

Anämieabklärung

Teil 1

P. E. Peghini, J. Fehr

Einleitung

Das Symptom Anämie ist häufig. Die Mehrheit der Anämien kann auf einige wenige Ursachen zurückgeführt werden. Bei «unklarer» Anämie ist die Differentialdiagnose jedoch breit. Häufig stellt sich auch die Frage, ob bei einer bekannten Erkrankung eine Anämie als Begleitsymptom angesehen werden darf oder ob sie gesondert abgeklärt werden muss. In diesem Sinne möchten wir in diesem und einem Folgeartikel einen Vorschlag machen, wie das Gros der Anämien ökonomisch abgeklärt werden kann und woran bei unklaren Zuständen gedacht werden muss. Eine tieferegehende Abhandlung der einzelnen Krankheitsbilder ist wegen ihrer Vielzahl in diesem Rahmen nicht möglich.

Der Begriff Anämie bezeichnet eine Verminderung von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit oder Erythrozytenzahl. Da die Hämoglobinkonzentration die physiologisch wichtigste Grösse ist, stellt sie den sinnvollsten Parameter zur Feststellung einer Anämie dar. Anämie ist nicht eine Diagnose, sondern ein Symptom, dessen zugrundeliegende Ursache geklärt werden muss.

Per definitionem liegt eine Anämie vor, wenn der Hämoglobin-Wert den unteren Normwert unterschreitet. Die Festlegung des unteren Normwerts ist jedoch nicht unproblematisch. Die wohl grösste Studie zu diesem Thema stellt der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II) dar [1]. Hier wurde in den USA eine bezüglich Alter, Ernährung und Wohnort repräsentative Stichprobe ausgesucht und Schwangere sowie Personen mit Eisenmangel, Hämoglobinopathie oder Porphyrinsynthesestörungen ausgeschlossen. In den verbliebenen 11 547 Probanden fand sich ein 95%-Referenzbereich mit einer Hämoglobin-Untergrenze von 132 g/L bei Männern und 117 g/L bei Frauen. Die Werte bei Schwarzen lagen etwa 50 g/L tiefer. Diese Werte liegen tiefer als jene, die von den meisten Laboratorien angegeben werden. Der Normwert sank bei Männern, nicht jedoch bei Frauen, nach dem 65. Lebensjahr ab. Ob die tieferen Hämoglobin-Werte im Alter ein physiologisches Phänomen darstellen oder durch eine höhere Prävalenz der Anämie bei älteren Patienten bedingt sind,

bleibt kontrovers [2]. Wegen der höheren Prävalenz ernsthafter Erkrankungen darf jedoch auch beim älteren Patienten eine Anämie nicht leichtfertig als physiologischer Zustand abgetan, sondern die Möglichkeit, dass ein frühes Zeichen einer Erkrankung vorliegt, sollte erwogen werden, im Wissen, dass ein Teil der leichten Anämien im Alter ungeklärt bleibt.

Initiale Schritte der Anämieabklärung

Bei einer neu diagnostizierten Anämie sollten zuerst die erythrozytären Parameter berücksichtigt und immer auch eine Retikulozytenzählung veranlasst werden. Eine Erhöhung der Retikulozyten zeigen neben der subakuten Blutung, die klinisch meist manifest wird, lediglich die Hämolyse. Alle übrigen Anämien werden anhand des MCV in mikrozytäre, normozytäre und makrozytäre Anämien eingeteilt. Diese Einteilung gibt die Richtung der weiteren Abklärungen vor.

Es gilt anzumerken, dass unter den Blutanalysegeräten der neueren Generationen nur die mit Laser-basierter Analyse ausgestatteten Modelle von Technicon/Bayer-Verteilungskurven bzgl. Erythrozyten-Volumen und -Hämoglobingehalt generieren, welche verlässliche quantitative Angaben über mikro-/makrozytäre sowie hypo-/hyperchrome Subpopulationen erlauben, auch ohne dass dies im Mittelwert MCV/MCHC zum Ausdruck kommt. Dadurch wird die Sensitivität der Erfassung einer Hypochromie bzw. Mikrozytose ganz erheblich erhöht. Solche Geräte stehen gewissen Spitälern und grösseren Privatlaboratorien zur Verfügung und sollten bei sich unklar präsentierenden Anämien auch von praktizierenden Ärzten vermehrt genutzt werden.

Mikrozytäre Anämien

Neben einem verminderten MCV-Wert oder mindestens einer abnorm erhöhten mikrozytären Subpopulation ist diesen Anämien die verminderte Hämoglobinsynthese gemeinsam, mit daraus resultierend erniedrigtem MCHC beziehungsweise einer hypochromen Sub-

MCV = mittleres Erythrozytenvolumen
MCHC = mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. J. Fehr
Abteilung Hämatologie
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich

Tabelle 1.
Pathogenetische Klassifikation der mikrozytären und hypochromen Anämien.

Störungen des Eisenmetabolismus
Eisenmangelanämie
Anämie chronischer Erkrankungen
Selten: Atransferrinämie, Shahidi-Nathan-Diamond-Syndrom, familiäre mikrozytäre Anämie mit verminderter Eisenabsorption und -metabolismus, Transferrinrezeptor-Antikörper, Aluminiumintoxikation
Störungen der Globinsynthese
Thalassämie
Hämoglobin E
Hämoglobin C
Störungen der Porphyrin- und Häm-Synthese: Sideroblastische Anämien
hereditär
Koproporphyrinogenoxidase-Mangel
Häm-Synthetase-Mangel (Ferrochelatase)
verminderte Aminolävulinsynthetase-Aktivität
Vitamin-B ₆ -Mangel
Störungen des Vitamin-B ₆ -Metabolismus durch Medikamente und Toxine
Isoniazid, Pyrazinamid, Chloramphenicol
Bleiintoxikation
Kupfermangel

population. Voraussetzung für eine normale Hämoglobinbiosynthese ist die Verfügbarkeit der drei Komponenten Eisen, Protoporphyrin (= zusammen Häm-Molekül) und Globin. Hierauf basierend können die mikrozytären/hypochromen Anämien in drei Kategorien eingeteilt werden (Tab. 1).

Eisenmangelanämie

Eisen wird, geschützt und abgeschirmt im Riesenmolekül Ferritin, in Makrophagen und der Leber gespeichert. Eine Eisenmangelanämie tritt erst auf, wenn die Eisenspeicher entleert sind. Deshalb ist der Serum-Ferritinwert, der in einer erstaunlich engen quantitativen Beziehung zum Gesamtkörperferritin beziehungsweise Gesamtkörper-eisen steht, der bei weitem wichtigste Parameter in der Abklärung einer Eisenmangelanämie [3]. Werte unterhalb des Normbereiches sind absolut spezifisch für einen Eisenmangel. Werte im unteren Normbereich schliessen einen Eisenmangel jedoch nicht aus, da eine vermehrte Ferritinfreisetzung auch bei Entzündung, Leberschaden und Hämolyse stattfindet. Eine CRP-Bestimmung muss deshalb jede Ferritinbestimmung begleiten. Liegen trotz normalem Ferritin und CRP eine Hypochromie und Mikrozytose vor, müssen auch Transaminasen und Retikulozyten bestimmt werden. Immerhin kann gesagt werden, dass auch bei Entzündung ein Ferritin >100 ng/mL einen Eisenmangel ausschliesst. Bei Berücksichtigung der erwähnten Zustände mit falsch normalem Ferritin ist die Bestimmung von Serumeisen und Transferrin weitgehend überflüssig, zumal diese Parameter den gleichen Störfaktoren unterliegen. Bei den

seltenen unklaren Fällen stellt die Berliner-Blau-Färbung des Makrophageneisens im Knochenmark den Goldstandard zur Beurteilung der Eisenreserven dar.

Wie erwähnt, sind die prozentualen Anteile hypochromer und mikrozytärer Erythrozyten deutlich sensitiver als MCH und MCV. Typisch für den Eisenmangel findet sich fast immer ein höherer Prozentsatz an hypochromen als an mikrozytären Erythrozyten. Im Gegensatz hierzu ist das Verhältnis bei Globinsynthesstörungen vom Typ der Thalassämien umgekehrt. Die Retikulozytenzahl ist vermindert bis normal, gemessen am Grad der Anämie jedoch immer zu tief.

Häufigste Ursache eines Eisenmangels ist ein chronischer Blutverlust. Hypermenorrhoe und okkulte gastrointestinale Blutungen sind die Spitzenreiter. Ein Verdacht auf einen abnormal starken menstruellen Blutverlust besteht, wenn der Blutfluss mit Tampons allein nicht kontrolliert werden kann, mehr als 12 Binden pro Menstruation oder 4 Binden pro Tag verbraucht werden, Blutkoagel grösser als 2 cm oder länger als einen Tag abgehen, die Periode länger als 7 Tage dauert [4]. Bei Eisenmangel ohne evidente Blutungsquelle ist eine endoskopische Abklärung des Gastrointestinaltraktes angezeigt, wobei hier klar festzuhalten ist, dass lange nicht jeder gastrointestinale Blutverlust lokalisiert werden kann.

Weitere Möglichkeiten für einen chronischen Blutverlust stellen rezidivierende Epistaxis, Blutverlust im Rahmen eines i.v.-Drogenabusus insbesondere bei intraarterieller Applikation sowie selten faktitielle Anämien dar.

Pathogenetisch interessant ist der seltene pul-

monale Blutverlust (Tab. 2). Während die Patienten einen Teil des Blutes verschlucken, wird Eisen in den Alveolarmakrophagen in Form von Hämosiderin abgelagert, und somit dem Körper entzogen.

Der Eisenmangel bei Dialysepatienten kommt durch einen Verlust im Rahmen des Dialyseverfahrens, häufige diagnostische Blutentnahmen, eine urämische Thrombozytenfunktionsstörung sowie die Verabreichung von Aluminiumhydroxid zur Kontrolle der Hyperphosphatämie zustande [5].

Der diätetische Eisenmangel findet sich gehäuft bei Vegetariern, da Fleisch nicht nur Haupt-eisenlieferant ist, sondern auch die Eisenresorption fördert.

Ebenso fördert die Magensäure die Eisenresorption. Eine Achlorhydrie im Rahmen einer

chronisch atrophischen Gastritis, nach Magenentfernung sowie Vagotomie führt zur Malabsorption. Die medikamentöse Säureblockade reicht in der Regel nicht aus zur Induktion einer Eisenmangelanämie [6]. Die Eisenresorption findet vor allem im Jejunum statt. Sie ist deshalb vermindert nach Bypass-Operationen nach Billroth II oder Y-Roux. Die glutensensitive Enteropathie [7] und die tropische Sprue [8] können ebenfalls zum Eisenmangel führen. Der erhöhte Eisenbedarf in Schwangerschaft, Laktation und Wachstum kann einen Eisenmangel auslösen oder aggravieren.

Anämie chronischer Erkrankungen

Eine milde bis mässige Anämie wird häufig bei Patienten mit infektiösen, entzündlichen oder neoplastischen Erkrankungen, die länger

Tabelle 2. Ursachen der Eisenmangelanämie.

Blutverlust

Gastrointestinale Blutungen

- Hämorrhoiden
- Ulcus pepticum
- nichtsteroidale Entzündungshemmer
- orale Antikoagulation
- Hiatushernie [42]
- Meckel-Divertikel
- Kolondivertikulose und -divertikulitis
- intestinale Polypen
- Karzinom
- Colitis ulcerosa
- Hakenwürmer: *Necator americanus*, *Ancylostoma duodenale* (tropische Gebiete, Mittelmeer)
- Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* (bei letzterem Blutverlust via Urin)
- Trichuris

Menstruation

Häufige Blutspenden

Hämoglobinurie

- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
- Erythrozyten-Fragmentierung an prothetischen Herzklappen

pulmonaler Blutverlust (Eiseneinlagerung in Hämosiderin sowie unbemerktes Schlucken)

- Goodpasture-Syndrom
- idiopathische pulmonale Hämosiderose
- systemischer Lupus erythematodes
- systemische Vaskulitiden
- Kollagenerkrankungen

Anaemia factitia

i.v.- und i.a.-Drogenabusus

Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Hämodialyse

nosokomialer Blutverlust durch repetitive Blutentnahmen

Diät

Malabsorption

Achlorhydrie

- chronische atrophische Gastritis
- Magenresektion und -bypass
- Vagotomie

glutensensitive Enteropathie

tropische Sprue

erhöhter Eisenbedarf

Schwangerschaft, Laktation

Wachstum

als ein bis zwei Monate andauern, beobachtet. Wir verzichten hier auf eine Aufzählung aller möglichen zugrundeliegenden Erkrankungen, da eine solche nie vollständig sein kann. Besonders häufig begegnet man ihr bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises sowie bei Tumoren, wobei eine Knochenmarksinfiltration nicht vorliegen muss. Die Bezeichnung Anämie chronischer Erkrankungen ist problematisch [9], da Markverdrängung, Blutverlust, Hämolyse, Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen und endokrine Erkrankungen, obwohl ebenfalls chronisch, nicht gemeint sind. Das pathogenetische Hauptprinzip der hier gemeinten Anämie ist eine Entzündung mit entsprechender CRP-Erhöhung im Rahmen einer zugrundeliegenden Erkrankung, womit der Begriff Entzündungsanämie gerechtfertigter erscheint. Bei fehlender CRP-Erhöhung muss die Diagnose in Zweifel gezogen und eine andere Ursache, zum Beispiel die verdrängende Knochenmarksinfiltration, gesucht werden.

Die Erythrozytenindizes sind entweder normal oder leicht hypochrom, mikrozytär. Damit ist vor allem die Abgrenzung gegenüber der Eisenmangelanämie bzw. die Diagnose eines gleichzeitigen Eisenmangels bei Vorliegen einer chronisch entzündlichen Erkrankung problematisch. Der Ferritinwert ist bei Entzündung falsch hoch. Gemessen am Goldstandard Eisenfärbung im Knochenmark zeigten jedoch in einer eigenen Untersuchung alle Patienten mit einem Ferritinwert <30–40 µg/L einen Eisenmangel, während auch bei erhöhten Entzündungsparametern (CRP) ein Ferritin >100 µg/L einen Eisenmangel ausschloss [10]. Werte dazwischen sind nicht diagnostisch. Als Unterscheidungsparameter wurde das Serum-Transferrin vorgeschlagen, das bei der Eisenmangelanämie eher erhöht, bei der Entzündungsanämie eher erniedrigt ist [11, 12]. Nach unserer Erfahrung und jener anderer [13], ist die Unterscheidung jedoch nicht zuverlässig. Dasselbe gilt für den solublen Transferrin-Rezeptor [14–16]. Somit bleibt in unklaren Fällen lediglich die Diagnose ex iuvantibus nach intravenöser Eisenapplikation oder die Eisenfärbung im Knochenmark.

Pathogenetisch liegt der Entzündungsanämie wahrscheinlich eine durch TNF und Il-6 vermittelte Makrophagenaktivierung zugrunde. Diese produzieren vermehrt Ferritin, das Eisen bindet und in den Makrophagen zurückhält (sog. «Eisenblock»). Zusätzlich erfolgt eine inadäquat tiefe Erythropoietinausschüttung. Letzteres erklärt wohl, warum diese Form der Anämie zum Teil auf Erythropoietininjektionen anspricht. Wir möchten an dieser Stelle jedoch festhalten, dass die Anämie per se in solchen Krankheitsbildern selten je therapiebedürftig ist, und dass, angesichts des Preises für

Erythropoietin, gelegentliche Bluttransfusionen wesentlich kostengünstiger und mindestens ebenso effektiv sind.

Weitere Störungen im Eisenstoffwechsel

Eine Reihe von Störungen im Eisenstoffwechsel erzeugen das Bild einer Eisenmangelanämie aufgrund einer Eisenverwertungsstörung. Die autosomal rezessiv vererbte Atransferrinämie manifestiert sich bereits in der Kindheit. Sie ist, wie die weiteren in Tabelle 1 genannten Syndrome, extrem selten. Hingegen stellte früher die mikrozytäre Anämie im Rahmen der Aluminiumintoxikation durch kontaminiertes Dialysewasser oder aluminiumhaltige Phosphatbinder bei niereninsuffizienten Patienten bis zur Einführung entsprechender Gegenmassnahmen, ein recht häufiges Problem dar.

Globinsynthesestörungen

Genau wie der Eisenmangel führen auch die Thalassämien, durch die quantitativ verminderte Hämoglobinsynthese, zur Mikrozytose und Hypochromie. Hier überwiegt die Mikrozytose die Hypochromie, dies im Gegensatz zum Eisenmangel. Ausserdem findet sich trotz Anämie häufig eine normale bis leicht erhöhte Erythrozytenzahl. Die Diagnose wird durch eine Hämoglobin-Elektrophorese (heute meist High Performance Liquid Chromatography, HPLC) anhand des erhöhten HbA₂ gestellt. Bei den meisten qualitativen Hämoglobindefekten ist die Synthese quantitativ intakt, weshalb keine Mikrozytose auftritt. Ausnahmen von dieser Regel bilden HbE und HbC. Eine Hypochromie ohne Mikrozytose findet sich bei den instabilen Hämoglobinen, da der Erythrozyt das Häm-Molekül nach Denaturierung des Hämoglobins verliert.

Sideroachrestische Anämien

Eine gestörte Häm-Synthese führt zur Anhäufung von Eisen in den Mitochondrien der Erythroblasten. Diese sind in der Eisenfärbung darstellbar und ergeben das typische Bild der Ringsideroblasten im Knochenmarkausstrich, der zur Diagnosestellung erforderlich ist. Als Ursache wurden eine Reihe von angeborenen Enzymmangelzuständen beschrieben, die jedoch therapeutisch kaum angegangen werden können. Ringsideroblasten wurden zudem bei Alkoholikern beobachtet, wo sie wahrscheinlich auf eine toxische oder Vitamin-B₆-inhibierende Wirkung des Alkohols selber zurückgehen [17]. Das Tuberkulostatikum Isoniazid sowie wahrscheinlich auch Pyrazinamid und Cycloserin, stören den Vitamin-B₆-Metabolismus [18], was ebenfalls zur Sideroachrestose führt. Auch unter Chloramphenicol wurde eine Anämie mit Ringsideroblasten beobachtet [19]. In Einzelfällen wurde eine sideroachrestische Anämie bei Kupfermangel nach Gastrektomie

oder bei prolongierter parenteraler Ernährung beobachtet [20, 21].

Eine Sideroachrestose wird auch in einem Teil der myelodysplastischen Syndrome gesehen (s. makrozytäre Anämien).

Abklärungsgang bei mikrozytärer hypochromer Anämie

Ferritin und CRP bestimmen. Bei erniedrigtem Ferritin liegt ein Eisenmangel vor. Bei normalem Ferritin, jedoch $<100 \mu\text{g/L}$ und erhöhtem CRP liegt möglicherweise immer noch ein Eisenmangel vor. Die Diagnose muss ex iuvantibus nach Eisenapplikation i.v. oder durch eine Knochenmarkuntersuchung mit Eisenfärbung gestellt werden. Nach Ausschluss eines Eisenmangels liegt bei erhöhtem CRP oder entsprechender Grundkrankheit eine Entzündungsanämie vor. Bei normalem CRP und Ferritin muss eine Hämoglobinelektrophorese durchgeführt werden. Findet sich kein pathologisches Hämoglobin, folgt die Knochenmarkuntersuchung mit Frage nach Sideroachrestose.

Makrozytäre Anämien

Die makrozytären Anämien sind charakterisiert durch eine Erhöhung des MCV. Der Hämoglobingehalt nimmt proportional zum Erythrozytenvolumen zu, so dass die Hämoglobinkonzentration (MCHC) konstant bleibt, weshalb die makrozytären Anämien in der Regel normochrom sind. Im Blutausstrich findet sich jedoch häufig ein Verlust der zentralen Aufhellung, bedingt durch die Zunahme der Dicke des Erythrozyten, was zur eigentlich falschen Beschreibung als makrozytär-*hyperchrome* Anämie geführt hat.

Bezüglich Ursache wird unterteilt in eine Hauptgruppe, der eine DNA-Synthesestörung zugrunde liegt, und die deshalb megaloblastäre Vorstufen der Erythropoiese im Knochenmark aufweist, und eine heterogene Restgruppe von makrozytären Anämien (Tab. 3). Die DNA-Synthesestörung kommt meist durch einen Folsäure und/oder Vitamin-B₁₂-Mangel oder eine toxische medikamentöse Wirkung zustande. Sie führt zu einer verminderten Zellteilung, was bei gleichbleibender Zytoplasmaproteinproduktion automatisch zu grösseren Zellen führt. Selten liegt als Ursache einer der seltenen Gendefekte der DNA-Synthese vor.

Perniziöse Anämie

Die perniziöse Anämie kommt durch einen Mangel an «intrinsic factor», einem von der Magenschleimhaut sezernierten Protein, das notwendig ist für die Vitamin-B₁₂-Resorption im

terminalen Ileum, zustande. Der seltene angeborene «intrinsic-factor»-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt und manifestiert sich in der frühen Kindheit, Konsanguinität der Eltern ist häufig. Der Vitamin-B₁₂-Mangel bei der adulten Form der perniziösen Anämie kommt durch eine atrophische Gastritis zustande. Ein hoher Prozentsatz der erwachsenen Bevölkerung zeigt in biopsischen Untersuchungen eine atrophische Gastritis [22], wobei nur ein kleiner Teil eine perniziöse Anämie entwickelt [23]. Antiparietalzellantikörper werden bei Patienten mit perniziöser Anämie zwar signifikant häufiger gefunden, ihre hohe Prävalenz in normalen Individuen, 9,2% in über 55jährigen Männern und 22,3% in über 55jährigen Frauen, macht ihren diagnostischen Wert jedoch zunichte [24]. Dagegen zeigen Anti-intrinsic-factor-Antikörper eine hohe Spezifität. Sie werden bei weniger als 1% Gesunden gefunden [25], was trotz mangelhafter Sensitivität (56% der Patienten mit perniziöser Anämie sind positiv), die Bestimmung dieses Parameters rechtfertigt. Werden Anti-intrinsic-factor-Antikörper bei einem Patienten mit Vitamin-B₁₂-Mangel gefunden, dann steht die Diagnose perniziöse Anämie und es kann auf einen Schilling-Test verzichtet werden. Fällt die Antikörper-Bestimmung jedoch negativ aus, ist eine perniziöse Anämie bei weitem nicht ausgeschlossen.

Klinisch manifestiert sich die perniziöse Anämie klassischerweise mit der Triade Schwäche, Zungenbrennen und Parästhesien. Zusätzlich wurden im Rahmen der Glossitis die Lackzunge und ein Verlust der Geschmackempfindung beschrieben. Auch Inappetenz, Gewichtsverlust, Vomitus, Flatulenz, Abdominalbeschwerden und Fieber treten auf. Im Nervensystem findet sich ein Myelinverlust mit konsekutiver Axondegeneration in den dorsalen und lateralen Bahnen des Rückenmarks (Hinterstrangataxie), sowie Degeneration der dorsalen Spinalwurzeln. Möglicherweise konsekutiv tritt eine Degeneration peripherer Nerven auf. Klinisch äussern sich diese Veränderungen in Dysästhesien, Parästhesien, Gangstörungen, verminderter Lageempfindung und pathologischem Romberg-Test. Begleitende Autoimmunerkrankungen der Thyroidea mit pathologischen TSH-Werten wurden bei nahezu der Hälfte der Patienten mit perniziöser Anämie gefunden [26].

Die numerischen Blutparameter zeigen eine makrozytäre Anämie mit eventuell Leukopenie und Thrombozytopenie. Im Ausstrich finden sich Makroovalozytose, Anisozytose, Poikilozytose und übersegmentierte Granulozyten. Die LDH ist meist erhöht. Der Vitamin-B₁₂-Serumspiegel ist erniedrigt. Bei grenzwertigen Befunden kann ein funktioneller Vitamin-B₁₂-Mangel mittels Bestimmung des Serum-Homocysteins [27] nachgewiesen werden. Hier ist die Blut-

Tabelle 3. Ursachen der makrozytären Anämie.

DNA-Synthesestörung
Vitamin-B ₁₂ -Mangel
diätbedingt
perniziöse Anämie
Gastrektomie oder gastraler Bypass
funktionell abnormaler intrinsic factor
bakterielle Überwucherung bei Blind-loop-Syndrom, Sklerodermie, Achlorhydrie
Fischbandwurm
Familiäre selektive Vitamin-B ₁₂ -Malabsorption (Imerslund-Syndrom)
medikamentös induzierte Vitamin-B ₁₂ -Malabsorption
exokrine Pankreasinsuffizienz
Zollinger-Ellison-Syndrom
Hämodialyse
Ileumresektion
Enteritis regionalis
Folsäuremangel
diätbedingt
Alkoholismus, Leberzirrhose
erhöhter Bedarf: Schwangerschaft, Kindheit, Krankheiten mit erhöhter Zellproliferation
kongenitale Folsäuremalabsorption
medikamentös induzierter Folsäuremangel
extensive Dünndarmresektion (Jejunumresektion)
kombinierter Vitamin-B ₁₂ - und Folsäuremangel
tropische Sprue
glutensensitive Enteropathie
vererbte DNA-Synthesestörungen
Orotacidurie
Lesch-Nyhan-Syndrom
Thiaminresponsive megaloblastäre Anämie
Enzymdefekte im Folsäuremetabolismus
Methyltetrahydrofolat-Transferase
Formiminotransferase
Dihydrofolatreduktase
Transcobalamin-II-Mangel und abnormales Transcobalamin II
Homocystinurie, Methylmalonylacidurie
medikamentös und toxisch bedingte DNA-Synthesestörungen
Folsäureantagonisten (Methotrexat), Trimethoprim (Bactrim®)
Purinanaloga (6-Mercaptopurin), Pyrimidinanaloga (Cytosin-Arabinosid)
alkylierende Substanzen (Cyclophosphamid, Chlorambucil)
Virostatika (Zidovudin)
Antiepileptika (Phenytoin, Primidon, Carbamazepin, Phenobarbital)
Arsen, Insektizide (Chlordane)
Erythroleukämie
Retikulozytose: Hämolysen, posthämorrhagische Anämie
Lebererkrankungen, obstruktiver Ikterus
Myelodysplastisches Syndrom
Osteomyelofibrose
Aplastische Anämie und pure red cell aplasia
Sideroachrestische Anämie
Hereditäre dyserythropoetische Anämie Typ 1
Hypothyreose
benigne familiäre Makrozytose

entnahme am nüchternen Patienten Bedingung, da der Wert nach Nahrungsaufnahme ansteigt. Da der Homocysteinspiegel auch beim Folsäuremangel erhöht ist, kann die Unterscheidung dieser beiden Zustände mittels Bestimmung des Methylmalonat-Serumspiegels

[28] oder der Ausscheidung im 24-Stunden-Urin erfolgen, da hier nur im Fall eines Vitamin-B₁₂- Mangels ein Anstieg erfolgt [29]. Der Vitamin-B₁₂-Urinexkretionstest nach Schilling weist die Resorptionsstörung aufgrund eines «intrinsic factor»-Mangels als Ursache der B₁₂-Hypovit-

aminose nach. Bei Verabreichung der oralen B₁₂-Testdosis zusammen mit «intrinsic factor» normalisiert sich der Wert. Andere Ursachen des Vitamin-B₁₂-Mangels (Tab. 2) zeigen eine geringere Reduktion des Ausgangswertes und keinen Anstieg unter Zugabe von «intrinsic factor». Fehlerquellen liegen in einer nicht korrekten Urinsammlung oder in einer Niereninsuffizienz, die die Vitamin-B₁₂-Ausscheidung verzögert [30].

Andere Vitamin-B₁₂-Mangel-Ursachen

Eine vegetarische Diät, der nicht nur Fleisch, sondern auch Milchprodukte und Eier fehlen, stellt eine seltene Ursache des Vitamin-B₁₂-Mangels dar. Auch Kinder solcher Mütter können bei Geburt oder während der Stillzeit an einem B₁₂-Mangel leiden [31].

Die totale und subtotalen Magenresektion führen zur Entfernung oder Verminderung der «intrinsic factor» produzierenden Magenschleimhaut. Die Einnahme von ätzenden Substanzen, die die Magenschleimhaut zerstörten, wurden in Einzelfällen als Ursache beschrieben [32].

Anatomische Abnormitäten des Dünndarms wie Dünndarmdivertikel, Anastomosen, Fisteln und blinde Schlingen oder Taschen, sowie eine kompromittierte Peristaltik bei Strikturen, Sklerodermie und Amyloidose führen zur bakteriellen Überwucherung. Die Mikroorganismen nehmen Vitamin B₁₂ kompetitiv auf, was zum Mangel führen kann. Die megaloblastäre Anämie ist begleitet von Gewichtsverlust und Steatorrhoe. Diagnostisch sind bildgebende Verfahren wichtig und evtl. quantitative Kultu-

ren des Dünndarmsaftes oder ¹⁴CO₂-Atemtests nach Einnahme von ¹⁴CO₂-markierter Xylose oder Gallensalzen [33].

Da Vitamin B₁₂ vornehmlich im terminalen Ileum resorbiert wird, können Resektionen, Bypässe und der häufige Befall dieses Darmabschnittes bei Enteritis regionalis Crohn zum Mangel führen.

Zwei bis drei Prozent der Fischbandwurmträger (*Diphyllobotrium latum*) weisen eine megaloblastäre Anämie infolge Vitamin-B₁₂-Mangel auf.

Tropische Sprue und Zöliakie führen eher zum Folsäuremangel, ein Vitamin-B₁₂-Mangel ist jedoch möglich.

Die familiäre selektive Vitamin-B₁₂-Malabsorption Immerslund, manifestiert sich früh in der Kindheit und ist von einer Proteinurie begleitet. Pathogenetisch liegt bei diesem autosomal rezessiv vererbten Defekt wahrscheinlich das Fehlen eines ilealen Rezeptors für den Vitamin-B₁₂-intrinsic-factor-Komplex vor.

Etwa 20–30% der HIV-infizierten weisen einen verminderten Vitamin-B₁₂-Spiegel auf, meist ohne Blutbildveränderungen. Pathogenese und Bedeutung dieses Befundes sind noch nicht geklärt [34, 35].

Folsäuremangel

Der Folsäuremangel manifestiert sich aus hämatologischer Sicht gleich wie der Vitamin-B₁₂-Mangel, nämlich mit einer makrozytären Anämie, hypersegmentierten Granulozyten und einem megaloblastären Knochenmark. Neurologische Veränderungen sind zwar beim Vitamin-B₁₂-Mangel häufiger, wurden aber auch beim Folsäuremangel beschrieben [36–38].

Häufigste Ursache des Folsäuremangels ist eine Fehlernährung, insbesondere eine mangelnde Einnahme von Obst, Gemüse und tierischen Proteinen. Die Makrozytose bei Alkoholikern ist durch Folsäuremangel bedingt, der zum einen ebenfalls diätetisch, zum anderen aber durch eine Störung im Folsäuremetabolismus bedingt ist [39]. Der erhöhte Bedarf in Schwangerschaft und Wachstum, aber auch bei vermehrter Zellproliferation im Rahmen hämolytischer Erkrankungen prädisponiert zum Folsäuremangel.

Antiepileptika führen über einen bislang nicht geklärten Mechanismus zu einem meist nur milden Folsäuremangel. Es betrifft alle gängigen Substanzen (Phenytoin, Primidon, Carbamazepin und Phenobarbital) [40, 41].

Tropische Sprue und glutensensitive Enteropathie führen häufig zum kombinierten Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Mangel, letztere auch noch zum Eisenmangel, wobei jedoch der Folsäuremangel meist zuerst auftritt.

Auf die seltenen vererbten DNA-Synthesestörungen, die vor allem im pädiatrischen Krankengut eine Rolle spielen, werden wir hier nicht eingehen.

Quintessenz

- Der Begriff Anämie bezeichnet eine Verminderung von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit oder Erythrozytenzahl. Die Hämoglobinkonzentration stellt den sinnvollsten Parameter zur Feststellung einer Anämie dar.
- Die Anämien werden anhand des MCV in mikrozytäre, normozytäre und makrozytäre Anämien eingeteilt. Lediglich subakute Blutungen und Hämolysen weisen eine Erhöhung der Retikulozytenzahl auf.
- Bei den mikrozytären Anämien (Tab. 1) ist neben einem verminderten MCV-Wert auch eine verminderte Hämoglobinsynthese vorhanden. Voraussetzung für eine normale Hämoglobinsynthese ist die Verfügbarkeit der drei Komponenten Eisen, Protoporphyrin und Globin.
- Einer makrozytären Anämie (Tab. 3) liegt eine DNA-Synthesestörung zugrunde, die meist durch einen Folsäure- oder einen Vitamin-B₁₂-Mangel oder eine toxische medikamentöse Wirkung zustande kommt. Selten liegt ein Gen-Defekt der DNA-Synthese vor.

Methotrexat und andere Folsäureantagonisten wirken über eine Hemmung der Dihydrofolatreduktase. Eine leichtere Hemmung dieses Enzyms erfolgt aber auch als Nebenwirkung bei anderen Substanzen: Proguanil (Paludrin®), Malarone®, Pyrimethamin (Daraprim®, Fansidar®), Triamteren (Dyrenium®), Pentamidin (Pentacarinat®) und Trimethoprim (Bactrim®).

Restgruppe makrozytärer Anämien

Die pure red cell aplasia präsentiert sich typischerweise mit einer Makrozytose, kann aber auch normozytär sein. Sie ist der aplastischen Anämie verwandt und wird in jenem Abschnitt behandelt werden.

Eine seltene Ursache einer makrozytären Anämie ist die kongenitale dyserythropoietische Anämie Typ I. Sie wird im Rahmen der Knochenmarksuntersuchung diagnostiziert, wobei binukleierte Erythroblasten mit Chromatinbrücken zwischen den Kernen beobachtet werden.

Lebererkrankungen, myelodysplastisches Syndrom, Osteomyelofibrose, die Anämie bei Hypothyreose und die aplastische Anämie sind makro- oder normozytär und werden im Abschnitt der normozytären Anämien abgehandelt werden.

Literatur

- Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984;39:437.
- Freedman ML, Marcus DL. Anemia and the elderly: Is it physiology or pathology. *Am J Med Sci* 1980;280:81.
- Burns ER, Goldberg SN, Lawrence C, Wenz B. Utility of serological tests for diagnosing iron deficiency in hospitalized patients. *Blood* 1987;70:45a.
- Lee GR. Iron deficiency and Iron-deficiency anemia in Wintrobe's clinical Hematology. Williams & Wilkins, 1999, p. 987.
- Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977;87:710.
- Skikne BS, Lynch SR, Cook JD. Role of gastric acid in food iron absorption. *Gastroenterology* 1981;81:1068.
- Kilpatrick ZM, Katz J. Occult celiac disease as a cause of iron-deficiency anemia. *JAMA* 1969;208:999.
- Fleming AF. Iron deficiency in the tropics. *Clin Haematol* 1982;11:365.
- Schilling RF. Anemia of chronic disease: A misnomer (editorial). *Ann Intern Med* 1991;115:572.
- Baumann-Kurer S, Seifert B, Michel B, Rüegg R, Fehr J. Prediction of iron deficiency in chronic inflammatory rheumatic disease anaemia. *Br J Haematol* 1995;91:820-6.
- Cartwright GE. The anemia of chronic disorders. *Semin Hematol* 1966;3:351.
- Bainton DF, Finch CA. The diagnosis of iron deficiency anemia. *Am J Med* 1964;37:62.
- Means RT. The anemia of chronic disorders. In Wintrobe's clinical Hematology, Williams & Wilkins, 1999, p. 1013.
- Ferguson BJ, Skikine BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;19:385.
- Suominen P, Punnonen K, Rajmaki A, et al. Serum transferrin receptor and transferrin receptor - ferritin index identify healthy subjects with substantial iron deficits. *Blood* 1998;92:2934.
- Junca J, Fernandez F, Oriol A, Navarro JT, Milla F, Sancho JM, et al. The usefulness of serum transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anemias due to ineffective erythropoiesis. *Haematologica* 1998;83:676.
- Meagher RC, Sieber F, Spivak JL. Suppression of hematopoietic progenitor-cell proliferation by ethanol and acetaldehyde. *N Engl J Med* 1982;307:845.
- Konopka L, Hoffbrand AV. Haem synthesis in sideroblastic anaemia. *Br J Haematol* 1979;42:73.
- Beck EA, Ziegler G, Schmid R, Ludin H. Reversible sideroblastic anemia caused by chloramphenicol. *Acta Haematol* 1967;38:1.
- Hayton BA, Broome HE, Lilenbaum RC. Copper deficiency induced anemia and neutropenia secondary to intestinal malabsorption. *Am J Hematol* 1995;48:45.
- Dunlap WM, James GW, Hume DM. Anemia and neutropenia caused by copper deficiency. *Ann Intern Med* 1974;80:470.
- Joske RA, et al. A study of 1000 consecutive successful gastric biopsies. *Q J Med* 1955;24:269.
- Siurala M, et al. Studies of patients with atrophic gastritis: A 10- to 15-year follow-up. *Scand J Haematol* 1966;1:40.
- Rose MS, Doniach D, Chanarin I, Brostoff J, Ardean S. Intrinsic factor antibodies in absence of pernicious anaemia. *Lancet* 1970;2:9.
- Ungar B. Antibody to gastric intrinsic factor in blood donors and hospital patients. *Aust Ann Med* 1968;17:107.
- Carmel R, Spencer CA. Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Observations on abnormal thyroid-stimulating hormone levels and on possible association of blood group O with hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1982;142:1465.
- Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by caillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1988;81:466.
- Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Lindenbaum J. Assay of methylmalonic acid in the serum of patients with cobalamin deficiency using capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest* 1986;77:1606.
- Bächli E, Fehr J. Diagnose eines Vitamin-B₁₂-Mangels: nur scheinbar ein Kinderspiel. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:861.
- Chanarin I, Water DAW. Failed Schilling tests. *Scand J Haematol* 1974;12:245.
- Davis JR, Goldenring J, Lubin BH. Nutritional vitamin B₁₂ deficiency in infants. *Am J Dis Child* 1981;135:566.
- Alsted G. Pernicious anaemia after nitric acid corrosion of the stomach. *Lancet* 1937;1:76.

- 33 Isaacs PET, Kim YS. Blind loop syndrome and small bowel contamination. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:395.
- 34 Rule SAJ, Hooker M, Costello C, Luck W, Hoffbrand AV. Serum vitamin B₁₂ and transcobalamin levels in early HIV disease. *Am J Hematol* 1994;47:167.
- 35 Paltiel O, Falutz J, Veilleux M, Rosenblatt DS, Gordon K. Clinical correlates of subnormal vitamin B₁₂ levels in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Hematol* 1995;49:318.
- 36 Botez MI, Peyronnard JM, Bachevalier J, Charron L. Polyneuropathy and folate deficiency. *Arch Neurol* 1978;35:581.
- 37 Pincus JH, Reynolds EH, Glaser GH. Subacute combined system degeneration with folate deficiency. *JAMA* 1972;221:496.
- 38 Manzoor M, Runcie J. Folate responsive neuropathy: A report of ten cases. *BMJ* 1976;1:1176.
- 39 Eichner ER, Hillman RS. The evolution of anemia in alcoholic patients. *Am J Med* 1971;50:218.
- 40 Kiorbo E, Plum CM. Megaloblastic anaemia developing during treatment of epilepsy. *Act Med Scand (Suppl)* 1966;445:349.
- 41 Reynolds EH, et al. Anticonvulsant therapy, megaloblastic haemopoiesis and folic acid metabolism. *Q J Med* 1966;35:521.
- 42 Cameron AJ. Incidence of iron deficiency anemia in patients with large diaphragmatic hernia. *Mayo Clin Proc* 1976;51:767.