



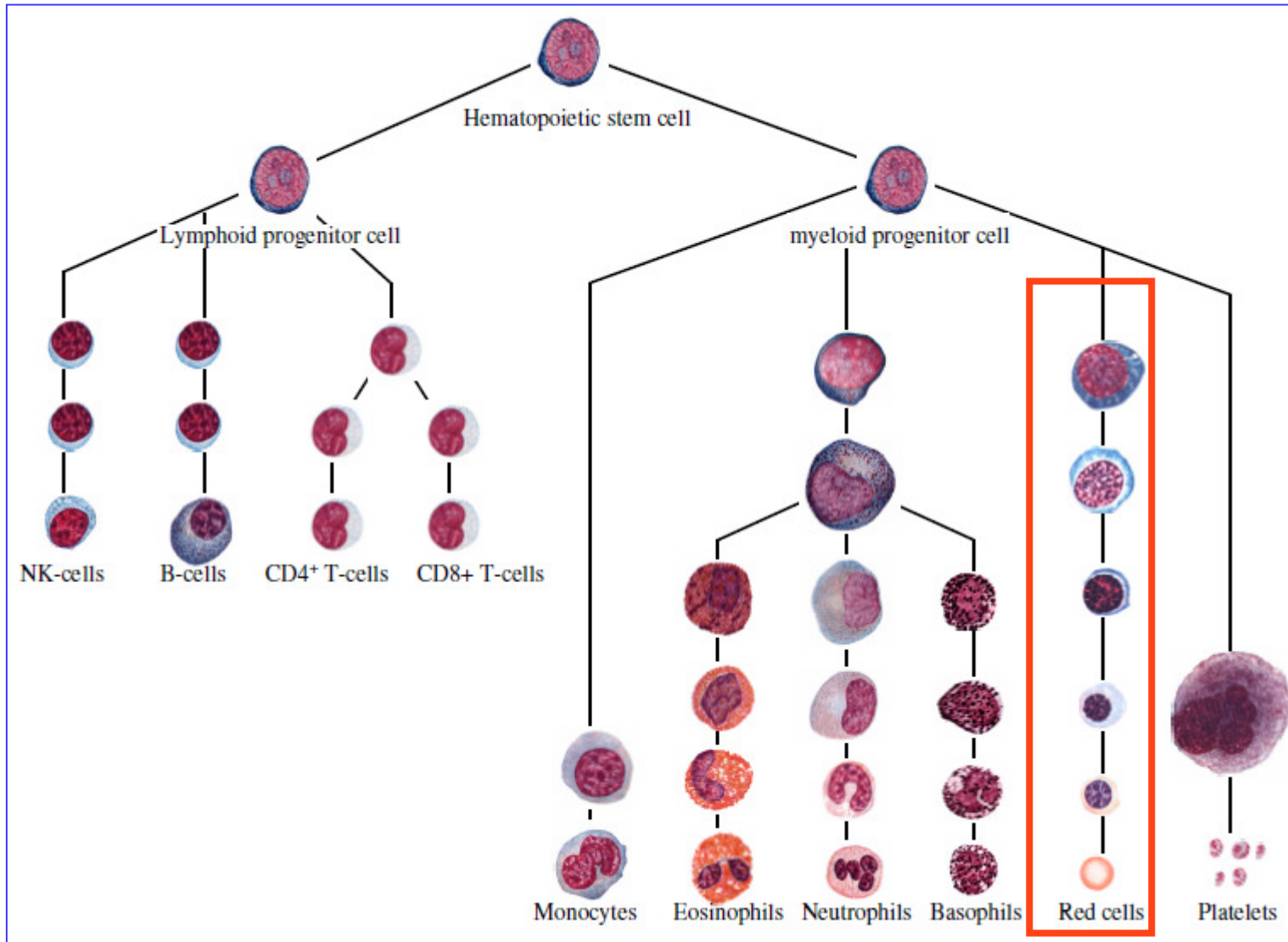
Die Erythropose und ihre Störungen

PD Dr. Andreas R. Klatt

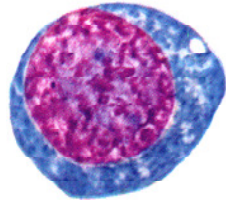
Themen

- 1. Erythropoese und Eisenstoffwechsel**
2. Ursachen einer Anämie
3. Diagnostik einer Anämie

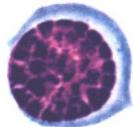
Erythropoese



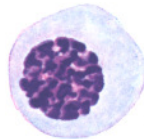
Erythrozytendifferenzierung



Proerythroblast



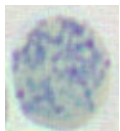
**basophiler
Erythroblast**



**polychromatischer
Erythroblast**



**oxiphiler
Erythroblast**

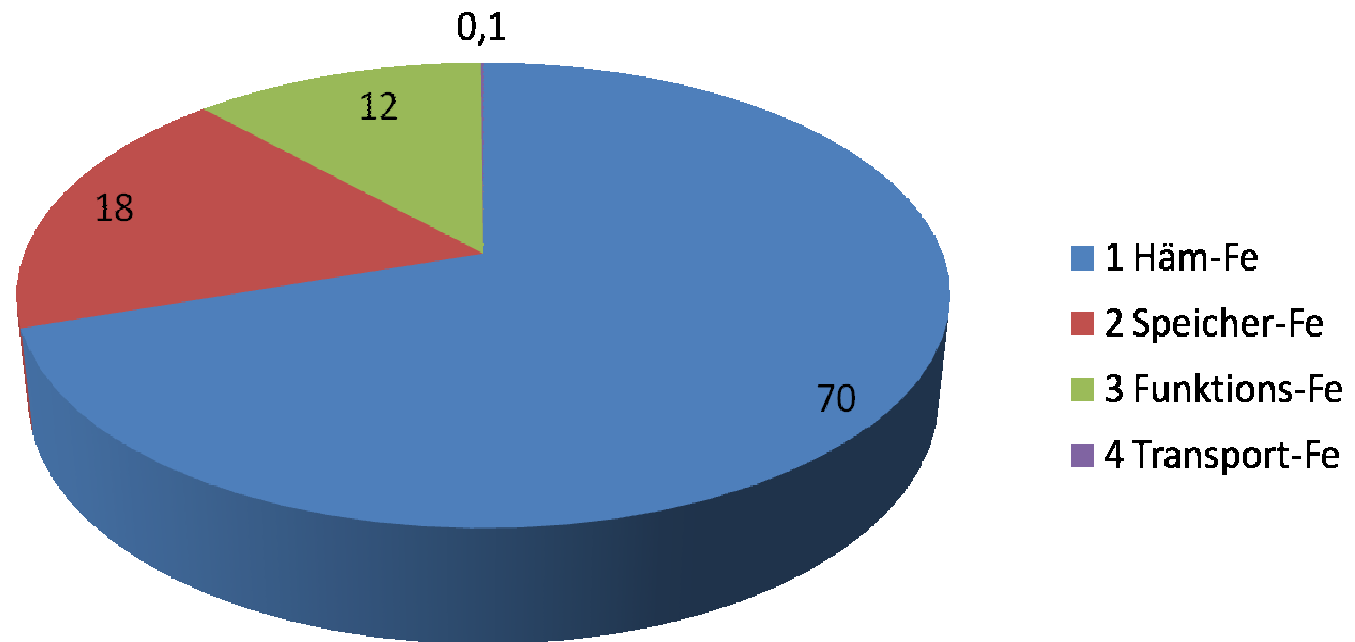


Retikulozyt

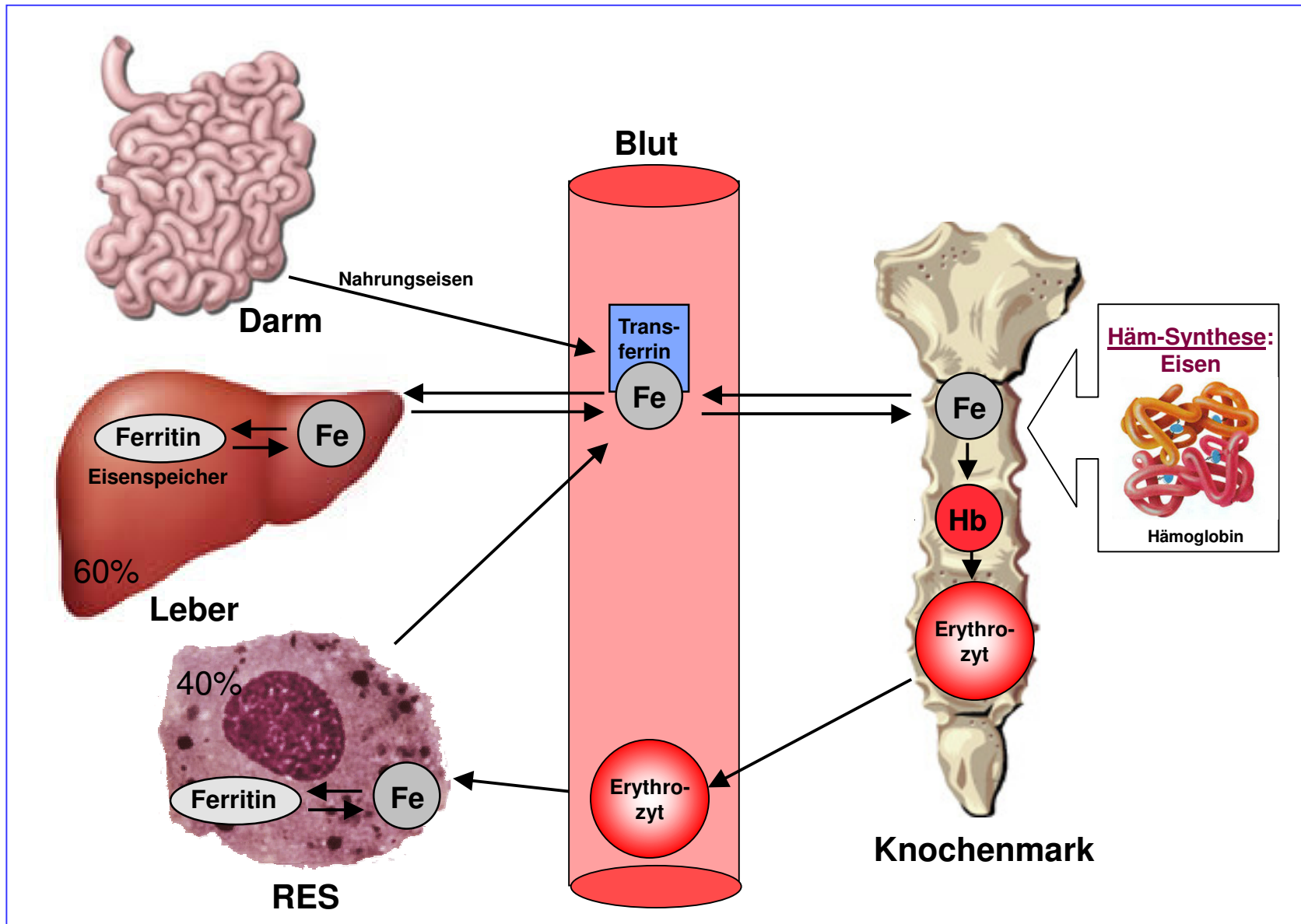


Erythrozyt

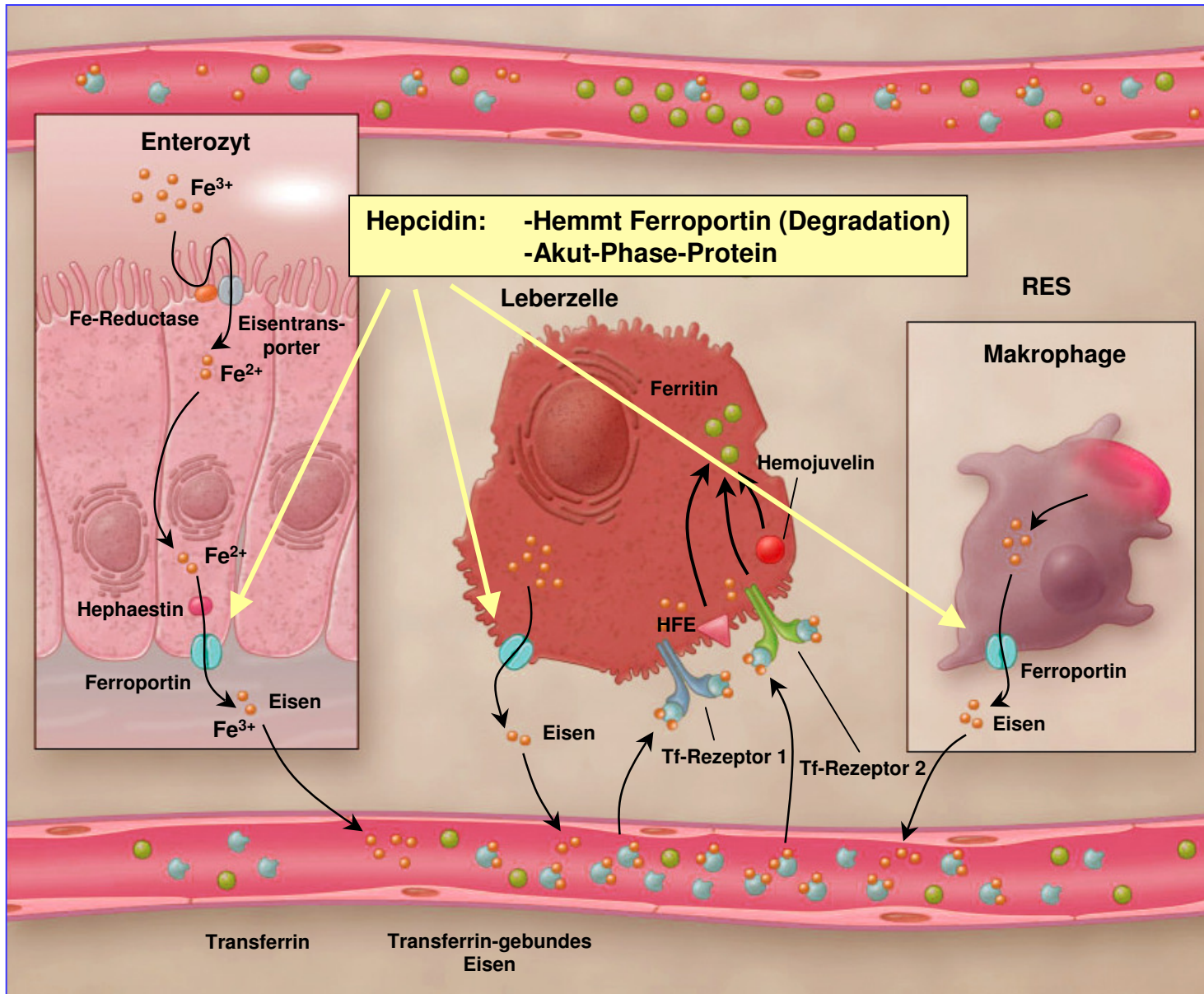
Eisenverteilung



Eisenstoffwechsel



Regulation des Transporteisens



Themen

1. Erythropoese und Eisenstoffwechsel
- 2. Ursachen einer Anämie**
3. Diagnostik einer Anämie

Anämie

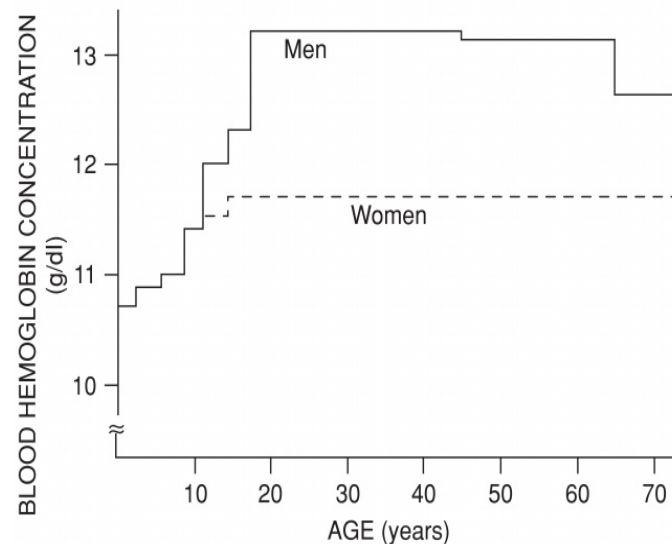
Definition:

Verminderung der **Hämoglobinkonzentration** unter den **alters- und geschlechtsspezifischen** Referenzbereich

Referenzbereich Hämoglobin (Hb):

Männer: 13 - 18 g/dl

Frauen: 12 - 16 g/dl



Bei einer Anämie handelt es sich in der Regel um ein Symptom und es Bedarf weiterer Abklärung der Ursachen!

Ursachen einer Anämie

Prinzip	Ätiologie	Anämieform
1. Bildungsstörung	<ul style="list-style-type: none"> a. Stammzelle b. DNA-Synthese c. Hb-Synthese d. EPO-Mangel e. Sekundär 	<p>Aplastische A., Sideroblastische A., MDS VitB12-Mangel, Folsäure-Mangel Eisenmangelanämie, Thalassämie Renale Anämie ACD, endokrine Erkrankungen, Leukämien</p>
2. Abbau	<ul style="list-style-type: none"> a. Erythrozytäre Defekte b. Extraerythrozytäre Defekte 	<p><i>Korpuskuläre hämolytische Anämie:</i> -Membrandefekt -Enzymdefekte -Hämoglobindefekte</p> <p><i>Extrakorpuskuläre hämolytische Anämie:</i> -Antikörper-bedingt -Mechanisch -Infektionskrankheiten (z.B. Malaria)</p>
3. Verlust	Blutung	Blutungsanämie
4. Verteilung	„Pooling“ Verdünnung	Hyperspleniesyndrom Schwangerschaftshydrämie

Eisenmangelanämie

Hämoglobin-Bildungsstörung

Ursache (80% aller Anämien):

- Mangelhafte Zufuhr (Kinder, Vegetarier)
- Mangelhafte Resorption (intestinale Erkrankungen)
- Bedarf (Gravidität, Wachstum, Sportler)
- Eisenverluste:
 - Genitale Blutungen (Menorrhagie!)
 - Gastrointestinale Blutungen
 - Urogenitale Blutungen

Symptome:

- Haut- und Schleimhautsymptome (Blässe)
- Müdigkeit, Schwäche, Kälte, Dyspnoe
- Mundwinkelrhagaden, Hohlnägel



Abb.: Zeichen der Eisenmangelanämie

Eisenmangelanämie

Hämoglobin-Bildungsstörung

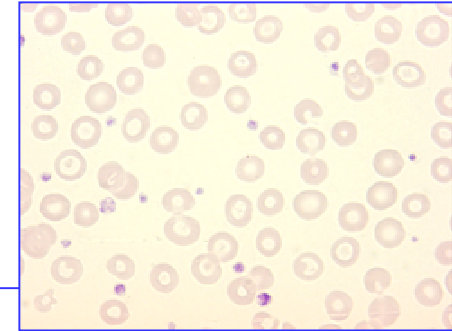


Abb.: Hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten; Anulozyten

Stadien/Diagnostik des Eisenmangels:

- | | |
|-------------------------------|---|
| 1. Latenter Eisenmangel: | Ferritin↓
sTfR↑ (soluble Transferrin-Rezeptor)
Ferritinindex |
| 2. Funktioneller Eisenmangel: | Serumeisen↓
Transferrinsättigung↓ (Transferrin)
Retikulozyten-Hb (CHr, Ret-He)↓ |
| 3. Manifester Eisenmangel: | Hb, Hkt, Erythrozyten vermindert
Hypochrome, mikrozytäre Erythrozyten |
| Goldstandard: | Berliner-Blau-Färbung des KM |

Anämie bei chronischen Erkrankungen (ACD)

Ursache:

- Chronische Erkrankungen (Infektionen, Tumoren, Autoimmunerkr.,)
- Zytokine stören Proliferation roter Progenitorzellen
- Zytokine hemmen Erythropoetin-Synthese
- Hepcidin hemmt Eisenfreisetzung und enterale Fe-Absorption

Klinik und Diagnostik:

Abhängig von Grunderkrankung

Eisenstatus (wichtig zur DD hypochromer mikrozytärer A.):

- Ferritin normal/erhöht
- Eisen und Transferrinsättigung↓
- Retikulozyten-Hb (CHr, Ret-He)↓

Vitamin B12-Mangel

DNA-Synthesestörung

Ursache:

- Mangelhafte Zufuhr (Vegetarier, Alkoholiker)
- Malabsorption (intestinale Erkrankungen, M. Crohn)
- Mangel an intrinsic factor: -Autoantikörper (perniziöse Anämie)
-Magenresektion
- Vermehrter Verbrauch bei Fischbandwurmbefall

Klinik:

- Hämatologische Symptome (u.a. Hämolyse)
- Gastrointestinale Symptome (z.B. Gastritis Typ A)
- Neurologisch-psychiatrische Symptome (Zittern, Gangunsicherheit)

Diagnostik:

- Vitamin B12 erniedrigt**



Abb.: Trophische Schleimhautveränderungen mit glatter roter Zunge

Folsäure-Mangel

DNA-Synthesestörung

Ursache:

- Mangelernährung (Alkoholiker)
- Erhöhter Bedarf (Schwangerschaft: Substitution!, Hämolyse)
- Malabsorption (intestinale Erkrankungen)
- Medikamente, Zytostatika

Klinik:

- Hämatologische Symptome (u.a. Hämolyse)
- Gastrointestinale Symptome

Diagnostik:

- Folsäure erniedrigt**



Abb.: Trophische Schleimhautveränderungen mit glatter roter Zunge

Thalassämie

Hämoglobin-Bildungsstörung

Ursache (HbA: $\alpha_2\beta_2$, HbA2: $\alpha_2\delta_2$, HbF: $\alpha_2\gamma_2$)

- α -Thalassämie: -Zerstörung von 1-4 α -Globin-Genen

-Bildung von HbH (β_4), HbBarts (γ_4)

-Keine Kompensation

- β -Thalassämie: -Verminderte Produktion der β -Globinketten

-Kompensatorisch werden HbF und HbA2 gebildet



Abb.: Bürstenschädel

Klinik:

Abhängig von Ausprägung

Diagnostik:

-Hb-Elektrophorese

-Molekularbiologische Untersuchungen

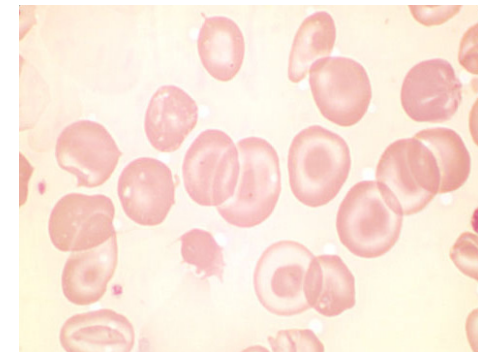


Abb.: Targetzellen

Renale Anämie

Erythropoetin-Mangel

Ursache:

Niereninsuffizienz

EPO-Mangel führt zu verminderter Stimulation der Erythropoese und einer gesteigerten Apoptose

Klinik:

- Café-au-lait-Kolorit der Haut (Urämie)
- Allgemeine Anämiesymptome
- Klinik der chronischen Niereninsuffizienz

Diagnostik:

- Diagnostik der chronischen Niereninsuffizienz**
- Erythropoetin**



Abb.: Rekombinantes Erythropoetin

Ursachen einer Anämie

Prinzip	Ätiologie	Anämieform
1. Bildungsstörung	<ul style="list-style-type: none"> a. Stammzelle b. DNA-Synthese c. Hb-Synthese d. EPO-Mangel e. Sekundär 	Aplastische A., Sideroblastische A., MDS VitB12-Mangel, Folsäure-Mangel Eisenmangelanämie, Thalassämie Renale Anämie ACD, endokrine Erkrankungen, Leukämien
2. Abbau	<ul style="list-style-type: none"> a. Erythrozytäre Defekte b. Extraerythrozytäre Defekte 	<i>Korpuskuläre hämolytische Anämie:</i> -Membrandefekt -Enzymdefekte -Hämoglobindefekte <i>Extrakorpuskuläre hämolytische Anämie:</i> -Antikörper-bedingt -Mechanisch -Infektionskrankheiten (z.B. Malaria)
3. Verlust	Blutung	Blutungsanämie
4. Verteilung	„Pooling“ Verdünnung	Hyperspleniesyndrom Schwangerschaftshydrämie

Sphärozytose (Kugelzellanämie)

Angeborener Membrandefekt

Prävalenz: 1 : 5000

Ursache:

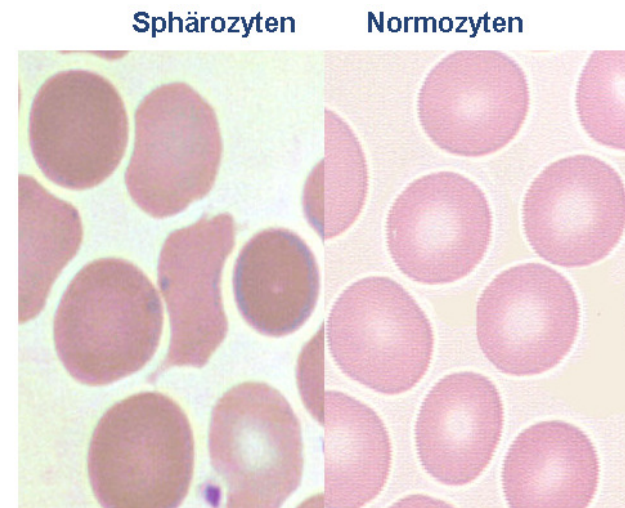
- Ankyrin-, Spektrin-, Protein 4.2-, Anionenaustauscher 1-Defekt
- Störung der Ionenpermeabilität, Wassereinstrom, Phagozytose i.d.Milz

Klinik:

- Anämie und/oder Ikterus (im Kindesalter)
- Eventuell hämolytische Krisen (Fieber)
- Splénomegalie

Diagnostik:

- Familienanamnese (95%)
- Osmotischer Resistenztest**



Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel

Angeborener Enzymdefekt

Prävalenz: 200 Mio weltweit

Ursache:

Glu-6-PD-Mangel, verminderte Bildung von Glutathion,
Oxidationsschäden

Klinik:

Hämolytische Krisen durch oxidativen Stress (Infektionen, Favabohnen,
Arzneimittel)

Diagnostik:

-Glu-6-PD-Aktivitätstest

Thalassämie

Hämoglobin-Bildungsstörung

Ursache (HbA: $\alpha_2\beta_2$, HbA2: $\alpha_2\delta_2$, HbF: $\alpha_2\gamma_2$)

- α -Thalassämie: -Zerstörung von 1-4 α -Globin-Genen

-Bildung von HbH (β_4), HbBarts (γ_4)

-Keine Kompensation

- β -Thalassämie: -Verminderte Produktion der β -Globinketten

-Kompensatorisch werden HbF und HbA2 gebildet



Abb.: Bürstenschädel

Klinik:

Abhängig von Ausprägung

Diagnostik:

-**Hb-Elektrophorese**

-Molekularbiologische Untersuchungen

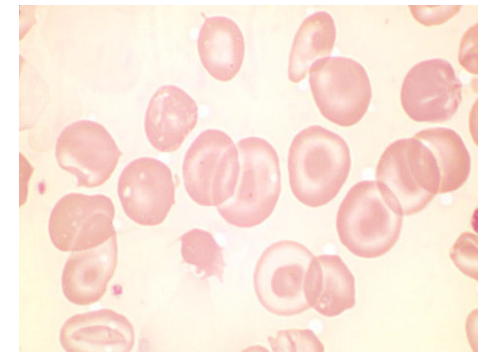


Abb.: Targetzellen

Hämoglobinopathie: Sichelzellen

Ursache (HbS):

Qualitative Hämoglobinveränderung durch Punktmutation (HbS)

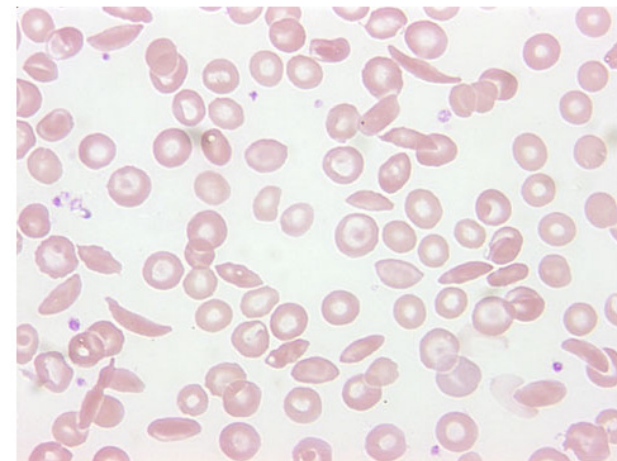
Klinik:

- Heterozygot: meist asymptomatisch
- Homozygot: -Hämolytische Anämie
 - Organinfarkte
 - Hepatosplenomegalie

Diagnostik:

-Hb-Elektrophorese

Sichelzellen



Ursachen einer Anämie

Prinzip	Ätiologie	Anämieform
1. Bildungsstörung	<ul style="list-style-type: none"> a. Stammzelle b. DNA-Synthese c. Hb-Synthese d. EPO-Mangel e. Sekundär 	Aplastische A., Sideroblastische A., MDS VitB12-Mangel, Folsäure-Mangel Eisenmangelanämie, Thalassämie Renale Anämie ACD, endokrine Erkrankungen, Leukämien
2. Abbau	<ul style="list-style-type: none"> a. Erythrozytäre Defekte b. Extraerythrozytäre Defekte 	<i>Korpuskuläre hämolytische Anämie:</i> -Membrandefekt -Enzymdefekte -Hämoglobindefekte <i>Extrakorpuskuläre hämolytische Anämie:</i> -Antikörper-bedingt -Mechanisch -Infektionskrankheiten (z.B. Malaria)
3. Verlust	Blutung	Blutungsanämie
4. Verteilung	„Pooling“ Verdünnung	Hyperspleniesyndrom Schwangerschaftshydrämie

Antikörper-bedingte hämolytische Anämien

Ursache:

- Hämolytische Transfusionsreaktion durch Fehltransfusion
- Morbus Haemolyticus Neonatorum (Morbus haemolyticus fetalis)
 - 1) Rh-negative Frau, Rh-postiver Fetus
 - 2) Mutter mit Blutgruppe O, Fetus mit Blutgruppe A oder B
- Autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) durch:
 1. Wärmeautoantikörper (IgG) (idopathisch, NHL, SLE)
 2. Kälteagglutinine (IgM) (idiopathisch, B-Zell-Lymphom)
 3. Bithermische Hämolysine (meist nach Infekt)
- Medikamenten-induzierte Antikörper

Diagnostik:

- Coombs-Test**
- Blutgruppenbestimmung
- Antikörpersuchtests

Themen

1. Erythropoese und Eisenstoffwechsel
2. Ursachen der Anämien
- 3. Diagnostik der Anämien**

Diagnostisches Vorgehen

Kleines Blutbild

Erythrozyten:	4,5 - 5,9 x 10 ¹² /l (Männer) 4,0 - 5,2 x 10 ¹² /l (Frauen)
Leukozyten:	4,4 - 11,3 x 10 ⁹ /l
Thrombozyten:	150 - 400 x 10 ⁹ /l
Hämoglobin:	13,5 - 18,0 g/dl (Männer) 12,0 - 16,0 g/dl (Frauen)
Hämatokrit:	42 - 50 % 36 - 45 %
MCV:	28 – 34 pg
MCH:	80 – 96 fl
MCHC (Hb/Hkt):	31 - 37 g/dl

Erythrozytenindizes

$$\text{MCH} = \frac{\text{Hämoglobin-Konzentration}}{\text{Erythrozytenzahl}} \text{ pg}$$

(Mittleres
korpuskuläres
Hämoglobin)

Erniedrigung: Hypochromie
Erhöhung: Hyperchromie

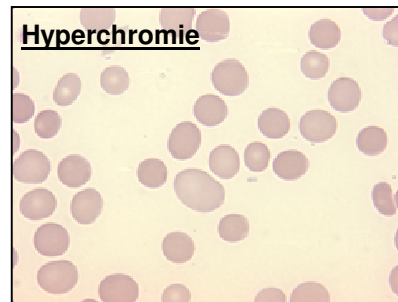
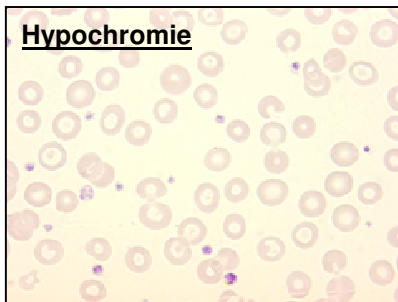
$$\text{MCV} = \frac{\text{Hämatokrit}}{\text{Erythrozytenzahl}} \text{ fl}$$

(Mittleres
korpuskuläres
Volumen)

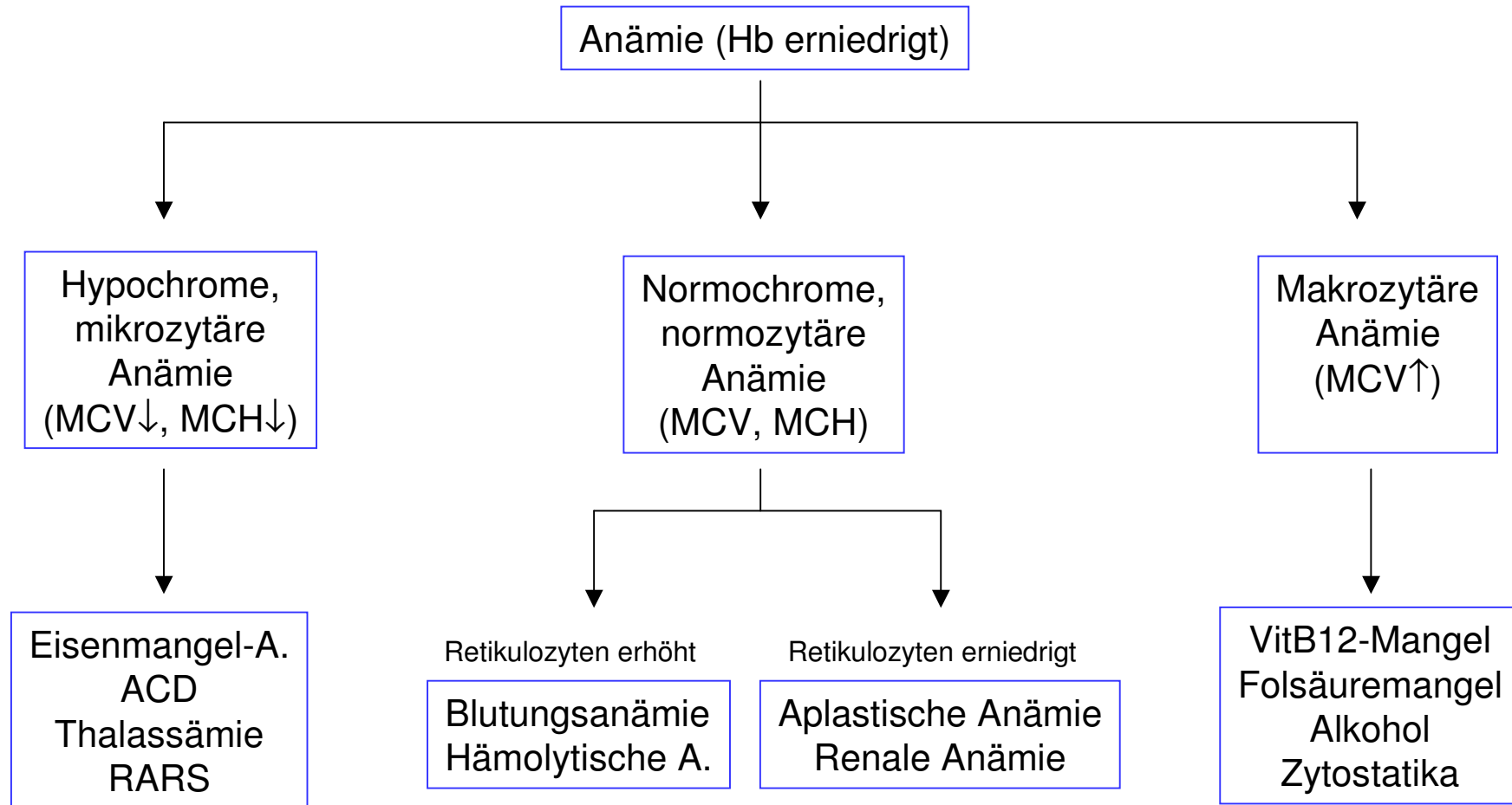
Erniedrigung: Mikrozytose
Erhöhung: Makrozytose

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Hämoglobin-Konzentration}}{\text{Hämatokrit}} \text{ g/dl}$$

$$\frac{(\text{MCH})}{(\text{MCV})}$$



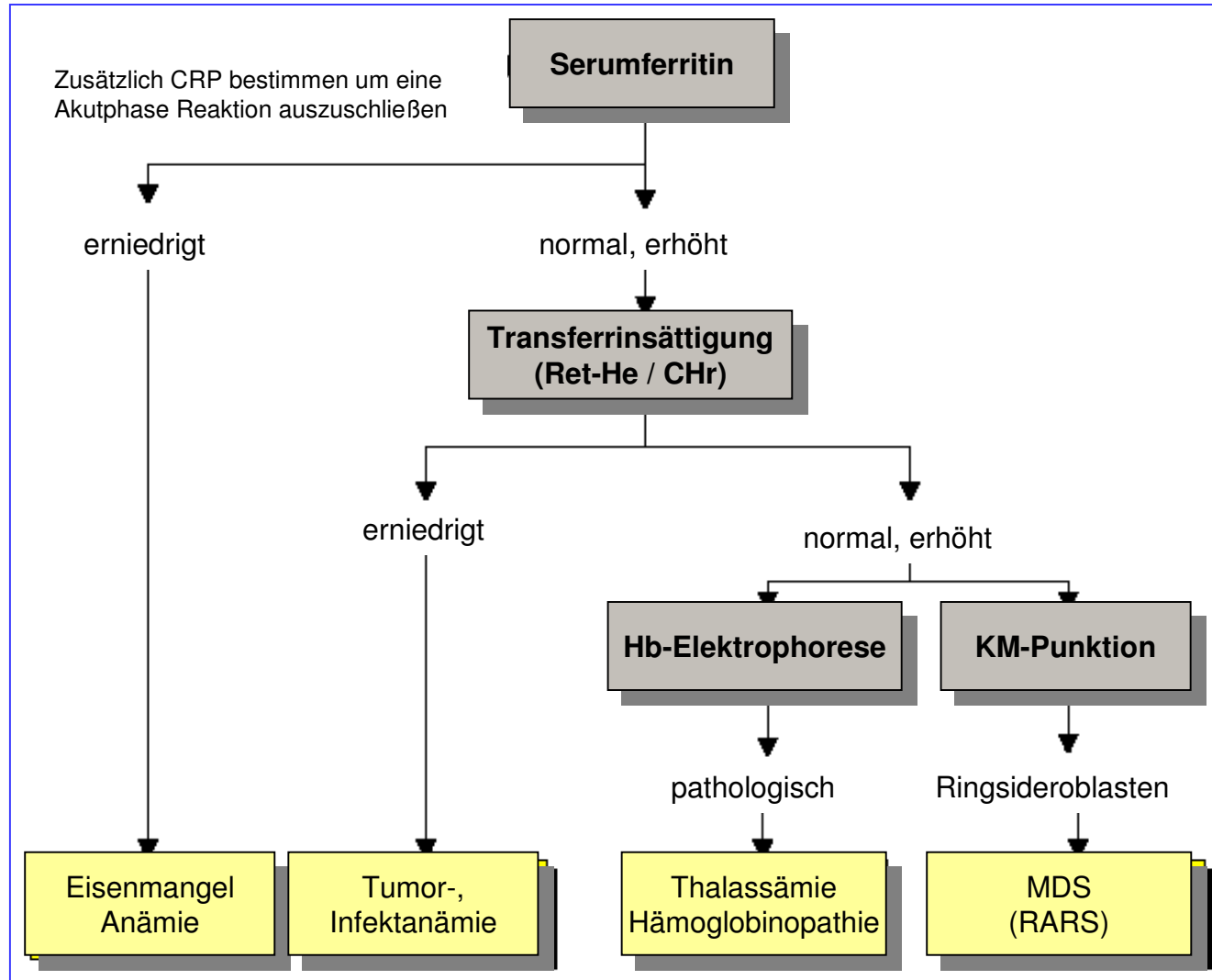
Einteilung nach Größe (MCV) und Hämoglobingehalt (MCH)



Eisenmangel
ACD
Thalassämie

Alkohol

Differentialdiagnose hypochrome, mikrozytäre Anämie



Differentialdiagnose normochrome, normozytäre Anämie

Retikulozyten erhöht

Blutungsanämie
Hämolytische A.

Retikulozyten erniedrigt

Aplastische Anämie
Renale Anämie

Hämolyseparameter: Haptoglobin, indirektes Bilirubin, LDH

Korpuskuläre hämolytische A.:

-Membrandefekt (Sphärozytose):

Osmotischer Resistenztest

-Enzymdefekte:

Enzymaktivitätsbestimmung

-Hämoglobindefekte:

Hb-Elektrophorese

Extrakorpuskuläre hämolytische A.:

-Antikörper-bedingt:

Coombstest

-Infektionskrankheiten (z.B. Malaria):

Blutausstrich, Schnelltest

-Mechanisch:

Abhängig von Ursache, Fragmentozyten

Differentialdiagnose makrozytäre Anämie

Vitamin B12-Mangel:

- Vitamin B12-Bestimmung
- Antikörper gegen intrinsic factor (perniziöse A.)
- Anbehandlung mit VitB12
- Schillingtest

Folsäuremangel:

Folsäuremessung

Alkohol:

- MCV
- gammaGT
- CDT (carbohydrate-deficient transferrin)