

Anämieabklärung (Teil 2)

P. E. Peghini, J. Fehr

Einleitung

Nachdem im ersten Teil dieser zweiteiligen Artikelserie das diagnostische Vorgehen bei mikrozytären und makrozytären Anämien behandelt wurde, werden wir uns im zweiten Teil den normozytären und hierunter auch den hämolytischen Anämien zuwenden.

Normochrome normozytäre Anämien

Wir möchten festhalten, dass einige der in diesem Abschnitt behandelten Anämien zwar meistens ein normales MCV und MCHC aufweisen, gelegentlich aber auch makrozytär oder mikrozytär, hypochrom sein können, wobei insbesondere ausserhalb der Normgrenzen liegende **Subpopulationen** häufig beobachtet werden. Die sinnvollste Einteilung ist jene in hypo- und hyperregeneratorische Zustände. Hierzu ist eine Retikulozytenzählung erforderlich, wo-

bei in ersterem Fall ein verminderter oder normaler Anteil gezählt wird, während bei letzterem eine der Anämie adäquate Steigerung der Retikulozyten erwartet wird. Hyperregeneratorische Zustände stellen lediglich die post-hämorrhagische Anämie mit in der Regel klinisch manifester Blutung und die Hämolysen dar.

Die hyporegeneratorischen normochromen normozytären Anämien bestehen aus einem Sammelsurium unterschiedlich stark verwandter Zustände (Tab. 1).

Hyporegeneratorische normochrome normozytäre Anämien

Renale Anämie

Vordergründig die verminderte Erythropoietinproduktion, danach auch toxische Wirkungen harnpflichtiger Substanzen auf das Knochenmark und eine leicht verkürzte Erythrozytenüberlebenszeit führen bei Niereninsuffizienz zu einer normochromen, normozytären Anämie. Diese ist nicht abhängig von der Ursache der Niereninsuffizienz. Lediglich bei polyzystischer Nierenerkrankung bleibt die Erythropoietinproduktion oft erhalten [1] oder kann sogar erhöht sein. Eine renale Anämie tritt frühestens bei einer Kreatinin-clearance <40 mL/min auf [2]. Die Retikulozytenzahl ist im Normbereich oder leicht erhöht.

Wahrscheinlich ist bei Niereninsuffizienz zusätzlich die Mobilisierbarkeit des Speichereisens etwas gehemmt, wodurch trotz adäquater Eisenspeicher ein funktioneller Eisenmangel vorliegen kann. Bester Parameter für einen funktionellen Eisenmangel ist wieder die prozentuale Fraktion hypochromer Erythrozyten. In der Praxis hat sich die intravenöse Verabreichung von Eisen bis zu einem Ferritin im oberen Normbereich oder leicht darüber bewährt. Bei Ausgangsferritin über 600 ng/mL sollte sicher kein Eisen mehr i.v. verabreicht werden, da dadurch die Menge an freien Eisenradikalen zunimmt, was möglicherweise Arteriosklerose und Tumorinduktion fördern kann.

Hepatische Anämie

Drei Viertel der Patienten mit Leberzirrhose weisen eine Anämie auf [3]. Komplikationen tragen zu ihrer Entstehung bei: alkoholtoxische Knochenmarksdepression [4], Folsäuremangel und Blutungen aus Ösophagusvarizen oder Hä-

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

Tabelle 1. Hyporegenerative, normochrome, normozytäre Anämien.

Renale Anämie
Hepatische Anämie
Endokrin bedingte Anämie
Hyper- / Hypothyreose
M. Addison
Eunuchoidismus
Panhypopituitarismus
Aplastische Anämie und Pure red cell aplasia
Medikamentös und toxisch bedingte hyporegeneratorische Zustände
Chemotherapeutika in der onkologischen Therapie
Nucleosidanaloga der HIV-Therapie (Zidovudin)
Immunsuppressiva (Mycophenolat, Sirolimus)
Benzolexposition
Strahlenunfall
Knochenmarkinfiltration
Leukämie
Myelom, Lymphom
Myelofibrose
Metastasen
Myelodysplastisches Syndrom
Dyserythropoietische Anämie

morrhoiden. Aber auch bei Fehlen der genannten Komplikationen wird eine Anämie beobachtet. Sie kommt durch eine Kombination aus Hypervolämie bei Splenomegalie (Verdünnungseffekt), Hämolyse und verminderter Knochenmarkleistung zustande. Wenige Patienten entwickeln eine schwerere hämolytische Anämie verbunden mit Auftreten von morphologisch veränderten Erythrozyten (Akanthozyten, «spur cells»). Die Trias Fettleber (mit oder ohne Zirrhose), akute hämolytische Anämie und Hyperlipoproteinämie (Typ V) bei Alkoholkrankheit wird auch als Zieve-Syndrom bezeichnet. Die Erythrozytenindizes sind in der Regel normal, nicht selten wird eine Makrozytose beobachtet, wobei diese in vielen Fällen durch Alkoholkonsum oder Folsäuremangel bedingt ist. Bei schwerer hepatisch bedingter Hämolyse finden sich die erwähnten Akanthozyten, Erythrozyten mit mehreren stachelartigen Ausziehungen, sowie eine Retikulozytose.

Endokrin bedingte Anämien

Eine normozytäre oder leicht makrozytäre Anämie wurde in 21 bis 60% der Patienten mit einer Hypothyreose gefunden [5, 6]. Sie kommt durch eine verminderte Erythrozytenproduktion im Knochenmark zustande und stellt möglicherweise eine physiologische Anpassung an den verminderten Sauerstoffverbrauch des Körpers in der Hypothyreose dar [7].

10–15% der Patienten mit Hyperthyreose weisen ebenfalls eine Anämie auf. Ihre Pathogenese ist nicht geklärt. Das MCV ist normal oder leicht erniedrigt.

Nach der Pubertät liegen die Hämoglobin-Werte bei Männern höher als bei Frauen. Nach Orchiektomie fallen die Werte bei Männern in den weiblichen Normbereich. Eine leichte Anämie wird zudem bei M. Addison beobachtet. Eine Hypophyseninsuffizienz führt über die Verringerung der Hormone aus Schilddrüse, Nebennieren und Gonaden zur Anämie. Diese ist auf entsprechende Substitution reversibel.

Aplastische Anämie

Der Begriff aplastische Anämie ist reserviert für Panzytopenien mit verminderter Produktion aller drei Zellreihen im Knochenmark bei hypo- oder aplastischem Knochenmark sowie Fehlen einer offensichtlichen Ursache für die Aplasie. Insbesondere fallen Aplasien im Rahmen von Chemotherapien oder anderen die Zellteilung verhindernden Medikamenten nicht in diese Kategorie. Eine Reihe von Medikamenten wird für die Auslösung einer aplastischen Anämie verantwortlich gemacht, ohne dass diese der inhärenten Wirkung des Medikaments zuzuschreiben wäre. Nur bei wenigen Medikamenten ist der kausale Zusammenhang jedoch gut belegt, es sind dies Chloramphenicol, Phenytoin, Gold-Präparationen und möglicherweise die

Sulfonamide. Zunehmend wurden in letzter Zeit auch Infektionen als Ursache der aplastischen Anämie erkannt. So wurden zum Teil schwere Aplasien im Rahmen einer Non-A-, Non-B-, Non-C-Hepatitis [8] oder akuten Mononukleose beschrieben [9]. In etwa der Hälfte der aplastischen Anämien findet sich jedoch kein auslösender Faktor. Diese idiopathischen Fälle stellen die aplastische Anämie im engeren Sinne dar.

Im Labor findet sich eine Panzytopenie. Die Erythrozytenindizes sind normal oder makrozytär, der Retikulozytenanteil nahe null. Die Diagnose wird anhand einer Knochenmarkpunktion gestellt. Differentialdiagnostisch muss vor allem gegen ein hypozelluläres myelodysplastisches Syndrom abgegrenzt werden. Dies geschieht vor allem durch die morphologische Untersuchung. Komplizierend kommt hinzu, dass eine aplastische Anämie in ein MDS übergehen kann, womit wohl auch Mischformen möglich sind.

Pure red cell aplasia

Dieses seltene, der aplastischen Anämie verwandte Krankheitsbild manifestiert sich in einer Anämie, die normozytär oder makrozytär ist mit einem Retikulozytenanteil nahe null. Im Knochenmark findet sich zwar eine normale Zellularität, jedoch fehlen die Elemente der Erythropoese komplett. Etwa 10 bis 15% dieser Patienten haben ein Thymom, das ursächlich beteiligt ist. Gelegentlich findet sich eine Assoziation mit Autoimmunerkrankungen oder ein Parvovirus-B19-Infekt, ein grosser Teil ist jedoch idiopathisch. Eigene Erfahrungen lehren uns, dass es wahrscheinlich auch eine «Pure red cell *hypoplasia*» gibt, mit stark verminderter, aber nicht ausgelöschter Erythropoese. Wie die «Aplasia» kann auch diese «forme fruste» sehr wohl auf eine Cyclosporintherapie ansprechen.

Myelodysplastisches Syndrom

Das myelodysplastische Syndrom ist eine klonale Knochenmarkstammzellerkrankung, die sich via ineffektive Hämatopoese (Zelluntergang im Knochenmark vor Eintritt in die Zirkulation im Sinne einer gesteigerten Apoptose) und Reifungsstörungen in Zytopenien in verschiedenen Kombinationen äussert. Es ist nicht selten die Ursache einer sonst unklaren Zytopenie, und die Häufigkeit nimmt mit dem Alter deutlich zu.

Die Diagnose erfolgt morphologisch, wobei das geübte Auge bereits am Blutaussstrich ein MDS recht präzise erkennen oder ausschliessen kann. Für die Diagnosesicherung ist auch eine Knochenmarkuntersuchung notwendig. Wichtigstes diagnostisches Kriterium sind die morphologischen Dysplasiezeichen in einer, zwei oder allen drei Zellreihen. Die wichtigsten sind:

Makrozytose, Tränenformen, abnormale oder fehlende Granulation der Neutrophilen, basophile Schlieren ohne CRP, pelgeroide Kernformen, agranuläre Thrombozyten oder Riesenthrombozyten. Im Mark finden sich bei entweder gesteigerter oder verminderter Gesamtzellularität Mikromegakaryozyten, Riesenstabkernige, Makro-Erythroblasten und atypische Erythroblastenkernformen. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu erkennen, dass die morphologische Diagnose zwar schwierig ist und eine spezialärztliche Beurteilung verlangt, dass aber andererseits aufwendige Abklärungen und unnütze Therapieversuche vermieden werden können.

Infiltrative Prozesse

Sämtliche neoplastischen infiltrativen Prozesse des Knochenmarks, inklusive metastasierende Tumoren, Leukämien und die Osteomyelofibrose, führen zur hyporegeneratorischen Anämie. Hier kann nur die Knochenmarkpunktion die Diagnose ergeben. Typischerweise findet sich jedoch in der Peripherie ein sogenanntes leukoerythroblastäres Blutbild. Dieser Begriff bezeichnet die Ausschwemmung von Erythroblasten und Vorstufen der Myelopoese.

Plasmavolumenexpansion

Selten liegt die Ursache einer Anämie in einer Plasmavolumenexpansion. Streng genommen liegt hier keine eigentliche Anämie vor, da die Erythrozytenmasse normal ist, es handelt sich vielmehr um einen Verdünnungseffekt. Dieser Zustand wird bei Schwangerschaft, Splenomegalie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Hypoalbuminämie beobachtet. Bei Patienten mit Ödemen konnte eine Stunde nach Hinlegen eine Verminderung des Hämatokrits bis zu 16% festgestellt werden [10].

Abklärungsgang der normochromen normozytären Anämie

Retikulozyten und Hämolyseparameter (Bilirubin, LDH, Erythrozytenkreatin, Haptoglobin) bestimmen. Falls die Retikulozyten erhöht sind, liegt je nach Anamnese und Befund der Hämolyseparameter eine Blutung oder eine Hämolyse vor (bzgl. Hämolyse s. unten). Findet sich keine Retikulozytose, muss nach einer renalen (Kreatinin), hepatischen (Transaminasen) oder endokrinen (TSH, M. Addison) Ursache gesucht werden. Liegen hierfür keine Hinweise vor, folgt die Knochenmarkuntersuchung mit Frage nach Hypo- / aplastischer Anämie, Infiltration oder myelodysplastischem Syndrom. Zuletzt muss eine Plasmavolumenexpansion mittels Messung des Erythrozyten- und des Plasmavolumens (Doppelvolumenbestimmung) ausgeschlossen werden.

Hämolytische Anämien

Die hämolytischen Anämien präsentieren sich entweder normochrom normozytär oder im Rahmen der Retikulozytose hypochrom makrozytär. Sie unterscheiden sich von allen anderen Anämien, mit Ausnahme der subakuten Blutung, durch die regenerative Retikulozytose. Die erhöhte Retikulozytenzahl schränkt somit die Differentialdiagnose auf diese Gruppe ein, weshalb es sich immer lohnt, die Retikulozyten früh in der Anämieabklärung zu bestimmen.

Exogene Hämolyse

Anhand der Anamnese und klinischen Untersuchung können infektiöse und toxische Ursachen einer Hämolyse verdächtigt oder ausgeschlossen werden. Hierunter fallen die Malaria und die Bartonellose (Oroya-Fieber, Peru), die am Blutausschlag anhand der intraerythrozytären Parasiten zu diagnostizieren sind. Die Clostridium-perfringens-Septikämie ist mit septischem Abort, Cholangitis, Wundbrand, Leukämie, Endokarditis, arteriovenösen Malformationen des Gastrointestinaltrakts und der nekrotisierenden Enterokolitis des Neugeborenen assoziiert. Sie führt zu einer besonders rapid verlaufenden Hämolyse. Die Diagnose wird durch die Blutkultur gestellt. Zudem können viele weitere grampositive und -negative Keime zur Hämolyse führen [11].

Eine Reihe von Medikamenten und Chemikalien führt bei Patienten mit verminderter Resistenz gegenüber oxidativem Stress zur Hämolyse (s. unten). Es gibt jedoch Substanzen, die auch normales Hämoglobin oxidativ zur Denaturierung bringen und damit eine Hämolyse auslösen können. Die am häufigsten beschriebenen Substanzen sind Naphthalin (Mottenkugeln), Nitrofurantoin (Furadantin®, Urodin®), Salicylazosulfidin, Sulfamethoxyypyridin, Aminosalizylsäure, Natriumsulfoxon, Dapson und Phenazopyridin. Über denselben Mechanismus führt eine Exposition gegenüber 100prozentigem Sauerstoff zu einer leichten Hämolyse [12]. Industrielle Gifte wie Arsin, ein farb- und geruchloses Gas, das in der Metallverarbeitung (Ätzen, Bleibeschichtung, Galvanisierung) verwendet wird, Bestandteile von Epoxidharzen und Kupfer können bei akzidenteller Exposition zu einer lebensgefährlichen Hämolyse führen [13]. Spinnen- und Schlangengifte, besonders dasjenige der Kobra, oder multiple Bienenstiche können als Ursache ebenfalls anamnestisch eruiert werden.

Eine schwere Hypophosphatämie, z.B. bei länger dauernder Therapie mit phosphatbindenden Antazida, bei intravenöser Alimentation ohne Phosphatzusatz und bei gravierender Fehl- oder Mangelernährung (z.B. Alkoholiker), kann neben Konfusion, Schwäche und Parästhesien auch eine hämolytische Anämie zur Folge haben [14].

Die oben angegebenen Ursachen einer hämolytischen Anämie sind zwar selten, können jedoch weitgehend anhand anamnestischer Angaben oder durch das Fehlen von Infektzeichen ausgeschlossen werden.

Tabelle 2. Die hämolytischen Anämien.

Erworbene hämolytische Anämien
Immunhämolytische Anämien
Transfusionszwischenfall
Morbus haemolyticus neonatorum
Autoimmunhämolytische Anämie
Wärmeantikörper
Paroxysmale Kältehämoglobinurie
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Erythrozytenfragmentierungssyndrome
Infektionen
Malaria, Toxoplasmose, Leishmaniasis, Trypanosomiasis, Babesiose
Bartonellose, Clostridieninfektionen, Cholera, Typhus
Chemikalien, Medikamente, Toxine
Oxidantien
Nicht-oxidative Chemikalien
Schlangen- und Insektengifte
Hypophosphatämie
Lebererkrankung
Vererbte hämolytische Anämien
Erythrozytenmembrandefekte
Hereditäre Sphärozytose
Hereditäre Ovalozytose
Abetalipoproteinämie (Akanthozytose)
Hereditäre Stomatozytose
Hereditäre Xerozytose
Lezithin-Cholesterin-Acetyltransferase-Mangel
Hämolyse mit hohem Phosphatidylcholin
Rhesus-null-Erkrankung
McLeod-Phänotyp
Enzymmangel in der Erythrozytenglykolyse
Pyruvatkinase, Phosphoglucoseisomerase, Phosphogruktokinase, Triosephosphatisomerase, Hexokinase, Phosphoglyceratkinase, Aldolase, Diphosphoglyceratmutase
Enzymmangel im Erythrozyten-Nucleotid-Metabolismus
Pyrimidin-5'-Nucleotidase, Adenosintriphosphatase, Adenylatkinase
Überschuss an Adenosindeaminase
Enzymmangel im Pentosephosphatweg und im Glutathion-Metabolismus
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Glutamyl-Cystein-Synthetase, Glutathion-Synthetase, Glutathion-Reduktase
Defekte der Globinsynthese
Instabile Hämoglobine
Sichelzellanämie
Andere Hämoglobinopathien (C, D, E)
Thalassämie und Hämoglobin H

Alloimmunhämolytische Anämie

Alloimmunhämolytische Anämien kommen durch Verwechslungen bei Bluttransfusion oder aber in der Schwangerschaft, meist durch Rhesus-Immunsierung der Mutter, vor. Dieses spezielle Problem wird hier nicht behandelt.

Autoimmunhämolytische Anämie

Hinweise auf eine Immunhämolyse ergeben sich bereits aus der Routine-Blutuntersuchung, in Form eines Anteils mikrozytärer, hyperchromer Zellen. Diese Zellen kommen im Blutausschlag als Mikro-Sphärozyten zur Darstellung. Die erste weiterführende Laboruntersuchung bei Hämolyse ist die Suche nach antierythrozytären Antikörpern (Coombs-Test). Ist er positiv, steht die Diagnose Autoimmunhämolyse.

Autoimmunhämolytische Anämien sind häufig sekundär, so dass eine Suche nach einer zugrundeliegenden Ursache gerechtfertigt ist. Neben einer auf die in Tabelle 3 aufgeführten Krankheiten ausgerichteten Anamnese und körperlichen Untersuchung sollte immer auch eine Knochenmarkuntersuchung zum Ausschluss eines Lymphoms oder Multiplen Myeloms, eine Lupusserologie sowie mindestens ein Thoraxröntgen und ein Ultraschall des Abdomens mit Frage nach Neoplasie, Lymphomen und Splenomegalie durchgeführt werden. Die anderen aufgeführten Autoimmunerkrankungen müssen nur bei entsprechenden klinischen Symptomen serologisch abgeklärt werden.

Bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie liegt ein Antikörper vor, der bei tiefen Temperaturen an die Erythrozyten bindet und Komplement aktiviert, was bei Wiedererwärmung zur Lyse führt. Er wurde 1904 von Donath und Landsteiner erstmals bei fortgeschrittener Syphilis beschrieben [15] und trägt nun ihren Namen. Heute wird er, und dies nur noch selten, nach anderen Infektionen oder idiopathisch gesehen. Klinisch finden sich bei Kälteexposition Fieber, Rücken- oder Beinschmerzen, abdominale Krämpfe, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Der erste Urin nach der Episode ist dunkelrot. Der Antikörper muss durch Inkubation des Testblutes in der Kälte gesucht werden.

Über eine medikamentös ausgelöste Autoimmunhämolyse wurde wiederholt unter Alpha-methyl-dopa, Penicillin, Cephalosporinen, Tetracyclin, Tolbutamid, Chinidin und Stibophen berichtet. Zu einer Reihe von weiteren Medikamenten gibt es Einzelfallberichte mit unterschiedlich gutem Kausalitätsnachweis.

Bei der Autoimmunhämolyse liegt häufig ein labiles Gleichgewicht zwischen Zellerstörung und Zellersatz vor, das kippen und rasch tödlich verlaufen kann. Deshalb handelt es sich bei diesem Krankheitsbild um einen hämatologischen Notfall, der bei mittelschwerer und

schwerer Anämie eine Zuweisung an ein Zentrum mit entsprechender Erfahrung sicher rechtfertigt.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Hierbei handelt es sich um eine mono- oder selten oligoklonale Expansion einer atypischen Stammzelle. Zugrunde liegt die Unfähigkeit dieser Zellen, den Glykosyl-Phosphatidyl-Inositol-Anker (GPI) herzustellen, der für die Verankerung einer Reihe von Proteinen in der Membran von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten notwendig ist. Dieser Defekt ist auf eine Mutation im Gen für ein Enzym zurückzuführen, das Phosphatidyl-Inositol-Glycan Klasse A (PIG-A) genannt wurde. Unter den GPI-gebundenen Membranproteinen finden sich zwei Komplementinhibitoren, «Decay Activating Factor» (DAF), der die Inaktivierung von aktiviertem Komplementfaktor C3 fördert, und «Membrane Inhibitor of Reactive Lysis» (MIRL). Das Fehlen dieser Proteine an der Oberfläche der Erythrozyten verursacht eine verminderte Resistenz gegenüber komplementvermittelter Lyse. Dass die Hämolyse vermehrt nachts auftritt, ist wahrscheinlich ein Fehlschluss auf dem Boden der erhöhten Konzentration des Morgenurins.

Klinisch findet sich eine hämolytische Anämie schwankenden Ausmasses mit entsprechender Retikulozytose. Führen die Exazerbationen zur Sättigung des Haptoglobins, dann kommt es zur

Hämoglobinurie. Der dadurch entstehende Eisenverlust kann zusätzlich zum Eisenmangel führen. Die Leukozyten sind in der Anfangsphase normal, die Thrombozyten höchstens leicht vermindert. Im Verlauf können die Zytopenien zunehmen, die Krankheit kann aber auch in Remission gehen. Wichtig ist, dass die PNH thromboembolische Komplikationen macht, so dass insbesondere bei Thrombosen mit atypischer Lokalisation, z.B. Mesenterialvenen-, Pfortader-, Lebervenen thrombose, Hinweise für eine PNH gesucht werden müssen.

Die Diagnose wurde bis vor einigen Jahren durch die vermehrte Sensibilität gegenüber komplementvermittelter Hämolyse durchgeführt. Eine Hämolyse wurde im Labor in Gegenwart von Komplement z.B. durch Ansäuern (Ham-Test [16]) ausgelöst. In den letzten Jahren wurde vermehrt das Fehlen der GPI-verankerten Proteine mittels fluoreszenzvermittelter Immun-Zytometrie (Fluorescence Activated Cell Scanning = FACS) angewendet, wobei mehrere Proteine getestet wurden. Seit kurzem existiert eine einfache und schnelle Methode: ein Toxin von *Aeromonas hydrophila*, Aerolysin, bindet spezifisch an den GPI-Anker. Durch Kopplung an einen Fluoreszenzfarbstoff (FLAER) kann diese Eigenschaft in der fluoreszenzvermittelten Zytometrie in der Diagnose der PNH ausgenutzt werden, indem normale Zellen das Toxin binden, was in einer messbaren Fluoreszenz resultiert, während PNH-Zellen keine solche Bindung aufweisen [17]. Typischerweise findet sich bei Patienten mit PNH eine positive und eine negative Zellpopulation.

Tabelle 3.
Mögliche Auslöser einer sekundären autoimmunhämolytischen Anämie.

Autoimmunerkrankungen
SLE
Rheumatoide Arthritis
Sklerodermie
Colitis ulcerosa
Chronische lymphatische Leukämie
M. Hodgkin
Non-Hodgkin-Lymphome
Multipl. Myelom, M. Waldenström
Thymom
Dermoidzyste des Ovars
Teratome
Karzinome
Hypogammaglobulinämie
Dysglobulinämie
HIV-Infektion
M.-pneumoniae-Infektion
Syphilis

Hämolyse mit Ec-Fragmentierung

Eine eigene Gruppe stellen die Hämolysen mit Ec-Fragmentierung dar. Kardinalzeichen sind Fragmentozyten, die in Form von Sichel-, «Helmen» und Dreiecken vorkommen. Sie sind das Produkt eines mechanischen, intravasculären Erythrozytentraumas. Dabei wird immer wieder vergessen, dass sich die Erythrozyten nach mechanischem Membranverlust auch kugelig über dem nicht verminderten Inhalt umformen können, wodurch Sphärozyten entstehen, erkennbar als hyperchrome Subpopulation.

Mechanische Herzklappen, aber auch schwere Herzvitien, vor allem Aortenstenosen, oder Vegetationen bei Endokarditis und der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent (TIPPS) führen zu einer direkten mechanischen Fragmentierung.

Den angeführten Veränderungen an den grossen Gefässen sind die mikroangiopathischen Erythrozytenfragmentierungen gegenüberzustellen.

Thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch urämisches Syndrom (HUS)

TTP und HUS zeigen neben einer Hämolyse mit Fragmentozyten eine Niereninsuffizienz. Bei der TTP finden sich typischerweise zusätzlich eine Thrombozytopenie, Fieber und neurologische Störungen, die durch Mikroinfarkte im ZNS zustande kommen. Im Rahmen der Neigung zu Gefässverschlüssen werden auch Myokardinfarkte beobachtet. Die Krankheitsbilder sind nicht scharf voneinander trennbar, und Mischformen sind häufig.

Pathogenetisch liegt eine Schädigung des Endothels kleiner Gefässe vor, wobei beim HUS der Prozess vorwiegend renal abläuft. Dies führt einerseits zu Mikrothrombosen mit entsprechender Organschädigung, andererseits, wahrscheinlich via Ablagerung von Plättchen und erst sekundär auch Fibrin, zum Verlust der glatten Endotheloberfläche mit konsekutiver Erythrozytenfragmentierung.

Besonders das HUS kann durch Infektionen ausgelöst werden. Vor allem enterohämorrhagische E.-coli-Infektionen (Serotyp O157:H7) und Shigella dysenteriae können bei Kleinkindern zu epidemieartigen Ausbrüchen von HUS führen [18, 19]. Daneben wurden aber auch andere Keime wie Streptococcus pneumoniae verantwortlich gemacht. Bei der TTP spielt ein Fehlen der Von-Willebrand-Faktor-spaltenden Protease eine Rolle [20], wobei jedoch die Zusammenhänge umstritten sind [21].

Die Diagnose muss aus der Konstellation der klinischen und labormässigen Befunde gestellt werden. Letztere zeigen vor allem eine Urämie und Hämolysezeichen mit Fragmentozyten und obligat einer LDH-Erhöhung (intra-vasale Hämolyse). Nicht konstant vorhanden sind eine Thrombozytopenie und ein Gerinnungsfaktorenverbrauch, der zu einem erniedrigten Quick führen kann. Ein schwerer Faktoren- und Fibrinogenverbrauch spricht in dieser Situation eher für eine disseminierte intravasale Gerinnung.

Metastasierendes Karzinom

Bei generalisiert metastasierenden Karzinomen wird gelegentlich eine hämolytische Anämie mit Fragmentozyten beobachtet. Pathogenetisch wurde eine Fibrinablagerung in den Tumorgefässen verantwortlich gemacht. Ein anderer Erklärungsversuch basiert auf der Beobachtung multipler pulmonaler Tumoremboli mit konsekutiver Gefässintimaprolieration. Die resultierende Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks mit entsprechender Vermehrung der Scherkräfte auf die Erythrozyten würde zur Fragmentierung führen [22]. Auch in diesen Fällen muss differentialdiagnostisch an eine tumorassoziierte disseminierte intravasale Gerinnung gedacht werden.

Chemotherapie

Eine Reihe von antineoplastischen Substanzen kann ein TTP/HUS-ähnliches Bild hervorrufen. Weitaus am häufigsten, nämlich bei 2–10% der behandelten Patienten, tritt diese Komplikation nach Mitomycin C auf, seltener nach Cisplatin, Carboplatin, Bleomycin oder Gemcitabin. Der Beginn liegt meist vier bis acht Wochen nach der letzten Verabreichung. Als zusätzliche Besonderheit findet sich in diesen Fällen meist ein nicht kardiogenes Lungenödem.

Organtransplantation

Ein TTP/HUS-ähnliches Bild findet sich nach Transplantation von soliden Organen oder Knochenmark, wobei es bei letzterem sowohl nach allogener als auch autologer Transplantation gesehen wird. Wichtige Risikofaktoren scheinen hier die Ganzkörperbestrahlung und die Verabreichung von potentiell endotheltoxischem Cyclosporin A zu sein.

Schwangerschaft

Eine Gruppe von peripartal auftretenden Krankheitsbildern zeigt eine starke Verwandtschaft mit TTP/HUS: Präeklampsie, Eklampsie, HELLP-Syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), Schwangerschafts-TTP und Postpartum-HUS. Bei allen handelt es sich um systemische Störungen, die in unterschiedlicher Intensität Leber, Niere, ZNS und Herz betreffen. Zusätzlich findet sich regelmässig eine mikroangiopathische Hämolyse mit Fragmentozytenbildung. Für die Diagnosestellung gilt dasselbe wie für die TTP ausserhalb der Gravidität.

Maligne Hypertonie

Der Mechanismus, der bei exzessiv hohem Blutdruck zur Erythrozytenfragmentierung führt, ist nicht geklärt, das Phänomen wird jedoch häufig bei der malignen Hypertonie beobachtet [23]. Ein Teil der Patienten weist zusätzlich eine leichte Thrombozytopenie auf.

Disseminierte intravasale Gerinnung

Die disseminierte intravasale Gerinnung führt unabhängig von ihrer Ursache ebenfalls zur Erythrozytenfragmentierung. Diagnostisch wichtig sind ein Verbrauch von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren mit Verminderung von Quick und Fibrinogenspiegel, eine Thrombozytopenie und die Manifestationen der verschiedenen Endorganschäden.

Autoimmunerkrankungen

Eine mikroangiopathische Hämolyse wurde bei verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und Vaskulitiden beobachtet [24, 25], z.B. Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Polyarteritis nodosa, Polymyositis, Sklerodermie,

Wegenersche Granulomatose, Riesenzellarteritis. Pathogenetisch wird eine endotheliale Immunkomplexablagerung mit konsekutiven Endothelveränderungen und Fibrinablagerung vermutet.

Hämoglobinopathien

Sowohl die quantitativen (Thalassämien) als auch die qualitativen Hämoglobinopathien (Sichelzellanämie, instabile Hämoglobine) führen zu einer Hämolyse mit konsekutiver kompensatorischer Retikulozytose. Die Vielfalt ist so gross, dass nicht auf die einzelnen Mutationen eingegangen werden kann.

Die Thalassämien sind mikrozytär und hypochrom und wurden im entsprechenden Abschnitt behandelt.

Die Sichelzellanämie wird durch den Sichelungs-Test (O_2 -Abschluss) und / oder durch eine Hämoglobin-Elektrophorese diagnostiziert.

Die verschiedenen instabilen Hämoglobine führen zu verschieden starker hämolytischer Anämie mit unterschiedlichen Erythrozytenparametern. Meist sind sie normochrom normozytär oder hypochrom und leicht mikrozytär.

Im Ausstrich finden sich zusätzlich Anisochromasie, Poikilozytose und basophile Tüpfelung. Bei Verdacht auf ein instabiles Hämoglobin als Ursache einer Hämolyse ist ein erster Schritt die Durchführung einer Retikulozytenfärbung mit mikroskopischer Betrachtung, da in der hier vorgenommenen Brilliant-Kresyl-Violett-Färbung denaturiertes Hämoglobin an der Innenseite der Erythrozytenmembran als Heinz-Innenkörper sichtbar wird. Einschränkung ist anzumerken, dass bei vielen Patienten Heinz-Innenkörper nur nach Splenektomie oder während einer akuten hämolytischen Phase nachgewiesen werden können. Weitere Abklärungsmassnahmen stellen Tests zum Nachweis der verminderten Stabilität des Hämoglobins mittels Hitzedenaturierung oder Präzipitation mit Isopropanol dar. Wir ziehen eine Abklärung mittels Tests zur oxidativen Lädierbarkeit vor (Tab. 5), da damit sowohl diese Hämoglobin-Varianten als auch die entsprechenden Enzymdefekte (s. unten) zuverlässig entdeckt werden. In der Hämoglobin-Elektrophorese lassen sich die instabilen Hämoglobine nur zum Teil nachweisen.

Tabelle 4.
Hämolysen mit Erythrozytenfragmentierung.

Makroangiopathische Erythrozytenfragmentierung

- Herzklappen
- Schwere Herzvitien
- Endokarditis mit grossen Vegetationen
- TIPSS

Mikroangiopathische Erythrozytenfragmentierung

- HUS / TTP
- Metastasierendes Karzinom
- Chemotherapie-assoziierte mikroangiopathische hämolytische Anämie
- Organtransplantation
- Maligne Hypertonie
- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Riesenhämangiome

Tabelle 5.
Tests zur Abklärung der vermehrten oxidativen Lädierbarkeit.

- Sulf-Hämoglobin, spontan
- Sulf-Hämoglobin nach Vitamin-C-Exposition
- Innenkörperprovokation mit Acetylphenylhydrazin
- Hämolyse auf H_2O_2 -Exposition

Erythrozytenformvarianten

Das Fehlen bestimmter Erythrozytenmembranproteine führt zur hereditären Sphärozytose, einem Phänomen, dem ein beschleunigter Membran-Schrumpfungsprozess zugrundeliegt. Die Diagnose erfolgt durch Nachweis einer obligaten hyperchromen Erythrozyten-Subpopulation, der Sphärozyten am Ausstrich und anhand der verminderten osmotischen Resistenz. Eine Autoimmunhämolyse, die in der Regel ebenfalls einen Sphärozytenanteil aufweist, sollte mittels Coombs-Test ausgeschlossen werden.

Fließende Übergänge gibt es zur hereditären Elliptozytose, der ebenfalls z.T. sehr ähnliche Membranproteinddefekte zugrundeliegen. Die Diagnose wird anhand der charakteristischen Ovalozyten im Ausstrich gestellt.

Ein pathologischer Ionen-Membrantransport stellt die Ursache der hereditären Stomatozytose und der Xerozytose dar. Stomatozyten finden sich aber auch bei der akuten Alkoholintoxikation, schweren hepatobiliären Erkrankungen und nach Verabreichung bestimmter Medikamente, z.B. Vincristin. Ist die Stomatozytose ausgeprägt, findet eine leichte Hämolyse statt.

Die Akanthozytose ist morphologisch durch stachelartige Zellfortsätze charakterisiert. Als Ursache wird eine Asymmetrie der beiden Schichten der Zellmembran zugunsten des inneren Anteils angenommen. Im Gegensatz zur Echinozytose sind die Stacheln ungleich lang, grob, und es finden sich weniger Stacheln pro Zelle. Im englischen Sprachraum werden diese Zellen als «spur»-cells (spur = Sporn) bezeichnet.

net. Eine Akanthozytose findet sich erworben bei Unterernährung, z.B. im Rahmen einer Anorexia nervosa, Hypothyreose, nach Splenektomie und bei schwerer hepatozellulärer Insuffizienz. Hereditäre Formen stellen die Abetalipoproteinämie und der McLeod-Phänotyp (= Fehlen des Kell-Blutgruppenantigens) dar. Die Diagnose erfolgt am Ausstrich. Der McLeod-Phänotyp kann blutgruppenserologisch ermittelt werden. Der Schweregrad der Hämolyse bei Akanthozytose variiert, kann jedoch zur Transfusionsbedürftigkeit führen.

Erythrozytäre Enzymdefekte

Enzymdefekte der Glykolyse oder des Nukleotidstoffwechsels (Tab. 2) können über verschiedene Mechanismen zur Hämolyse führen. Die Diagnostik dieser Störungen ist schwierig. Sie ist spezialisierten Laboratorien vorbehalten. Wir möchten an dieser Stelle besonders vor der unkritischen Verordnung genetischer Tests in der Anämieabklärung warnen. Diese sind teuer und wegen der Seltenheit der einzelnen Krankheitsbilder und der Vielfalt der möglichen Gendefekte nur in indizierten Fällen, bei welchen alle anderen Ursachen für eine hämolytische Anämie ausgeschlossen werden konnten, gerechtfertigt.

Enzymmangel im Pentosephosphatweg und im Glutathion-Metabolismus

Oxidative Substanzen (H_2O_2 und O_2^-) entstehen bei der Metabolisierung bestimmter Medikamente oder sie werden bei Infektionen von Leukozyten produziert. Sie entstehen aber auch bei der Reaktion zwischen Hämoglobin und Sauerstoff.

Der Pentosephosphatweg ist die einzige Quelle des Erythrozyten für reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADPH), das zur Reduktion von Glutathion benötigt wird. Glutathion schützt die Zellen bei oxidativem Stress. Enzymdefekte in diesem System führen

zu einer vermehrten oxidativen Lädierbarkeit, was zur Hämoglobindenaturierung mit Heinz-Innenkörper-Bildung führt. Dies wiederum hat eine Hämolyse zur Folge.

Diagnostisch sollte wieder zuerst versucht werden, in einer Retikulozytenfärbung die Heinz-Innenkörper nachzuweisen. Auch hier sind aufgrund der diversen Enzymdefekte und ihrer Seltenheit genetische Tests nicht in erster Linie diagnostisch anzuwenden. Vielmehr kann die oxidative Lädierbarkeit im Labor mittels verschiedener Tests global ermittelt werden (Tab. 5). Der zugrundeliegende Enzymdefekt ist dann in den meisten Fällen nur noch von akademischem Interesse.

Abklärungsgang bei Verdacht auf Hämolyse

Anschliessend nun ein Vorschlag zur Hämolyseabklärung. Die Punkte 4 bis 9 können in der Reihenfolge je nach Vorbefunden auch variieren.

1. Sicherung der Hämolyse mittels Retikulozytenzählung, Ec-Kreatin (bester erythrozytärer Altersparameter) [26] und Haptoglobin. Die LDH ist sehr sensitiv bei intravasaler Hämolyse, deutlich weniger bei extravasaler Hämolyse.
2. Ein Sphärozytenanteil, bereits in der Flow-Zytometrie erkennbar an einer hyperchromen Subpopulation, schränkt die Differentialdiagnose früh auf Autoimmunhämolyse, mechanische Hämolyse (Makro- oder Mikroangiopathie) und hereditäre Sphärozytose ein.
3. Ausschluss chemisch-toxischer Hämolyse mittels Anamnese.
4. Nachweis / Ausschluss einer autoimmunhämolytischen Anämie mittels Coombs-Test.
5. Nachweis / Ausschluss eines Ec-Fragmentierungssyndroms (v.a. TTP / HUS) aufgrund der klinischen und labormässigen Begleitumstände sowie Fragmentozytensuche.
6. Nachweis / Ausschluss einer hereditären Ec-Formvariante am Ausstrich und gegebenenfalls mittels Bestimmung der osmotischen Resistenz.
7. Nachweis / Ausschluss einer vermehrten oxidativen Lädierbarkeit mit den in Tabelle 5 aufgeführten Tests.
8. Nachweis / Ausschluss einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie mittels Anamnese, Urinuntersuchung, FLAER-Test oder Immunphänotypisierung.
9. Nachweis / Ausschluss eines instabilen Hämoglobins: Heinz-Innenkörper in der Brilliant-Kresyl-Violett-Färbung (Retikulozytenfärbung), Hitzedenaturierung, Isopropanol-Präzipitationstest, evtl. Hb-Elektrophorese.

Quintessenz

- Die normochrome normozytäre Anämie stellt eine sehr grosse und heterogene Gruppe dar. Initial wichtig ist die Unterscheidung zwischen hyperregenerativer und hyporegenerativer Anämie mittels Retikulozytenzählung. Hyporegenerativ sind die hepatisch, renal und endokrin bedingten Formen, die anhand der Begleitumstände und -laborbefunde diagnostiziert werden, sowie die spezifisch hämatologischen Formen aplastische Anämie, «pure red cell aplasia» und myelodysplastisches Syndrom, die morphologisch an den Ausstrichen von Blut und Knochenmark diagnostiziert werden.
- Unter die hyperregeneratorischen Formen fallen die Blutung und die wiederum grosse und heterogene Gruppe der hämolytischen Anämien, die mittels weiterführender hämatologischer und gerinnungsphysiologischer Labormethoden abgeklärt werden.

Literatur

- 1 Eckardt KU, et al. Erythropoietin in polycystic kidneys. *J Clin Invest* 1989;84:1160.
- 2 Radtke HW, et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: Relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 1979;54:877.
- 3 Berman L, et al. The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Blood* 1949;4:511.
- 4 Eichner ER. The hematologic disorders of alcoholism. *Am J Med* 1973;54:621.
- 5 Carpenter JT, et al. Anemia in myxedema. In: Crispell KR, editor. *Current concepts in hypothyroidism*. New York: Macmillan, 1963, p. 147.
- 6 Horton L, et al. The haematology of hypothyroidism. *Q J Med* 1976;45:101.
- 7 Bomford R. Anemia in myxoedema. *Q J Med* 1938;7:495.
- 8 Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Aplastic anemia and viral hepatitis. Non-A, non-B, non-C? *JAMA* 1992;267:2051-4.
- 9 Lazarus KH, Baehner RL. Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: A case report and review of the literature. *Pediatrics* 1981;67:907.
- 10 Fawcett JK, Wynn V. Effects of posture on plasma volume and some blood constituents. *J Clin Pathol* 1960;13:304.
- 11 Emerson WA, Zieve PD, Krevans JR. Hematologic changes in septicemia. *Johns Hopkins Med J* 1970;126:69.
- 12 Larkin EC, Williams WT, Ulvedal F. Human hematologic responses to 4 hr of isobaric hyperoxic exposure. *J Appl Physiol* 1973;34:417.
- 13 Lee GR. Acquired hemolytic anemias resulting from direct effects of infectious, chemical, or physical agents. *Wintrobe's clinical Hematology*, Williams & Wilkins, 1999, p. 1297.
- 14 Jacobs HS, Amsden T. Acute hemolytic anemia with rigid red cells in hypophosphatemia. *N Engl J Med* 1971;285:1146.
- 15 Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmale Hämoglobinurie. *Munch Med Wochenschr* 1904; 51:1590-3.
- 16 Ham TH. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1937;217:915.
- 17 Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, Nelson KL, Chiurazzi L, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol* 2000;114:459-66.
- 18 Neild G. The hemolytic uremic syndrome: A review. *Q J Med* 1987;63:367.
- 19 Pickering LK, Obrig TG, Stapleton FB. Hemolytic-uremic syndrome and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:459-76.
- 20 Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1998 Nov 26;339(22):1578-80.
- 21 Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001 Nov 1;98(9):2730-5.
- 22 Antman KH, et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: A review. *Medicine* 1979;58:377.
- 23 Linton AL, et al. Microangiopathic haemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet* 1969;1:1277.
- 24 Neshet G, Hanna VE, Moore TL, et al. Thrombotic microangiopathic hemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1994;24(3):165-72.
- 25 Kwaan HC. Miscellaneous secondary thrombotic microangiopathy. *Semin Hematol* 1987;24:141.
- 26 Fehr J, Knob M. Comparison of red cell creatine level and reticulocyte count in appraising the severity of hemolytic processes. *Blood* 1979;53:966.