hämolyse bedingen

### ■ Therapie

Besonders im Neugeborenen- und Säuglingsalter sind Transfusionen oft unumgänglich. Aufgrund der oben erwähnten erniedrigten und damit für die Sauerstoffabgabe günstigen Sauerstoffaffinität der Erythrozyten bei Pyruvatkinasemangel sollte die Entscheidung zur Transfusion noch weniger als sonst durch den Hämoglobinwert, sondern durch die funktionelle Beeinträchtigung indiziert werden. Viele Patienten werden während des Kleinkindesalters transfusionsunabhängig oder brauchen Transfusionen nur noch in Ausnahmesituationen, wie bei Infektionen oder während der Schwangerschaft.

Bei anhaltendem Transfusionsbedarf ist die Splenektomie indiziert. Durch sie steigt in der Regel die Retikulozytenzahl stark an, der Hämoglobinwert wird um 1–3 g/dl angehoben. Auch nach einer Splenektomie besteht die Hämolyse weiter und kann unter anderem eine Cholelithiasis und eine Hämosiderose begünstigen. Bei regelmäßigen Transfusionen und auch bei der transfusionsunabhängigen Hämosiderose ist eine Chelattherapie nötig, um eine Eisenüberladung zu vermeiden.

### Andere erythrozytäre Enzymdefekte

Neben den beiden relativ häufigen Mängeln der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und der Pyruvatkinase sind noch weitere, seltene Enzymopathien als Ursache hämolytischer Anämien beschrieben worden (■ Tab. 2.12). Gemeinsam ist allen Erkrankungen das Fehlen kausaler Therapieoptionen. Die symptomatische Therapie besteht aus Transfusionen bei entsprechender Indikation, gegebenenfalls begleitet von einer Eisenchelatherapie. Wie bei allen chro-

nischen hämolytischen Anämien kann dem erhöhten Folsäurebedarf durch Folsäuresubstitution begegnet werden.

### 2.5.4 Immunnämolytische Anämien

Im Gegensatz zu den intrinsischen oder korpuskulären hämolytischen Anämien, die durch Veränderungen der Membran oder des Stoffwechsels der Erythrozyten selbst verursacht sind, zählen die immunnämolytischen Anämien zu den extrinsischen Hämolysen. Gemeinsam ist allen Formen der immunnämolytischen Anämien das Vorliegen von gegen Erythrozyten gerichteten Antikörpern. Diese verkürzen die Lebensdauer der Erythrozyten, entweder indem sie die Erythrozyten für die Makrophagen des retikuloendothelialen Systems zum Abbau markieren oder indem sie die Erythrozyten direkt durch Aktivierung des Komplementsystems zerstören. Im ersten Fall spricht man von einer **extravasalen Hämolyse**, im zweiten von **intravasaler Hämolyse**.

Die Geschwindigkeit der extravasalen Hämolyse wird durch die Kapazität des retikuloendothelialen Systems von Milz und Leber begrenzt, der Abbauort der Erythrozyten wird klinisch durch eine Splenomegalie, seltener eine Hepatomegalie offensichtlich. Bei einer alleinigen extravasalen Hämolyse treten zwar die laborchemischen Zeichen der Hämolyse mit Anämie, Retikulozytose, Hyperbilirubinämie und Haptoglobinniedrigung auf, jedoch findet sich typischerweise kein freies Hämoglobin im Plasma, keine exzessiv erhöhte LDH und keine Hämoglobinurie. Die seltenere intravasale Hämolyse wird durch komplementaktivieren-

de Antikörper ausgelöst und geht aufgrund des fulminanteren Verlaufs mit der Freisetzung von Hämoglobin ins Plasma häufiger mit einer Hämoglobinurie und der Gefahr des akuten Nierenversagens einher.

Diagnostisch wegweisend für immunhämolytische Anämien ist der Nachweis einer Antikörperbelastung der Erythrozyten im direkten Antiglobulintest, auch Coombs-Test genannt. Hierfür werden Patientenerythrozyten mit Serum inkubiert, das gegen humane Immunglobuline gerichtet ist. Eine Agglutination zeigt die Antikörperbelastung der Erythrozyten an.

### Isoimmunhämolytische Anämien

Unter isoimmunhämolytischen Anämien versteht man antikörpervermittelte Hämolysen, die nicht durch Autoantikörperbildung vermittelt werden. Sie entstehen durch passive Übertragung von antierythrozytären Antikörpern von der Mutter auf das ungeborene, nicht Blutgruppen-kompatible Kind (Morbus haemolyticus neonatorum), durch Transfusion von erythrozytären Antikörpern mit nicht Blutgruppen-kompatiblen Plasma oder durch Transfusion von nichtkompatiblen Erythrozytenkonzentraten.

Die Symptomatik der isoimmunhämolytischen Anämie hängt von der Art der antierythrozytären Antikörper ab. Beim M. haemolyticus neonatorum, der Rhesus-Erythroblastose, werden Antikörper der Klasse IgG übertragen, die eine chronische extravasale Hämolyse verursachen und bei Überschreitung der Kompensationsfähigkeit des Feten zum Hydrops fetalis führen. Bei der Transfusion von im AB0-System inkompatiblen Blutkonserven führen die Isoagglutinine des Empfängers, die der Klasse IgM angehören, über eine Komplementaktivierung zu einer fulminanten intravasalen Hämolyse mit schwersten Allgemeinreaktionen bis hin zum Schock und zur Verbrauchskoagulopathie. Bei den ersten Anzeichen einer solchen Transfusionsreaktion muss die Transfusion abgebrochen und eine Schocktherapie eingeleitet werden. Hochdosierte Glucocorticoide können hilfreich sein.

### Autoimmunhämolytische Anämie

#### ■ Epidemiologie

Autoimmunhämolytische Anämien (AIHA) gelten als im Kindesalter selten, ihre Inzidenz wird auf weniger als 1:100.000 geschätzt. Bei rund der Hälfte der Patienten tritt die AIHA nicht isoliert (primäre AIHA), sondern im Kontext einer systemischen Autoimmun- oder Immundefekterkrankung (sekundäre AIHA) auf. Eine Assoziation mit malignen Erkrankungen, wie sie im Erwachsenenalter besteht, ist bei Kindern und Jugendlichen eine seltene Ausnahme.

#### ■ Klassifizierung, Pathogenese und klinische Präsentation

Die gebräuchlichste Klassifizierung der AIHA berücksichtigt das Temperaturoptimum für die *in vitro*-Bindung der Autoantikörper an Erythrozyten und die Klasse der Autoantikörper. Diese Einteilung ist auch für Therapieentscheidungen relevant.

**AIHA vom Wärmetyp** Die AIHA vom Wärmetyp wird überwiegend durch IgG-Autoantikörper verursacht, die bei Körpertemperatur optimal an Erythrozyten binden. Wärmeantikörper können meist *in vivo* kein Komplement aktivieren und führen zu einer extravasalen Hämolyse. Klinisch fallen neben Anämiezeichen, Splenomegalie und Ikterus bei der akuten Form oft Fieber und Bauchschmerzen auf, gelegentlich kann die Hämolyse jedoch auch kompensiert sein und chronisch verlaufen.

**AIHA vom Kältetyp** Bei der AIHA vom Kältetyp liegen, überwiegend postinfektiös nach Mykoplasmenpneumonie oder EBV-Pri-

märinfektion, Autoantikörper der Klasse IgM vor. Diese binden *in vitro* bei etwa 4 °C optimal an Erythrozyten und können bei höheren Temperaturen über eine direkte Komplementaktivierung zur intravasalen Hämolyse führen. Das Ausmaß der Hämolyse wird durch die Temperaturamplitude und den Titer der Autoantikörper bestimmt, die Klinik gleicht derjenigen der akuten AIHA vom Wärmetyp. Durch die intravasale Hämolyse tritt jedoch häufiger eine makroskopisch sichtbare Hämoglobinurie mit dunkelroter Urinfarbe auf. Meist ist die Erkrankung akut auftretend und innerhalb von Tagen reversibel.

Die bei älteren Erwachsenen beschriebene chronische AIHA vom Kältetyp ist im Kindesalter eine Rarität.

**AIHA vom Typ Donath-Landsteiner** Die paroxysmale Kälte-hämoglobinurie oder AIHA vom Typ Donath-Landsteiner tritt ausschließlich im Kindesalter nach viralen Infekten auf und wird durch Autoantikörper der Klasse IgG verursacht, die in der Kälte an Erythrozyten binden und durch Komplementaktivierung zur intravasalen Hämolyse führen. Klinisch fällt neben den anderen Hämolysezeichen vor allem die durch Kälteexposition induzierte Hämoglobinurie mit Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Fieber auf. Auch die AIHA vom Typ Donath-Landsteiner ist, wie die AIHA vom Kältetyp mit IgM-Autoantikörpern, oft innerhalb von Tagen reversibel.

**Medikamenteninduzierte oder durch medikamentenabhängige Autoantikörper ausgelöste AIHA** Eine bei Kindern extrem seltene Sonderform der AIHA ist die medikamenteninduzierte oder durch medikamentenabhängige Autoantikörper ausgelöste AIHA. Häufigste auslösende Medikamente sind Antibiotika und nichtsteroidale Antiphlogistika.

#### ■ Diagnose und Differenzialdiagnose

Wie bei hämolytischen Anämien aus anderer Ursache findet sich bei der AIHA laborchemisch eine Anämie mit Retikulozytose und Hyperbilirubinämie. Das Ausmaß der LDH-Erhöhung im Plasma und der Nachweis freien Hämoglobins im Plasma weisen auf eine intravasale ablaufende Hämolyse hin. Auch eine Hämoglobinurie ist Zeichen der intravasalen Hämolyse und Warnsignal für ein drohendes Nierenversagen. Im Blutausstrich können sich agglutinierte Erythrozyten finden, oft auch eine durch die Autoantikörper vermittelte Kugelzellbildung, die morphologisch von der hereditären Sphärozytose nicht unterschieden werden kann.

Für die Diagnose und Klassifizierung entscheidend sind der Nachweis von gebundenen und freien Autoantikörpern und deren Klasse sowie einer Komplementbelastung der Erythrozyten. Bei vortransfunden Patienten muss auch nach Alloantikörpern gesucht werden.

Wurde eine AIHA diagnostiziert, sollte stets auch nach zugrundeliegenden Immundefekt- und Autoimmunerkrankungen gesucht werden. Erforderlich sind hier die Messung der IgG-, IgA- und IgM-Spiegel, eine Immunphänotypisierung der Lymphozyten und die Untersuchung auf antinukleäre Antikörper.

#### ■ Therapie und Prognose

Bei lebensbedrohlicher Anämisierung ist die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten trotz grundkrankheitsbedingt positiver Kreuzprobe wirksam und sicher.

Die AIHA vom Wärmetyp spricht oft auf eine immunsuppressive Therapie mit Glucocorticoiden (Prednisolon 1–2 mg/kgKG/Tag oder Dexamethasonpulse 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag für 4 Tage) an. Diese muss dann vorsichtig über Wochen reduziert werden. Die Therapie der



steroidrefraktären und der steroidabhängigen AIHA kann die Hinzunahme von Azathioprin, in Ausnahmefällen auch Rituximab, Cyclophosphamid oder Cyclosporin A erfordern. Insbesondere sekundäre Formen der AIHA können chronisch verlaufen.

Die kälteabhängige AIHA ist oft rasch reversibel, sodass der Schutz vor Kälteexposition meist genügt. Glucocorticoide sind beim Vorliegen von Kälteantikörpern nicht gut wirksam.

### 2.5.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

#### ■ Pathogenese

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine erworbene, klonale Erkrankung des Knochenmarks. Dem pathologischen Klon fehlt durch eine somatische Mutation des *PIG-A*-Genes die Fähigkeit zur Synthese von Membranproteinen mit Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker. Davon betroffen ist unter anderen das Protein CD59, dessen Wirkung als membranständiger Inhibitor der komplementvermittelten Lyse in den Zellen des pathologischen Klon fehlt. Obwohl auch Granulozyten und Monozyten denselben Defekt tragen, sind insbesondere Erythrozyten ohne GPI-verankerte Proteine empfindlich gegen komplementvermittelte, intravaskuläre Hämolyse.

Die PNH kann isoliert auftreten oder im Zusammenhang mit einem Knochenmarkversagen bei aplastischer Anämie oder im Rahmen eines myelodysplastischen Syndroms. Sie ist eine seltene Erkrankung, die überwiegend im Erwachsenenalter, gelegentlich jedoch auch bei Schulkindern und Jugendlichen auftritt.

#### ■ Klinische Präsentation und Diagnose

Die komplementvermittelte, intravasale Hämolyse ist – aufgrund des oft nächtlichen und krisenhaften Auftretens mit Hämoglobinurie – namensgebendes und oft auch präsentierendes Symptom der PNH. Ihr Schweregrad hängt von dem Anteil des GPI-defizienten Klon, dem Schweregrad der GPI-Defizienz und der Komplementaktivität ab. Durch letztere erklärt sich die oft durch Infekte ausgelöste Hämolyse. Die Hämolyse und die damit verbundene Hämoglobinurie kann neben der Anämisierung zu weiteren Komplikationen führen, darunter zum akuten Nierenversagen, zur Hämosiderose der Nierentubuli mit chronischer Niereninsuffizienz und zum Eisenmangel. Freies Hämoglobin im Plasma bindet Stickstoffmonoxid (NO), wodurch dessen relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur verlorengeht. So erklärt sich die insbesondere im Rahmen von hämolytischen Krisen auftretende gastrointestinale Symptomatik mit Bauchkrämpfen und Ösophagusspasmen, aber auch die typische erektile Dysfunktion.

Die zweite bedrohliche Komplikation der PNH neben der Hämolyse ist die Neigung zu venösen Thrombosen, oft auch in ungewöhnlichen Stromgebieten wie den Lebervenen oder den intrakraniellen Sinus venosus.

Die PNH kann mit Thrombozytopenie und Neutropenie – also einer Knochenmarkinsuffizienz – einhergehen, die bis zur aplastischen Anämie fortschreiten kann. Häufiger finden sich kleine GPI-defiziente Klone im Rahmen einer aplastischen Anämie oder einer refraktären Zytopenie, ohne dass es zu einer Hämolyse und damit zur klinischen Diagnose einer PNH kommt. Nur wenige dieser Patienten entwickeln später das klinische Bild einer PNH. Auch bei gesunden Probanden können gelegentlich Granulozyten mit *PIG-A*-Mutation und GPI-Defizienz nachgewiesen werden.

Die Diagnose einer PNH muss erwogen werden bei anderweitig nicht erklärlicher Hämolyse, Hämoglobinurie und bei ungewöhnlichen Thrombosen. Sie wird gesichert durch den durchflusszytome-

trischen Nachweis des GPI-defizienten Klonen in Erythrozyten, Granulozyten oder beiden.

#### ■ Therapie

Die etablierten Therapieoptionen bei der PNH sind Bluttransfusionen, Substitution von Eisen- und Folsäure und Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder fraktioniertem Heparin. Prognoselimitierend sind vor allem thrombotische Ereignisse, die den Einsatz einer prophylaktischen Antikoagulation erfordern, insbesondere wenn der GPI-defiziente Klon einen großen Teil der Hämatopoese ausmacht. Außerdem kann es zur Progression hin zu einer Panzytopenie oder einer akuten Leukämie kommen.

Mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab, der gegen das Komplementprotein C5 gerichtet ist und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert, wurde eine an der Pathophysiologie orientierte Therapie der PNH entwickelt. Eculizumab kann den Transfusionsbedarf verringern und die Komplikationen der Hämolyse – inklusive der belastenden gastrointestinalen Symptome – verhindern. Auch die Rate bedrohlicher thrombotischer Ereignisse scheint durch Eculizumab deutlich gesenkt zu werden. Dennoch kann durch Eculizumab keine Heilung erzielt werden, da der GPI-defiziente und potenziell prä maligne Klon bestehen bleibt. Die Frage des Stellenwerts der Eculizumab-Behandlung gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation ist bei Kindern und Jugendlichen offen.

### 2.5.6 Mikroangiopathische hämolytische Anämie

Bei den mikroangiopathisch bedingten hämolytischen Anämien kommt es zur intravasalen Hämolyse durch mechanische Schädigung der Erythrozyten in einem pathologischen Gefäßbett. Meist ist die Hämolyse nur ein Aspekt einer schwerwiegenden Erkrankung, sie wird regelhaft von einer Thrombozytopenie begleitet. Im Blutausstrich finden sich die typischen Fragmentozyten, oft in Helmform (■ Abb. 2.7d). Beispiele für Mikroangiopathien mit Hämolyse sind das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) und das Kasabach-Merritt-Syndrom bei großen gefäßreichen Tumoren.

### 2.5.7 Aplastische Krisen bei chronischen hämolytischen Anämien

Eine lebensbedrohliche, akute, hyporegeneratorische Anämie ist die aplastische Krise bei chronischen hämolytischen Anämien. Durch eine Infektion mit Parvovirus-B<sub>19</sub>, dem Erreger der Ringelröteln, wird für 10–14 Tage die Ausreifung erythropoetischer Vorläufer gestoppt. Bei hämatologisch Gesunden entspricht diese Zeit etwa 10% der Lebensdauer der Erythrozyten, sodass mit der Parvovirus-B<sub>19</sub>-Infektion kein klinisch relevanter Abfall des Hämoglobins einhergeht. Bei Patienten mit hämolytischer Anämie liegt die Lebensdauer der Erythrozyten, je nach Schweregrad, im Bereich der Dauer des Ausreifungsstopps, sodass es im Verlauf der aplastischen Krise zu einer raschen Anämisierung kommt. Klinisch äußert sich das durch eine rasch progrediente Blässe und Schwäche zusätzlich zu den oft okkulten Symptomen der Ringelröteln mit Fieber, Übelkeit, Myalgien und gelegentlich Exanthem. Da die Zahl der gealterten, hämolysierenden Erythrozyten im Verlauf der Krise rasch abnimmt, fallen klinisch oft keine Hämolysezeichen auf.



Die Diagnose der aplastischen Krise durch Parvovirus-B<sub>19</sub>-Infektion erfolgt typischerweise durch die Kombination einer bekannten hämolytischen Grundkrankheit mit rasch einsetzender Anämisierung und Retikulozytopenie. Bestätigt wird die Diagnose durch Virusnachweis mittels PCR oder – allerdings erst retrospektiv – den Nachweis einer Serokonversion. Ist die Diagnose einer chronischen hämolytischen Anämie nicht schon vor der aplastischen Krise bekannt, kann sie zunächst nur vermutet werden. Patienten mit bekannter hämolytischer Anämie wie hereditärer Sphärozytose oder Sichelzellkrankheit sollten über das Risiko einer aplastischen Krise aufgeklärt werden. Aufgrund der raschen und tiefen Anämisierung ist zur Überbrückung der hyporegeneratorischen Phase eine Bluttransfusion oft unumgänglich. Da aplastische Krisen fast ausschließlich durch Parvovirus-B<sub>19</sub> ausgelöst werden und die Primärinfektion eine Immunität hinterlässt, sind Rezidive die Ausnahme.

Bei Primärinfektion mit Parvovirus-B<sub>19</sub> während der Schwangerschaft kann ein Hydrops fetalis auftreten. Da nur etwa die Hälfte bis zwei Drittel der Schwangeren protektive Antikörpertiter aufweisen und Parvovirus-B<sub>19</sub> hoch kontagiös ist, wird Schwangeren nach Kontakt mit infektiösen Patienten empfohlen, sich serologisch testen zu lassen. Zu beachten ist dabei, dass das Exanthem der Ringelröteln bei 75 % der Infizierten nicht auftritt und in den übrigen Fällen der Virämie erst nach ca. einer Woche folgt. Im Fall einer Serokonversion kann ein Hydrops fetalis sonografisch nachgewiesen und gegebenenfalls durch intrauterine Transfusionen behandelt werden. Das Risiko für einen Hydrops fetalis bei Erstinfektion besteht in der ersten Hälfte und insbesondere im ersten Drittel der Schwangerschaft und liegt bei etwa 4 %.

## 2.6 Hämoglobinopathien

*J. Kunz, A. Kulozik*

### 2.6.1 Pathophysiologie und Genetik

Hereditäre Störungen des Hämoglobins, also Hämoglobinopathien, können entsprechend der Funktion und relativen Abundanz des Hämoglobins eine Vielzahl von Symptomen verursachen. Diese werden bedingt durch Störungen des Sauerstofftransports, Störungen der rheologischen Eigenschaften des Blutes, Störungen der Blutbildung, Störung der Membraneigenschaften der Erythrozyten und Instabilität der Erythrozyten, also Hämolyse. Bei jeder einzelnen Hämoglobinopathie können die genannten Aspekte in wechselnder Ausprägung vorhanden sein.

Hämoglobin (HbA) ist ein Heterotetramer aus je 2  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten mit insgesamt 4 Hämgruppen als Sauerstoffbindungsstelle. Die Bindung von Sauerstoff erfolgt kooperativ, d. h. wenn eine Sauerstoffbindungsstelle besetzt und die stabilere Desoxyform aufgebrochen ist, werden auch die übrigen Bindungsstellen leichter besetzt. Daraus resultiert die sigmoide Kurve der Sauerstoffbindung, die durch physiologische Veränderungen u. a. des pH-Wertes, der Chlorid- und Kohlendioxidkonzentration und der Konzentration an 2,3-Bisphosphoglycerat verschoben wird. Auf diese Weise werden Sauerstoffaufnahme und -abgabe in der Lunge bzw. im Gewebe optimiert. Hämoglobin in Vollblut ist bei einer Sauerstoffspannung von 26 mmHg halbmaximal mit Sauerstoff gesättigt. Dies liegt im Bereich der mittleren venösen Sauerstoffspannung von 30 mmHg und erlaubt eine gute Ausschöpfung der Sauerstofftransportkapazität.

Genetisch liegen den Hämoglobinopathien Mutationen der Globingene zugrunde. Grundsätzlich unterscheidet man 2 Typen von

Globingenmutationen. Bei dem einen wird das Expressionsniveau der betroffenen Globinkette reduziert, was zur Thalassämie führt. Bei dem anderen ändert sich durch eine Aminosäuresubstitution die Struktur des Hämoglobins, was als Hämoglobinanomalie bezeichnet wird. Viele der Hämoglobinanomalien bleiben asymptomatisch. Für die klinische Ausprägung ist außer den Auswirkungen der Mutation auf die Expression und auf die physikochemischen Eigenschaften des Hämoglobins von Bedeutung, wann während der Entwicklung eine Globinkette exprimiert wird. Störungen des  $\beta$ -Globins beispielsweise werden erst ab einem Alter von 6 Monaten symptomatisch, wenn das physiologischerweise in der Fetalzeit und frühen Säuglingszeit gebildete HbF, das statt der  $\beta$ -Globinkette des HbA fetale  $\gamma$ -Globinketten enthält, abgebaut ist und die Expression korrekt strukturierter  $\beta$ -Globinketten essenziell wird.

Die in Europa zahlenmäßig bedeutsamsten Hämoglobinopathien sind die Sichelzellkrankheit und die Thalassämiesyndrome. In Asien ist das HbE ausgesprochen häufig.

### 2.6.2 Sichelzellkrankheit

#### ■ Genetik, Epidemiologie und Pathogenese

Die Sichelzellkrankheit ist eine autosomal-rezessiv vererbte Multior-ganerkrankung (■ Tab. 2.13). Genetisch liegt der Sichelzellkrankheit Homozygotie für die HbS-Mutation ( $\beta$ 6Glu  $\rightarrow$  Val), eine gemischte Heterozygotie für HbS und  $\beta$ -Thalassämie (Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie) oder eine gemischte Heterozygotie für HbS und andere anomale Hämoglobine, beispielsweise HbC (HbSC-Krankheit), zugrunde. Da bei Heterozygoten eine relative Resistenz gegen schwere Verlaufsformen der Malaria besteht, ist das Vorkommen der HbS-Mutation an das Vorkommen der Malaria gebunden (»balancierter Polymorphismus«). In Deutschland tritt die Sichelzellkrankheit nahezu ausschließlich bei Immigranten aus dem Mittelmeerraum, Zentralafrika, dem Nahen Osten und Indien auf.

HbS polymerisiert im desoxygenierten Zustand zu langen Aggregaten und zwingt dem betroffenen Erythrozyten die namensgebende Sichelform (■ Abb. 2.11) auf. Diese geschädigten Erythrozyten verlieren ihre Verformbarkeit und werden durch das retikuloendotheliale System bevorzugt abgebaut. Sie sind, gemeinsam mit einer chronischen Hyperkoagulabilität und einer multifaktoriell bedingten Endothelschädigung, verantwortlich für die Neigung zu Gefäßverschlüssen, die zu den zahlreichen Komplikationen der Sichelzellkrankheit führen.

#### ■ Klinische Präsentation

Die chronische hämolytische Anämie ist meist gut kompensiert und zeigt sich als Blässe, Ikterus, beim Kleinkind auch mit einer Splenomegalie. Symptomatisch werden die Kinder meist im Alter von einigen Monaten, wenn die  $\gamma$ -Globin-Synthese von der Synthese des mutierten  $\beta$ -Globins vollständig abgelöst ist. Wie bei anderen chronischen hämolytischen Anämien ist eine Cholezystolithiasis häufig. Die Erstinfektion mit Parvovirus-B<sub>19</sub> kann eine aplastische Krise auslösen.

Für die Prognose und auch die Lebensqualität von Patienten mit Sichelzellkrankheit sind die durch Vaso-okklusion hervorgerufenen Symptome wesentlich beeinträchtigender als die der Hämolyse. Häufigste solche Ereignisse sind akute Schmerzkrisen, die bei kleinen Kindern bevorzugt als Hand-Fuß-Syndrom auftreten, bei größeren Kindern die langen Röhrenknochen und auch den Rumpf betreffen. Sie werden ausgelöst durch Kälte, Infektionen oder Dehydratation. Die Schmerzen werden als vernichtend empfunden und bedürfen regelhaft einer intensiven Analgesie, oft auch mit Opio-

**Tab. 2.13** Ausgewählte Organmanifestationen der Sichelzellerkrankung

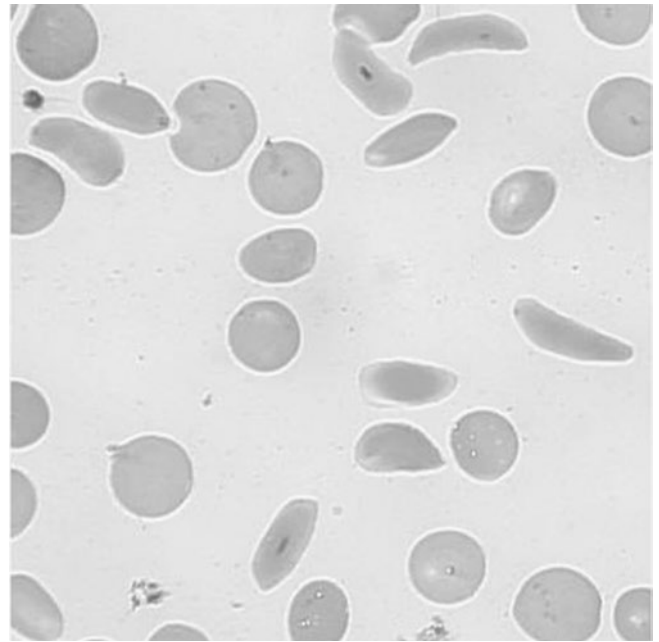
Organ	Manifestation
ZNS	Kinder: Ischämische Infarkte durch Verschlüsse großer Arterien Erwachsene: intrakranielle Blutungen
Lunge	Akutes Thoraxsyndrom Pulmonaler Hypertonus
Gastrointestinaltrakt	Girdle-Syndrom: Paralytischer Ileus bei Mesenterialinfarkt Cholezystolithiasis und Cholezystitis Leber: Sequestration, Infarkte
Milz	Milzsequestration Funktionelle Asplenie durch Milzinfarkte
Skelettsystem	Schmerzkrisen Osteomyelitis Avaskuläre Osteonekrosen
Urogenitaltrakt	Verlust der Urinkonzentrationsfähigkeit Makrohämaturie durch Papillennekrosen Proteinurie Chronisches Nierenversagen Priapismus
Auge	Proliferative Retinopathie
Blut	Chronische hämolytische Anämie Aplastische Krise

iden. Schmerzkrisen können als entzündliche Reaktion von Fieber und einem lokalen Ödem begleitet sein, sodass im Einzelfall die Abgrenzung zur Osteomyelitis schwierig sein kann. Okklusionen der Mesenterialgefäße manifestieren sich als Girdle-Syndrom mit Bauchschmerzen und paralytischem Ileus.

Das relativ saure und hypoxische Milieu der roten Milzpulpa begünstigt die Aggregation des HbS. Dies kann bei Kleinkindern zur lebensbedrohlichen Milzsequestration führen, die sich als rasch einsetzende Milzvergrößerung mit krisenhafter Anämisierung trotz hoher Retikulozytenzahlen äußert und eine dringliche Transfusionsindikation darstellt. Auch ohne klinisch apparente Milzsequestration kommt es aufgrund rezidivierender Milzinfarkte typischerweise zur funktionellen Asplenie, die sich in der besonderen Anfälligkeit für bekapselte Erreger äußert. Ähnlich wie die Milz sind auch die Papillen des Nierenmarks anfällig für die Sichelzellbildung. Daraus resultieren Papillennekrosen, die sich akut als Makrohämaturie und chronisch als Hypostenurie und Niereninsuffizienz manifestieren.

Durch die Sequestration von Blut in der Lungenstrombahn kommt es zum akuten Thoraxsyndrom. Dieses äußert sich durch Thoraxschmerzen, Husten, Tachydyspnoe und radiologisch als neu aufgetretenes Infiltrat, sodass es von einer Pneumonie meist nicht unterschieden werden kann. Es kann durch pulmonale Infekte mit Minderperfusion einzelner Lungenabschnitte hervorgerufen werden, aber auch durch Fettembolien nach vorangegangenen Schmerzkrisen. Das akute Thoraxsyndrom löst jenseits des Kleinkindesalters die Milzsequestration als häufigste letal verlaufende Komplikation der Sichelzellerkrankung ab und wird wie diese mittels (Austausch-)Transfusionen behandelt.

Etwa 7 % der Sichelzellpatienten erleiden oft schon im Kindesalter Verschlüsse oder auch Blutungen der großen intrakraniellen



**Abb. 2.11** Erythrozytenmorphologie bei Sichelzellerkrankung: Drepanozyten

Gefäße, die sich als Apoplex äußern. Beschleunigungen der Flussraten in der A. cerebri media können mittels transkranieller Dopplermessung festgestellt werden und zeigen an, welche Patienten einem hohen Risiko für solche Infarkte ausgesetzt sind. Sie werden ebenso wie Patienten mit bereits erfolgten Schlaganfällen zur (Sekundär-)Prophylaxe einem chronischen Transfusionsprogramm zugeführt.

Bei männlichen Patienten jenseits des 5. Lebensjahres, insbesondere bei solchen mit ausgeprägter Hämolyse, kann ein Priapismus akut Schmerzen und auf Dauer eine Impotenz verursachen.

#### ■ Diagnose

Laborchemisch findet sich bei der homozygoten Sichelzellerkrankung eine hyperregeneratorische hämolytische Anämie mit der typischen Morphologie (Abb. 2.11). Die Auftrennung der Hämoglobinvarianten ergibt den Nachweis von HbS ohne Nachweis von HbA. Die isolierte Heterozygotie für HbS, bei der etwa 30–40 % HbS nachgewiesen werden, hat keinen Krankheitswert. Die Diagnose kann im Neugeborenen-Screening wie auch später im Leben mittels Hämoglobinanalyse oder auch molekulargenetisch gestellt werden. Ein solches Screening wurde in Deutschland trotz der steigenden Prävalenz und des Potenzials zur Vermeidung lebensbedrohlicher Frühmanifestationen bisher nicht etabliert.

#### ■ Prognose

Wie der klinische Verlauf ist auch die Prognose der Sichelzellerkrankung ausgesprochen variabel und hängt unter anderem vom genetischen Hintergrund ab. Ein mit einer günstigen Prognose korrelierender Faktor ist ein erhöhter HbF-Anteil, wofür mehrere genetische Polymorphismen ausgemacht wurden. Bei Zugang zu medizinischer Betreuung erreichen über 90 % der Sichelzellpatienten das Erwachsenenalter. Die durchschnittliche Lebenserwartung wird in historischen Kohorten mit 40–50 Jahren angegeben, sie liegt mit optimaler Betreuung aber wahrscheinlich höher.

### ■ Therapie und Prävention

Die frühzeitige Diagnosestellung und Prophylaxe mit Penicillin kann die Mortalität durch die infektiösen Komplikationen der funktionellen Asplenie verringern. Die Eltern der Sichelzelpatienten werden zur täglichen Milzpalpation angeleitet, um eine lebensbedrohliche Milzsequestration frühzeitig zu erkennen.

Die prophylaktische Gabe von Hydroxycarbamid kann in allen untersuchten Altersgruppen, unter anderem durch die Induktion der HbF-Synthese, die Häufigkeit der Schmerzkrisen und des akuten Thoraxsyndroms senken. Obwohl selbst bei frühzeitigem Einsatz kein positiver Effekt auf die Milz- und Nierenfunktion gezeigt werden konnte, hat sich Hydroxycarbamid auch bei Kleinkindern als sicher erwiesen und wird zunehmend als Standardtherapie eingesetzt.

Etablierte Indikation für ein chronisches Transfusionsprogramm ist die Verhinderung eines ZNS-Infarktes nach vorangegangenen Infarkt und bei erhöhten Flussgeschwindigkeiten in der A. cerebri media. Vor größeren chirurgischen Eingriffen kann ebenfalls durch Transfusionen das Risiko perioperativer vaso-okklusiver Komplikationen verringert werden.

Schmerzkrisen bedürfen einer schnellen und intensiven Analgesie. Indikationen zur Transfusion bzw. Austauschtransfusion sind lebensbedrohliche vaso-okklusive Ereignisse, also die Milzsequestration, das akute Thorax-Syndrom, ein akuter ZNS-Infarkt und das Girdle-Syndrom.

Der Priapismus bei Sichelzelpatienten kann konservativ mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr, Blasenentleerung, Analgetika und oral verabreichten  $\alpha$ -adrenergen Agonisten (Etilefrin) behandelt werden. Persistiert hierunter der Priapismus über >3 h, wird die intrakavernöse Gabe von  $\alpha$ -Adrenergika (Suprarenin) empfohlen. Abends eingenommenes Etilefrin, Hydroxycarbamid und Transfusionen sind gegen den chronisch rekurrenden Priapismus wirksam.

Die bislang einzige kurative Behandlungsoption bei der Sichelzellerkrankung ist die allogene Stammzelltransplantation. Die Spende vom HLA-identischen Geschwister gilt bei der symptomatischen Sichelzellerkrankung mittlerweile als generell indiziert. Die Stammzelltransplantation vom alternativen Spender, inklusive vom HLA-identischen Fremdspender und vom haploidentischen Spender, ist weniger gut etabliert und muss sorgfältig gegen die konservative Therapie mit Hydroxycarbamid und Transfusionen abgewogen werden. Sie ist mit einer relevanten therapiebedingten Morbidität und Mortalität assoziiert, außerdem besteht das Risiko einer autologen Rekonstitution mit Wiederauftreten der Sichelzellerkrankung.

### 2.6.3 Thalassämiesyndrome

Thalassämien sind autosomal-rezessiv vererbte Krankheiten, bei denen die verminderte Expression einer Hämoglobinkette zu einer mikrozytären Anämie und bei Homozygoten zu intra- und extramedullärer Hämolyse führt. Das quantitativ regelrecht gebildete andere Globinkettenpaar ist allein nicht funktionell, schlecht löslich und als sogenanntes Überschussglobin toxisch für die erythropoetische Zelle. Die überschüssigen Globinketten präzipitieren oder bilden in funktionelle Tetramere wie das HbH ( $\beta_4$ ) oder Hb Bart's ( $\gamma_4$ ). Wenn die mit pathologischen Innenkörpern beladenen Erythrozyten das Knochenmark verlassen können, werden sie bevorzugt von der Milz abgebaut. Bei den homozygoten  $\beta$ -Thalassämien führt das überschüssige  $\alpha$ -Globin zur ineffektiven Erythropoese, d. h. zum Zelltod bereits auf der Stufe der erythroiden Vorläuferzellen im Knochenmark bei nur geringgradiger peripherer Hämolyse. Bei den

$\alpha$ -Thalassämien findet sich vornehmlich eine periphere Hämolyse. Das Überschuss-hämoglobin ist stabiler als bei der  $\beta$ -Thalassämie und kann ab der späteren Säuglingszeit im frischen Blut als HbH ( $\beta_4$ ) und in der Fetalzeit, der Neugeborenenperiode und der frühen Säuglingszeit als Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) nachgewiesen werden. Bei den schweren Formen der  $\alpha$ -Thalassämie haben diese Überschuss-hämoglobine den jeweiligen klinischen Erkrankungen als Hb Bart's Hydrops fetalis bzw. als HbH-Krankheit den Namen gegeben. Es gibt auch Thalassämien, bei denen es zusätzlich zu Veränderungen der Globinkettenstruktur kommt. Häufiges Beispiel ist das HbE.

Es wurden mehrere hundert Mutationen der Globingene beschrieben, die Thalassämiesyndrome verursachen können. Je nachdem, welche Globinkette vermindert gebildet wird, spricht man von  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Thalassämie. Davon besitzen insbesondere die ersten beiden klinische Bedeutung und zählen zu den häufigsten Erbkrankheiten weltweit. Die Thalassämiesyndrome werden in der Regel rezessiv vererbt. Aufgrund

- der Vielzahl der Thalassämie Mutationen mit variabler Auswirkung auf das Expressionsniveau der betroffenen Globinkette,
- des gleichzeitigen Vorliegens von mehreren Thalassämie Mutationen und
- des Einflusses modifizierender genetischer Faktoren

ist die klinische Ausprägung der Thalassämiesyndrome sehr variabel und kann nicht immer aus der Sequenzanalyse der Globingene vorhergesagt werden.

Die Prävalenz der Thalassämie ist, wie auch die der Sichelzellerkrankung und des Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangels, in Malariaendemiegebieten erhöht. Durch die Immigration aus dem Mittelmeerraum, Afrika, dem Nahen und Mittleren Osten sowie aus Indien ist vor allem die  $\beta$ -Thalassämie auch in Mitteleuropa zu einem relevanten Gesundheitsproblem geworden. Die  $\alpha$ -Thalassämie ist besonders in Südostasien, weniger in Afrika und den Mittelmeerlandern verbreitet.

### Heterozygote $\beta$ -Thalassämie

Das Vorliegen einer heterozygoten  $\beta^0$ - oder  $\beta^+$ -Mutation, also einer Mutation des  $\beta$ -Globingens mit vollständig oder teilweise fehlender Expression, führt zu einer ausgeprägt mikrozytären, jedoch nur leichtgradigen Anämie ohne klinische Symptome (Thalassaemia minor, ■ Tab. 2.14). Die fehlende Anisozytose und das normwertige Ferritin unterscheiden die Thalassaemia minor von der Eisenmangelanämie. Hilfreich bei der Diagnose kann das Blutbild beider Eltern sein, von denen mindestens ein Teil ebenfalls eine Mikrozytose aufweisen sollte. Die Diagnose wird über die Hämoglobinanalyse bestätigt. Die in relativem Überschuss vorliegenden  $\alpha$ -Globinketten binden sich unter diesen Bedingungen vermehrt an die  $\delta$ -Globinketten, sodass das der Spiegel von HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) erhöht ist. Eine molekulargenetische Sicherung der Diagnose ist im Kontext einer humangenetischen Beratung indiziert, wenn beide Eltern heterozygot sind.

Die Thalassaemia minor erfordert keine Therapie. Häufig führt die Mikrozytose ohne oder mit leichter Anämie zur Fehldiagnose einer Eisenmangelanämie. Eine Eisensubstitution ist jedoch bei der Thalassaemia minor nur bei nachgewiesenem Eisenmangel mit erniedrigtem Serumferritin indiziert. Liegt bei beiden Eltern eine Thalassaemia minor vor, besteht für die Kinder das Risiko einer homozygoten Thalassaemia major. Hierüber sollten Paare mit Kinderwunsch in einer humangenetischen Beratung aufgeklärt werden.

■ Tab. 2.14 Klinische Erscheinungsformen der  $\beta$ -Thalassämie

	$\beta$ -Thalassaemia minor	$\beta$ -Thalassaemia intermedia	$\beta$ -Thalassaemia major
Hämoglobinkonzentration [g/dl]	>10	7–10 Kein regelmäßiger Transfusionsbedarf	<7 Regelmäßiger Transfusionsbedarf
MCV [fl]	55–69	50–60	50–60
HbA <sub>2</sub> [%]	3,5–8	Variabel	Variabel
HbF [%]	1–5	20–80	70–90 (vor Transfusionen)
Hepatosplenomegalie, Skelettveränderungen durch Knochenmarkhyperplasie	–	++	Bei nichttransfunden Patienten +++
Organsiderose	–	++	+++
Therapie	Keine Humangenetische Beratung, wenn beide Eltern heterozygot sind	Optionen: Transfusionen bei Bedarf Eisenchelatherapie bei Bedarf Hydroxycarbamid Splenektomie	Regelmäßige Erythrozytentransfusionen Eisenchelatherapie Allogene Stammzelltransplantation

– nicht vorhanden, ++ mäßig ausgeprägt, +++ stark ausgeprägt.

## Homozygote $\beta$ -Thalassämie

### ■ Pathogenese

Bei der  $\beta$ -Thalassaemia major und intermedia sind beide Allele des  $\beta$ -Globingens mutiert, sodass je nach Mutationstyp kein ( $\beta^0$ -Mutationen) oder zu wenig ( $\beta^+$ -Mutationen)  $\beta$ -Globin gebildet werden kann. Durch diese ererbte Störung der Hämoglobinsynthese erklären sich die Mikrozytose und Hypochromie der Thalassämie. Gleichzeitig besteht ein Überschuss an  $\alpha$ -Globinketten, die noch in den erythropoetischen Vorläufern präzipitieren und deren Ausreifung verhindern. Daraus resultieren eine intramedulläre Hämolyse und eine ineffektive Erythropoese, außerdem veränderte Membraneigenschaften und eine verkürzte Lebensdauer der reifen Erythrozyten. Die Bildung des HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) ist nicht gestört. Deshalb werden Patienten mit  $\beta$ -Thalassaemia major meist erst im Alter von etwa 6 Monaten symptomatisch. Ohne regelmäßige Transfusionen versterben Patienten mit  $\beta$ -Thalassaemia major in den ersten Lebensjahren. Bei Patienten, die noch eine Restsynthese von Hämoglobin aufweisen und nur gelegentlich, beispielsweise anlässlich infektgetriggelter hämolytischer Krisen, transfundiert werden müssen, spricht man von  $\beta$ -Thalassaemia intermedia. Häufig mündet eine  $\beta$ -Thalassaemia intermedia im Laufe des Lebens in einer Transfusionsbedürftigkeit und muss dann als  $\beta$ -Thalassaemia major reklassifiziert werden (■ Tab. 2.14).

### ■ Klinische Präsentation

Im Säuglingsalter fallen die Blässe mit Ikterus und Hepatosplenomegalie auf. Paraklinisch zeigt sich eine mikrozytäre Anämie mit Hyperbilirubinämie und inadäquat niedrigen Retikulozytenzahlen. Im Blutausstrich findet sich eine Poikilozytose mit Targetzellen, Anisozytose, basophiler Tüpfelung und Erythroblasten (■ Abb. 2.12a). Durch die stark gesteigerte, aber ineffektive Erythropoese kommt es über eine maximale Expansion der Knochenmarksräume zu den typischen Skelettdeformitäten und zur Osteoporose. Diese betreffen die Schädelknochen (■ Abb. 2.12b) mit prominenten Jochbögen und Oberkiefer (Facies thalassaemica) sowie verdickter Schädelkalotte, später auch die Wirbelkörper und die Rippen. Durch die gesteigerte intestinale Eisenresorption und die unausweichlichen Erythrozytentransfusionen kommt es rasch zur Hämosiderose von Leber, Herz

und endokrinen Organen, die zu Leberzirrhose, chronischer Herzinsuffizienz und Polyendokrinopathie führen kann.

Auch Patienten mit einer nicht regelhaft transfusionsbedürftigen  $\beta$ -Thalassaemia intermedia erleiden die Folgen der ineffektiven Erythropoese, der chronischen Hämolyse, der Skelettdeformitäten und der Eisenüberladung. Im Vergleich zur durch regelmäßige Transfusionen behandelten  $\beta$ -Thalassaemia major sind insbesondere die durch die gesteigerte Erythropoese bedingten Skelettveränderungen bei der Thalassaemia intermedia stärker ausgeprägt.

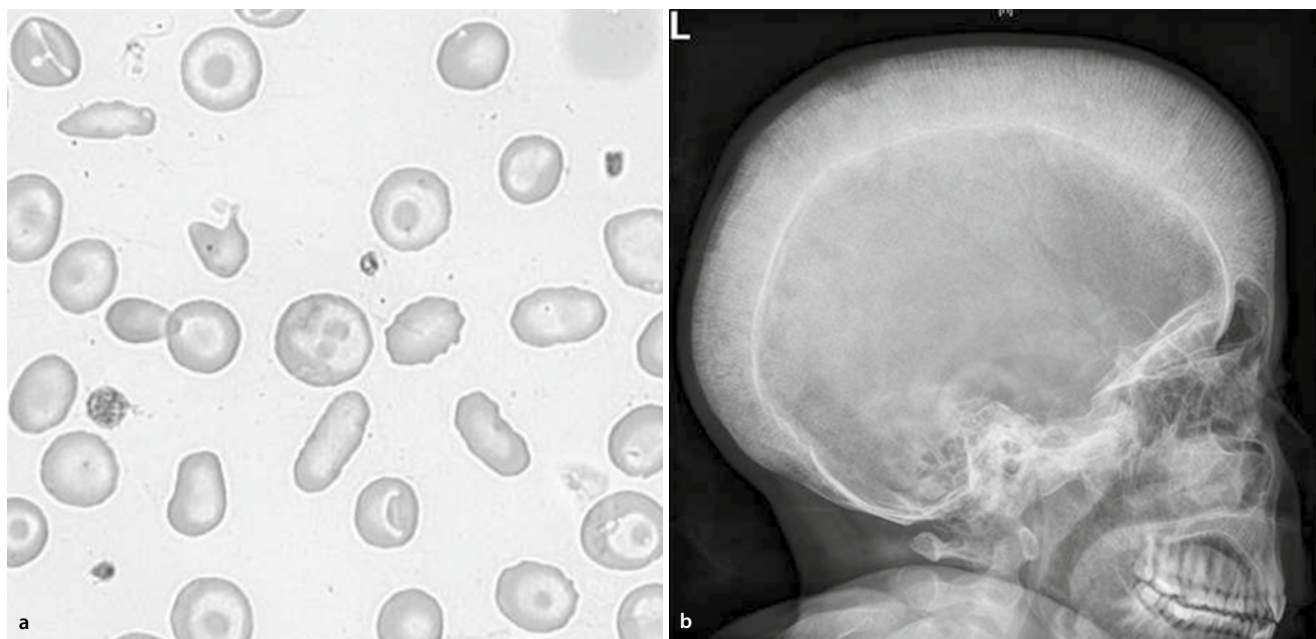
### ■ Diagnose

Die Diagnose wird anhand der Hämoglobinanalyse bestätigt: Diese zeigt eine deutliche Erhöhung des HbF. Die zusätzliche molekulargenetische Analyse kann für eine pränatale Diagnostik hilfreich sein und bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia Anhalt für die molekulare Pathogenese des varianten Phänotyps geben. Dem dient ebenso der molekulare Nachweis modifizierender Faktoren wie gleichzeitig vorliegende  $\alpha$ -Thalassämideletionen oder aktivierende Mutationen des  $\gamma$ -Globinpromotors. Beide Veränderungen verringern den Überschuss freier  $\alpha$ -Globinketten und führen so zu einer milderen Verlaufsform der homozygoten  $\beta$ -Thalassämie. Die Unterscheidung zwischen Intermedia- und Major-Verlaufsformen wird nicht anhand genetischer Merkmale, sondern klinisch getroffen.

### ■ Therapie und Prognose

Bislang einzige kausale Therapie der  $\beta$ -Thalassaemia major ist die allogene Stammzelltransplantation. Aufgrund des Risikos eines Wiederkehrens der  $\beta$ -Thalassämie bei autologer Rekonstitution und aufgrund einer gewissen therapiebedingten Morbidität und Mortalität gilt sie aktuell nur bei Verfügbarkeit eines HLA-identischen Stammzellspenders unmittelbar indiziert. Die Indikation zur Stammzelltransplantation mit einem Alternativspender einschließlich haploidenter Stammzelltransplantation muss sorgfältig abgewogen werden. Klinische Studien sind hier dringend notwendig. Gentherapieversuche mit lentiviraler Transduktion autologer hämatopoetischer Zellen haben in Einzelfällen vielversprechende Verläufe ergeben, sie sind jedoch insbesondere wegen der noch nicht geklärten Sicherheitsaspekte und vor allem wegen der häufigen Induktion von





**Abb. 2.12** a Erythrozytenmorphologie bei  $\beta$ -Thalassaemia major: Targetzellen, Mikrozytose, Anisozytose. b Bürstenschädel bei erwachsener Patientin mit  $\beta$ -Thalassaemia intermedia

Leukämien bei Gentherapieversuchen anderer Erkrankungen noch nicht ausgereift.

Die konventionelle Therapie der  $\beta$ -Thalassämie besteht in der regelmäßigen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten. Neben der Korrektur der Anämie ist das Ziel, die ineffektive Eigenerythropoese zu supprimieren, um den deformierenden Skelettveränderungen und der Ausbildung von raumfordernden extramedullären Blutbildungsstrukturen vorzubeugen. Das kann erreicht werden, wenn der minimale Hämoglobinwert unmittelbar vor Transfusion nicht unter 9,5–10,0 g/dl liegt. Neben den potenziellen infektiösen und immunologischen Komplikationen der Transfusionen ist besonders die Störung der Eisenhomöostase von Bedeutung: Die Eisenzufuhr über die Erythrozytentransfusionen (ca. 1 mg/ml Erythrozytenkonzentrat) überschreitet bei weitem die physiologische Eisenzufuhr (rund 2–3 mg/Tag). Unbehandelt führt die daraus resultierende Eisenüberladung zu Leberzirrhose, Hypogonadismus, Diabetes mellitus, Hypothyreose und im Mittel um das 15.–16. Lebensjahr meist durch Kardiomyopathie zum Tod. Auch bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia kommt es durch die gesteigerte enterale Eisenresorption zu einer Organsiderose. Zu beachten ist hierbei, dass aufgrund der unterschiedlichen Wege der Eisenzufuhr bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia schon bei vergleichsweise niedrigen Ferritinwerten eine relevante Organsiderose bestehen kann.

Zur Eiseneliminierung bei Patienten mit  $\beta$ -Thalassämie stehen mittlerweile 3 verschiedene Chelatbildner zur Verfügung. Das seit Jahrzehnten erprobte Deferoxamin ist wirksam, muss jedoch aufgrund der fehlenden enteralen Resorptionsfähigkeit und der kurzen Plasmahalbwertszeit täglich über mindestens 10 h subkutan über eine Pumpe appliziert werden. Diese Therapie überfordert die Compliance vieler Patienten. Alternativen sind seit mehreren Jahren die oral zu verabreichenden Chelatbildner Deferipron und Deferasirox. Deferipron wurde aufgrund der potenziell bedrohlichen Nebenwirkung der Agranulozytose in den USA nicht zugelassen, steht jedoch in Europa zur Verfügung und bietet den Vorteil einer guten Mobilisierung des Herzeisens. Es wurde in der Kombination mit Deferoxamin insbesondere bei fortgeschrittener Hämosiderose mit Kardiomyopathie erfolgreich eingesetzt.

Deferasirox wird aufgrund der guten Wirksamkeit, des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils und der einmal täglichen oralen Applikation zunehmend eingesetzt. Mit der verfeinerten Diagnostik der organspezifischen Eisenüberladung mittels Biomagnetometrie und MRT sowie der Verfügbarkeit dreier Chelatbildner mit jeweils unterschiedlicher Pharmakodynamik kann die Chelattherapie zunehmend auf die Bedürfnisse des einzelnen Patienten angepasst werden.

Die bei der homozygoten  $\beta$ -Thalassämie mit nicht optimal geführter Transfusionstherapie häufig auftretende Milzvergrößerung kann einen Hypersplenismus und erhöhten Transfusionsbedarf zur Folge haben. In diesen Fällen muss das Transfusionsregime überprüft und die Milz ggf. operativ entfernt werden. Allerdings wird insbesondere bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia nach Splenektomie eine erhöhte Rate thromboembolischer Komplikationen bis hin zum pulmonalen Hypertonus beobachtet, sodass die Splenektomie zunehmend zurückhaltend eingesetzt wird. Eine Alternative bei der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia ist die Induktion der HbF-Synthese mittels niedrigdosiertem Hydroxycarbamid (10 mg/kgKG/Tag). Hierdurch kann bei einem Teil der Patienten das Hämoglobinniveau angehoben und die Transfusionsfrequenz gesenkt werden.

Jugendliche und Erwachsene mit homozygoter  $\beta$ -Thalassämie akkumulieren oft zahlreiche Komorbiditäten wie transfusionsvermittelte Infektionen (Hepatitis B, C). Die Siderose-vermittelte Polyendokrinopathie schlägt sich in einem schwer einstellbaren Diabetes mellitus nieder, aber auch in Hypothyreose, hypergonadotropem Hypogonadismus und Osteoporose. Die chronische Hämolyse begünstigt die Bildung von Pigmentgallesteinen, die infektiös und durch Siderose bedingte Leberzirrhose prädestiniert für hepatozelluläre Karzinome. Nicht zuletzt die psychische Bürde der komplexen chronischen Krankheit erfordert für die Betreuung dieser Patienten ein multidisziplinäres Team. Gelingt eine umfassende Betreuung und kann die Compliance mit Therapie erhalten werden, können die Patienten erwachsen und berufstätig werden. Die ältesten mit Chelatbildnern behandelten Patienten haben mittlerweile das sechste Lebensjahrzehnt erreicht.

## α-Thalassämie

Im Gegensatz zum β-Globin liegt das α-Globin in der diploiden Zelle vierfach vor. Die meisten α-Thalassämie Mutationen sind Deletionen und wirken sich aufgrund der Beeinträchtigung der HbF-Synthese ( $\alpha_2\gamma_2$ ) schon in utero und im Neugeborenenalter aus.

Mit der Zahl der deletierten α-Globingene nimmt der Schweregrad der hämolytischen Anämie zu:

- Bei Deletion eines α-Globingens resultiert die asymptotische α-Thalassaemia minima, die nur molekulargenetisch nachweisbar ist.
- Bei Deletion zweier α-Globingene findet sich, ähnlich der β-Thalassaemia minor, eine Mikrozytose ohne oder mit geringfügiger Anämie ohne Auffälligkeiten der Hämoglobinanalyse jenseits des Neugeborenenalters (α-Thalassaemia minor).
- Die Deletion von drei der vier α-Globingene führt zur HbH-Krankheit oder α-Thalassaemia intermedia, die sich als angeborene chronische, mikrozytäre, hämolytische Anämie manifestiert. Da freie β-Ketten im Vergleich zu freien α-Ketten weniger zur Präzipitation neigen, sondern das nicht funktionale HbH ( $\beta_4$ ) bilden, kann ein größerer Anteil der erythropoetischen Vorstufen ausreifen. Damit stehen bei der α-Thalassämie im Vergleich zur β-Thalassämie die Dyserythropoese und die Expansion des Knochenmarkraumes weniger im Vordergrund. In der Hämoglobinanalyse findet sich postpartal vermehrt Hb Bart's ( $\gamma_4$ ), später das namensgebende HbH ( $\beta_4$ ). Viele der Patienten benötigen zumindest zeitweise Erythrozytentransfusionen und werden im Lauf der Adoleszenz splenektomiert. Wie bei anderen chronischen hämolytischen Anämien besteht eine Neigung zur Cholezystolithiasis. Da das HbH durch Oxidantien leicht denaturiert werden kann, können Infektionen und Medikamente, in Analogie zum Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel, hämolytische Krisen auslösen.
- Bei der homozygoten α-Thalassämie mit Deletion aller vier α-Globingene können weder HbF noch HbA oder HbA<sub>2</sub> gebildet werden. Diese Krankheit führt meist während des dritten Trimenons zum Hydrops fetalis und zum intrauterinen oder unmittelbar postpartalen Kindstod, weil die funktionellen embryonalen Hämoglobine Gower I ( $\zeta_2\epsilon_2$ ), Gower II ( $\alpha_2\epsilon_2$ ) und Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ) in der späten intrauterinen Phase nicht mehr gebildet werden und das während der Fetalzeit überwiegend gebildete Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) aufgrund seiner extrem hohen Sauerstoffaffinität nicht wirksam Sauerstoff transportieren kann. Einzelne Kinder wurden nach intrauteriner Transfusion lebend geboren und überleben analog der β-Thalassaemia major transfusionsabhängig.

## Thalassämische Hämoglobinvarianten

Bei thalassämischen Hämoglobinvarianten ist ein Strukturdefekt des Hämoglobins mit einer verminderten Synthese verbunden. Die häufigste derartige Variante ist das HbE, bei dem eine Punktmutation des β-Globins sowohl die mRNA-Prozessierung als auch die Stabilität des Proteins beeinträchtigt. Homozygot Betroffene leiden unter einer geringgradigen hämolytischen Anämie. Die gemischte Heterozygotie für HbE und eine β<sup>0</sup>-Mutation verläuft meist als transfusionsbedürftige Thalassaemia major oder aber aus bislang unbekannten Gründen auch als milde Thalassaemia intermedia.

Beim Hb Lepore liegt eine Fusion aus einer δ- und einer β-Kette vor. Da die Transkription des δβ-Fusionsgens von dem schwachen δ-Globin-Promotor angetrieben wird, macht beim Heterozygoten die Hb-Lepore-Variante nur etwa 7–15 % des Gesamthämoglobins aus. Beim gemischt heterozygoten Genotyp Hb Lepore/β<sup>0</sup>-Thalassämie prägt sich in der Regel eine β-Thalassaemia major aus.

Ein Thalassämiephänotyp ergibt sich auch bei hyperinstabilen Globinvarianten, die schon vor Einbau in das Hämoglobintetramer degradiert werden.

## 2.6.4 Hämolytische Anämien aufgrund instabiler Hämoglobine

Beispielhaft für diese seltene Form der hereditären hämolytischen Anämie ist das Hb Köln, bei dem eine Mutation der Häm-bindetasche die Häm-Globin-Interaktion und damit das Hämoglobin insgesamt destabilisiert. Dadurch wird die Oxidation des Hämeisens begünstigt. Das oxidierte Häm kann vom Globin dissoziieren oder aber kovalent an den Globinanteil gebunden werden. Letztlich kommt es zur irreversiblen Denaturierung des Hämoglobins mit Bildung der mikroskopisch nachweisbaren Heinz-Körperchen.

Instabile Hämoglobine werden autosomal-dominant vererbt. Klinisch zeigen sich Blässe, Ikterus und Splenomegalie, die Abbau-Produkte des Häms können den Urin braun färben (Mesobilifusurie). Die Hämolyse kann krisenhaft durch Infektionen oder auch durch Exposition gegenüber Medikamenten wie Sulfonamiden verstärkt werden. Die typischen Heinz-Innenkörper können am besten im mit Brilliantkresylblau gefärbten Blutaussstrich dargestellt werden. Die Diagnose wird durch die DNA-Analyse der Globingene gesichert.

Die meisten Patienten mit Heinz-Körper-Anämie bedürfen keiner spezifischen Therapie. Auslösende Agenzien sollten gemieden werden, hämolytische oder aplastische Krisen können durch Transfusionen überbrückt werden. Eine Splenektomie ist nur bei Hyposplenismus indiziert. Einzelne Patienten wurden, in Analogie zur Sichelzellerkrankung, mit Hydroxycarbamid behandelt.

## 2.6.5 Hämoglobinvarianten mit veränderter Sauerstoffaffinität

Liegt eine erhöhte O<sub>2</sub>-Affinität und damit eine verminderte O<sub>2</sub>-Abgabe ins Gewebe vor, führt dies zu einer Polyglobulie. Eine verringerte O<sub>2</sub>-Affinität resultiert in einer verbesserten O<sub>2</sub>-Abgabe ins Gewebe, jedoch einer geringeren Funktionsreserve und damit geringeren körperlichen Belastbarkeit. Die Untersättigung kann durch die verminderte Erythropoetinausschüttung zu einer leichtgradigen Anämie und zur Zyanose führen. Oft durchlaufen solche Patienten einen aufwendigen diagnostischen Parcours, bevor die Diagnose durch Hämoglobinanalyse oder molekulargenetisch gestellt werden kann.

## 2.6.6 Methämoglobinämie

Methämoglobin, also oxidiertes Hämoglobin mit an Häm gebundenem Fe<sup>3+</sup>, entsteht unter physiologischen Umständen ständig spontan und wird durch die Methämoglobinreduktase zu Hämoglobin reduziert. Eine Methämoglobinämie von >1,5 g/dl äußert sich aufgrund des veränderten Absorptionsspektrums als schmutzig wirkende grau-braune Zyanose. Da Methämoglobin nicht zur reversiblen Sauerstoffbindung befähigt ist, führt ein Methämoglobinanteil von >40 % zu Allgemeinsymptomen wie Dyspnoe und Tachykardie, noch höhere Methämoglobinanteile können letal sein.



## Toxische Methämoglobinämie

Die toxische Methämoglobinämie tritt auf, wenn die Exposition gegenüber oxidierenden Substanzen wie Nitrit oder Sulfonamiden die Kapazität der Erythrozyten zur Methämoglobinreduktion überschreitet. Aufgrund der leichteren Oxidierbarkeit des HbF und der relativ geringen Methämoglobinreduktaseaktivität sind besonders Früh- und Neugeborene anfällig für die toxische Methämoglobinämie. Auslöser können die Therapie mit Stickstoffmonoxid oder die Zubereitung der Milchnahrung mit nitrathaltigem Wasser sein.

Therapeutisch wird neben der Meidung auslösender Noxen die intravenöse Gabe von Methylenblau eingesetzt, wodurch ein Teil des Methämoglobins wieder reduziert werden kann.

## Kongenitale enzymopenische Methämoglobinämie

Seltene Ursache einer Methämoglobinämie ist der autosomal-rezessiv vererbte Mangel der NADH-Methämoglobinreduktase. Eine Therapie ist meist nicht notwendig, die Gabe von Ascorbinsäure kann den Methämoglobinanteil senken.

### 2.6.7 Hämoglobin-M-Varianten

Bei den seltenen Hämoglobin-M-Varianten ist die Hämbindungsstelle durch Mutationen so verändert, dass oxidiertes Häm durch die Methämoglobinreduktase nicht wieder reduziert werden kann. Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt und führt trotz der ausgeprägten Zyanose nur zu einer geringen Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Diagnose wird, als Differenzialdiagnose kardiopulmonaler Ursachen einer Zyanose, durch die Hämoglobinanalyse oder durch Sequenzierung der Globingene gestellt. Reduzierende Agentien wie Methylenblau sind bei Hämoglobin-M-Varianten wirkungslos. Eine Therapie ist meist nicht erforderlich.

## Literatur

### ■ Zu 2.1

Kunz J, Kulozik A (2012) Differenzialdiagnose der kindlichen Anämie. Monatsschr Kinderheilkd 160: 395–406

### ■ Zu 2.2

AWMF Leitlinie »Sekundäre Eisenüberladung bei Patienten mit angeborenen Anämien, Diagnostik und Therapie«, Registernummer 025 – 029. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-029I\\_S2k\\_sekund%C3%A4re\\_Eisen%C3%BCberladung\\_bei\\_angeborenen\\_An%C3%A4mien\\_2015-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-029I_S2k_sekund%C3%A4re_Eisen%C3%BCberladung_bei_angeborenen_An%C3%A4mien_2015-07.pdf) (Zugang 2.4.2017)

Brown KE, Green SW, Antunez del Mayolo J, et al. (1994) Congenital anaemia after transplacental B19 Parvovirus infection. Lancet 343: 895–896

Cathie IAB (1950) Erythrocytogenesis imperfecta. Arch Dis Child 25: 313

Chan GC, Kanwar VS, Wilimas J (1998) Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of a case and review of the literature. J Paediatr Child Health 34: 299–301

Cherrick I, Karayalcin G, Landzowsky P (1994) Transient erythroblastopenia of childhood: prospective study of fifty patients. Am J Pediatr Hemat Oncol 16: 320–324

Clinton C, Gazda HT (2016) Diamond-Blackfan Anemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds.) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2009 Jun 25 [updated 2016 Apr 7]

Crabot Y, Terrier B, Rozenberg F, et al. (2013) Intravenous immunoglobulin therapy for pure red cell aplasia related to human parvovirus b19 infection: a retrospective study of 10 patients and review of the literature. Clin Infect Dis 56: 968–977.

El-Shanti H, Ferguson P (2013) Majeed Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds.) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2008 Sep 23 [updated 2013 Mar 14]

Faivre L, Meerpohl J, Da Costa L, et al. (2016) High-risk pregnancies in Diamond-Blackfan anemia: a survey of 64 pregnancies from the French and German registries. Haematologica 91: 530–533

Fagioli F, Quarello P, Zecca M, et al. (2014) Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. Br J Haematol 165: 673–681

Hashem H, Egler R, Dalal J (2017) Refractory Pure Red Cell Aplasia Manifesting as Deficiency of Adenosine Deaminase 2. J Pediatr Hematol Oncol: doi: 10.1097/MPH.0000000000000805

Iolascon A, Heimpel H, Wahlin A, Tamary H (2013) Congenital dyserythropoietic anemias: molecular insights and diagnostic approach. Blood 122: 2162–2166

Leblanc TM, Da Costa L, Marie I, et al. (2007) Metoclopramide treatment in DBA patients: no complete response in a French prospective study. Blood 109: 2266–2267

Link MP, Alter BP (1981) Fetal-like erythropoiesis during recovery from transient erythroblastopenia of childhood (TEC). Pediatr Res 15: 1036–1039

Means RT Jr. (2016) Pure red cell aplasia. Blood 128: 2504–2509

Ogawa A, Yanagisawa R (2016) Deformation of erythroblasts in transient erythroblastopenia of childhood caused by HHV-6. Blood 127: 2776

Porter JB, Walter PB, Neumayr LD, et al. (2014) Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients. Br J Haematol 167: 692–696

Samkari A1, Borzutzky A, Fermo E, et al. (2010) A novel missense mutation in MVK associated with MK deficiency and dyserythropoietic anemia. Pediatrics 125: e964–968

Sankaran VG, Ghazvinian R, Do R, et al. 2012. Exome sequencing identifies GATA1 mutations resulting in Diamond-Blackfan anemia. J Clin Invest 122: 2439–2443

Shteyer E1, Saada A, Shaag A, et al. (2009). Exocrine pancreatic insufficiency, dyserythropoietic anemia, and calvarial hyperostosis are caused by a mutation in the COX4I2 gene. Am J Hum Genet 84: 412–417

Tamary H, Dgany O (2016) Congenital Dyserythropoietic Anemia Type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. (eds GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 2009 Apr 21 [updated 2016 Aug 25]

van den Akker M, Dror Y, Odame I (2014) Transient erythroblastopenia of childhood is an underdiagnosed and self-limiting disease. Acta Paediatr 103: e288–294

Vlachos A, Muir E, Vlachos A, et al. (2008) Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol 142: 859–876

Vlachos A, Muir E (2010) How I treat Diamond-Blackfan anemia. Blood 116: 3715–3723

Vlachos A, Rosenberg PS, Kang J, et al. (2016) Myelodysplastic Syndrome and Gastrointestinal Carcinomas Characterize the Cancer Risk in Diamond Blackfan Anemia: A Report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Blood 128:333 (Abstract)

Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, et al. (1999) Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), The European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). Pediatr Res 46: 553–561

Wodzinski MA, Lilleyman JS (1989) Transient erythroblastopenia of childhood due to human parvovirus B19 infection. Br J Haematol 73: 127–128

### ■ Zu 2.3

Behnisch W, Muckenthaler M, Kulozik A (2010) Eisenmangelanämie. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-Register-Nr. 025/021

Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. (2008) Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet 40: 569–571

Ganz T, Nemeth E (2009) Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 46: 387–393

Iolascon A, de Falco L, Beaumont C (2009) Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica* 94: 395–408

#### ■ Zu 2.4

Whitehead VM (2006) Acquired and inherited disorders of cobalamin and folate in children. *Br J Haematol* 134: 125–136

#### ■ Zu 2.5

Eber SW (2010) AWMF-Leitlinie 025/018. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Hereditäre Sphärozytose. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-018l\\_S1\\_Hereditaere\\_Sphaerozytose.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-018l_S1_Hereditaere_Sphaerozytose.pdf) (Zugriff 14.10.2015)

Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J (Hrsg) (2006) Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer, Berlin Heidelberg New York

Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F (Hrsg) Pädiatrie: Grundlagen und Praxis, 4. Aufl. Springer, Berlin

Gallagher PG (2005) Red cell membrane disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 13–18

Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N (2008) Hereditary spherocytosis. *Lancet* 372: 1411–1426

Cappellini MD, Fiorelli G (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 371: 64–74

Zanella A, Fermo E, Bianchi P, Valentini G (2005) Red cell pyruvate kinase deficiency: molecular and clinical aspects. *Brit J Haematol* 130: 11–25

Mentzer WC (2003) Pyruvate kinase deficiency and disorders of glycolysis. In: Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH (eds) *Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood*, 6<sup>th</sup> edn. Saunders, Philadelphia

Brodsky RA, Young NS, Antoniolli E, et al. (2008) Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 111: 1840–1847

Parker C, Omine M, Richards S, et al. (2005) Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106: 3699–3709

Serjeant G, et al. (1993) Human parvovirus infection in homozygous sickle cell disease. *Lancet* 34: 1237–1240

Salama A, Ahrens N, Kiesewetter H (2002) Serological and clinical aspects of autoimmune hemolytic anemias. *Infus Ther Transfus Med* 29: 206–217

#### ■ Zu 2.6

Cario H, Grosse R, Jarisch A, et al. (2014) AWMF-Leitlinie 025/016. Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie: Sichelzellerkrankheit. [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-016l\\_S2k\\_Sichelzellerkrankheit\\_2014-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016l_S2k_Sichelzellerkrankheit_2014-12.pdf) (Zugriff 11.02.2016)

Rees DC, Williams T, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. *Lancet* 376: 2018–2031

Higgs DR, Douglas Engel J, Stamatoyannopoulos G (2012) Thalassaemia. *Lancet* 379: 373–383

Kulozik AE (2007) Hemoglobin Variants and the Rarer Hemoglobin Disorders. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP (eds) *Pediatric Hematology*, 3<sup>rd</sup> ed. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK

<http://www.springer.com/978-3-662-43685-1>

Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

Niemeyer, C.; Eggert, A. (Hrsg.)

2018, XVI, 576 S. 220 Abb., 200 Abb. in Farbe.,

Hardcover

ISBN: 978-3-662-43685-1