

Differentialdiagnose der Anämie beim Erwachsenen



Martin Bommer
Ulm 19.04.2013



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Erworbene Anämien: Häufigkeit in Deutschland

Erkrankung	Risikogruppe	Prävalenz /10 ⁶	Fälle in D
Eisenmangelanämie	Kinder, Frauen < 50	50 000	4 000 000
Eisenmangelanämie	Männer < 50	10 000	800 000
Sekundäre Anämie		50 000	4 000 000
Bei Neoplasien (inklusive MDS)	Ältere Menschen	30 000	2 400 000
Bei rheumatischen Krankheiten	Erwachsene	10 000	800 000
Bei Infektionen	Erwachsene	10 000	800 000
Bei Leber-Darmerkrankungen	Erwachsene	10 000	800 000
Autoimmunhämolytische Anämie	Erwachsene	500	40 000
Vitamin B12 - Mangel	Erwachsene	200	16 000
Folsäuremangel	Erwachsene	200	16 000
Aplastische Anämie, PNH	Alle	10	800
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)	Alle	10 (-20)	800

Hereditäre Anämien: Häufigkeit in Deutschland



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

grün hinterlegt: Endemisch in Herkunftsregionen

vieler Migranten

Erkrankung	Erbgang	Prävalenz/10 ⁶	Fälle in D
Hereditäre Sphärozytose	dominant	250	20 000
Hereditäre Elliptozyose	dominant	200	16 000
G-6-PDH-Mangel	X-rezessiv	10	800
Pyruvatkinasemangel	rezessiv	2	200
Thalassämia major	rezessiv	7	800
Thalassämia intermedia	rezessiv	3	250
Sichelzellerkrankung	rezessiv	20	1600
Andere Hämoglobinopathien	dominant	8	1000
Enzymopen. hämolytische A.	rezessiv	>1	100
Blackfan-Diamond Anämie	verschieden	> 1	100
Fanconi-Anämie	rezessiv	> 1	200
hereditäre sideroblastische A.	X-rezessiv	<1	50
Kongenit dyserythropoet. A.	rezessiv	1,1	106

Mit freundlicher Genehmigung von Prof. H. Heimpel

Bezeichnung	Bedeutung	Messung/ Berechnung	Einheit	Interpretation
Hb	Hämoglobinkonzentration	Photometrie	g/dl	Männer: 13-17 g/dl Frauen: 12-15 g/dl
HK	Hämatokrit		%	Männer 42 – 50 % Frauen 38 – 44 %
MCH	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinmenge	Hb/Hk	g/l	<300g/l hypochrom
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration	Hb/Ec	pg/l	<27pg hypochrom >32 pg hyperchrom
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen	HK/Ec	fl	<80fl mikrozytär >95 fl makrozytär



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Bezeichnung	Bedeutung	Messung/ Berechnung	Einheit	Interpretation
Hb	Hämoglobinkonzentration	Photometrie	g/dl	Männer: 13-17 g/dl Frauen: 12-15 g/dl
HK	Hämatokrit			Männer 42 – 50 % Frauen 38 – 44 %
MCH	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration			<300g/l hypochrom
MCHC		Hb/Ec	pg/l	<27pg hypochrom >32 pg hyperchrom
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen	HK/Ec	fl	<80fl mikrozytär >95 fl makrozytär

WHO-Definition
Männer Hb < 13 g/dl
Frauen Hb < 12 g/dl



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Anämie

Mikrozytär

Ferritin niedrig

Ferritin normal
oder erhöht

Normozytär

Ferritin erhöht

Retikulozyten
niedrig

Makrozytär

LDH normal

LDH erhöht

Retikulozyten
erhöht

Retikulozyten
inadequat

Coombs-Test
positiv

Coombs-Test
negativ

Autoimmun-
hämolyse

Sphärocytose,
Elliptozytose,
PNH, TTP/HUS,
Enzymopathie

Megaloblastäre
Anämie:
Folsäure, B12-
Mangel



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Eisenmangel

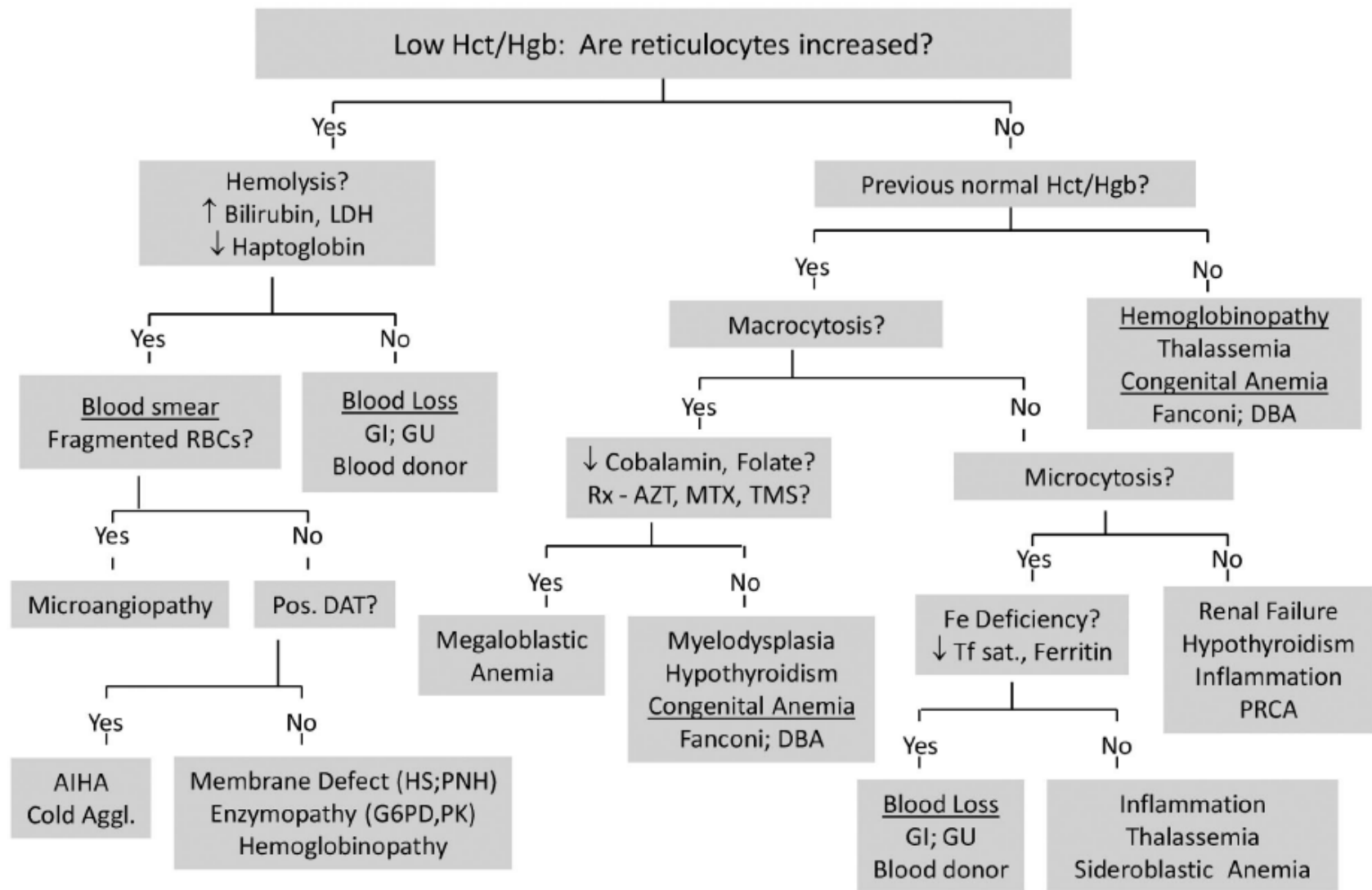
Hämoglobino-
pathie,
sideroblastische
Anämie

Anämie bei
chronischer
Erkrankung
(ACD)

Renale
Anämie,
Aplastische
Anämie,
PRCA,

MDS, Medikamente
(Hydroxyurea, MTX
etc), Alkohol

MCV



Welche Bedeutung hat das Alter?

- War das Blutbild je normal?
 - Hereditäre vs. erworbene Anämie
- Primäre vs. Sekundäre Anämieformen
 - Häufig Begleiterkrankungen
- Medikamenteneinnahme
- Monokausalität vs. multifaktorielle Ursachen
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Eisenmangel, ACD, Medikament
- Nutritive Ursachen, Intoxikationen
- Psychische Ursachen: z.B. „Factitia“



Diagnostik der Anämien

primäre Verfahren

- Interpretation des Blutbildes
 - Morphologie
 - Indizes, Leuko, Thrombo
- Anamnese
- Körperliche Untersuchung
- Ein Entzündungsparameter:
BSG oder C-reaktives Protein
- Bestimmung von: Kreatinin,
LDH,



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Diagnostik der Anämien

ergänzende Parameter

Parameter		Bedeutung
Coombs-Test		Autoimmunhämolyse
Vitamin Spiegel	B12, Folsäure	Megaloblastäre Anämie
Retikulozytenproduktionsindex (RPI)		Hyporegeneratorische Anämie?
Transferrin/Transferrinsättigung	Eisenmangel	
Löslicher Transferrinrezeptor		Schwangerschaft, Entzündung
Zinkprotoporphyrin	Eisenmangel	Keine Bedeutung in der Routine
Flow Zytometrie		PNH
ADAMTS13, - Inhibitor		TMA: TTP vs (a)HUS
Komplementdiagnostik		(a)HUS, CAD



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Erythrozytenmorphologie I

Bezeichnung	Eigenschaften	Vorkommen
Mikrozyten		Eisenmangel
Anulozyten		Eisenmangel
„Zigarrenformen“		Eisenmangel
Fragmentozyten/ Schistozyten		TMA
Drepanozyt		Sichelzellkrankheit
Targetzellen	„Schießscheiben“	Thalassämie
Akanthozyten	Cholesterineinlagerung in die Membran	Abetalipoproteinämie, Lebererkrankungen, n. Splenektomie
Stomatozyten		Stomatozytose (30%), Alkoholabusus (>3%)
Sphärozyten		Sphärozytose, Hämolyse
Tränentropfen		Myelofibrose



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Erythrozytenmorphologie II

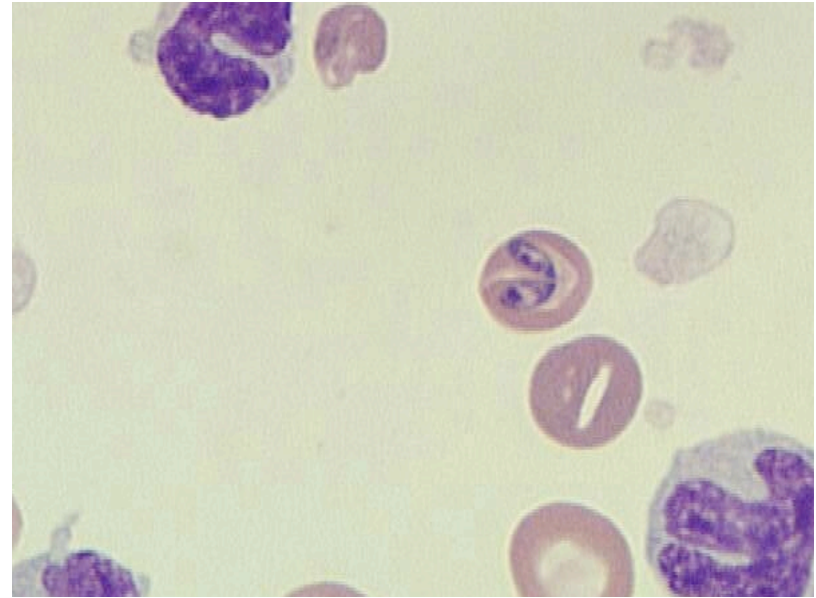
Bezeichnung	Ursache	Vorkommen
Basophile Tüpfelung	RNA-Reste, Reifungsstörung	Thalassämie, Bleiintoxikation, Perniziosa, Myelodysplasie
Cabot-Ringe	Reste des Spindelapparates	CDA , Thalassämie
Jolly-Körperchen	DNA, Kernreste	Splenektomie/Asplenie
Inklusionen	Parasiten	Malaria, Babesia canis
Erythrozyten-Agglutinate	Paraproteinämie (IgM)	Kälteagglutinin-Erkrankung
Pappenheim-Körperchen	Eisenablagerungen	Hämolyse,
Heinz-Innenkörper	Denaturiertes Hb, 1 - 3 µm große runde, dunkelblaue, solitäre Einschlüsse	Instabile Hämoglobine



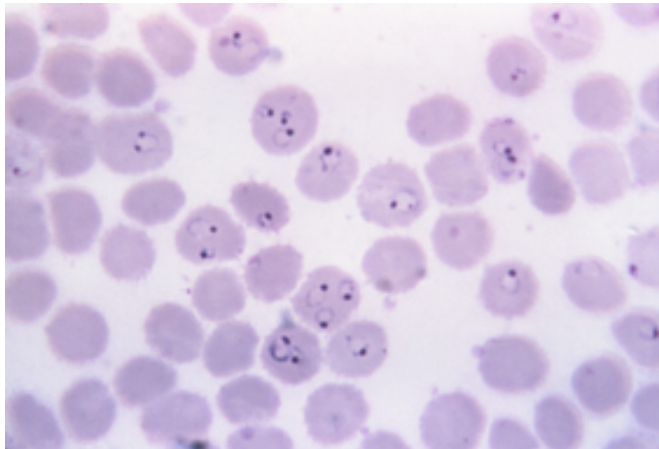
HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Cabot-Ring
www.studydroid.com



Babesiosis
www.vetnet.com

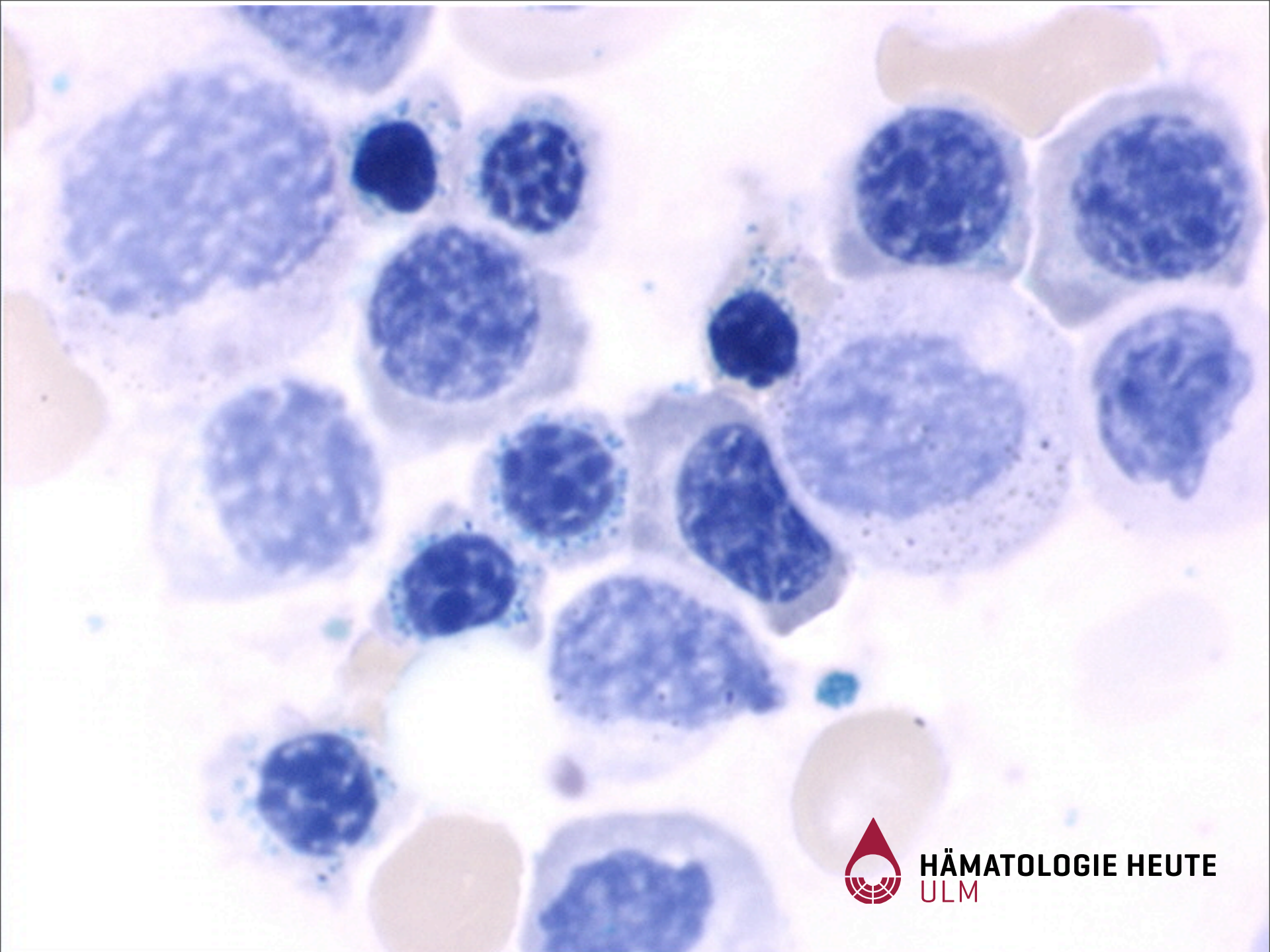


Plasmodium falciparum

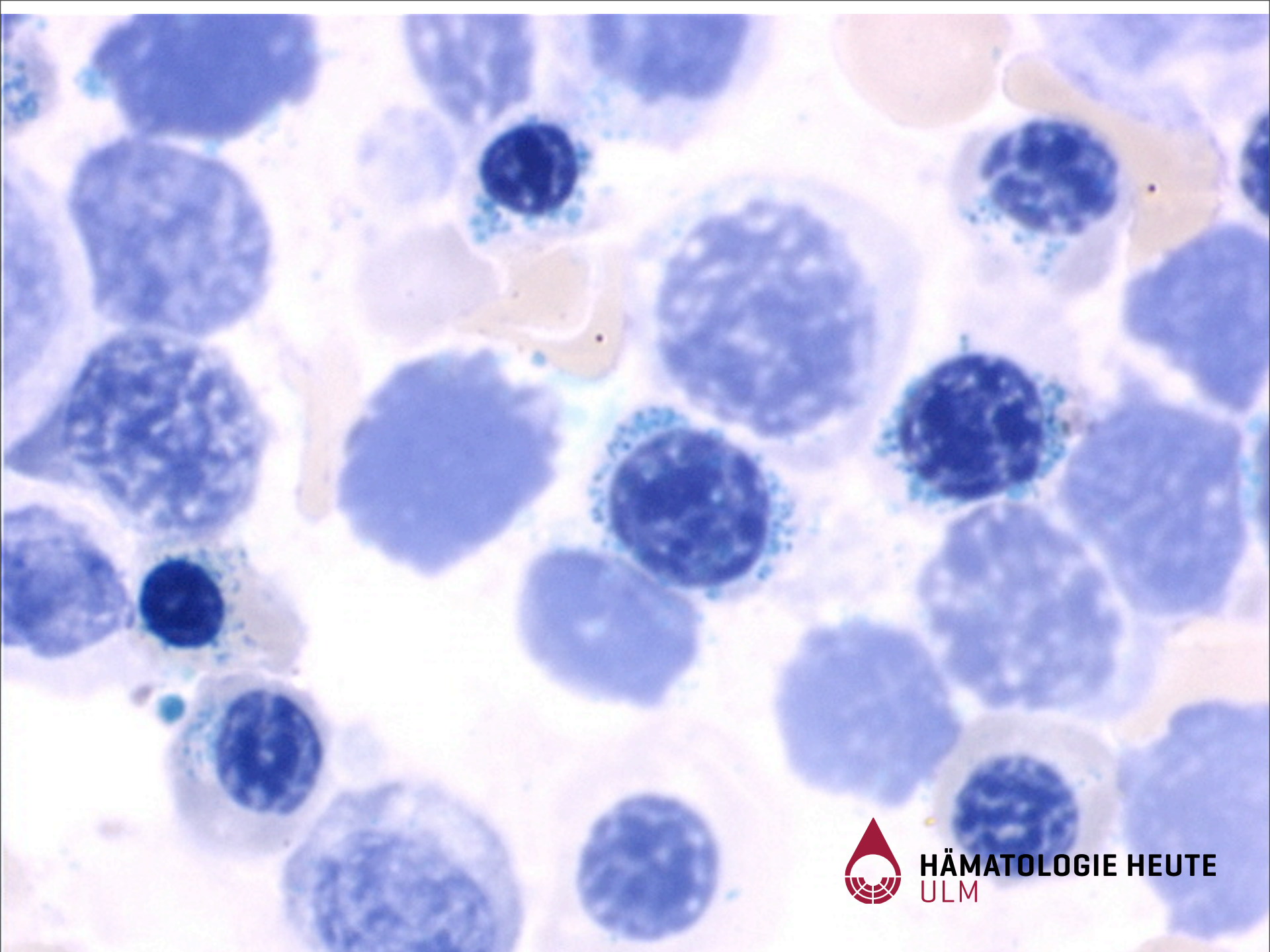
Fall 1

- 1995: weiblich 53 Jahre
 - L 4,5, Hb 8,8 g/dl, T 625, MCV 108 fl
 - Diagnose MDS mit Ringsideroblasten (RARS), normaler Karyotyp
- Desferral plus Pyridoxal-Phosphat
 - Vorübergehende Besserung



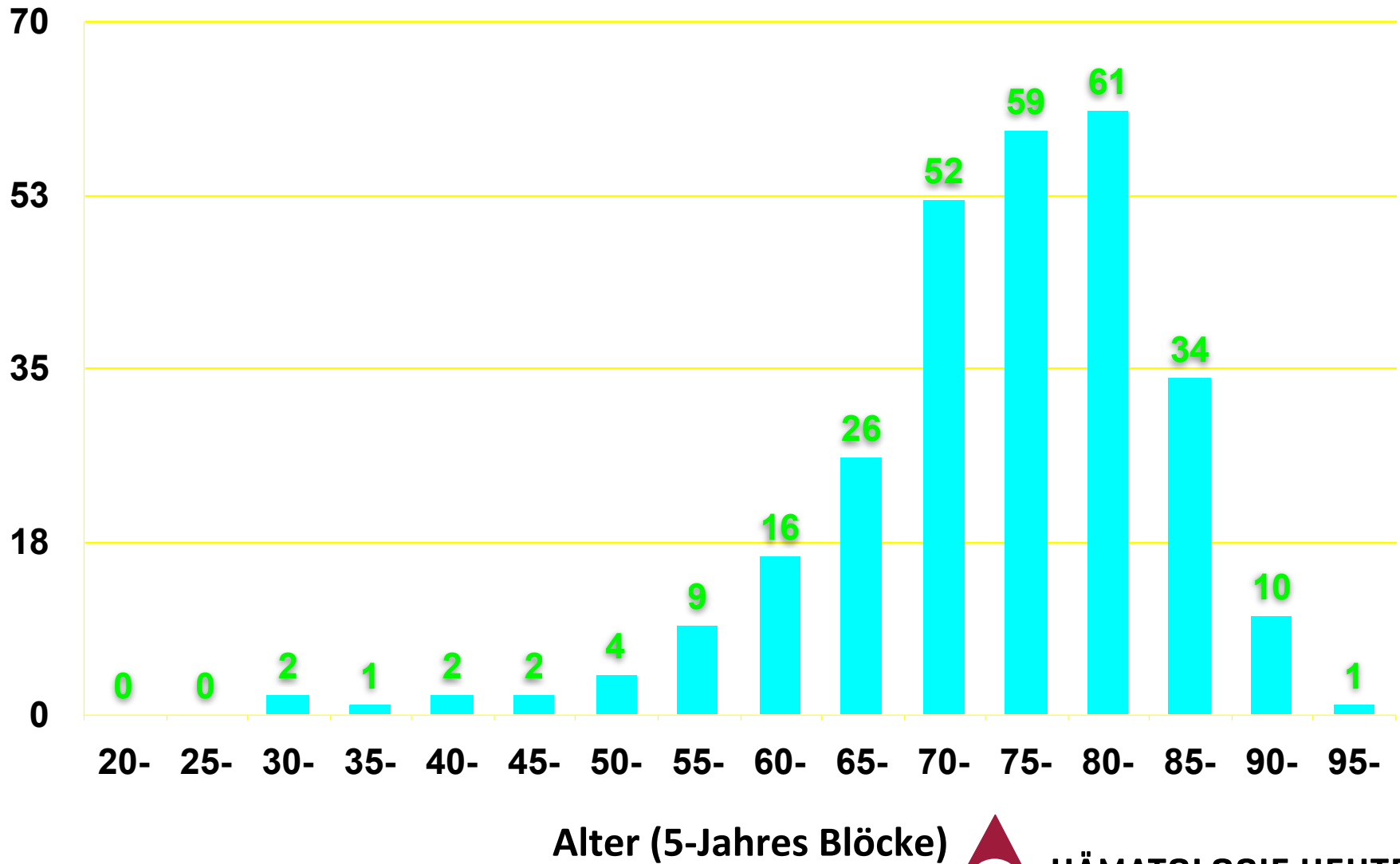


HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Altersverteilung des MDS



Williamson PJ, et al. Br J Haematol. 1994 Aug;87(4):743-5.



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Klassifikation WHO

Erkrankung	Charakteristika im Blut	Charakteristika im Knochenmark
Refraktäre Anämie (RA)	Anämie	Dysplasien der roten Zellreihe
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS)	Anämie	Dysplasien der roten Zellreihe >15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anaemie mit Blastenexzess 1 (RAEB-1)	Zytopenie	Dysplasien mind. 1 Zellreihe und 5-9% Blasten
Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten und Thrombozytose (RARS-T)	Anämie, Thrombozytose	Megakaryozyten gesteigert, >15% Ringsideroblasten
Refraktäre Anaemie mit Blastenexzess 2 (RAEB-2)	Zytopenie 5-19% Blasten	Dysplasien mind. 1 Zellreihe und 10-19% Blasten
Chronisch myelomonozytäre Leukämie (CMML)	> 1 x10 ⁹ Monozyten im PB	Dysplasien mind 1 Zellreihe
5q- Syndrom	Thrombozyten normal oder erhöht	Hypolobulierte Megakaryozyten im Knochenmark

2010

Zellzählung				
Leukozyten	12.0	+	Giga/l	4.4-11.3
Erythrozyten	5.2	+	Tera/l	4.5-5.1
Hypo. Ery.	38.4		%	
Hämoglobin	9.2	-	g/dl	12.0-15.3
Hämatokrit	0.33	-	l/l	0.36-0.45
MCV	63.9	-	fl	80.0-96.0
MCH	17.8	-	pg	27.5-33.2
MCHC	27.9	-	g/dl	33.4-35.5
Thrombozyten	850	+	Giga/l	150-450
MTV	7.4		fl	6.8-10.0
Mikroskopische Diff. relativ				
Segmentkernige relativ	73		%	46-73
Stabkernige relativ	0		%	
Eosinophile relativ	1		%	0-4
Basophile relativ	1		%	0-1
Lymphozyten relativ	21	-	%	22-50
Monozyten relativ	3		%	1-8
Meta relativ	1		%	
Segmentkernige absolut	8.8		Giga/l	
Eosinophile absolut	0.1		Giga/l	
Basophile absolut	0.1		Giga/l	
Lymphozyten absolut	2.5		Giga/l	
Monozyten absolut	0.4		Giga/l	
Meta absolut	0.1		Giga/l	
Bemerkungen zum roten BB (Diff.)	Hypochromasie (+)			
	Mikrozytose +			
	Elliptozyten +			
Bemerkungen zum roten BB (Diff.)	Anisozytose +			
	Poikilozytose ++			



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

2010

Zellzählung				
Leukozyten	12.0	+	Giga/l	4.4-11.3
Erythrozyten	5.2	+	Tera/l	4.5-5.1
Hypo. Ery.	38.4		%	
Hämoglobin	9.2	-	g/dl	12.0-15.3
Hämatokrit	0.33	-	l/l	0.36-0.45
MCV	63.9	-	fl	80.0-96.0
MCH	17.8	-	pg	27.5-33.2
MCHC	27.9	-	g/dl	33.4-35.5
Thrombozyten	850	+	Giga/l	150-450
MTV	7.4		fl	6.8-10.0
Mikroskopische Diff. relativ				
Segmentkernige relativ	73		%	46-73
Stabkernige relativ	0		%	
Eosinophile relativ	1		%	0-4
Basophile relativ	1		%	0-1
Lymphozyten relativ	21	-	%	22-50
Monozyten relativ	3		%	1-8
Meta relativ	1		%	
Segmentkernige absolut	8.8		Giga/l	
Eosinophile absolut	0.1		Giga/l	
Basophile absolut	0.1		Giga/l	
Lymphozyten absolut	2.5		Giga/l	
Monozyten absolut	0.4		Giga/l	
Meta absolut	0.1		Giga/l	
Bemerkungen zum roten BB (Diff.)	Hypochromasie (+)			
	Mikrozytose +			
	Elliptozyten +			
Bemerkungen zum roten BB (Diff.)	Anisozytose +			
	Poikilozytose ++			



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

1995

Anz.gezaehlte Zellen	-		100		
Segmentkernige rel.	-	%	53		
Stabkernige rel.	-	%	2		
Eosinophile rel.	-	%	2		
Lymphozyten rel.	-	%	37		
Monozyten rel.	-	%	5		
Myelozyten rel.	-	%	1		
Bemerkung			Anisozy++		
			Poikilo++		
Anisochromasie			++		
Makrozyten			+		
Schistozyten			+		
Traenentropfen			(+)		

Bemerkung zum Befund

NF=Notfallanforderung

AF: 217920 vom 05.02.: ANULOZYTEN +



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

1995

Anz.gezaehlte Zellen	-		100		
Segmentkernige rel.	-	%	53		
Stabkernige rel.	-	%	2		
Eosinophile rel.	-	%	2		
Lymphozyten rel.	-	%	37		
Monozyten rel.	-	%	5		
Myelozyten rel.	-	%	1		
Bemerkung			Anisozy++		
			Poikilo++		
Anisochromasie			++		
Makrozyten			+		
Schistozyten			+		
Traenentropfen			(+)		

Bemerkung zum Befund

NF=Notfallanforderung

AF: 217920 vom 05.02.: ANULOZYTEN +



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

1995

Anz.gezaehlte Zellen	-		100		
Segmentkernige rel.	-	%	53		
Stabkernige rel.	-	%	2		
Eosinophile rel.	-	%	2		
Lymphozyten rel.	-	%	37		
Monozyten rel.	-	%	5		
Myelozyten rel.	-	%	1		
Bemerkung			Anisozy++		
			Poikilo++		
Anisochromasie			++		
Makrozyten			+		
Schistozyten			+		
Traenentropfen			(+)		

Bemerkung zum Befund

NF=Notfallanforderung

AF: 217920 vom 05.02. ANULOZYTEN +



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

1995

Anz.gezaehlte Zellen	-		100		
Segmentkernige rel.	-	%	53		
Stabkernige rel.	-	%	2		
Eosinophile rel.	-	%	2		
Lymphozyten rel.	-	%	37		
Monozyten rel.	-	%	5		
Myelozyten rel.	-	%	1		
Bemerkung					
			Anisozy++		
			Poikilo++		
Anisochromasie			++		
Makrozyten			+		
Schistozyten			+		
Traenentropfen			(+)		

Dimorphe Erythrozyten ?

Bemerkung zum Befund

NF=Notfallanforderung

AF: 217920 vom 05.02.1 ANULOZYTEN +



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 1

- Tochter: Keine Anämie, aber MCV 110fl !
- Blutbild dimorphe Erythrozyten
- ALAS2 Mutation G1284A
 - X-linked hereditary sideroachrestic anemia



Kongenitale sideroblastische Anämie

	XLSA	SLC25A38	XLSA/A	GLRX5†	PMPS
Inheritance	X-linked	autosomal recessive	X-linked	autosomal recessive	Maternal*
Chromosome	Xp11.21	3p22.1	Xq13	14q32.2	Mitochondrial
Gene	<i>ALAS2</i>	<i>SLC25A38</i>	<i>ABCB7</i>	<i>GLRX5</i>	Variable
Mutation type	MS, NS‡	MS, NS, SPL	MS	SPL	DEL
Sex	M>F	M=F	M	M†	M ≅ F
Carrier phenotype	+	—	+	?	N/A
MCV	↓ ↓ §	↓ ↓	↓ /NML	↓ ↓	↑
Iron overload	+ / ++	++	—	++	— / +
Vitamin response	pyridoxine	—	—	—	—
Transfusion	— / +	++	—	+	+
Associated phenotypes	—	—	ataxia	—	Exocrine pancreas insufficiency pancytopenia, lactic acidosis, myopathy

+ indicates present; —, absent; ↑, increased; ↓, decreased; N/A, not applicable; MS, missense; NS, nonsense; SPL, splicing; DEL, deletion

*Essentially all cases of PMPS are sporadic, but rare maternally inherited cases are reported.

†A *GLRX5* mutation has been described in only one patient.

‡Nonsense mutations have been described only in females.

§MCV is typically normal or increased in female carriers.



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Mark D. Felming, ASH educational 2011

Hereditäre sideroblastische Anämien -

- Manifestation oft nach der 2. Dekade
- Dimorphe Erythrozyten, meist mikrozytär
 - Hohes RDW!
- Ringsideroblasten im KM
- X-linked oder autosomal rezessiv
- Pyridoxalphosphat sensitiv
- Selten Thiamin sensitiv



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Mikrozytäre Anämie MCV <80 fl

Subtyp	Charakteristische Befunde	Besonderheiten
Fe-Mangel	Ferritin vermindert, lösl. Transferrinrezeptor erhöht	Anulozyten, „Zigarren“, Malignom!
Thalassämie	Ferritin normal oder erhöht, MCV sehr niedrig	Target-Zellen
Hereditäre X-chromosomale sideroblastische Anämie (X-LSA)	Dimorphe Erythrozyten, erhöhtes RDW, (Carrier normo-makrozytär) Ringsideroblasten (KM)	ALAS2 Mutation
Sideroblastische Anämie bei Bleiintoxikation	Basophile Tüpfelung	Sehr selten
(ACD)	<i>Ferritin erhöht, Entzündungsparameter hoch, MCV normal oder vermindert</i>	<i>Sehr häufig</i>



„Dimorphe“ Anämien

- Hereditäre sideroblastische Anämie
- PNH
- Malabsorption mit Eisen- und Vitamin B12-Mangel
- Vitamin B12-Mangel bei Thalassämia minor
- Transfusionen nach (akutem) Blutverlust

– MCV nicht verlässlich, RDW hoch!



Fall 2

- 31 Jahre, männlich
- Lungentransplantation vor 8 Jahren bei Langerhanszell-Histiozytose
- L 3,8 G/L, Hb 6,1 g/dl, MCV 83fl, T 222 G/L, LDH 380 U/L, Reti 10 G/L, Ferritin 345
- „Hypozelluläres Knochenmark“
 - Diagnose: „Anämie bei chronischer Erkrankung“



Normochrome Anämie – sekundäre Anämie

- Endokrinopathien: Grundkrankheit meist bekannt, ausser Hypothyreose
- Renale Anämie: Meist durch Laborprofil erkannt
- Anämie bei Lebererkrankungen
- Anämie bei chronischen Erkrankungen mit Entzündungsreaktion = Anemia of chronic disorders (ACD)
 - Rheumatische Erkrankung: Die Grundkrankheit ist meist symptomatisch
 - Chronische Infektionen: Hier gilt dasselbe. Auch an HIV und extrapulmonale Tuberkulose denken
 - Entzündliche Darmerkrankungen: Anämie kann Frühsymptom sein, oft mit Eisen-, seltener mit Vitaminmangel
 - Unbekanntes Malignom: Der häufigste Fall bei Anämie als frühes Symptom



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Normochrome Anämie – sekundäre Anämie

- Endokrinopathien: Grundkrankheit meist bekannt, ausser Hypothyreose
 - Renale Anämie: Meist durch Laborprofil erkannt
 - Anämie bei Lebererkrankungen
 - Anämie bei chronischen Erkrankungen mit Entzündungsreaktion = Anemia of chronic disorders (ACD)
 - Rheumatische Erkrankung: Die Grundkrankheit ist meist symptomatisch
 - Chronische Infektionen: Hier gilt dasselbe. Auch an HIV und extrapulmonale Tuberkulose denken
 - Entzündliche Darmerkrankungen: Anämie kann Frühsymptom sein, oft mit Eisen-, seltener mit Vitaminmangel
 - Unbekanntes Malignom: Der häufigste Fall bei Anämie als frühes Symptom
- Normochrome, hyporegeneratorische Anämie (MCV normal, Retis niedrig) mit erhöhtem Ferritin



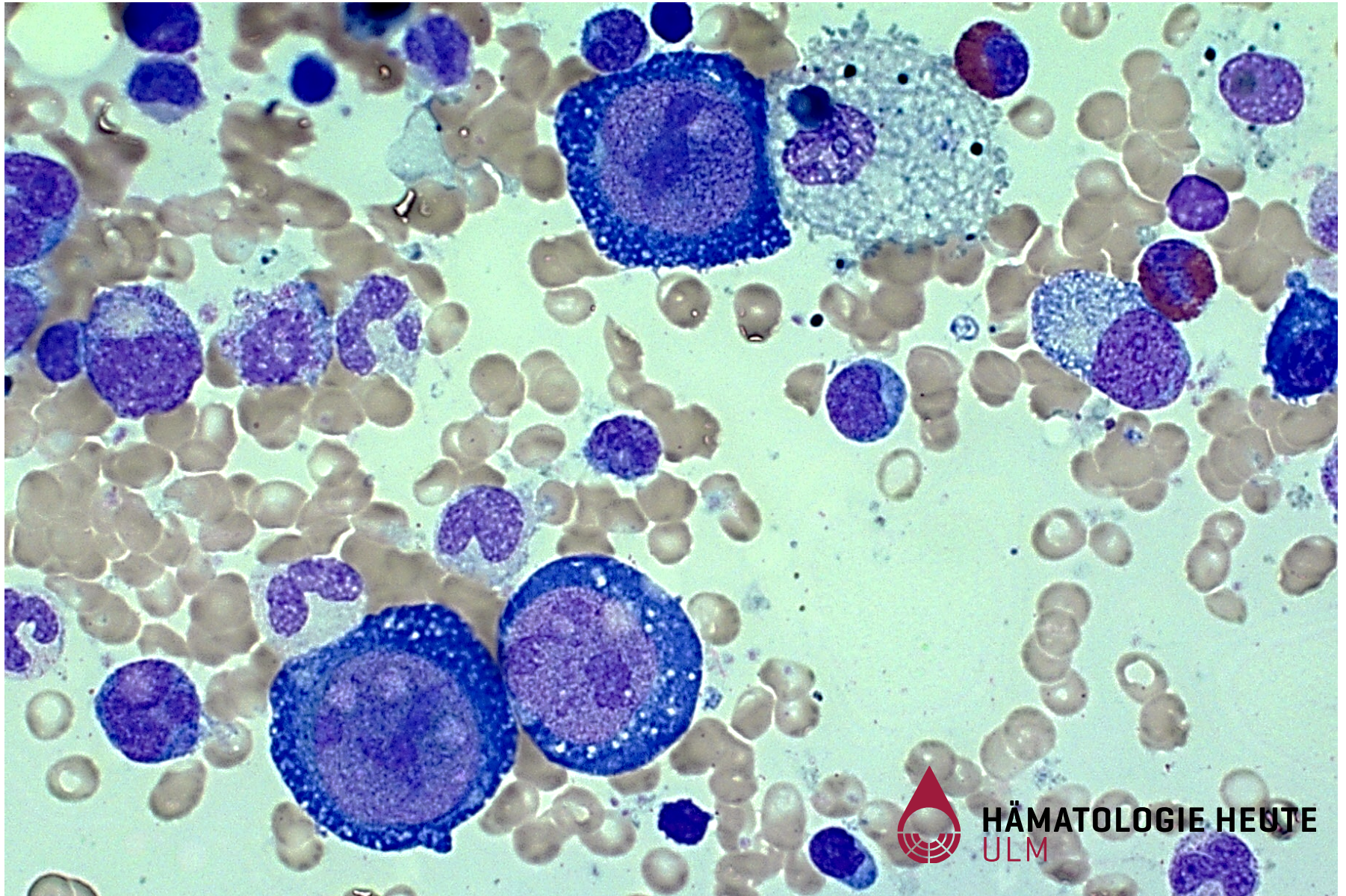
HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Anämie bei chronischen Erkrankungen mit Entzündungsreaktion = Anemia of chronic disorders (ACD)

Pathogenese und Therapie

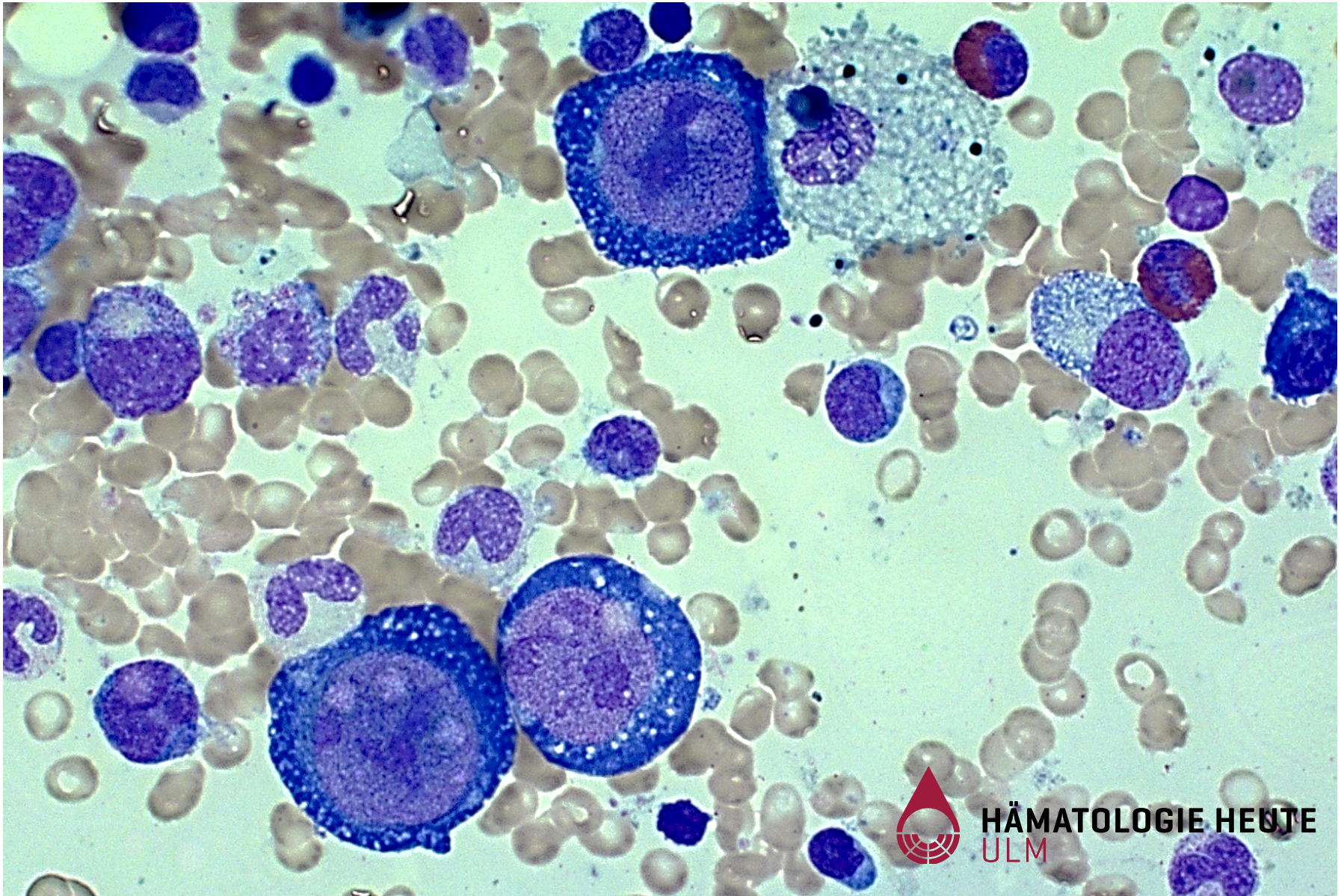
- Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit
- Verminderte EPO-Produktion
- Vermindertes Ansprechen auf endogenes EPO
- Hochregulierte Hepzidinbildung in der Leber durch IL-6 und andere Zytokine : Vermindert die Eisenabgabe aus Enterozyten, Leberzellen, Makrophagen
- Behandlung der Grundkrankheit
- Bei Zeichen zusätzl. Eisenmangels Versuch mit parenteraler Eisentherapie (Vorsicht bei rheumat. Erkrankungen)
- Bei symptomatischer Anämie und Therapieresistenz Versuch mit EPO +/- Eisen





HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Parvovirus B19 Infektion

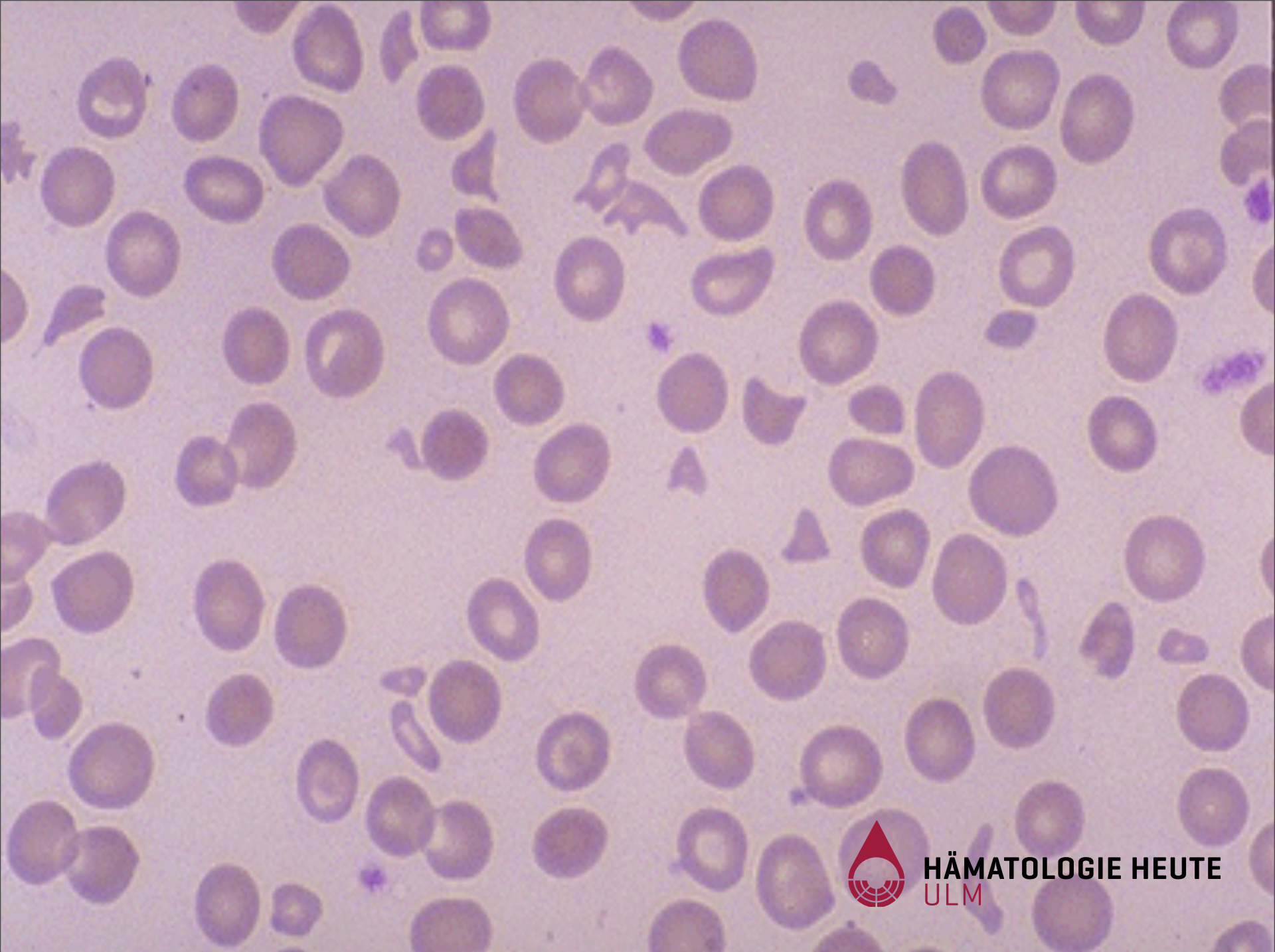


HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

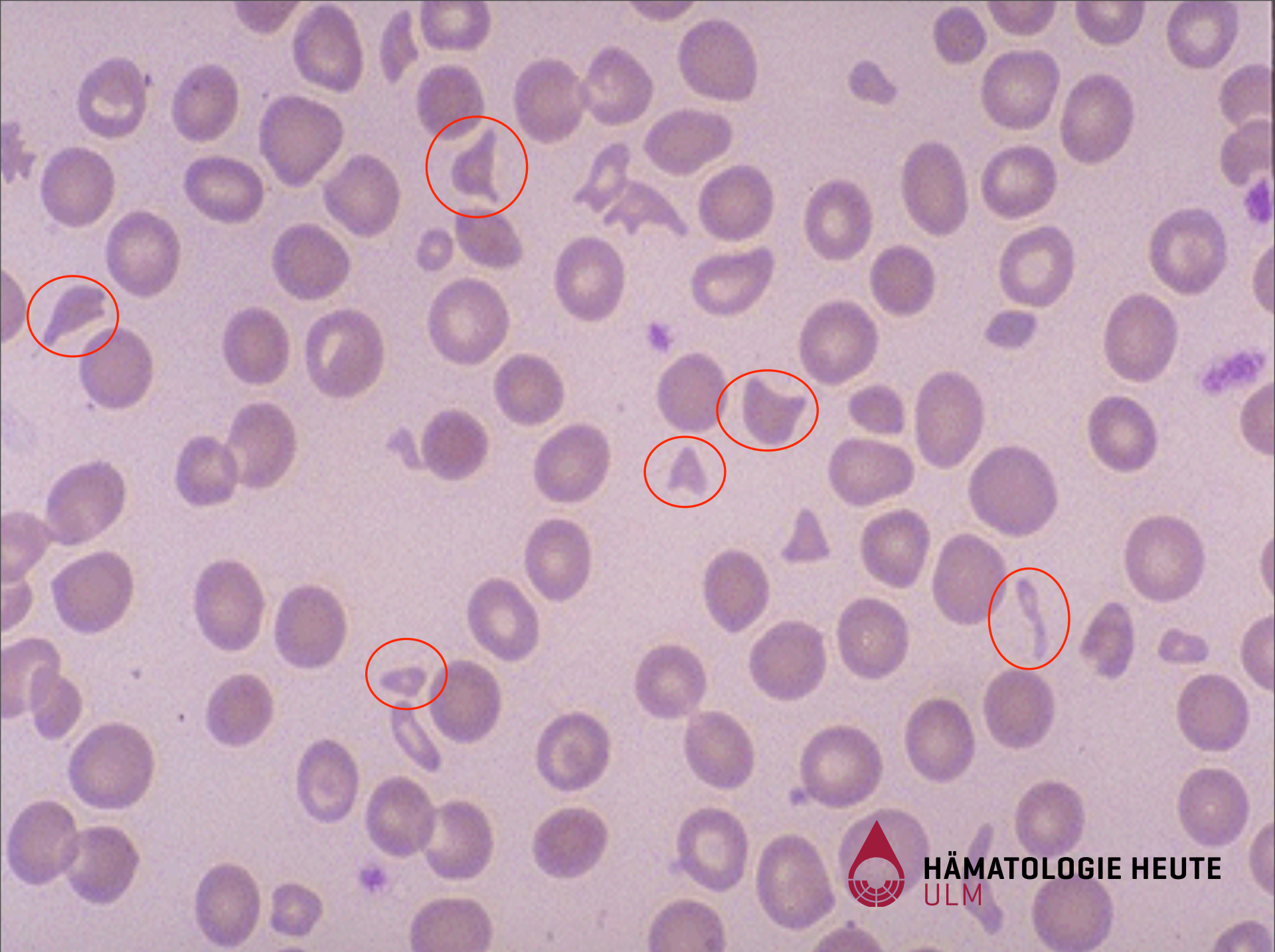
Fall 3: männlich, 35 Jahre

	Wert	Norm	Einheit
Leukozyten	5,5	4,4-11,3	G/L
Erythrozyten	3,2	4,5-5,1	T/L
Hämoglobin	9,7	12.0-15.3	g/dl
Hämatokrit	27		%
MCV	85	80-96	fl
Thrombozyten	37	150-450	G/L
LDH	931	- 240	U/L
Haptoglobin	<0,1	0,3 – 2,0	g/l





HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 3: Hämolytische Anämie

- Coombs-Test negativ
- Kreatinin 353 $\mu\text{mol/l}$
- EHEC-Toxin negativ
- 14 Tage Plasmaseparation
 - Normalisierung der BB-Werte und des Kreatinins



Thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TMA) TTP-HUS

- Hämolytische Anämie, Thrombopenie
- Mikrovaskuläre Angiopathie mit Bildung intravaskulärer Thromben
- Mechanische Fragmentierung von Erythrozyten, Verbrauch von Thrombozyten
- Kapilläre Thromben bestehend aus
 - vWF und Thrombozyten (TTP): Dominanz neurologischer Symptome, Allgemeinsymptome
 - Thrombozyten und Fibrin (HUS): Akutes Nierenversagen



Disease	Cause/Mechanism	Symptoms	Therapy	Prognosis
Idiopathic/Classic TTP	ADAMTS 13 <5%, Inhibitor often detectable	Seizures, coma, renal impairment rare	Plasmaexchange, Immunosuppression	Mortality 10 % 50% Relapse rate
Hereditary TTP Upshaw-Schulmann	autosomal dominant/recessive ADAMTS13 deficiency	Recurrent episodes every 3-4 weeks	Plasmainfusion	Chronic relapsing disease



© adpic

Atypical HUS	Complement activation, Factor H/I Mutation	Chronic/relapsing disease	Eculizumab	Good
STEC – HUS P-HUS	E. Coli/Shigella (Shiga-Toxin), streptococcus pneumoniae (neuraminidase), ULVWF ↑↑	Children, renal failure, CNS disease rare	Children: supportive care Adults: PE, Eculizumab?	Mortality 5 -10% Mortality 10-25%

Disease	Cause/Mechanism	Symptoms	Therapy	Prognosis
Idiopathic/Classic TTP	ADAMTS 13 <5%, Inhibitor often detectable	Seizures, coma, renal impairment rare	Plasmaexchange, Immunosuppression	Mortality 10 % 50% Relapse rate
Hereditary TTP Upshaw-Schulmann	autosomal dominant/recessive ADAMTS13 deficiency	Recurrent episodes every 3-4 weeks	Plasmafusion	Chronic relapsing disease

Autoimmune disorder

HIV

Ticlopidin



**HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM**

Cancer

Post-Transplant



Mitomycin C, Gemcitabine

Pregnancy/HELLP

Chinidin

Calcineurin-Inhibitors

Catastrophic Antiphospholipid

Atypical HUS	Complement activation, Factor H/I Mutation	Chronic/relapsing disease	Eculizumab	Good
STEC – HUS P-HUS	E. Coli/Shigella (Shiga-Toxin), streptococcus pneumoniae (neuraminidase), ULVWF ↑↑	Children, renal failure, CNS disease rare	Children: supportive care Adults: PE, Eculizumab?	Mortality 5 -10% Mortality 10-25%

Disease	Cause/Mechanism	Symptoms	Therapy	Prognosis
Idiopathic/Classic TTP	ADAMTS 13 <5%, Inhibitor often detectable	Seizures, coma, renal impairment rare	Plasmaexchange, Immunosuppression	Mortality 10 % 50% Relapse rate
Hereditary TTP Upshaw-Schulmann	autosomal dominant/recessive ADAMTS13 deficiency	Recurrent episodes every 3-4 weeks	Plasmafusion	Chronic relapsing disease
TTP associated with autoimmune disorder	SLE, ADAMTS 13 reduced	Renal disease	PE, Immunosuppression	Chronic relapsing
Pregnancy				
<i>TTP-like</i>	vWF-activityt elevated, ADAMTS 13 reduced	seizures	PE	<10%
<i>HELLP, Eclampsia</i>	ADAMTS 13 normal, complement mutations??	Seizures, elevated liver enzymes	Caesarian section	<10%
Drugs				
<i>Immune mediated</i>	Chinin, Ticlopidin, Clopidogrel , Ecchinacea	Renal failure, liver tox.	PE	15%
<i>Toxic dose dependent.</i>	CSA, Mitomycin C, Gemcitabine ADAMTS 13 rarely reduced.	Renal failure	Supportive, (PE)	bis zu 60%
HIV	ADAMTS 13 vermind., Inhibitor IgG; CD 4 ↓↓	CNS disease frequent	PE, HAART	50%
Atypical HUS	Complement activation, Factor H/I Mutation	Chronic/relapsing disease	Eculizumab	Good
STEC – HUS P-HUS	E. Coli/Shigella (Shiga-Toxin), streptococcus pneumoniae (neuraminidase), ULVWF ↑↑	Children, renal failure CNS disease rare	Children: supportive HÄMATOLOGIE HEUTE ULM Adults: PE, Eculizumab?	Mortality 5 -10% Mortality 10-25%

Genetik und Autoantikörper bei aHUS und TTP

VERÄNDERUNG	GEN (LOCUS)	FÄLLE (%)
<i>aHUS</i>		
Factor H CFH	(RCA: 1q32)	11–29
Membrane cofactor protein (MCP/ CD46)	MCP (RCA)	3–17
Factor I CFI	(4q25)	2–17
C3	(19p13)	2–17
Factor B	CFB (6p21)	0–5
Thrombomodulin	THBD (20p11)	0–5
Hybrid gene	CFH-CFHR (RCA)	0–2
Combined mutations		3–17
Factor H autoantibodies		4–13
<i>TTP</i>		
ADAMTS13 mutation	9q34 (90 mutations)	10
ADAMTS13 antibodies		40–50

Genetik und Autoantikörper bei aHUS und TTP

VERÄNDERUNG	GEN (LOCUS)	FÄLLE (%)
<i>aHUS</i>		
Factor H CFH	(RCA: 1q32)	11–29
Membrane cofactor protein (MCP/ CD46)	MCP (RCA)	3–17
Factor I CFI	(4q25)	2–17
C3	(19p13)	2–17
Factor B	CFB (6p21)	0–5
Thrombomodulin	THBD (20p11)	0–5
Hybrid gene	CFH-CFHR (RCA)	0–2
Combined mutations		3–17
Factor H autoantibodies		4–13
<i>TTP</i>		
ADAMTS13 mutation	9q34 (90 mutations)	10
ADAMTS13 antibodies		40–50

Coombs negative Hämolyse

	Mechanismus	Erkrankung
Korpuskulär	Membrandefekt angeboren	Sphärozytose
		Elliptozytose
	erworben	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
		Hämoglobinsynthesestörungen
		Thalassämie, Hb Köln, etc
		Sichelzellkrankheit
Extrakorpuskulär	Enzymdefekte	G-6-P-Dehydrogenasemangel
		Pyruvatkinasemangel
	„Mechanisch“	Klappenprothesen, Nach TAVI
		Hämangiome/Hämangiosarkome
	Thrombotische Mikroangiopathie	Thrombotisch mikroangiopathische Anämie (TTP/HUS), Malignome
	Infektionen	Malaria

Anämie beim Erwachsenen

- Wann KM-Diagnostik?
 - Mehrere Zellreihen betroffen, pathologische Zellen im PB (OMF, MDS, „Leukämie“, Myelom)
 - Hyporegeneratorische Anämie DD:MDS!
 - Splenomegalie (OMF)
- Wann genetische Diagnostik (Keimbahn)?
 - (Familien) - Anamnese!!!!
 - Morphologie PB und KM

AUDREY TAUTOU

MATHIEU KASSOVITZ



Die fabelhafte
Welt der
Amélie

Ein Film von JEAN-PIERRE JÉLONET

Vielen Dank



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

AUDREY TAUTOU

MATTHIEU KASSOVITZ



*Die fabelhafte
Welt der*
Anämie

Vielen Dank



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 4

Fall 4

- 46 Jahre, w, adipös nach Magenbypass

Fall 4

- 46 Jahre, w, adipös nach Magenbypass
- L1,2G/L, Hb 6,8 g/dl, T 143 G/L, MCV 104 fl, Reti 1,1%, (B12, Folsäure, Ferritin normal)



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 4

- 46 Jahre, w, adipös nach Magenbypass
- L1,2G/L, Hb 6,8 g/dl, T 143 G/L, MCV 104 fl, Reti 1,1%, (B12, Folsäure, Ferritin normal)
- KM: Vakuolisierte Erythroblasten DD: MDS



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 4

- 46 Jahre, w, adipös nach Magenbypass
- L1,2G/L, Hb 6,8 g/dl, T 143 G/L, MCV 104 fl, Reti 1,1%, (B12, Folsäure, Ferritin normal)
- KM: Vakuolisierte Erythroblasten DD: MDS
- Kupferspiegel: < 1,57 µmmol/l, Zink 39 µmmol/l (9-20)



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 4

- 46 Jahre, w, adipös nach Magenbypass
- L1,2G/L, Hb 6,8 g/dl, T 143 G/L, MCV 104 fl, Reti 1,1%, (B12, Folsäure, Ferritin normal)
- KM: Vakuolisierte Erythroblasten DD: MDS
- Kupferspiegel: < 1,57 µmmol/l, Zink 39 µmmol/l (9-20)
- Kupfersubstitution für 3 Monate:
Normalisierung der BB-Werte



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fall 4

- 46 Jahre, w, adipös nach Magenbypass
- L1,2G/L, Hb 6,8 g/dl, T 143 G/L, MCV 104 fl, Reti 1,1%, (B12, Folsäure, Ferritin normal)
- KM: Vakuolisierte Erythroblasten DD: MDS
- Kupferspiegel: < 1,57 µmmol/l, Zink 39 µmmol/l (9-20)
- Kupfersubstitution für 3 Monate:
Normalisierung der BB-Werte



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

**Ursache: Magenbypass oder Zink-haltigen
Nahrungsergänzungsmittel**

Makrozytäre Anämie MCV >100 fl

Subtyp	Charakteristische Befunde	Besonderheiten
Megaloblastäre Anämie	MCV >120 fl, LDH stark erhöht, Retis vermindert, Hypersegmentierte Neutrophile	Vitamin B12-, Folsäure-Mangel
MDS	MCV 100 – 110 fl; Retis niedrig	
Medikamente	Ferritin erhöht oder normal; Retis niedrig	MTX, Hydroxyurea (MCV sehr hoch!) Azathioprin, Zidovudin, Sulfonamide
Lebererkrankung	MCV 100-110fl	Target-Zellen, Akanthozyten
		 HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

- Ash Educational Book 2012

| PEARLS AND PITFALLS IN THE HEMATOLOGY LAB: UPDATES ON CELLULAR DIAGNOSTICS |



Anemias beyond B12 and iron deficiency: the buzz about other B's, elementary, and nonelementary problems

Ralph Green¹

¹University of California, Davis, Sacramento, CA

| EVIDENCE-BASED APPROACHES TO CYTOPENIAS |



How to approach chronic anemia

Mark J. Koury^{1,2} and Melissa Rhodes^{3,4}



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

¹Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN; ²Veterans Affairs Tennessee Valley Healthcare System, Nashville, TN; ³Department of Pediatrics, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, OH; and ⁴Department of Hematology/Oncology, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH