



Differentialdiagnostik bei Anämie

Hämatologie heute
26.4.12, Berlin
Prof. Dr. med.
Andreas R. Huber



Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital Aarau



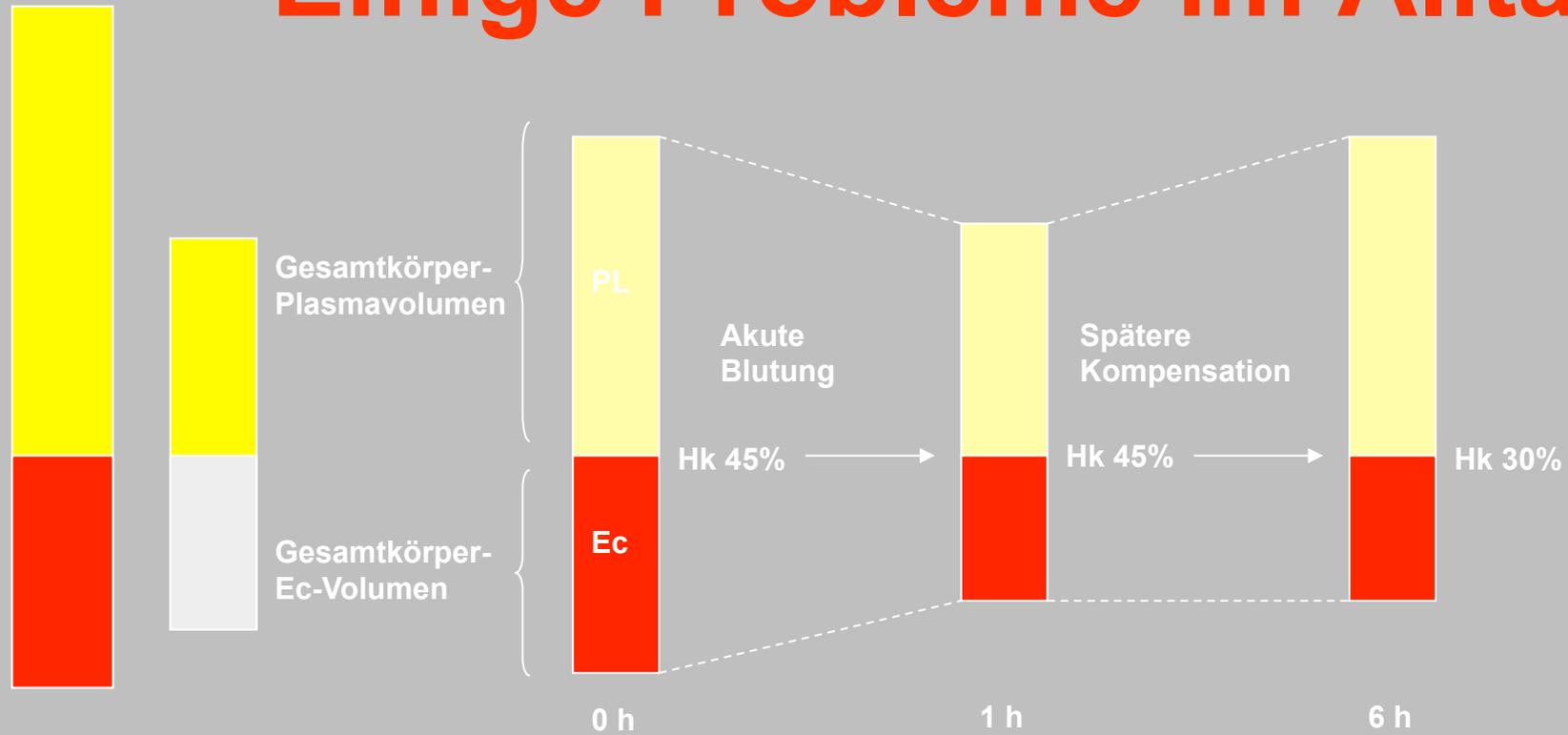
Die Anämien

Definitionen

- vermindertes erythrozytären Gesamtvolumen (englisch: RCM↓)
 - RCM: schwierig zu bestimmen (nuklearmedizinische Methoden)
 - nur indirekt erfassbar → Hämoglobin und Hämatokrit (eine Konzentration)
- relative und absolute Anämie
 - relative Anämie (cave!): Verdünnung und Eindickung
 - Schwangerschaft, Hyperhydratation, Athleten, Herzinsuffizienz
 - absolute Anämien
 - verminderte/gestörte Erythrozytenproduktion
 - beschleunigter Erythrozyten Abbau oder Blutverlust



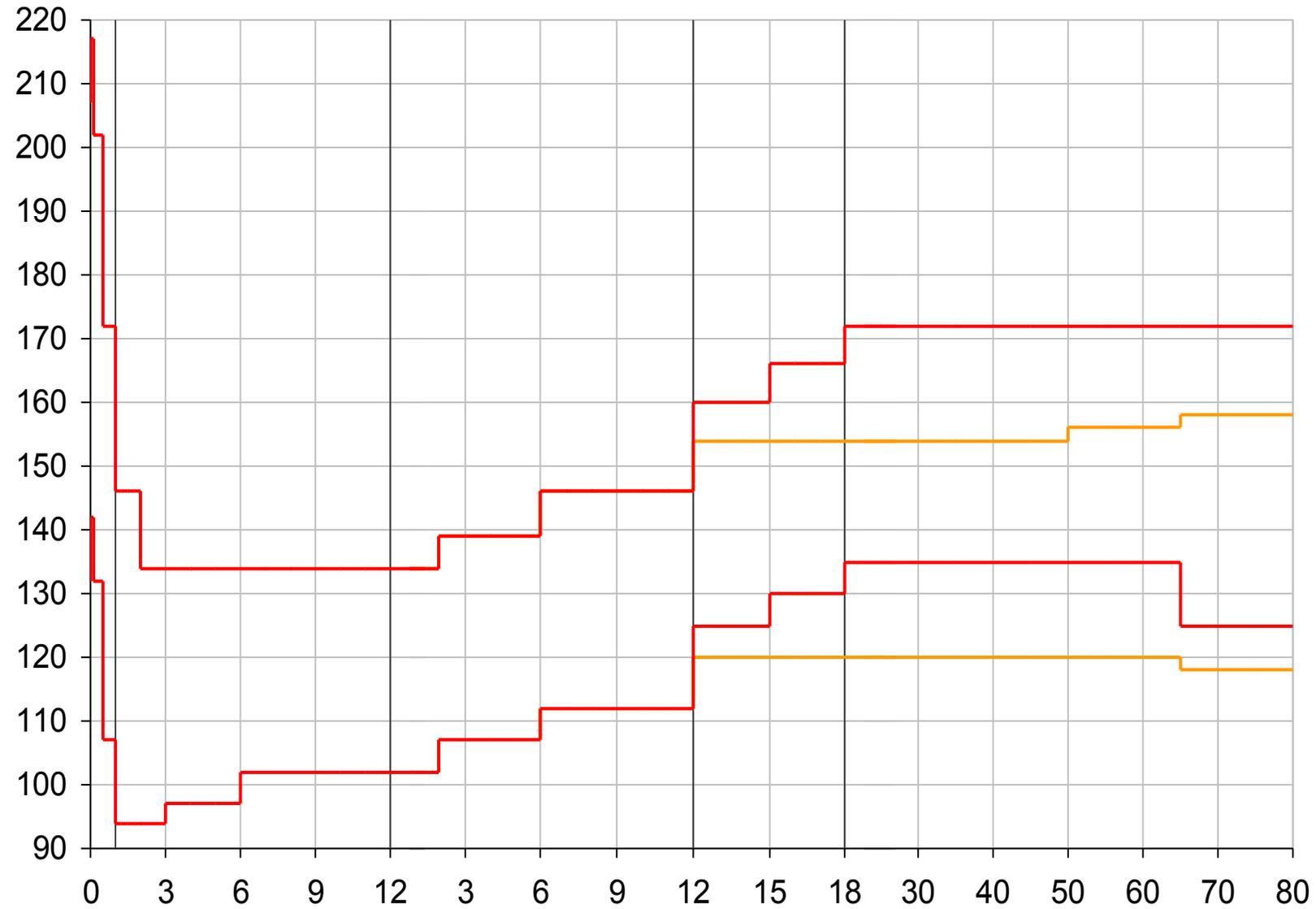
Einige Probleme im Alltag



SS
Hyp
er
Hy
HI

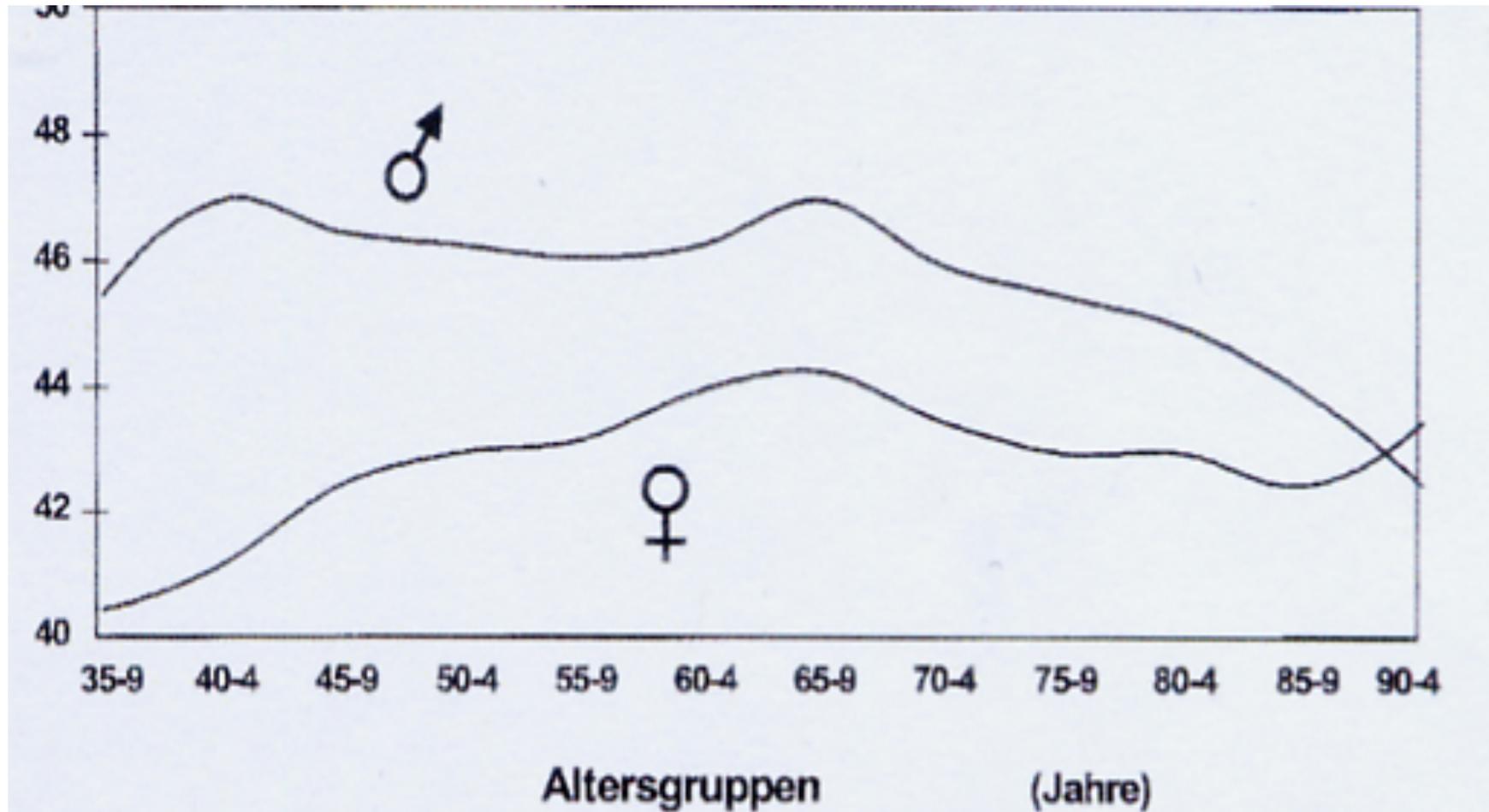


Referenzwert Hämoglobin



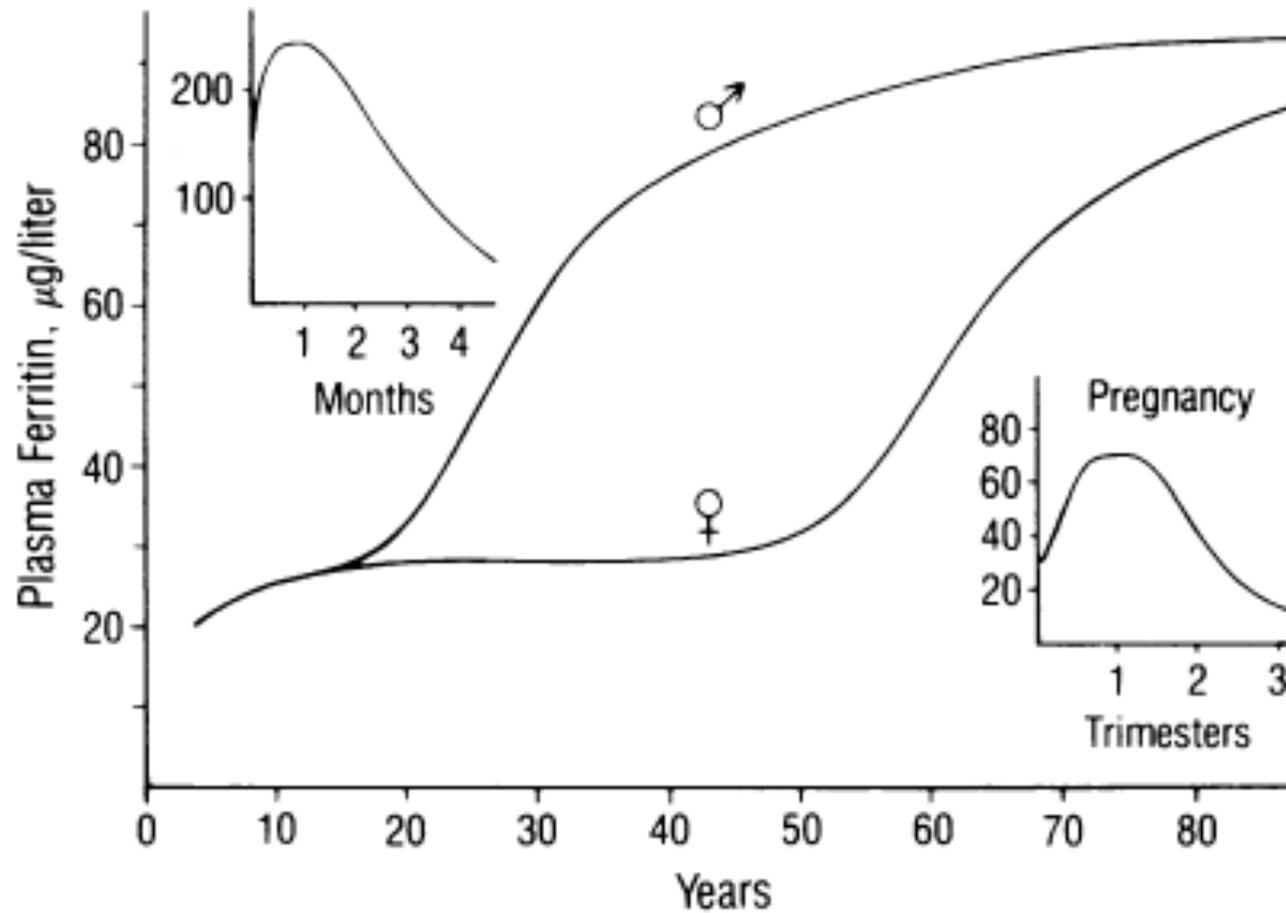


Problem Referenzwerte im Alter





Ferritin & Alter & SS & Geschlecht ?





Die Anämien

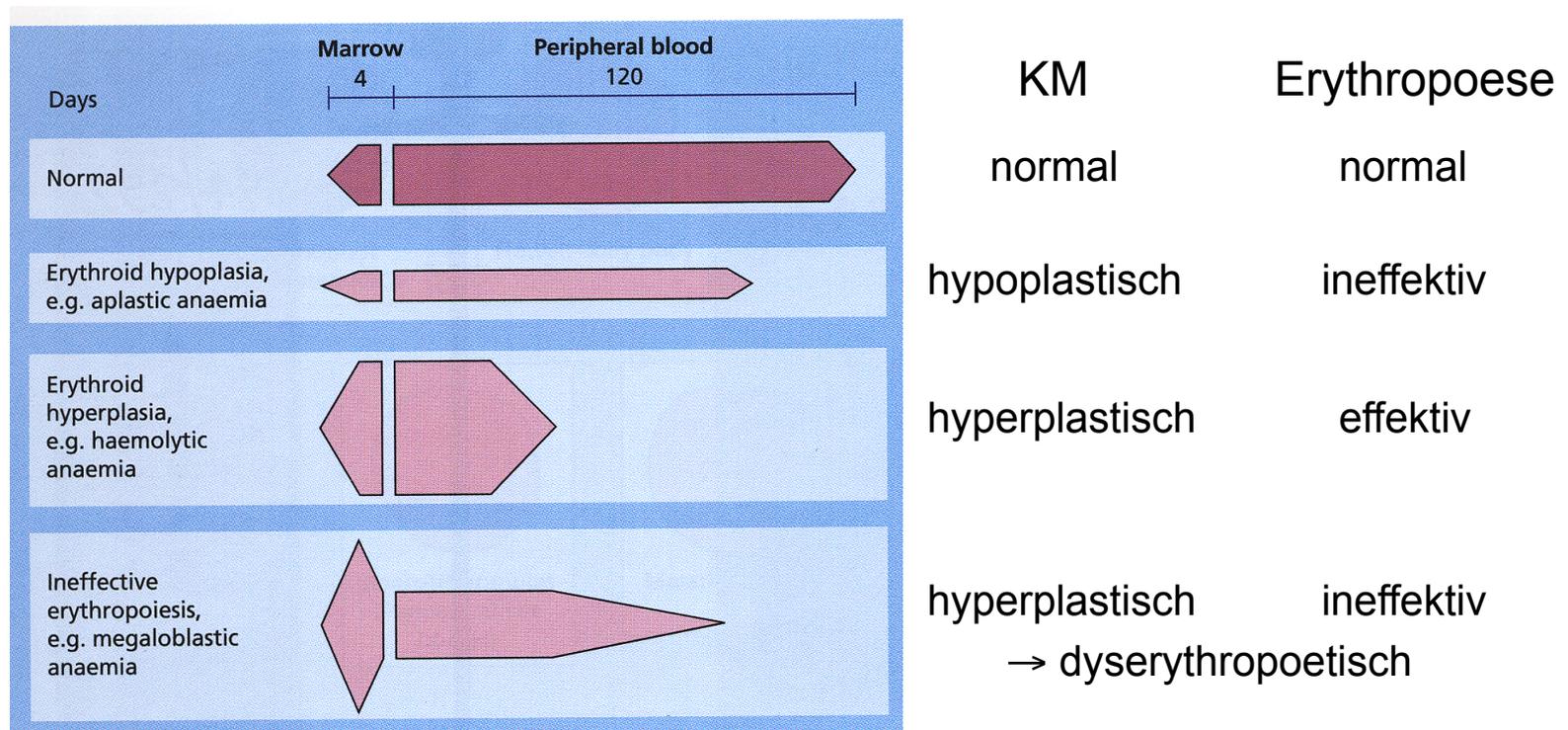
Einteilung

- nach Mechanismus der Entstehung
 - Hypoproliferative Anämien → Km-Insuffizienz, chron. Erkrankung
 - Reifestörungen → Kernreifung, Fe-Mangel, Globinkette
 - Hämolysen
 - Blutverlust → akut, chronisch
 - Kombinationen
- nach Morphologie
 - Mikrozytär, hypochromatisch (MCV<80fL, MCH<27pg)
 - Makrozytär, hyperchromatisch (MCV>95fL, MCH>33pg)
 - Normocytär, normochromatisch (MCV 80-95fL, MCH>27pg)
- nach Pathophysiologie



Die Anämien

Pathophysiologische Einteilung und Entstehung



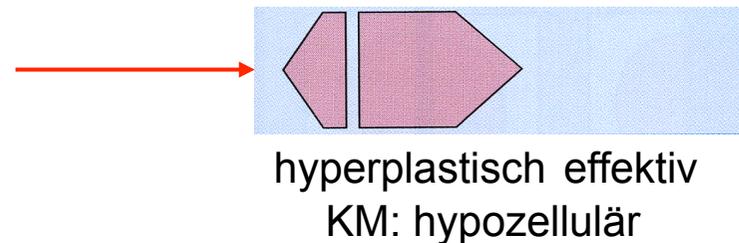
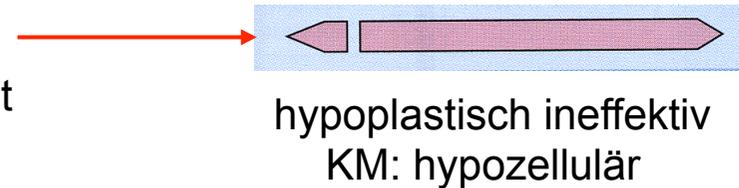


Die Anämien

Pathophysiologische Einteilung und Entstehung

- Hypoproliferative Anämien
 - Anämien bei KM-insuffizienz
 - Anämien bei systemischer Krankheit
 - renale Anämie
 - endokrine Anämie
 - Anämien bei chronischer Erkrankung
- Reifungsstörungen der Erythrozyten
 - Anämien bei gestörter Kernreifung
 - Anämien bei gestörtem Eisenstoffwechsel
 - Anämien bei gestörter Globinkettensynthese
- Hämolytische Erkrankungen
 - Hereditäre hämolytische Anämien
 - Erworbene hämolytische Anämien
- Blutverlust

Erythropoese





Die Anämien

Pathophysiologische Einteilung und Entstehung

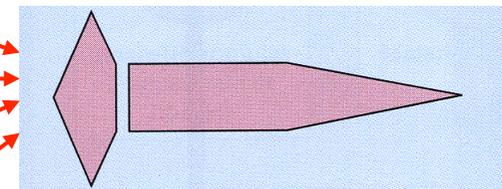
■ Reifungsstörungen der Erythrozyten

- gestörter Eisenstoffwechsel
 - Eisenmangel
 - sideroblastische Anämie (selten)
- gestörte Kernreifung
 - Vitamin B₁₂-Mangel
 - Folsäuremangel
- MDS
 - sideroblastische Anämie
- gestörte Globinkettensynthese
 - β -Thalassämien
 - α -Thalassämien

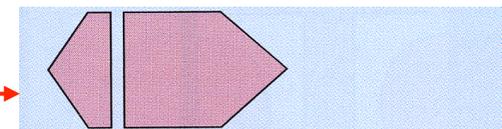
Erythropoese



hypoplastisch ineffektiv
KM: hypozellulär



dyserythropoetisch
KM: hyperzellulär

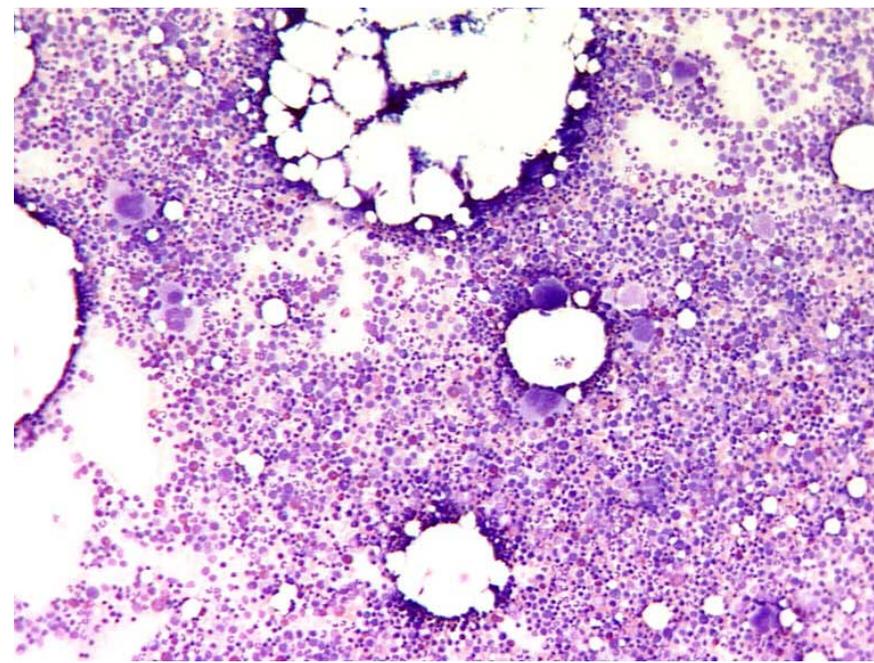
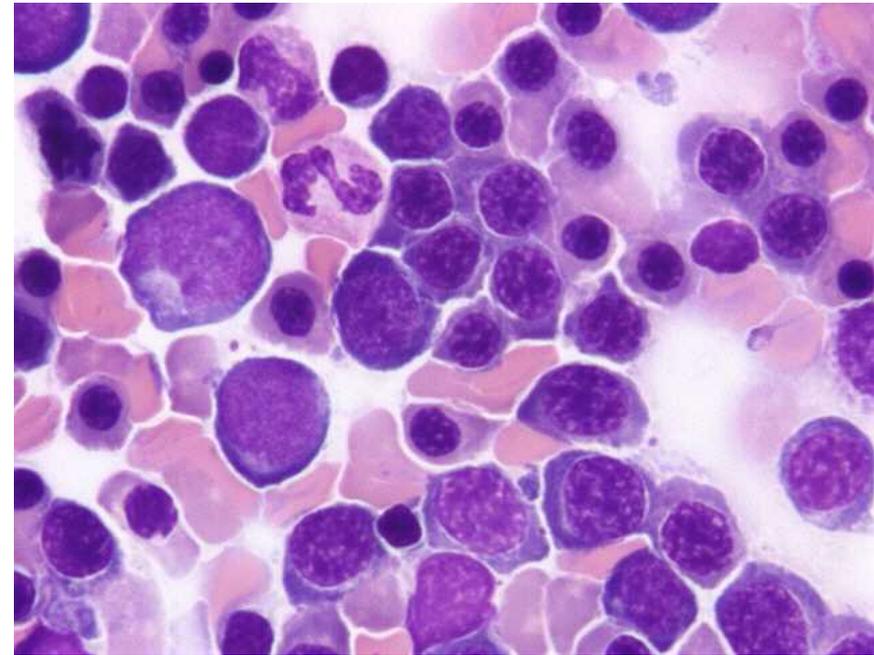
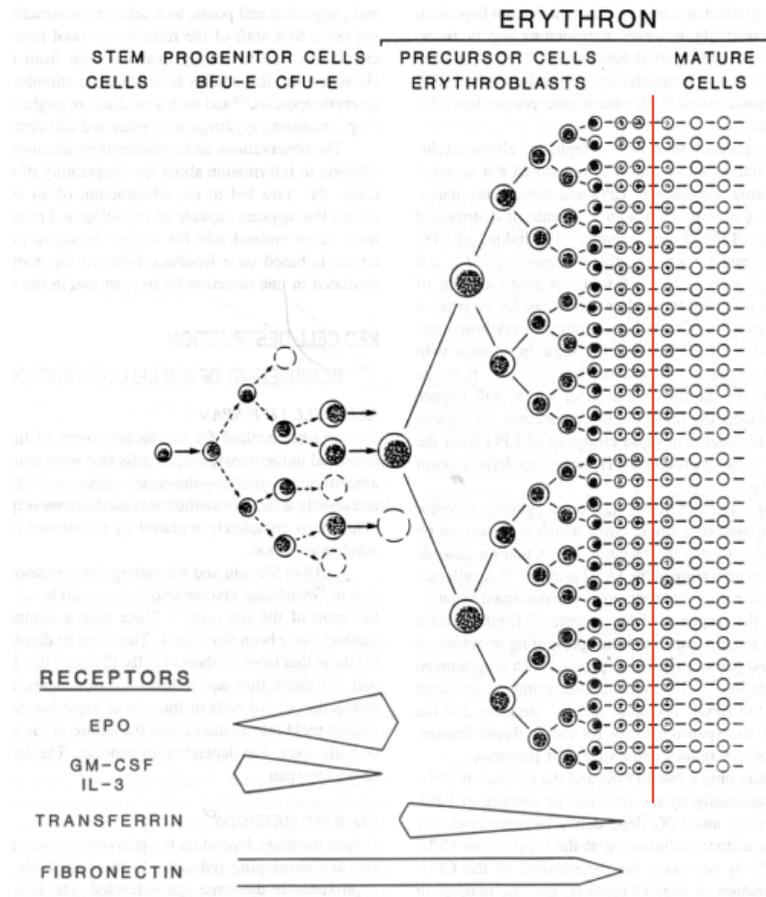


hyperplastisch effektiv
KM: hyperzellulär



Die Erythropoese

Normale Erythropoese





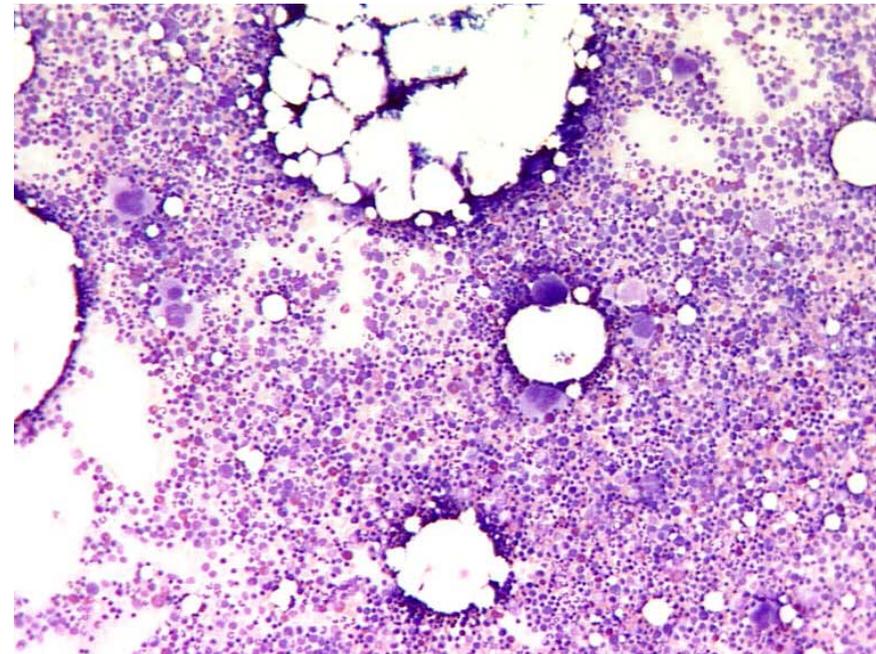
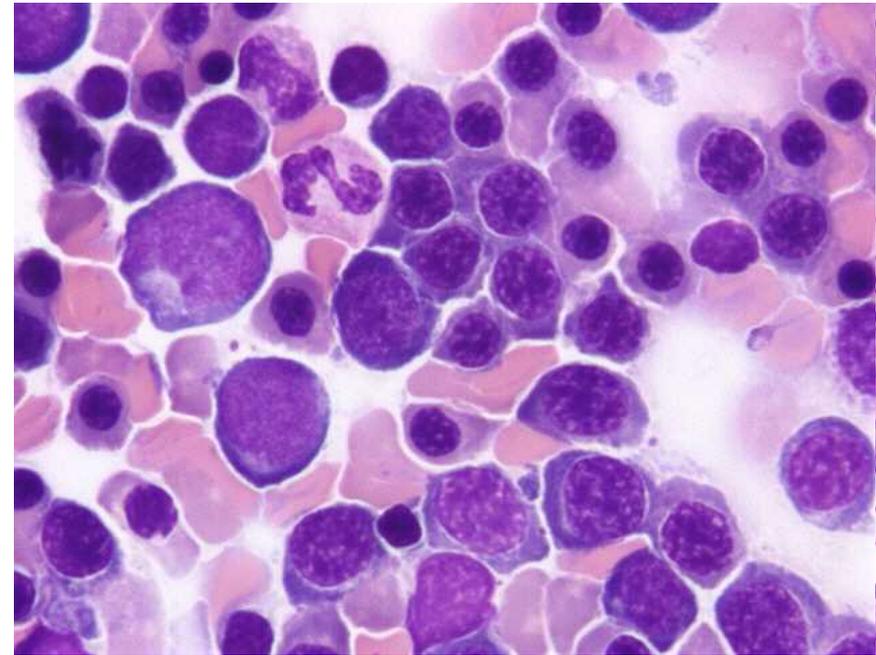
Die Erythropoese

Normale Erythropoese

- Bei
 - einer Blutmenge von 5 l
 - einer Ec-Zahl von $5 \cdot 10^{12}/l$
 - einer Ec-Lebensdauer von 120d

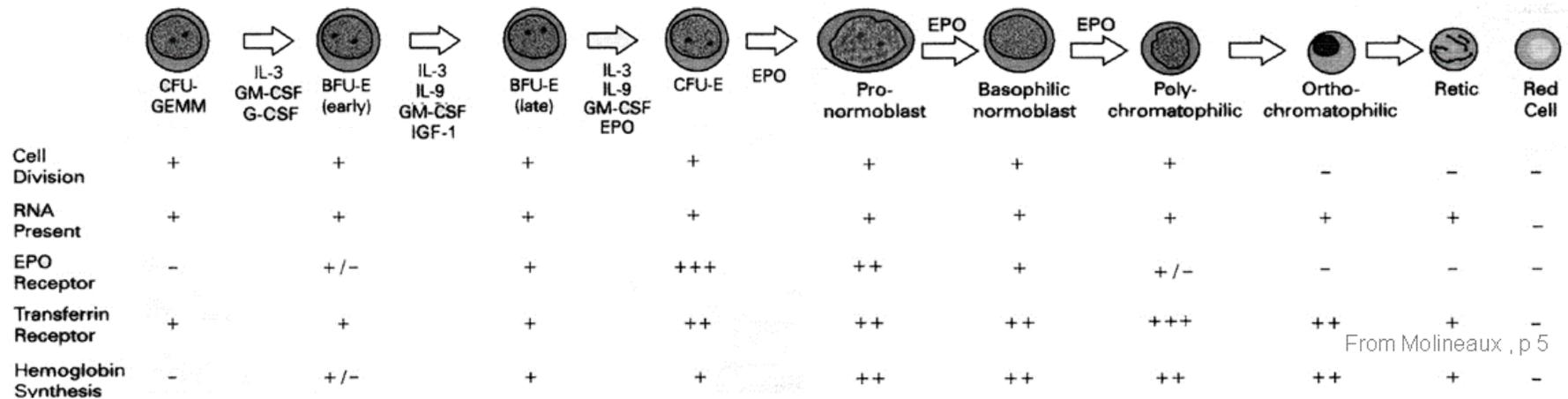
müssen jeden Tag $2 \cdot 10^{11}$ Ec
gebildet werden

- Erythropoese: 15-30% der
Knochenmarkszellen bei
normaler Zellularität
→ M/E-Ratio 5:1 bis 2.5:1





Die Erythropoese

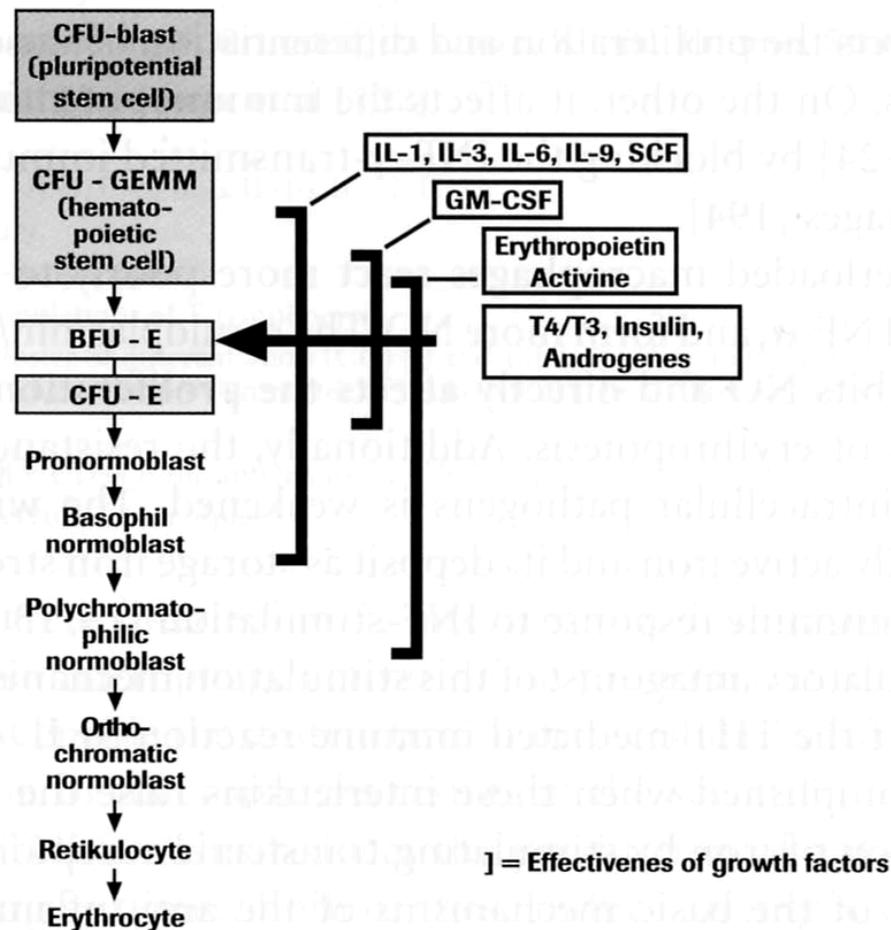


- Vitamine
 - Cobalamin (Vit B₁₂), Folsäure, Vitamin B₆ u.a.
- Wachstumsfaktoren
 - Erythropoietin aber auch SCF, IL-3, GM-CSF, Androgene und Thyroxin
- „Baustoffe“ für die Hämoglobinsynthese
 - α-, und β-Globinketten
 - Protoporphyrin IX
 - Eisen



Die Erythropoese

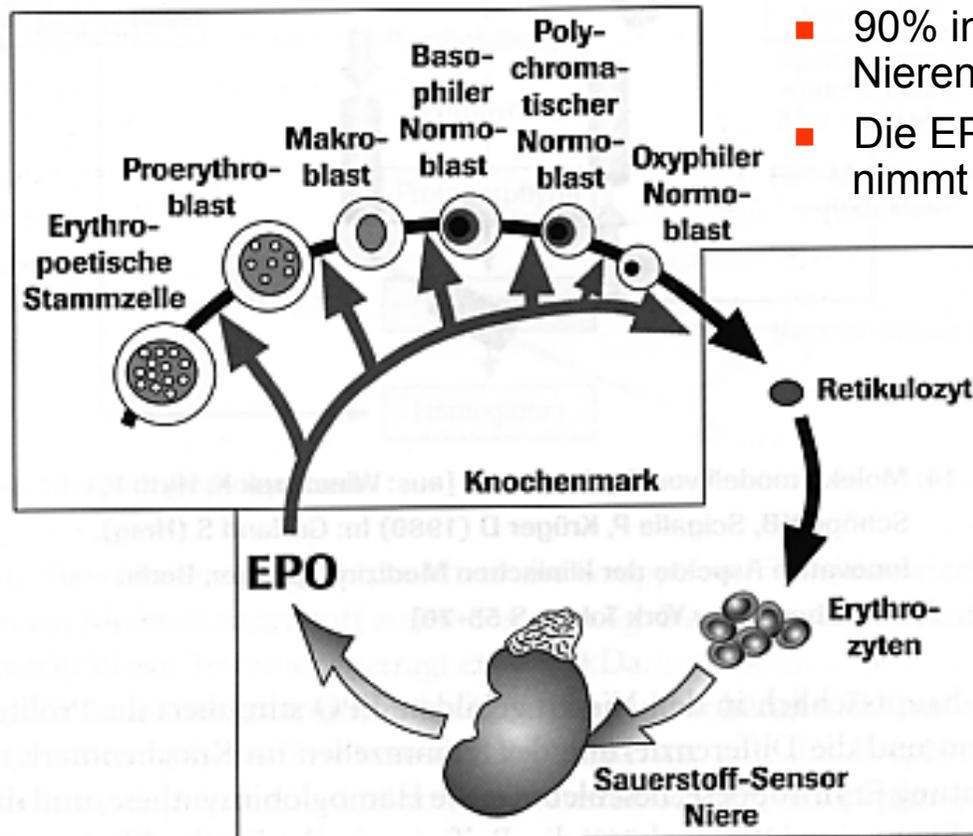
Die hormonelle Regulation



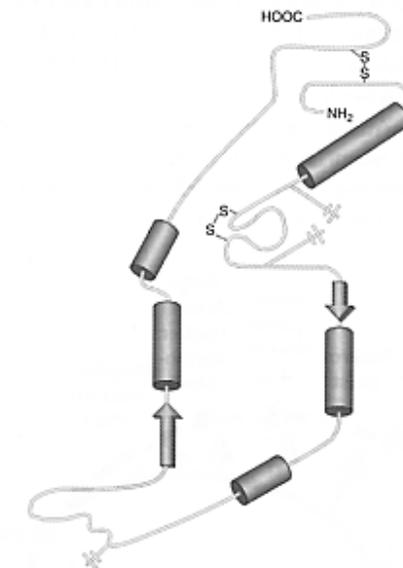


Die Erythropoese

Erythropoietin



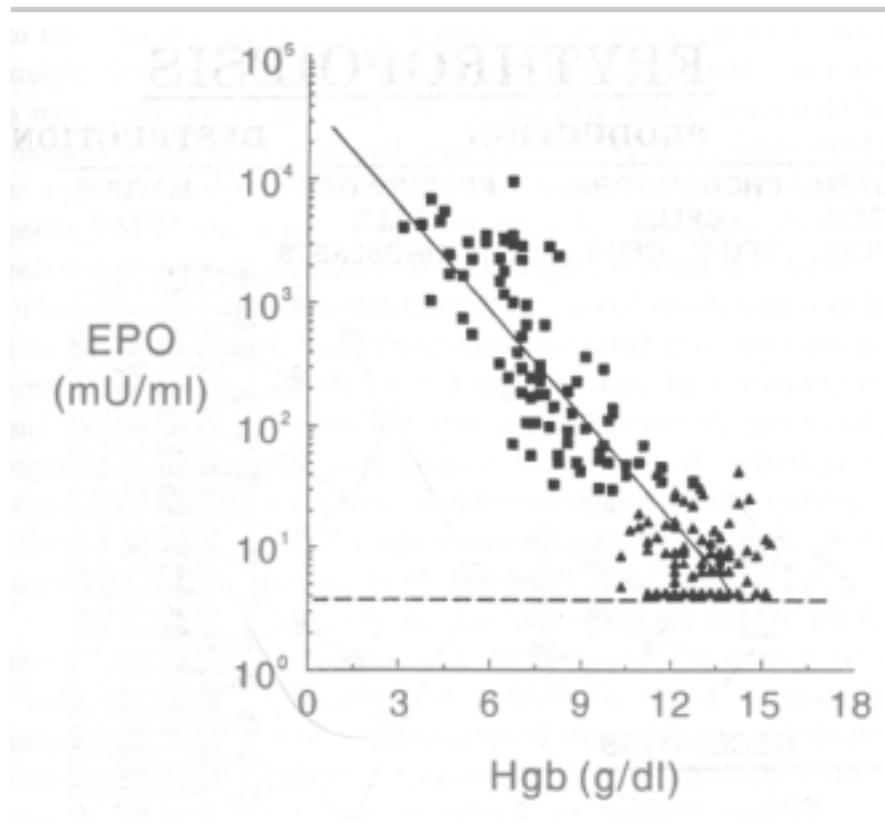
- 90% in peritubuläre interstitielle Zellen der Nieren synthetisiert
- Die EPO-Synthese ist konstitutiv, aber nimmt bei Hypoxie zu





Die Erythropoese

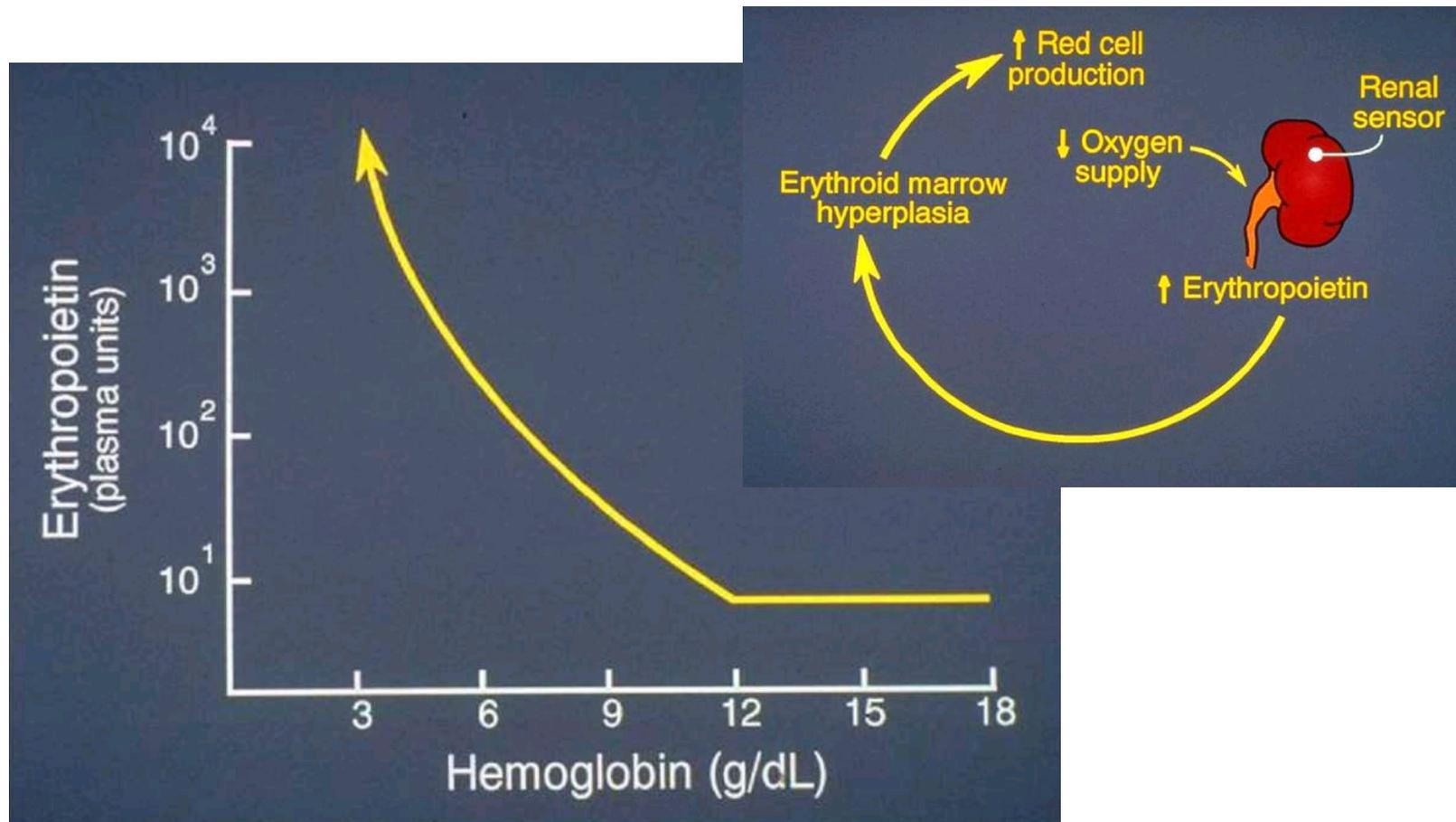
Erythropoietinantwort bei Anämie





Die Erythropoese

Erythropoietinantwort bei Anämie

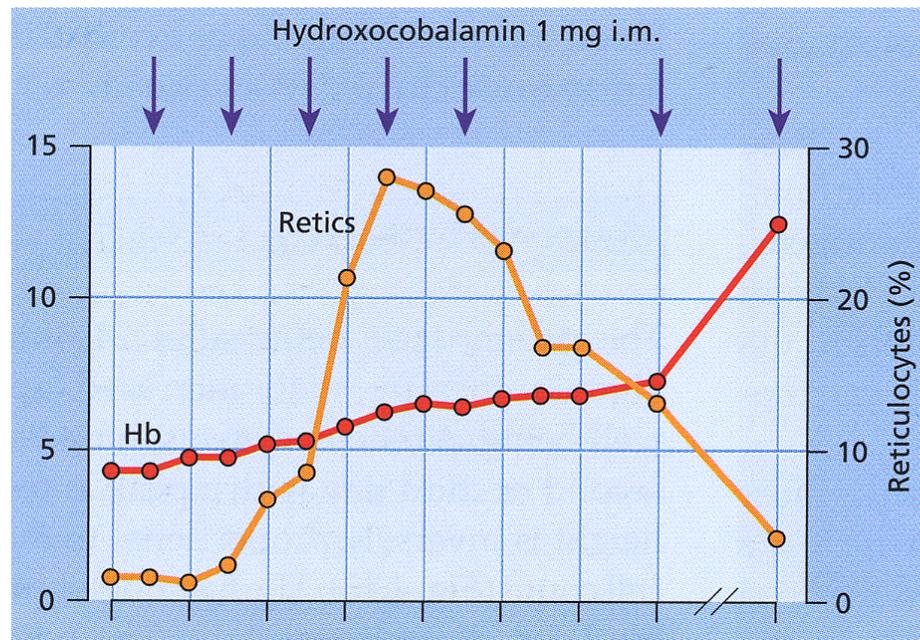




Anämie: Effektivität der Erythropoese

Routineuntersuchung: Retikulozytenzahl

- Bestimmungsmethoden
 - Ursprünglich mit Supravitalfärbung
 - heute mit Laserdurchflusszytometer
- absolute Reti↑ sprechen für eine hyperregenerative Erythropoese



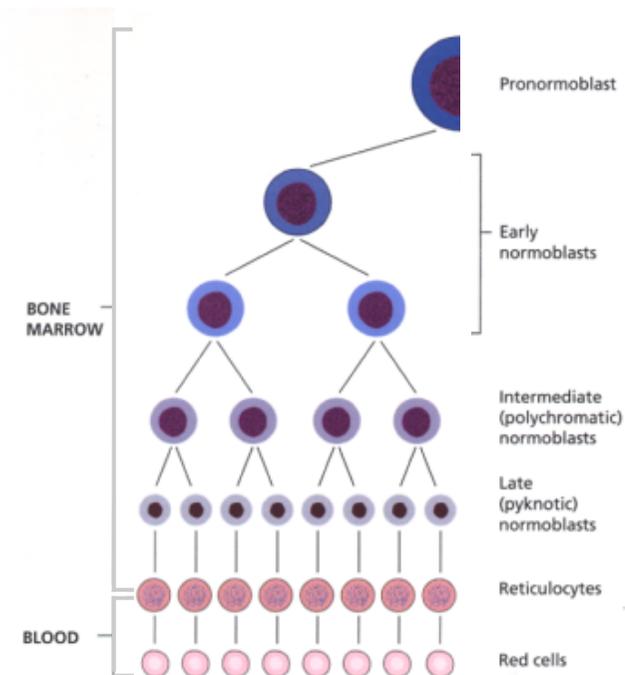


Anämie: Effektivität der Erythropoese

Routineuntersuchung: Retikulozytenzahl

- Bestimmungsmethoden
 - Ursprünglich mit Supravitalfärbung
 - heute mit Laserdurchflusszytometer
- absolute Reti↑ sprechen für eine hyperregenerative Erythropoese

Retikulozyten		10 ⁹ /l	%
<i>Neugeborene</i>			
0 - 2	d	75 - 260	2.0 - 6.0
2 - 4	d	55 - 200	1.6 - 4.6
4 - 7	d	35 - 140	1.0 - 3.2
7 - 30	d	35 - 130	0.6 - 2.4
<i>Säuglinge</i>			
30 - 45	d	25 - 105	0.7 - 3.2
45 - 60	d	30 - 130	0.7 - 3.2
2 - 3	m	30 - 130	0.7 - 3.0
3 - 6	m	30 - 120	0.7 - 2.7
6 - 12	m	25 - 110	0.6 - 2.4
<i>Kinder</i>			
1 - 2	a	25 - 100	0.5 - 2.2
2 - 4	a	25 - 95	0.5 - 2.2
4 - 6	a	30 - 100	0.5 - 2.2
6 - 12	a	30 - 105	0.5 - 2.2
<i>Jugendliche</i>			
12 - 15	a	30 - 105	0.5 - 2.1
15 - 18	a	30 - 105	0.5 - 2.1
<i>Erwachsene</i>			
18 - 50	a	25 - 105	0.5 - 2.0
50 <	a	25 - 105	0.5 - 2.0



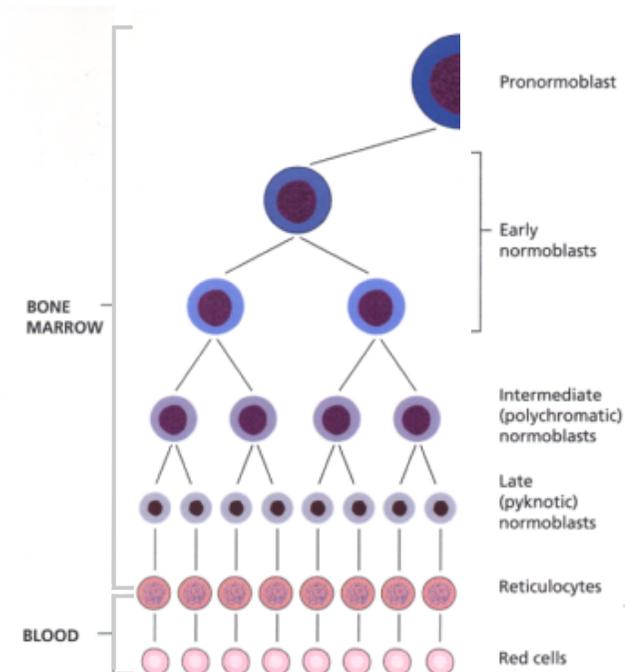


Anämie: Effektivität der Erythropoese

Routineuntersuchung: Retikulozytenzahl

- Bestimmungsmethoden
 - Ursprünglich mit Supravitalfärbung
 - heute mit Laserdurchflusszytometer
- absolute Reti↑ sprechen für eine **hyperregenerative** Erythropoese
- relative Reti↑ → Vorsicht!
- CRC (Corrected Reticulocyte Count)

$$\text{CRC} = \frac{\text{Reti\%} \cdot \text{Hkt}}{0.45}$$

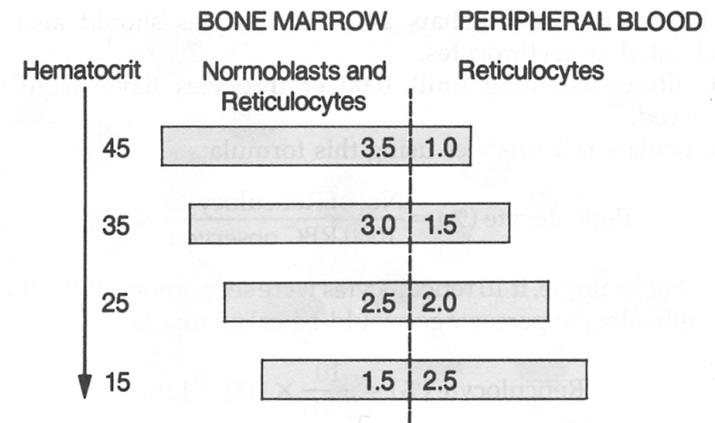
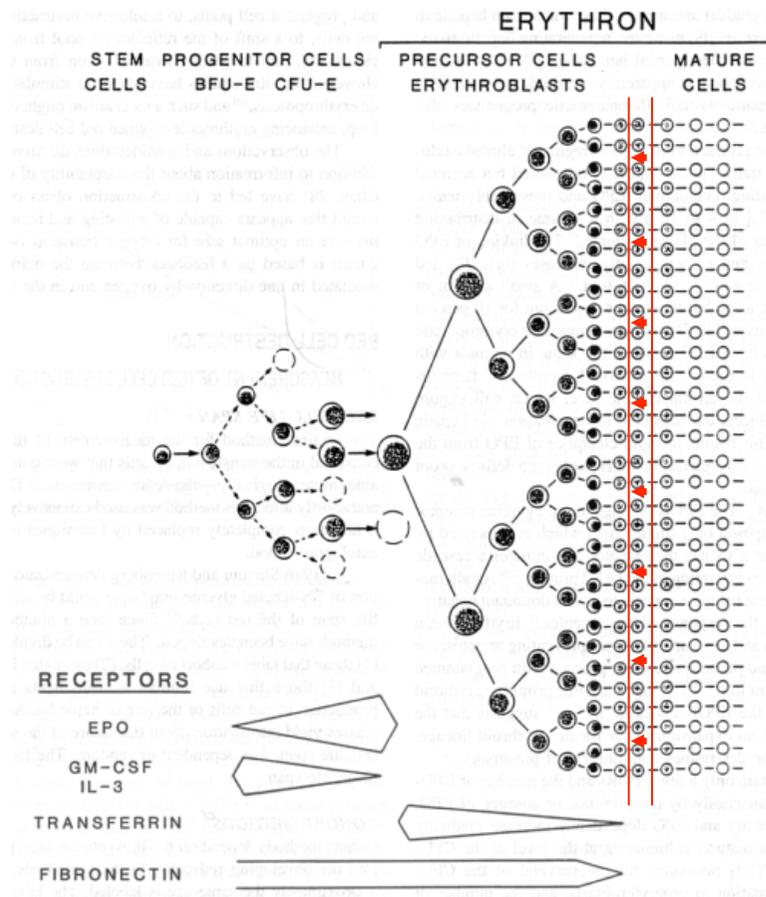




Anämie: Effektivität der Erythropoese

Routineuntersuchung: Retikulozytenzahl

- Ist aber die Erythropoese **effektiv**? Achtung: „shift“-Retikulozytose





Anämie: Effektivität der Erythropoese

Routineuntersuchung: Retikulozytenzahl

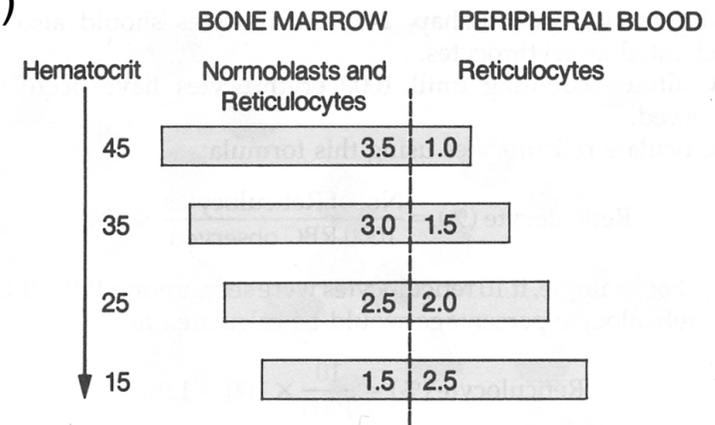
- Ist aber die Erythropoese **effektiv**? Achtung: „shift“-Retikulozytose

→ RPI (Reticulocyte Production Index)

$$\text{RPI} = \frac{\text{Reti\%} \cdot \text{Hkt}}{0.45 \cdot \text{Reti - Verweildauer}}$$

→ Faustregel:

Reti absolut durch 2 dividieren,
wenn Reti absolut noch erhöht,
dann effektive Erythropoese



The approximate maturation time varies with Hct as follows (Fig. 9-8), and these figures are to be used in RPI calculation^{18,22}:

Hct (L/L)	Maturation Time (Days)
0.40-0.45	1.0
0.35-0.39	1.5
0.25-0.34	2.0
0.15-0.24	2.5
<0.15	3.0



Anämie: Effektivität der Erythropoese

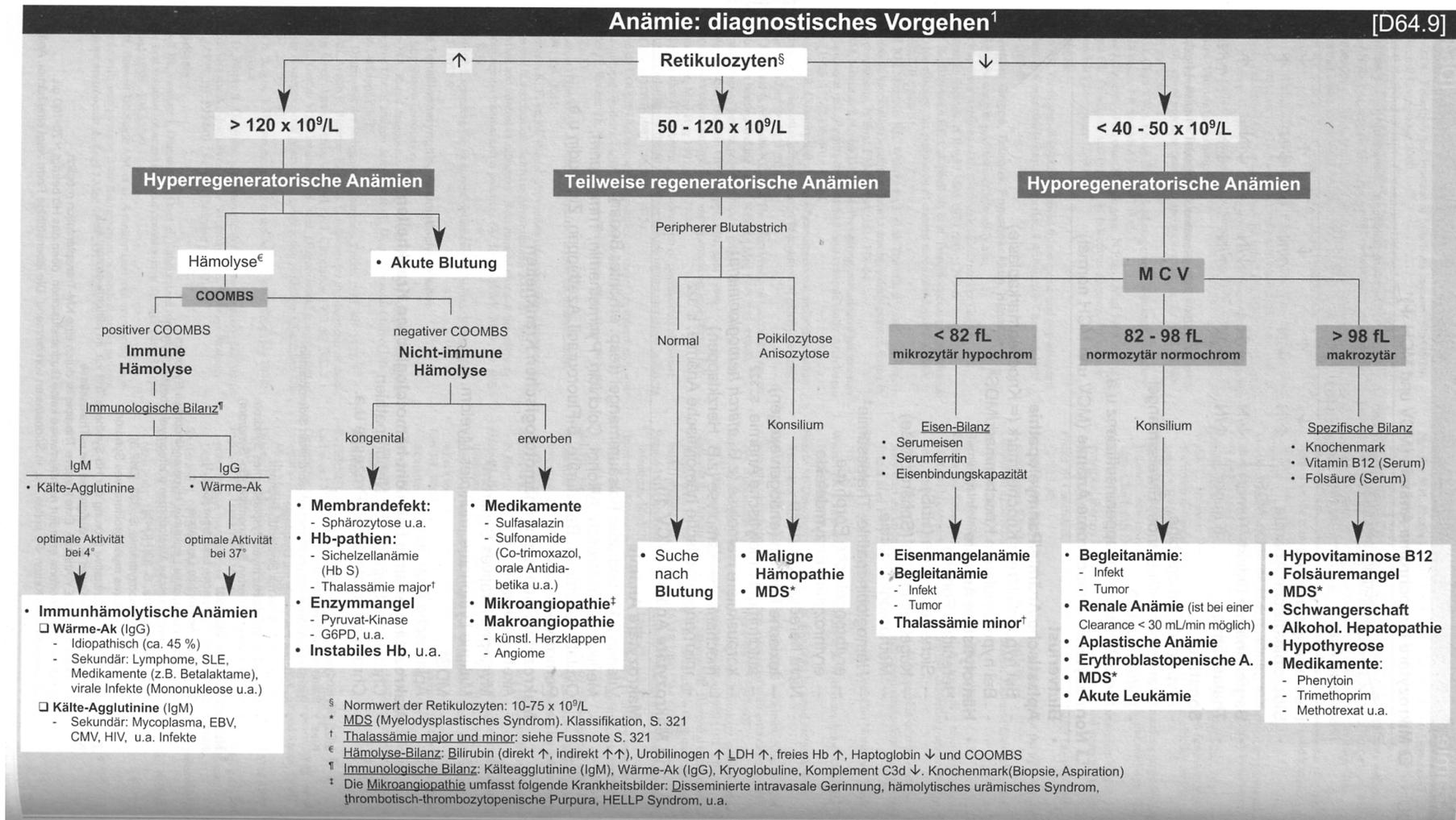
Routineuntersuchung: Retikulozytenzahl

- Aus der Retikulozytenbestimmung abgeleiteten Messgrößen

Messgrösse		Referenzbereich	
Retikulozyten			
CHR, Reti-He	Reticulocyte Cellular Hemoglobin Content	pg	28.5 - 34.5
RMI	Reticulocyte Maturation Index		
IRF	Immature Reticulocyte Fraction	%	2 - 17
HFR	High Fluorescence Reticulocyte	%	0 - 3
MFR	Middle Fluorescence Reticulocyte	%	2 - 14
LFR	Low Fluorescence Reticulocyte	%	85 - 98
RPI	Reticulocyte Production Index		
	<i>adäquate Antwort bei Anämie</i>		> 03
	<i>Richtwert bei keiner Anämie</i>		~ 01



Mikrozytäre Anämien Dx Einstieg





Mikrozytäre Anämien

Labordiagnostische Messgrößen

- Kleines Blutbild
 - Hb
 - Hkt
 - Ec
 - MCH
 - MCV
 - MCHC
 - RDW
 - fakultativ*
 - Hypo%
 - CHr
- Retikulozyten
 - absolut
 - Berechnung von RPI
 - fakultativ*
 - Ret-He
 - CHr
- Eisenstatus
 - Eisen
 - Transferrin
 - Transferrinsättigung (TfS)
 - totale Eisenbindungskapazität (TEBK)
 - latente Eisenbindungskapazität (LEBK)
 - Ferritin
 - Löslicher Transferrinrezeptor (sTfR)
 - Zink-Protoporphyrin (ZnPP)
- Entzündungsabklärung
 - CRP, Blutsenkung, Hepcidin, IL-6
- weitere Messgrößen
 - Transaminasen, Kreatinin
 - Blutausstrich
 - Urinstatus, Sediment
 - okkultes Blut
 - Hämoglobinopathie-Abklärung
 - Knochenmarkspunktion inkl. Eisenfärbung



Mikrozytäre Anämien

Labordiagnostische Messgrößen

- Basisdiagnostik
 - Maschinelles Blutbild inkl. RDW, Reti und RPI
 - Blutausstrich
 - Ferritin
 - CRP, Blutsenkung, Transaminasen, Kreatinin
 - Okkultes Blut
 - Urinstatus, Sediment

- Erweiterte Diagnostik
 - Hb-Pathieabklärung
 - ZnPP
 - löslicher Transferrinrezeptor
 - Knochenmarkspunktion inkl. Eisenfärbung



Mikrozytäre Anämien

Ursachen

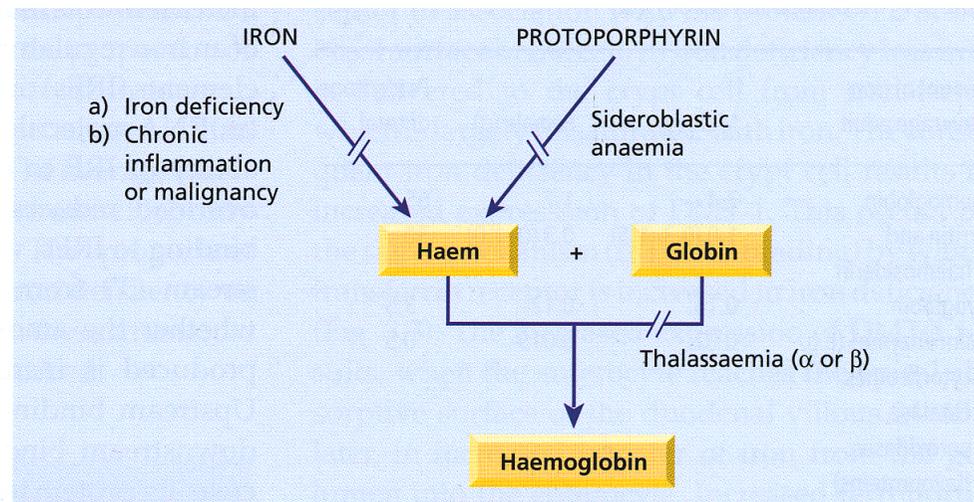
- Erworbener Eisenmangel
- Eisenverteilungsstörung
 - Anämie bei chronischen Erkrankungen
- Eisenverwertungsstörungen
 - Medikamente
 - Vit B₆ Mangel
 - Bleivergiftung, Kupfermangel
 - hereditäre Formen der Sideroachrestische Anämie
 - X-Chromosomal, Autosomal, Mitochondrial
- Globinketten-Synthesestörung
 - Thalassämien
 - Gewisse Hämoglobinopathien (HbE, HbC, HbD Punjab)
- Seltene andere Störungen



Mikrozytäre Anämien

Ursachen

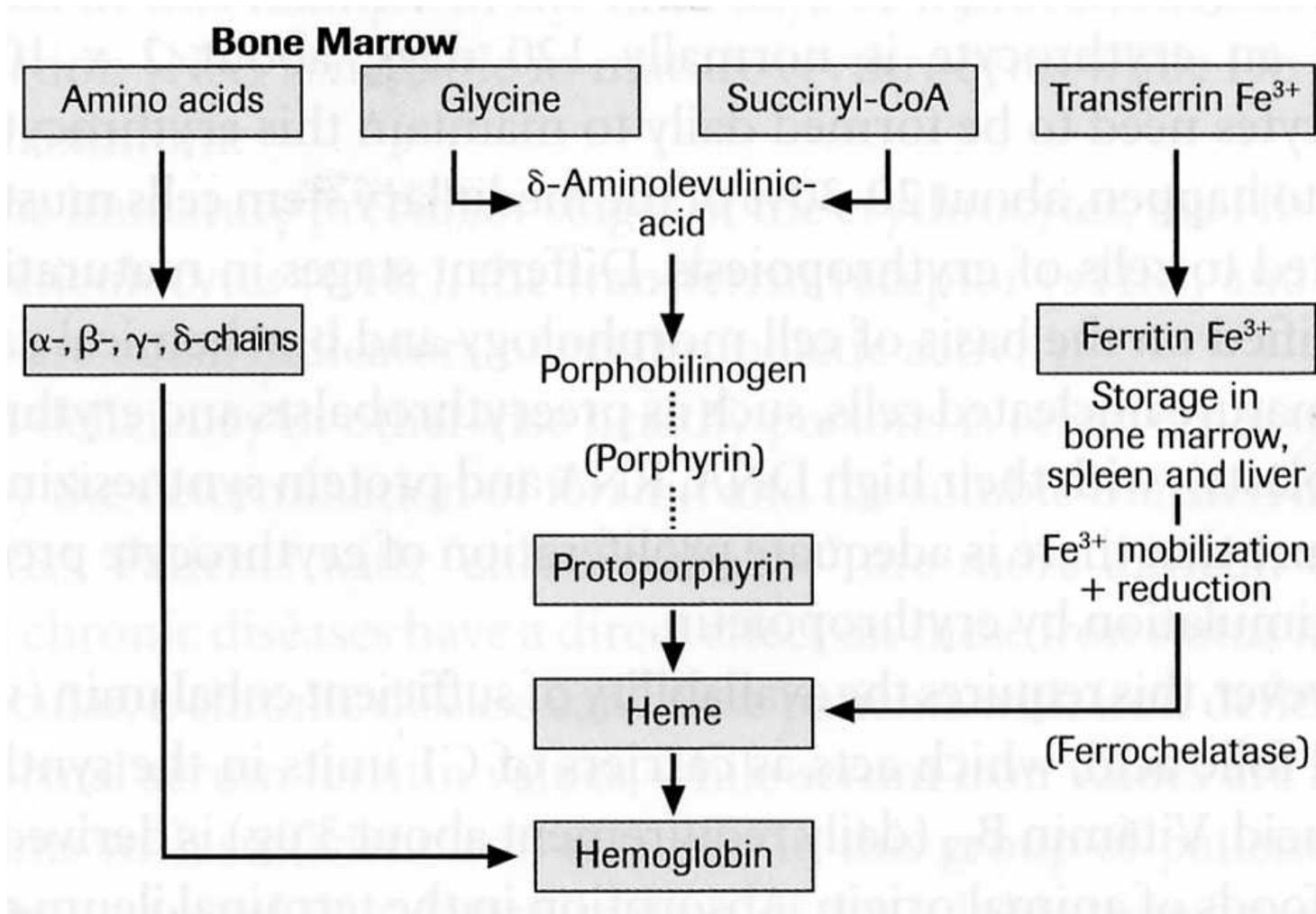
- Allen mikrozytären Anämien ist die Störung der Hämoglobinbildung gemeinsam → hyporegeneratorische Anämien
- Eisenstoffwechselstörungen - ausser der Eisenüberladungen - gehen mit einer Hypoproliferative Erythropoese einher
- Erst bei ausgeprägtere Störung → mikrozytäre Anämie
- Störungen der Globinkettensynthese sind dagegen dyserythropoetisch



- Eisenverwertungsstörungen bei renale Anämie und MDS sind nicht hypochrom!



Synthese des Hämoglobins





Anämien und Eisenstoffwechsel

Einige allgemeine Betrachtungen

- Da das Hämoglobin 2/3 des Körpereisens enthält, sind Störungen im Eisenstoffwechsel häufig eng mit einer beeinträchtigten Erythropoese verknüpft
- Nichteisenbedingte Krankheiten der Erythrozyten haben ihrerseits auch einen Einfluss auf dem Eisenstoffwechsel



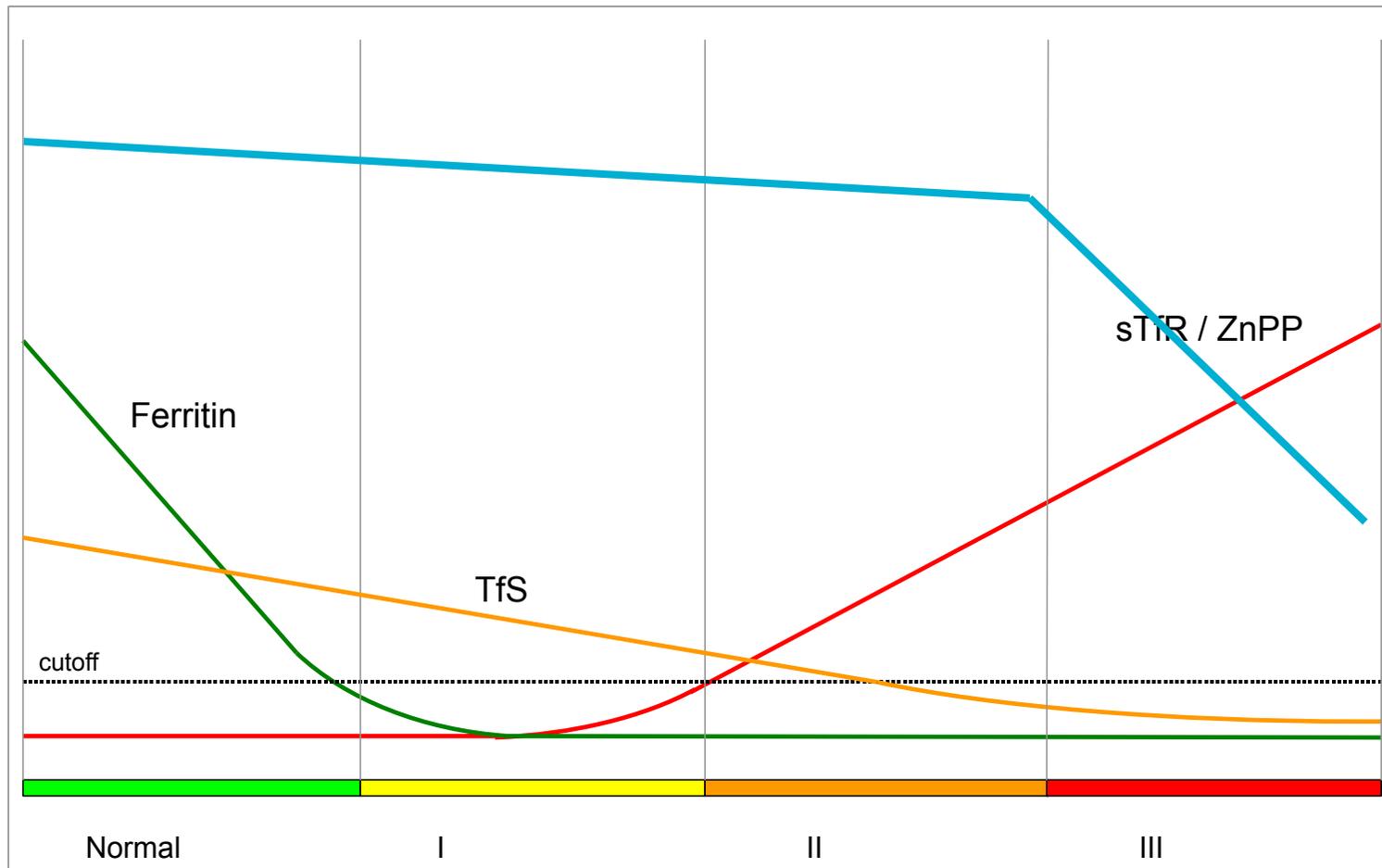
Eisenmangel

- Eisenmangel ist nach wie vor der weltweit am häufigsten auftretende Mangel an einem einzigen Nährstoff
- Zwei Milliarden Menschen betroffen
- Von denen $\frac{1}{2}$ schwerste Form = Eisenmangelanämie aufweisen
- Beeinträchtigung: Arbeitsfähigkeit, Immunfunktion, neurologische Entwicklung von Kindern, Lernfähigkeit von Kleinkindern & Kinder
- Regelmässige Einnahme von Eisen ist für die Behebung von Eisenmangel nahezu 100% wirksam



Abgrenzung: ID vs IDE vs IDA

Differentialdiagnose





Eisenmangel

Ursachen

- Bei Säuglingen und Kleinkindern
→ ungenügende Eisenzufuhr (Milch!)
- Bei jungen Frauen
→ SS und Regelblutungen
- Bei älteren Erwachsenen
→ Blutungen
 - GI-Trakt, Hämorrhoiden, peptisches Ulcus, Hernia hiatale, Angiodysplasien, Kolonkarzinom
 - Urogenital-Trakt: Uteruskarzinom, Leiomyoma, Nierentumor
 - Atemorgane: chronische Hämoptysis (Infektionen, Tumoren, idiopatische Lungenhämosiderose)

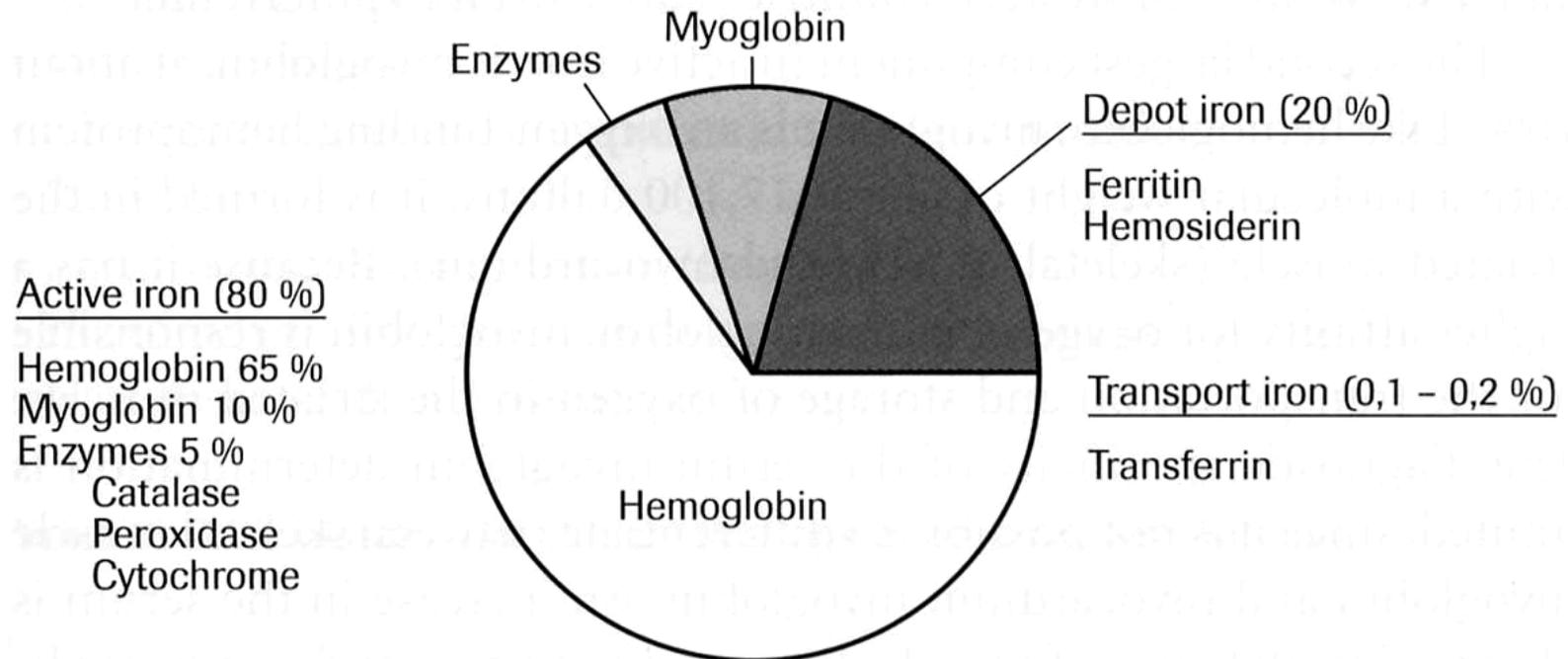


Wo ist das Eisen?

Die Eisenkompartimente

Total content of iron

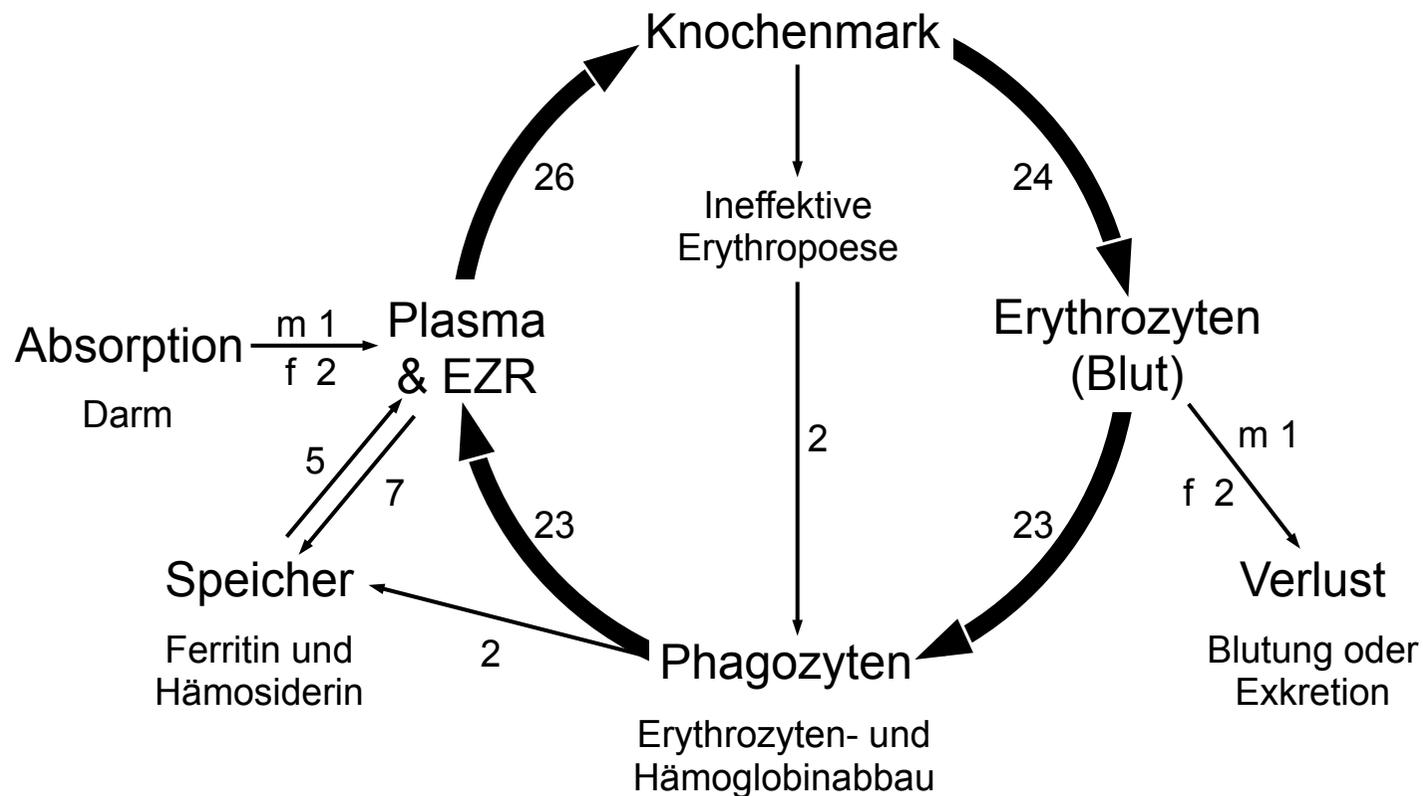
♂ 4 – 5 g (100 %)
♀ 3,5 – 4 g (100 %)





Die Eisenkompartimente

Tägliche Eisen-turnover bei einer gesunden Person



- Der Gesamtbestand an Eisen beim Erwachsenen bleibt weitgehend konstant!
- Störungen der Eisenbalance werden weitgehend über die Resorption gesteuert



Der Eisenmangel

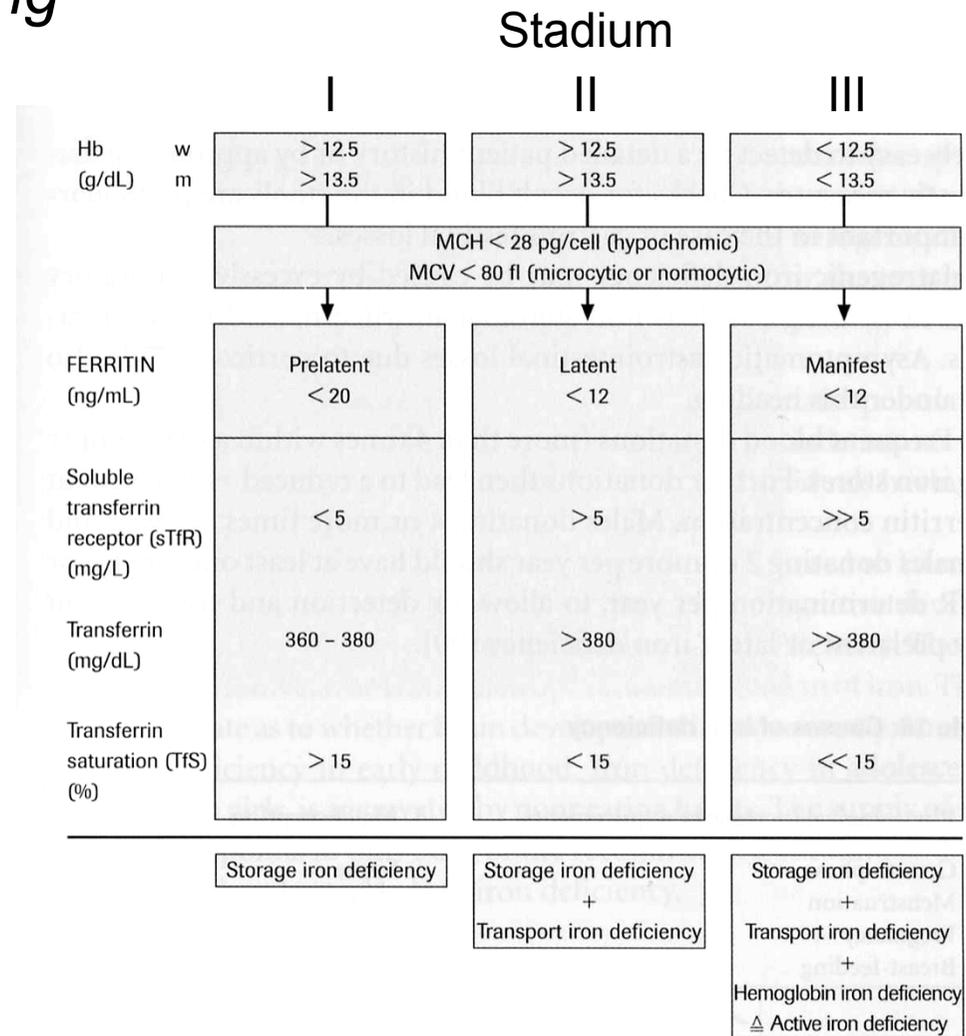
Einteilung

- Stadium I
→ *Speichereisenmangel*
- Stadium II
→ *funktionaler Eisenmangel*
→ Transporteisenmangel
- Stadium III
→ *Eisenmangelanämie*



Der Eisenmangel

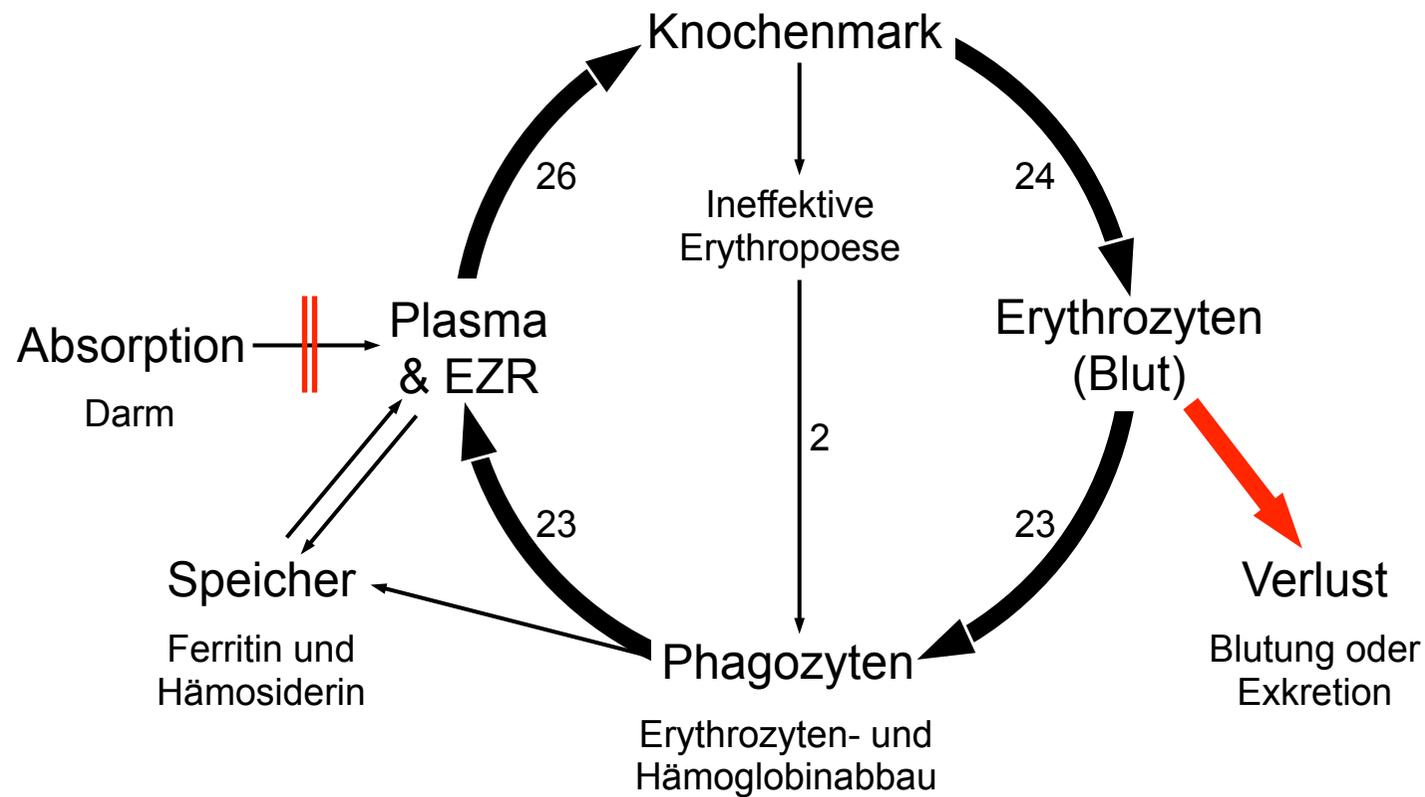
Einteilung





Der Eisenmangel

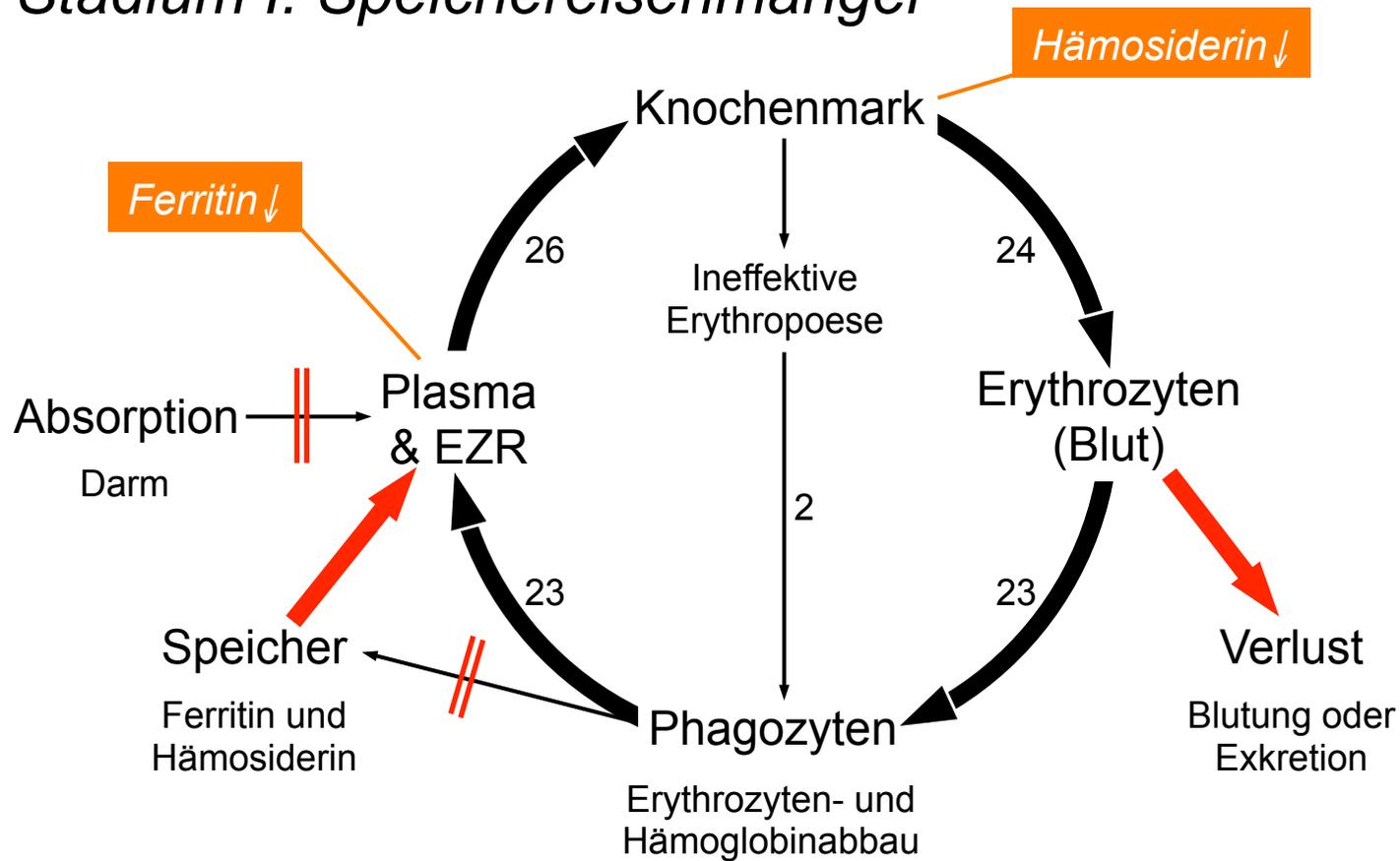
Stadium I: Speichereisenmangel





Der Eisenmangel

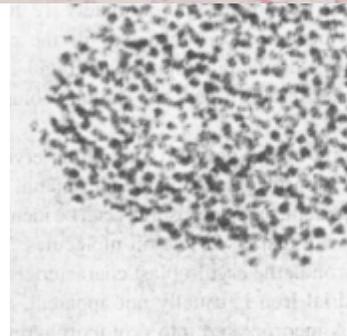
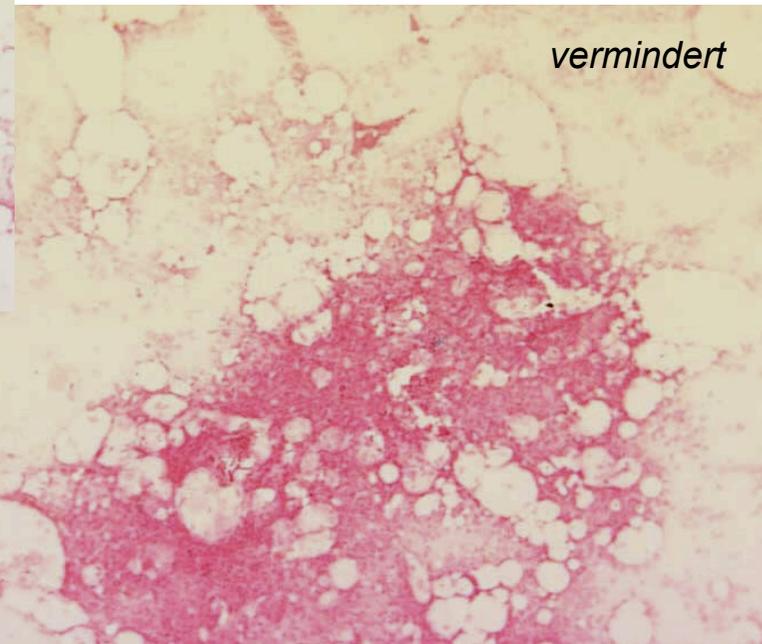
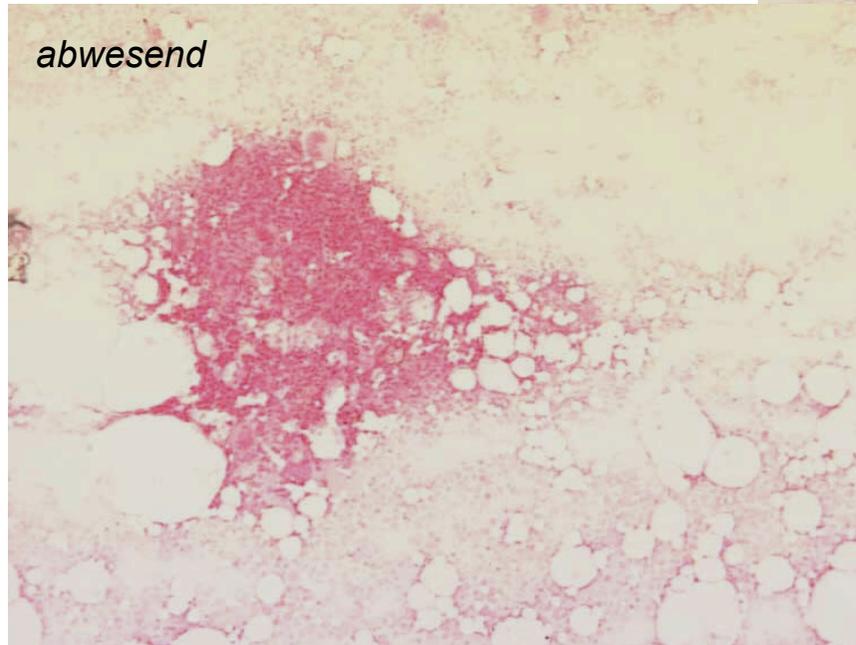
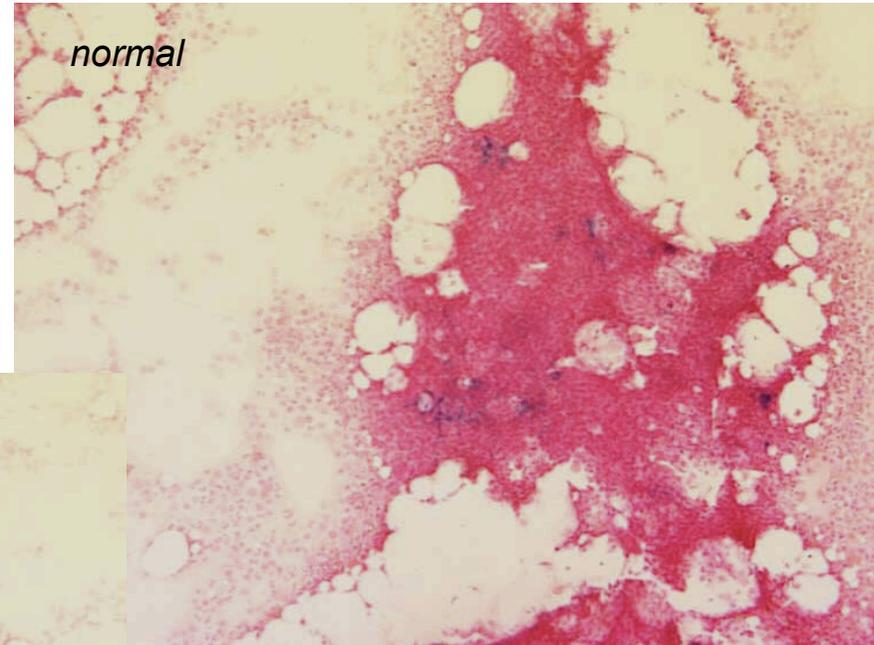
Stadium I: Speichereisenmangel





Der Eisenmangel

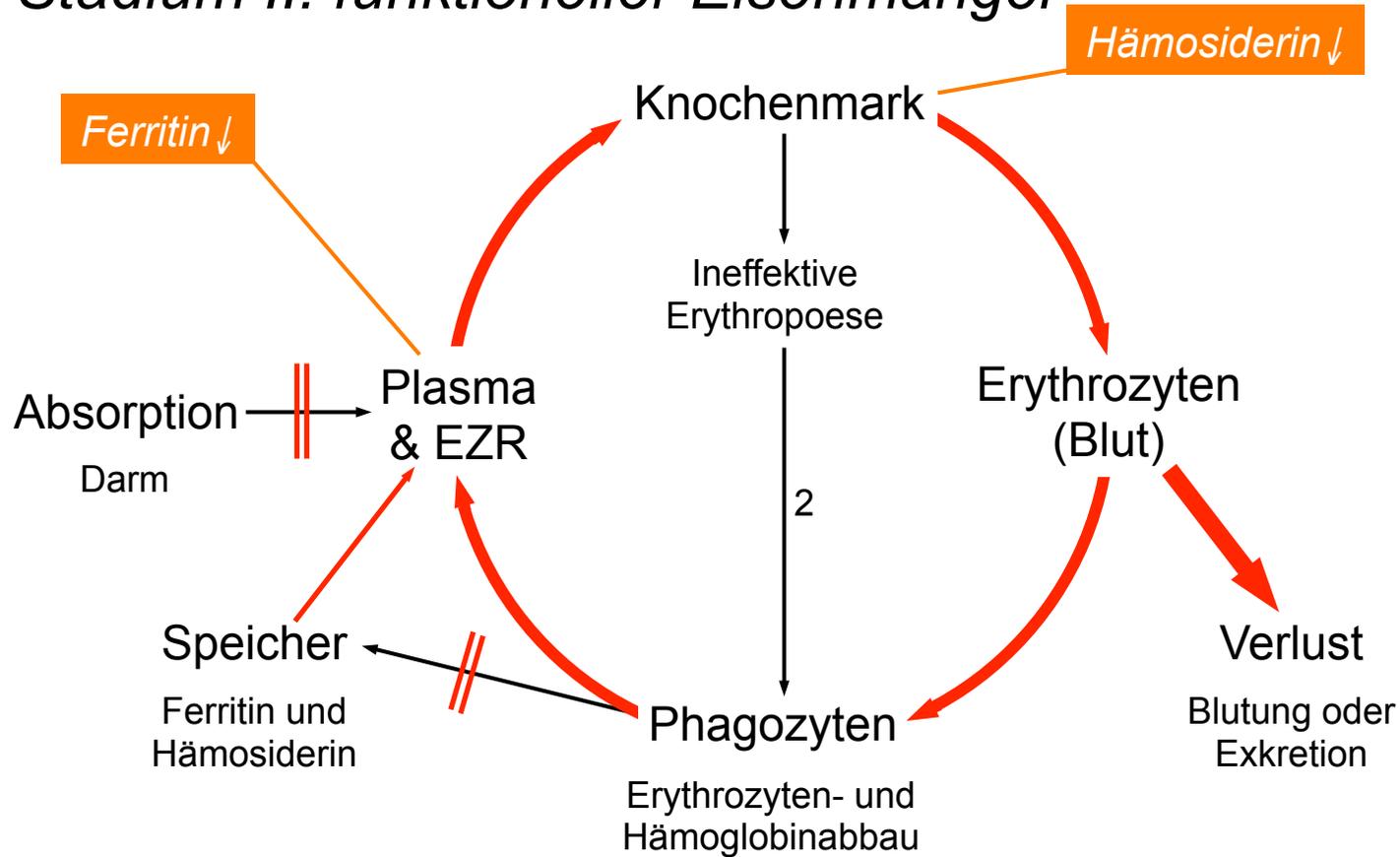
Die Eisenspeicher





Der Eisenmangel

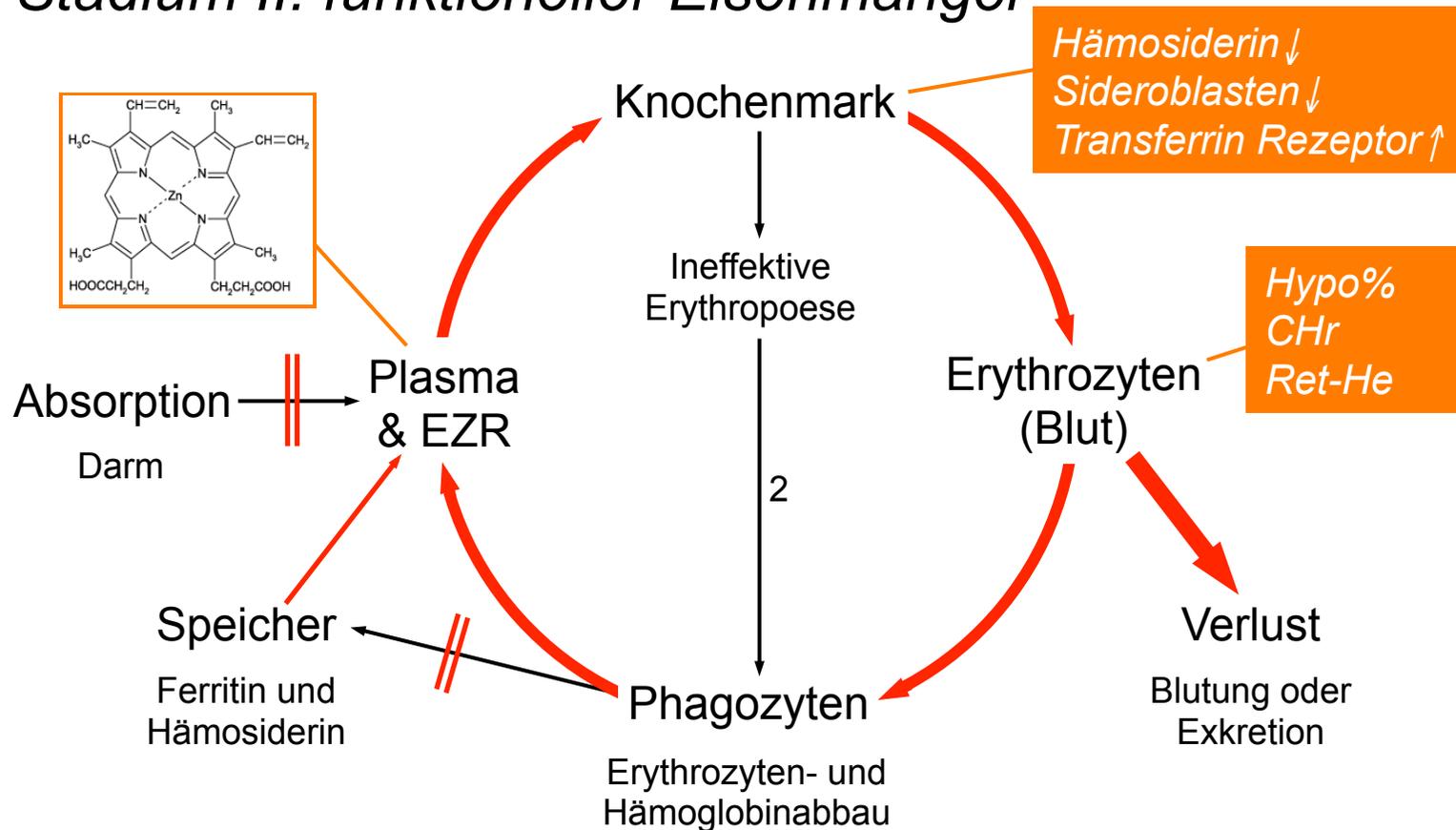
Stadium II: funktioneller Eisenmangel





Der Eisenmangel

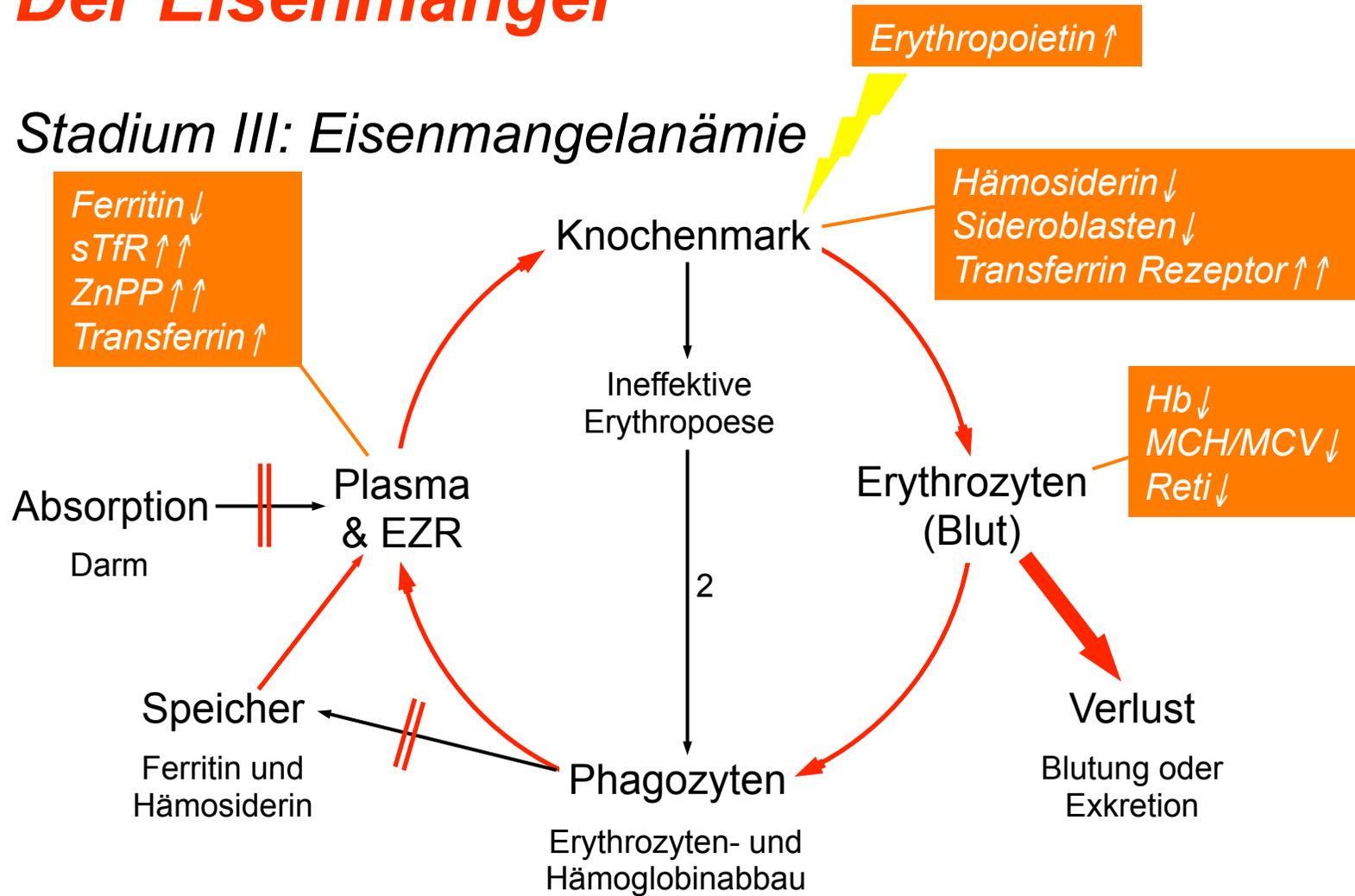
Stadium II: funktioneller Eisenmangel





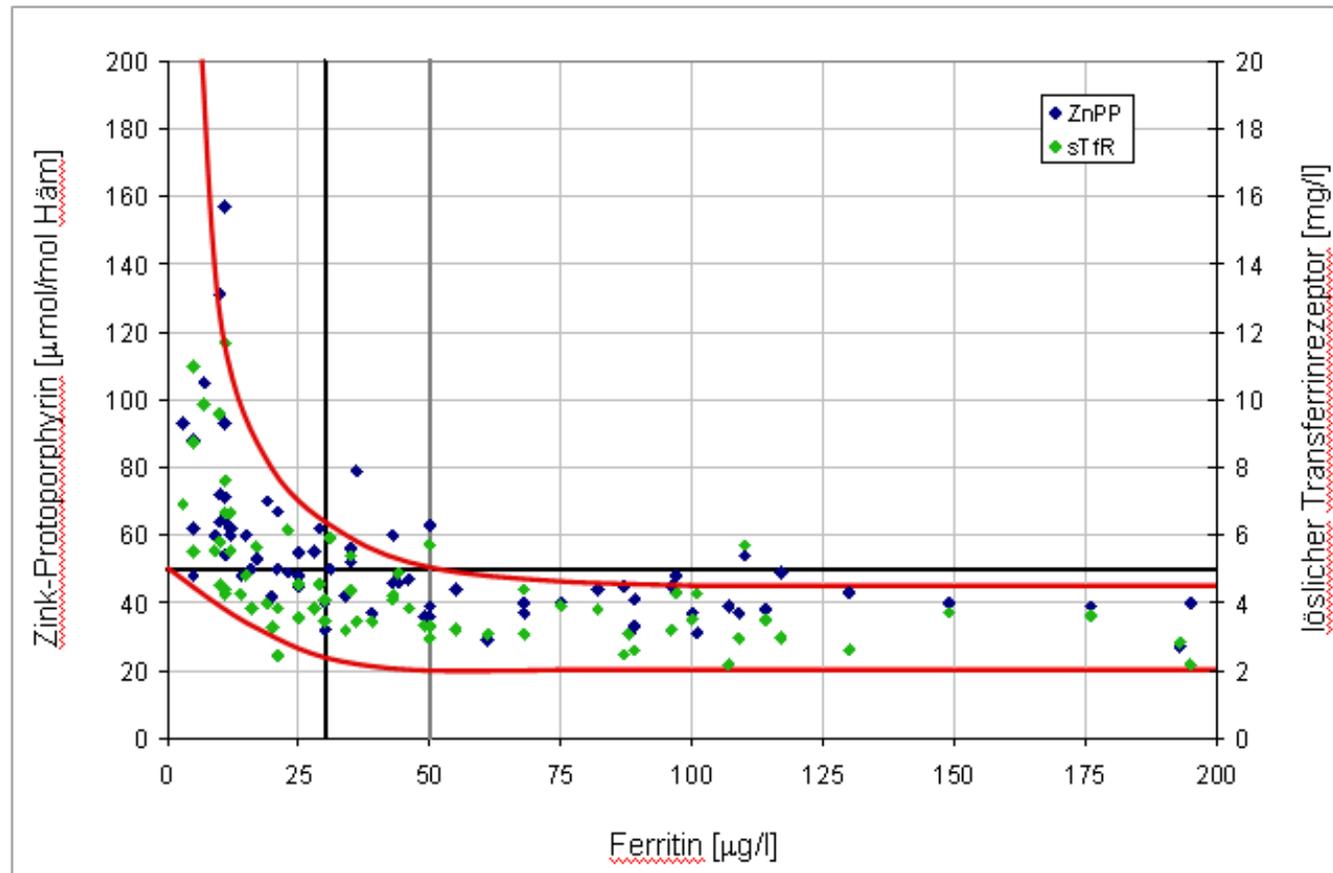
Der Eisenmangel

Stadium III: Eisenmangelanämie





ID vs IDE als Funktion von ZnPP/sTfR





Anämie in der Schwangerschaft

- Anämie in der Schwangerschaft und im Wochenbett ist weltweit verantwortlich für hohen Anteil mütterlicher und kindlicher Mortalität
- Schwangerschaft: Ernährungsdefizite
- Post partum: grosse Blutverluste
- 20 % Weltbevölkerung leidet an Mangel an einem Spurenelement



Anämie in der Schwangerschaft

Warum ist die Therapie einer Anämie wichtig?

- Mütterliche Konsequenzen
 - Mobilität
 - kardiovaskuläre Funktion
 - Müdigkeit
 - erniedrigte mentale Leistung
 - schmerzendes perianales Trauma
 - Reduzierte Immunfunktion, Infektionen
 - negative Thermoregulation
 - erhöhte maternale Mortalität bei schwerer Anämie (<80g/l)
 - Blasensprung
 - Vorzeitige Wehen
 - Erhöhtes Risiko für Transfusionen
- Fetale Konsequenzen
 - Risiko für Frühgeburtlichkeit 60% oder Abort
 - Abnormale Trophoblastinvasion
 - abnormes Fetal programming
 - Wachstumsabflachung (IUGR)
 - Wachstumsretardation
 - niedriger APGAR
 - Krankheiten des Neugeborenen
 - höhere Mortalitätsrate während des ersten Lebensjahres



Anämie in der Schwangerschaft

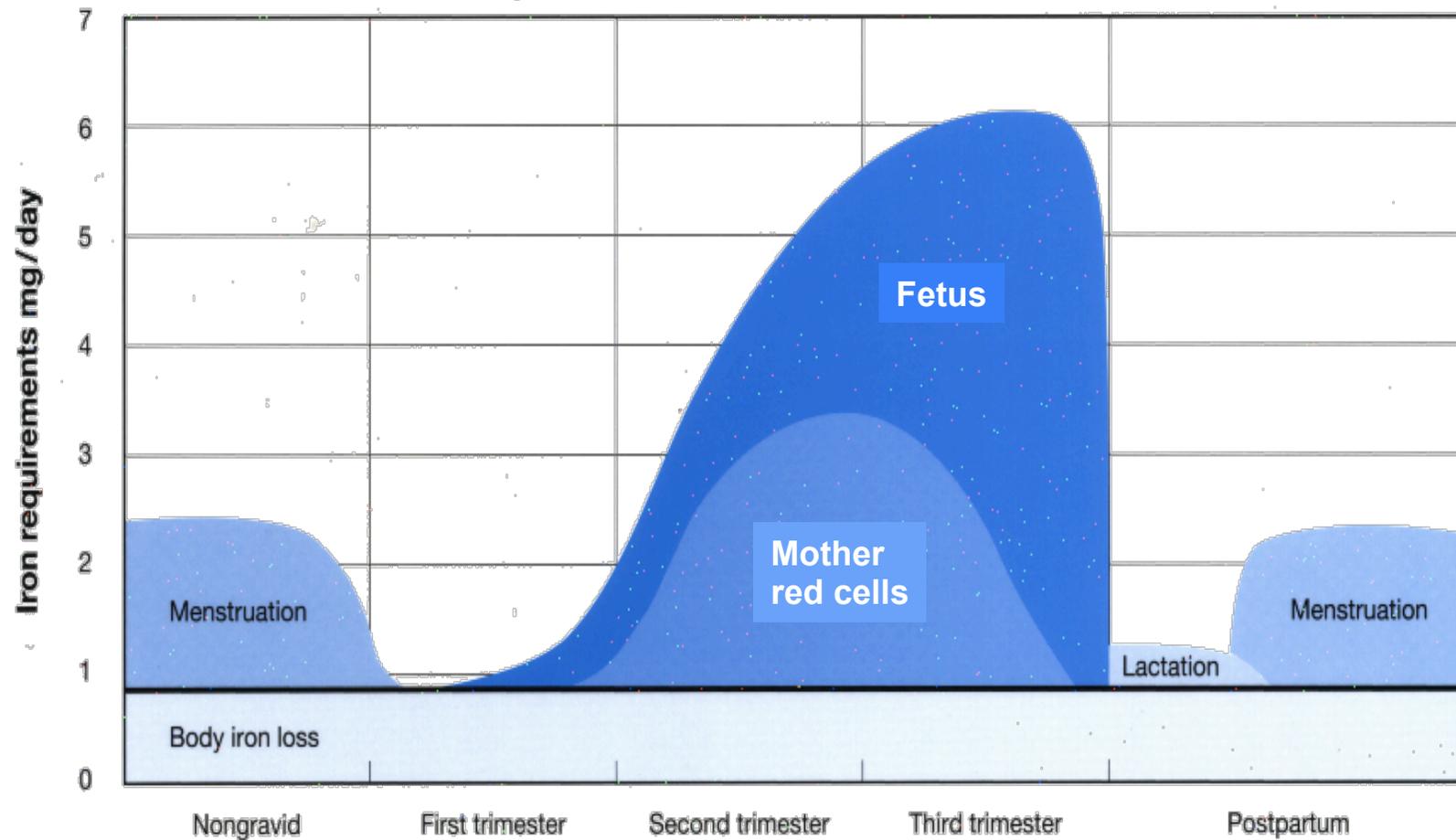
Postpartale Anämie

- Blutverlust während Sectio
- Mean 600 – 1100 ml (Aarau 300 – 900 ml)
- Notfall-Sectio
- Praeklampsie (Atonie, HELLP)
- Prolongierte Geburt
- Mehrere Schwangerschaften (P/G)
- Manuelle Plazentalösung
- Gestationsalter <37 und >42 SSW



Anämie in der Schwangerschaft

Eisen & Mutterschaft





Anämie in der Schwangerschaft

Zusätzlicher Eisenbedarf während einer SS

■ Fetus	270
■ Plazenta	90
■ Expansion der roten Blutkörperchenmasse	450
■ Obligatorischer Basalverlust	230
Summe	1040
■ Mütterlicher Blutverlust bei der Geburt	150
Summe	1190



Anämie in der Schwangerschaft

Entscheidungsgrenzen in der SS

	Hb (g/l)	Hk
■ 1. Trimester	110	0.330
■ 2. Trimester	105	0.320
■ 2. Trimester	110	0.330



Postoperative Anämie

Blutverlust

■ <500ml	89.2%
■ 500-1000ml	9.1%
■ >1000ml	1.5%
■ hämorrhagischer Schock	0.2%



ACD

Table 1. Underlying Causes of Anemia of Chronic Disease.

Associated Diseases	Estimated Prevalence*
	<i>percent</i>
Infections (acute and chronic)	18–95 ⁸⁻¹⁰
Viral infections, including human immunodeficiency virus infection	
Bacterial	
Parasitic	
Fungal	
Cancer†	30–77 ^{9, 12-14}
Hematologic	
Solid tumor	
Autoimmune	8–71 ^{5, 9, 15, 16}
Rheumatoid arthritis	
Systemic lupus erythematosus and connective-tissue diseases	
Vasculitis	
Sarcoidosis	
Inflammatory bowel disease	
Chronic rejection after solid-organ transplantation	8–70 ¹⁷⁻¹⁹
Chronic kidney disease and inflammation	23–50 ²⁰⁻²²

* Values shown are ranges. Epidemiologic data are not available for all conditions associated with the anemia of chronic disease. The prevalence and severity of anemia are correlated with the stage of the underlying condition^{5, 6} and appear to increase with advanced age.⁷

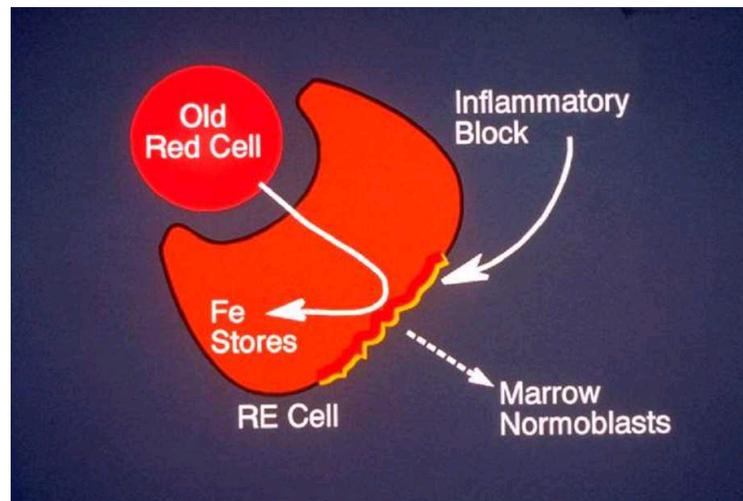
† The prevalence of anemia in patients with cancer is affected by therapeutic procedures and age. A high prevalence was reported in one study in which 77 percent of elderly men and 68 percent of elderly women with cancer were anemic.¹¹ In another study, anemia was



Anemia of Chronic Disease (ACD)

Die Eisenverteilungsstörungen

- Vorkommen
 - Infektionen (v.a. chronisch)
 - Tumoren
 - chronische Entzündungen
- Die ACD entsteht auf der Basis eines chronischen entzündlichen Prozess
- Mechanismus





Anemia of Chronic Disease (ACD)

Die Eisenverteilungsstörungen

- Multifaktorielle pathogenese der ACD
 - Eisenüberladung in den Makrophagen durch Eisenumverteilung
→ „Sequestrierung“ des Eisens im RES
 - Herabgesetzte Transferrinsynthese (anti akute Phase Protein)
 - Suppression der EPO-Produktion
 - Suppression erythrozytären Vorstufen
 - Verminderte Eisenresorption

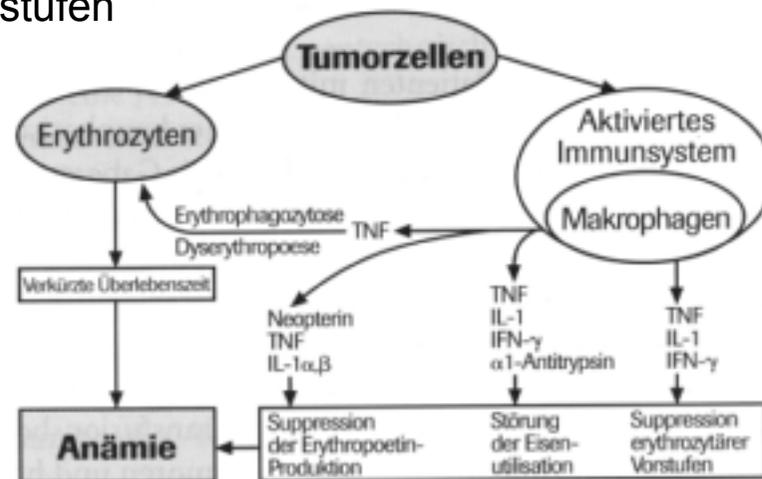


Abb. 40: Pathophysiologische Mechanismen der tumorbedingten Anämie.

TNF = Tumor Nekrose Faktor; IFN = Interferon; IL = Interleukin.

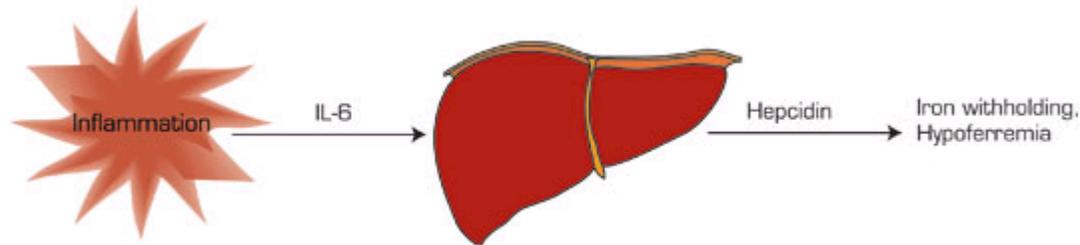
Modifiziert nach MR Nowrousian et al. (1996) [134]



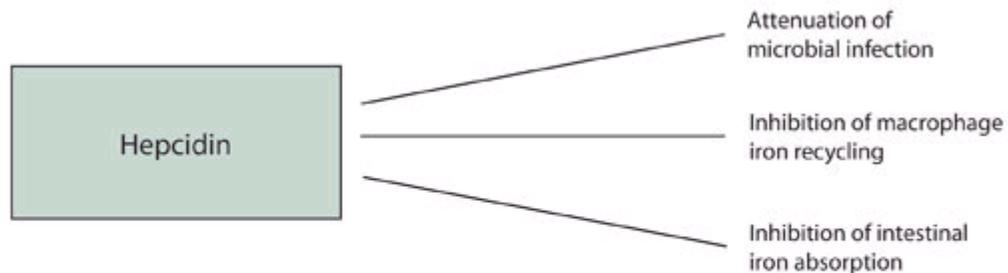
Anemia of Chronic Disease (ACD)

Die Eisenverteilungsstörungen

- Entzündung, Hepcidin und Eisenstoffwechsel



A link between inflammation and iron withholding. Inflammation triggers production of IL-6, which acts to induce hepcidin production. Hepcidin mediates cellular iron withholding, resulting in hypoferremia.

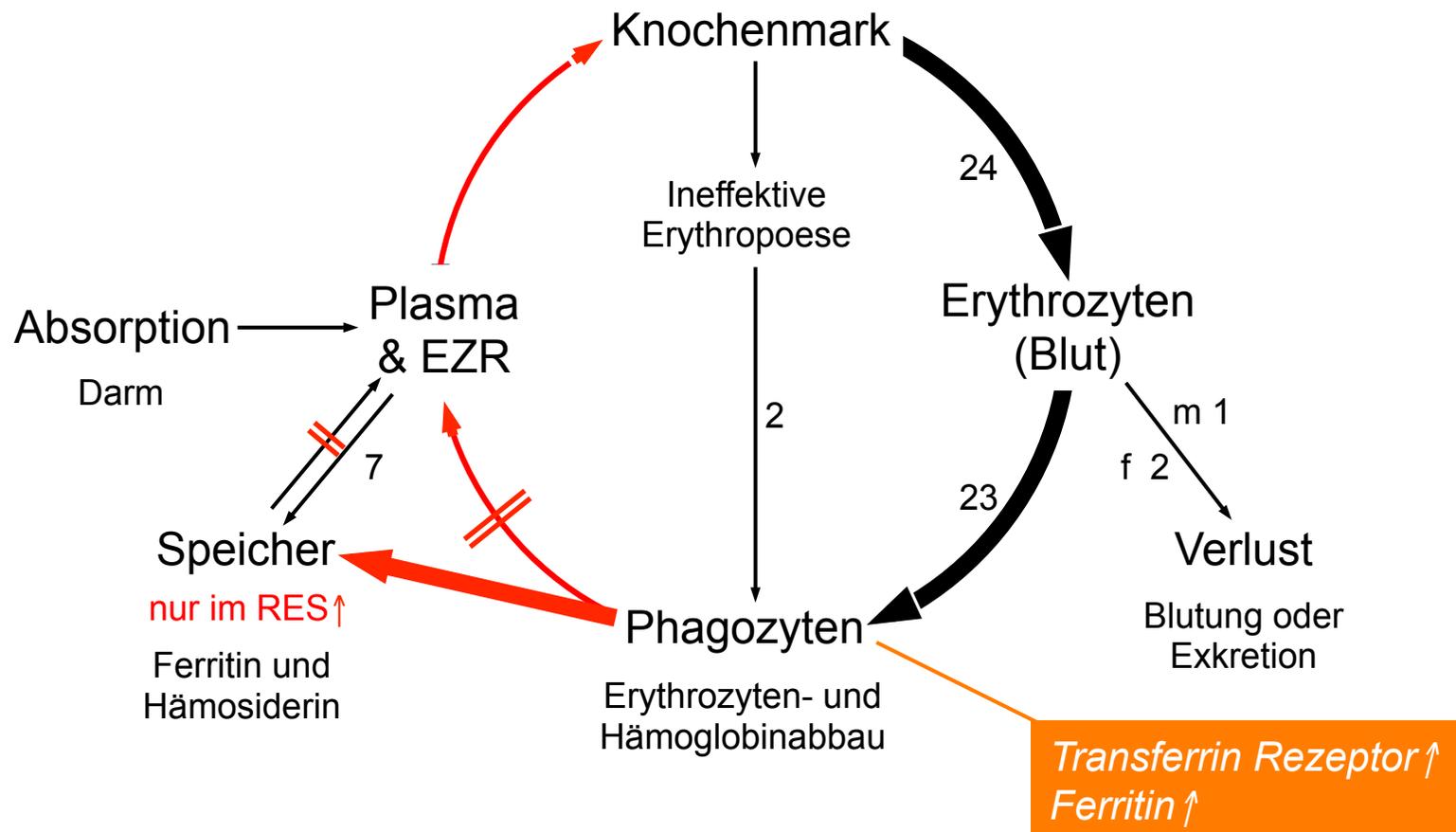


Activities of hepcidin. Hepcidin appears to function both as an antimicrobial peptide and an iron regulatory hormone. It can attenuate microbial infections, inhibit release of iron from recycling macrophages, and interrupt intestinal iron absorption.



Anemia of Chronic Disease (ACD)

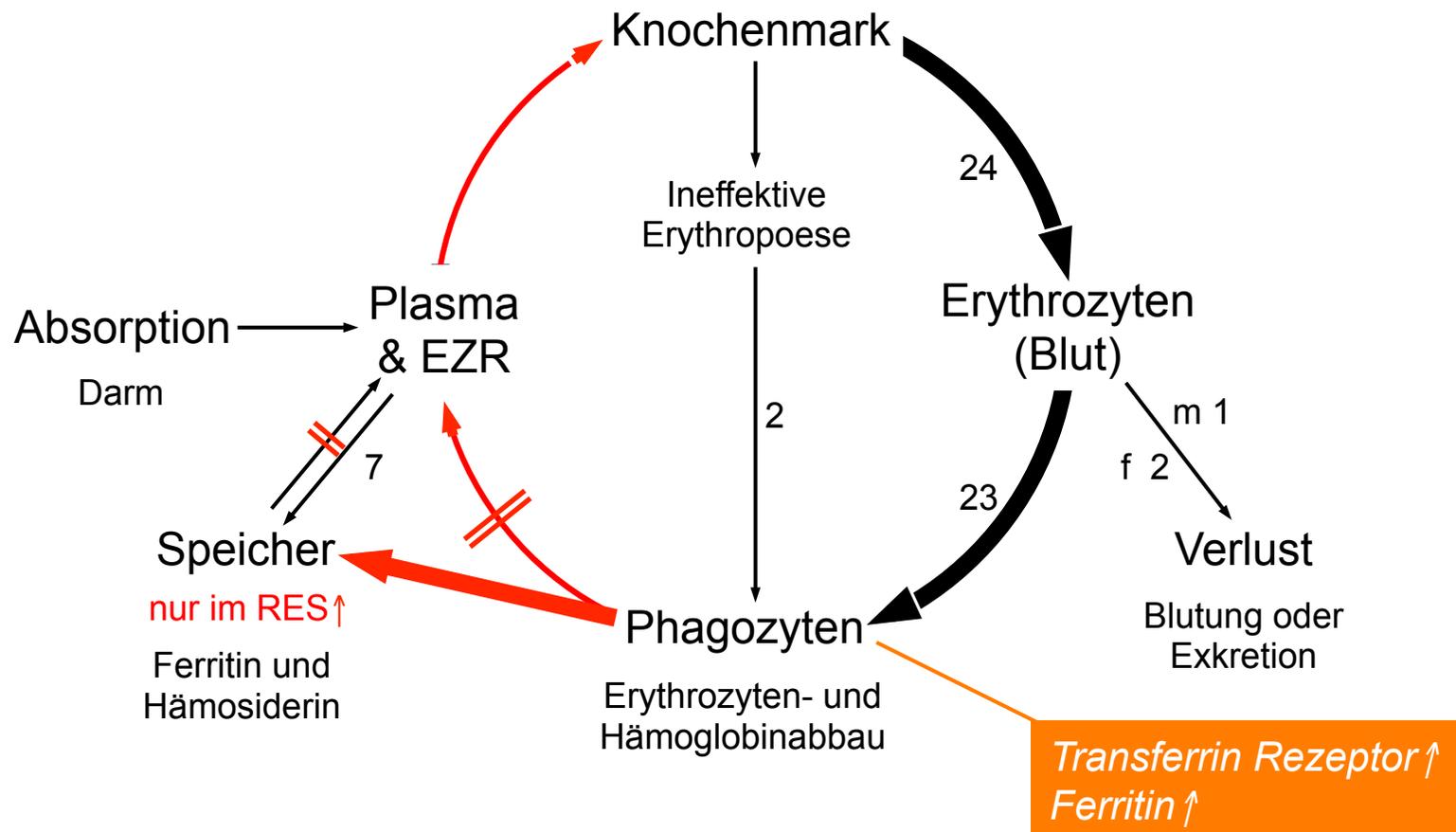
Die Eisenverteilungsstörungen





Anemia of Chronic Disease (ACD)

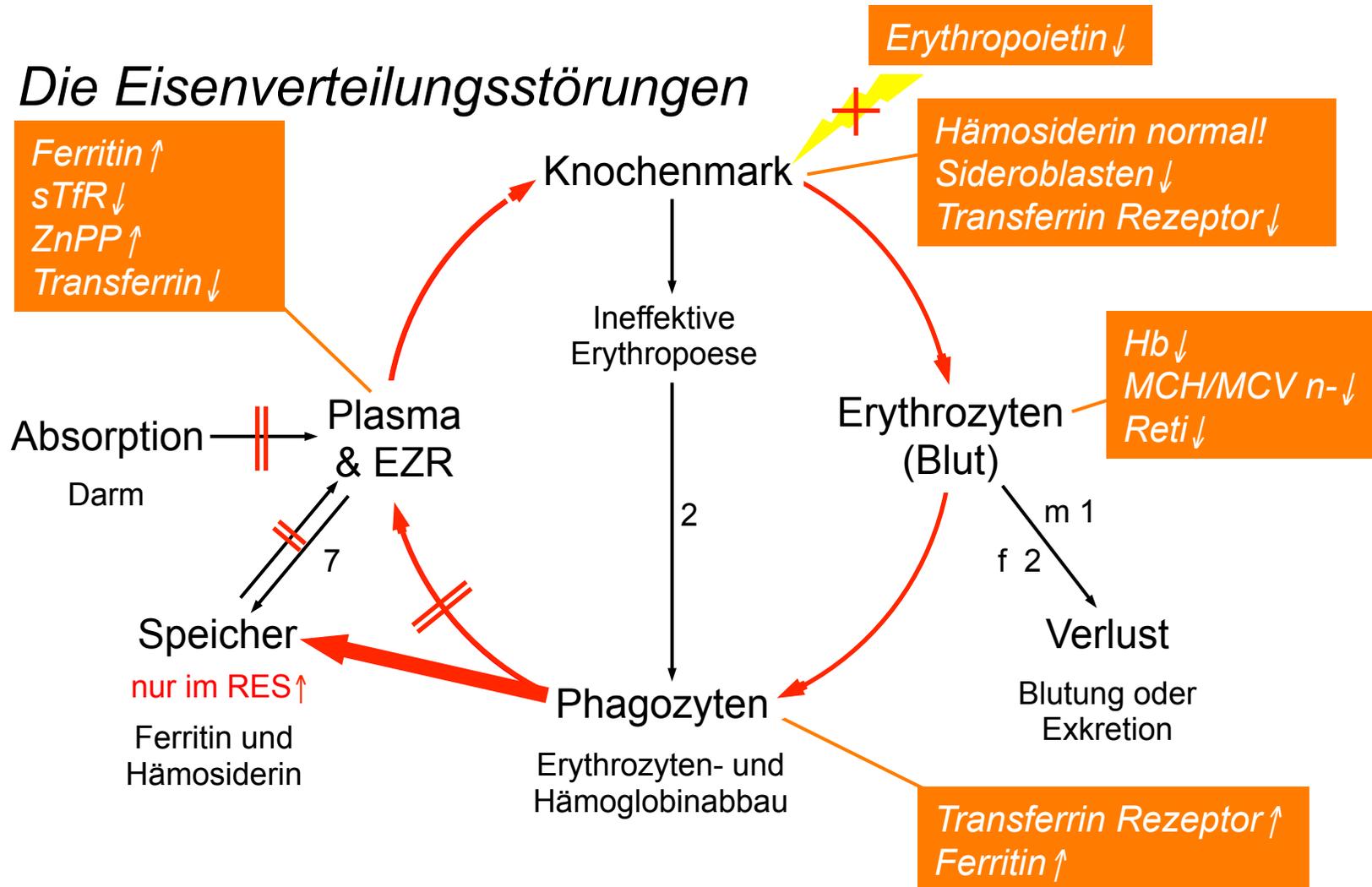
Die Eisenverteilungsstörungen





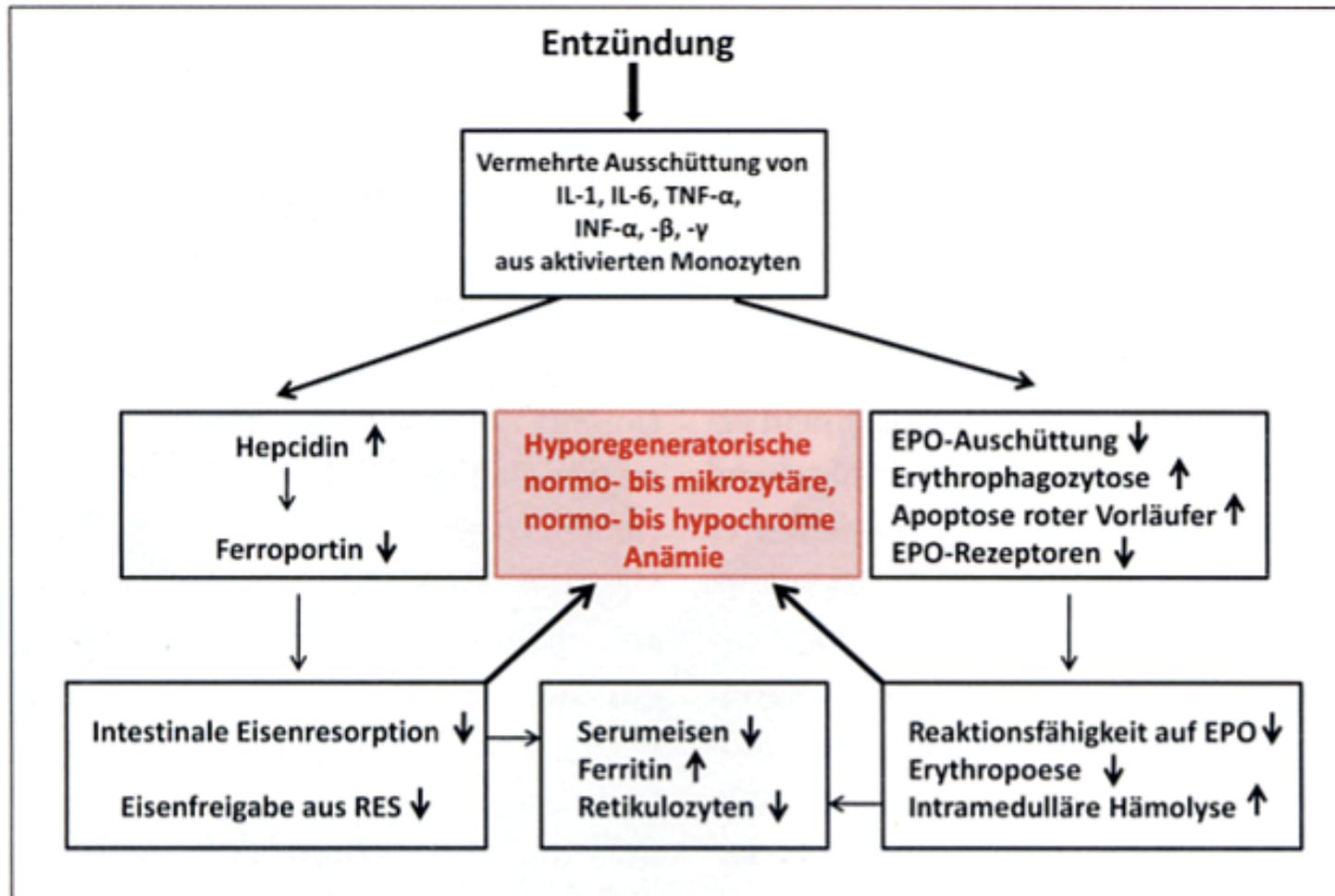
Anemia of Chronic Disease (ACD)

Die Eisenverteilungsstörungen





Zusammenfassung ACD





IDA vs ACD vs. IDA+ACD

Parameter	Eisenmangel	Anämie bei chronischer Entzündung (ACD)	Eisenmangel und ACD
Hämoglobin	< 100 g/l	70 - 110 g/l	< 100 g/l
Serumeisen	erniedrigt	erniedrigt	erniedrigt
Transferrin	erhöht	erniedrigt	normal/erniedrigt
Transferrinsättigung	< 10%	10% - 20%	< 16%
Ferritin	< 15 µg/l	< 200 µg/l	20 - 100µg/l
sTfR	hoch	normal	hoch
sTfR/log Ferritin	> 4	< 1	> 4



Nochmals: Labortests für die Differenzial DX

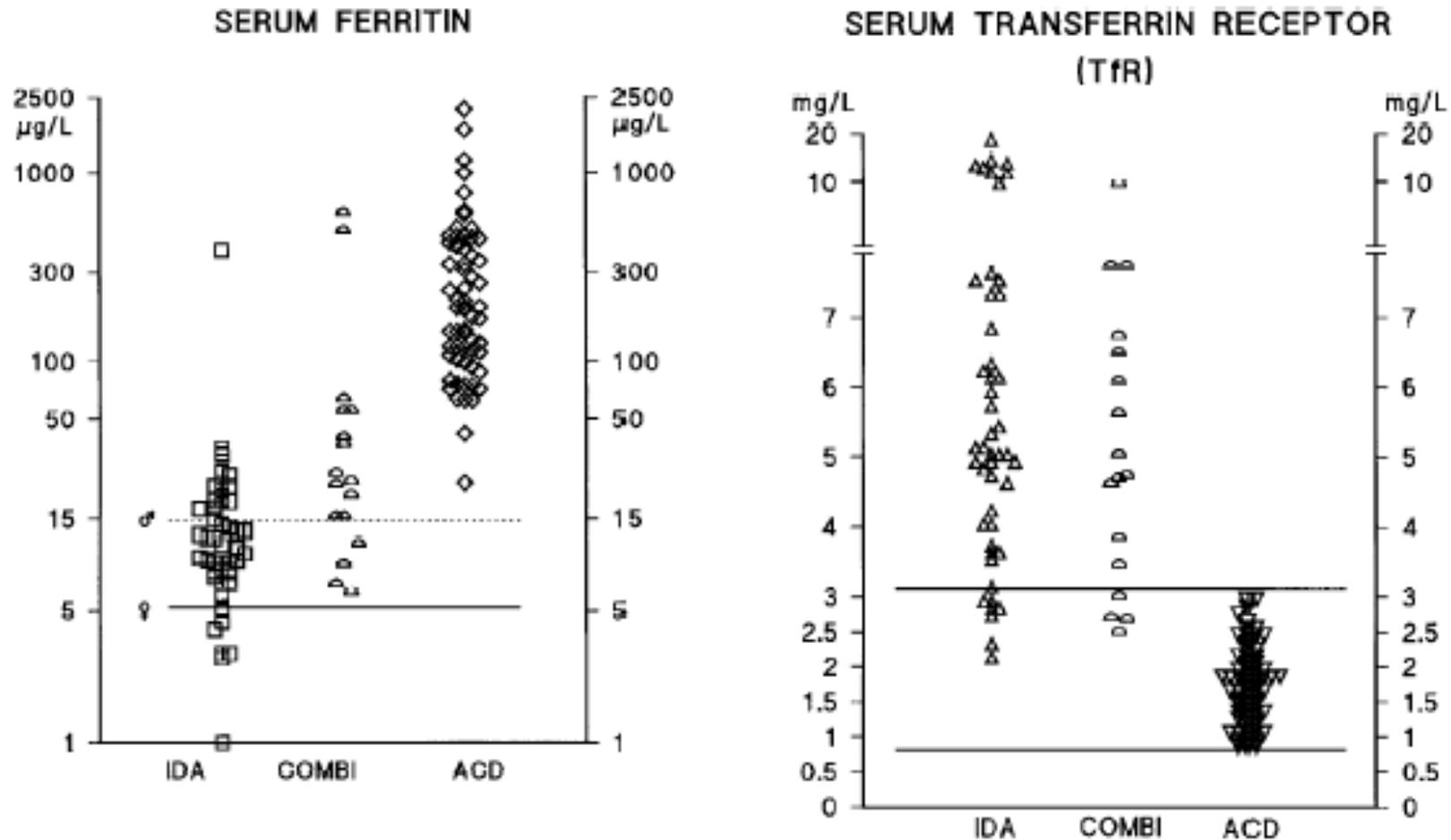
Tabelle 8 Differenzialdiagnose der mikrozytären Anämien

	Eisenmangel		Anämie bei chron. Erkrank.	Thalassaemia minor	
	Frühstadium	Spätstadium		α -Thalassaemia	β -Thalassaemia
Hb	n-↓	↓	↓	↓-n	↓-n
Ec	n-↓	↓	↑-n	n-↑	↑-n
MCV/MCH	n	↓-↓↓	n-↓	↓-↓↓	↓-↓↓
RDW	n-↑	↑	n	n	n-↑
Retikulozytenzahl ¹	n-↓ ¹	↓	n-↓ ¹	n-↑ ¹	n-↑ ¹
Ferritin	↓	↓	n-↑	n-↑	n-↑
Eisen	n-↓	↓	↓	n	n
Transferrin	↑-n	↑	n-↓	n	n
TfS	↓-n	↓	n-↓	n-↑	n-↑
ZnPP	↑	↑↑	↑	n	n(-↑)
STfR	↑	↑↑	↓	n	n(-↑)
HbA ₂	n	n	n	n	↑
CRP/BSG	n	n	n	n	↑

¹ Unter Umständen normale oder leicht erhöhte absolute Retikulozytenzahl, insgesamt aber inadäquate Erythropoese (RPI < 2).



Transferrin und Ferritin bei Eisenmangelanämie und chronischer Erkrankung



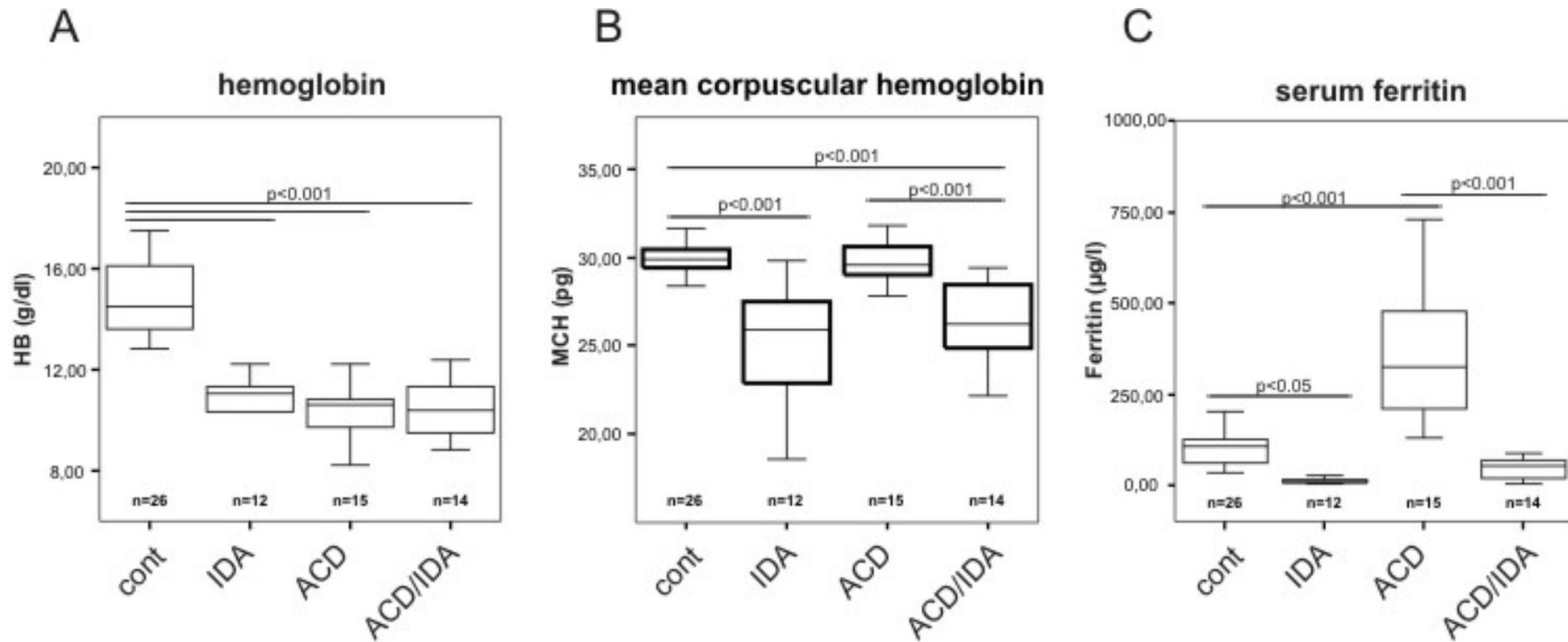
IDA: Eisenmangelanämie

ACD: Anämie bei chronischer Erkrankung

Combi: Kombination von Eisenmangel und chronischer Erkrankung



Differential Diagnose zwischen ACD, IDA and ACD/IDA

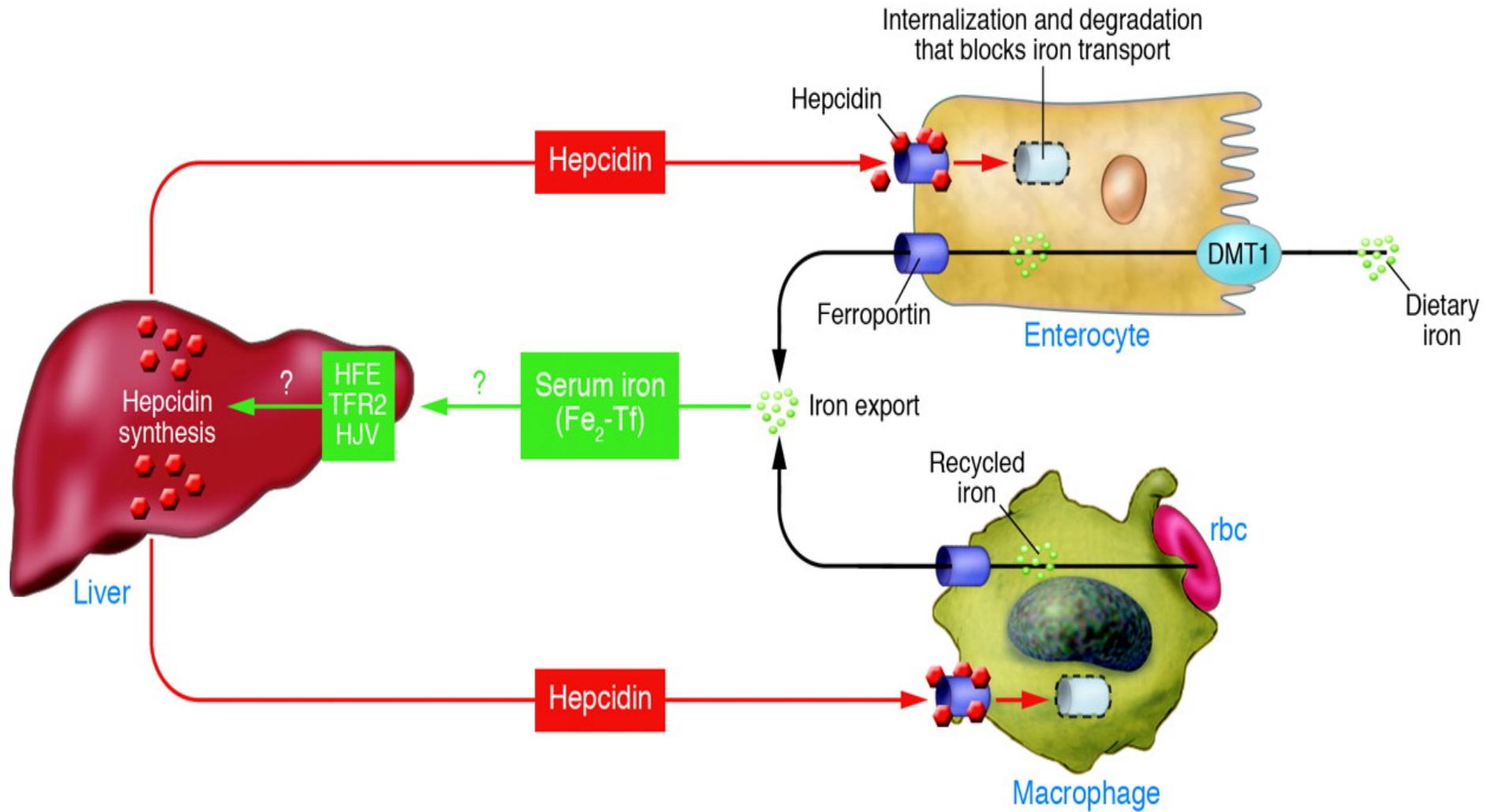


Note: Patients characterisation according to sTfR/log ferritin (ACD < 1 , ACD/IDA > 2)

Theurl et al. BLOOD 2009

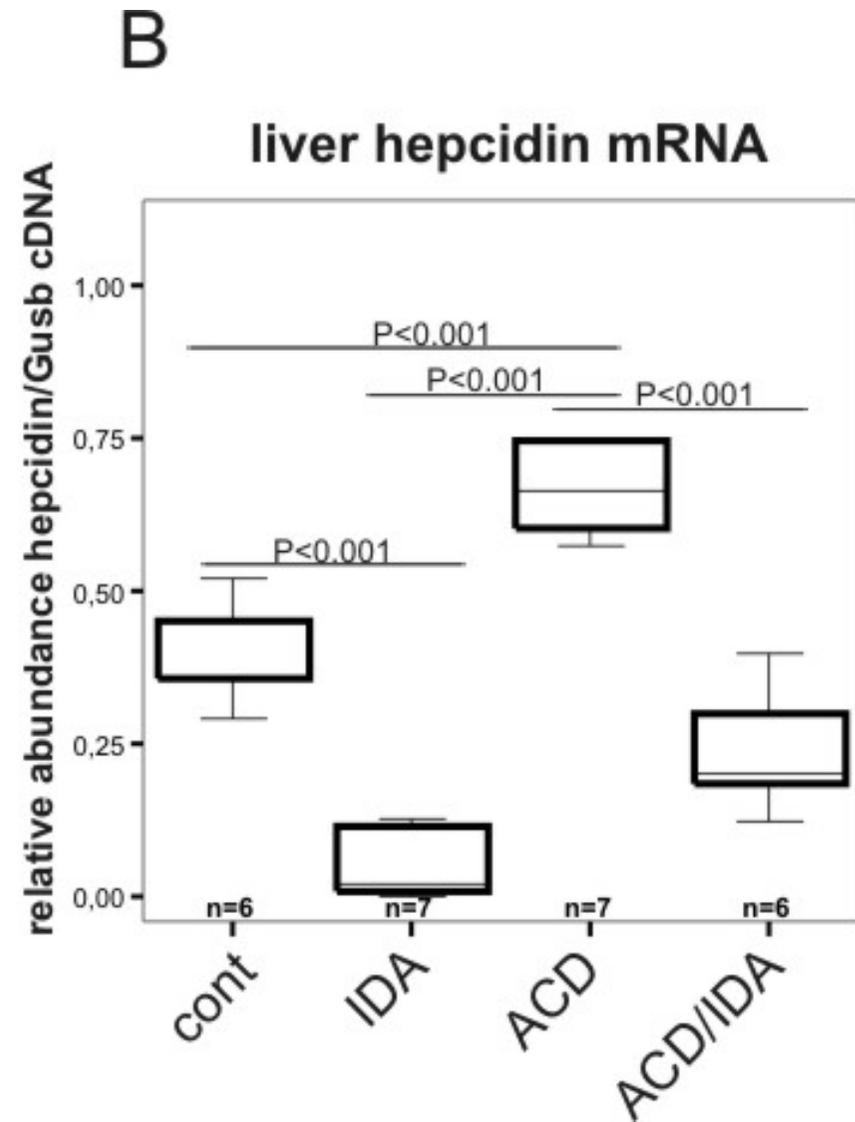
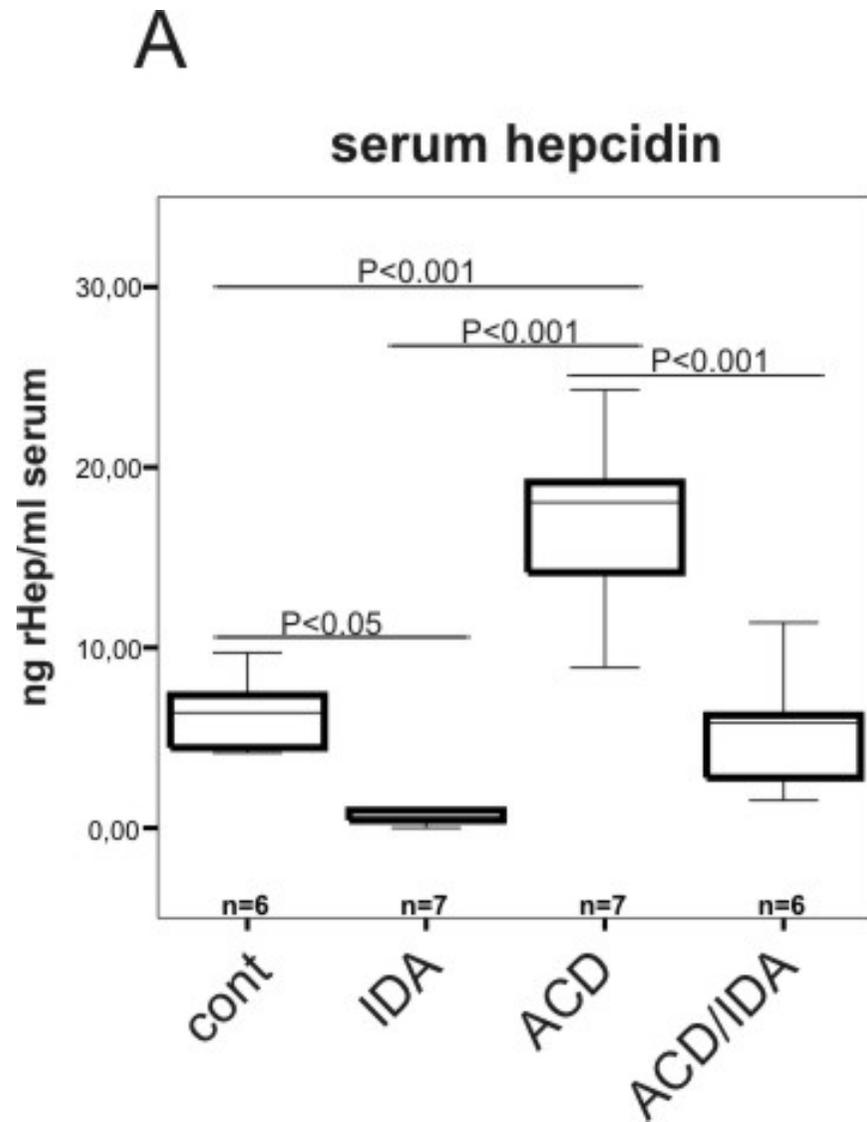


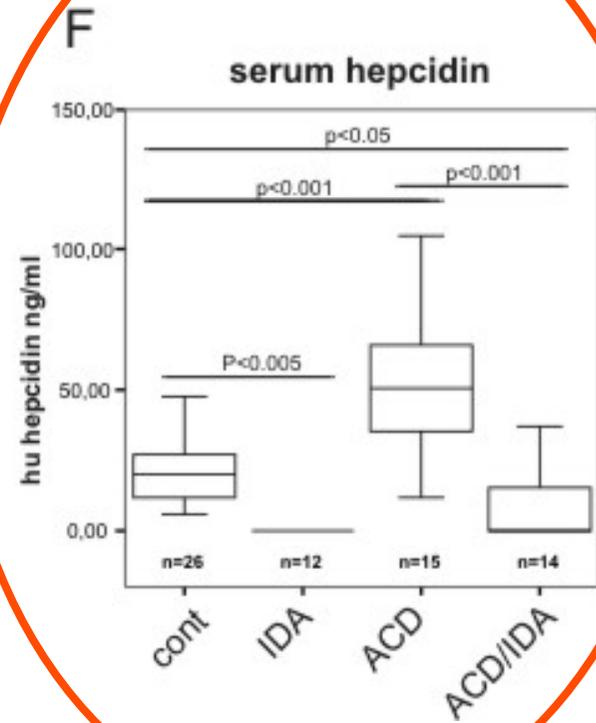
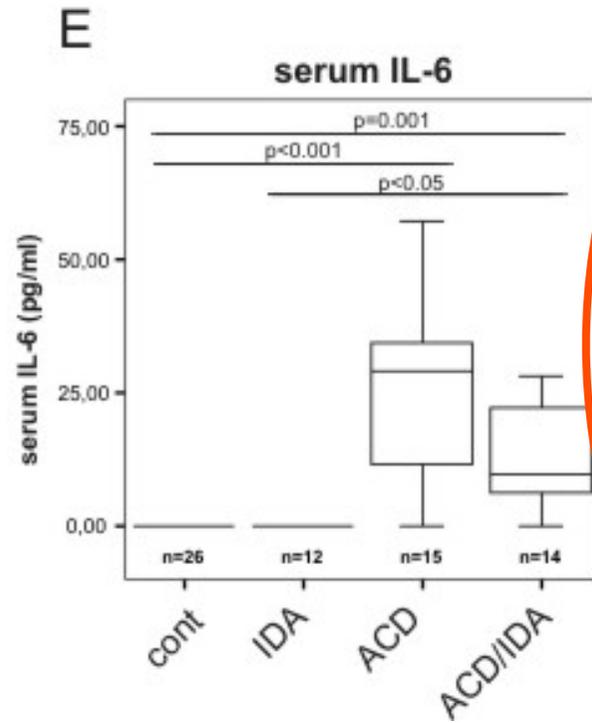
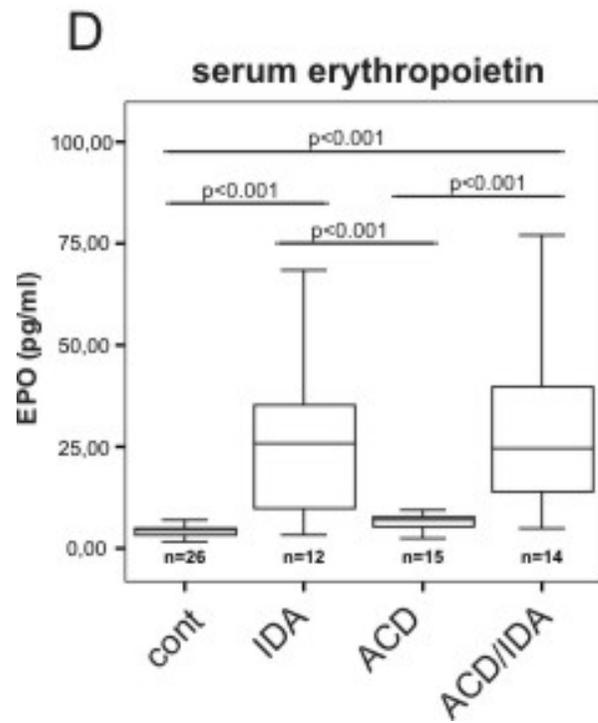
Diagnostischer Hoffnungsschimmer





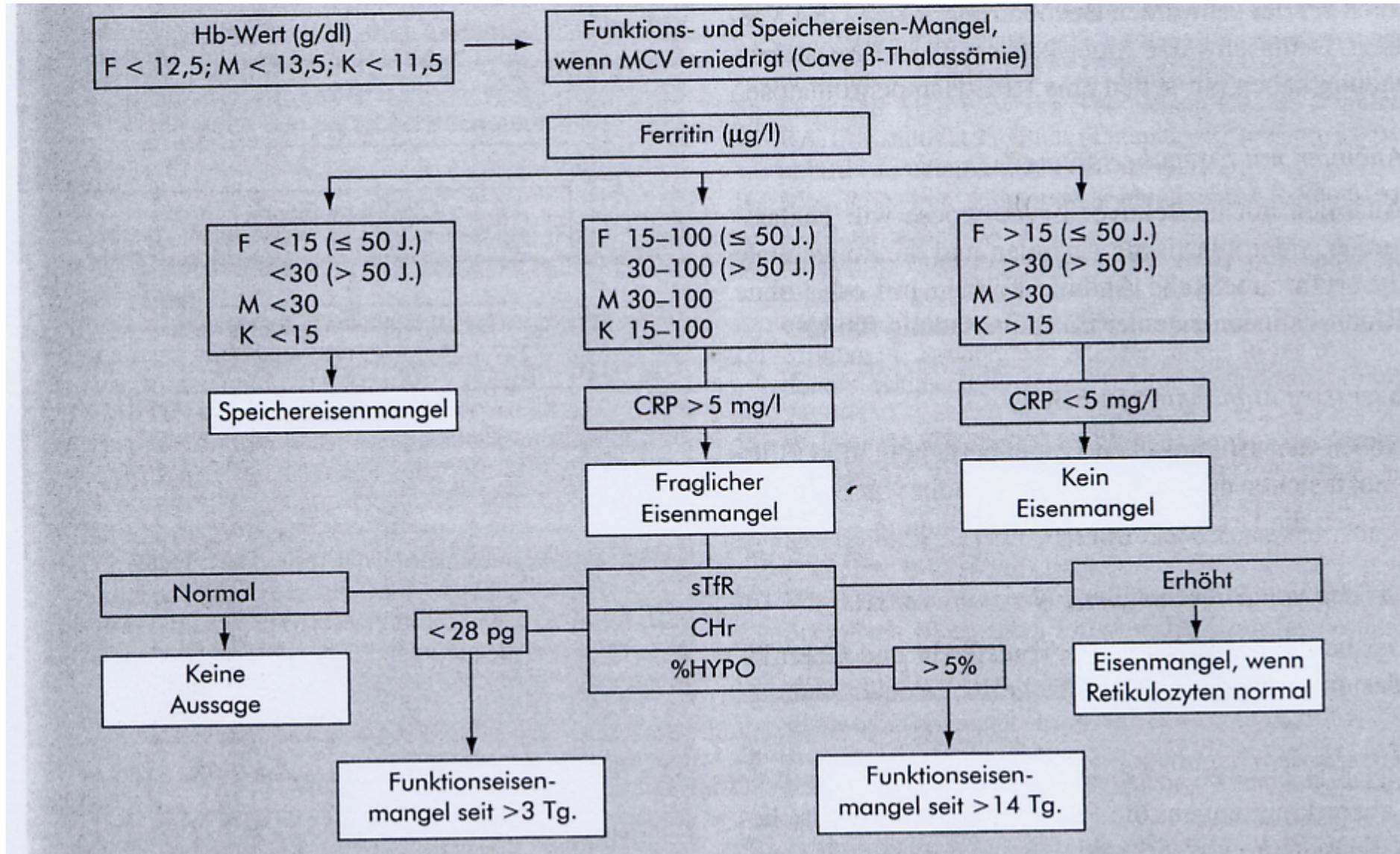
Hepcidin Spiegel in Ratten mit ACD versus ACD/IDA





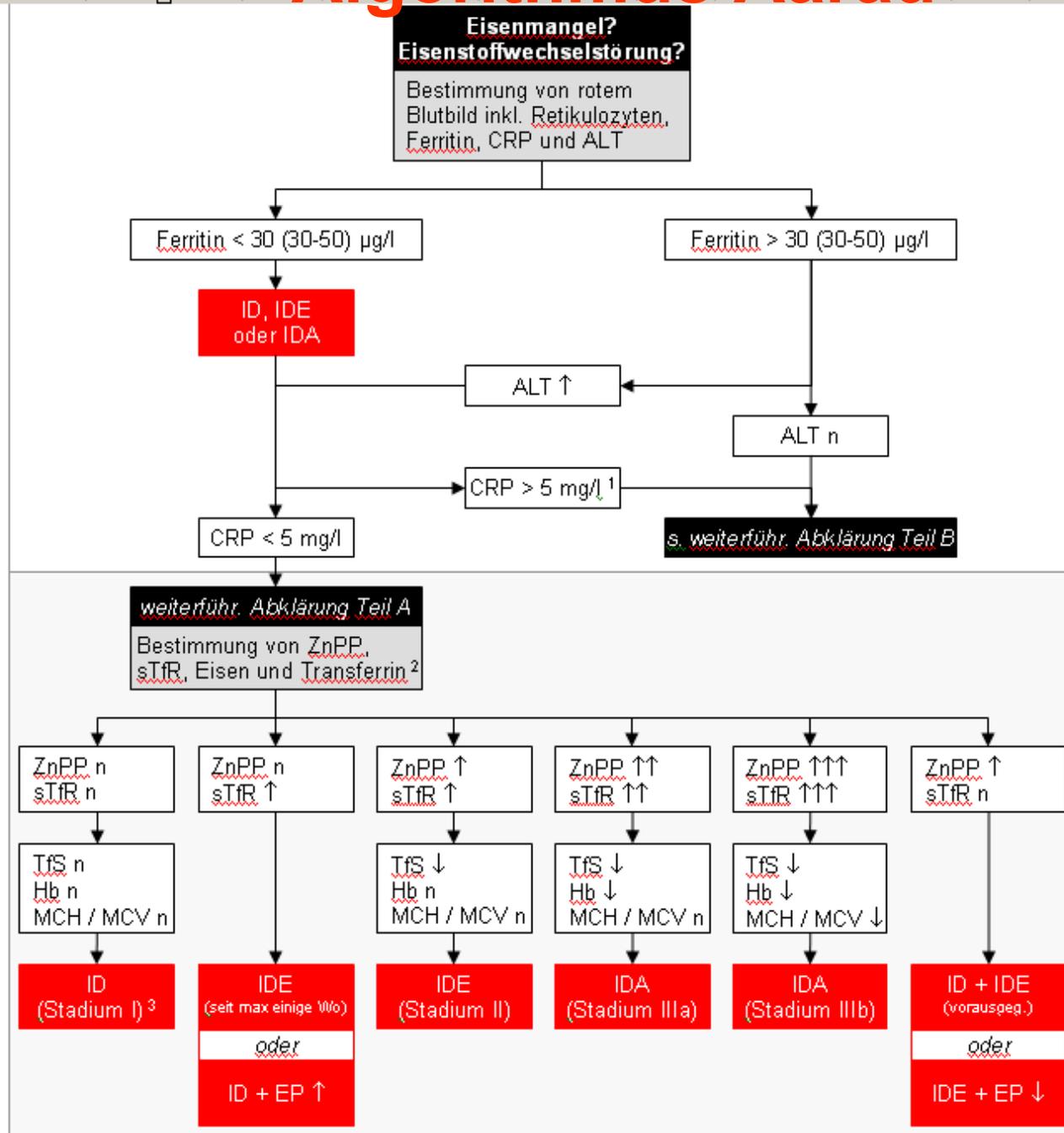


Ein Algorithmus



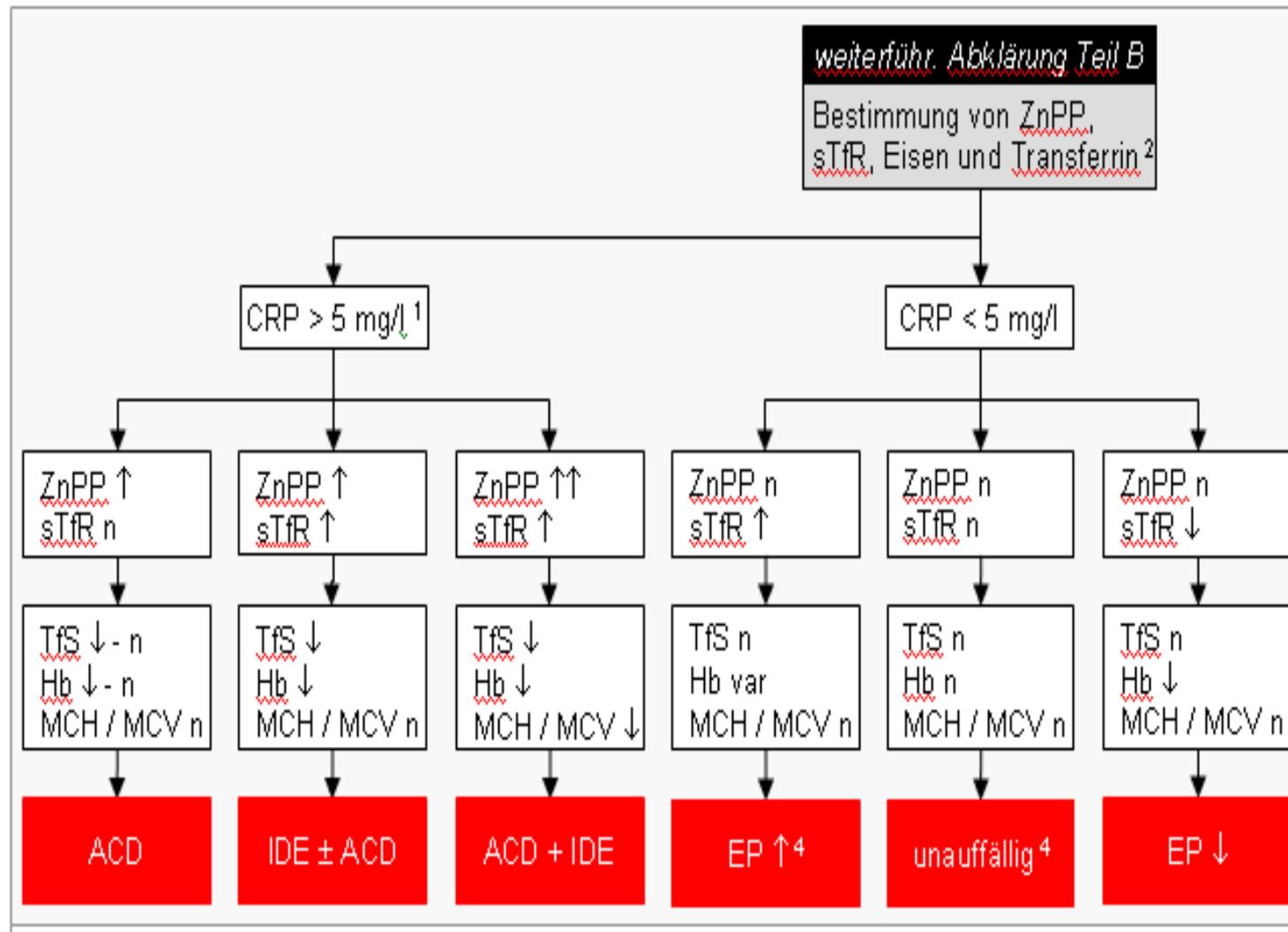


Algorithmus Aarau





Algorithmus Aarau

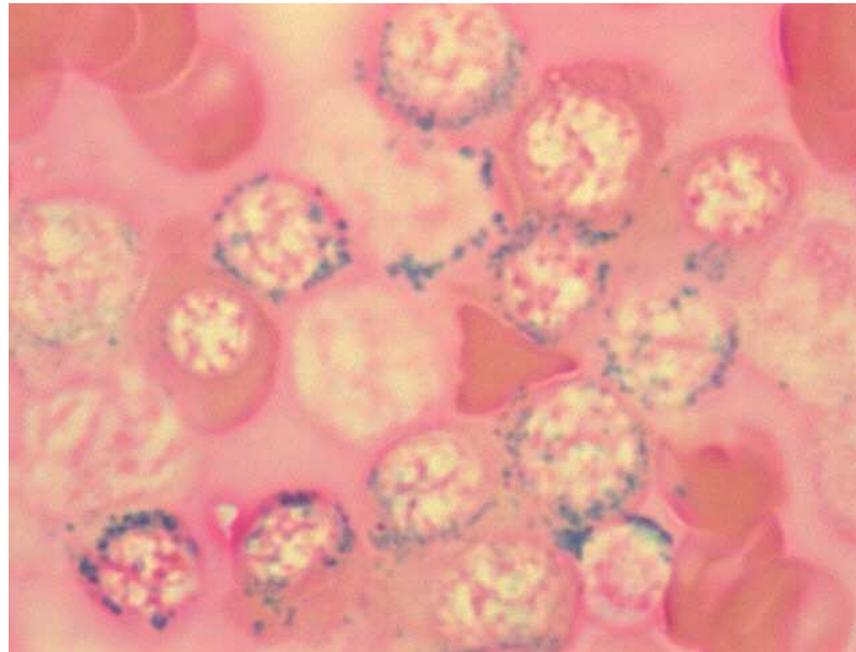




Die Eisenverwertungsstörungen

Sideroblastenanämie

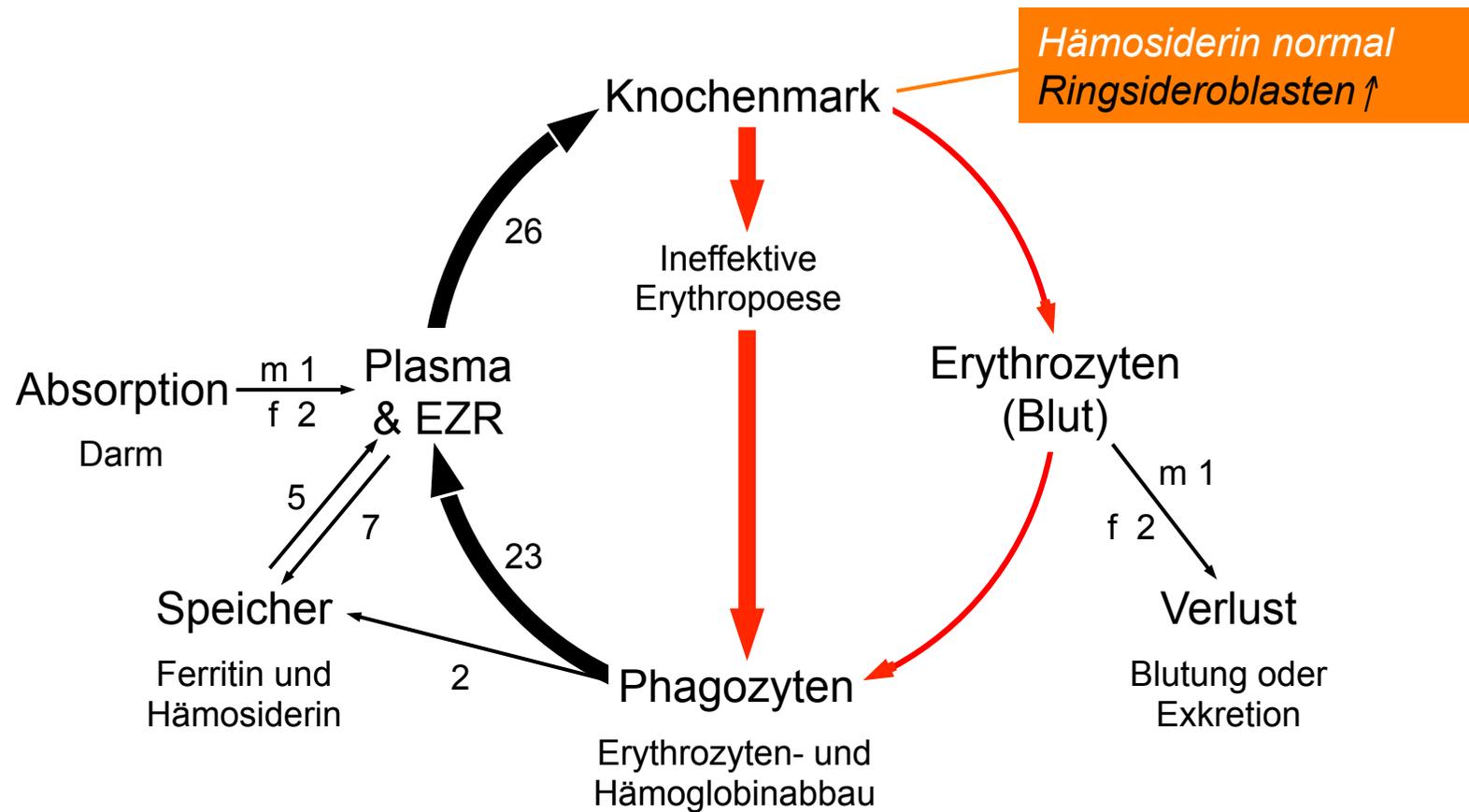
- Mechanismus
 - Bei genügendes Eisenangebot, ist der Einbau durch die Erythroblasten des Eisens im Porphyrinring gestört → Verwertungsstörung





Die Eisenverwertungsstörungen

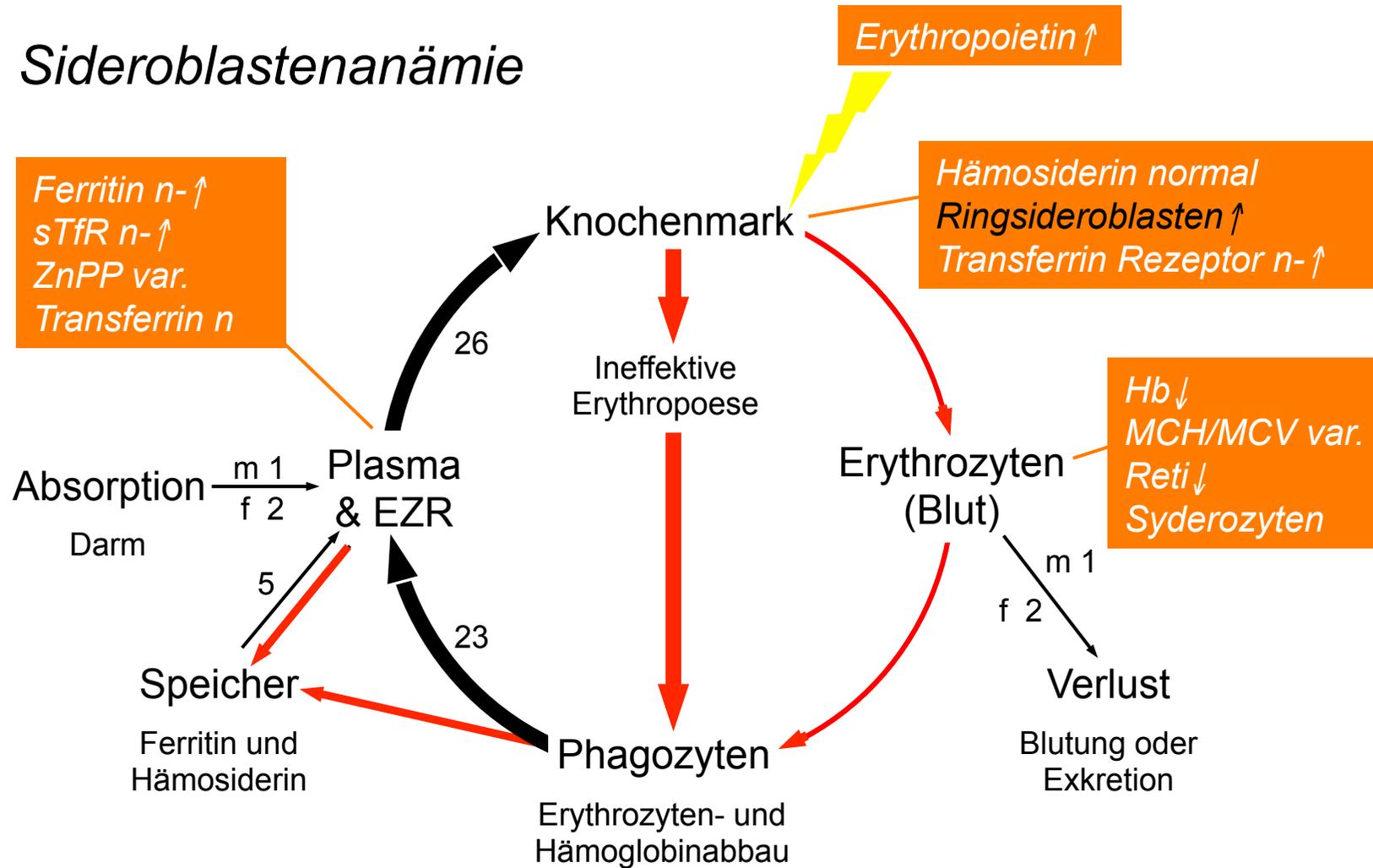
Sideroblastenanämie





Die Eisenverwertungsstörungen

Sideroblastenanämie





Die Eisenverwertungsstörungen

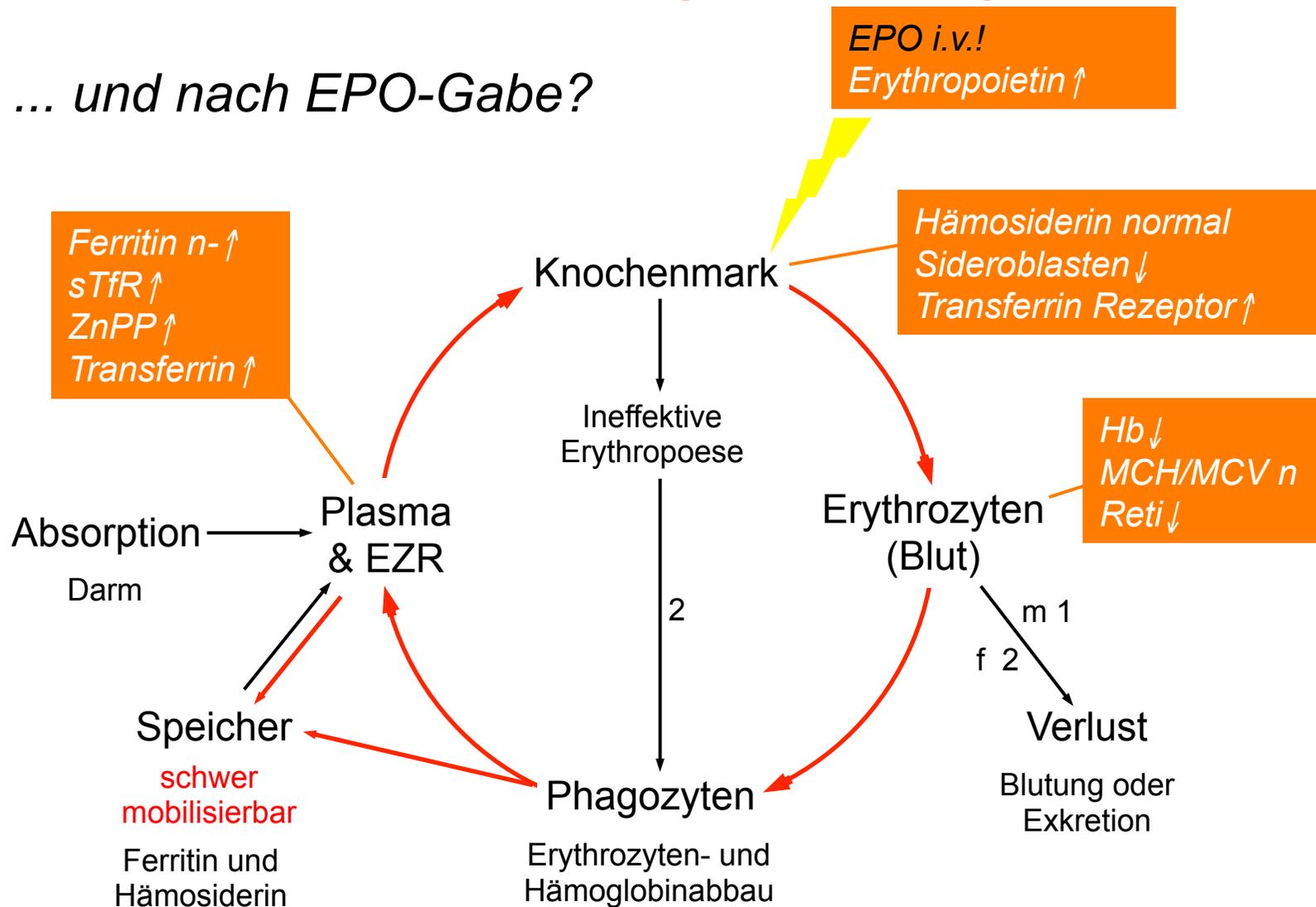
Sideroblastenanämie

- Ursachen
 - Porphyrinsynthesestörungen
 - δ -ALA-Synthase-Defekt → sideroachrestische Anämie → Prototyp Krankheit
 - erythropoetische Porphyrien
 - Vit B₆-Mangel (in δ -ALA-Synthase und Ferrochelatase)
 - Blei-Vergiftungen (hemmt δ -ALA-Dehydratase und Ferrochelatase)
 - Alkohol
 - Isoniazid (Tuberkulostatikum), u.a.
 - Myelodysplastisches Syndrom
- Sideroblasten können auch bei weiteren dyserythropoetischen Anämien wie β -Thalassämien major oder schweren megaloblastären Anämien vorkommen



Die Eisenverwertungsstörungen

... und nach EPO-Gabe?





Die Hämoglobinopathien

- heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen
- betreffen die Globingene des Hämoglobinmoleküls
- gehören zu den häufigsten monogenen Erbkrankheiten
- in der Regel werden rezessiv vererbt
- Vielfältige Erscheinungsbilder

Differentialdiagnose von mikrozytären Anämien: IDA vs. ACD vs. THA

Wichtige, häufige Fragestellung

Nicht immer einfach wegen Koexistenz

Alte und neue Parameter einsetzen

Klinik mit einbeziehen



Huber-Herklotz-Formel

$$HH = \frac{MCH \times RDW}{10 \times Ec} + RDW$$

■ Anforderungen

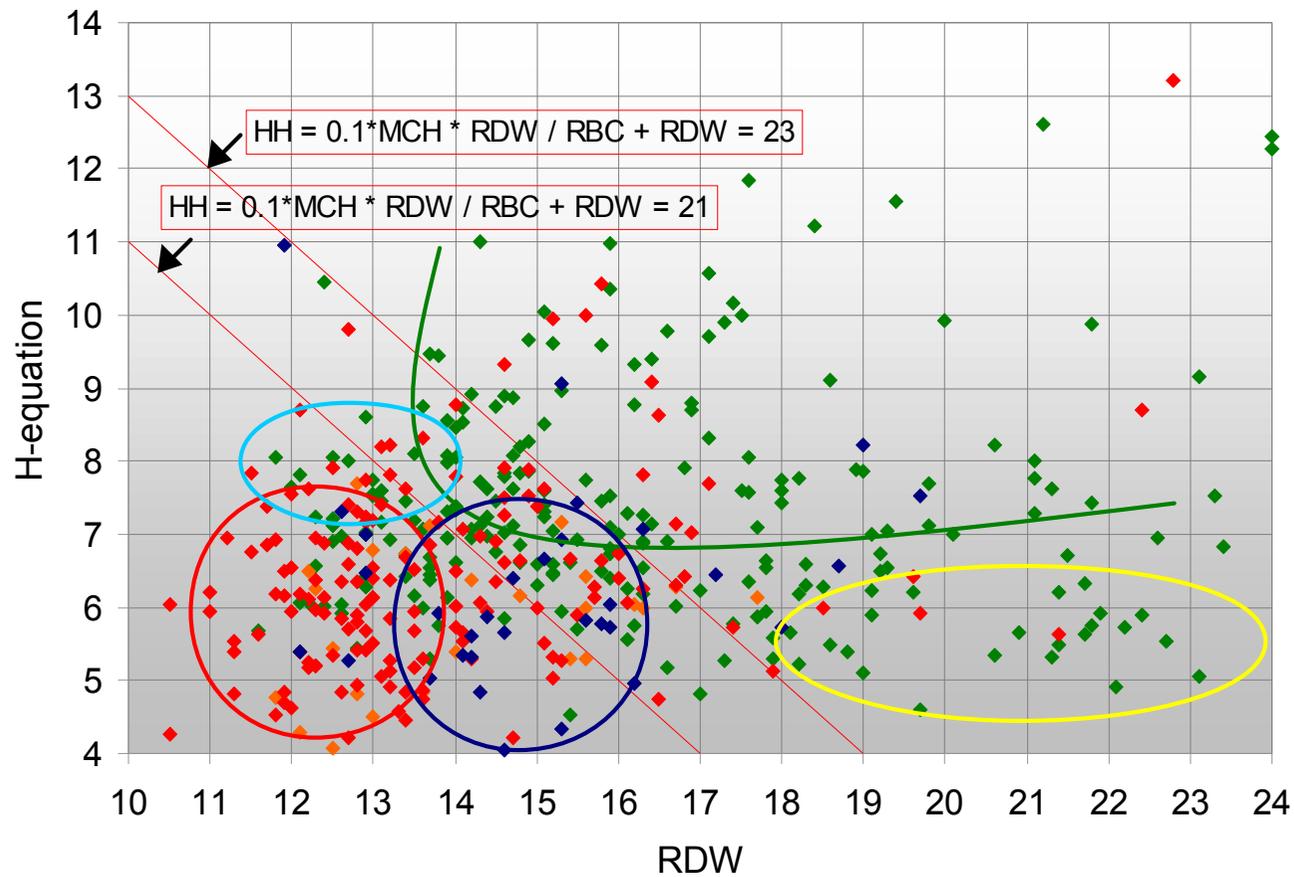
- ◆ Hohe Sensitivität → keine falsch negativen
- ◆ Hoher +PV → sinnvoller Einsatz der MB

■ Grenzwerte

- ◆ $HH < 21$ → Thalassämie
- ◆ $21 \leq HH < 23$ → graue Zone
- ◆ $23 \leq HH$ → Fe-Mangel



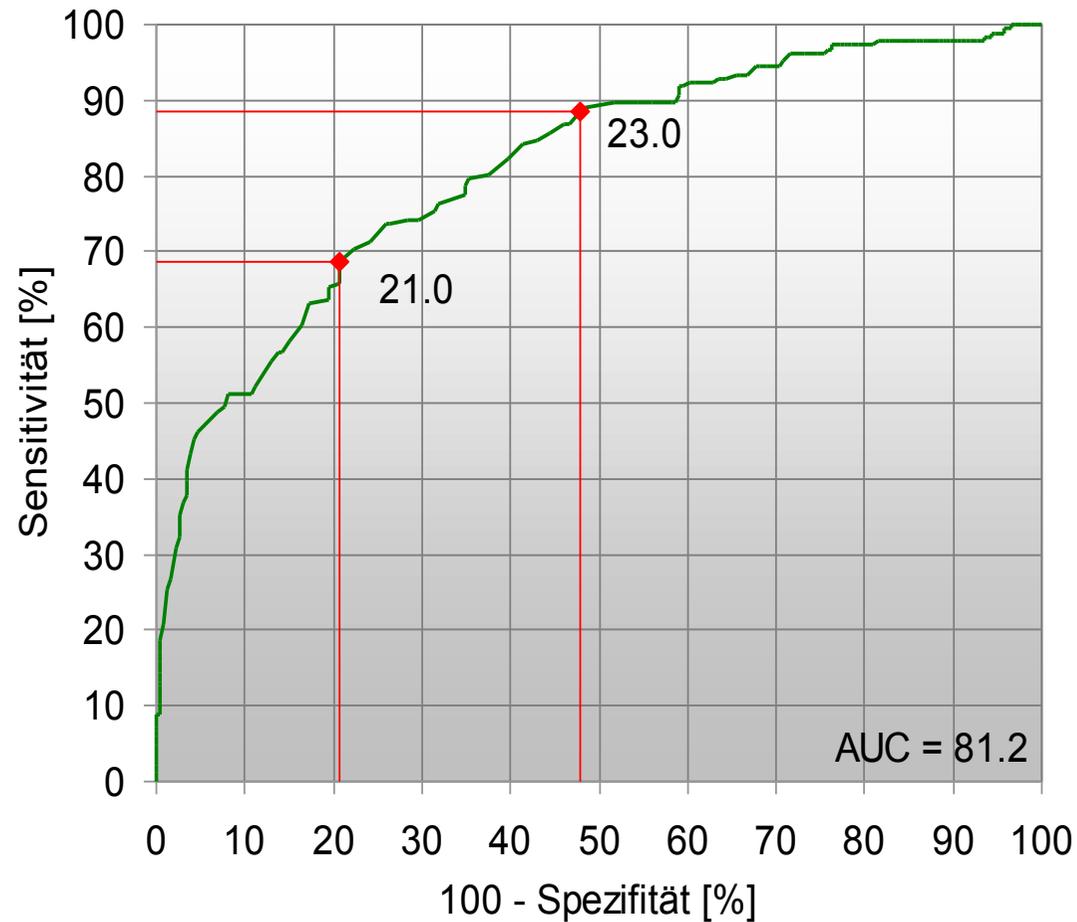
Huber-Herklotz-Formel



- ◆ α^+ -thalassemia
- ◆ α^0 -thalassemia
- ◆ β -thalassemia
- ◆ negativ by molecular biology
- α -thalassemia region
- β -thalassemia region
- IDA-region
- IDA-region by children
- ACD-region



Huber-Herklotz-Formel



HH < 21

Sensitivität 68.7

+PV 72.3

$21 \leq \text{HH} < 23$

Sensitivität 88.5

+PV 59.2



Eisenstoffwechselstörungen

Labordiagnostische Messgrößen

- Eisenreserven
 - Ferritin
- Funktioneller Eisenmangel
 - TfS → Transporteisen
 - sTfR → Eisenbedarf, „Eisennachfrage“
 - ZnPP → Eisenangebot (eisendefiziente Erythropoese)



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: Eisen

- Eisen
 - ausgeprägter circadianer Rhythmus (bis $10\mu\text{mol/l}$)
 - Referenzbereich bei Mann $11\text{-}28\mu\text{mol/l}$, bei Frau $7\text{-}26\mu\text{mol/l}$
 - starke Schwankungen von Tag zu Tag
 - abhängig von der Nahrungsaufnahme
 - Nur für die Berechnung der TfS sinnvoll
 - und für den Eisenresorptionstest
- Eisenresorptionstest
 - Nuchternblutentnahme
 - Gabe von 200mg eines 2wertiges Eisenpräparates
 - Zweite Blutentnahme nach etwa 3 Stunden
 - Bei ungestörter Eisenresorption 2-3-fache Zunahme des Ausgangswertes
 - Verstärkter Anstieg eventuell bei Eisenmangel und bei Hämochromatose



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: Ferritin

- Messgrösse für den Eisenspeicher
 - 1 μ g/l Serumferritin entspricht 10mg gespeicherten Eisen
 - Erfassung eines Speichereisenmangel (prälatenter Eisenmangel)
 - Referenzintervall 2-4g/l
 - Männer: 30-400 μ g/l
 - Frauen (<50 Jahren): 15-150 μ g/l
 - Eisenmangel bei Werte <10 μ g/l sicher, <20 μ g/l sehr wahrscheinlich
 - repräsentative Eisenüberladung bei Werte >400 μ g/l
- Disproportionale Erhöhung im Bezug auf die Eisenreserve bei
 - Infektionen und Entzündungen (akute-Phase-Protein!)
 - chronische entzündliche Zustände (ACD!)
 - Leberparenchymschaden
 - renale Anämie (Kreatinin-Clearance <40ml/min) und Dialysepatienten
 - Eisentherapie



Eisenstoffwechselstörungen

Ferritin: Referenzbereiche

Reference range in men and women over 50 years of age	30-400 ng/mL = 30-400 µg/L
Reference range in women under 50 years of age	15-150 ng/mL = 15-150 µg/L
Prelatent iron deficiency (storage iron deficiency)	< 20 ng/mL
Latent and manifest iron deficiency (iron deficiency anemia)	< 12 ng/mL
Representative iron overload	> 400 ng/mL



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: Transferrin und TfS

- Transferrin
 - Referenzintervall 2-4g/l
 - Erniedrigt bei
 - Infektionen, Entzündungen, Tumoren (anti akute-Phase-Protein)
 - Leberzirrhose (Synthesestörung)
 - Nephrotisches Syndrom (Verlust)
 - Normal oder leicht erniedrigt bei
 - Eisenüberladung
 - Ineffektive Erythropoese (megaloblastische Anämien, Thalassämien)
 - Hämolyse
 - Erhöht bei
 - Eisenmangel
 - Östrogeninduzierte Synthesesteigerung (Schwangerschaft, Medikation)
 - Leberparenchymschaden

- TEBK und LEBK
 - beide veraltet
 - TEBK entspricht dem Transferrin



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: Transferrin und TfS

- Transferrinsättigung

$$\text{TfS} = \frac{\text{Fe}}{\text{Transferrin}} \cdot 3.98$$

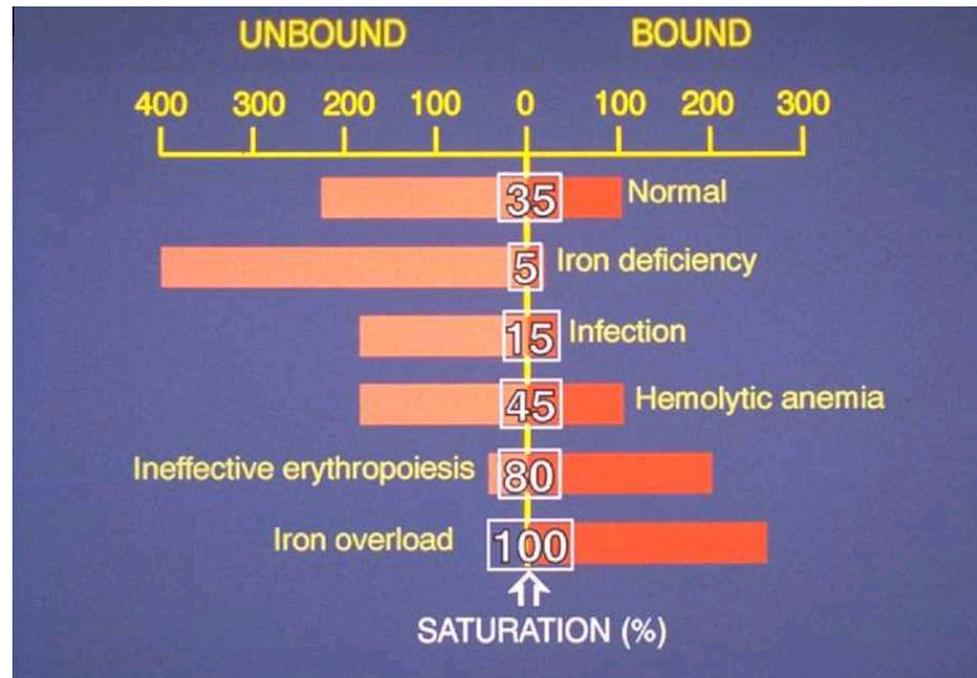
- Messgrösse für den Transporteisen
- Referenzintervall 15-45%
- Erniedrigt bei
 - Eisenmangel
 - Eisenverteilungsstörung
- erhöht bei Eisenüberladung (>50% representativ)



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: Transferrin und TfS

- Transferrinsättigung



- nach Nahrungsaufnahme noch Stunden höher als vorher
- fällt erst unter 15% wenn das Hb gegenüber dem Ausgangswert um 2g/l abgefallen ist



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: sTfR und ZnPP

- Beide sind Messgrössen für den sogenannten funktionellen Eisenmangel
- Beide verhalten sich proportional mit dem Ausmass der Störung
- sTfR
 - Referenzintervall 0.8-2.4mg/l
 - Die Zahl sTfR nimmt zu bei erhöhtem Eisenbedarf der Erythroblasten
 - „Eisennachfrage“ für die Erythropoese
 - Erhöht bei
 - Eisenmangel
 - Erhöhte Masse erythropoetischer Vorstufen (Hämolysen, megaloblastische Anämien, Thalassämien)
 - Erniedrigt oder normal bei erniedrigtem Eisenbedarf
 - Eisenverteilungsstörungen



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: sTfR und ZnPP

- ZnPP
 - Referenzintervall <math><40\mu\text{mol/mol Häm}</math>
 - Indikator für die Eisenversorgung der Zelle
 - Es nimmt zu bei einer eisendefiziente Erythropoese
 - „Eisenangebot“ für die Erythropoese
 - Erhöht bei
 - Eisenmangel
 - ACD
 - Normal bei Dyserythropoese und Hyperregeneratorische Erythropoese (solange die Eisenversorgung genügt)
 - normal bei α -Thalassämie und megaloblastäre Anämie
 - normal bis leicht erhöht bei β -Thalassämie



Eisenstoffwechselstörungen

Labormessgrösse: sTfR und ZnPP

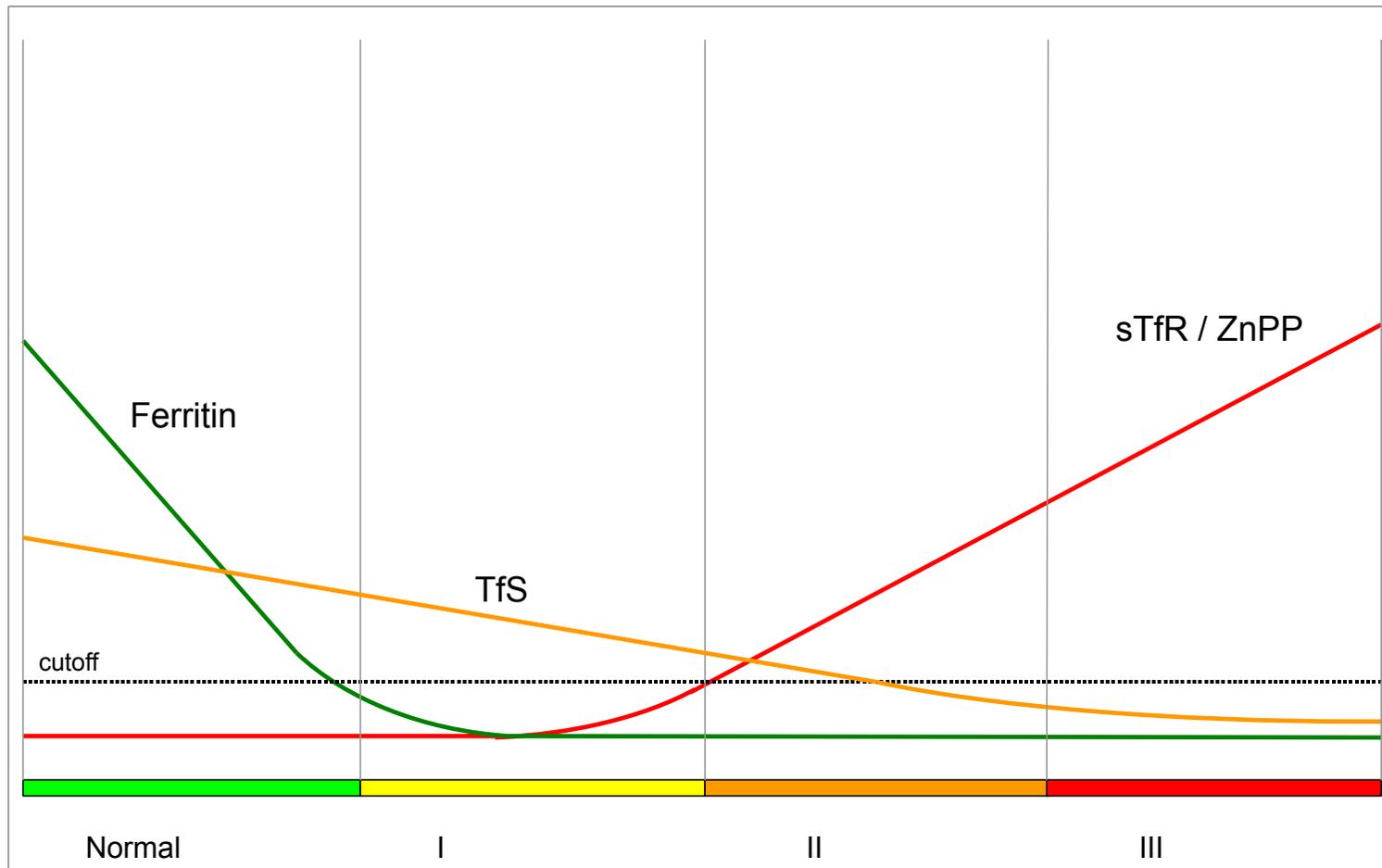
- Differentialdiagnose der Anämien anhand sTfR und ZnPP

ZnPP	sTfR	Diagnose
N	N	keine IDA, EP normal
↑	↑	IDA
↑	N	ACD
N	↑	keine IDA, EP vermehrt
N↓	↓	keine IDA, EP hypoplastisch



Eisenstoffwechselstörungen

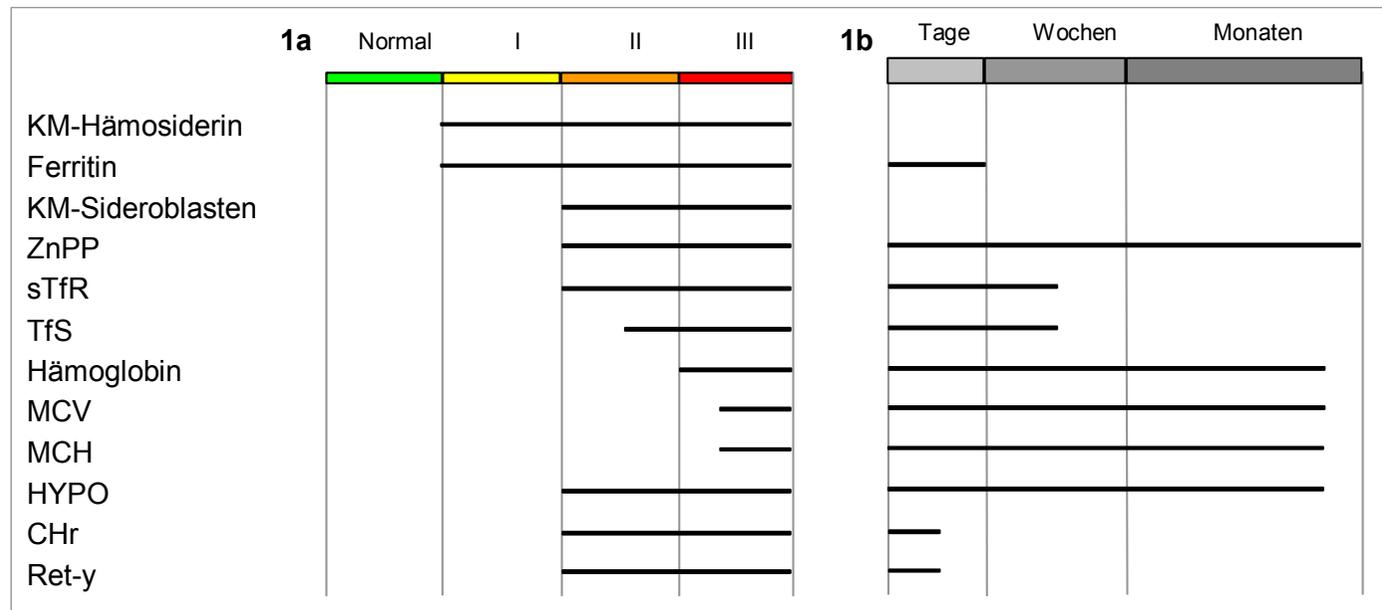
Differentialdiagnose





Eisenstoffwechselstörungen

Differentialdiagnose





Eisenstoffwechselstörungen

Differentialdiagnose

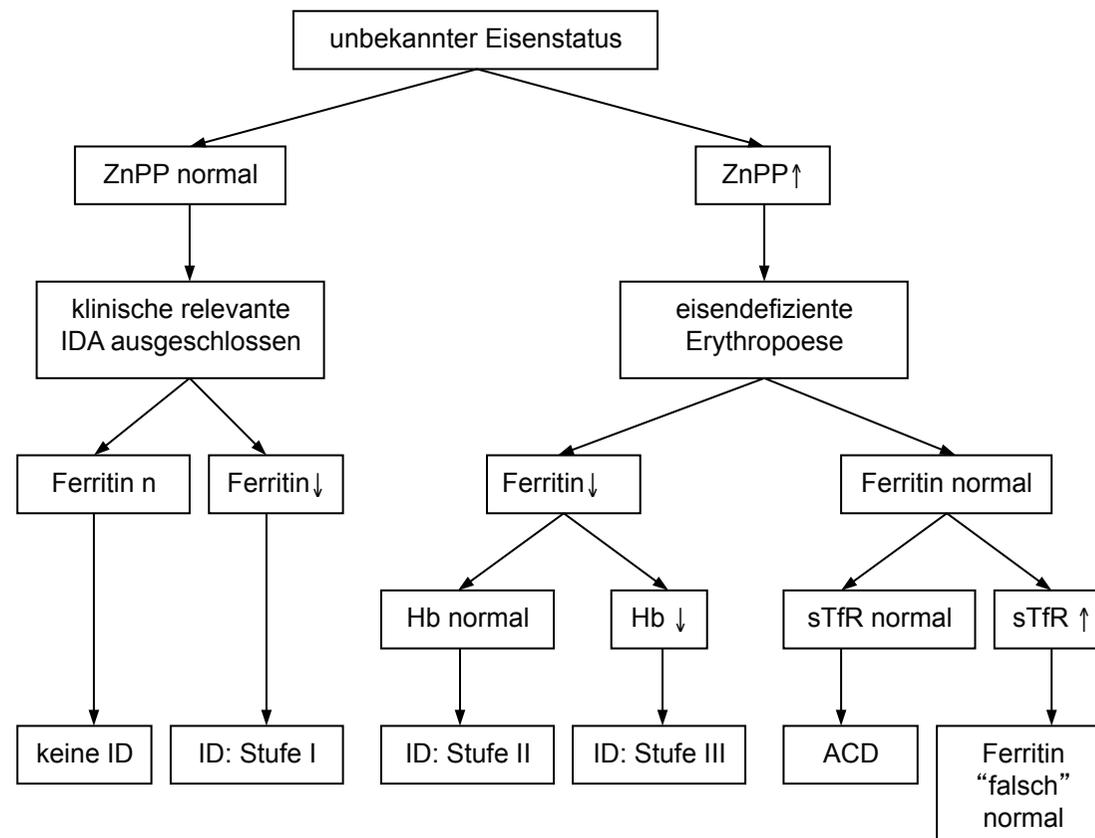
Veränderungen des Eisenstatus bei mikrozytären hypochromen Anämien

	Eisenmangel			Anemia bei chron. Erkrank.	Thalassaemia minor
	Stadium I	Stadium II	Stadium III		
KM-Hämosiderin	0	0	0	↑ - n	↑ - n
KM-Sideroblasten	n	↓	↓	↓	n
Eisen	n	n - ↓	↓	↓	n
Transferrin	n	↑	↑	n - ↓	n
TfS	n	↓	↓	n - ↓	n
Ferritin	↓	↓	↓	↑ - n	n - ↑
ZnPP	n	↑	↑↑	↑	n (-↑)
sTfR	n	↑	↑↑	↓	n (-↑)
Hämoglobin	n	n	↓	↓	↓ - n
MCV	n	n	↓	n - ↓	↓
MCH	n	n	↓	n - ↓	↓
RDW	n	n	↑	n	n
Hypo%	n	↓	↓	↓ - n	↓↓
Ret-Y	n	↓	↓	↓	↓↓
CHr	n	↓	↓	↓	↓↓



Eisenstoffwechselstörungen

Differentialdiagnose: Zukunft oder Gegenwart?



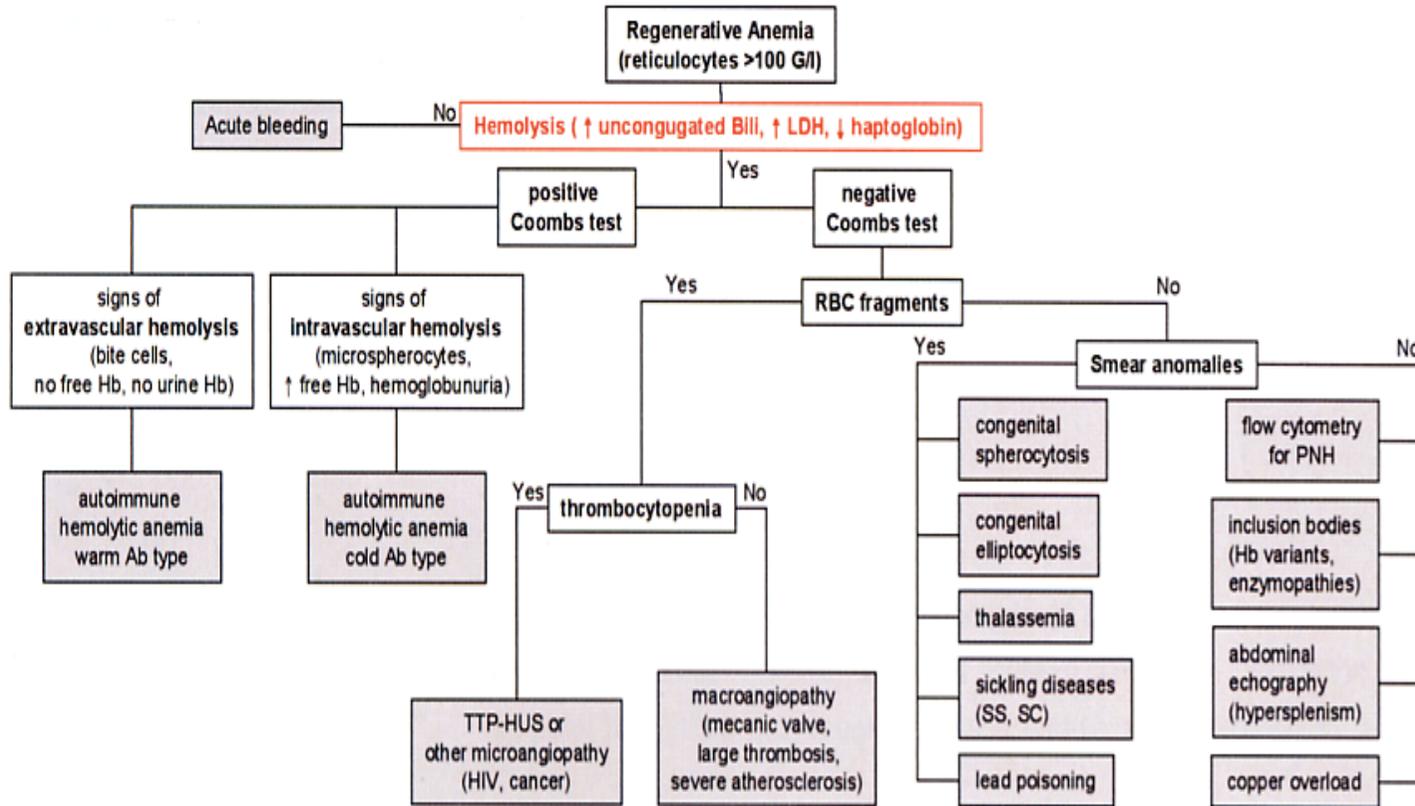


Figure 1. Investigation d'une anémie régénérative

(d'après réf. 1, avec autorisation).



Anämie: Erythrozytenabbau

Lebenszeit markierter Erythrozyten

- Versuch: eine Blutprobe wird mit ^{51}Cr inkubiert und wieder injiziert
 - Random labeling
 - 1% ^{51}Cr wird täglich von den Ec eluiert

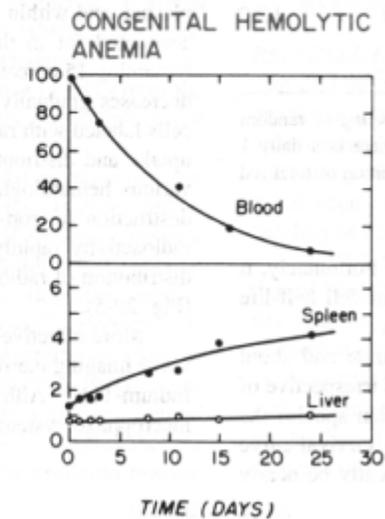
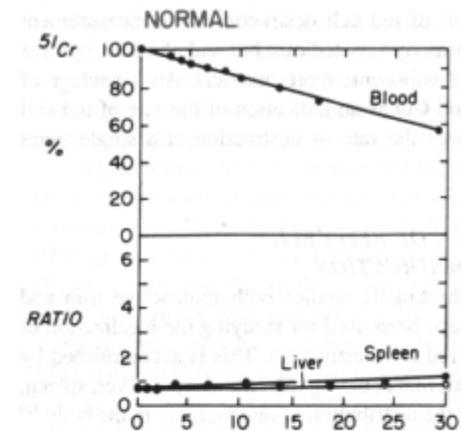
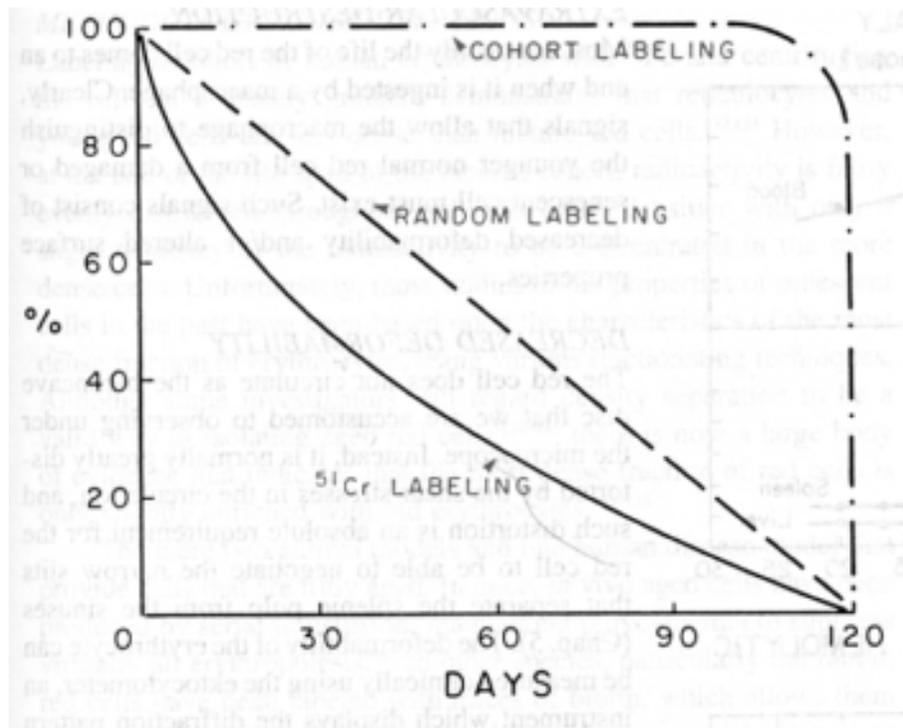




Tabelle 2 Labormedizinische Diagnostik bei hämolytischer Anämie

Basisdiagnostik

- Maschinelles Differentialblutbild inkl. Retikulozytenzählung und RPI-Bestimmung
- Blutausstrich
- LDH, indirektes und gesamtes Bilirubin, Haptoglobin, (Hämopexin, intraerythrozytäres Kreatin, freies Hämoglobin)
- Urinstix, Urinsediment inkl. Hämosiderinfärbung
- CRP/BSG, Transaminasen, Kreatinin, Elektrolyte, Phosphat
- Direkter Coombstest
- Serumelektrophorese, Immunfixation, Kälteagglutinine
- Rheumafaktoren, ANA
- Lymphknotenstatus, Abdomensonographie (Gallensteine, Milzgröße, Lymphome), Thoraxröntgen

Anamnese

- Mechanische Herzklappen, chemische / toxische Agentien, Transfusionen, Tropenaufenthalte, vorangehende Infekte, Familienanamnese, Medikamente, Eisen-oder Vitaminsubstitution

Weitergehende Diagnostik

- PNH Abklärung mit FACS bei Thrombosen v.a. auch mit atypischer Lokalisation
- Enzymstatus, v.a. G6PD- und PK-Mangel, bei möglicher Enzymopathie
- Serologie (EBV, Mykoplasmen, CMV, HIV, u.a.) bei positivem Coombs/Kälteagglutininen
- Spezialisierte immunhämatologische Abklärung bei positivem Coombs
- Von Willebrand cleaving Protease (ADAMTS 13) Bestimmung bei TTP/HUS
- Coeruloplasmin

Zur Differentialdiagnose bei Anämien ist kürzlich in der Therapeutischen Umschau ein umfassender Übersichtsartikel erschienen [7]. Die Tabelle wurde von diesem Artikel übernommen.



Tabelle 15 Ätiologie normozytärer Anämien mit adäquater Erythropoese

Blutungsanämie

Therapierte Anämie (während Therapie Eisenmangel, B₁₂- oder Folsäuremangel)

Hämolytische Anämie

Hereditäre hämolytische Anämien

Membrandefekte

Sphärozytose, Elliptozytose, Stomatozytose, akanthozytose, LCAT-Mangel

Defekte Hämoglobinstruktur- und Synthese

Sichelzellanämie, instabile Hämoglobine, Thalassämie und HbH-Krankheit

Enzymdefekte

Glykolyse (Pyruvatkinase, Hexokinase, Aldolase, Phosphofruktokinase, Glucosephosphatisomerase, Triosephosphatisomerase u.a.)
Pentosephosphatweg (Glucose-6-P-Dehydrogenase)
Glutathionmetabolismus (Glutathionreduktase u.a.)
Störungen im Nucleinsäuremetabolismus (Pyrimidin-5'-Nucleotidase, AT-Phosphatase, Adenylatkinase, Überschuss an Adenosindeaminase)

Erworbene hämolytische Anämien

Transfusionsinkompatibilität

Morbus haemolyticus neonatorum

Autoimmunhämolytische Anämie

Postinfektiös (EBV, Mykoplasmen)
Maligne Erkrankungen (CLL, NHL, M. Hodgkin)
Lupus erythematoses, rheumatoide Arthritis
Medikamente: Methyldopa, Penicillin, Isoniazid
Paroxysmale Kältehäoglobinurie (Masern, Lues)
Chronisch-aktive Hepatitis, Colitis ulcerosa

Mechanische und mikroangiopathische hämolytische Anämie

Herzklappen, Endokarditis, Gefäßprothesen (inkl. TIPPS)
Hämangiome, Schwere Vitien
Marschhäoglobinurie
Hämolytisch-urämisches Syndrom
Thrombotisch-thrombozytopenie Purpura
HELLP, Eklampsie
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Hypophosphatämie

Toxisch

Bakterien: Clostridien, Bartonellen, Cholera, Typhus
Protozoen: Malaria, Toxoplasmose, Babsiose, Trypanosomen
Oxidantien (Dapson, Nitrite, Anilin Farben)
Medikamente
M. Wilson (Kupfer)
Schlangen- und Insektengifte



Ec Enzymdefekte

Tabelle 3 Eine Auswahl von erythrozytären Enzymen, bei denen Defekte beschrieben wurden, die sich in einer Hämolyse äußern können. Die mit einem * versehenen Referenzbereiche stammen vom Zentrum für Labormedizin des Kantonsspitals Aarau. Alle anderen Referenzbereiche wurden übernommen von Ernest Beutler [11]

Enzym	Abkürzung	Häufigkeit	Gen-lokalisierung	Vererbung	OMIM	Hämolyse	Referenzbereich (IU/g Hb)
Pyruvatkinase	PKLR	> 400	1q21	AR	266200	chronisch	10-21*
Glucosephosphatisomerase	GPI	10-100	19q13.1	AR	172400	chronisch	60.8 ± 22.0
Phosphofructosekinase	PFKL	10-100	21q22.3	AR	171860	kompensiert	11.01 ± 2.66
	PFKM		12q13.3		232800		
Triosephosphatisomerase	TPI	10-100	12p13	AR	190450	chronisch	2111 ± 794
Phosphoglyceratkinase	PGK1	10-100	Xq13	XR	311800	chronisch	215-362*
Hexokinase	HK1	10-100	10q22	AR	142600	chronisch	0.7-2.0*
Aldolase	ALDOA	< 10	16q22-24	AR	103850	chronisch	1.78 ± 0.76
Glucose-6-phosphat-dehydrogenase	G6PD	>10000000	Xq28	XR	305900	akut	Männer 9-16*
						chronisch	Frauen 12-16*
Glutathione Synthetase	GSS	10-100	20q11.2	AR	601002	chronisch	0.34 ± 0.12
gamma-Glutamylcysteine Synthetase	GCLC	< 10	6p12	AR	230450	chronisch	1.05 ± 0.38



Geschichte

- 1940-1950: Anerkennung, dass erbliche Enzym-Mängel existierten
- 1956: Entdeckung des G-6PD Mangels und Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase
- 1961: Entdeckung des Pyruvate Kinase Mangels
- 1960-1970: Innerhalb jedes gegebenen Mangels existierte sehr viel Heterogenität
- 1980-1990: molekulare Biologie



TABLE 9-1. GLYCOLYTIC ENZYMES AND ENZYMES OF RELATED PATHWAYS IN THE ERYTHROCYTE

ENZYME (ABBREVIATION)	INHERITANCE*	EFFECT OF DEFICIENCY	MOLECULAR BIOLOGY	SELECTED REFERENCES†
Hexokinase (HK)	A	NSHA‡	Unique reticulocyte enzyme; number of loci controversial; not cloned	11-15
Glucosephosphate isomerase (GPI)	A	NSHA	Cloned and partly sequenced	16-19
Phosphofructokinase (PFK)	A	Compensated hemolysis, ± erythrocytosis and myopathy identified	Both subunits M and L have been cloned and sequenced; An M subunit mutation has been discovered	20-22 23-25
Fructose-6-phosphate 2-kinase (PF 2-K)		Deficiency unknown	Rat muscle enzyme cloned	26-28
Aldolase	A	NSHA; ?mental retardation and glycogen storage disease	Cloned; mutation identified in one case	29-31
Triosephosphate isomerase (TPI)	A	NSHA and severe neuromuscular disease	Cloned; mutations identified in several cases	32-34 35, 36
Diphosphoglycerate mutase/diphosphoglycerate phosphatase (DPGM/DPGP)	A	Erythrocytosis	Cloned; mutations detected	37-39, 39a
Phosphoglycerate kinase (PGK)	X	NSHA; mental retardation sequencing	Cloned; several mutations detected by DNA and protein analysis	40-43 43a
Monophosphoglycerate mutase (MPGM)	A	Deficiency unknown	—	
Enolase	A	?NSHA	—	
Pyruvate kinase (PK)	A	NSHA	Cloned; some mutations detected	44, 45, 45a
Lactate dehydrogenase (LDH)	A	None	—	
NADH-diaphorase (ND)	A	Methemoglobinemia with or without mental retardation	Some mutations identified	46, 47, 47a

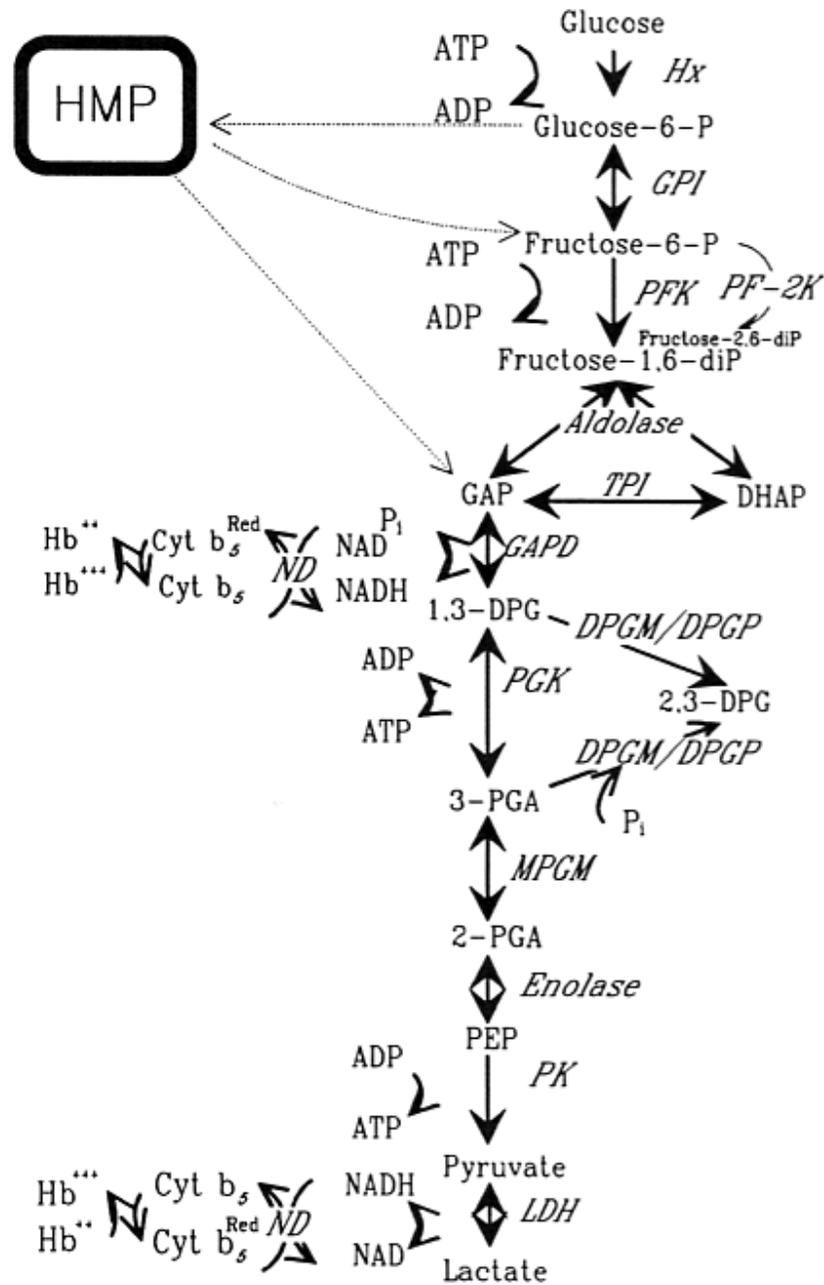
*A = Autosomal; X = X-linked.

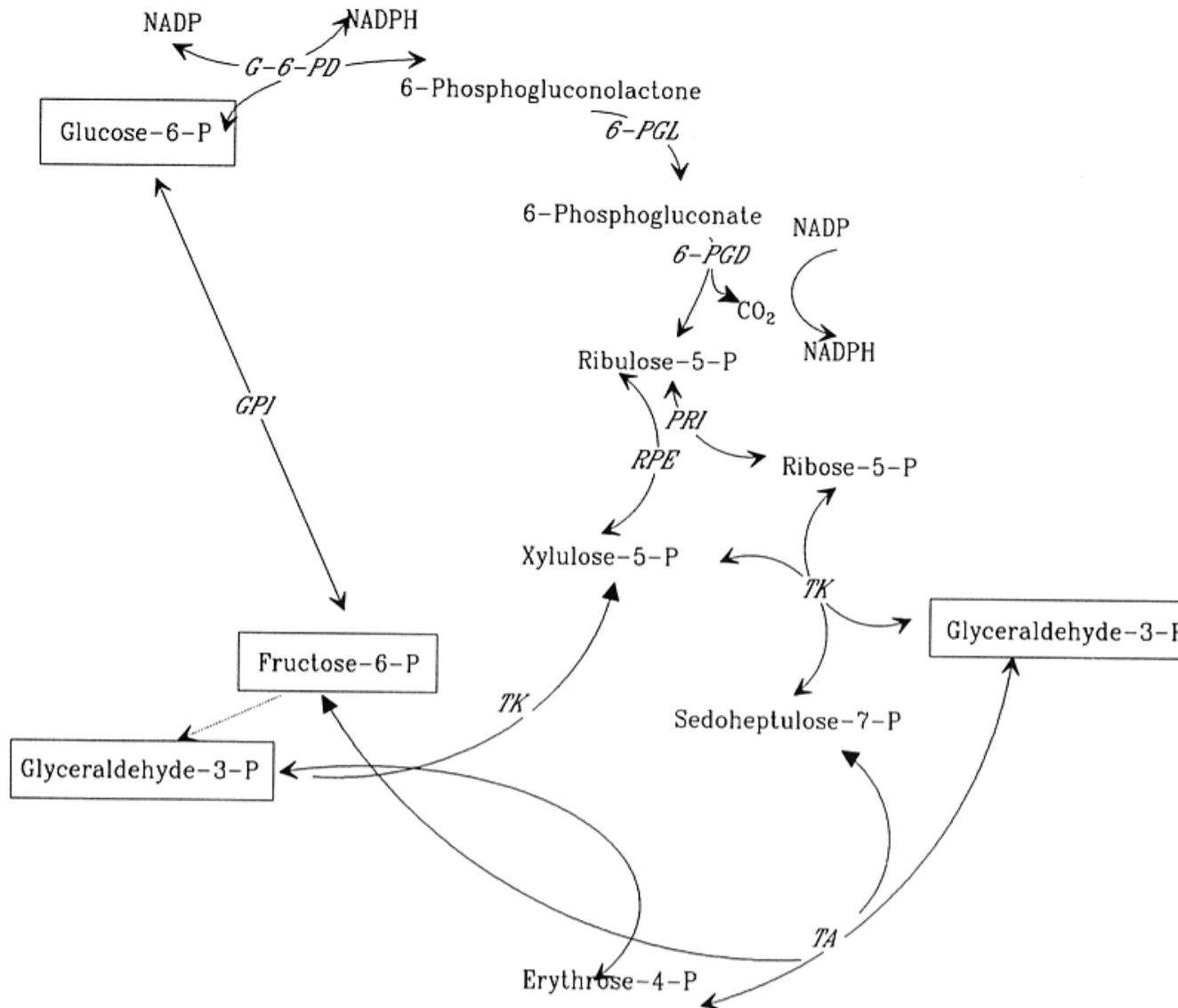
†Selected to emphasize recent advances in molecular biology.

‡Hereditary non-spherocytic hemolytic anemia.



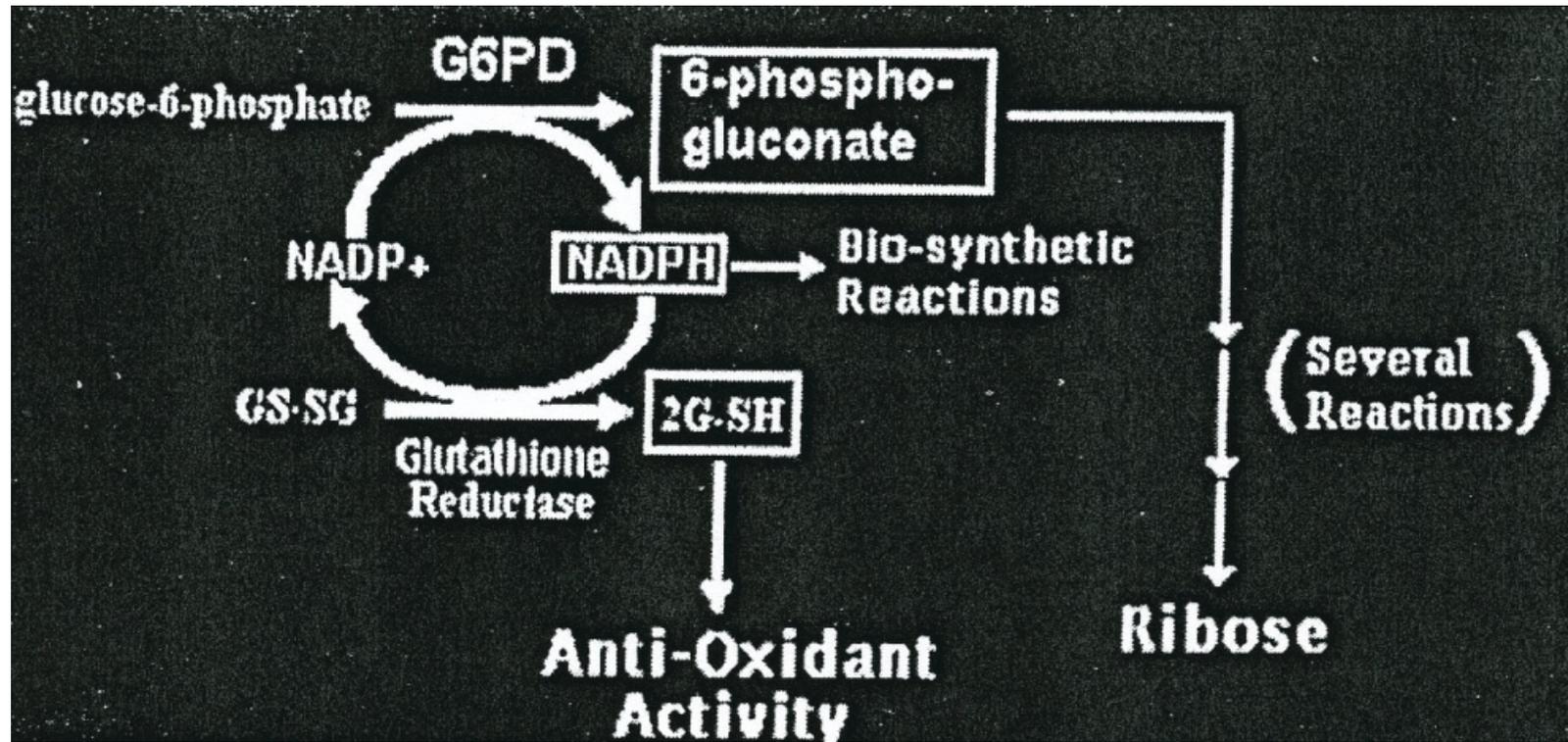
- Die 4 häufigsten Enzymdefekte Mängel in den Erythrocyten sind:
 - G-6PD
 - PK
 - Glucosephosphate isomerase
 - Pyrimidine 5'-nucleotidase







G6PD/NAD⁺/NADPH





Klinik

- Schwere bis leichte Hämolysen bei Homozygoten
- Oxidativer Stress (Krankheit, Medikamente) lösen eine Krise aus
- Heterozygote meist gesund

- Eine Ausnahme ist die hämolytische Anämie von erhöhter **Adenosine Deaminase Aktivität** verursacht. Die grundlegende Anomalie scheint, sich aus der Überproduktion eines strukturellen normalen Enzyms zu ergeben (1996).



G-6PD Mangel

- Akute oder chronische nicht spherozytäre hämolytische Anämie
 - ✦ hämolytische Krisen unter infektiösen und febrilen Krankheiten, Medikamente (Malaria.), Favabohnen.
- Vererbung: X-Chromosom im Bereich des Lokus q28
- 4 grosse Gruppen:
 - 1) Typ Mediterran (fast fehlende Aktivität)
 - 2) Typ A + (mässige Aktivitätsverminderung)
 - 3) Typ A – (5-15 % Aktivitätsrest)
 - 4) asiatische Variante
- Viele verschiedene Mutationen, etc.



TABLE 9-3. MUTATIONS OF GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G6PD)

VARIANT	NUCLEOTIDE SUBSTITUTION	WHO CLASS*	AMINO ACID SUBSTITUTION	REFERENCES
Gaohe ^a	95 A→G	2	32 His→Arg	242
Sunderland	103-105 deletion	1	Ile deletion	243
Metaponto	172 G→A	3	58 Asp→Asn	244
A - ^b	[202 G→A]	3	[68 Val→Met]	235
	[376 A→G]		[126 Asn→Asp]	
Ube	241 C→T	3	81 Arg→Cys	244a
Konan				
A(+)	376 A→G	4	126 Asn→Asp	245
Ilesha	466 G→A	3	156 Glu→Lys	244
Mahidol	487 G→A	3	163 Gly→Ser	246
Santamaria	[542 A→T]	2	[181 Asp→Val]	247
	[376 A→G]		[126 Asn→Asp]	
Mediterranean ^c	563 C→T	2	188 Ser→Phe	244
Santiago	593 G→C	1	198 Arg→Pro	248
Minnesota ^d	637 G→T	1	213 Val→Leu	240
Harilaou	648 T→G	1	216 Phe→Leu	241, 247
Mexico City	689 G→A		227 Arg→Gly	248
A -	[680 G→T]	3	[227 Arg→Leu]	235
	[376 A→G]		[126 Asn→Asp]	
Wayne	769 G→C	1	257 Arg→Gly	249
"Chinese-3"	835 A→T	2	279 Thr→Ser	250
Seattle ^e	844 G→C	2	282 Asp→His	251
Montalbano	854 G→A	3	285 Arg→His	252
Viangchan ^f	871 G→A	2	291 Val→Met	249
A - ^g	968 T→C	3	323 Leu→Pro	235
	376 A→G		126 Asn→Asp	
Chatham	1003 G→A	3	335 Ala→Thr	244
Greece	1057 C→T	2	353 Pro→Ser	248
Loma Linda	1089 C→A	1	363 Asn→Lys	240
Tomah	1153 T→C	1	385 Cys→Arg	244
Iowa ^h	1156 A→G	1	386 Lys→Glu	218
Guadalajara	1159 C→T		387 Arg→Cys	248
Beverly Hills ⁱ	1160 G→A	1	387 Arg→His	218
Nashville ⁱ	1178 G→A	1	393 Arg→His	240
Alhambra	1180 G→C	1	394 Val→Leu	248
Puerto Limon	1192 G→A	1	398 Glu→Lys	247
Riverside	1228 G→T	1	410 Gly→Cys	218
"Japan"	1229 G→A	1	410 Gly→Asp	248
Tokyo	1246 G→A	1	416 Glu→Lys	249a
Pawnee	1316 G→C		439 Arg→Pro	248
Santiago de Cuba	1339 G→A	1	447 Gly→Arg	244
"Chinese-2"	1360 C→T	2	454 Arg→Cys	250
Andalus	1361 G→A	1	454 Arg→His	253
Taiwan-Hakka ^k	1376 G→T	2	459 Arg→Leu	254
Kaiping ^l	1388 G→A	2	463 Arg→His	254

*Class 1 = Non-spherocytic hemolytic anemia; Class 2 = severe deficiency; Class 3 = moderate deficiency; Class 4 = not deficient.

^aOther variants with the same mutation(s): (a) A -²⁴², Gaozhou²⁴²; (b) Distrito Federal,²⁵⁵ Matera,²⁴⁴ Castilla,²⁵⁵ Alabama (E. Beutler, unpublished data), Betica,²⁵⁶ Tepic,²⁵⁵ Ferrara²⁵⁷; (c) Dallas,²⁵⁸ Birmingham,²⁵⁸ Sassari,²⁵¹ Cagliari,²⁵¹ Panama (E. Beutler, unpublished data); (d) Marion,²⁴⁰ Gastonia²⁴⁰; (e) Modena,²⁵⁷ Lodi²⁵⁹; (f) Jammu²⁴⁹; (g) Betica,²⁵⁵ Selma²⁵⁵; (h) Walter Reed,²¹⁸ Iowa City,²¹⁸ Springfield²¹⁸; (i) Genova (A. Argusti et al., personal communication), Worcester (E. Beutler, unpublished data); (j) Anaheim,²⁴⁰ Calgary²⁴⁰; (k) Gifu-like,²⁵⁴ Agrigento-like,²⁵⁴ Canton²⁴⁰; (l) Anant,²⁵⁴ Dhon,²⁵⁴ Petrich-like,²⁵⁴ Sapporo-like.²⁵⁴



Tabelle 1 Einige Substanzen, die bei G6PD-Mangel eine Hämolyse induzieren können, und einige bei einem G6PD-Mangel erlaubte Präparate

Gewerblich genutzte oder in der Umwelt vorkommende Substanzen

Anorganische Stickstoffverbindungen

- Nitrit Pökelsalz; entsteht hauptsächlich aus Nitrat durch bakterielle Reduktion im Darm
- Nitrat Nitrathaltige Brunnenwasser und Nitratgedüngte Blattgemüse; erst toxisch nach bakterieller Umwandlung im Darm zu Nitrit.
- NO
- NO₂
- Natrium-Nitroprussid

Sonstige anorganische Salze

- Kupfer (I) und (II)-Salze erhöht bei der Wilsonschen-Erkrankung. Hämolysen wurden auf kupferhaltige Rohrleitungen zurückgeführt bei Blei ist vor allem die Hämibiosynthese auf mehreren Stufen gestört Chlorat auch als Totalherbizid verwendet
- Bleisalze
- Chlorat, Perchlorat!
- Chromat

Sonstige anorganische Verbindungen

- Wasserstoffperoxid
- Hydroxylamin
- Arsinwasserstoff Arsinwasserstoff entsteht in einigen industriellen Prozessen; erzeugt massive intravasale Hämolyse

Organische Derivate der salpetrigen Säure und der Salpetersäure

- Glyceryltrinitrat, Glycoldinitrat Sprengstoffindustrie
- Amylnitrit, Isoamylnitrit und Butylnitrit außerordentlich flüchtige Substanzen; als Aphrodisiaka in der männlichen Homosexuellenszene verwendet

Nitrophenole, Nitrosoarene

- p-Nitroanilin!* falsches Bittermandelöl, Mirbanöl
- Nitrobenzol!* Sprengstoffe
- Trinitrotoluol, Tetranitromethylanilin!* gewerblich als Lösemittel verwendet
- «Nitrolacke», «Nitroverdüner»!* Nitrobenzolderivate und Nitrosoarene werden vor allem durch Darmbakterien zu den entsprechenden N-Hydroxyarylaminen reduziert
- Nitrosoarene!*

Aminophenole (Anilin-Derivate) und Metabolite (Phenylhydroxylamine, Nitrosobenzolderivate)

- Anilin!* Farb- und Gummiindustrie
- p-Chloranilin, 3,4-Dichloranilin!* Abbauprodukte von Herbiziden
- 4-Methylaminophenol! in Entwicklern
- Phenylendiamine! Haarfärbemittel
- N,N-Dimethyl-p-phenylendiamin!
- Benzidin!*
- p-Aminobiphenyl!*
- Xylidin!*
- Anisidin!*
- Methylviolett!* Tintenstift
- Arylhydroxylamine! gehören zu den potentesten Ferrihämoglobinbildnern
- 4-Aminoazobenzol!*

Mehrkernige Arylamine und sonstige mehrkernige Arene

- Naphthylamine!*
- Aminofluorene!*

Lebensmittel

- Vicia faba-Bohnen! Lebensmittel! dicke Bohne, Saubohne (im Mittelmeerraum und in Afrika vorkommend)
- Divicin, Uramil, Isouramil! Die den Aminophenolen strukturähnlichen Pyrimidinverbindungen sind Inhaltstoffe der Vicia faba-Bohnen. Uramil und Isouramil entstehen aus Divicin



PK-Mangel

- Häufiger in Mittel- und Nordeuropa sowie in Nordamerika.
- Deutschland : 10% der angeborenen hämolytischen Anämien sind von PK-Mangel verursacht.
- Vererbung: autosomal rezessiv .
- Enzym der Glycolyse



Klinik PK-Mangel

- Nicht spherozytäre hämolytische Anämien (akut oder chronisch)
- Von asymptomatischen Zustand zu einer schweren hämolytischen Krise mit alle mögliche Zwischenzustände.
- In den schweresten Formen (v.a. unter Neugeborenen und Kindheit):
 - ◆ lebensbedrohlich (Hydrops Foetalis)
 - ◆ Transfusionsabhängigkeit



Klinik PK-Mangel

- Ikterus, icterische Scleren, Kernicterus, Wachstumsverzögerung, Dysmorphie, Austauschtransfusion, chronische Beingeschwüre
- Cholecystolithiasis/Cholecystitis/Gallenstein
- **Familiengeschichte**
- Bei Patienten mit PK Mangel ist die PK R betroffen. Gleichzeitig ist die PK L oft auch verändert (Leber), während der übrigen Körperzellen besitzen unauffällige PK-Isoenzyme



Aktuelle Diagnostikmethoden

1. Qualitativer Test: Screening TEST durch Fluoreszenzmethode:

Tropfentest für Aktivitätsbeurteilung der PK:

Bei Normalaktivität:



2. Quantitativer Test : Diagnosetest

Messung der Aktivität der PK durch Photometrie (Absorbensdifferenz) :



Normbereich: 10-21 IE

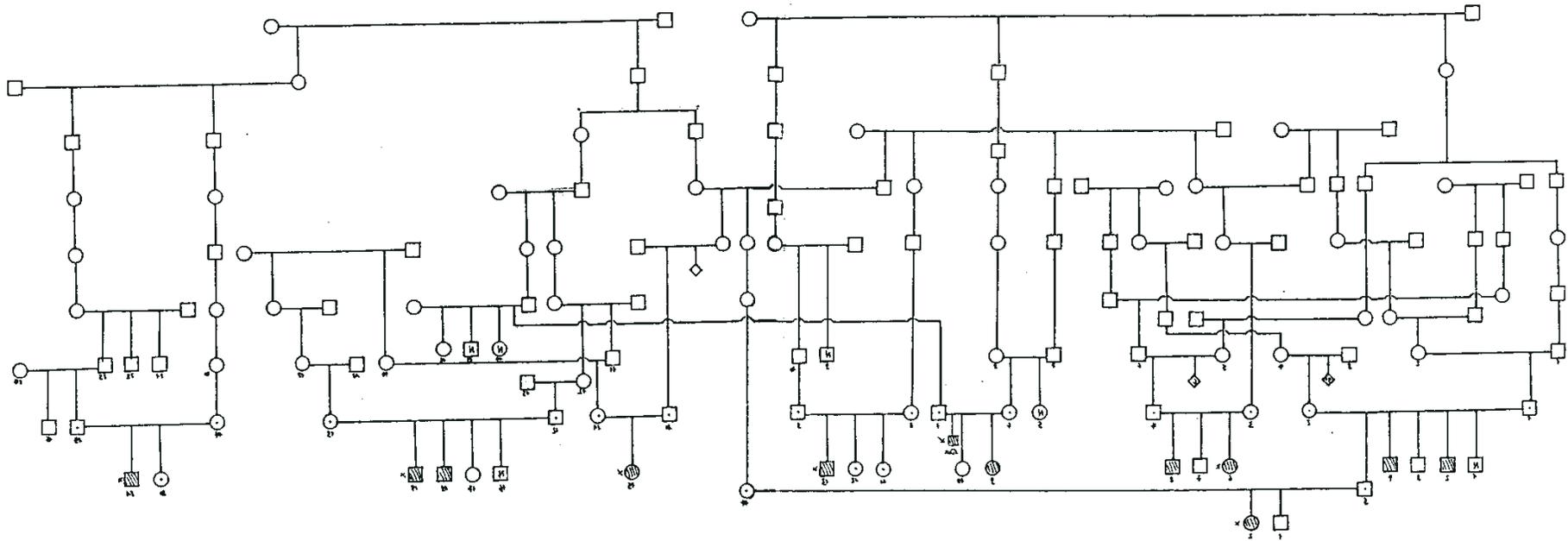


Pyruvate Kinase Aarau

- Mehrere Familien von Wallis (Nendaz)
- 19 Patienten
- Fragebogen (klinische Daten)
- Genetik (Mutation und Polymorphismen)
- Enzymaktivität bestimmt
- ... Proteinelektrophoreseeigenschaften ...
- Proteinstruktur (1.,2.,3.,4.)

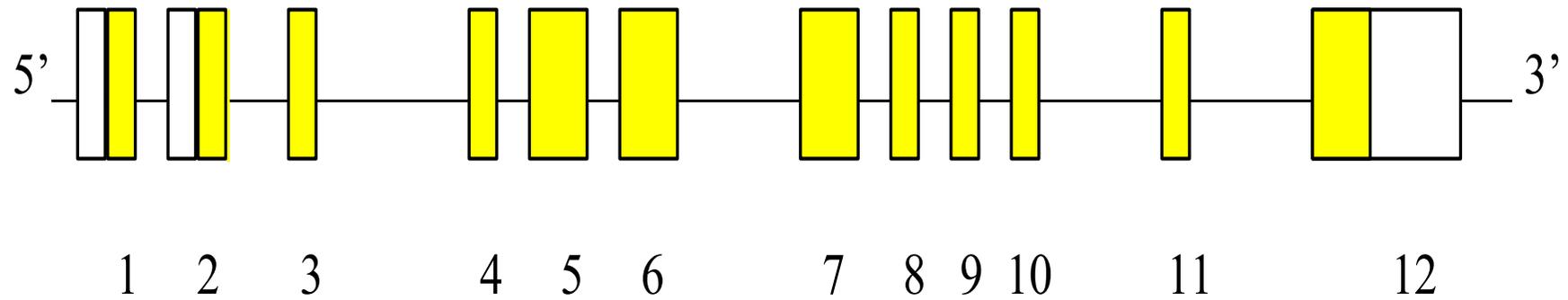


Stammbaum



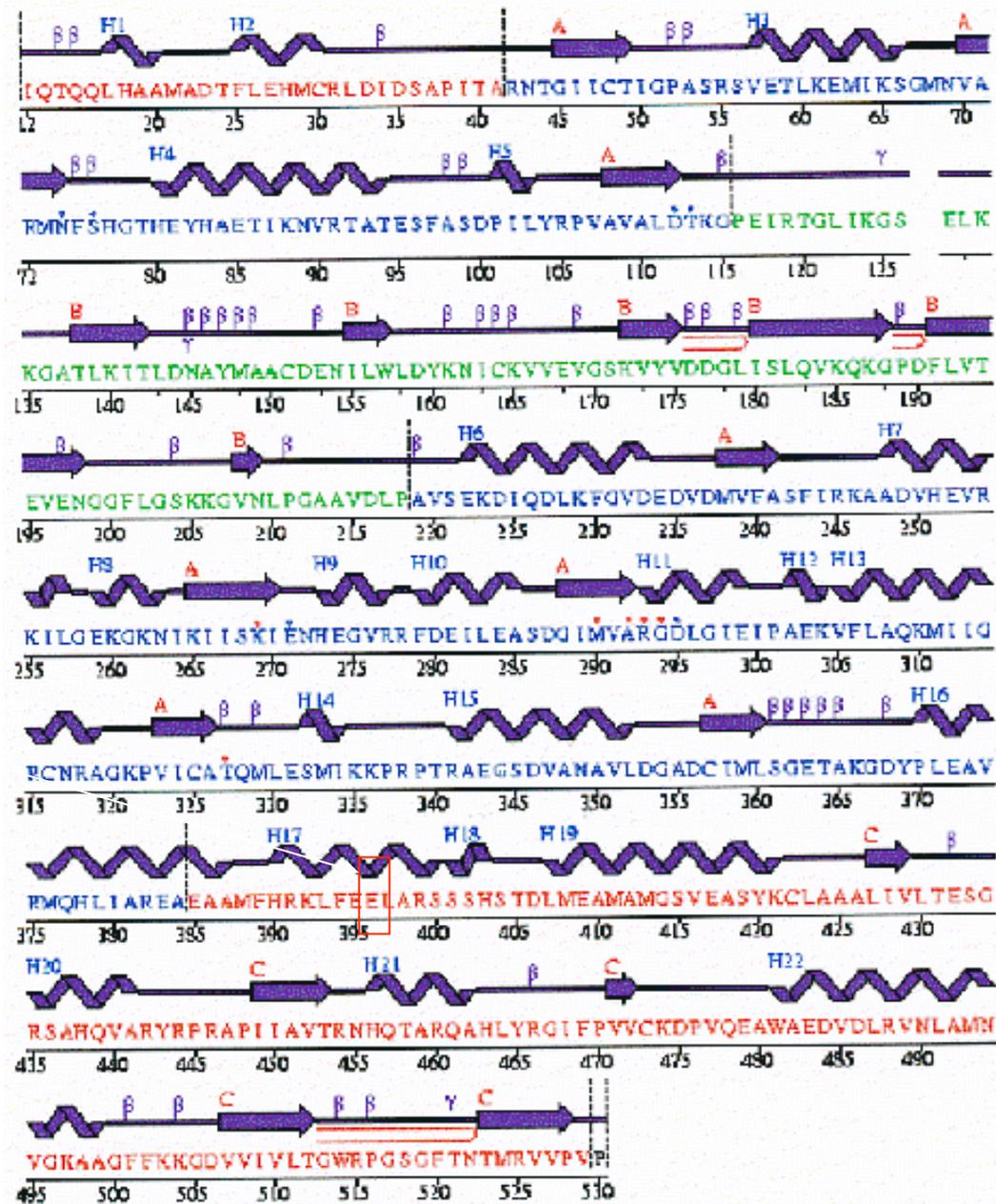


„Exon-Intron“ Sequenz



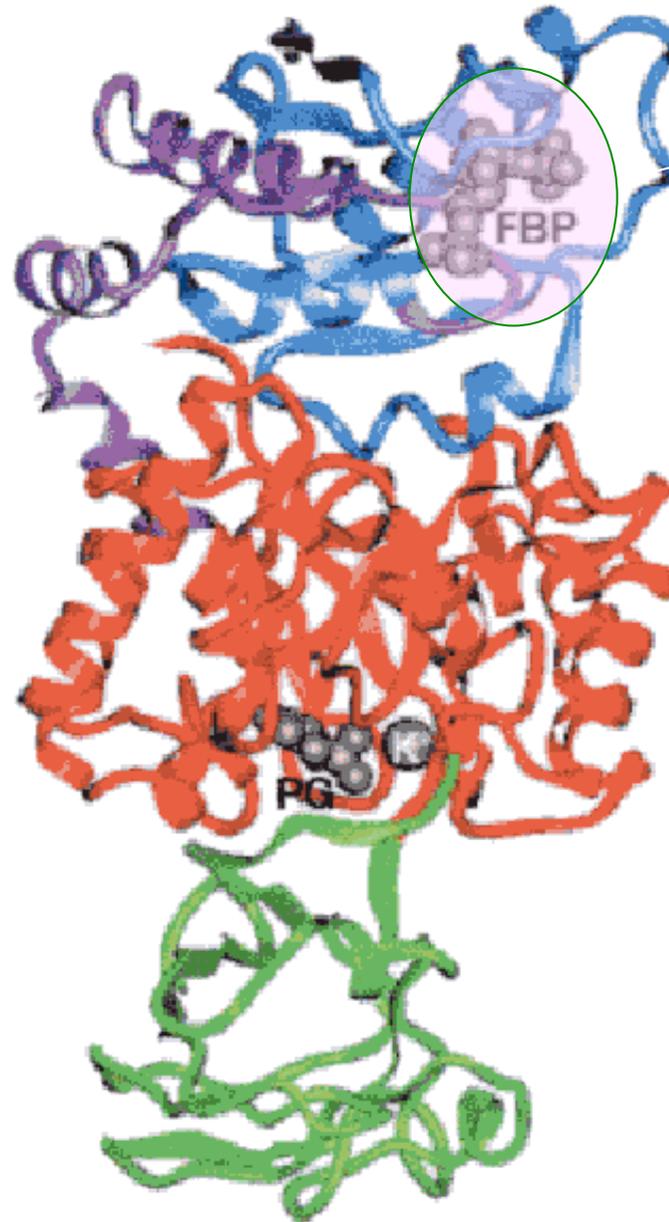


Sekundärstruktur 1





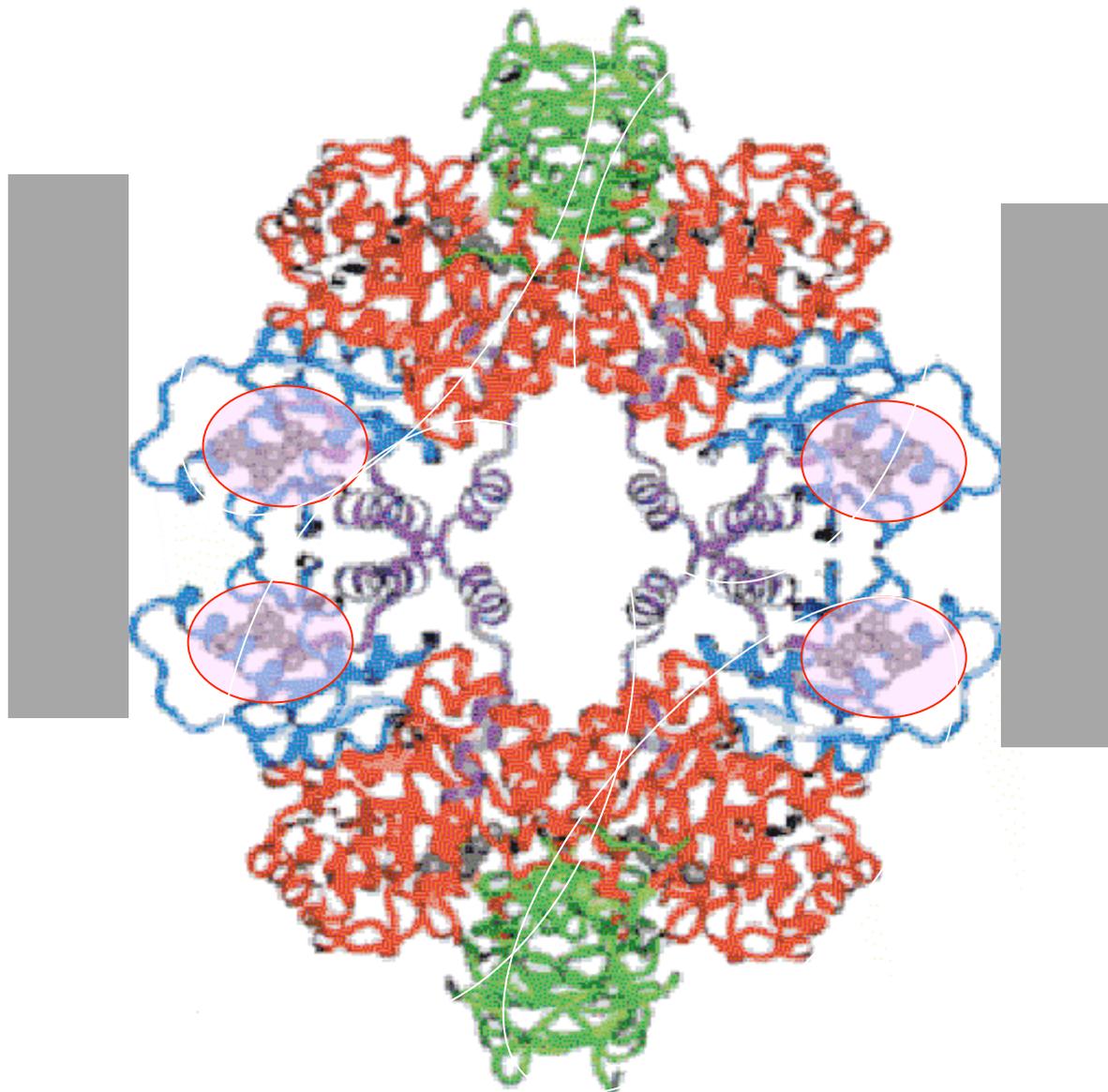
PK Tertiärstruktur 2



Allosterische
Binding-Site



PK Quarternärstruktur 1



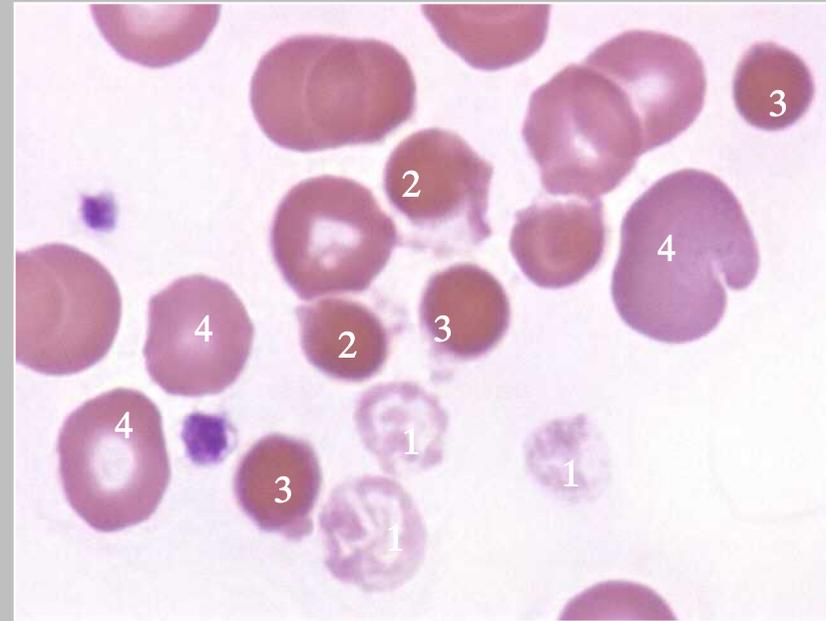
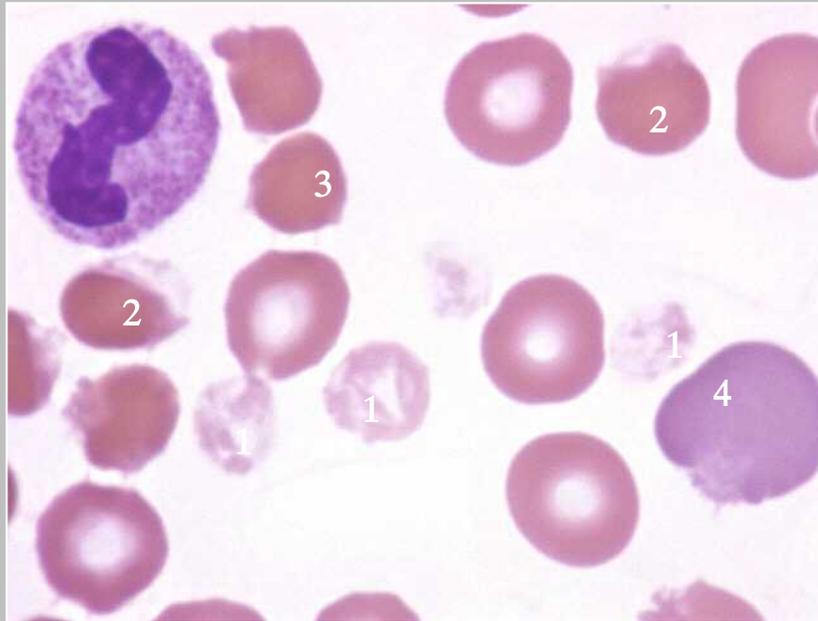


Zusammenfassung

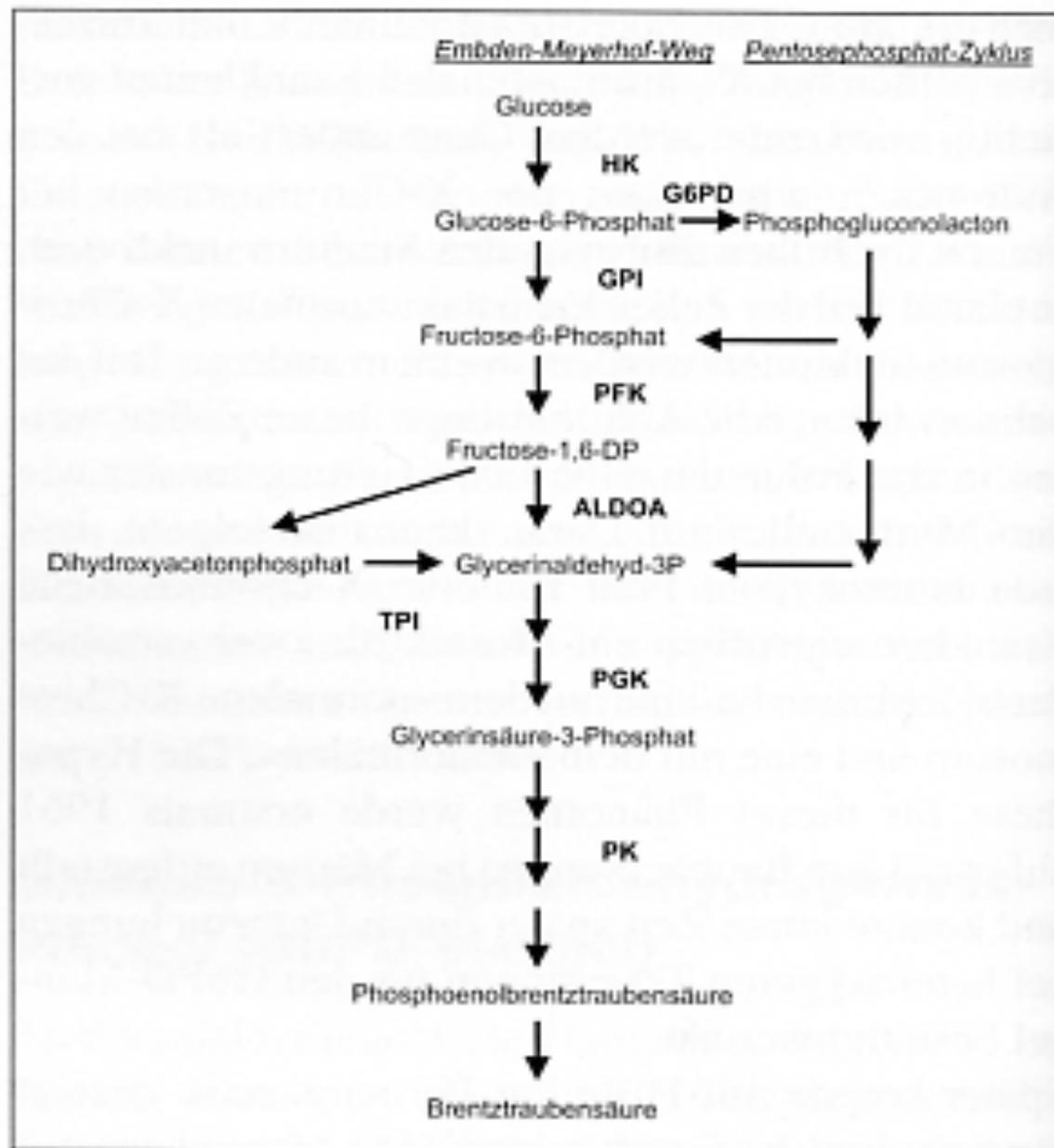
- Erythrozyten haben mehrere Funktionen als nur O₂-Transport
- Dazu brauchen sie
 - ◆ Intakten Stoffwechsel
 - ◆ Intakte Zellmembrane
 - ◆ Intakte Oberflächen Moleküle
 - ◆ Intaktes Hämoglobin
- Das erklärt die Pathophysiologie der verschiedenen hämolytischen Zustände
- Ist auch von Bedeutung bei
 - ◆ Höhenkrankheit
 - ◆ Transfusions-Nebenwirkungen
 - ◆ Kreislaufkrankungen



G-6-PD-Mangel mit akuter Hämolyse



1. Erythrozyten-Schatten
2. Erythrozyten-Halbschatten („Blasenzellen“)
3. Sphärozyt
4. Polychromatischer Erythrozyt mit z.T. eingezogener Membran





HMP- Enzymdefekte

TABLE 9-2. HEXOSE MONOPHOSPHATE (HMP) AND RELATED ENZYMES IN HUMAN ERYTHROCYTES

ENZYME (ABBREVIATION)	INHERITANCE*	EFFECT OF DEFICIENCY	MOLECULAR BIOLOGY	SELECTED REFERENCES†
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)	X	Drug-induced hemolytic anemia and NSHA‡	Many variants sequenced on DNA level (see Table 9-3)	56, 57
6-Phosphogluconolactonase (6-PGL)	A	None known	—	58
6-Phosphogluconate dehydrogenase (6-PGD)	A	None known	—	59
Transketolase (TK)	?	None known	—	60, 61
Transaldolase (TA)	?	—	—	62, 63
Phosphoribose isomerase (PRI)	?	—	—	60, 64
Ribulose-phosphate 4-epimerase (RPE)	?	—	—	64, 65
Glutathione peroxidase (GSH-Px)	A	?NSHA	Cloned	66
Glutathione reductase (GR)	A	Favism	cDNA cloned	67
NADPH diaphorase	A	None	—	68, 69
Catalase	A	Oral	Cloned; mutation identified in one case	70
Superoxide dismutase	?	—	—	71
				72, 73

*X = X-linked; A = autosomal.

†Selected to emphasize recent advances in molecular biology.

‡Hereditary non-spherocytic hemolytic anemia.

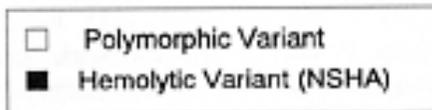
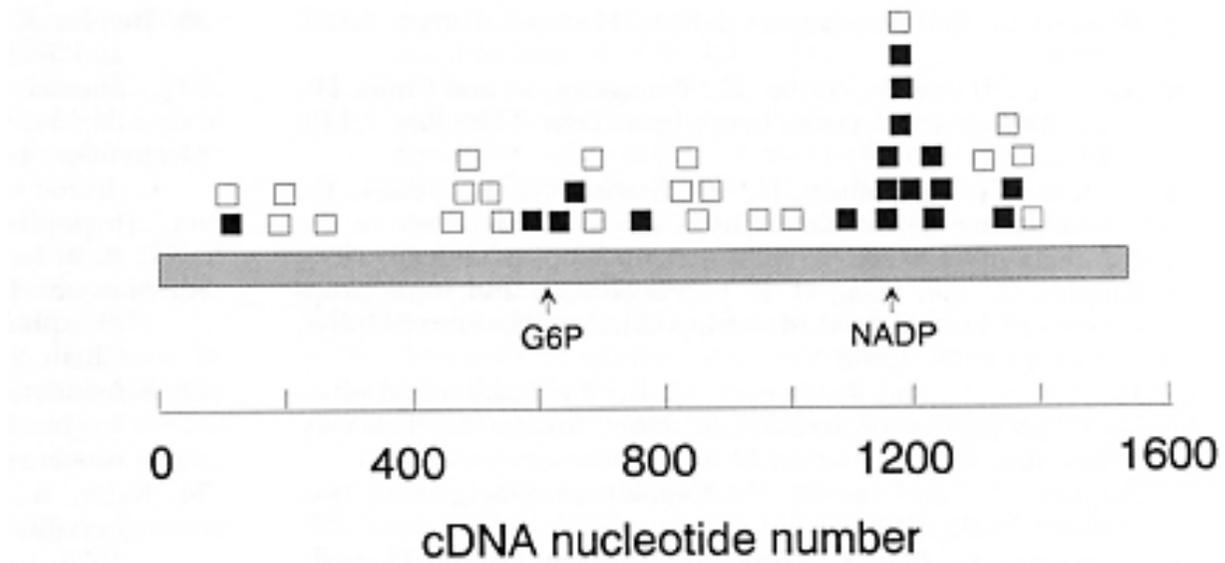




Tabelle 1 Einige Substanzen, die bei G6PD-Mangel eine Hämolyse induzieren können, und einige bei einem G6PD-Mangel erlaubte Präparate (Fortsetzung)

<i>Hydroxamsäuren</i>	
• Hydroxamsäuren! • Hydroxyharnstoffderivate	Herbizide
<i>Hydrazinderivate</i>	
• Alkyl- und Arylhydrazinderivate • Acetylphenylhydrazin!*	Raketentreibstoffe
• Phenylhydrazin!*	
<i>Azoverbindungen</i>	
• Alkyl- und Arylazoverbindungen!*	werden über die reduktive Spaltung der Azoverbindung durch Darmbakterien in die entsprechenden Amine umgewandelt
<i>Sonstige organische Verbindungen</i>	
• Arsine • Phosphine	
<i>Chinone und Derivate</i>	
• Benzochinon! • Chinon(di)imine! • chinoide Farbstoffe! • Menadion, 2-Methyl-1,4-naphthochinon!	Vitamin K ₃ (außer Handel)
Arzneistoffe	
<i>Aminophenole (Anilin-Derivate) und Metabolite</i>	
• 4-Dimethylaminophenol!	für die Behandlung von Cyanidvergiftungen
• Acetanilid!*	
• Paracetamol(!)*	
• p-Aminophenol!	aus Paracetamol
• Phenacetin!*	
• 2-Hydroxyphenetidin!	
• Bucetin!*	
• 5-Aminosalicylsäure(!)	auch als Mesalazin bezeichnet; entsteht auch durch reduktive Spaltung im Darm aus Sulfasalazin, Olsalazin
• Procain!*	
• Benzocain!*	
• Prilocain!*	
• Carticain(!)*	
• Lidocain(!)*	
• Metoclopramid(!)*	
<i>p-Sulfonanilinderivate (u.a. die Sulfonamide)</i>	
• Dapson!*	
• Sulfadiazin!*	
• Sulfapyridin!*	aus Sulfasalazin
• Sulfonamide!*	
• Sulfanilamid!*	
• Sulfacetamid!*	
• Sulfamethoxazol!*	Cotrimoxazol ist die Bezeichnung für die Kombination von Sulfamethoxazol mit Trimethoprim
• Carbutamid!*	
• Acetazolamid!*	
<i>Aminochinolin-Derivate</i>	
• Primaquin!*	
• Pamaquin!*	
• Chloroquin!*	
• Hydroxychloroquin!*	
• Mefloquin!*	
<i>Chinolon-Derivate</i>	
• Nalidixinsäure!*	



Retikulozyten Produktions Index

$$\text{Reti \%} \times \text{IstHct} / 0.45$$

$$\text{RPI} = \frac{\text{Reti \%} \times \text{IstHct}}{0.45}$$

Reti-Verweildauer

Tabelle 4 Korrektur der Retikulozytenverweildauer (shift) bei Anämie

Hämatokrit	Retikulozytenverweildauer
40–45%	1 Tag
35–39%	1.5 Tage
25–34%	2 Tage
15–24%	2.5 Tage
< 15%	3 Tage

Tabelle 5 Physiologische Einteilung der Anämien

<i>RPI < 2.0</i> <i>Ineffektive Erythropoese</i>		<i>RPI > 3.0</i> <i>Effektive Erythropoese</i>	
<i>Hypoproliferative Anämien</i>	<i>Reifungsstörungen der Erythrozyten</i>	<i>Hämolytische Anämien</i>	<i>Anämien bei Blutverlust</i>
A. bei Knochenmarkinsuffizienz	A. bei gestörter Kernreifung	Hereditäre hämolytische A. Hämoglobinopathien Membran- und Enzymdefekte	Akuter Blutverlust
A. bei systemischer Krankheit Endokrine A. Renale A.	A. bei gestörtem Eisenstoffwechsel	Erworbene hämolytische A. Nichtimmunogene Immunogene	Chronischer Blutverlust
A. bei chronischen Krankheiten	A. bei gestörter Globinkettensynthese		



Tabelle 1 Einige Substanzen, die bei G6PD-Mangel eine Hämolyse induzieren können, und einige bei einem G6PD-Mangel erlaubte Präparate (Fortsetzung)

Chinolon-Derivate

- Ciprofloxacin?*
- Norfloxacin?*

Azoverbindungen

- Sulfasalazin!*
- Olsalazin(!)*

Es wird durch die reduktive Spaltung der Azoverbindung durch Darmbakterien in Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure gespalten
Es wird im Darm zu zwei Molekülen Mesalazin gespalten

Nitrobenzol- und Nitrofuranderivate

- Chloramphenicol!*
- Nifedipin(!)*
- Nitrofurantoin!*
- Metronidazol?*

Hydrazinderivate

- Hydralazin?*
- Dihydralazin?*

Chinone und Derivate

- Phytomenadion(!)

Vitamin K₁

Andere

- D-Penicillamin!

! eine schwere hämolytische Anämie kann entstehen → Karenzprophylaxe

(!) geringes Hämolyserisiko bei normaler Dosierung

* erst die aus der Leber freigesetzten Metaboliten der Substanz können eine Hämolyse auslösen

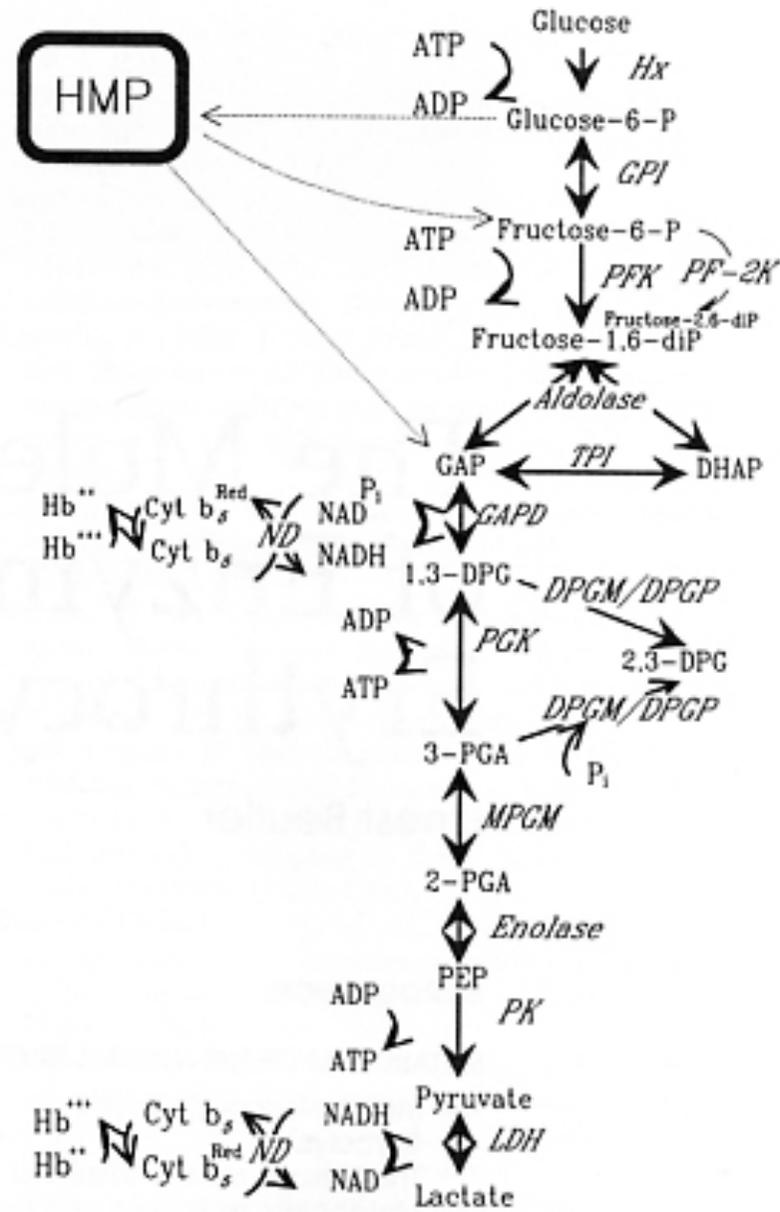




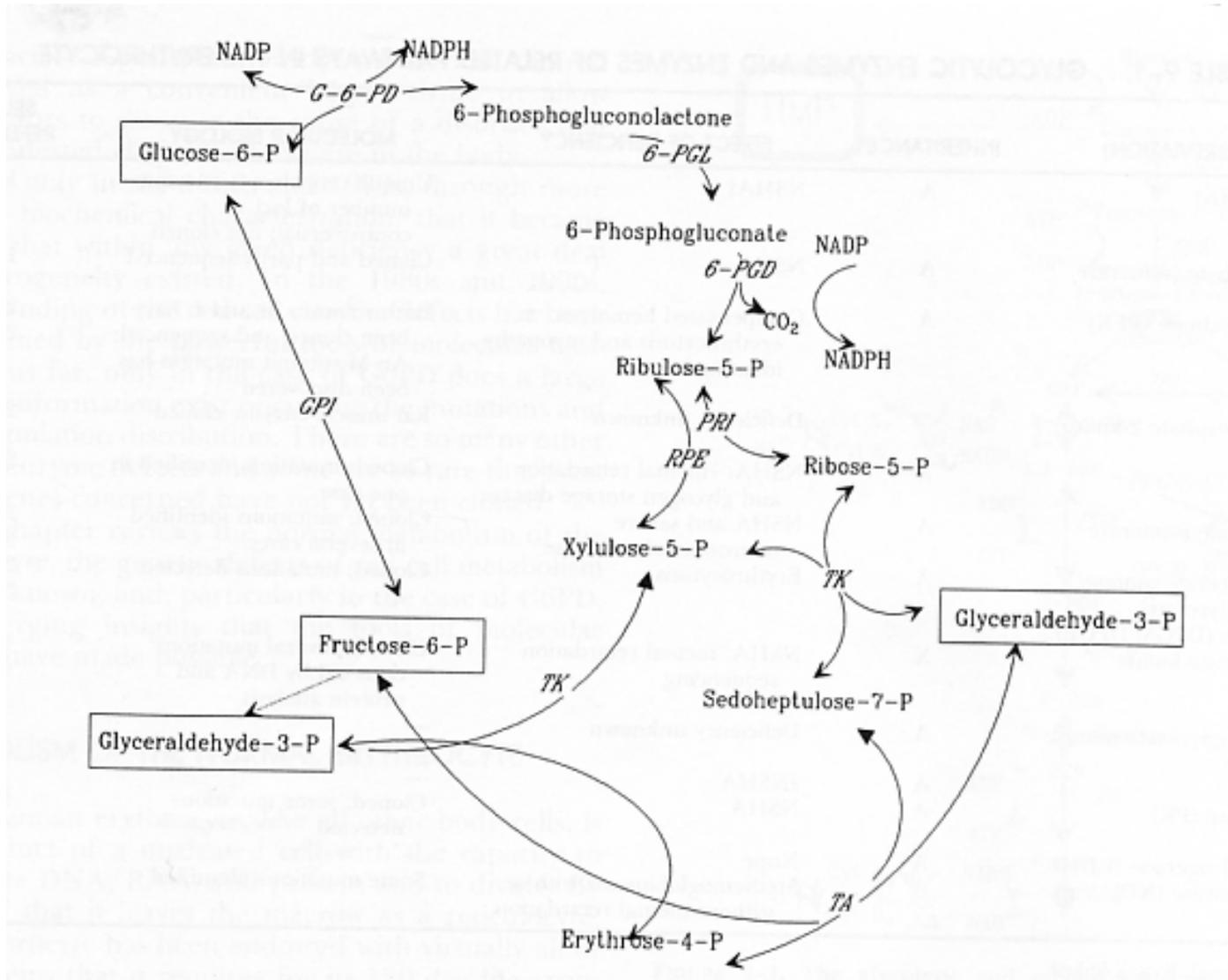
TABLE 9-1. GLYCOLYTIC ENZYMES AND ENZYMES OF RELATED PATHWAYS IN THE ERYTHROCYTE

ENZYME (ABBREVIATION)	INHERITANCE*	EFFECT OF DEFICIENCY	MOLECULAR BIOLOGY	SELECTED REFERENCES†
Hexokinase (HK)	A	NSHA‡	Unique reticulocyte enzyme; number of loci controversial; not cloned	11-15
Glucosephosphate isomerase (GPI)	A	NSHA	Cloned and partly sequenced	16-19
Phosphofructokinase (PFK)	A	Compensated hemolysis, ± erythrocytosis and myopathy identified	Both subunits M and L have been cloned and sequenced; An M subunit mutation has been discovered	20-22 23-25
Fructose-6-phosphate 2-kinase (PF 2-K)		Deficiency unknown	Rat muscle enzyme cloned	26-28
Aldolase	A	NSHA; ?mental retardation and glycogen storage disease	Cloned; mutation identified in one case	29-31
Triosephosphate isomerase (TPI)	A	NSHA and severe neuromuscular disease	Cloned; mutations identified in several cases	32-34 35, 36
Diphosphoglycerate mutase/diphosphoglycerate phosphatase (DPGM/DPGP)	A	Erythrocytosis	Cloned; mutations detected	37-39, 39a
Phosphoglycerate kinase (PGK)	X	NSHA; mental retardation sequencing	Cloned; several mutations detected by DNA and protein analysis	40-43 43a
Monophosphoglycerate mutase (MPGM)	A	Deficiency unknown	—	
Enolase	A	?NSHA	—	
Pyruvate kinase (PK)	A	NSHA	Cloned; some mutations detected	44, 45, 45a
Lactate dehydrogenase (LDH)	A	None	—	
NADH-diaphorase (ND)	A	Methemoglobinemia with or without mental retardation	Some mutations identified	46, 47, 47a

*A = Autosomal; X = X-linked.

†Selected to emphasize recent advances in molecular biology.

‡Hereditary non-spherocytic hemolytic anemia.





Diagnosik von Hämolyisen

Tabelle 2 Labormedizinische Diagnostik bei hämolytischer Anämie

Basisdiagnostik

- Maschinelles Differentialblutbild inkl. Retikulozytenzählung und RPI-Bestimmung
- Blutausstrich
- LDH, indirektes und gesamtes Bilirubin, Haptoglobin, (Hämopexin, intraerythrozytäres Kreatin, freies Hämoglobin)
- Urinstix, Urinsediment inkl. Hämosiderinfärbung
- CRP/BSG, Transaminasen, Kreatinin, Elektrolyte, Phosphat
- Direkter Coombstest
- Serumelektrophorese, Immunfixation, Kälteagglutinine
- Rheumafaktoren, ANA
- Lymphknotenstatus, Abdomensonographie (Gallensteine, Milzgröße, Lymphome), Thoraxröntgen

Anamnese

- Mechanische Herzklappen, chemische / toxische Agentien, Transfusionen, Tropenaufenthalte, vorangehende Infekte, Familienanamnese, Medikamente, Eisen-oder Vitaminsubstitution

Weitergehende Diagnostik

- PNH Abklärung mit FACS bei Thrombosen v.a. auch mit atypischer Lokalisation
- Enzymstatus, v.a. G6PD- und PK-Mangel, bei möglicher Enzymopathie
- Serologie (EBV, Mykoplasmen, CMV, HIV, u.a.) bei positivem Coombs/Kälteagglutininen
- Spezialisierte immunhämatologische Abklärung bei positivem Coombs
- Von Willebrand cleaving Protease (ADAMTS 13) Bestimmung bei TTP/HUS
- Coeruloplasmin

– Zellmembran-Erkrankungen



Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

- Maligne, klonale Erkrankung
- Pig A Gen Mutationen
- Fehlende Synthese von GPI
- Verminderte Stabilisierung (Oberflächenexpression) von Transmembran-Rezeptoren wie CD 55, 59
- Ec, und Lc werden durch Complement lysiert
- Verschiedene klinische Beschwerden



Klinik der PNH

Tabelle 2 Klinische Symptome der PNH (adaptiert nach [28]).

Klinische Zeichen	Blutbild	PNH-Klon	Beurteilung
Hämolyse ± Thrombose	Anämie, keine/geringe andere Zytopenie	Groß	Floride PNH
Hämolyse ± Thrombose	Anämie, milde bis mittlere Zytopenie	Groß	Hypoplastische PNH
Purpura/Infektionen	mittelschwere Panzytopenie	Groß	Aplastische Anämie / PNH
Purpura/Infektionen	schwere Panzytopenie	Klein	Aplastische Anämie mit PNH-Klon
Thrombose	normal bis leichte Zytopenie	Klein	Mini-PNH



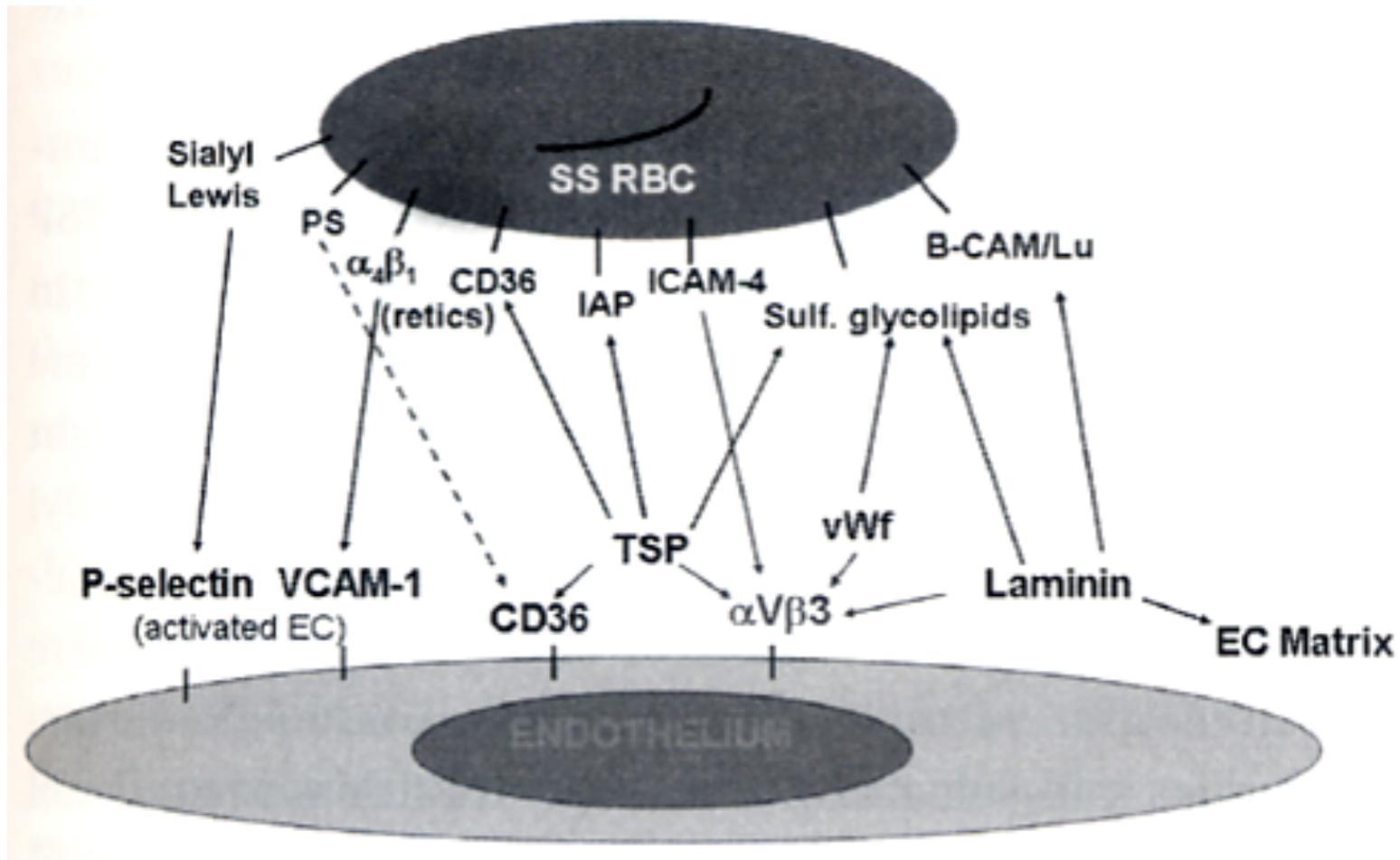
Verschiedene GPI-abhängige Membran-Moleküle

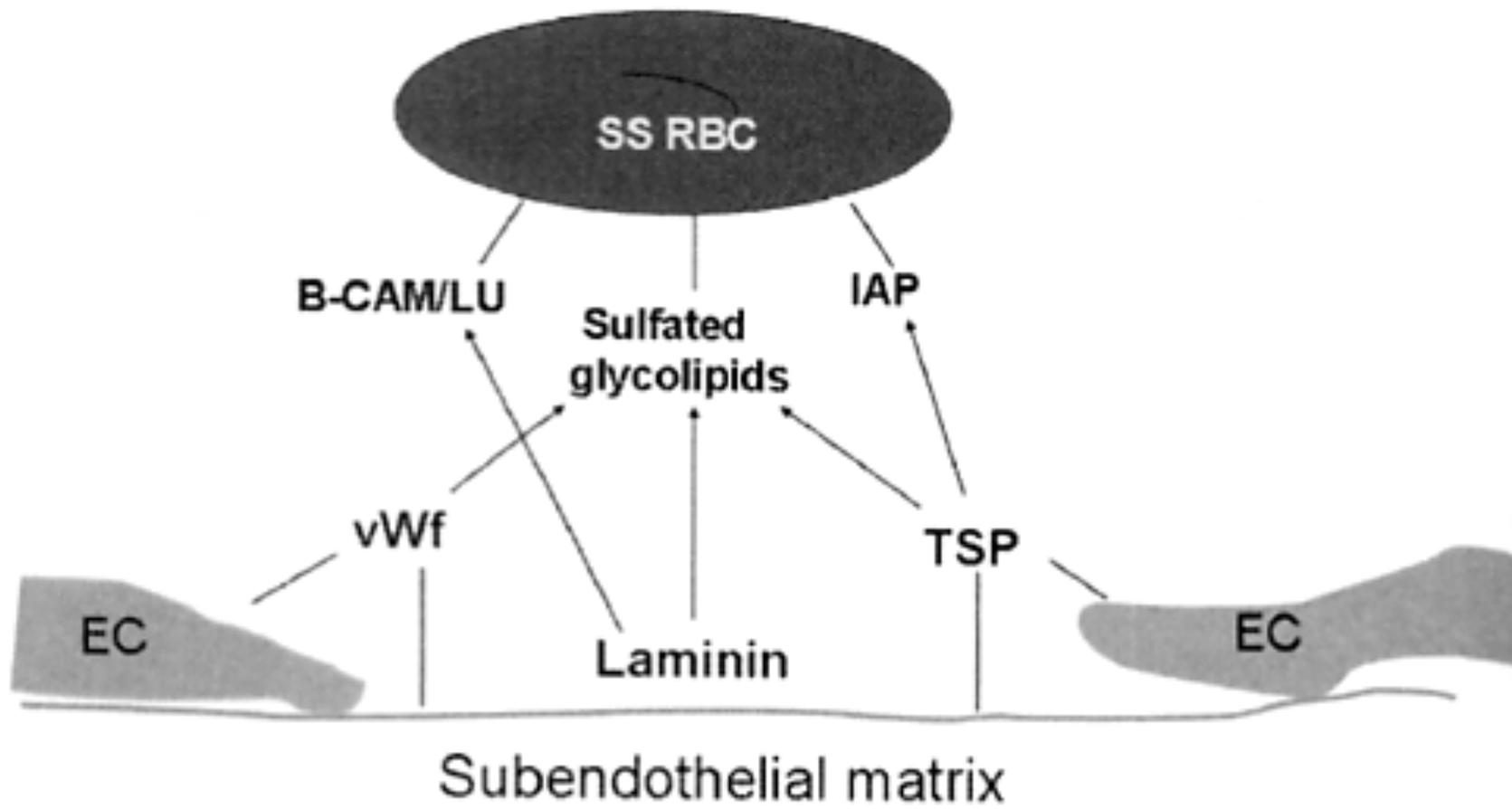
Tabelle 1 Beispiele für GPI-verankerte Oberflächenmoleküle, die auf hämatopoetischen Zellen vorkommen

Komplement regulierende Proteine	Adhäsions Moleküle	Rezeptoren
CD46	CD48	CD14
CD55 (DAF)	CD58 (LFA-3)	CD16 (FcyRIII)
CD59 (MIRL)	CD66b	CD87 (u-PAR)



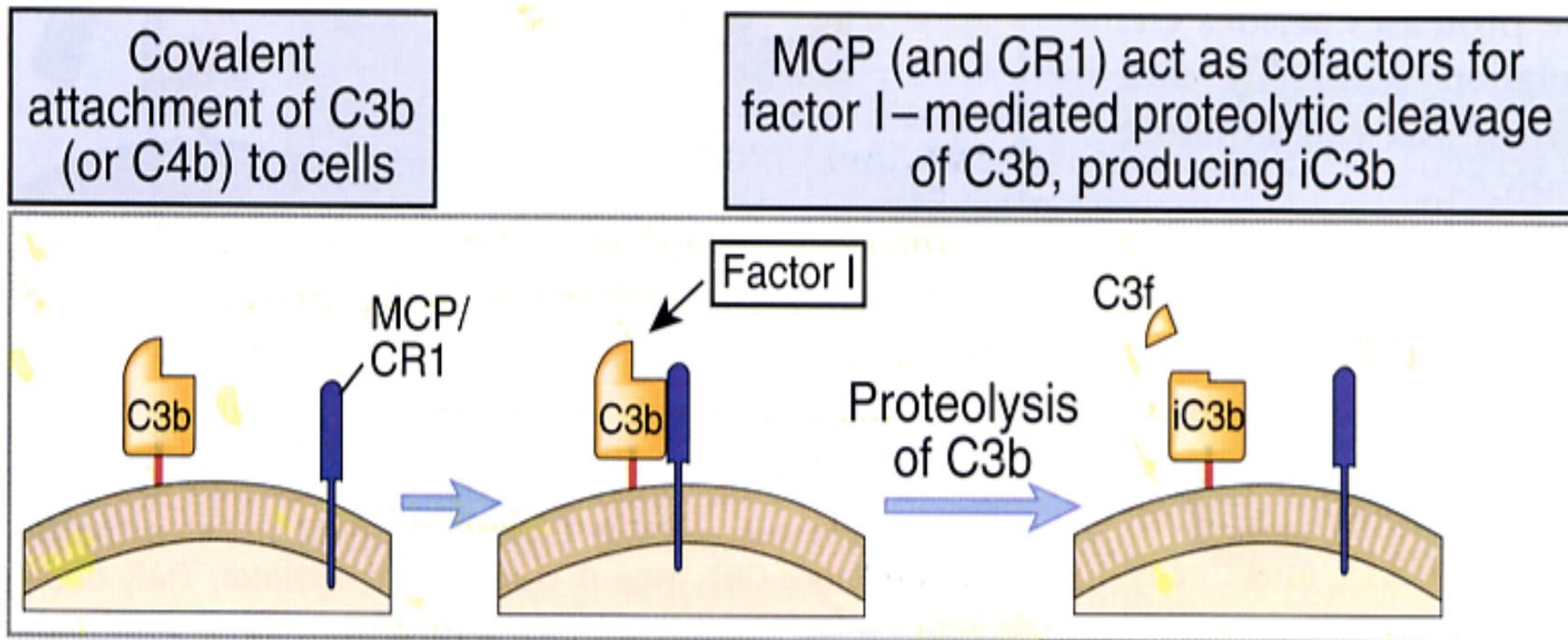
Gew. Rezeptoren spielen auch bei der Sichelzellerkrankung eine Rolle

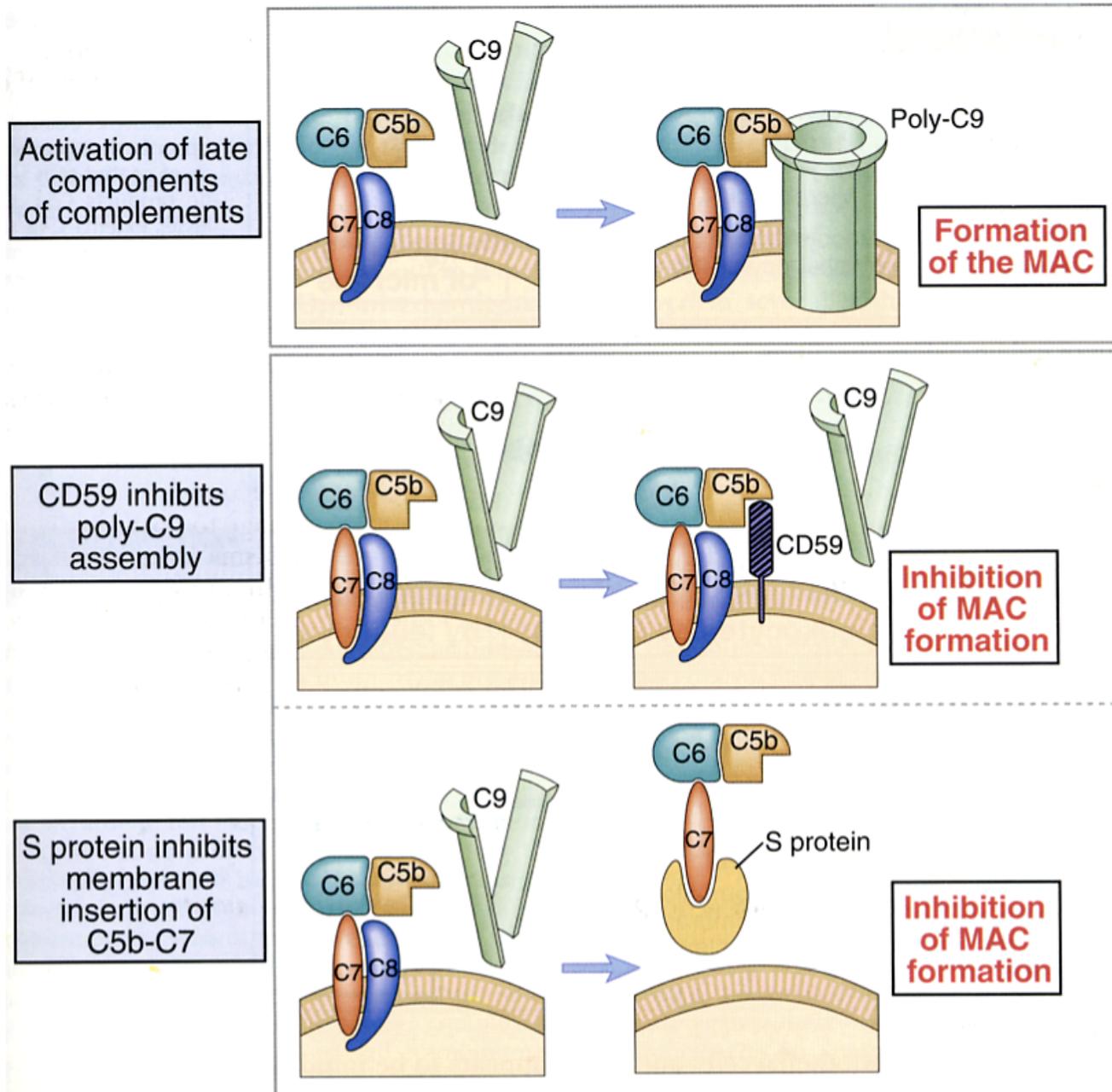






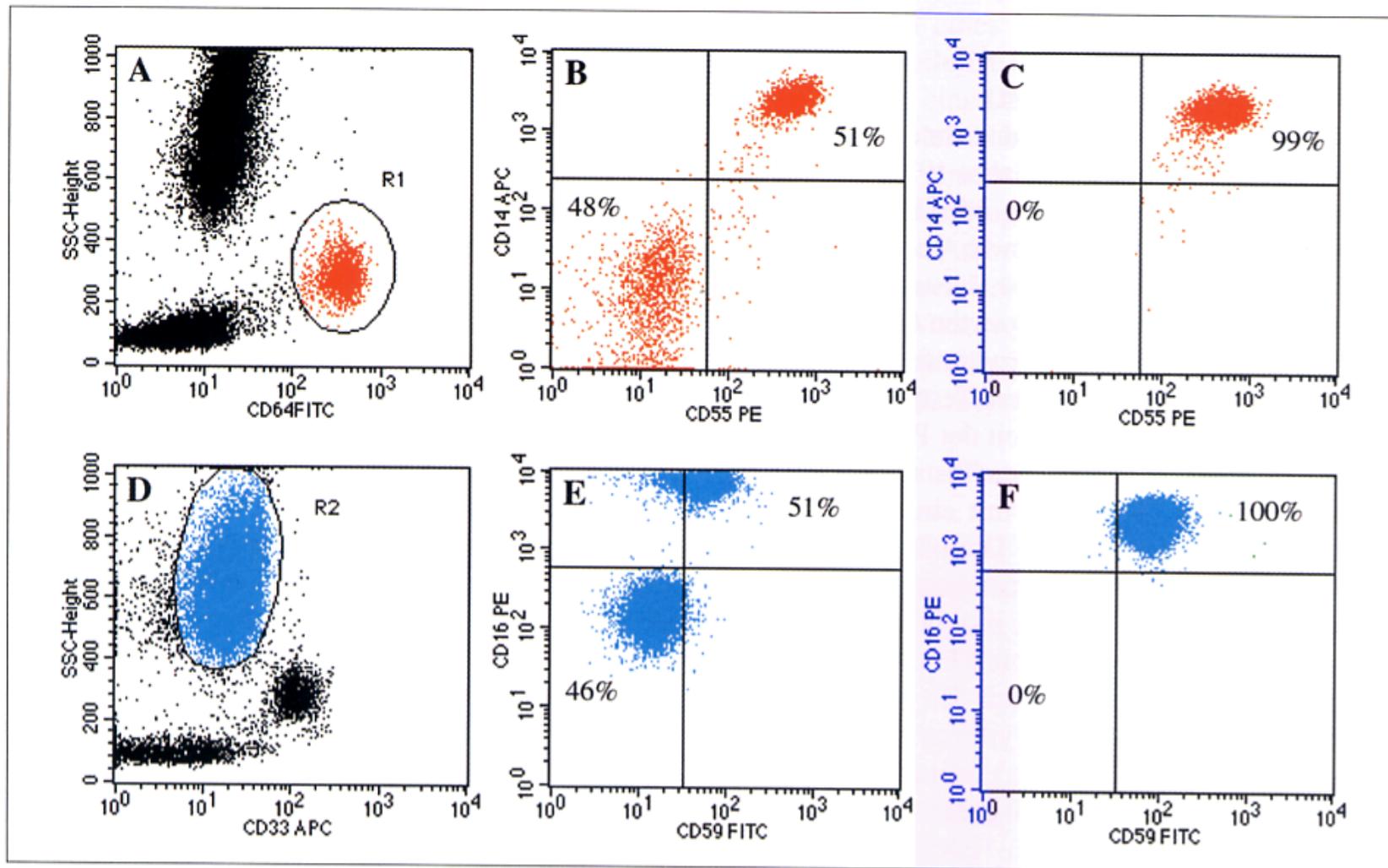
Complement Attacke





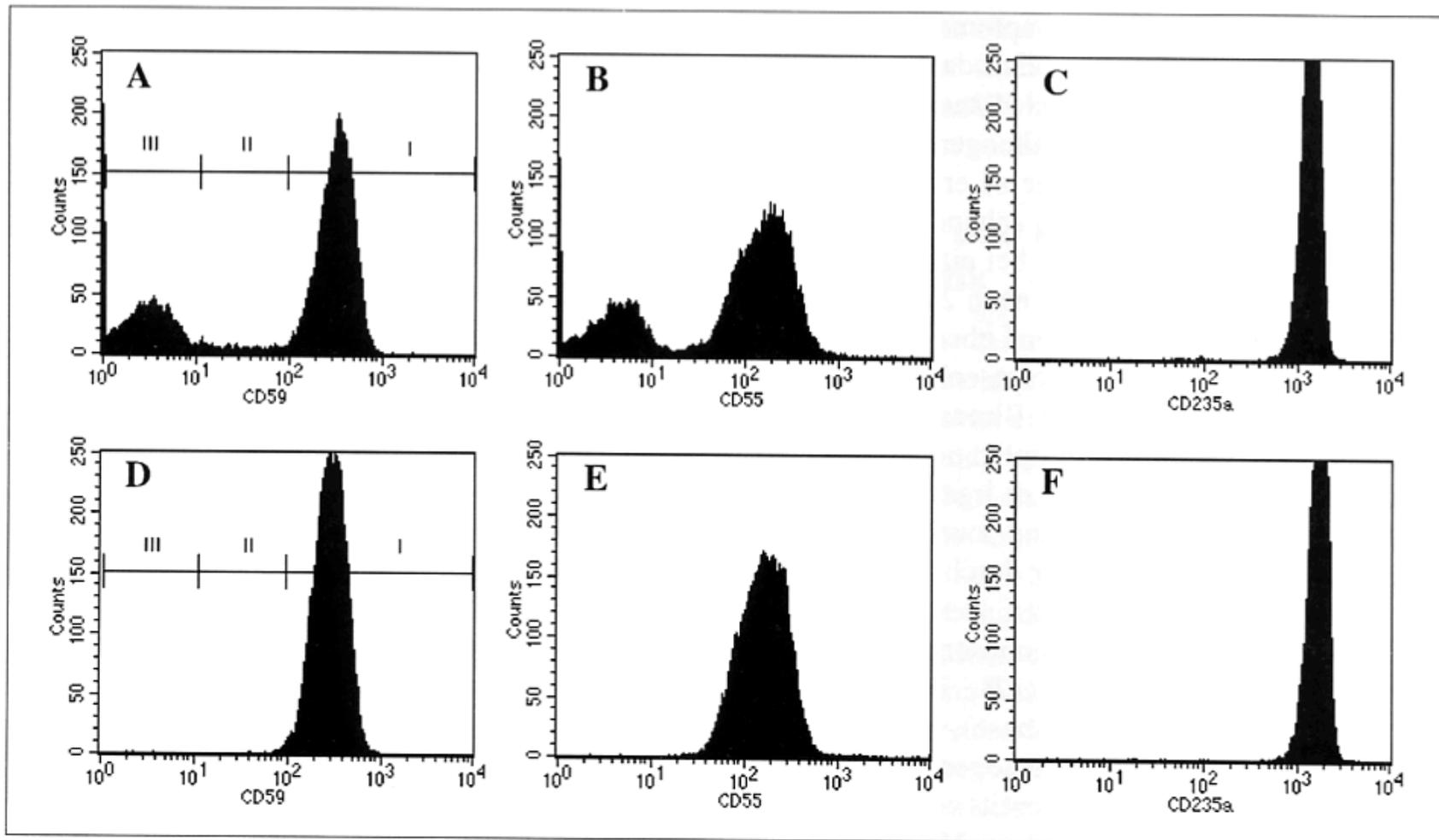


CD 55 und CD 59 Expression





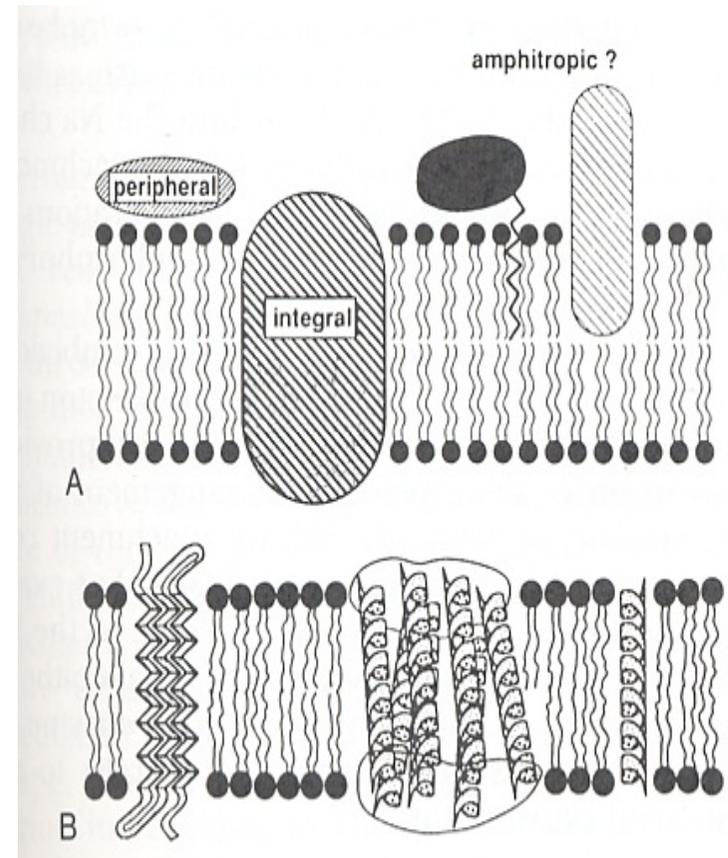
CD 55 und CD 59 Expression





Membranproteine - Pathien

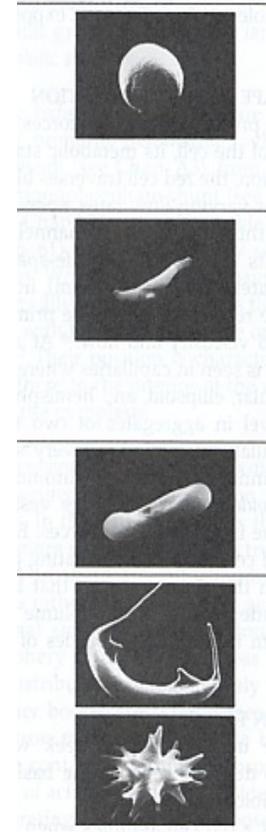
- Integrale Proteine
 - ◆ embedded
 - ◆ anchored
- Periphäre Proteine





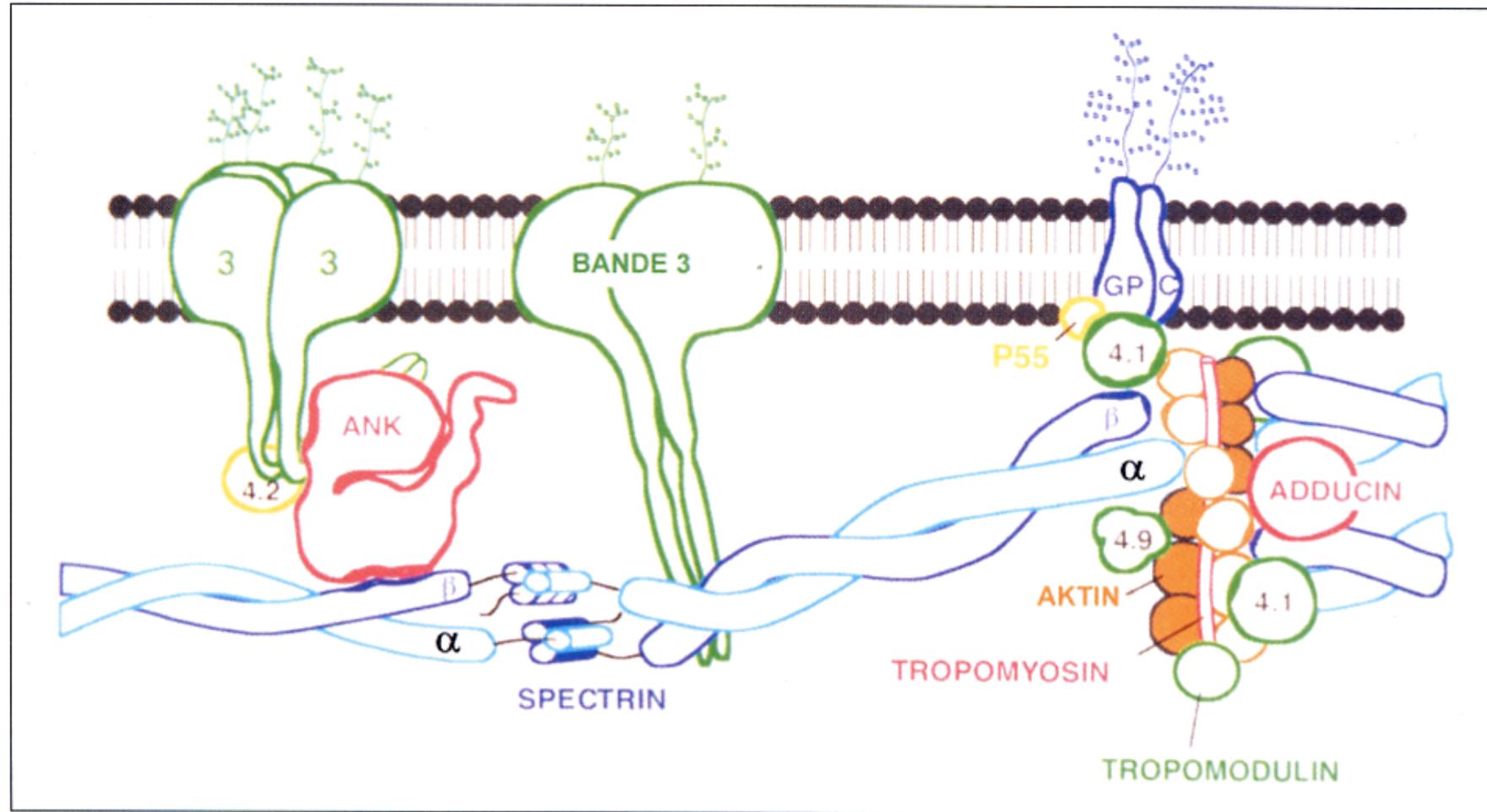
Stress

- - 120 Tage ohne Organellen
- - 100 '000x durch die Zirkulation
- - bis 6x isotonischer Wert (Niere)
- - grosse pH-Schwankungen
- - oxidat. Belastung
- - 90 fl bis 140 fl
- - hohe Scherkräfte



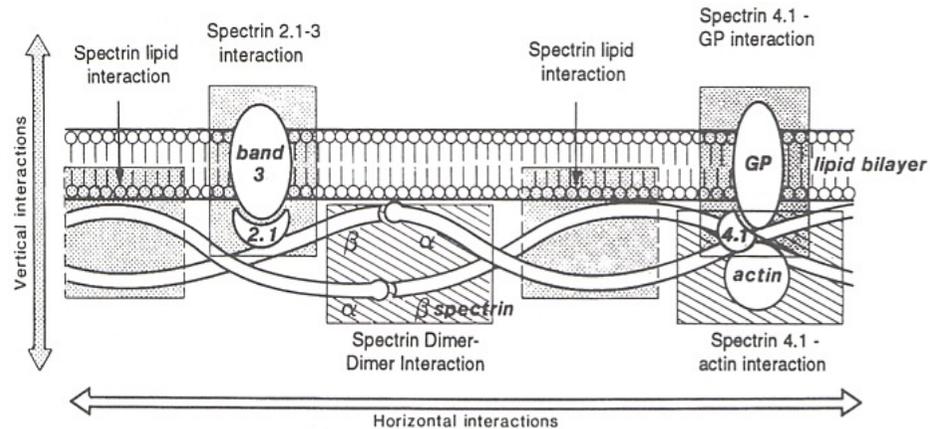


Ec-Membranopathien

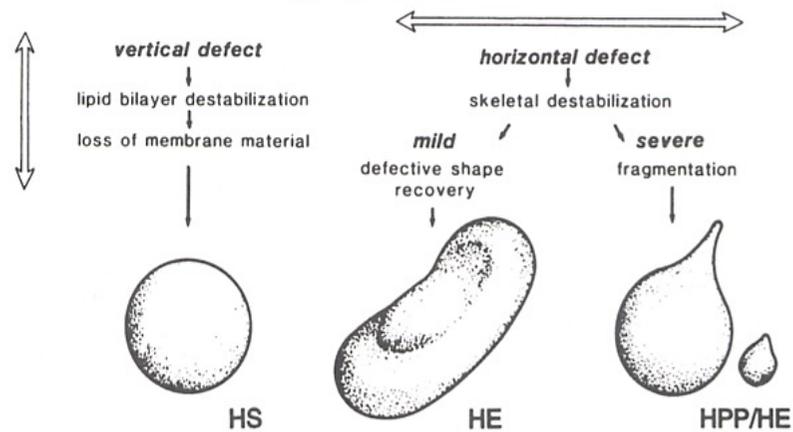




EC-Membranopathien



Hypothesis :





Prävalenzen

- Hereditäre Sphärocytose HS 1:5000 - 1:1000
- Hereditäre Elliptocytose HE 1:100 '000
- Hereditäre Pyropoikiloc. HPP ?
- Hereditäre Ovalocytose HO ?
- U.a. seltene „Cytosen“ ?



Heredität der HS

TABLE 55-1 Molecular defects of membrane proteins in hereditary spherocytosis (HS)^a

<i>Molecular defect</i>	<i>Hematological presentation</i>	<i>Inheritance</i>	<i>Prevalence</i>	<i>References</i>
SPECTRIN DEFICIENCY (HS Sp⁺):				
Mild to moderate	Mild or typical HS	Autosomal dominant	Common	28,29
Severe	Atypical severe HS	Autosomal recessive	Rare	27
COMBINED DEFICIENCY OF ANKYRIN AND SPECTRIN (HS Sp⁺Ank⁺):				
Mild to moderate	Mild or typical HS	Autosomal dominant	Probably common, but accurate data not available	35
Severe	Atypical severe HS	Uncertain	Rare	32,33
DEFICIENCY OF PROTEIN 4.2 (HS 4.2^o):				
	Atypical HS	Uncertain, probably autosomal recessive	Rare	43-46
<u>β</u> SPECTRIN DEFECT INVOLVING ALTERED Sp-4.1-ACTIN INTERACTION HS (Sp<u>β</u>-4.1):	HS with some acathocytes on peripheral blood smear	Autosomal dominant	Probably 10% of all HS or less	36-38

^aThe defects are designated according to the nomenclature proposed by Palek and Lux⁵³ and Palek.³⁹ Superscripts ⁺ and ^o indicate a partial and complete protein deficiency, respectively. In the case of defective skeletal protein interactions, the defective protein is underlined.



Routine-Tests für HS

- Hämogramm (MCV, MCHC, Hb)
- Ausstrich (Sphärocytose, u.a.)
- Retikulozyten-Zahl
- Hämolysen-Parameter (LDH, Hapto, Bili)
- Spez. Tests für DD (Coombs, etc.)

- Osmotische Resistenz
- SDS-Gelelektrophorese



Osmotische Resistenz

KANTONSSPITAL AARAU
ZENTRALLABORATORIUM

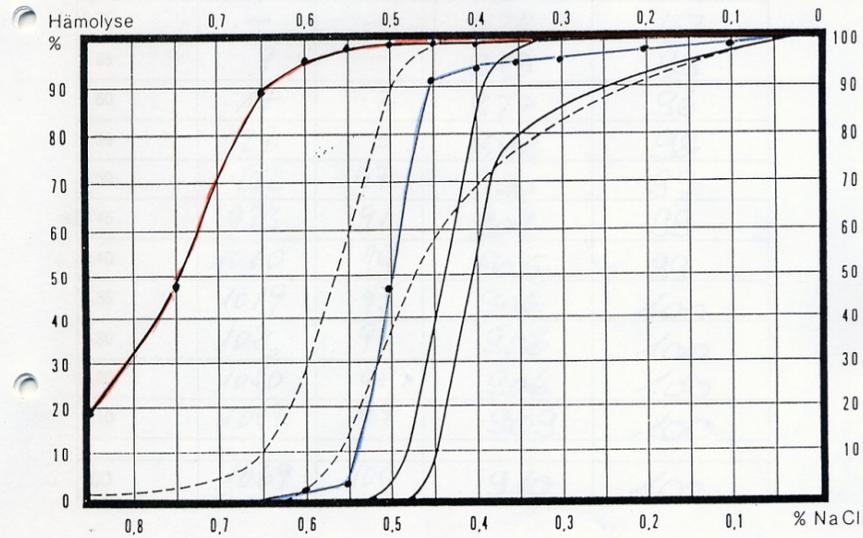
Datum: 18.1.01

Name: _____

Jahrgang: 18.4.1937

Abteilung: AMB. MEDIZIN

OSMOTISCHE RESISTENZ



vor Inkubation —————
nach Inkubation (24 Std. bei 37°) -----



Osmotische Resistenz

Erniedrigt

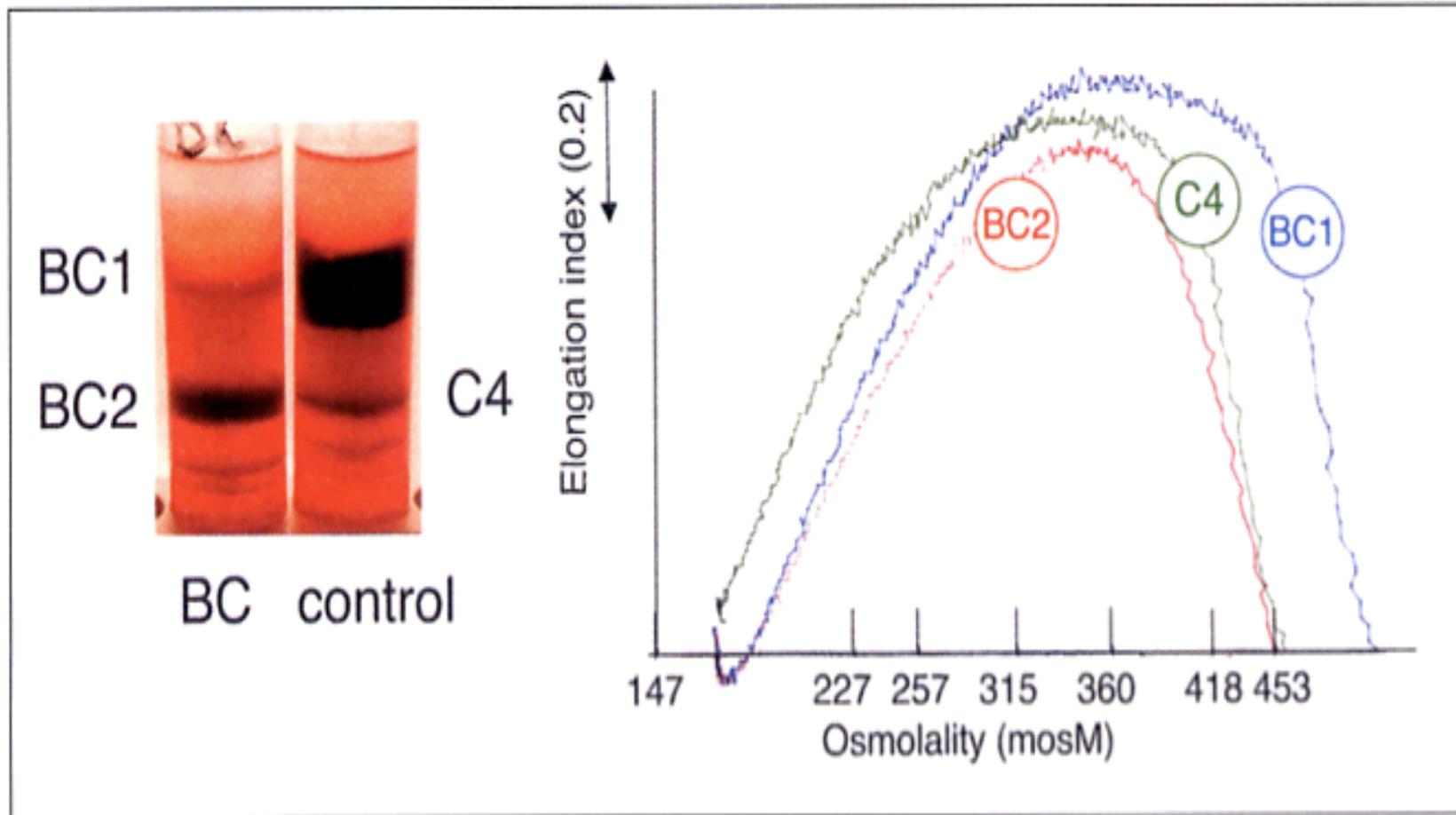
- Sphärocytose
- Autoimmunhämolyse
- Ovalocytose
- Pyruvatkinasemangel
- Rh Deficiency Syndrome
- HE

Erhöht

- Eisenmangel Anämie
- Thalassämie
- Leberkrankheiten

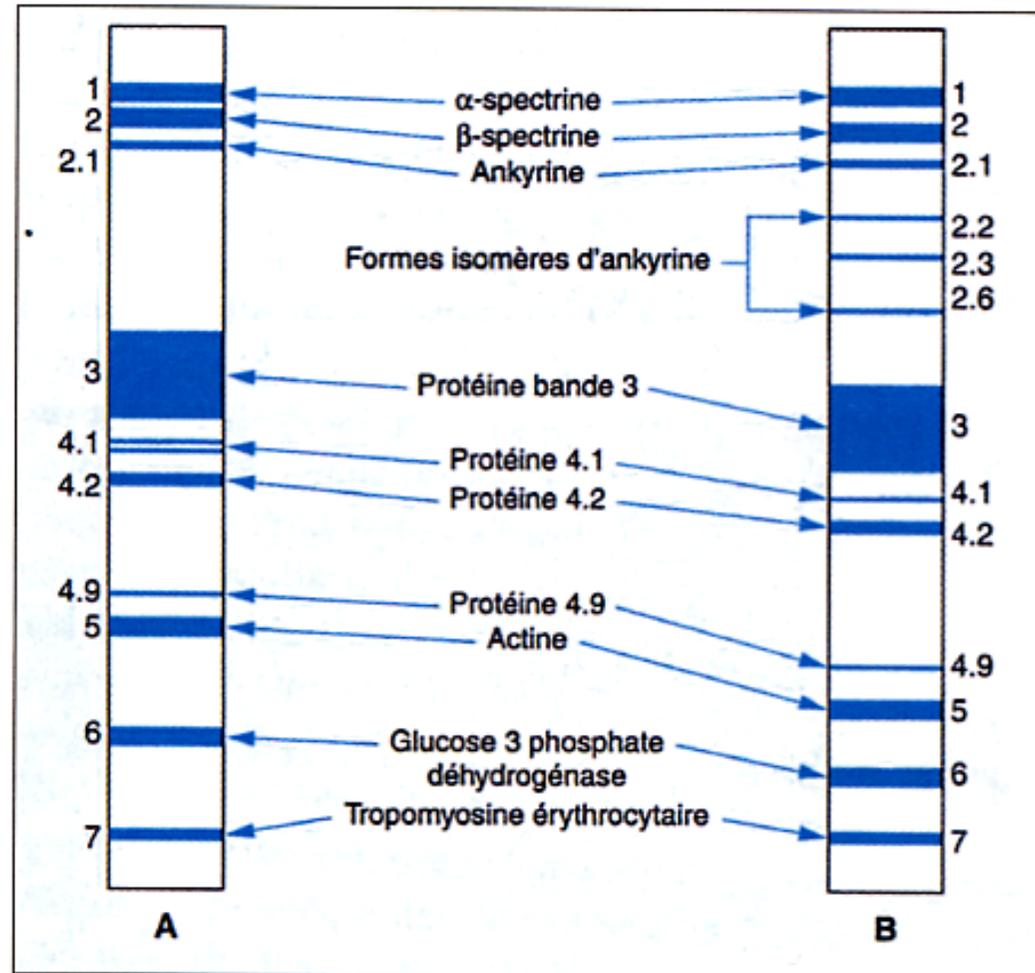


Osmotische Resistenz



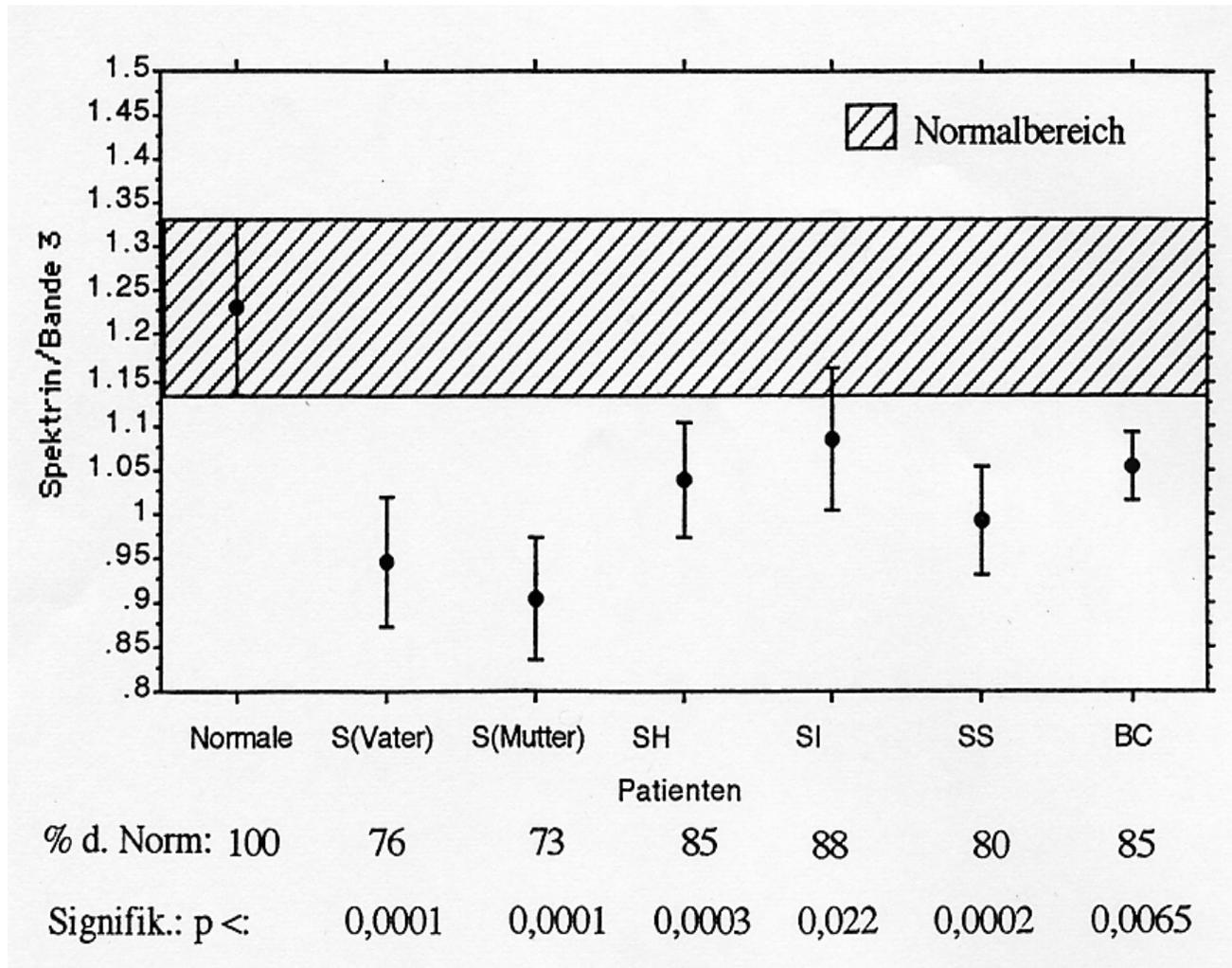


Gelelektrophorese



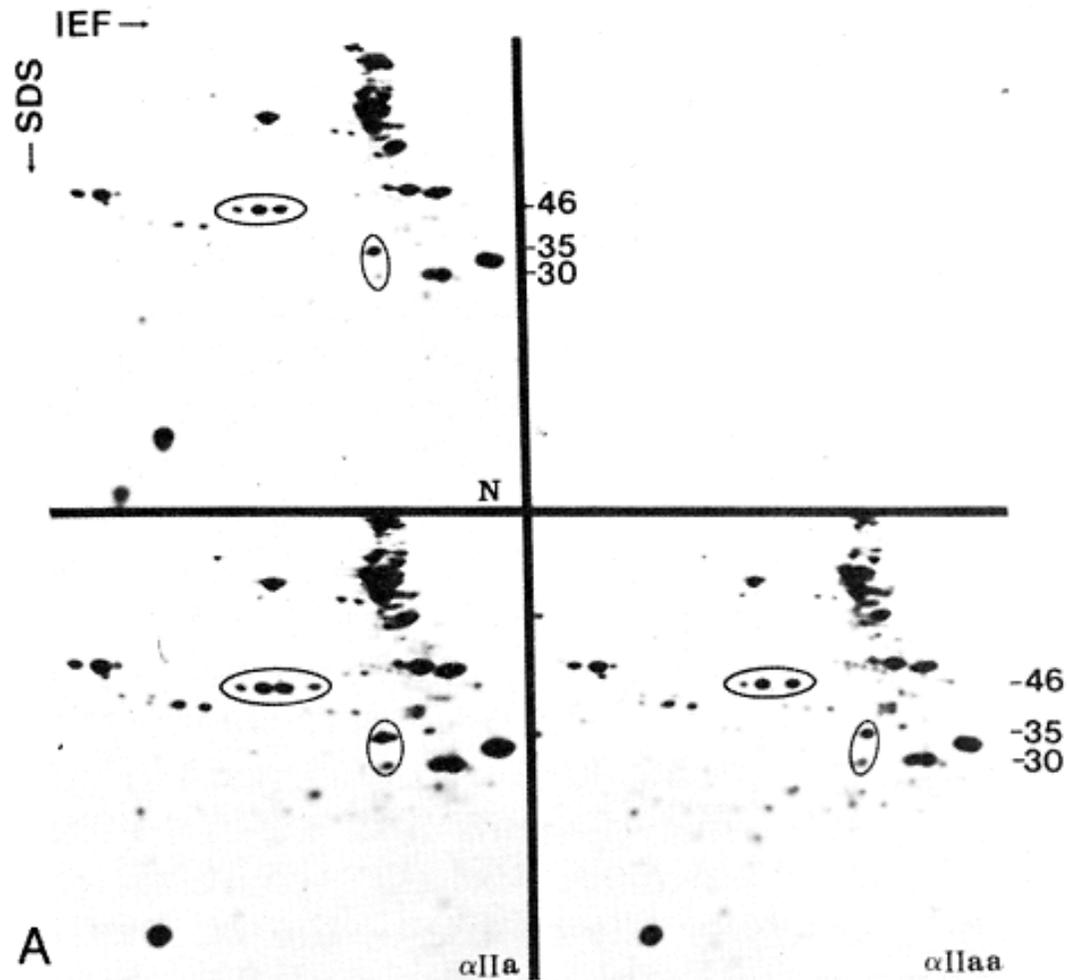


Spektrin-Gehalt von HS-Patienten



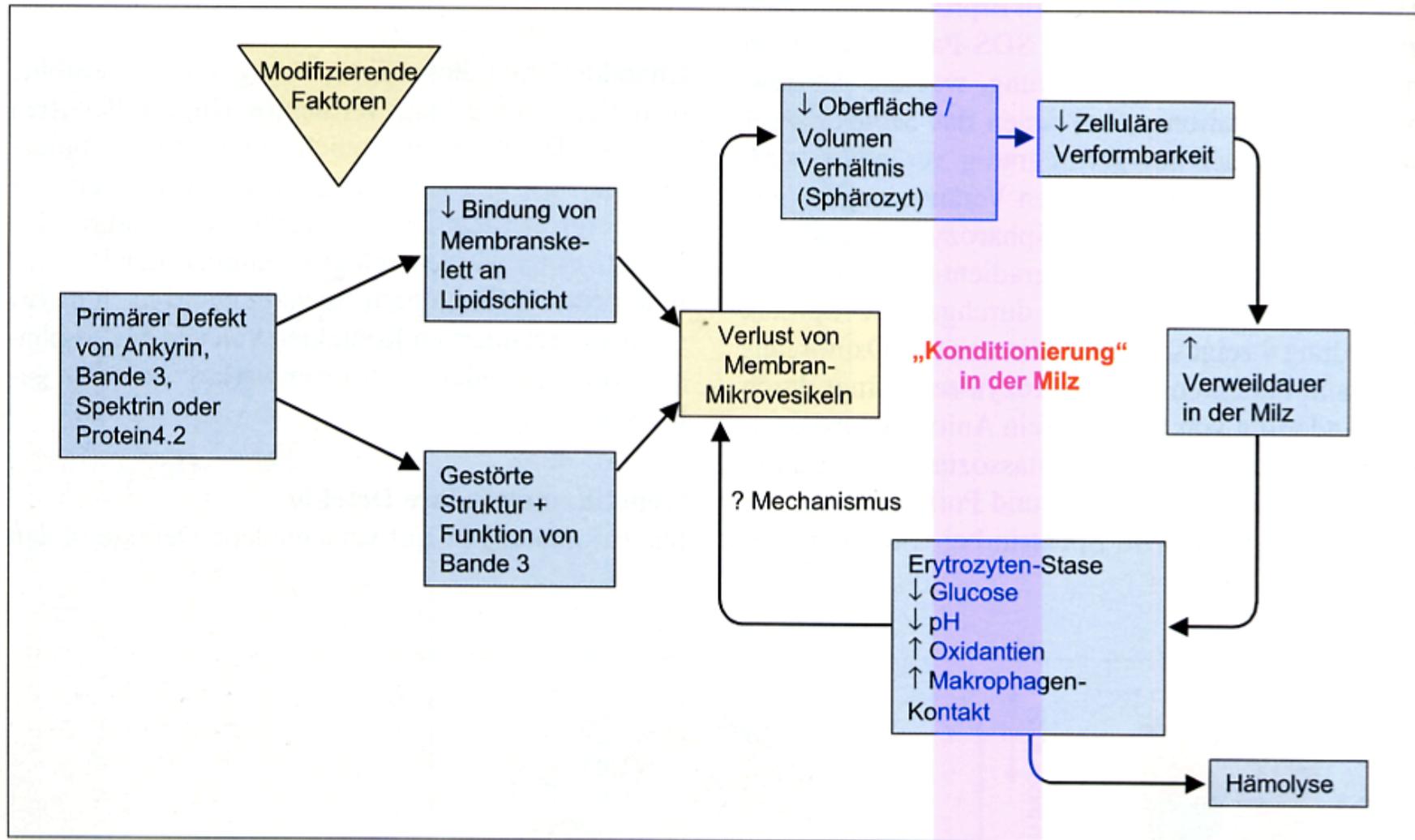


2-D Gelelektrophoresesen



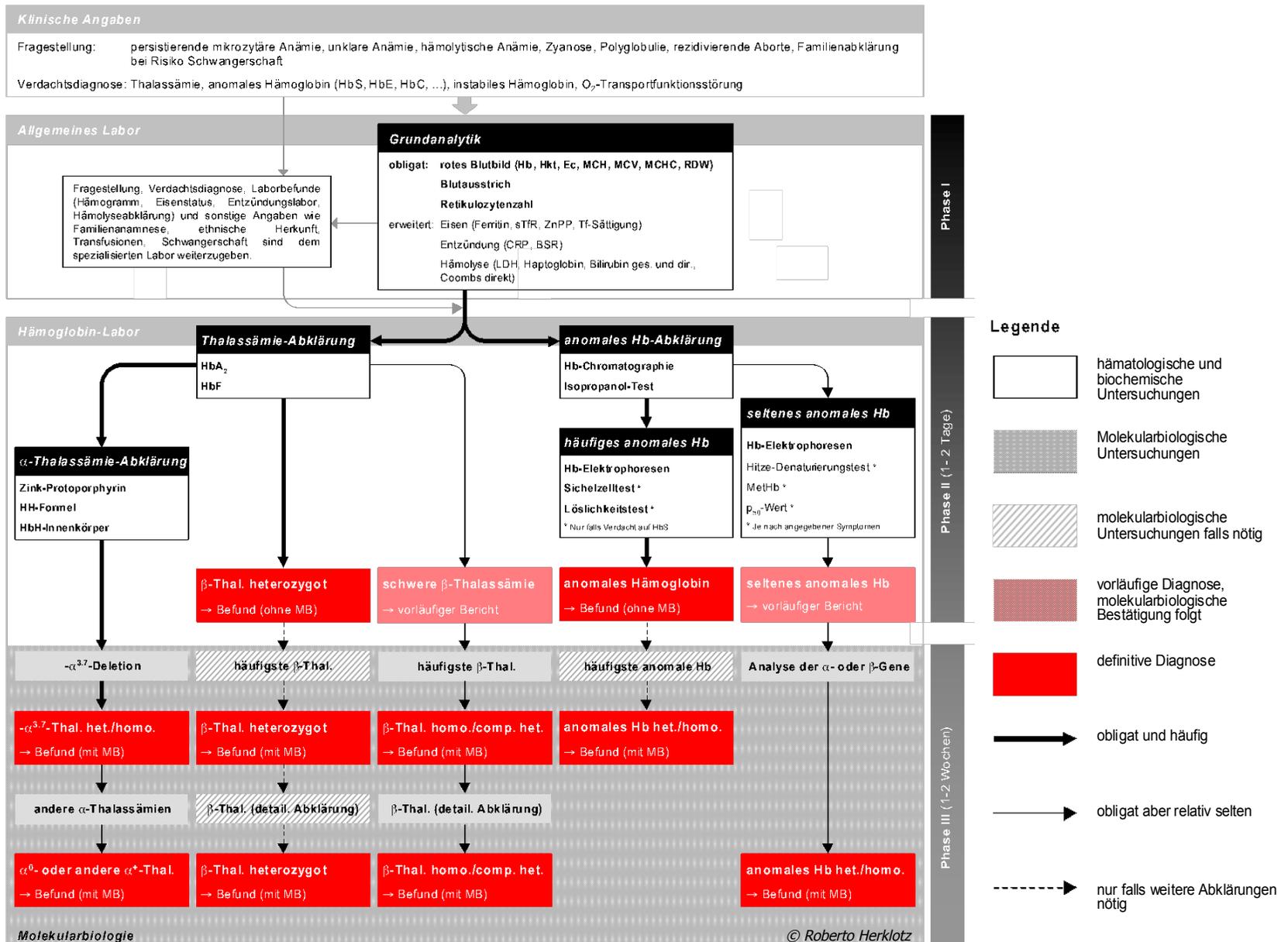


Mechanismen der Hämolyse





Abklärungsalgorithmus



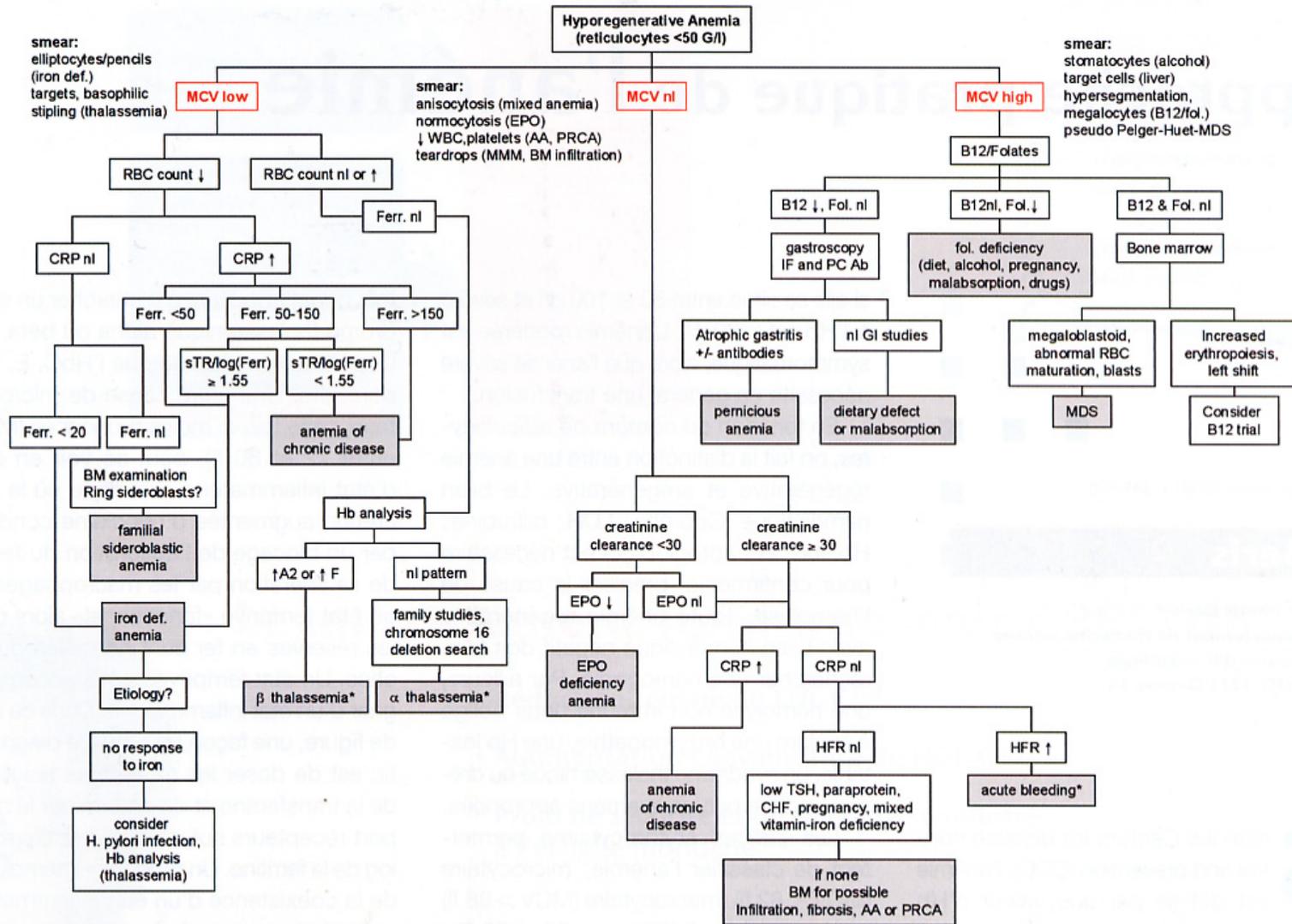
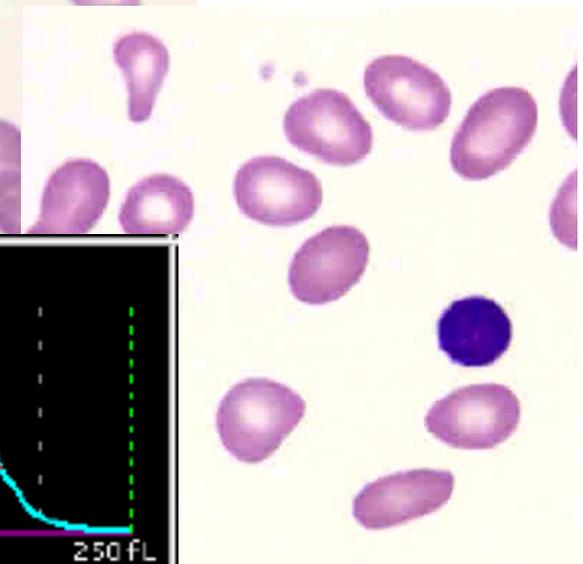
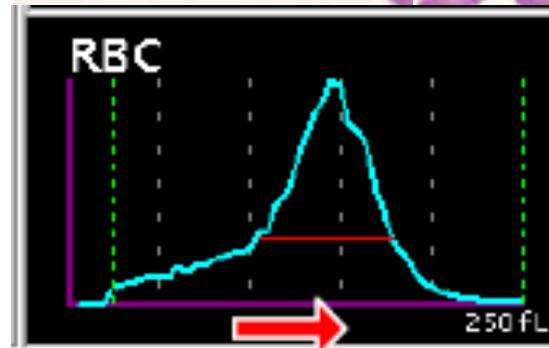
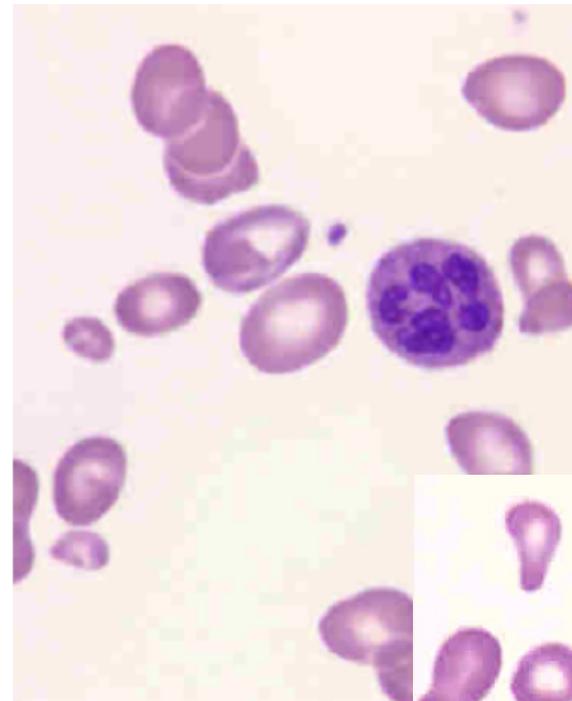
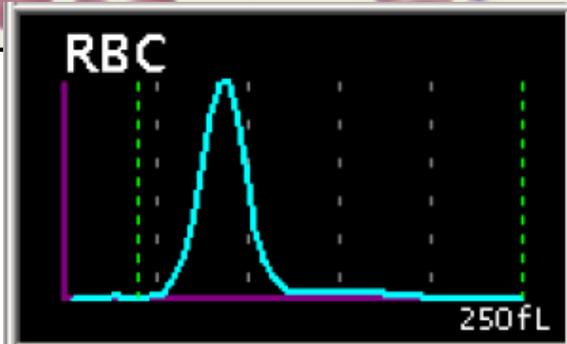
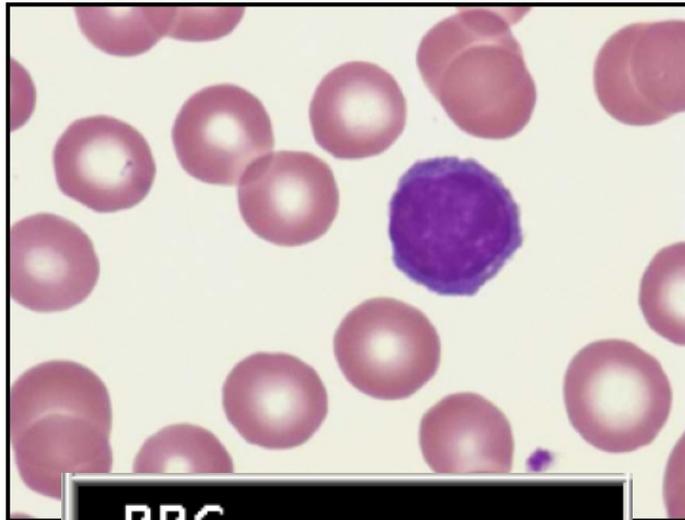


Figure 2. Investigation d'une anémie hyporégénérative (d'après réf. 1, avec autorisation).

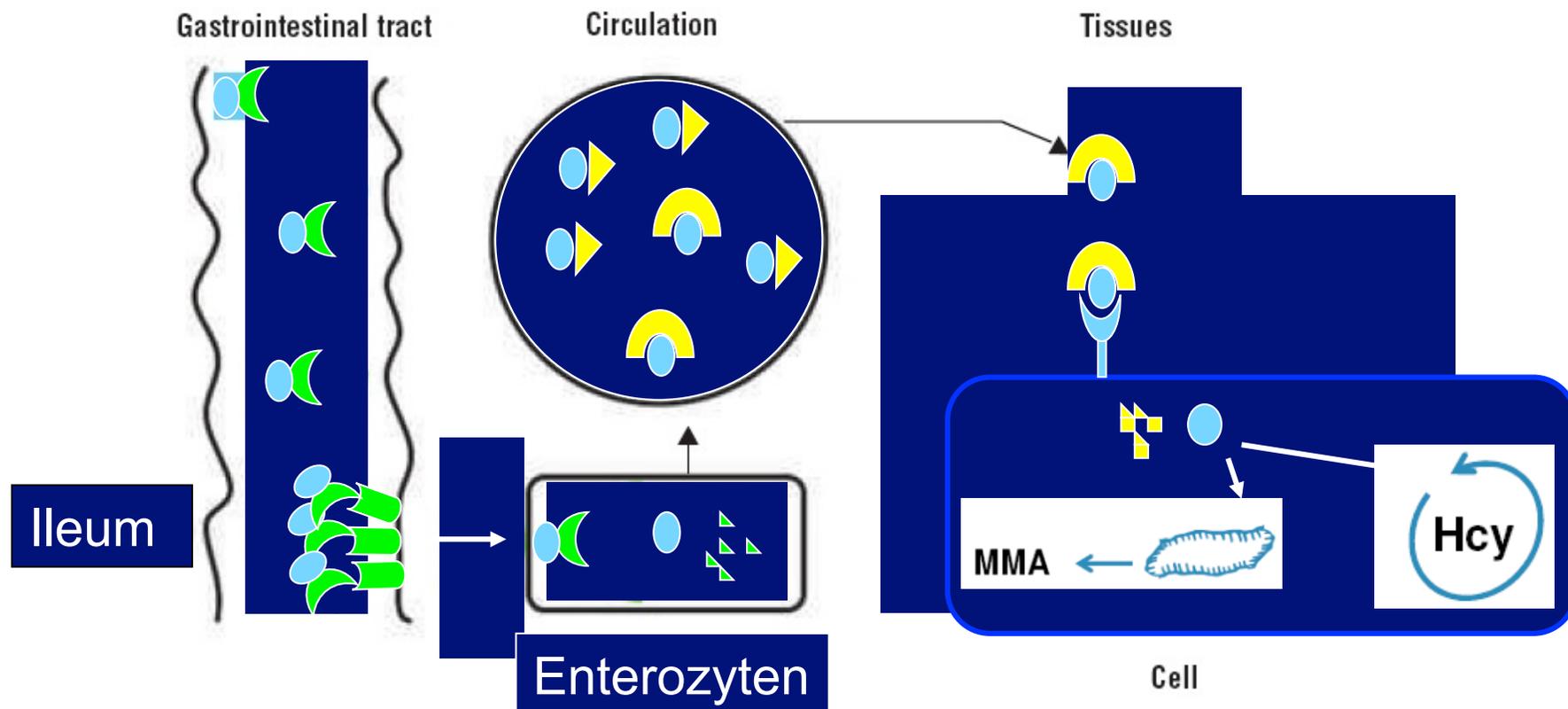


Anemia and B12 deficiency



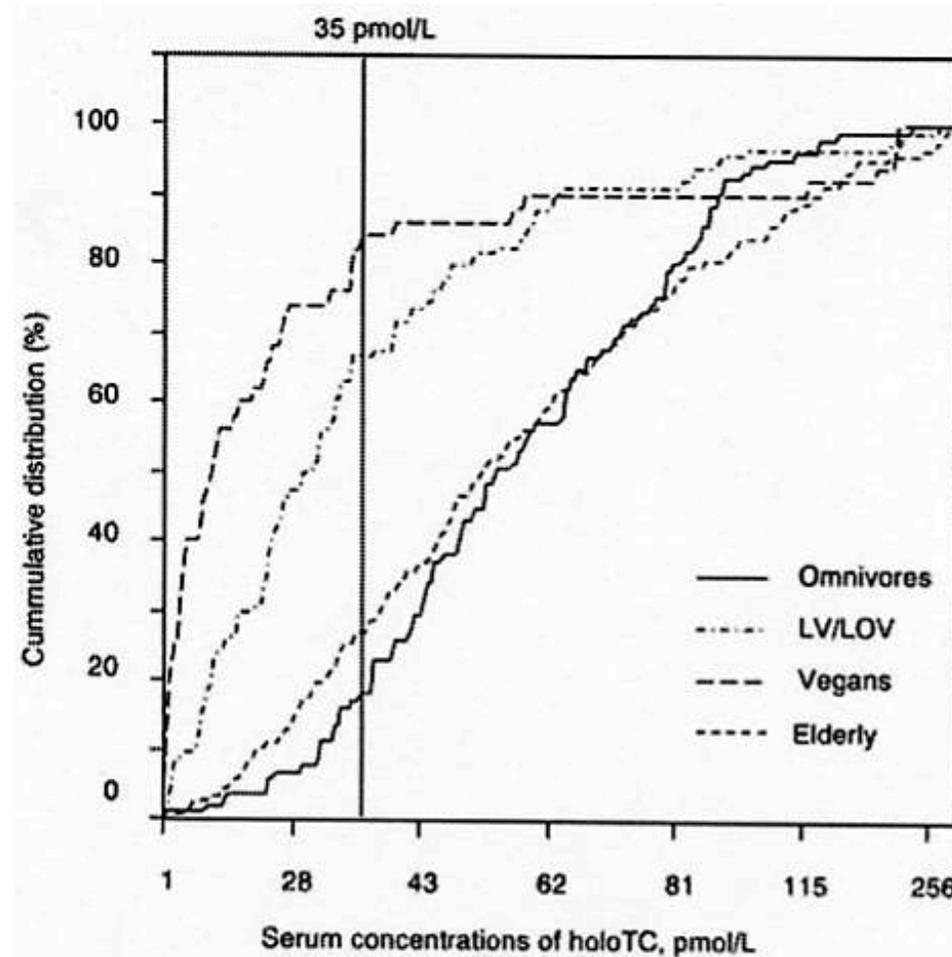


B12 metabolism





Prävalenz von B12-Mangel in verschiedenen Populationen



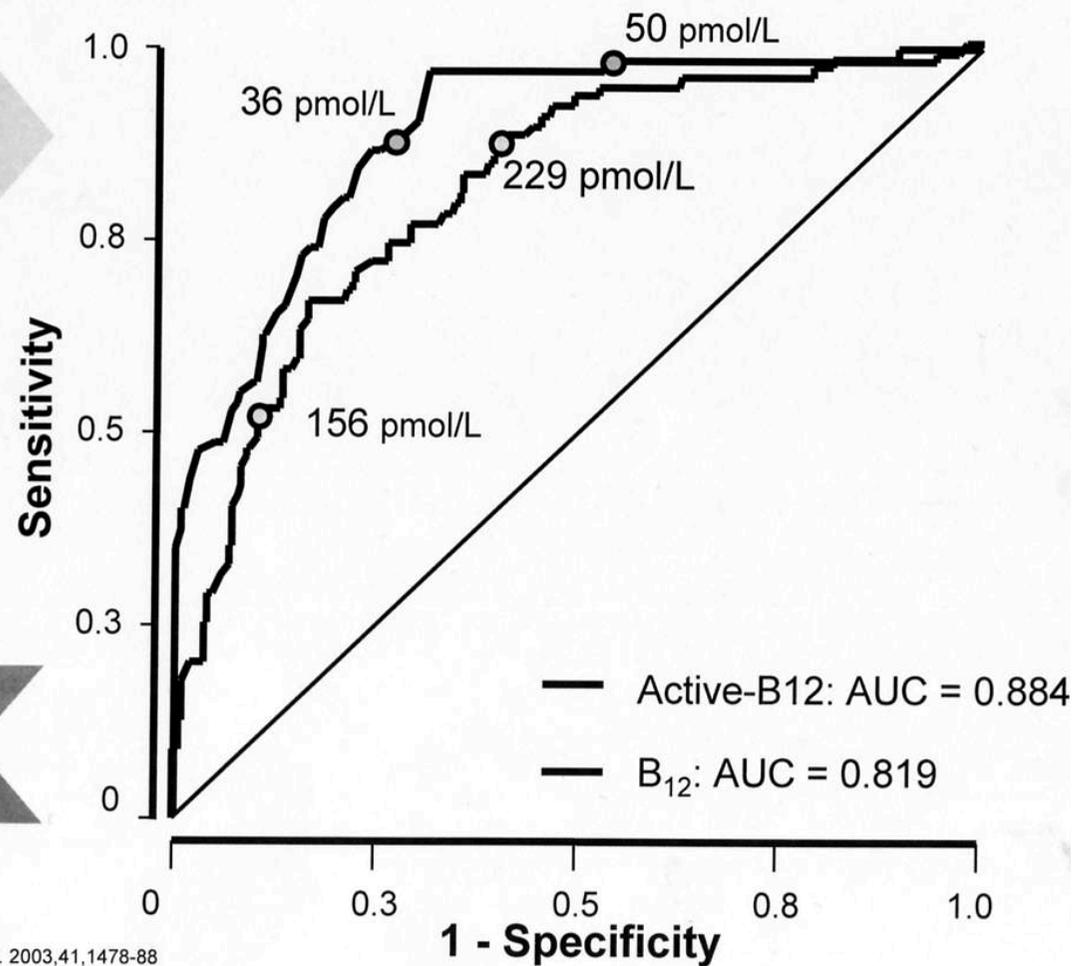


Active-B12 levels are low in patients with biochemical signs of vitamin B₁₂ deficiency

B₁₂ deficiency defined by ⁸:

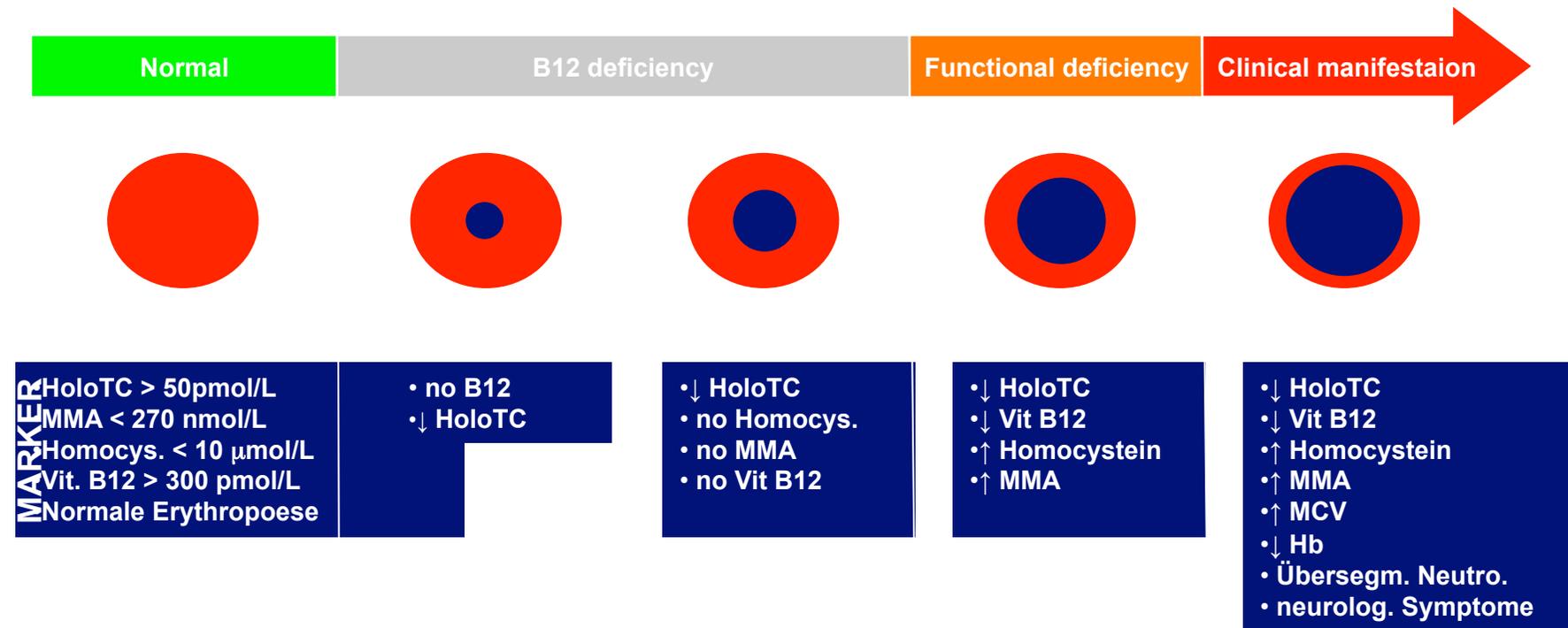
- MMA >400 nmol/l and
- Normal renal function

Data suggests improved identification of B₁₂ deficient patients with Active-B12 compared to total serum B₁₂.





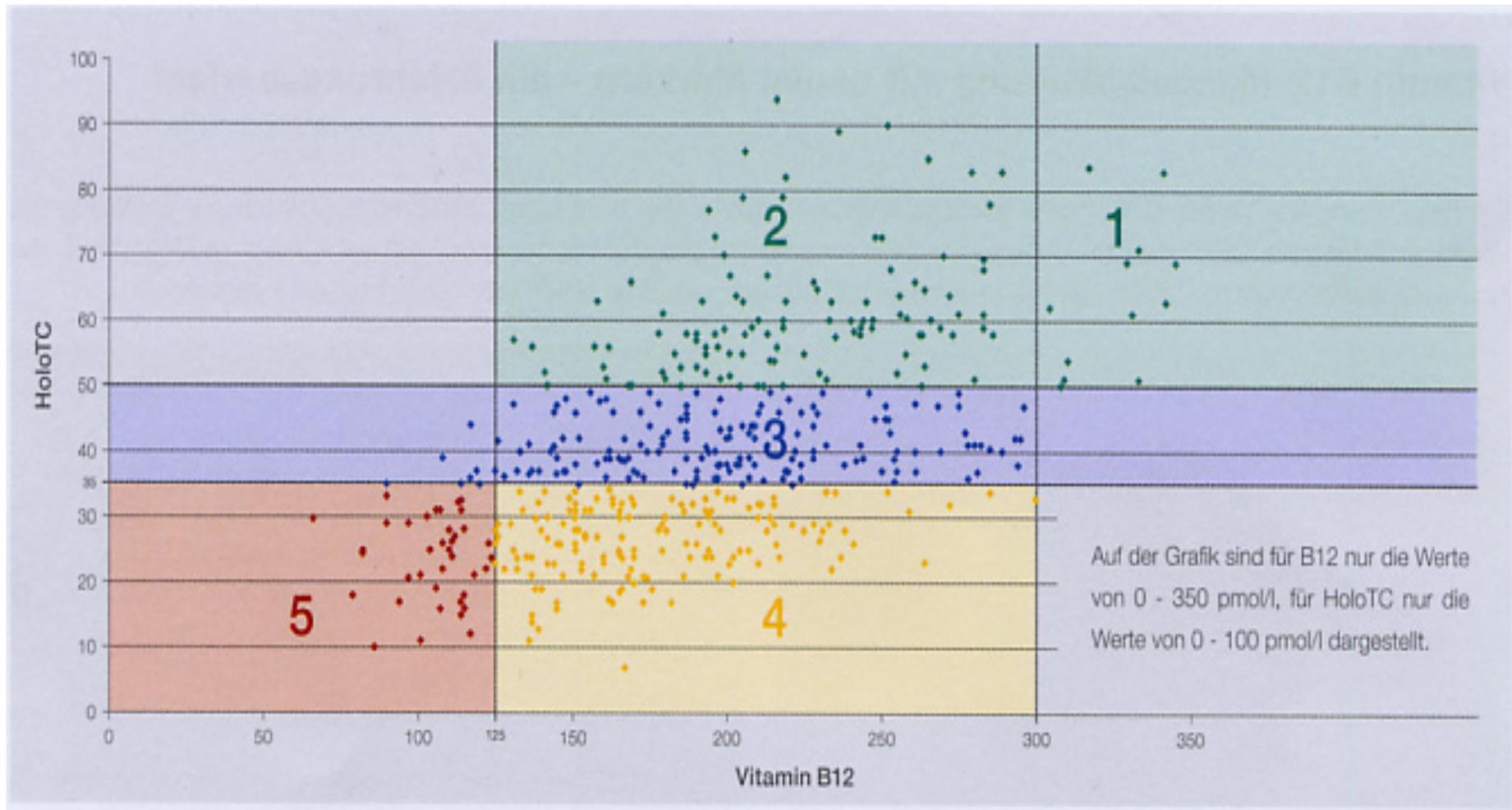
Stadien des B12 Mangels





Parallel Messung von Serum B12 und HoloTC

Risch et al., Pipette 6/06





Algo neu

↓
Fe-Stoffwechsel-Stg? Eisenmangelanämie?

↓
Hämogramm inkl. Reti, CRP, ALAT, Ausstrich

↓
Ferritin und Hepcidin

ZnPP, TfS



„Neue“ Tests, neue Ansätze

- ZnPP
 - Hepcidin
 - Hypo%, Ret-He, ...
 - Molekularbiologie
 - Algorithmen
-
- Ausstrich mit Morphologie



Das wichtigste: das Team



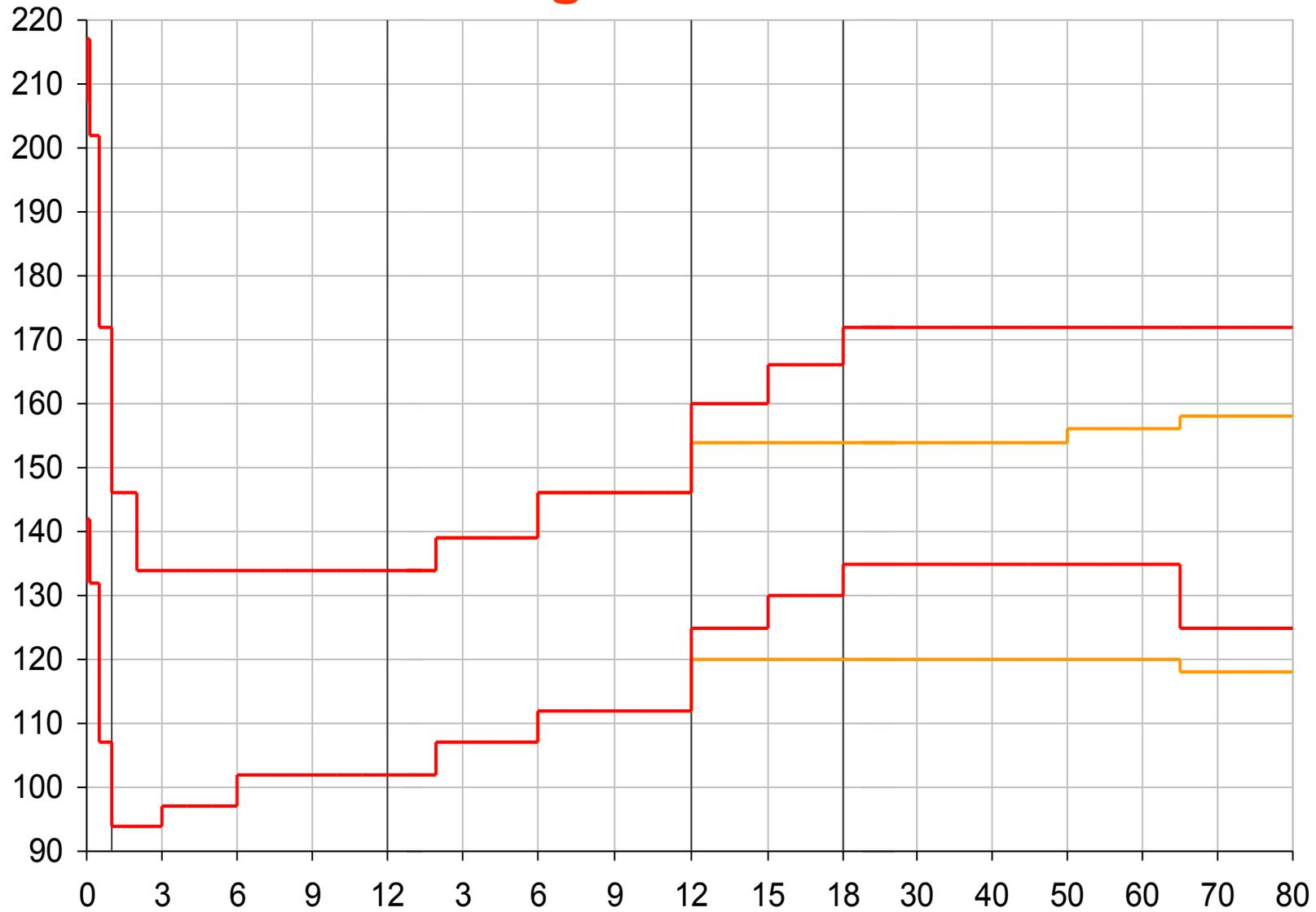


www.ksa.ch





Problem einheitliche Referenzwerte Hämoglobin

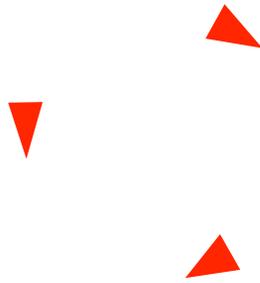




Die Anämien

Einteilung

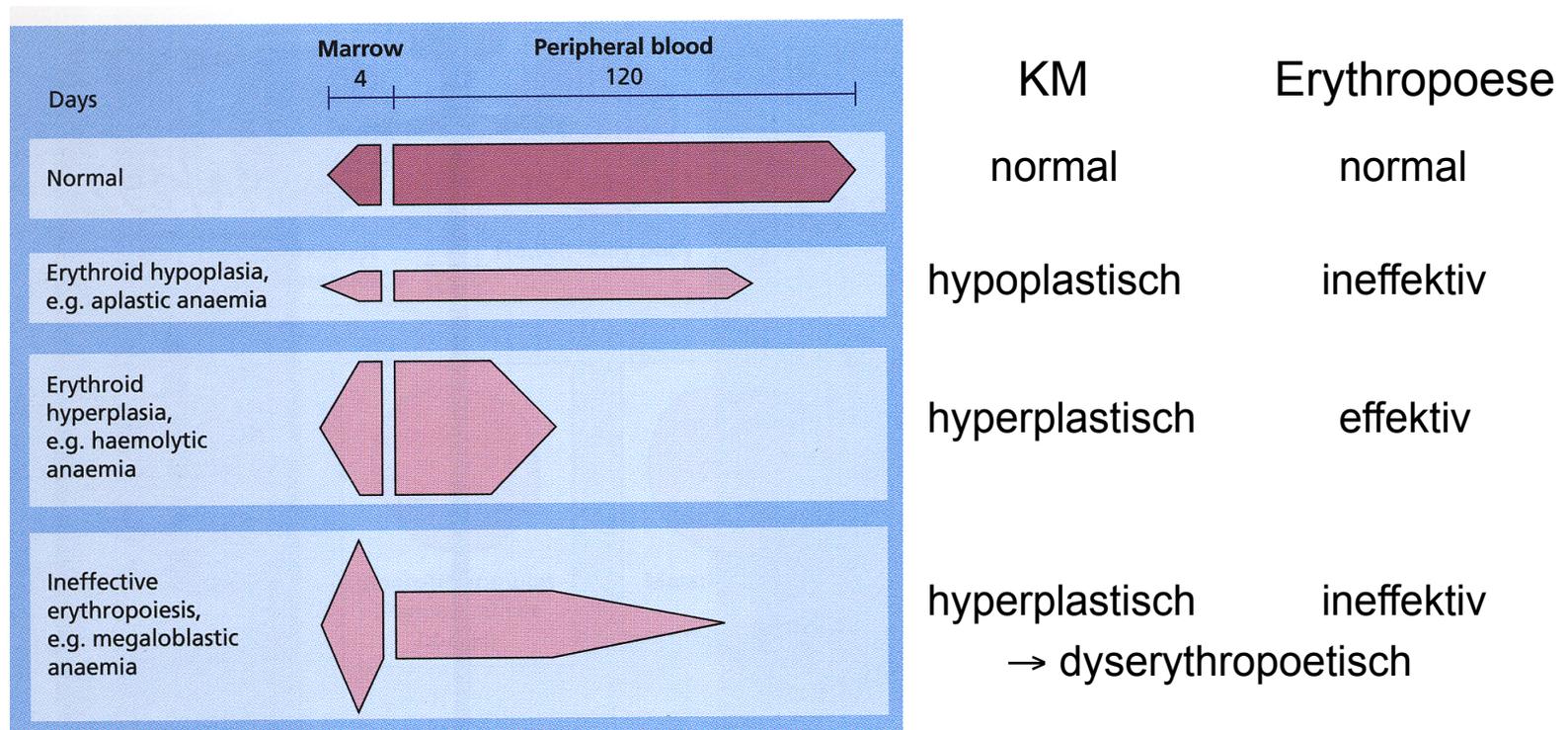
- nach Mechanismus der Entstehung
 - Hypoproliferative Anämien → Km-Insuffizienz, chron. Erkrankung
 - Reifestörungen → Kernreifung, Fe-Mangel, Globinkette
 - Hämolysen
 - Blutverlust → akut, chronisch
 - Kombinationen
- Nach Pathophysiologie
- nach Morphologie
 - Mikrozytär, hypochromatisch (MCV<80fL, MCH<27pg)
 - Makrozytär, hyperchromatisch (MCV>95fL, MCH>33pg)
 - Normocytär, normochromatisch (MCV 80-95fL, MCH>27pg)





Die Anämien

Pathophysiologische Einteilung und Entstehung



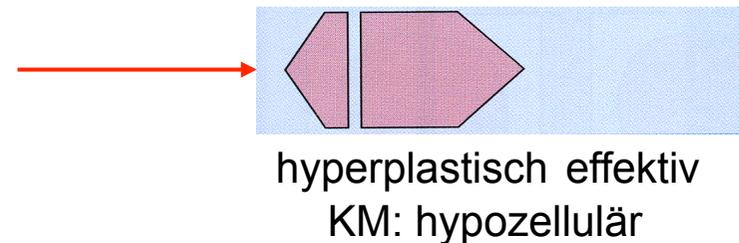
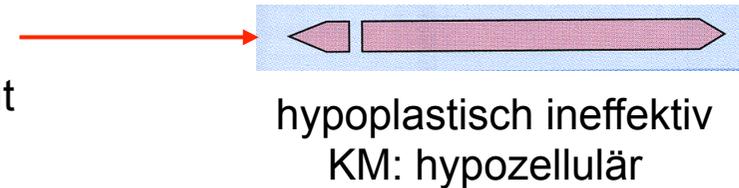


Die Anämien

Pathophysiologische Einteilung und Entstehung

- Hypoproliferative Anämien
 - Anämien bei KM-insuffizienz
 - Anämien bei systemischer Krankheit
 - renale Anämie
 - endokrine Anämie
 - Anämien bei chronischer Erkrankung
- Reifungsstörungen der Erythrozyten
 - Anämien bei gestörter Kernreifung
 - Anämien bei gestörtem Eisenstoffwechsel
 - Anämien bei gestörter Globinkettensynthese
- Hämolytische Erkrankungen
 - Hereditäre hämolytische Anämien
 - Erworbene hämolytische Anämien
- Blutverlust

Erythropoese





Die Anämien

Pathophysiologische Einteilung und Entstehung

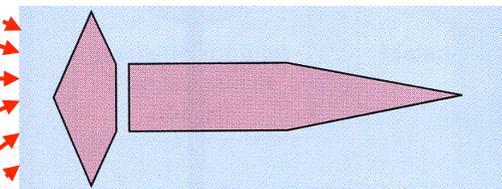
■ Reifungsstörungen der Erythrozyten

- gestörter Eisenstoffwechsel
 - Eisenmangel
 - sideroblastische Anämie (selten)
- gestörte Kernreifung
 - Vitamin B₁₂-Mangel
 - Folsäuremangel
- MDS
 - sideroblastische Anämie
- gestörte Globinkettensynthese
 - β -Thalassämien
 - α -Thalassämien

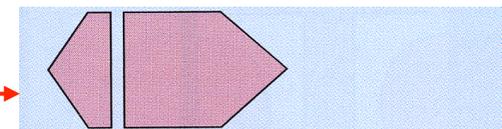
Erythropoese



hypoplastisch ineffektiv
KM: hypozellulär



dyserythropoetisch
KM: hyperzellulär



hyperplastisch effektiv
KM: hyperzellulär



Tabelle 3 Morphologische Einteilung der Anämien

Mikrozytär hypochromatisch (MCV < 80 fl, MCH < 27 pg)

Häufig mikrozytär hypochrom

Eisenmangel

Thalassämie

Bleivergiftung

Gelegentlich mikrozytär hypochrom

Anämie bei chronischen Krankheiten

Hämoglobinopathie

Sideroachrestische Anämie

Makrozytär hyperchromatisch (MCV > 95 fl, MCH > 33 pg)

Häufig makrozytär

Vitamin-B₁₂-Mangel

Folsäuremangel

Chronischer Alkoholkonsum

Gelegentlich makrozytär

Hypoproliferative Anämie

Myelodysplastische Anämie

Leberkrankheiten

Retikulozytose

Medikamente

Normozytär normochromatisch (MCV 80–96 fl, MCH > 26 pg)

Häufig normozytär normochrom

Hypoproliferative Anämie

Myelodysplastische Anämie

Hämolytische Anämie

Hämoglobinopathie

Anämie bei akutem Blutverlust

Sideroachrestische Anämie

Infiltration des Knochenmarks

Gemischte Mangelzustände

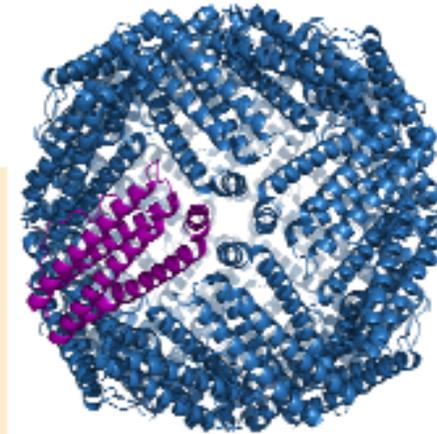
Endokrine Anämie

Renale Anämie

Gelegentlich normozytär normochrom



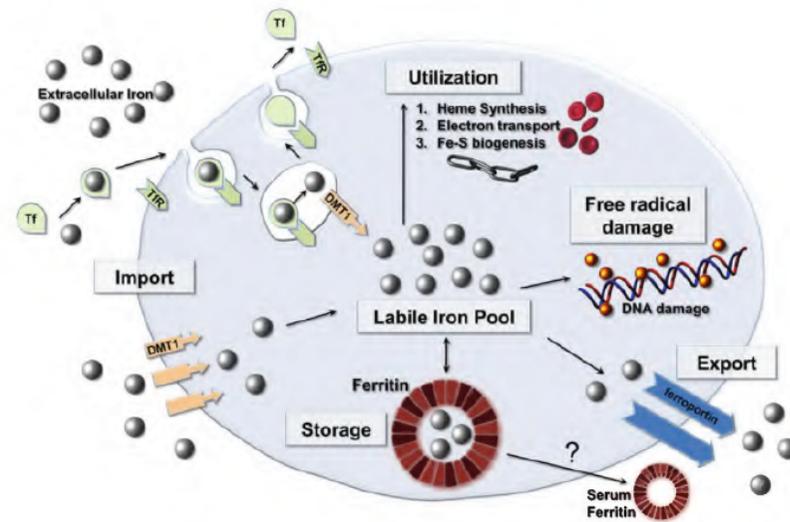
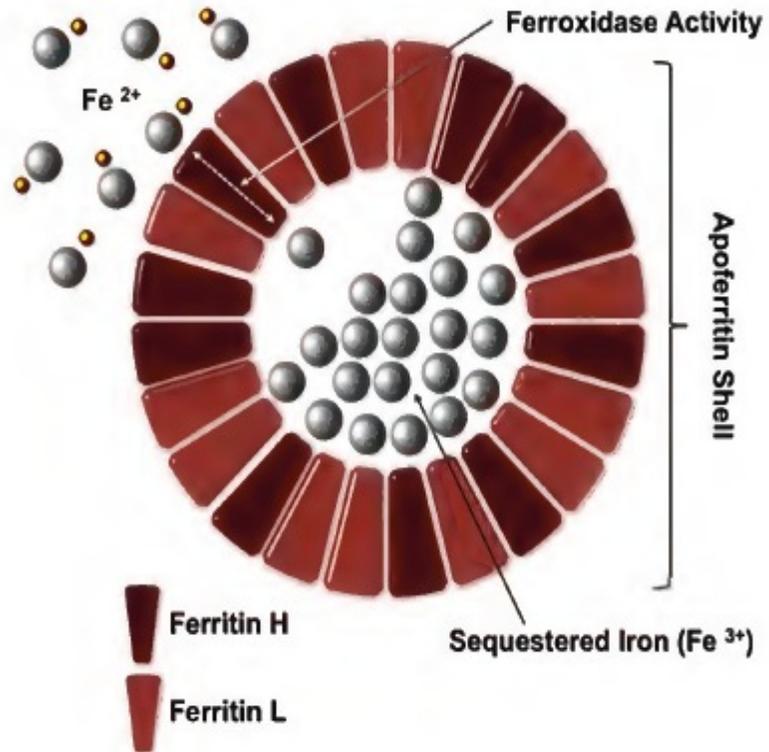
Problem Ferritin



Funktion	intrazelluärer Eisenspeicher
Kapazität	ca. 2000-4000 Fe ³⁺ Ionen
Synthese	alle Zellen
Serumspiegel	repräsentiert Eisenstatus
Normalwert	12-300 µg/l (geschlechtsabhängig)
Erhöhung	Eisenüberladung akute Phase Reaktion: Infektion Hepatopathie EPO-Therapie Tumore
Erniedrigung	Eisenmangel
Fehlerquellen	Akute Phase Protein



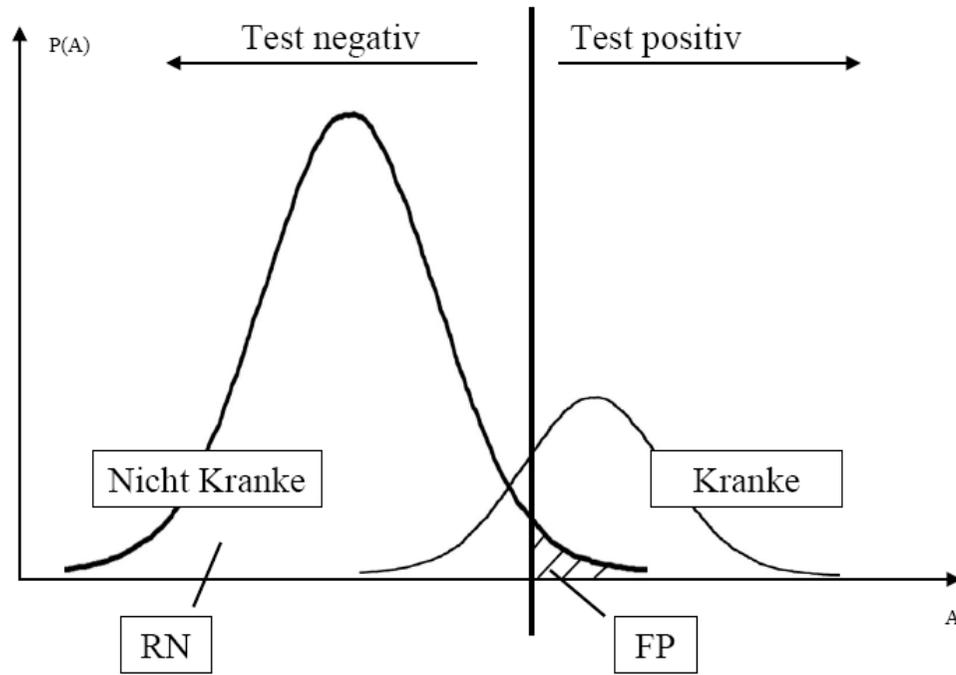
Problem Ferritin





Ferritin: Interpretation

- Erlaubt keine Stadieneinteilung des Eisenmangels
- Nach Entzündung können Ferritinwerte bis zu 5 Wochen erhöht bleiben
- Mit dem Ferritin sollte gleichzeitig
 - ◆ Hämoglobin
 - ◆ ALAT
 - ◆ CRPbestimmt werden ?? Fehr et al
- Werte $>100 \mu\text{g/L}$ weist bei Patienten mit Leber- oder Entzündungsproblem auf einen normal gefüllten Eisenspeicher hin. Thomas
- „Unter diesen Bedingungen (Entzündung, Hepatopathie...) sollten normales oder gar erhöhtes Serumferritin, bei sonst symptomatischen Patienten, nur mit Vorsicht interpretiert werden“ Fehr et al



Diagnostischer Test: Falsch Positiv



Ferritin: Multilevel likelihood ratios

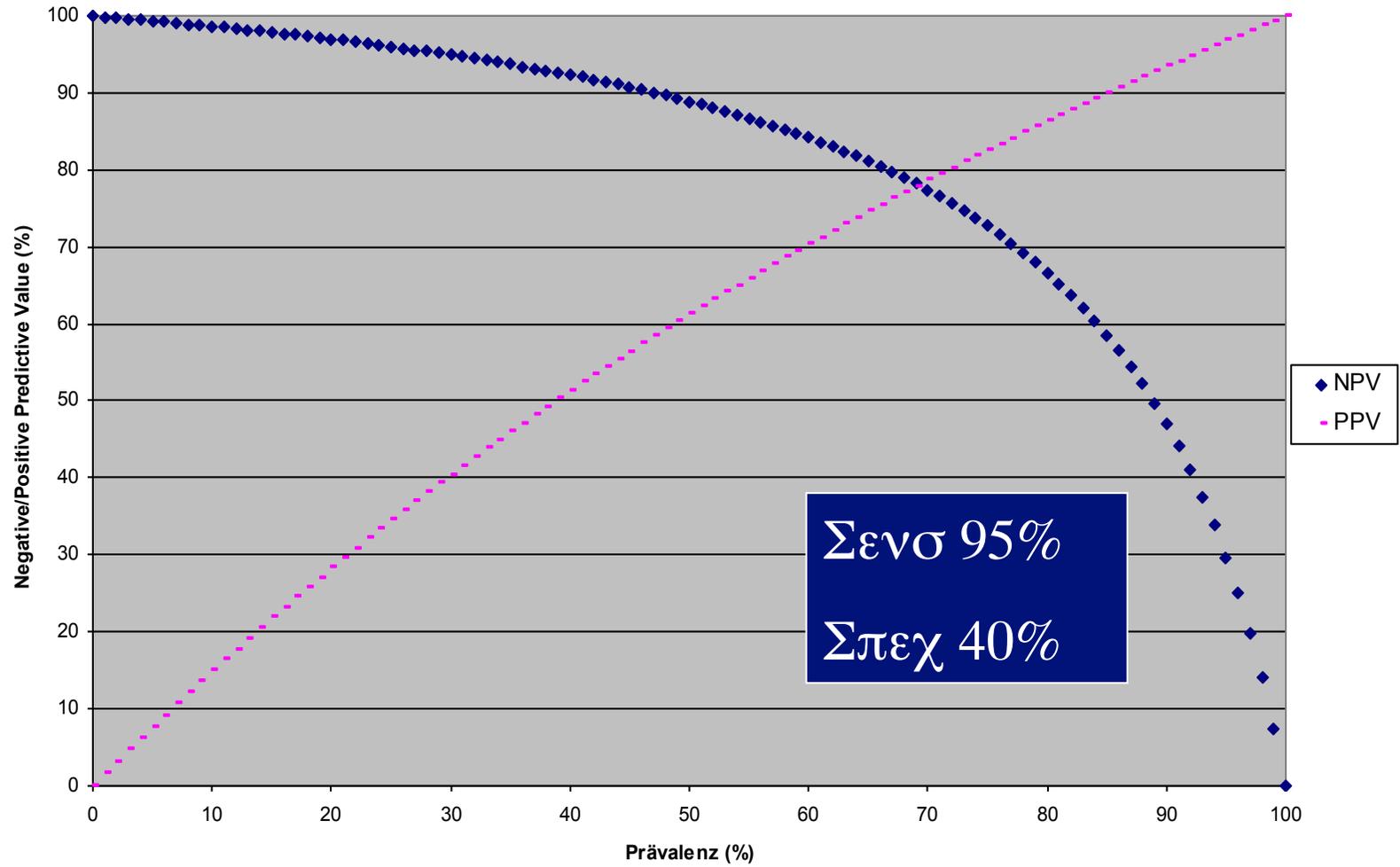
TABLE III
Likelihood Ratios

Interval	Number Deficient	Number Not Deficient	Likelihood Ratio
Ferritin			
>100	8	108	0.13
>45 ≤ 100	7	27	0.46
>18 ≤ 45	23	13	3.12
≤ 18	47	2	41.47
Total	85	150	
Transferrin saturation			
>0.21	9	55	0.28
>0.8 ≤ 0.21	23	70	0.57
>0.05 ≤ 0.08	14	17	1.43
≤ 0.05	38	4	16.51
Total	84	146	
Mean cell volume			
>95	2	32	0.11
>91 – ≤ 95	5	26	0.34
>85 – ≤ 91	16	44	0.64
>74 – ≤ 85	32	42	1.35
≤ 74	30	6	8.82
Total	85	150	
Red cell protoporphyrin			
≥ 0 ≤ 0.75	10	53	0.34
>0.75 ≤ 0.1	8	28	0.51
>1 – ≤ 1.25	9	21	0.77
>1.25 ≤ 2	17	24	1.26
>2	40	24	2.98
Total	84	150	



Ferritin: PPV in elderly anemic patients

	Low (5% – 20%)	Intermediate (40% – 60%)	High (80% – 95%)	Study Population (36%)
Serum ferritin result ($\mu\text{g/L}$)				
≥ 100	0.6–3	8–16	34–71	7
45–100	2–10	24–41	39–90	21
18–45	14–44	68–82	93–98	64
< 18	69–91	97–98	99–99.9	96





Ferritin: Normwerte

- Male: 30-300 $\mu\text{g/L}$
- Female: 10-200 $\mu\text{g/L}$

Kratz et al. N Engl J Med 2004

		Ferritin $\mu\text{g/l}$	
<i>Nabelschnurblut</i>		45 - 290	
<i>Neugeborene</i>			
0 - 3	d	75 - 330	
3 - 14	d	75 - 370	
14 - 30	d	75 - 370	
<i>Säuglinge</i>			
1 - 2	m	75 - 330	
2 - 3	m	45 - 290	
3 - 6	m	15 - 190	
6 - 12	m	15 - 110	
<i>Kinder</i>			
1 - 2	a	15 - 110	
2 - 4	a	15 - 130	
4 - 6	a	15 - 130	
6 - 12	a	15 - 150	
<i>Jugendliche</i>		M	F
12 - 15	a	17 - 190	15 - 150
15 - 18	a	19 - 230	15 - 150
<i>Erwachsene</i>		M	F
18 - 50	a	23 - 290	15 - 190
50 - 65	a	23 - 290	18 - 260
65 <	a	15 - 540	15 - 480



Ferritin: Normwerte

- $< 10 \mu\text{g/L}$: komplett erschöpfte Eisenspeicher
- $< 30 \mu\text{g/L}$: Diagnose Eisenmangel kann bestätigt werden
- - $50 \mu\text{g/L}$: funktioneller Eisenmangel möglich

Fehr et al. Schweiz Rundsch

Praxis

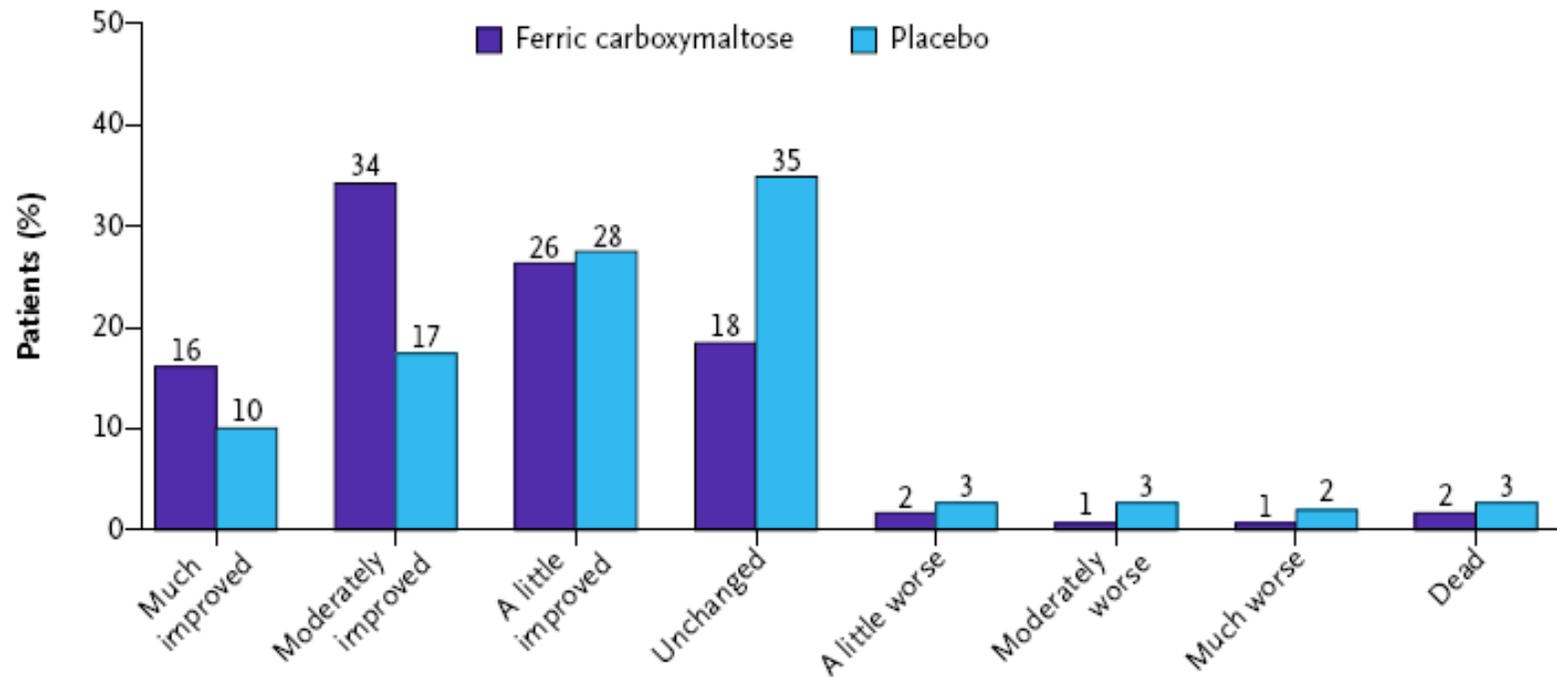
Iron deficiency was diagnosed when the serum ferritin level was less than $100 \mu\text{g}$ per liter or was between 100 and $299 \mu\text{g}$ per liter when the transferrin saturation was less than 20%.

Anker et al. NEJM



Ferritin: Normwerte

A Self-Reported Patient Global Assessment at Wk 24



No. of Patients

Ferric carboxymaltose	47	100	77	54	5	2	2	5
Placebo	15	26	41	52	4	4	3	4



Ferritin: Quotienten

Ferritin und niedrige Transferrinsättigung

sTfR/log Ferritin

Transferrinsättigung oder Hämoglobin im
Retikulozyten als Monitoringparameter für
Eisensubstitutionstherapie



Ferritin: offene Fragen

- Indikationen: Eisenmangel mit und ohne Anämie? Diagnose oder Therapieentscheid?
- Bestimmung Ferritin alleine oder mit anderen Parametern CRP/ ALAT/ Hb (Algorithmus) ?
- Geschlechtsabhängige Referenzwerte?
- Altersabhängige Referenzwerte?
- Festsetzung Referenzwerte:
 - Untere Grenze
 - Obere Grenze

- Gesellschaftliche Akzeptanz neuer Referenzwerte?
- Weitere Parameter / Abklärungsstrategien / Algorithmen in speziellen Patientenkollektiven (z.B. CKD, Hepatopathie, Leberproblem, Entzündung, Tumor, Niereninsuffizienz)



Thal vs. IDA: Huber-Herklotz-Formel

$$HH = \frac{MCH \times RDW}{10 \times Ec} + RDW$$

■ Anforderungen

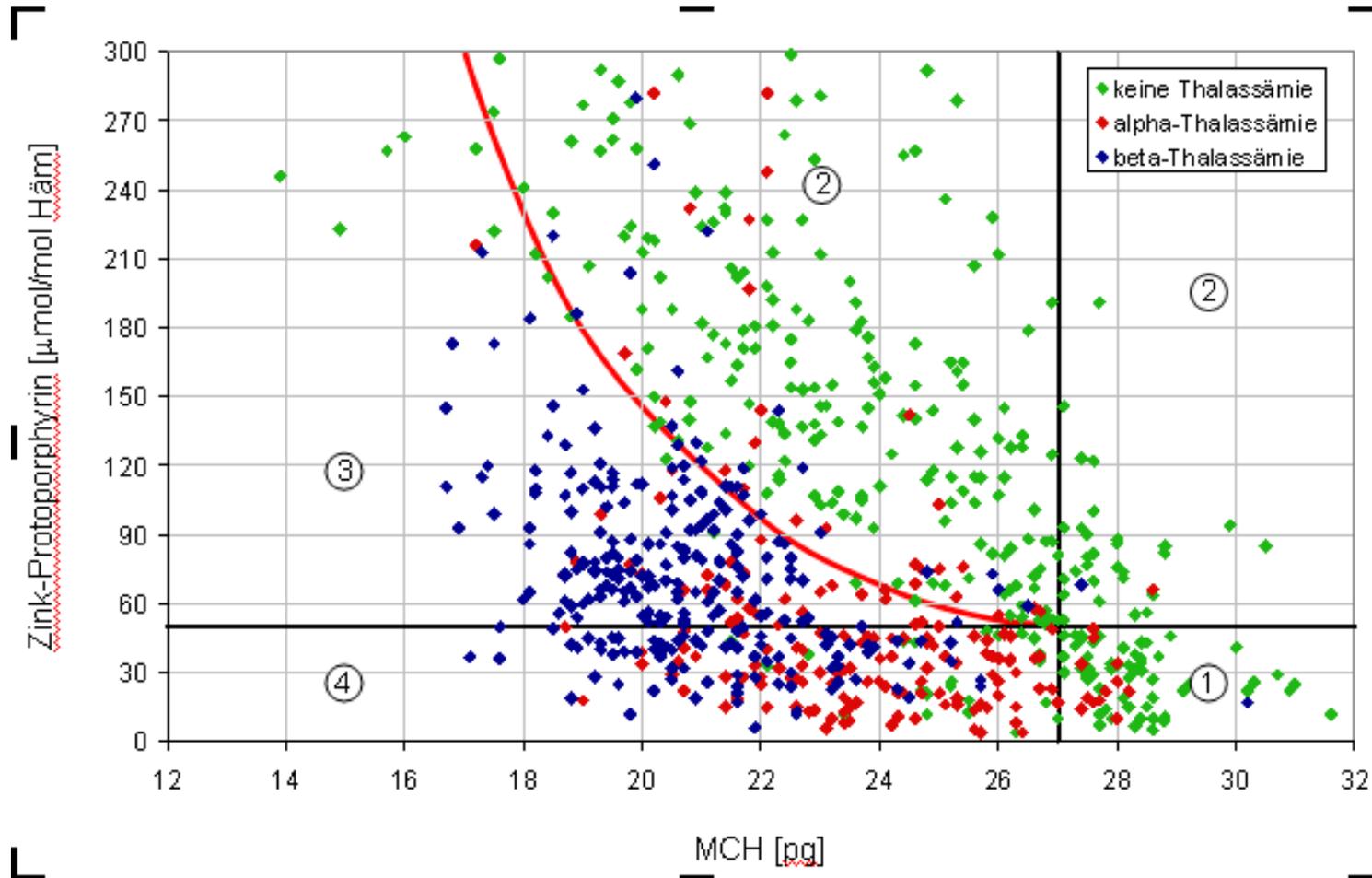
- ◆ Hohe Sensitivität → keine falsch negativen
- ◆ Hoher +PV → sinnvoller Einsatz der MB

■ Grenzwerte

- ◆ $HH < 21$ → Thalassämie
- ◆ $21 > HH < 23$ → graue Zone
- ◆ $23 > HH$ → Fe-Mangel



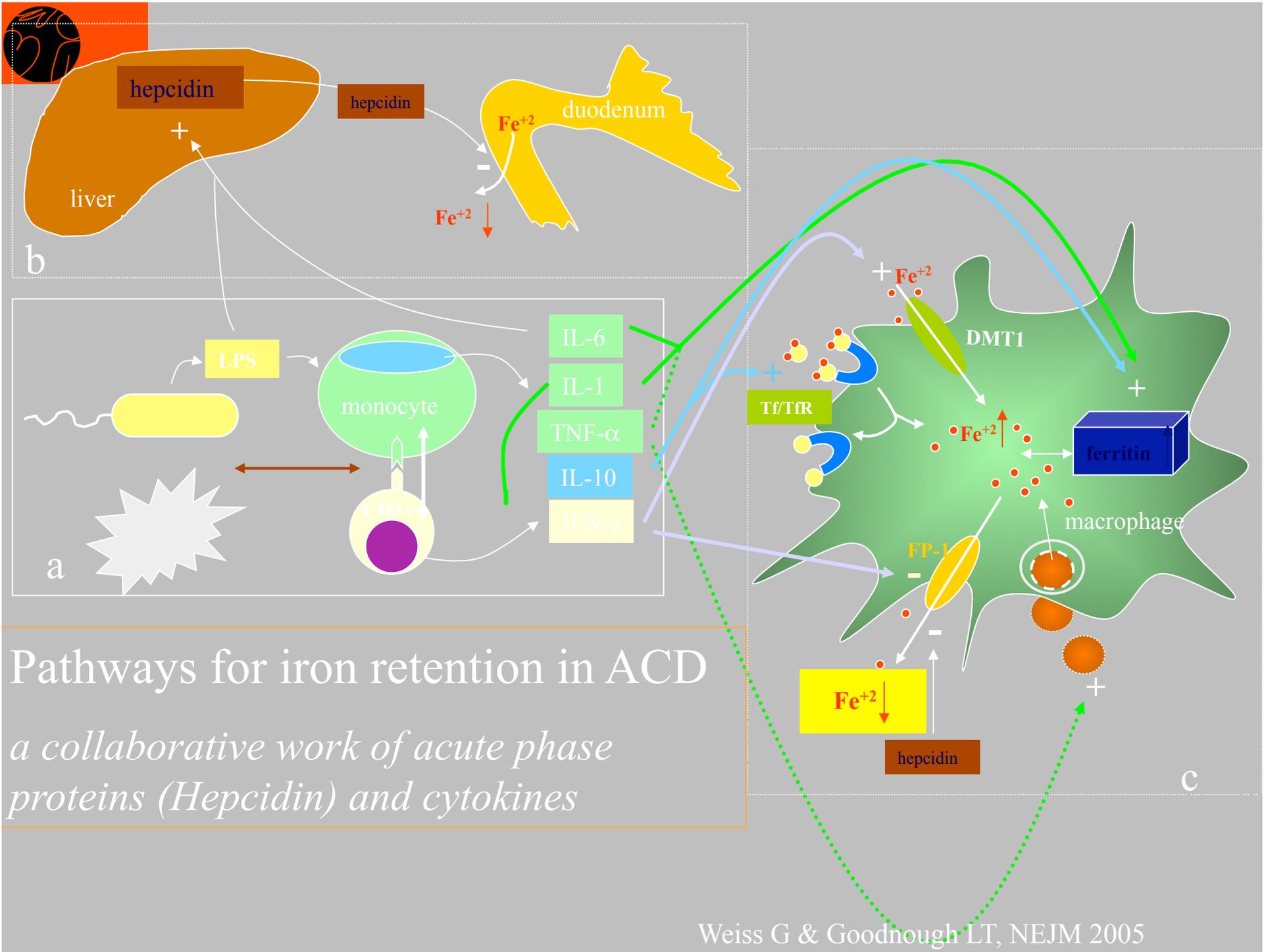
Thal vs IDA als Funktion von ZnPP und MCH





Was hilft Ferritin?

Ferritin	Zeichen der Entzündung ¹	Interpretation	Klinische Symptome des Eisenmangels möglich ²
< 15 µg/l	nein/ja	Eisenmangel mit leeren Eisenspeicher	ja
15 - 30 µg/l	nein	Eisenmangel mit leeren/ knappen Eisenspeicher	ja
	ja	Eisenmangel mit leeren Eisenspeicher	ja
31 - 50 µg/l	nein	Eisenmangel möglich	selten
	ja	Eisenmangel wahrscheinlich	ja
> 50 µg/l	nein	kein Eisenmangel	nein
	ja	Eisenmangel nicht auszuschließen	eventuell

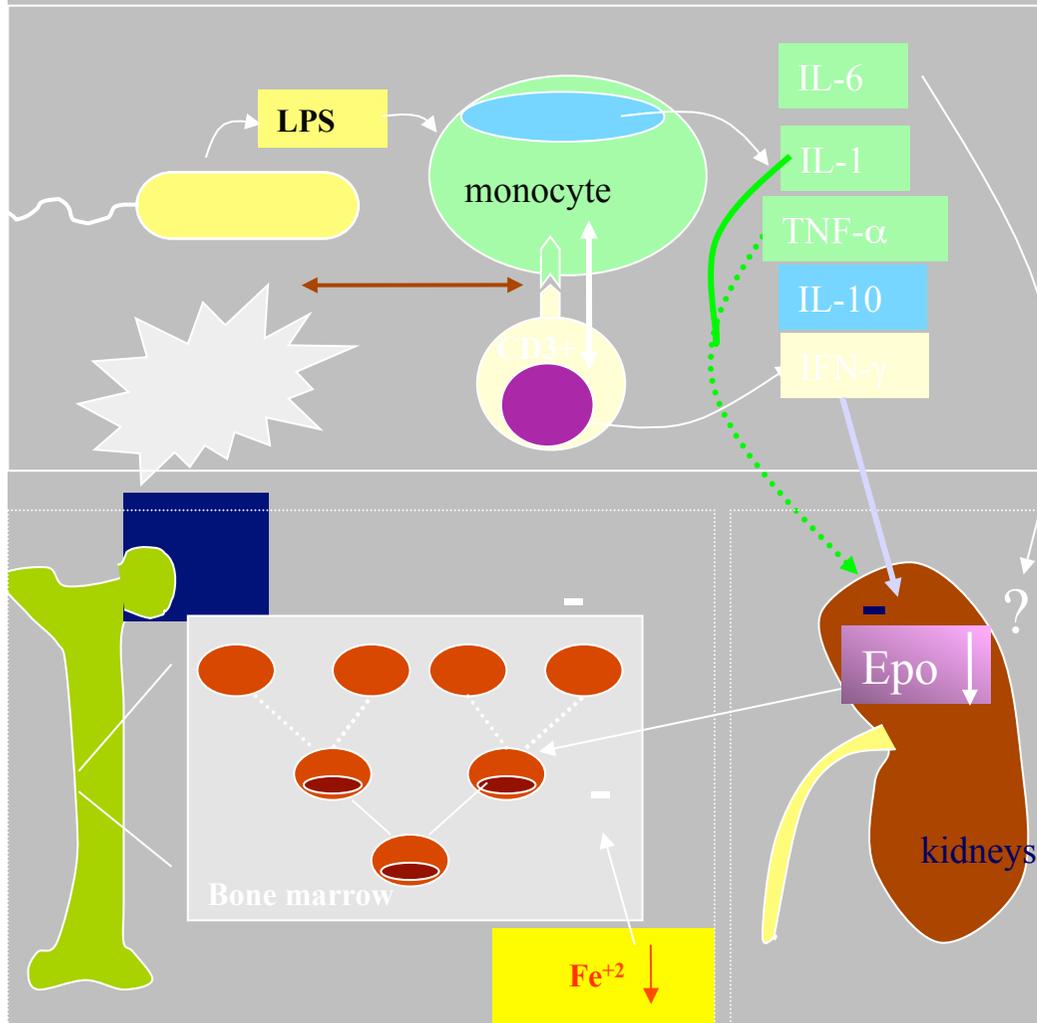


Pathways for iron retention in ACD

a collaborative work of acute phase proteins (Hepcidin) and cytokines



Cytokin Effekte auf Epo Produktion

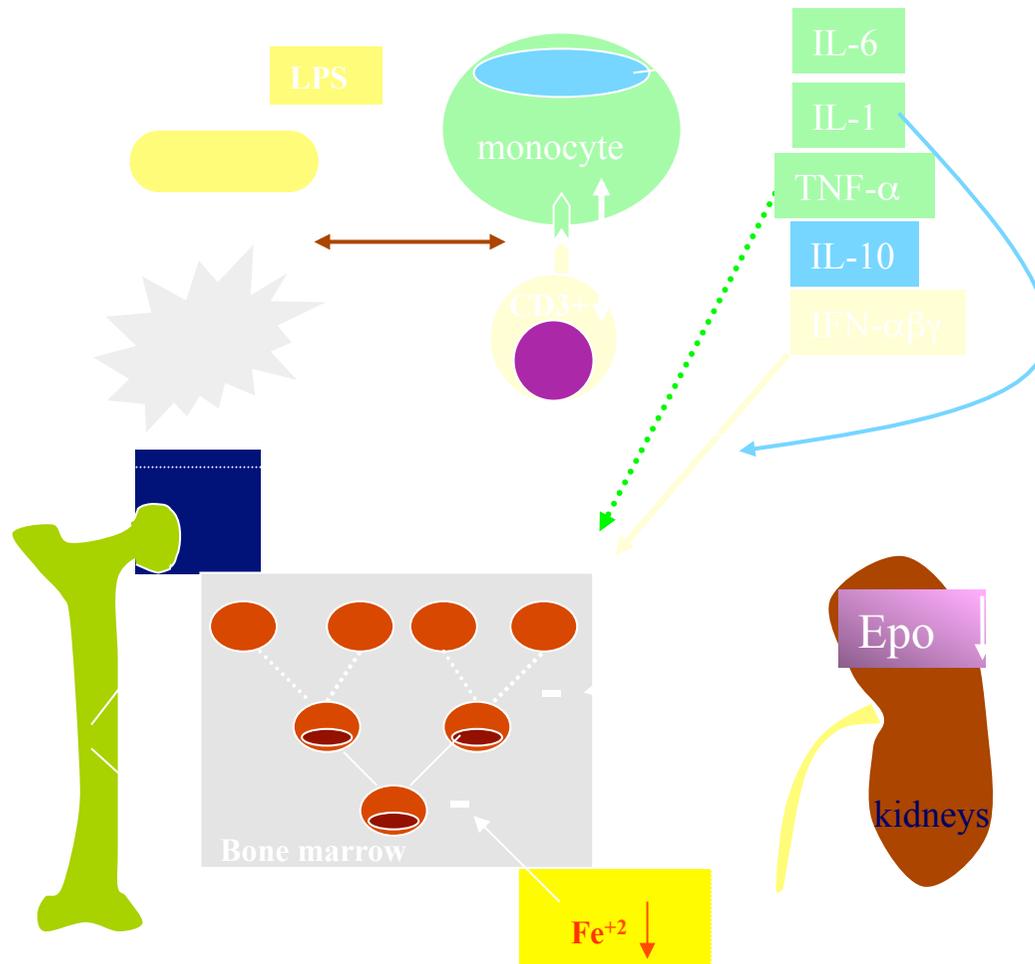


Putative molecular mechanisms:

- TNF- α /IL-1 induce NF-kB/GATA-2 with suppression of Epo gene promotor
- cytokine mediated radical formation neg. affects Epo producing cells in the kidney
- interaction with Epo/EpoR signal transduction (JAK2/STAT5/MAPK/PKC)
- reduction of EpoR expression on CFU-e
- impaired Epo function because of reduced iron availability
- impaired Epo function due to impaired erythroid progenitor proliferation



Cytokin Effekte auf erythroide Zellproliferation



Putative molecular mechanisms:

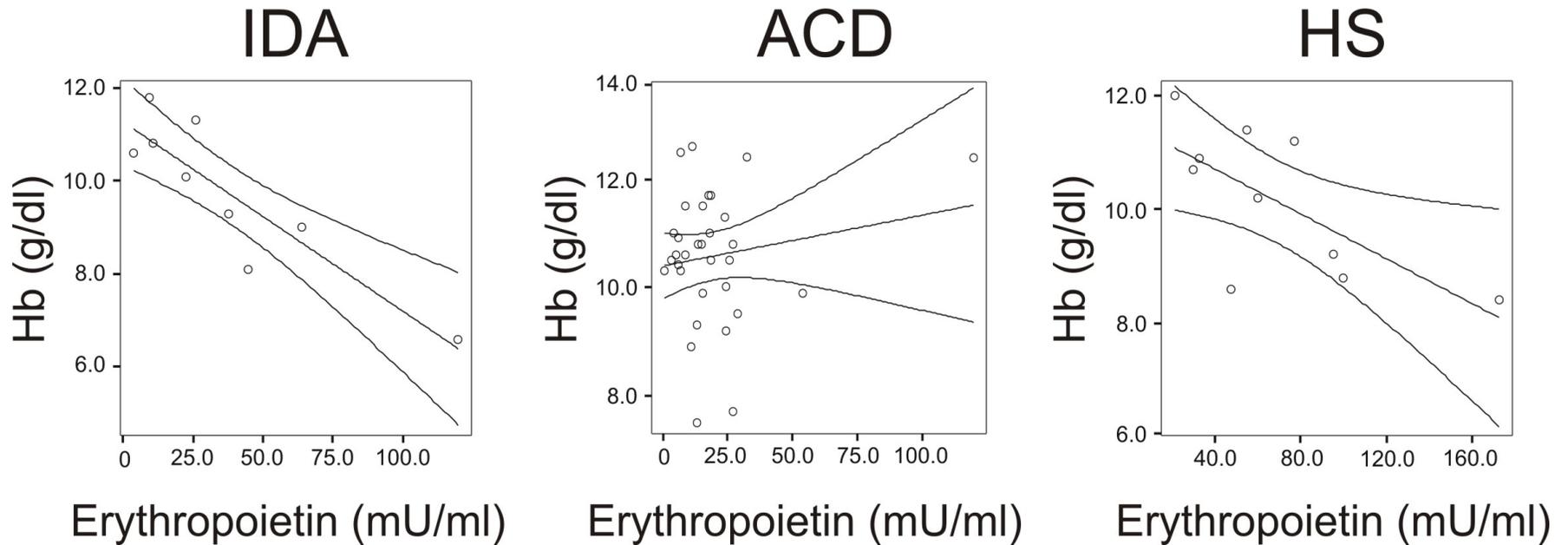
- TNF-α –inhibitory effect via stroma cells
- IL-1 acts primarily via IFN-γ induction
- IFN-α induces apoptosis of CFU-e
- IFN-γ: caspase mediated apoptosis involving ceramide
- IFN-γ induces NO-inhibits heme synthesis
- cytokines (IFN-γ) inhibit Epo and SCF formation and functionality
- iron restriction due to cytokines/hepcidin



Hilft Epo hier?

Korrelation zwischen Hämoglobin (Hb) und Serum

Erythropoietin-Spiegel in IDA, ACD and HS



Endogenous Epo levels not correlated to hemoglobin in ACD indicating abnormal regulation/sensing mechanisms



**Weshalb ist DD zwischen ACD und
ACD + IDA wichtig?**

Wegen der unterschiedlichen
Therapie !!!



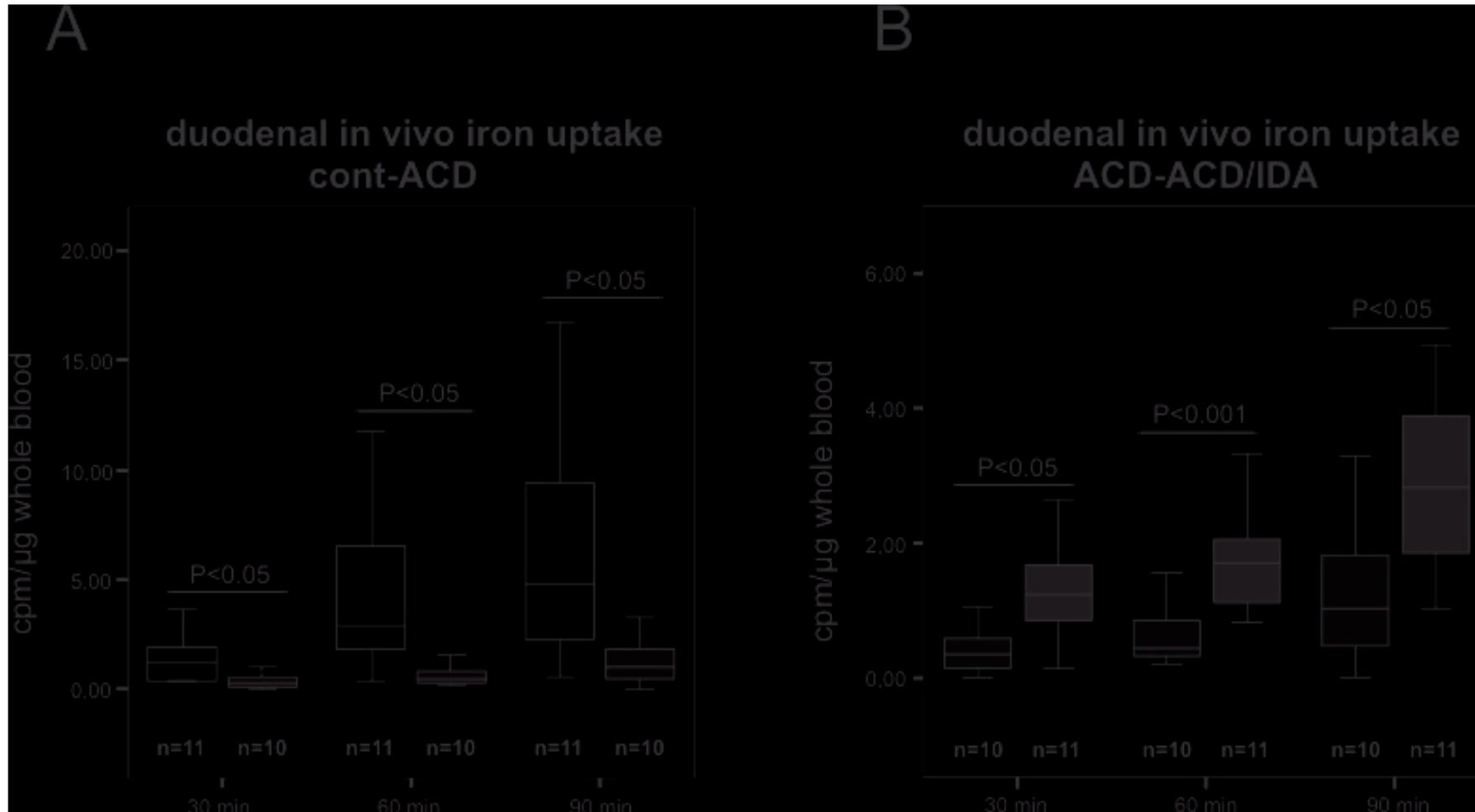
Beste Therapie für ACD

Behandlung oder Heilung der
Grundkrankheit

(so man kann und die Zeit hat)



Duodenale Eisenresorption in ACD vs. ACD/IDA Ratten *in vivo*



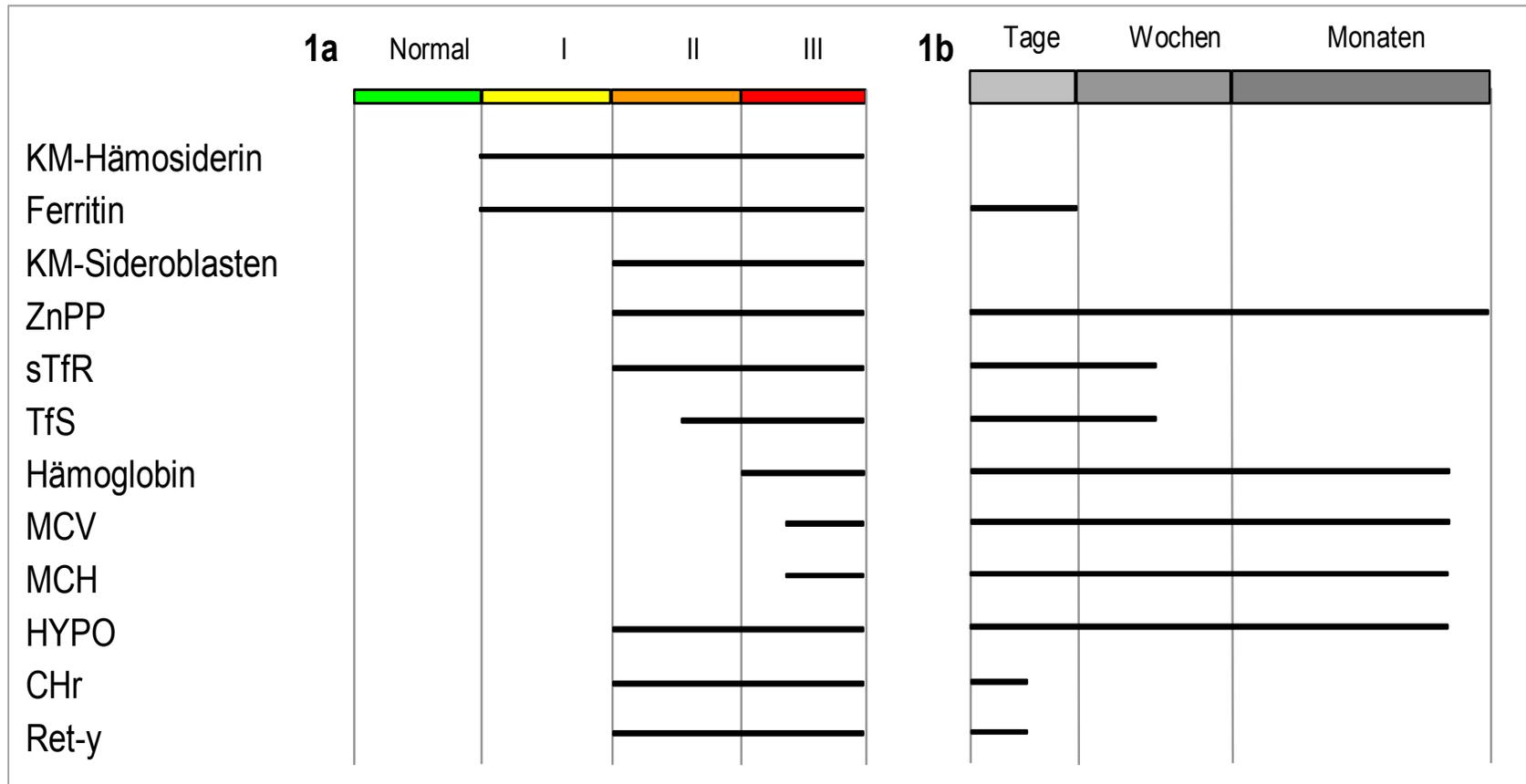


Erfolgskontrolle

- Hb / Hkt
- Retikulozyten, IRF
- Ret He
- ZnPP
- Ferritin
-
- Hpcidin



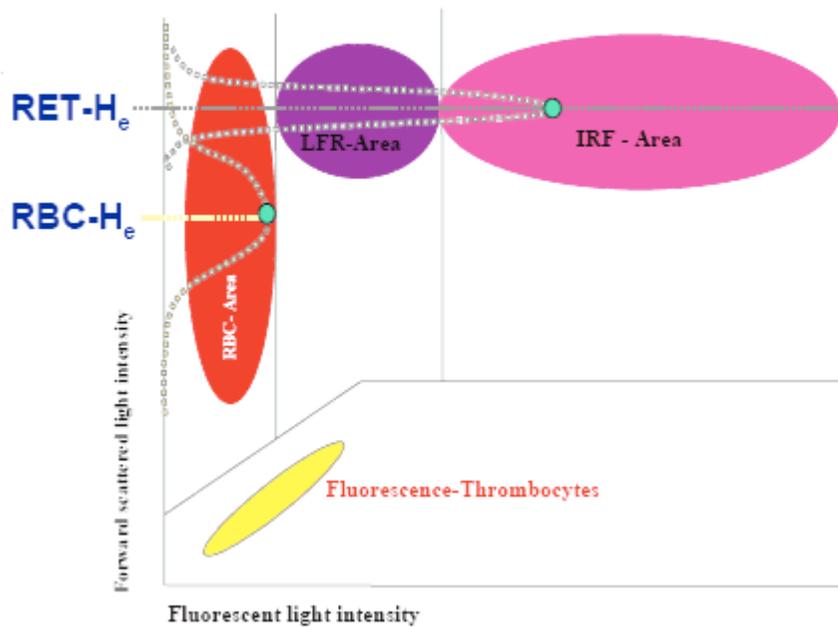
Zeitliche Abhängigkeit der verschiedenen Parameter



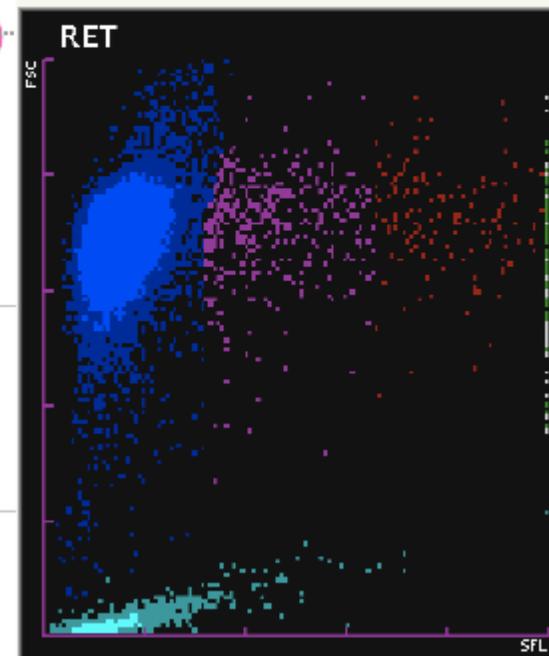
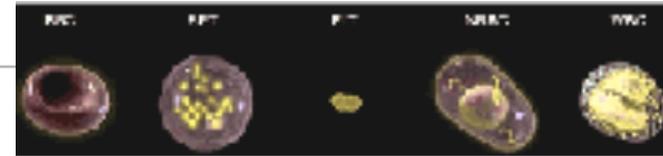


Erfolgskontrolle: RET - Messkanal

Fig. 1: Position of the new fluorescence parameters of the red cell range in the scattergram of the XE-2100

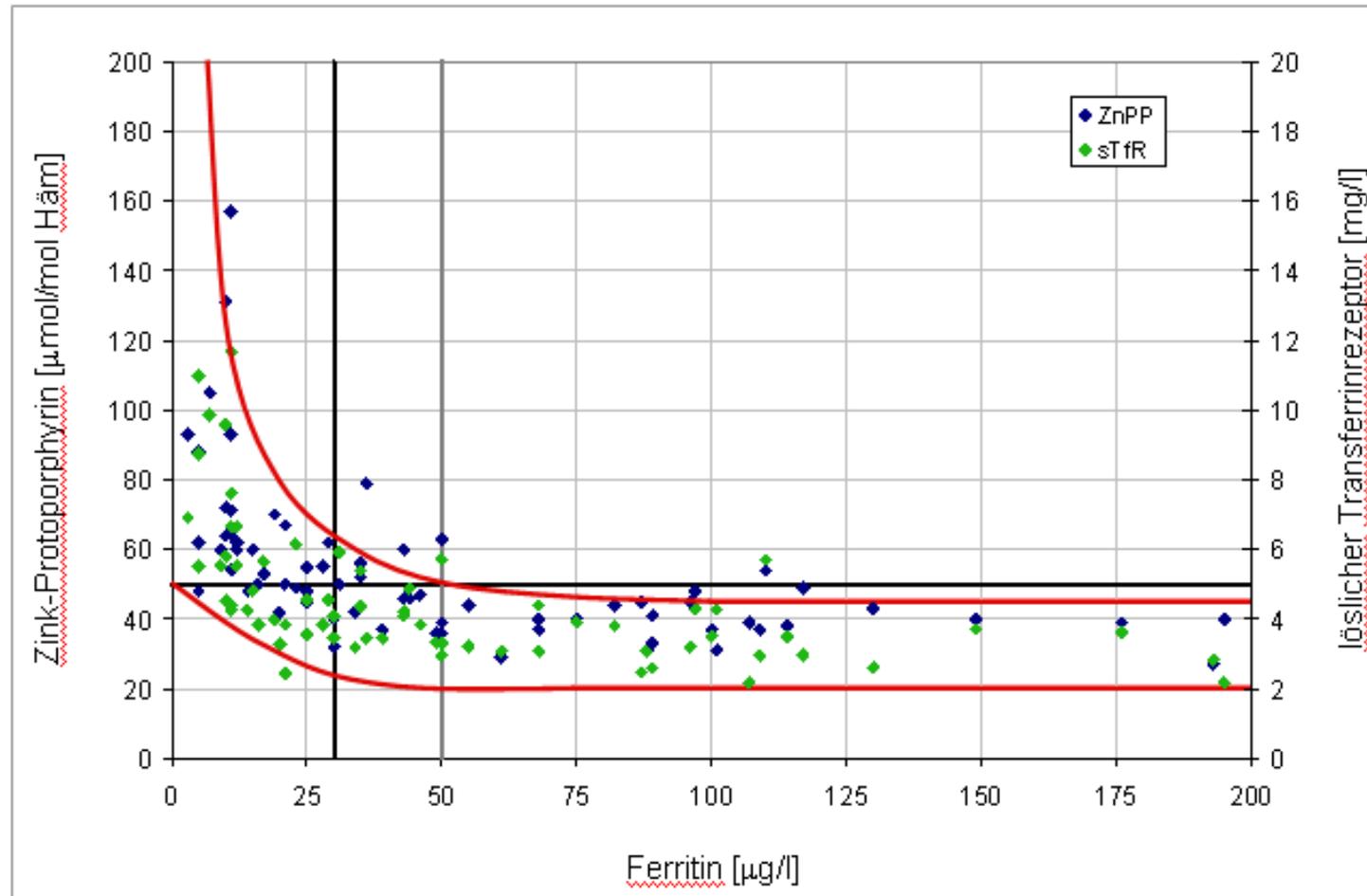


Reticulocyte channel of the SYSMEX XE-2100





Erfolgskontrolle





Zusammenfassung

- Eisenmangel ist auch bei uns prävalent
- Milde Formen müssen diagnostiziert werden (4F)
- Polymorbide Patienten (ACD und IDA, etc) sind häufig und stellen diagnostisch und therapeutisch eine Herausforderung dar (Verteilstörung).
- Der Einsatz von (neuen) Laborparametern und Algorithmen erlaubt bessere/effizientere Definition der Ursache und damit allenfalls eine gezielte Therapie
- Hepcidin dürfte diagnostisch und ev. therapeutisch eine Rolle spielen
- Algorithmen müssen angepasst und validiert werden



Assessment of iron status in the setting of inflammation and anemia

- Hepcidin expression is more affected by the needs of iron for erythropoiesis than by inflammation
- Hepcidin levels closely correlate to sTfR/ log ferritin ratio in patients with inflammation, thus both parameters (**hepcidin currently not available**) can differentiate between absolute versus functional iron deficiency
- Hematological indices (e.g. MCH, MCV, LHD%, CHr ...) may aid additional information especially in patients with sTfR/ log ferritin between 1 and 2



Algorithmus Aarau

