UniversitätsKlinikum Heidelberg

Rationale
Differentialdiagnostik der Anämien bei Kindern

Prof. Dr. med. Andreas E. Kulozik, PhD

Klinik Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Immunologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Universität Heidelberg

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

andreas.kulozik@med.uni-heidelberg.de

„Das Kind ist blass“, sagt die Großmutter

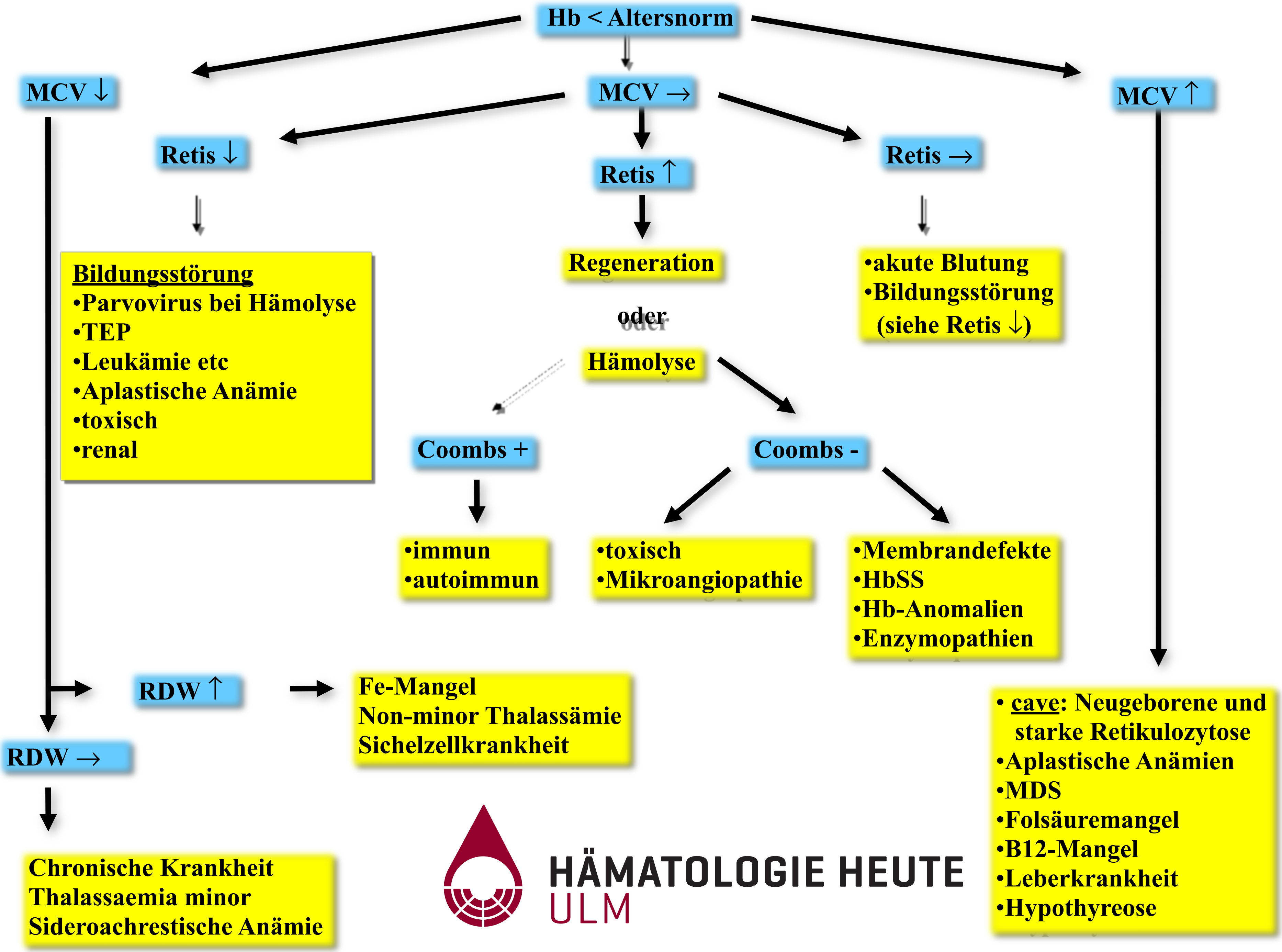
Das ist doch völlig normal!!

Alter	Hb (g/dl)	MCV (fl)
Geburt	14,9 – 23,7	100-125
2 Wochen	13,4-19,8	88-110
2 Monate	9,4-13,0	84-98
6 Monate	10,0-13,0	73-84
1 Jahr	10,1-13,0	70-82
2-6 Jahre	11,0-13,8	72-87
7-14 Jahre	11,1-14,7	76-90
Männer	12,1-16,6	77-92
Frauen	12,1-15,1	77-94

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Anämie
ist
Hämoglobinkonzentration
unter der Altersnorm

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Hb < Altersnorm

MCV ↓

RDW ↑

Fe-Mangel
Non-minor Thalassämie
Sichelzellkrankheit

RDW →

Chronische Krankheit
Thalassaemia minor
Sideroachrestische Anämie

MCV →

Retis ↓

Bildungsstörung
- **Parvovirus bei Hämolyse**
- **TEP**
- **Leukämie etc**
- **Aplastische Anämie**
- **toxisch**
- **renal**

Retis ↑

Regeneration

oder

Hämolyse

Coombs +
- **immun**
- **autoimmun**

Coombs -
- **toxisch**
- **Mikroangiopathie**

- **Membrandefekte**
- **HbSS**
- **Hb-Anomalien**
- **Enzymopathien**

Retis →
- **akute Blutung**
- **Bildungsstörung (siehe Retis ↓)**

MCV ↑
- **cave: Neugeborene und starke Retikulozytose**
- **Aplastische Anämien**
- **MDS**
- **Folsäuremangel**
- **B12-Mangel**
- **Leberkrankheit**
- **Hypothyreose**

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

6 Monate altes Mädchen

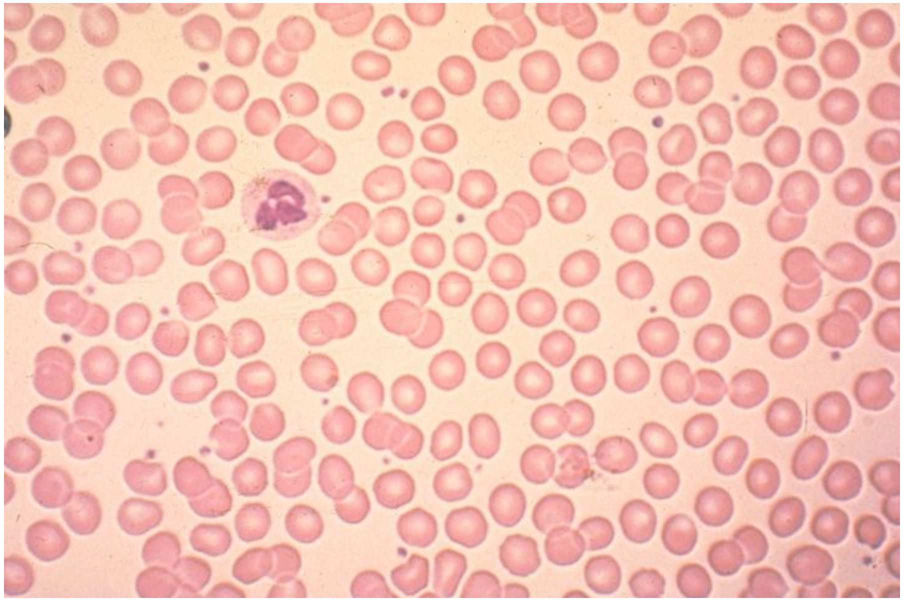
- **Anamnese**
  - 34.SSW, gestillt, GG vervierfacht, zunehmende Blässe
- **Befund**
  - außer auffälliger Blässe unauffällig

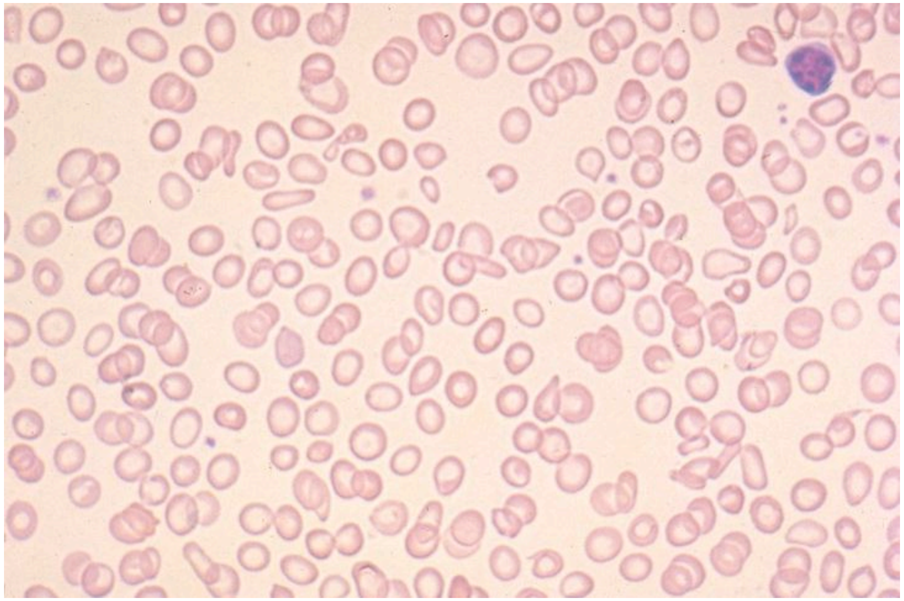
Basislabor

Hb (g/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Retis (‰)	Leuko (nl)	Thromb (nl)	Ferritin (ng/ml)	LDH (U/l)	Bili (mg/dl)	Hapto (mg/dl)
6,2	59	19	10	6,5	532	2	-	-	-

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Erythrozytenmorphologie

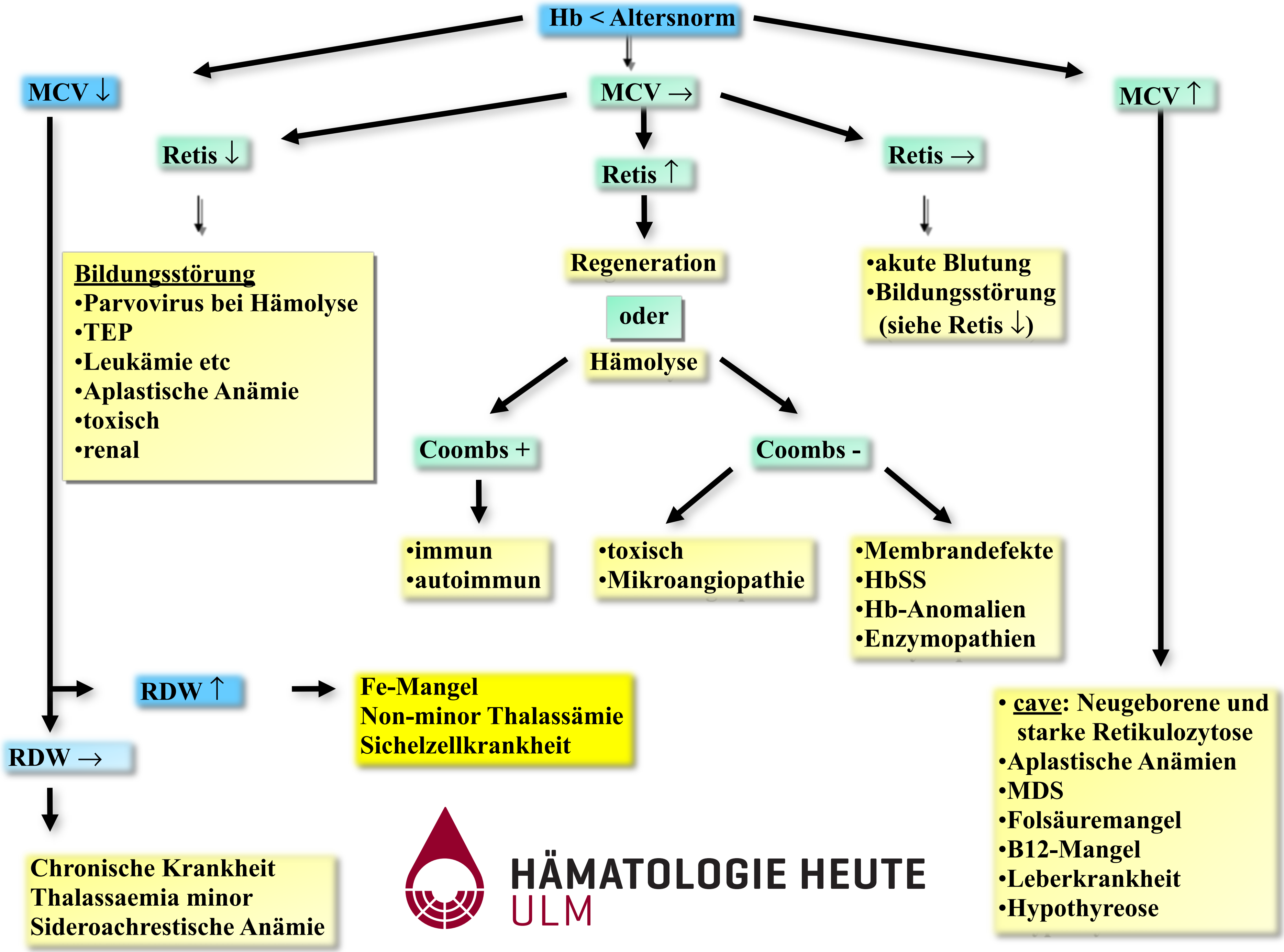




Hypochromie
Mikrozytose
Anisozytose
Poikilozytose

normal

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Hb < Altersnorm

MCV ↓

MCV →

MCV ↑

Retis ↓

Retis ↑

Retis →

Bildungsstörung
- Parvovirus bei Hämolyse
- TEP
- Leukämie etc
- Aplastische Anämie
- toxisch
- renal

Regeneration

oder

Hämolyse

- akute Blutung
- Bildungsstörung (siehe Retis ↓)

Coombs +

Coombs -

- immun
- autoimmun

- toxisch
- Mikroangiopathie

- Membrandefekte
- HbSS
- Hb-Anomalien
- Enzymopathien

RDW ↑

Fe-Mangel
Non-minor Thalassämie
Sichelzellkrankheit

RDW →

Chronische Krankheit
Thalassaemia minor
Sideroachrestische Anämie

- cave: Neugeborene und starke Retikulozytose
- Aplastische Anämien
- MDS
- Folsäuremangel
- B12-Mangel
- Leberkrankheit
- Hypothyreose

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

DD des Eisenmangels

- **Missverhältnis Zufuhr/Verbrauch**
  - z.B. Alimentärer Eisenmangel
  - z.B. Frühgeburtlichkeit
- **Störung der Resorption**
  - z.B. Zöliakie
- **Vermehrte Verluste**
  - z.B. Menorrhagie
- **Genetische Störungen des Eisenmetabolismus**
  - z.B. IRIDA

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

3-jähriger, akut und schwer krank wirkender Junge

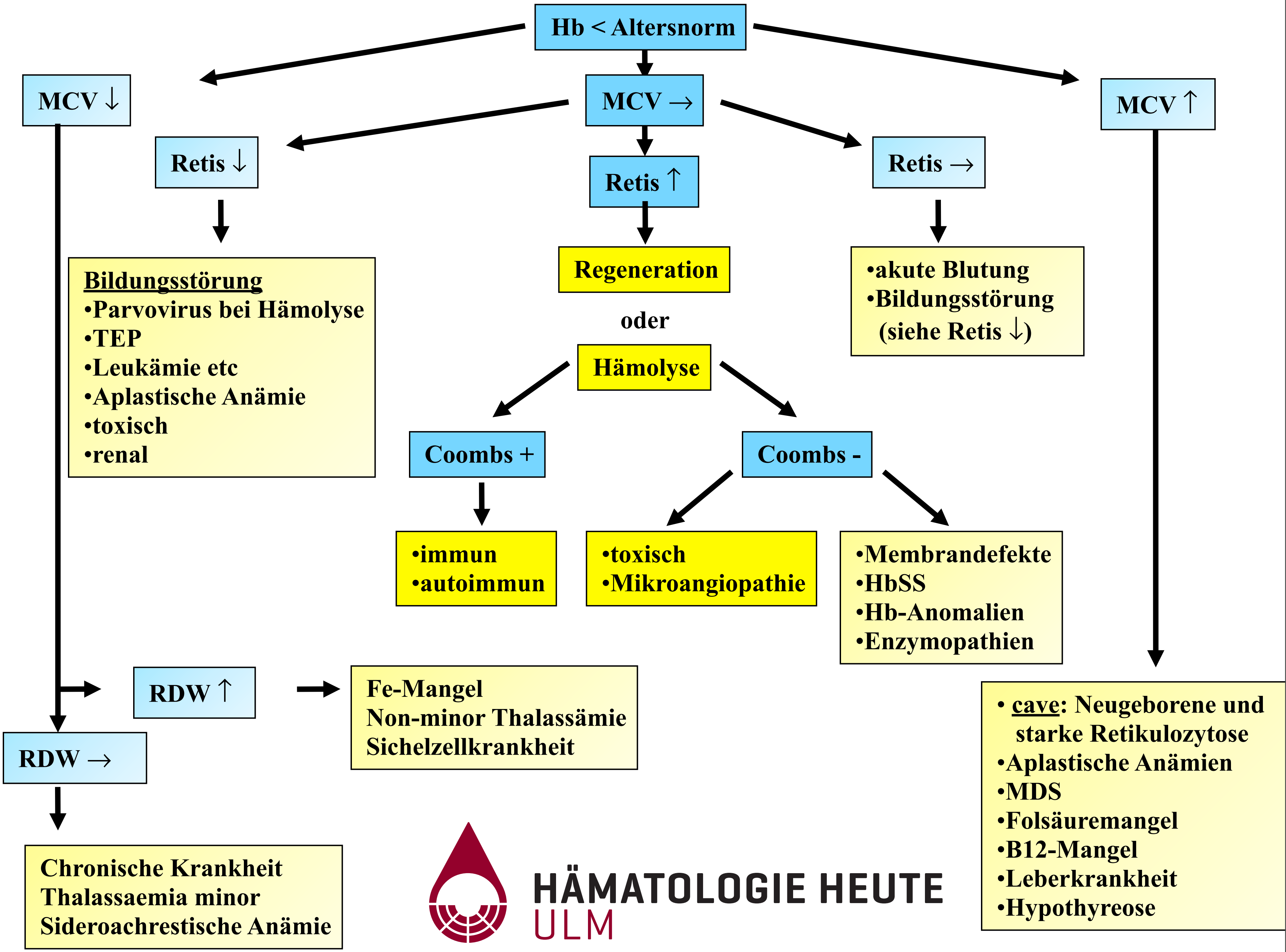
- **Anamnese**
  - – Bronchitis vor 1 Woche, jetzt zunehmend lethargisch mit Fieber 40°C
- **Befund**
  - – stark reduzierter AZ, blass-ikterisch, tachykard, Splenomegalie

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Basislabor

Hb (g/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Retis (‰)	Leuko (nl)	Thromb (nl)	Ferritin (ng/ml)	LDH (U/l)	Bili (mg/dl)	Hapto (mg/dl)
3,2	86	14	89	16,5	232	-	1655	5,6	<0,2

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Hb < Altersnorm

MCV ↓

RDW ↑

Fe-Mangel
Non-minor Thalassämie
Sichelzellkrankheit

RDW →

Chronische Krankheit
Thalassaemia minor
Sideroachrestische Anämie

MCV →

Retis ↓

Bildungsstörung
- **Parvovirus bei Hämolyse**
- **TEP**
- **Leukämie etc**
- **Aplastische Anämie**
- **toxisch**
- **renal**

Retis ↑

Regeneration

oder

Hämolyse

Coombs +
- **immun**
- **autoimmun**

Coombs -
- **toxisch**
- **Mikroangiopathie**

- **Membrandefekte**
- **HbSS**
- **Hb-Anomalien**
- **Enzymopathien**

Retis →
- **akute Blutung**
- **Bildungsstörung (siehe Retis ↓)**

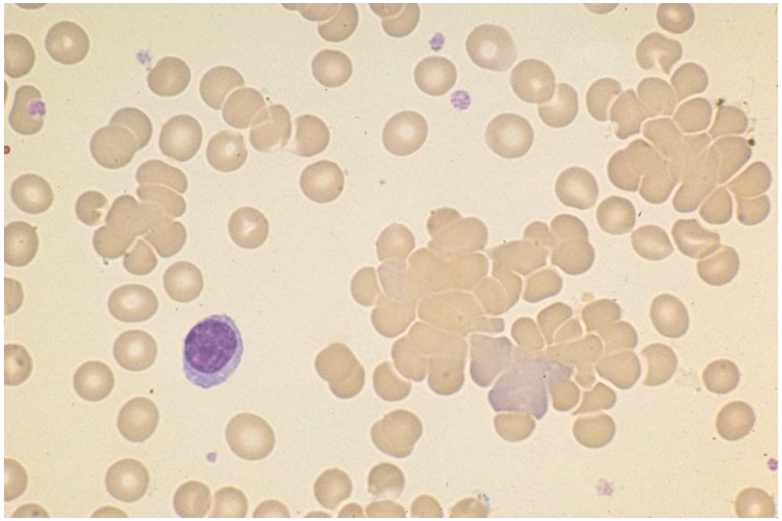
MCV ↑
- **cave: Neugeborene und starke Retikulozytose**
- **Aplastische Anämien**
- **MDS**
- **Folsäuremangel**
- **B12-Mangel**
- **Leberkrankheit**
- **Hypothyreose**

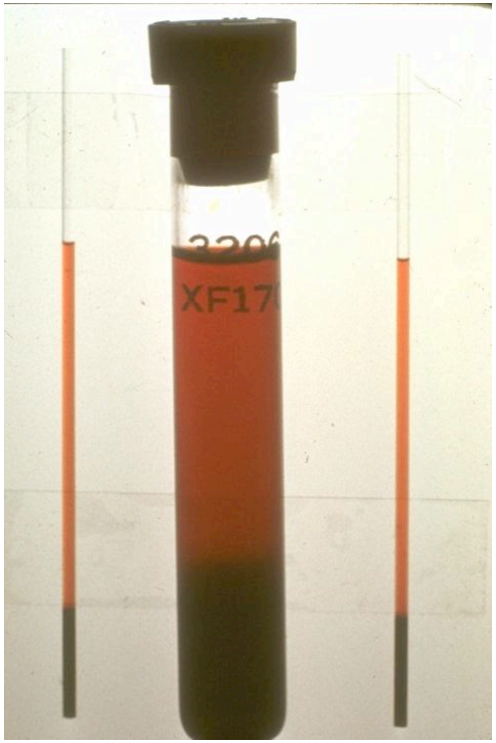
HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

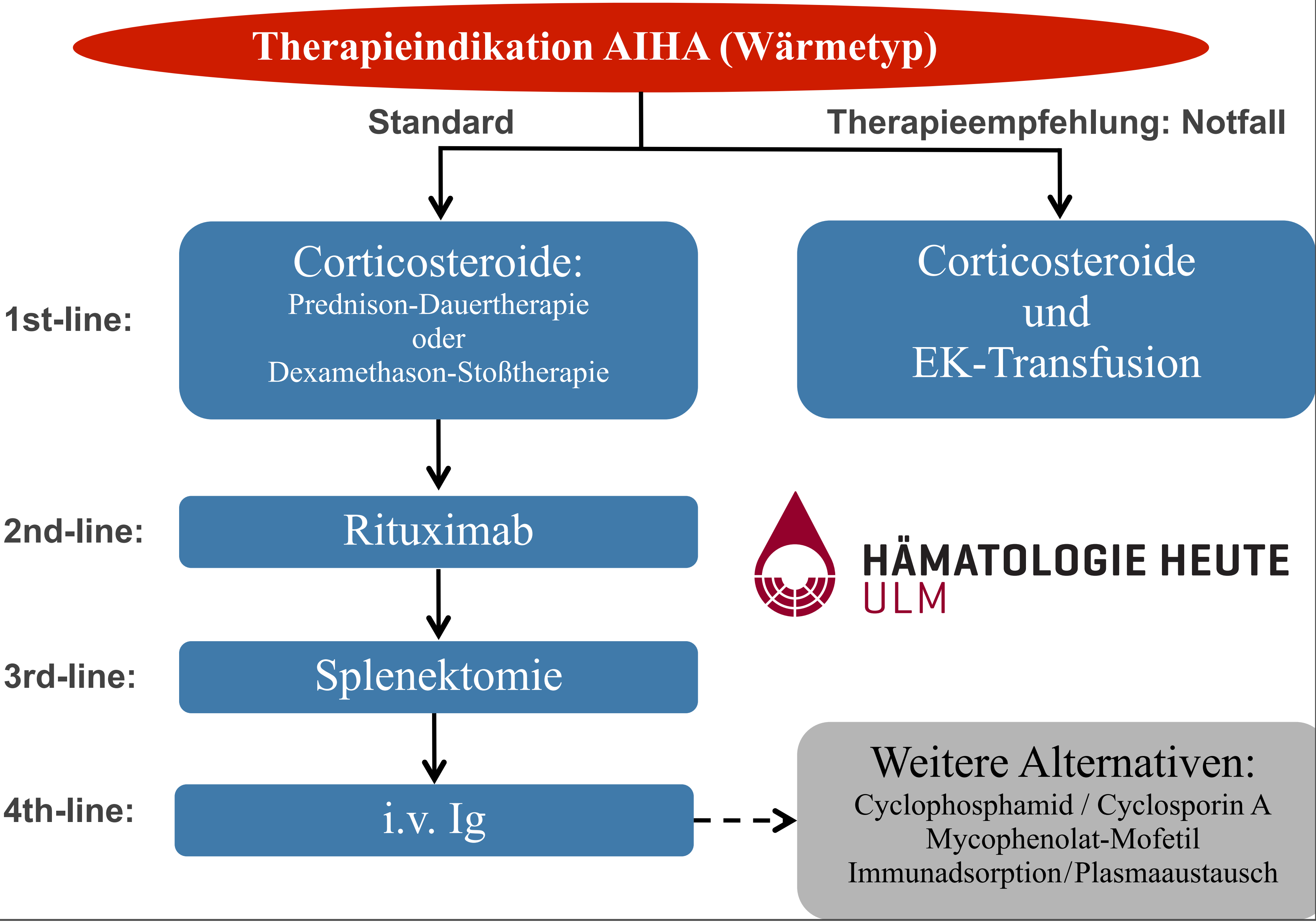
Speziallabor

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- **Teststreifen**
  - Hämoglobinurie
- **Direkter Coombstest**
  - positiv
- **Erthrozytenmorphologie**







Therapieindikation AIHA (Wärmetyp)

Standard

Therapieempfehlung: Notfall

1st-line: Corticosteroide:
Prednison-Dauertherapie
oder
Dexamethason-Stoßtherapie

Corticosteroide
und
EK-Transfusion

2nd-line: Rituximab

3rd-line: Splenektomie

4th-line: i.v. Ig

Weitere Alternativen:
Cyclophosphamid / Cyclosporin A
Mycophenolat-Mofetil
Immunadsorption/Plasmaaustausch

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

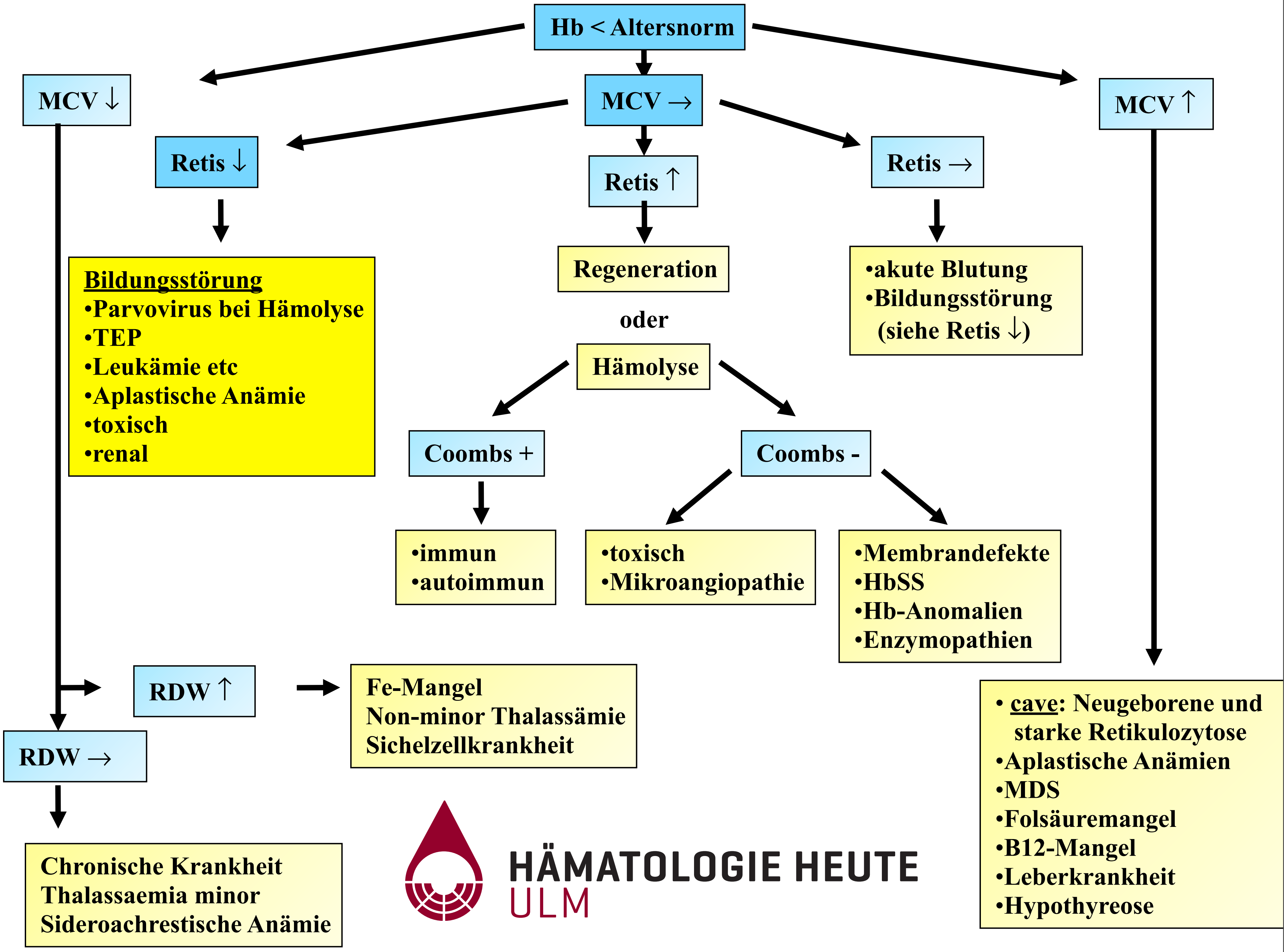
7-jähriger Junge

- **Anamnese**
  - in den letzten Tagen nach kurzem Fieber merklich blasser geworden, appetitlos, lustlos
  - kleine Schwester im Kindergarten, Mutter ist wegen einer Blutkrankheit splenektomiert
- **Befund**
  - reduzierter AZ, Milz 3 cm in MCL tastbar

Basislabor

Hb (g/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Retis (‰)	Leuko (nl)	Thromb (nl)	Ferritin (ng/ml)	LDH (U/l)	Bili (mg/dl)	Hapto (mg/dl)
5,6	73	12	0	13,4	189	-	485	1,2	<0,2

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Hb < Altersnorm

MCV ↓

RDW ↑ → **Fe-Mangel**
Non-minor Thalassämie
Sichelzellkrankheit

RDW →

Chronische Krankheit
Thalassaemia minor
Sideroachrestische Anämie

MCV →

Retis ↓

Bildungsstörung
- **Parvovirus bei Hämolyse**
- **TEP**
- **Leukämie etc**
- **Aplastische Anämie**
- **toxisch**
- **renal**

Retis ↑

Regeneration

oder

Hämolyse

Coombs +
- **immun**
- **autoimmun**

Coombs -
- **toxisch**
- **Mikroangiopathie**

- **Membrandefekte**
- **HbSS**
- **Hb-Anomalien**
- **Enzymopathien**

Retis →
- **akute Blutung**
- **Bildungsstörung (siehe Retis ↓)**

MCV ↑
- **cave: Neugeborene und starke Retikulozytose**
- **Aplastische Anämien**
- **MDS**
- **Folsäuremangel**
- **B12-Mangel**
- **Leberkrankheit**
- **Hypothyreose**

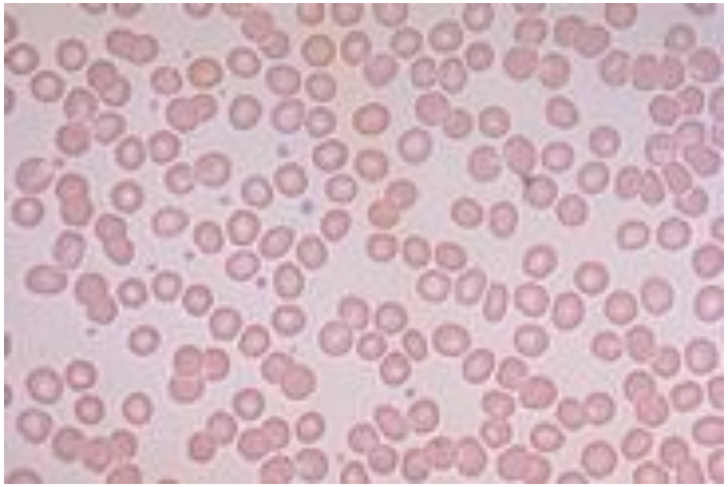
HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Spezziallabor

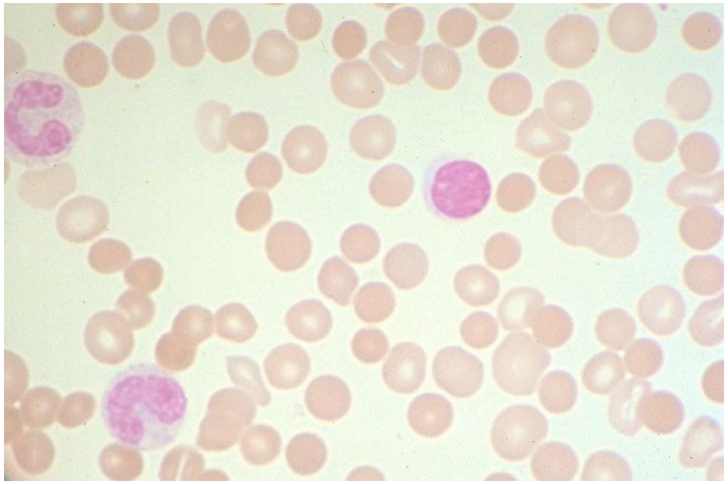
- **Teststreifen**
  - negativ
- **Coombstest**
  - Negativ

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Erythrozytenmorphologie



normal



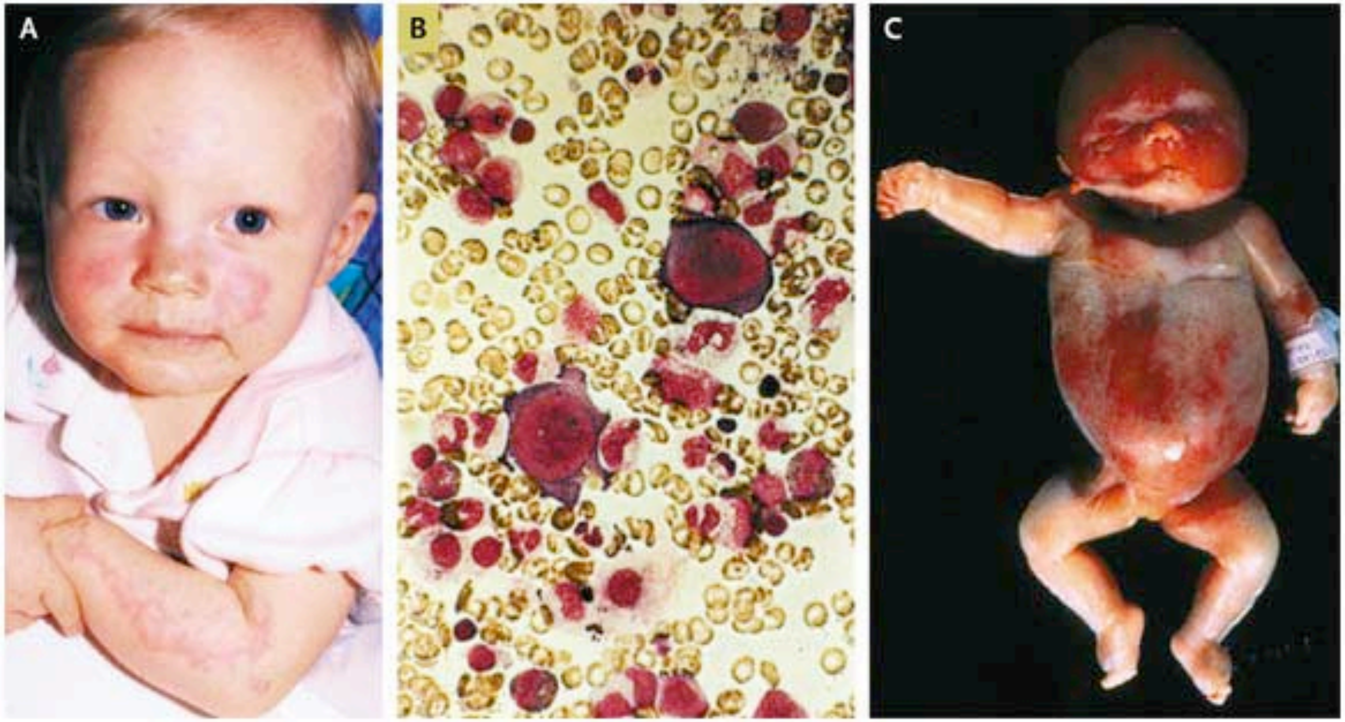
Kugelzellen

Parvovirus B19 DNA

Positiv

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Parvovirus B19 Infektion



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Young and Brown NEJM 2004

Parvovirus B19 induzierte aplastische Krise bei Sphärozytose

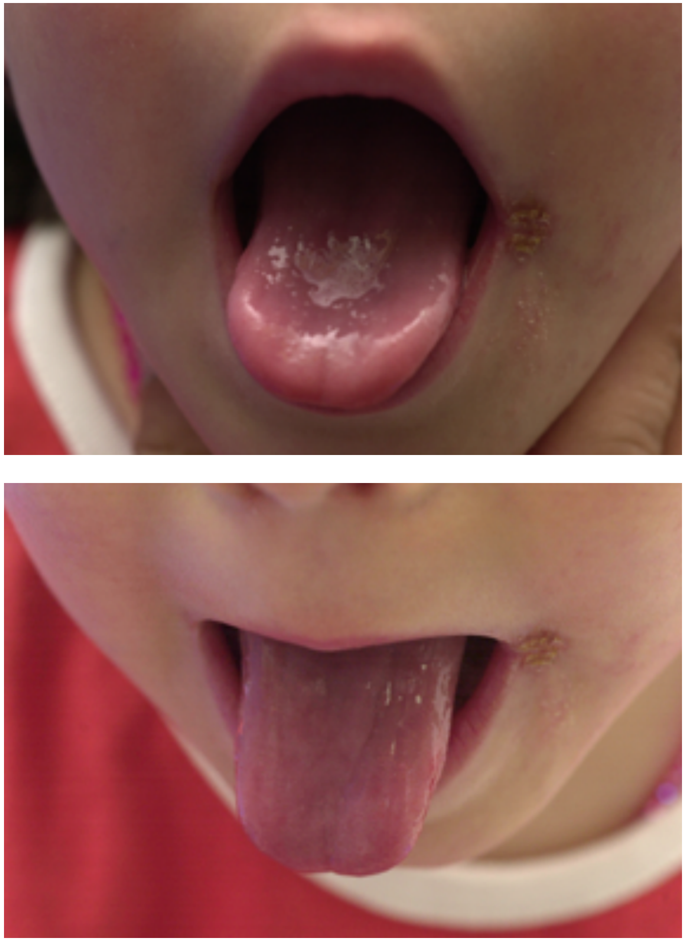
Notfall

- Umgehende Erythrozytentransfusion
- ggf. Splenektomie im freien Intervall

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

1 1/2 –jähriges Mädchen

- 1. Kind konsanguiner türkischer Eltern.
- Erstvorstellung im Alter von 1 ½ Jahren mit hämolytischer Anämie.
- Proteinurie
- psychomotorische Entwicklungsverzögerung



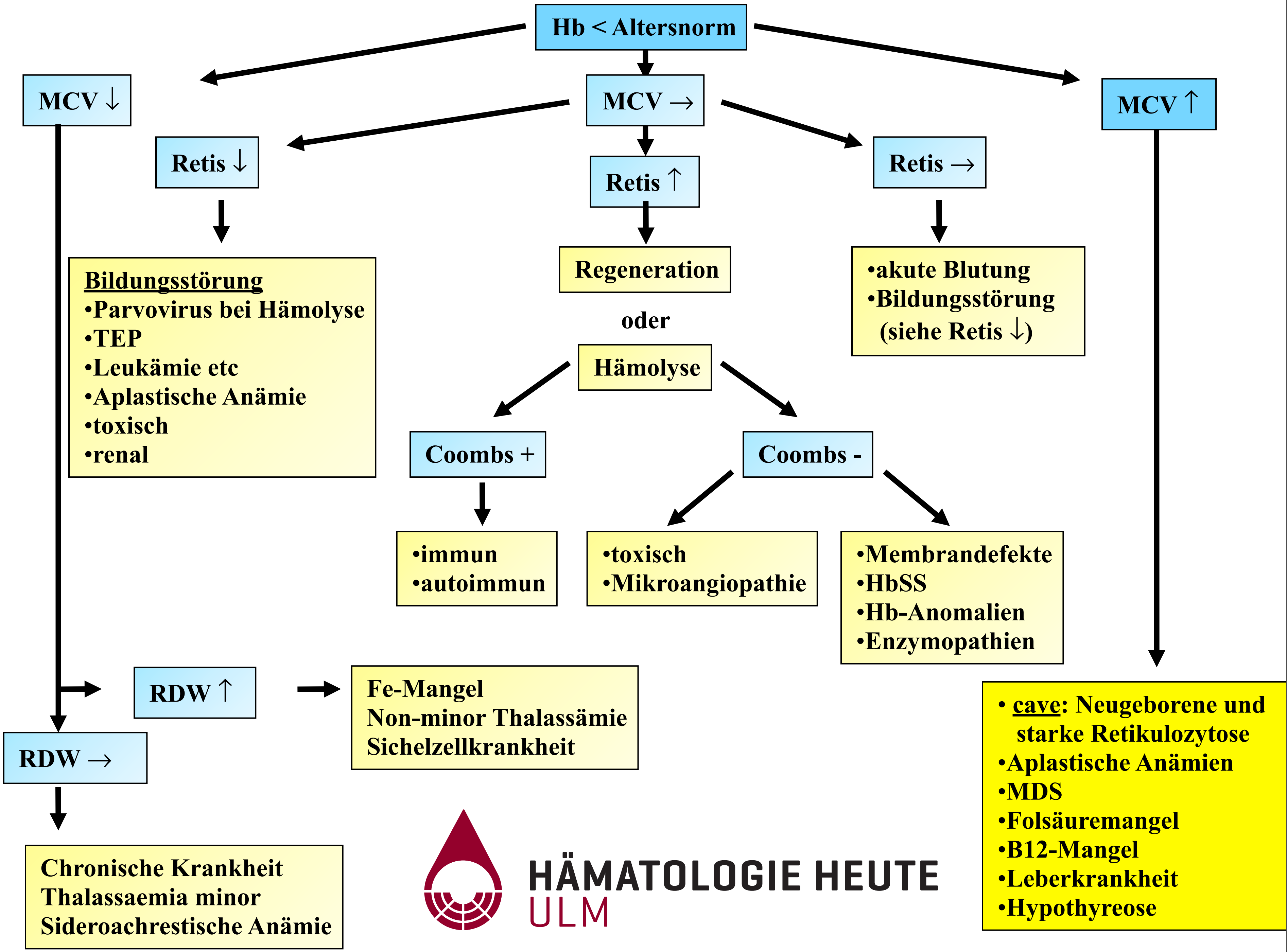
Mundwinkelrhagade, glatte Zunge

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Basislabor

Hb (g/dl)	MCV (fl)	RDW (%)	Retis (‰)	Leuko (nl)	Thromb (nl)	Ferritin (ng/ml)	LDH (U/l)	Bili (mg/dl)	Hapto (mg/dl)
7,5	105	-	2	3,21	435	-	-	-	-

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



Hb < Altersnorm

MCV ↓

RDW ↑

Fe-Mangel
Non-minor Thalassämie
Sichelzellkrankheit

RDW →

Chronische Krankheit
Thalassaemia minor
Sideroachrestische Anämie

MCV →

Retis ↓

Bildungsstörung
- Parvovirus bei Hämolyse
- TEP
- Leukämie etc
- Aplastische Anämie
- toxisch
- renal

Retis ↑

Regeneration

oder

Hämolyse

Coombs +

- immun
- autoimmun

Coombs -

- toxisch
- Mikroangiopathie

- Membrandefekte
- HbSS
- Hb-Anomalien
- Enzymopathien

Retis →

- akute Blutung
- Bildungsstörung
  (siehe Retis ↓)

MCV ↑

- cave: Neugeborene und starke Retikulozytose
- Aplastische Anämien
- MDS
- Folsäuremangel
- B12-Mangel
- Leberkrankheit
- Hypothyreose

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Speziallabor

- Vitamin B 12 66 µmol/l (N 200-750)
- Homocystein deutlich erhöht mit 41 µmol/l
- Methylmalonsäure und Methylcitrat im Urin stark erhöht
- Proteinurie 0,27 g/l

$$\text{Homocysteine*} + \text{MethylTHF} \xrightarrow{\text{Methyl-B12}} \text{Methionine} + \text{THF}$$

$$\begin{tikzcd}
\text{Methylmalonyl-CoA} \arrow[r, "\text{Adenosyl-B12}"] \arrow[d, dotted] & \text{Succinyl-CoA} \\
\text{Methylmalonic Acid*} &
\end{tikzcd}$$

*Levels rise in B12 deficiency

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Schilling-Test

- 1µg 57Cobalt-Vitamin B12 (18 kBq) p.o.
- nach 2h 1000µg unmarkiertes B12 i.m.
- im 24h Sammelurin nur 1,15% der applizierten Aktivität messbar (N>6%)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Imerslund-Gräsbeck Syndrom

- Autosomal Rezessiv vererbter selektiver B12 Malabsorptionsdefekt
- Defekt des Vitamin B12 Rezeptors im terminalen Ileum
- Proteinurie (in 50%)
- **Therapie**: Vitamin B12 Substitution i.m.; zunächst 2x/Woche 1000 µg, dann 1x/Monat 100 µg Cyanocobalamin

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM