



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Mikrozytäre Anämien

Hämatologie Heute, 22.04.2016

Dr. Joachim Kunz
ZKJM Heidelberg



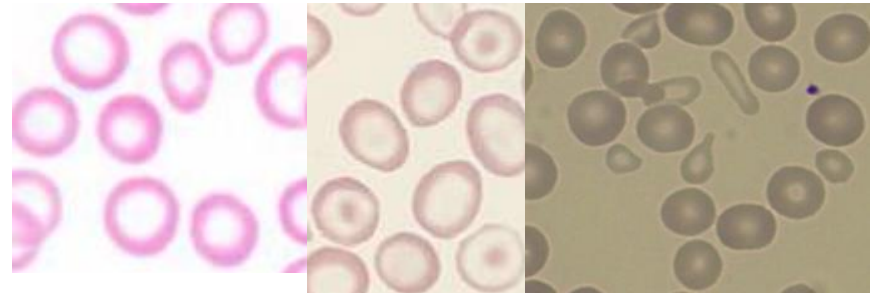
Ursachen der Mikrozytose

Ungenügende Füllung:

Eisenmangel

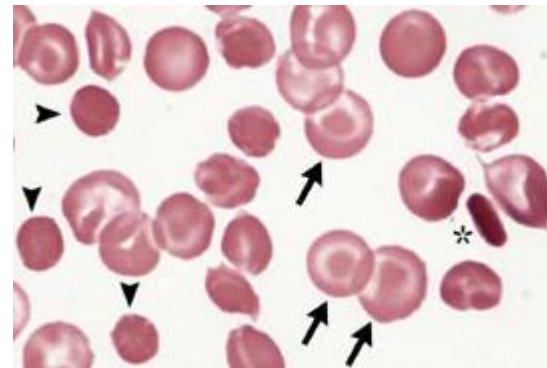
Thalassämie

Sideroblastische Anämie



„Exsikkose“:

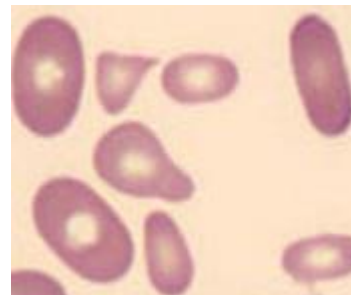
HbCC



Fragmentierung:

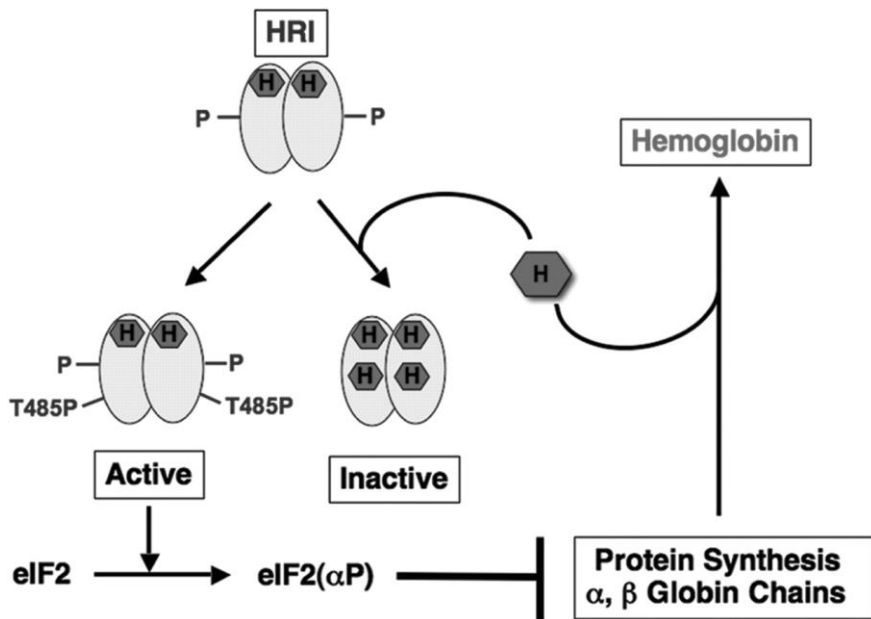
Pyropoikilozytose

Mikroangiopathie



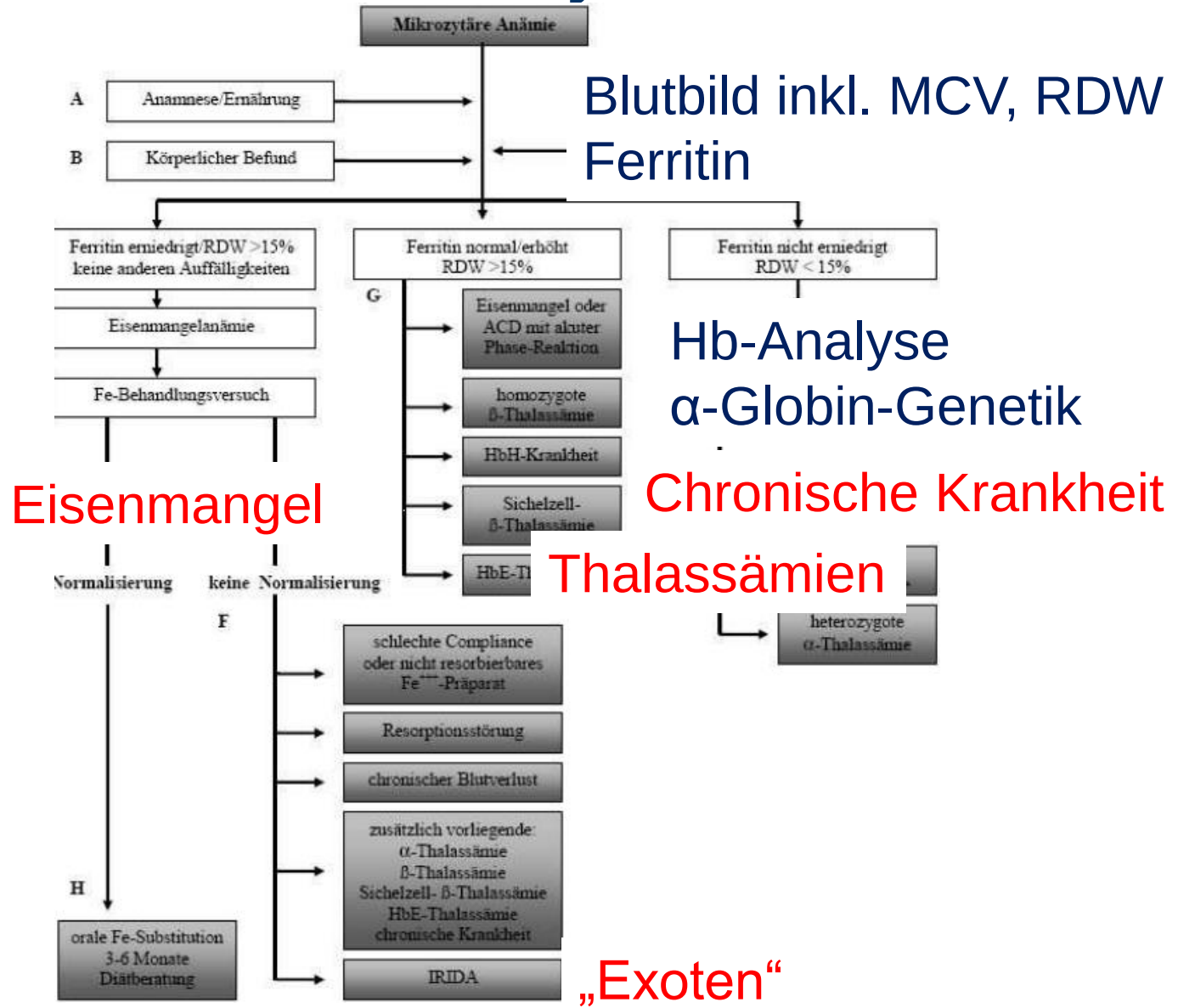


MCV wird eng reguliert: „Heme-regulated inhibitor kinase“, HRI



	Hri ^{+/+} +Fe	Hri ^{+/+} -Fe	Hri ^{-/-} -Fe
RBC			
Heme Globin Synthesis Heme:Globin	Normal Normal Equal	Reduced Reduced Equal	Reduced Normal Unequal
Phenotypes	• Normocytic • Normochromic	• Microcytic • Hypochromic	• Normocytic • Hyperchromic • Reduced RBC Number • Splenomegaly

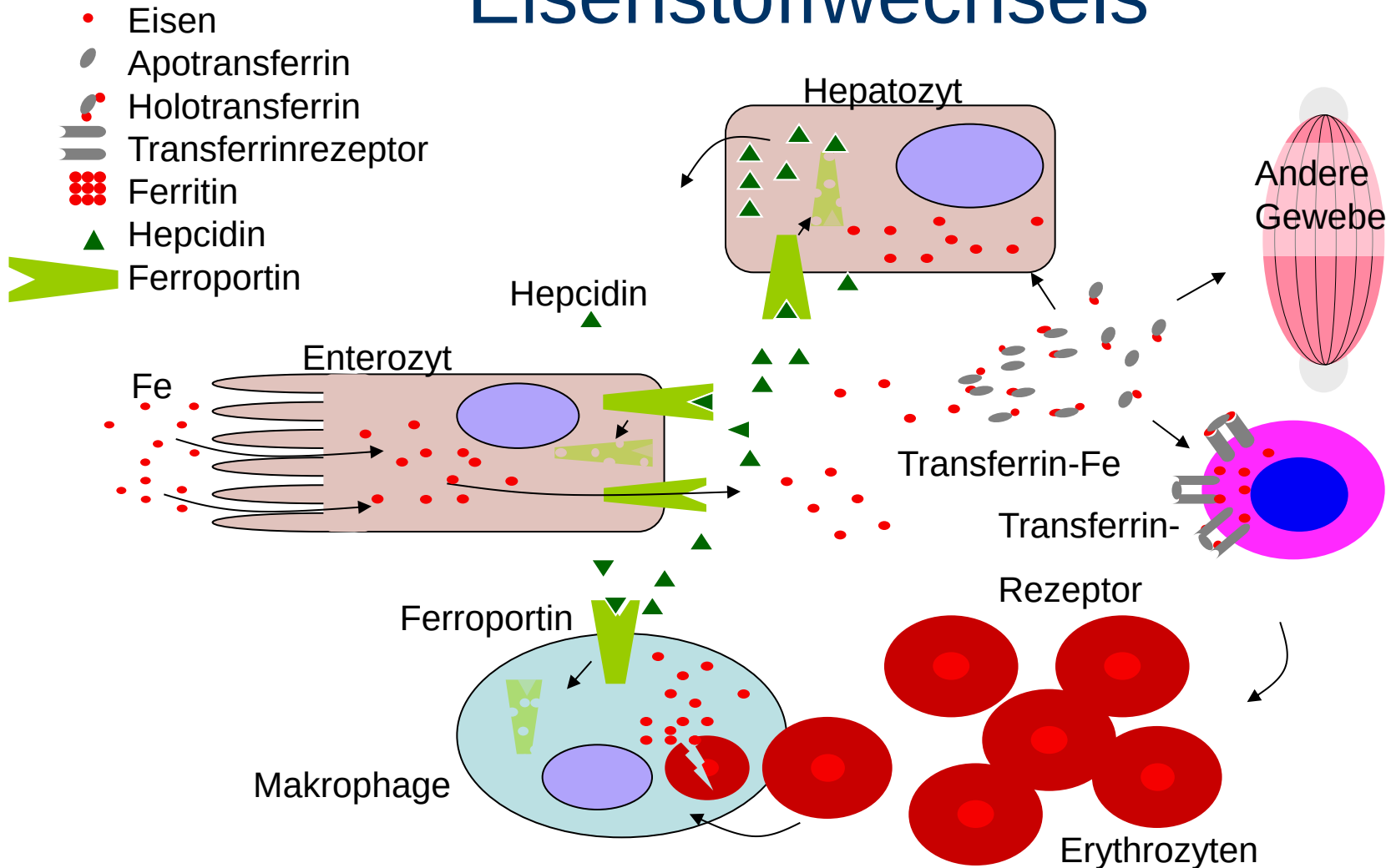
Algorithmus mikrozytäre Anämie



Wann denken wir an seltene hereditäre mikrozytäre Anämien?

- Nach Ausschluss eines (korrigierbaren) Eisenmangels:
 - *Ferritin? p.o.-Substitutionsversuch? Malabsorption? Blutverluste?*
- Nach Ausschluss einer Hämoglobinopathie
 - *Hb-Analyse, Genetik für α -Thal*
- Nach Ausschluss einer chronischen Inflammation
 - *Anamnese, CRP, BKS*

Systemische Regulation des Eisenstoffwechsels



Eisenrefraktärer Eisenmangel: Compliance oder IRIDA?

796 Gross et al.

The Journal of Pediatrics
May 1976

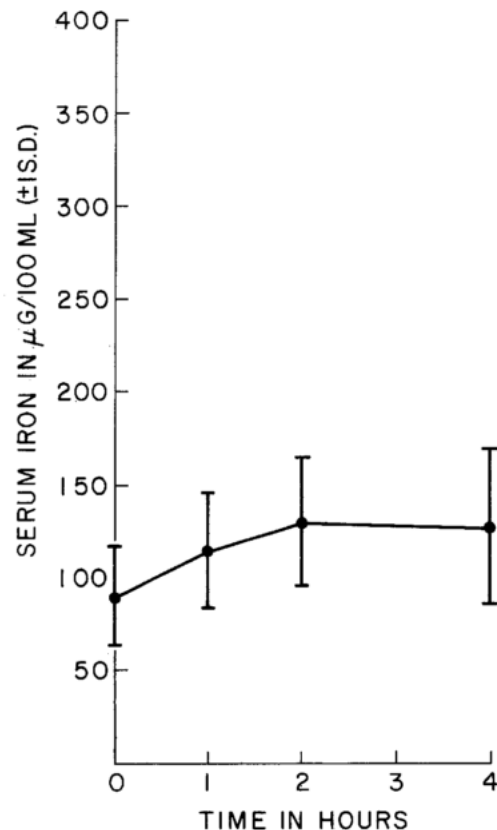


Fig. 1. Flat oral iron absorption curve; data from 10 iron-sufficient control subjects (Group I).

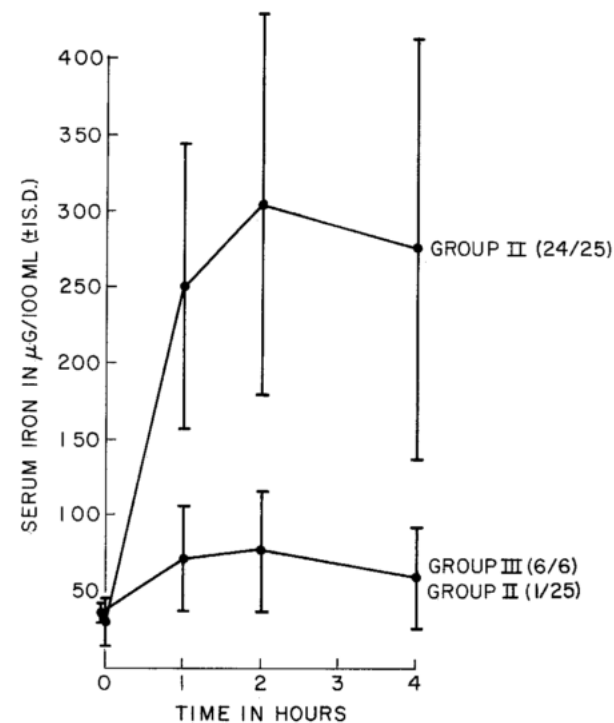


Fig. 2. Oral iron absorption curves in de novo iron-deficient children (Group II) and iron-deficient nonresponders (Group III). An elevated absorption curve was present in 24 of 25 Group II patients. A flat absorption curve was present in 1 of 25 Group II and 6 of 6 Group III patients.



IRIDA: Charakteristika

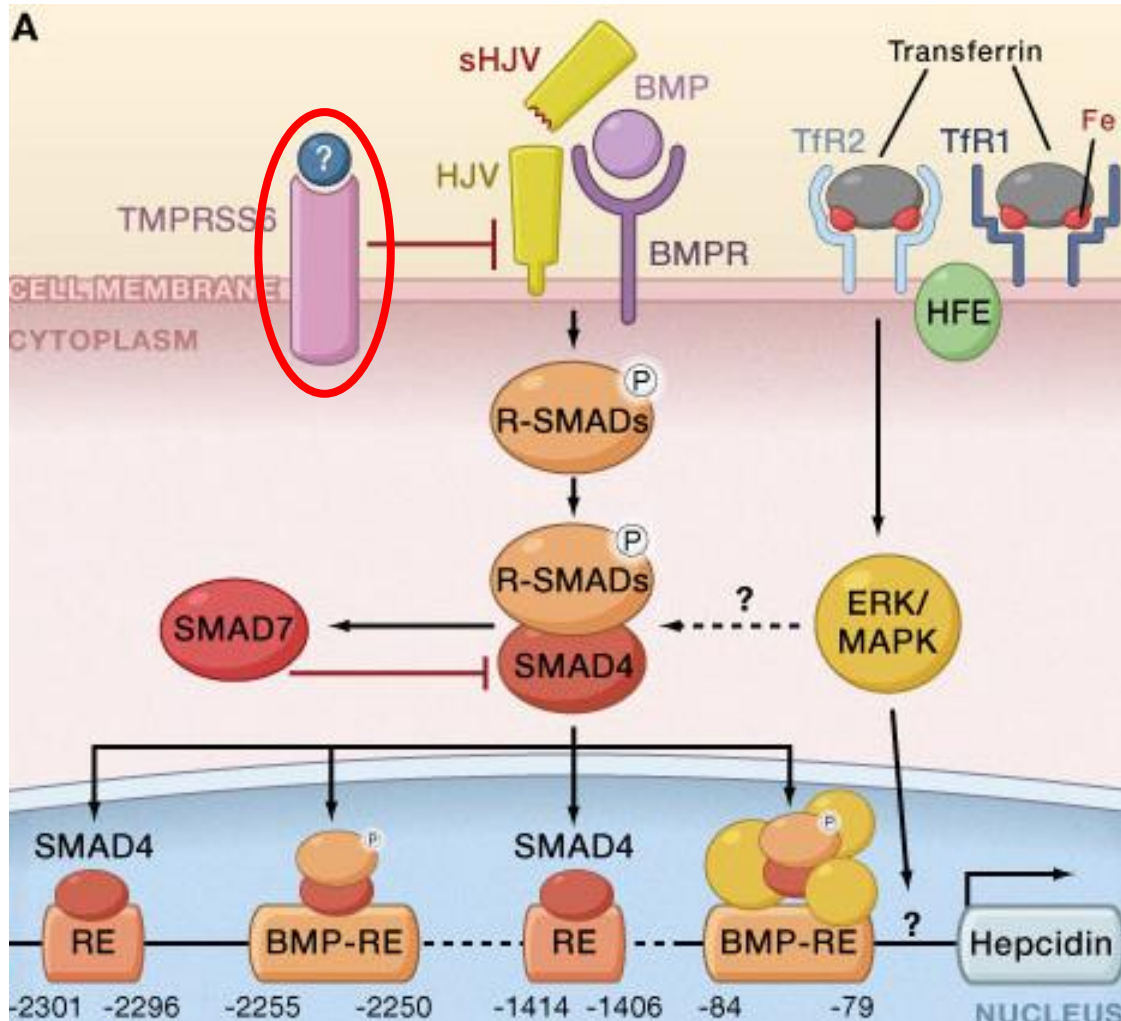
Consanguinity	Sex	Age at evaluation	RBC $\times 10^{12}/l$	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Retics (%)	Transferrin saturation (%)
Yes	M	6 y	5.0	8.8	58	n.d.	2
No	F	13 mo.	n.d.	9.2	65	1.0	10
No	M	17 mo.	4.2	7.0	49	n.d.	5
No	F	11 y	4.9	8.2	56	1.6	3
No	M	7 y	5.1	7.5	49	0.6	4
No	F	3 y	5.0	9.7	61	0.5	4
No	M	15 mo.	5.0	7.9	53	0.8	2

Autosomal
rezessiv

mäßiggradige Anämie
deutliche Mikrozytose

Eisenmangel
mit inadäquat
erhöhtem Hepcidin

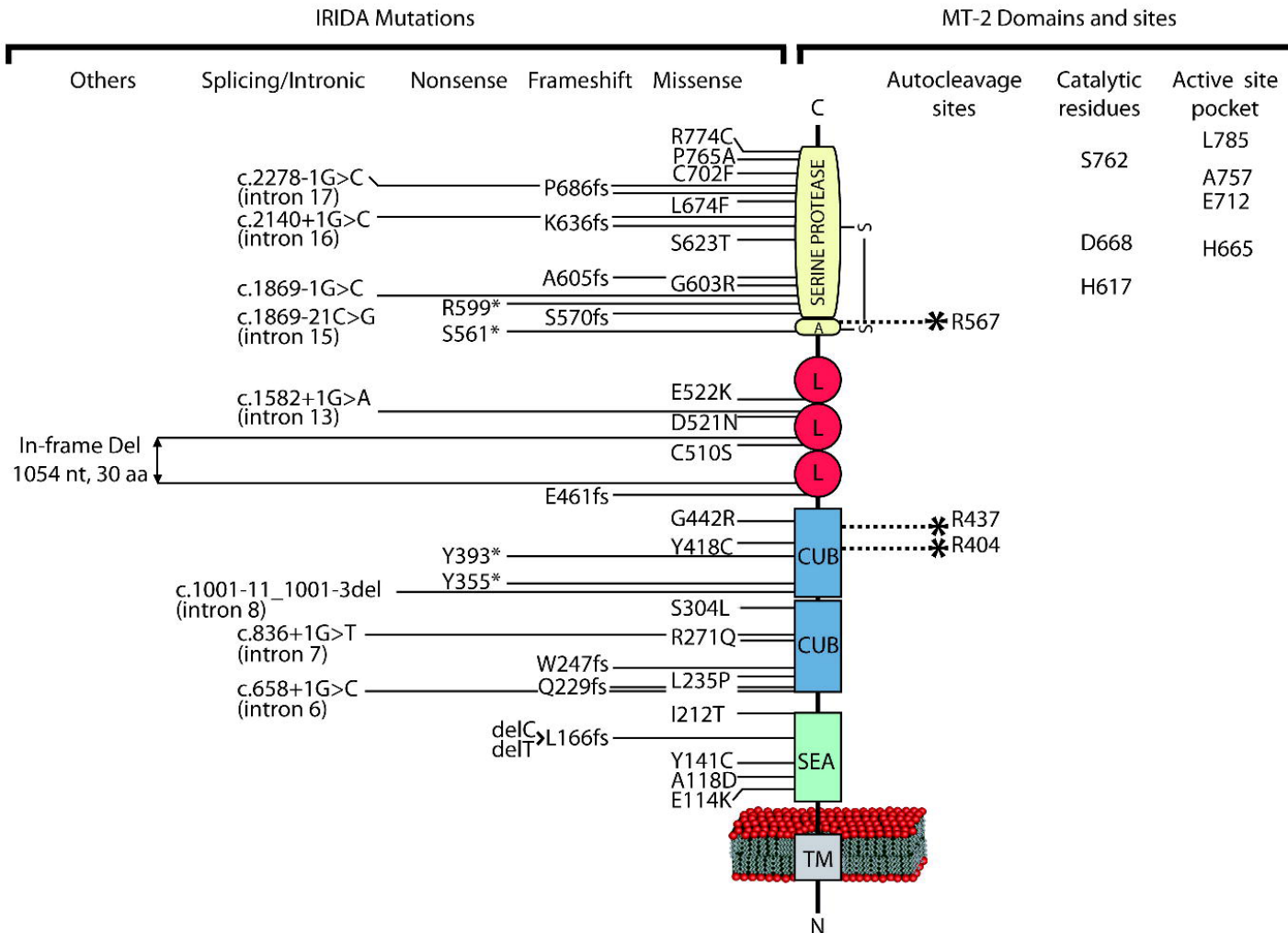
Inaktivierung von TMPRSS6 dereguliert die Hpcidinexpression



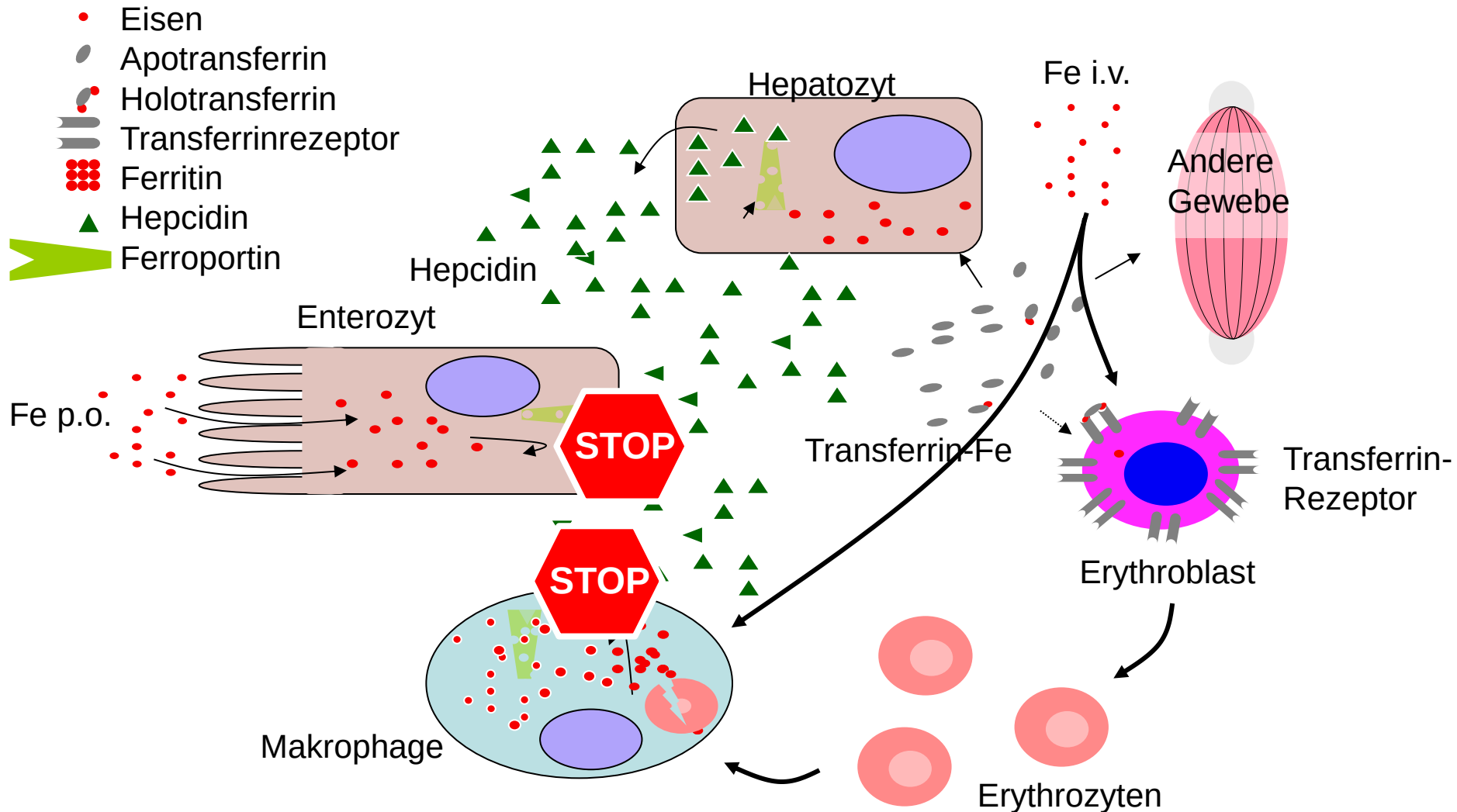
Du et al., Science 2008
Finberg et al., Nat. Genetics 2008
Silvestri et al., Cell metabolism 2009

Hentze, Muckenthaler et al., Cell 2010

IRIDA: Viele „private“ Mutationen in TMPRSS6



Eisenstoffwechsel bei IRIDA

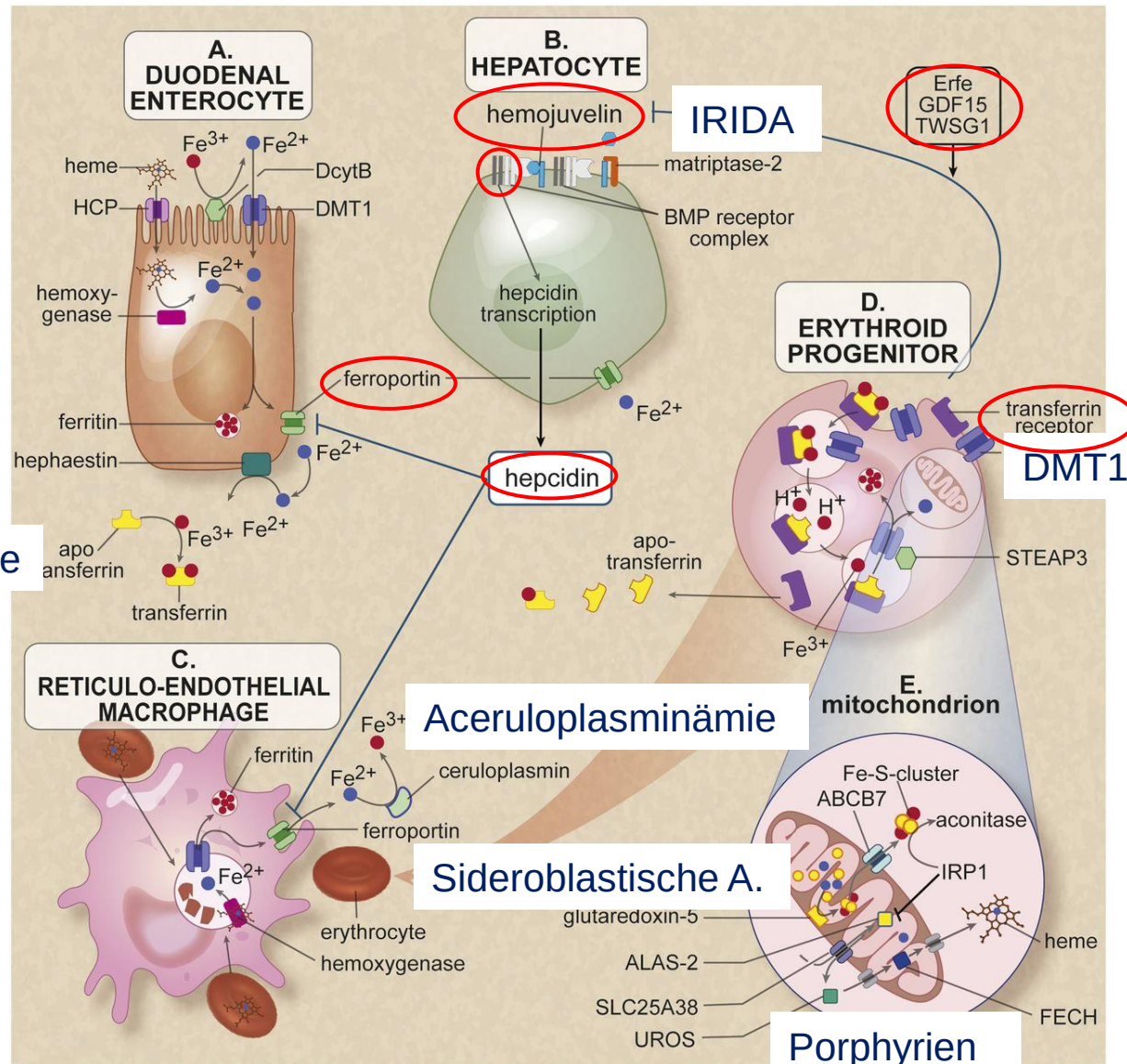




IRIDA: Klinik

- > 60 Patienten/ 38 Familien beschrieben:
- Präsentation mit Blässe, Müdigkeit, seltener Haar- und Nagelveränderungen
- Mittleres Alter bei Diagnose 11 Jahre
- Mittleres Hb 8,5 g/dl, MCV 59 fl
- Mittlere TfS 5%, Ferritin 80 µg/l
- Kein Ansprechen auf Eisen p.o., teilweise auf Eisen i.v.

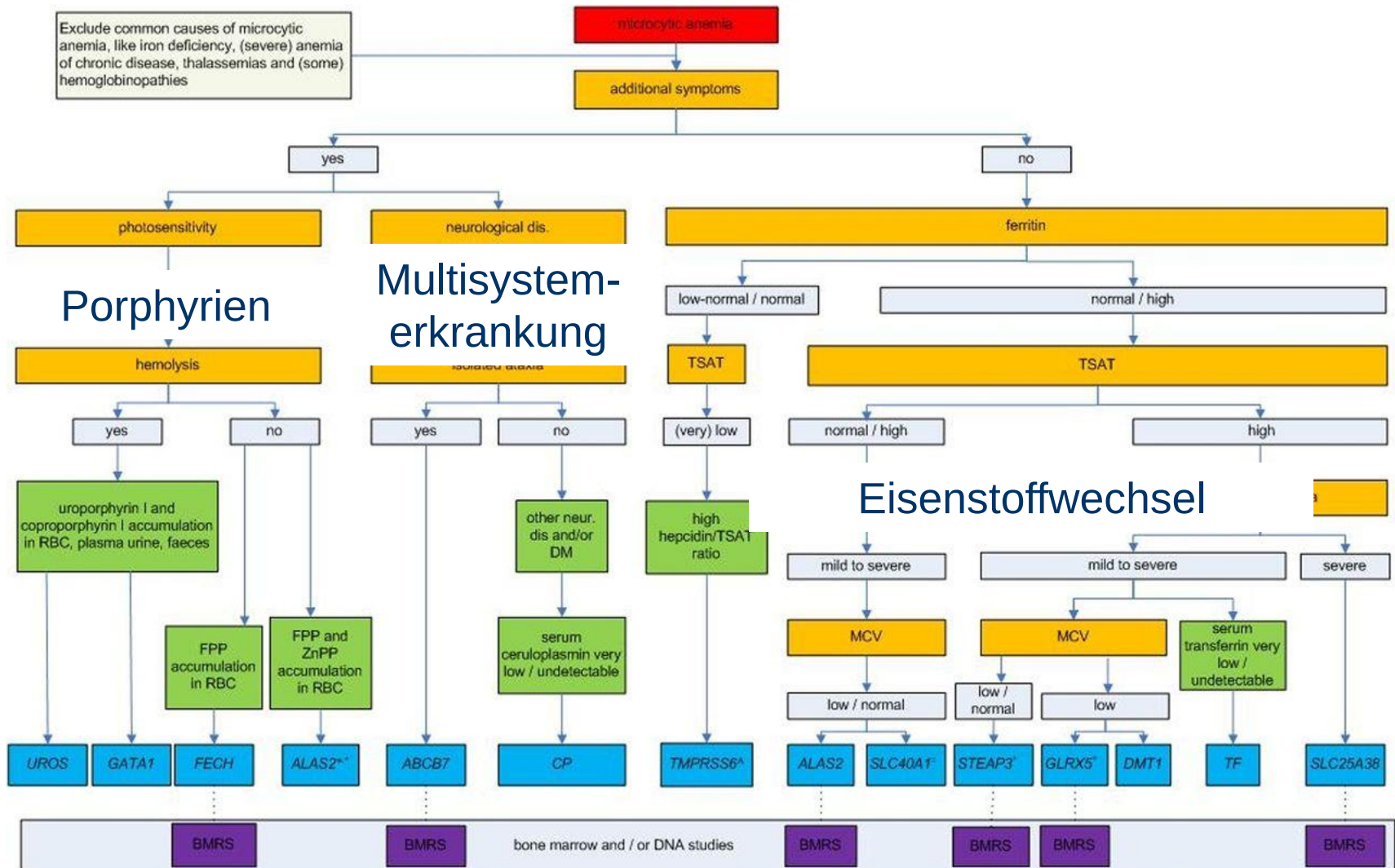
Eisenhomöostase und Hämsynthese



Diagnostik bei V.a. hereditäre mikrozytäre Anämie

- Transferrin und Transferrinsättigung
 - *Verfügbares Eisen? Atransferrinämie?*
- Ferritin, Zink-Protoporphyrin
 - *Speichereisen? Funktionell verfügbares Eisen?*
- Hepcidin (in Relation zu CRP/Transferrinsättigung)
 - *Regulationsstörung?*
- Knochenmark: Ringsideroblasten? Dysplasie?
Ineffektive Erythropoese? Eisenspeicher?
 - *Sideroblastische Anämie*

Diagnostikalgorithmus „exotische“ mikrozytäre Anämien





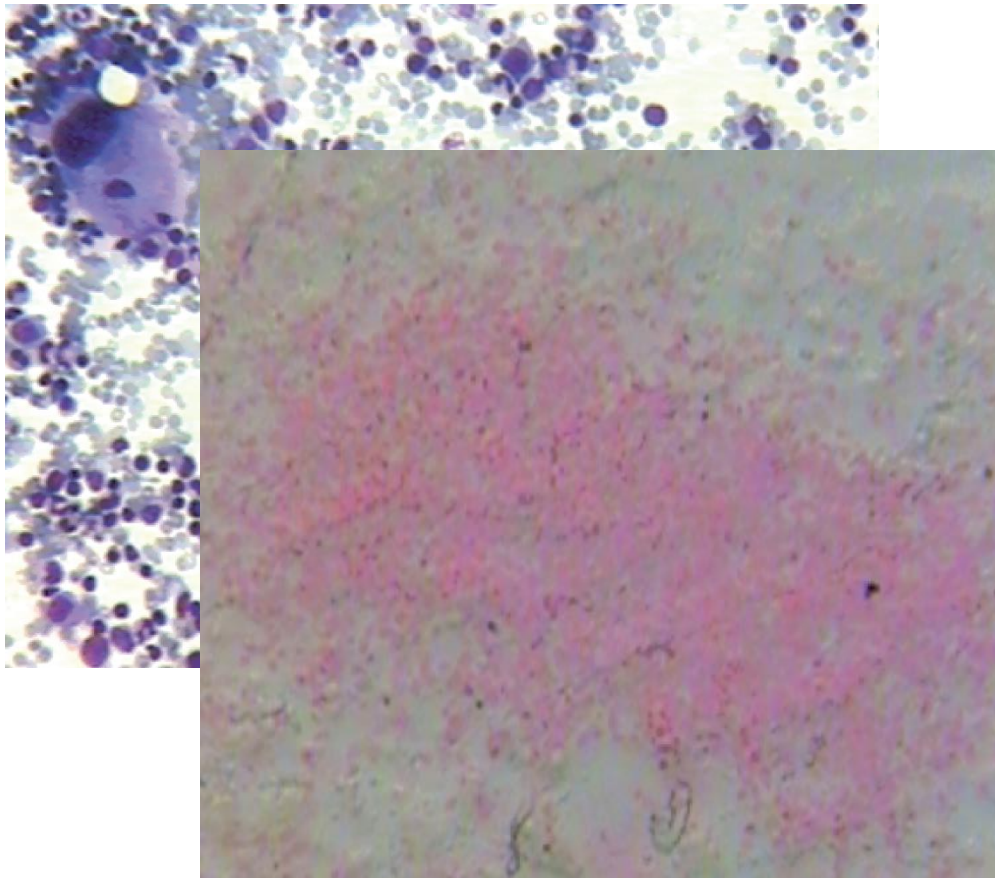
Fallbeispiel:

20 Jahre, weiblich,

Bekannte Hypothyreose, neu aufgetretene mikrozytäre Anämie

Hb 10,6 g/dl, MCV 75 fl, Transferrin nicht nachweisbar

Ferritin >2500 µg/l, Lebereisen 37 mg/g dw



KM: erythroide Hyperplasie,
kein Speichereisen

TF: compound het. für
nonsense/missense-Mutation

1x/Monat Aderlass + Plasma
für 10 Jahre

Hb ↑ 12 g/dl

Ferritin ↓ 5 µg/l

Sek. Amenorrhoe

Kein Herzversagen

Beutler et al. Blood 2000;

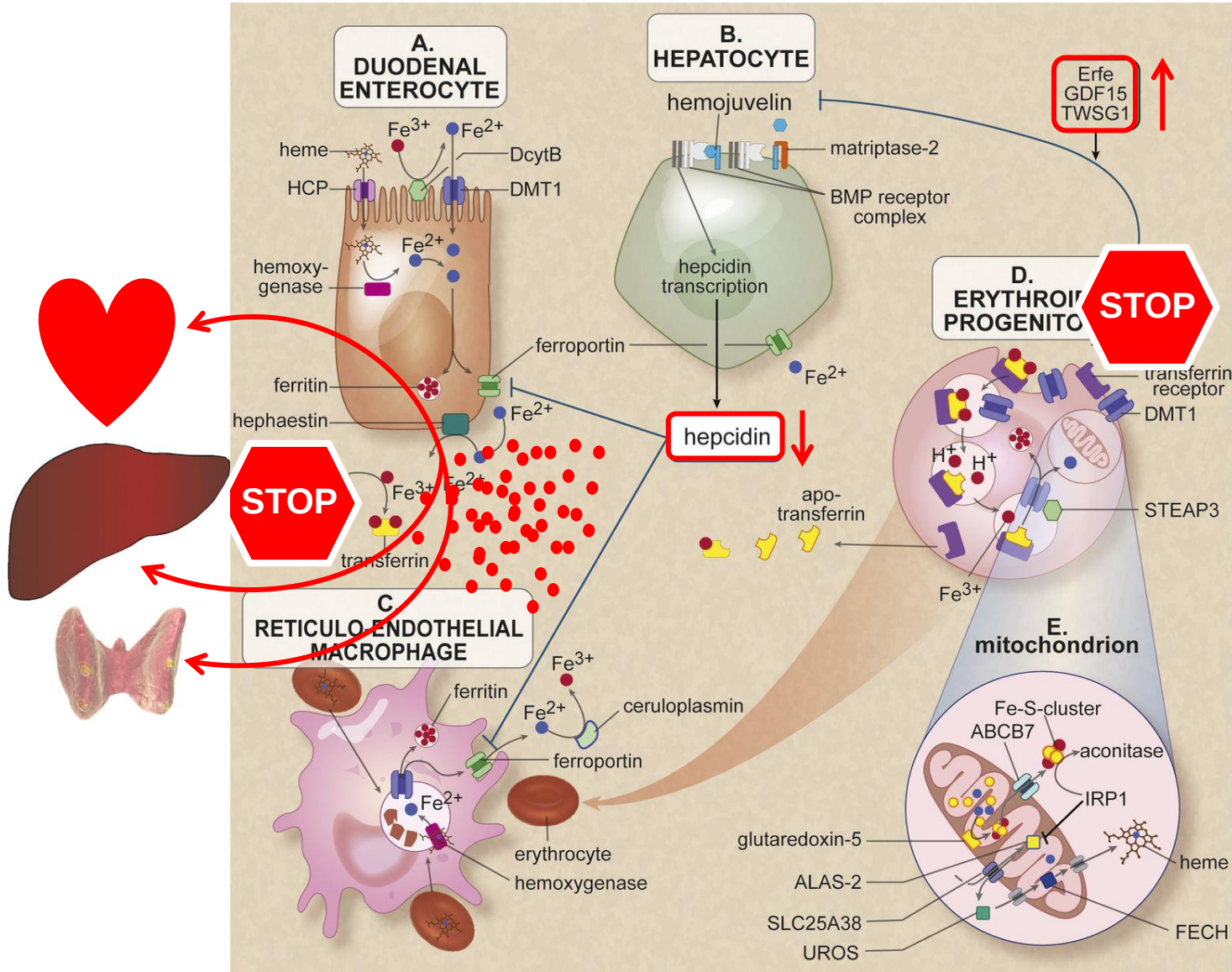
Shamsian et al. Pediatr Hematol Oncol 2009

Atransferrinämie: Klinik

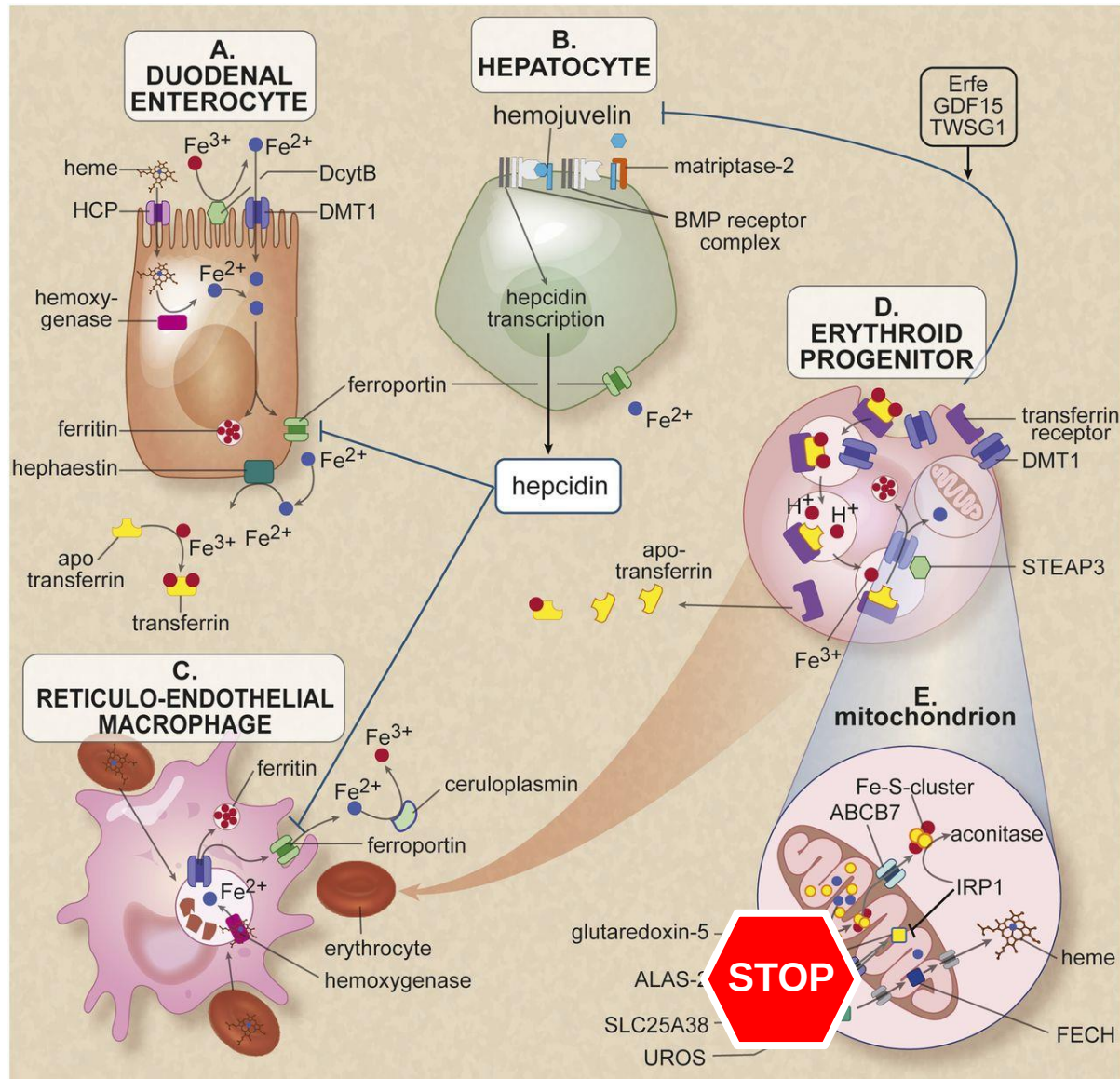
13 Patienten/ 11 Familien beschrieben:

- Präsentation mit Blässe, Fatigue, Hepatosplenomegalie; (Kardiomyopathie!)
- Mittleres Alter bei Diagnose 6 Jahre
- Mittleres Hb 7,4 g/dl, MCV 72 fl
- Mittleres Transferrin 0,21 g/dl, Ferritin 814 µg/l
- Normalisierung von Hb und Ferritin durch Plasma/Apotransferrininfusionen, Aderlaß/Chelattherapie

Atransferrinämie: Pathophysiologie



Eisenhomöostase und Hämsynthese





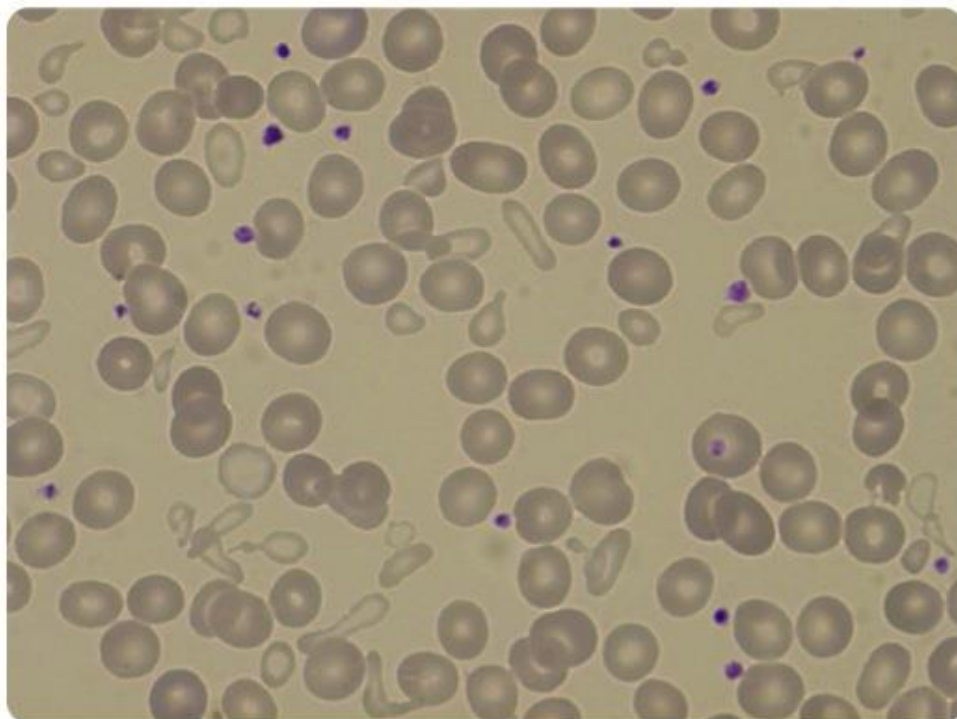
Fallbeispiel:

42 Jahre, weiblich,

seit 18 Jahren bekannte mikrozytäre Anämie ohne Symptome

Hb 9,6 g/dl, MCV 73 fl, RDW 27%

Ferritin 465 µg/l, Lebereisen 19 mg/g dw



KM: Ringsideroblasten
ALAS2: D263N het.
HUMARA-assay: skewed X-
inactivation (90/10)

Pyridoxin p.o.:
Hb ↑ 11.4 g/dl
RDW ↓

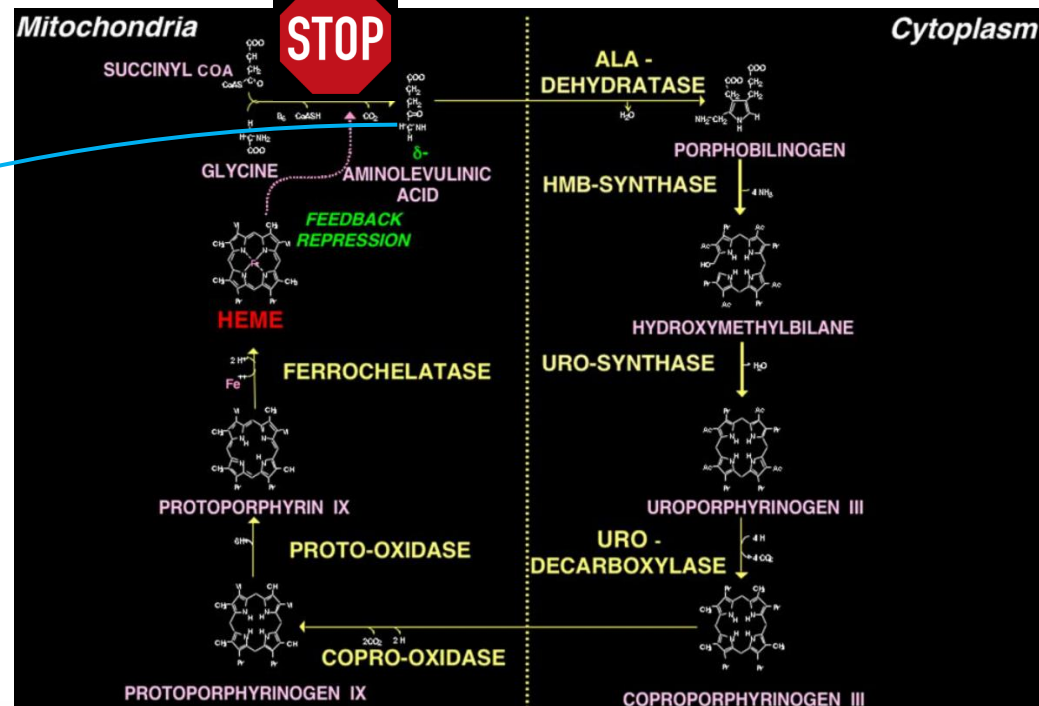
Garçon L , and Kannengiesser C Blood 2014;123:808

XLSA: Klinik

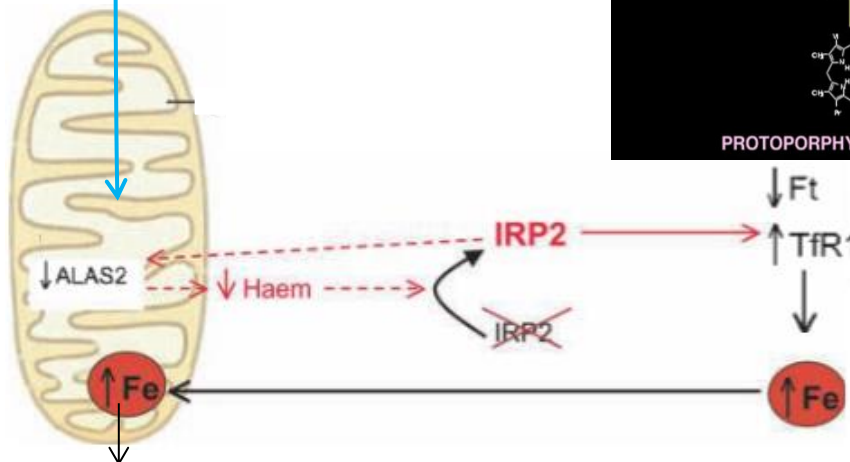
61 Mutationen/ 120 Familien
beschrieben:

- mikrozytäre Anämie mit Eisenüberladung, KM: Ringsideroblasten
- Diagnose bei Männern in den ersten 20 Lebensjahren, Frauen meist asymptomatisch
- (meist) pyridoxinresponsiv (cave: bessere Antwort auf Pyridoxin wenn nicht eisenüberladen)

Sideroblastische Anämie bei ALAS2-Mutation: Pathophysiologie



Balwani und Desnick, Blood 2012, 120:4496 ff.



Ineffektive Erythropoese → Erythroferron ↑ → Hepcidin ↓ → Lebereisen ↑

↓

Anämie mit Ringsideroblasten



Fallbeispiel:

9 Jahre, weiblich,

Im Rahmen einer Pneumonie aufgefallene mikrozytäre Anämie

Seit Monaten Eisen p.o.

Hb 10,7 g/dl, MCV 68 fl, Ferritin 3 µg/L



”Sonnenallergie” bei Patientin und Vater

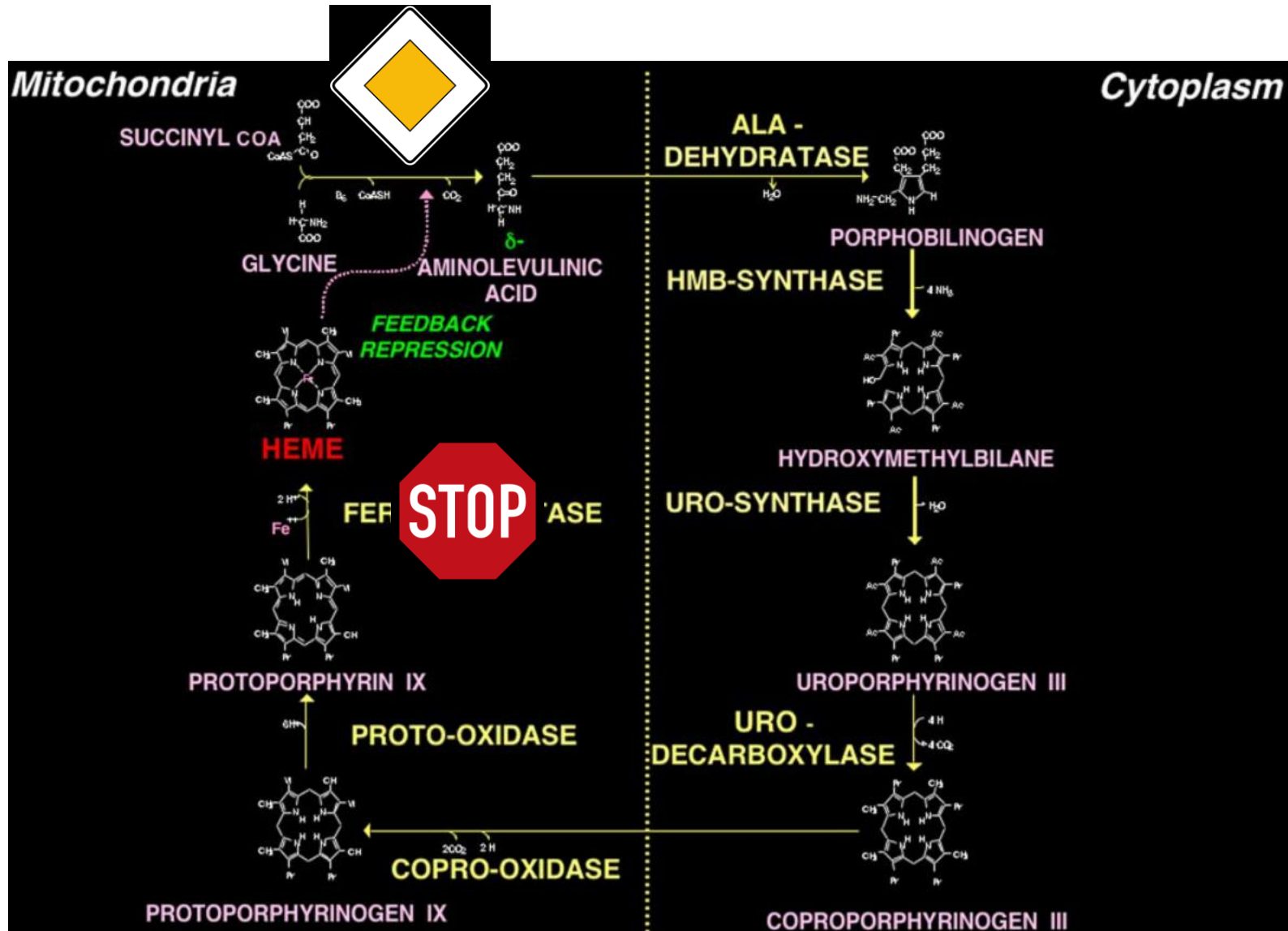
Zn-Protoporphyrin in Erys 136 µM/mol

Häm (N<44)

Freies Protoporphyrin 1153 µg/dl (N
0.5-5)

Genetik: heterozygote Nonsense-
Mutation in FECH

Erythropoetische Protoporphyririe: Pathobiochemie





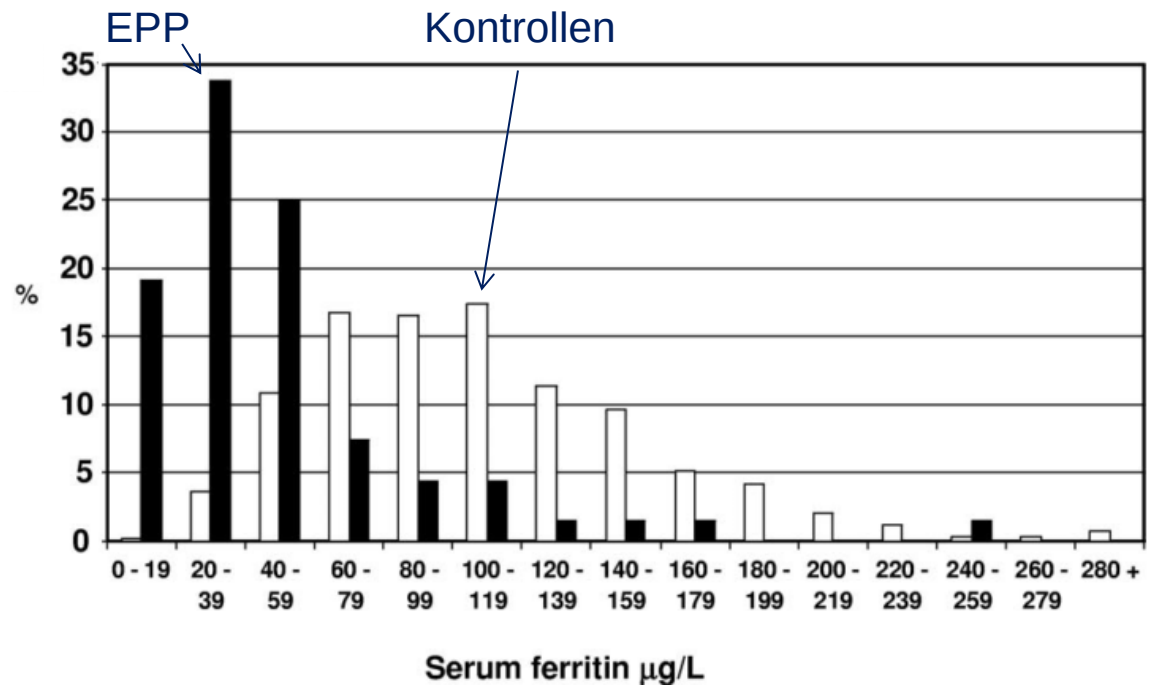
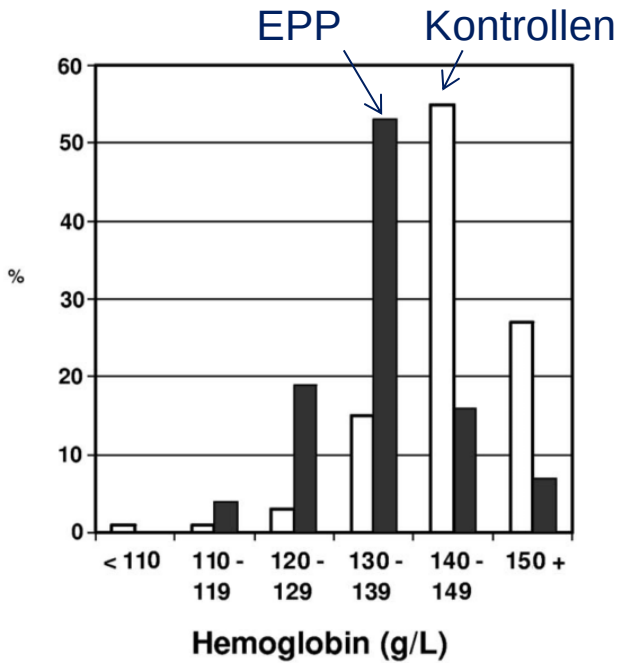
EPP: Genetik

- >90 % Mutationen in FECH, „pseudo-dominant“ oder autosomal-rezessiv
- Selten aktivierende Mutationen in ALAS2





EPP induziert Eisenmangel

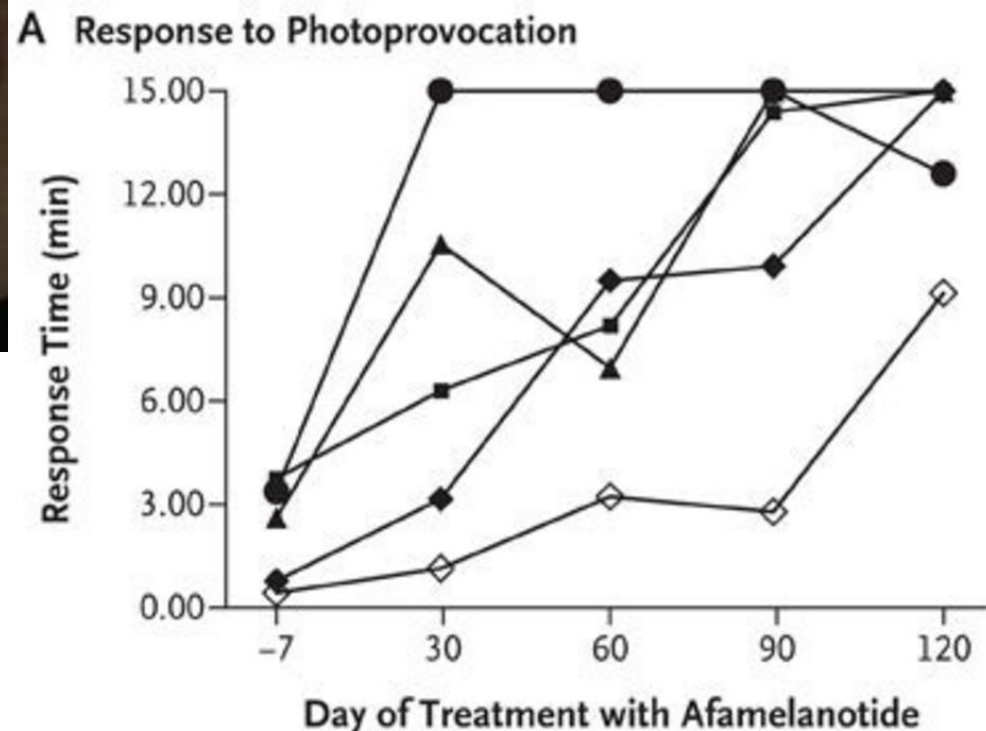


EPP verursacht Hepatopathie und Fotosensitivität

...die durch
Stimulation von
Melanozyten
gebessert wird:



Quelle: Janin, Selbsthilfe EPP.e.V., www.epp-deutschland.de



Harms et al. 2009, N Engl J Med 360:306 f.

- Eisenmangel
- Thalassämien
- Anämie der chronischen Krankheit

- Störungen der systemischen Eisenaufnahme: Tmprss6, (Ferroportin)
- Störung der zellulären Eisenaufnahme: Transferrin, DMT1, STEAP3
- Störungen des Eiseneinbaus (sideroblastische Anämie): ALAS-2, ABCB7, GLRX5, SLC25A38
- Erythropoetische Porphyrrien
- Bleivergiftung

Anämie ist manchmal nur Begleiterscheinung eines schwerwiegenderen Problems: Eisenüberladung, Neurologie, Photosensitivität, Hepatopathie...



**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!**