

## **Altersspezifische Normwerte und Definition der Anämie**

Die Erythropoese im ersten Lebenshalbjahr ist geprägt durch den Ersatz des fetalen durch adultes Hämoglobin. Diese Umstellung drückt sich in einer Änderung der Normwerte des roten Blutbildes aus: Neugeborene weisen in Relation zum älteren Kind eine scheinbare Polyglobulie und Makrozytose auf. In den ersten Lebensmonaten wird die „**Trimenonreduktion**“ durchschritten, während derer im Alter von acht Wochen der untere Normbereich für das Hb unter 10 g/dl liegt. Ab der Pubertät liegen, bedingt durch den Einfluss der androgenen Steroide, die Normwerte für das Hb bei männlichen Jugendlichen deutlich über denen bei weiblichen Jugendlichen.

Die Anämie wird über eine Erniedrigung des Hämoglobinwertes definiert, die den altersentsprechenden Mittelwert um mehr als zwei Standardabweichungen unterschreitet. Gemäß dieser Definition wären 2,5% der Bevölkerung anämisch. In Tab. 1 sind aus verschiedenen Quellen **altersentsprechende Normwerte** für Hämoglobin (Hb), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) und Retikulozytenzahlen zusammengestellt.

**Tab. 1 Hämatologische Normwerte**, zusammengestellt aus [15] (1. Lebenswoche, Retikulozyten im ersten Lebensjahr), [16] (Retikulozyten für Alter > 3 Jahre), [13] (Hb und MCV im Säuglingsalter), [8] (Hb und MCV für Alter >12 Monate).

Alter	Hämoglobin (g/dl)		MCV (fl)		Retikulozyten (10 <sup>9</sup> /l) Mittelwert/ 95% RI
	Mittelwert/ Perzentile 2,5		Mittelwert/ 95% RI		
1. Lebenswoche	19,3 / 15,4		109,6 / 101-119		212 / 97-316
14 Tage	16,6 / 13,4		105,3 / 88-122		
1 Monat	13,9 / 10,7		101,3 / 91-111		
2 Monate	11,2 / 9,4		94,8 / 84-105		
4 Monate	12,2 / 10,3		86,7 / 76-97		46 / 25-82
6 Monate	12,6 / 11,1		76,3 / 68-84		45 / 25-82
9 Monate	12,7 / 11,4		77,7 / 70-86		47 / 29-77
12 Monate	12,7 / 11,3		77,7 / 71-85		51 / 27-96
1-2 Jahre	12,0 / 10,5		79,5 / 69-87		
3-5 Jahre	12,4 / 10,9		82,0 / 72-89		49 / 26-89
6-8 Jahre	12,9 / 11,3		83,3 / 75-90		49 / 26-89
9-11 Jahre	13,2 / 11,7		84,0 / 75-91		49 / 26-89
	♀	♂	♀	♂	
12-14 Jahre	13,3 / 11,3	14,1 / 12,0	86,2 / 76-93	85,3 / 77- 92	49 / 26-89
15-19 Jahre	13,2 / 11,2	15,1 / 13,1	87,8 / 78-97	88,3 / 81- 96	49 / 26-89

## **Epidemiologie**

Die Häufigkeit verschiedener Anämieformen variiert stark (Tab. 2). Allein die beiden in Europa häufigsten Anämieformen, die **Eisenmangelanämie** und die **Thalassämia minor**, stellen den überwiegenden Anteil aller Anämien im Kindes- und Jugendalter. Alle weiteren Differentialdiagnosen der Anämie treten um mindestens eine Zehnerpotenz seltener auf. In Tab. 2 sind für ausgewählte Anämieformen epidemiologische Kenngrößen zusammengestellt.

Das gehäufte Auftreten der verschiedenen Anämieformen in bestimmten Ethnien und Altersgruppen erlaubt es, die Differentialdiagnosen nach Wahrscheinlichkeiten zu gruppieren: So treten **Hämoglobinopathien und der Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel fast ausschließlich bei Immigranten** aus Populationen auf, die aktuell oder in der jüngeren Geschichte mit Malaria konfrontiert wurden. Der Eisenmangel ist zwar in allen Bevölkerungsgruppen vertreten, häuft sich jedoch bei Altersgruppen, die einen erhöhten Eisenbedarf oder Eisenverluste haben (Säuglingen ab etwa der Verdoppelung des Geburtsgewichtes, weibliche Jugendliche).

Das **Kleinkindesalter prädisponiert für mehrere erworbene Anämien**: Hierunter zählen die transiente Erythroblastopenie, die akute lymphoblastische Leukämie, die aplastische Krise als Erstmanifestation einer chronischen hämolytischen Anämie und das hämolytisch-urämische Syndrom.

**Tab. 2 Ausgewählte epidemiologische Daten häufiger und seltener Anämieformen.** Obwohl die genannten Daten mit unterschiedlichen Methoden in unterschiedlichen Populationen erhoben wurden und teilweise verschiedene Kennzahlen angeben, verdeutlichen sie exemplarisch die Bandbreite der Häufigkeit des Auftretens wichtiger Anämieformen. Für zahlreiche der seltenen Anämien gibt es keine verlässliche Schätzung der Häufigkeit.

Eisenmangelanämie [4]

- Prävalenz in den USA bei 1-2-jährigen um 30.000/1.000.000

Hämoglobinopathien [11]

- Geschätzte Prävalenz der heterozygoten Merkmalsträger unter Immigranten in Deutschland 50.000/1.000.000
- Geschätzte Prävalenz Erkrankter unter Immigranten in Deutschland 600/1.000.000

Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel [3]

- Prävalenz im tropischen Westafrika bis zu 250.000/1.000.000

Sphärozytose [7]

- Prävalenz 200/1.000.000 in Nordeuropa

Leukämien [9]

- Inzidenz 55/1.000.000 bei Kindern und Jugendlichen

Transiente Erythroblastopenie [14]

- Inzidenz 43/1.000.000 bei Kindern <3 Jahre

Anämie bei hamolytisch-urämischem Syndrom [12]

- Inzidenz 30/1.000.000 bei Kleinkindern

Diamond-Blackfan-Anämie [2]

- Inzidenz 5/1.000.000 Säuglinge

Schwere Aplastische Anämie [9]

- Inzidenz 2,4/1.000.000 bei Kindern und Jugendlichen

Autoimmunhämolytische Anämie [1]

- Inzidenz 2/1.000.000 bei Kindern und Jugendlichen

## **Anamnese und körperliche Untersuchung**

Die Anamnese und die körperliche Untersuchung bei einem Patienten mit Anämie zielen zunächst darauf ab, den Schweregrad der Anämie zu definieren. Hierzu geeignet sind Angaben zur körperlichen Belastbarkeit und dem zeitlichen Auftreten von Beschwerden. Während akute Anämien meist mit einer schwersten Einschränkung der Leistungsfähigkeit einhergehen, sind Patienten mit chronischer Anämie oft erstaunlich gut an „ihren“ Hb-Wert angepasst. Auf der anderen Seite können beispielsweise Patienten mit zyanotischem Vitium schon bei einem geringgradig erniedrigten Hämoglobinwert kardial dekomensieren. **Ein gut objektivierbarer klinischer Parameter für die funktionelle Bedeutsamkeit einer Anämie, und damit zur Indikation einer Erythrozytentransfusion, ist das Ausmaß der durch sie induzierten Tachykardie.**

Neben den oben genannten epidemiologischen Kriterien Alter und ethnische Zugehörigkeit kann die Anamnese weitere Hinweise auf die Differentialdiagnosen liefern (Tab. 3). Hierzu zählen Komorbiditäten beispielsweise bei der Anämie chronischer Erkrankungen, bei Malabsorptionssyndromen oder medikamentös induzierten Anämien. Auch Ernährungsgewohnheiten und Familienanamnese können unverzichtbare Hinweise beispielsweise auf die Eisenmangelanämie, Vitaminmangelzustände oder hereditäre Anämien wie die Sphärozytose geben. Ein Sonderfall liegt bei Neugeborenen vor, bei denen die Schwangerschafts- und Geburtsanamnese sowie die Blutgruppenkonstellation Mutter/Kind die häufigsten Anämieursachen aufdecken können.

Die Anamnese muss durch eine sorgfältige körperliche Untersuchung ergänzt werden. Sie liefert, über die Einschätzung des Schweregrads der Anämie hinaus, Hinweise auf hämolytische Anämien (Ikterus, Splenomegalie), Mangelzustände (Mundwinkelrhagaden, trockene Haut, Neuropathien) und zugrunde liegende Systemerkrankungen (Lymphknotenschwellung, Blutungszeichen, Gedeihstörung u.a.).

**Tab. 3 Anamnestische Hinweise zur Anämiediagnostik**

Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Der Ikterus prolongatus beim Neugeborenen kann hinweisen auf angeborene hämolytische Anämien (u.a. Sphärozytose und Enzymopathien) oder auf eine antikörpervermittelte Hämolyse bei Blutgruppeninkompatibilität. Weitere häufige Ursachen der Anämien beim Neugeborenen sind Blutverluste und Infektionen.</li> <li>- Hämoglobinopathien mit Veränderungen des <math>\beta</math>-Globins (u.a. <math>\beta</math>-Thalassämien, Sichelzellerkrankung) manifestieren sich typischerweise ab dem Alter von 6 Monaten.</li> <li>- Eisenmangel am häufigsten bei älteren Säuglingen und Kleinkindern, bei Frühgeborenen meist ab der Verdopplung des Geburtsgewichts; zweiter Häufigkeitsgipfel bei Mädchen nach der Menarche.</li> <li>- Leukämien und die transiente Erythroblastopenie treten gehäuft im Kleinkindesalter auf.</li> </ul>
Ethnische Zugehörigkeit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- assoziiert mit dem Auftreten der Malaria sind der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel, die Thalassämien und die Sichelzellerkrankung</li> <li>- Die Sphärozytose tritt gehäuft in der mittel- und nordeuropäischen Bevölkerung auf.</li> </ul>
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eisenmangel bei fleischarmer Ernährung</li> <li>- Selten Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> bei veganer Ernährung.</li> <li>- Hämolytische Krisen nach dem Genuss von Favabohnen beim Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Favismus).</li> </ul>
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamenteninduzierte hämolytische Krisen beim Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenasemangel (Favismus).</li> <li>- Spezifische Nebenwirkungen von u.a. Cytostatika und Virostatika</li> </ul>

## **Bedeutung der Parameter des Blutbilds**

Erster Schritt und unabdingbar notwendig für die Anämiediagnostik ist das Blutbild (Tab. 4). Die automatisierte Messung des Blutbildes liefert neben der Erythrozytenzahl, der Thrombozytenzahl und der Leukozytenzahl auch die Erythrozytenindices MCV, MCH und MCHC, abgeleitet daraus Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration. Da letztere am besten die Sauerstofftransportkapazität des Blutes wiedergibt, wird sie für die Definition der Anämie herangezogen.

Anhand der Erythrozytenindices MCV (mittleres korpuskuläres Volumen) und MCH (mittleres korpuskuläres Hämoglobin) wird eine Anämie klassifiziert als mikrozytär, normozytär oder makrozytär bzw. als hypochrom oder normochrom. Diese Einteilung ist Grundlage der morphologischen Klassifizierung von Anämien, die zahlreichen Algorithmen zur Anämiediagnostik zugrunde liegt (Abb. 1). Das MCH ist bei der Mehrzahl der Anämien mit dem MCV korreliert, d.h. eine mikrozytäre Anämie entspricht einer hypochromen Anämie. Dementsprechend bleibt das MCHC als Quotient aus MCH und MCV bei vielen Veränderungen des roten Blutbildes konstant. Ausnahmen sind ein erhöhtes MCHC beim Vorliegen von Sphärozyten und ein erniedrigtes MCHC bei (beginnenden) hypochromen Mangelanämien, bei denen sich das MCH früher und stärker als das MCV vermindert.

Die Erythrozytenverteilungsbreite („red cell distribution width“, RDW) wird von automatisierten Blutbildanalyzern als Maß der Erythrozytenanisozytose angegeben. Sie ist erhöht bei Anämien mit Anisozytose, typischerweise der Eisenmangelanämie, aber auch beim Vorliegen einer Retikulozytose, beispielsweise bei hämolytischen Anämien.

Die Retikulozytenzahl ergänzt die Klassifikation von Anämien, indem sie ein direktes Maß für die Leistung der Erythropoese angibt und so eine Bildungsstörung (hyporegeneratorische Anämie) von einem erhöhten Erythrozytenverbrauch (hyperregeneratorische Anämie) unterscheiden kann. Im Gegensatz zur Angabe der Retikulozyten als prozentualen Anteil der Erythrozytenzahl gibt die Angabe der Retikulozyten in absoluten Zahlen pro Mikroliter ein direkteres Maß der Knochenmarksleistung an. Auch sie muss in Beziehung zum Grad einer Anämie gesetzt werden, um eine inadäquate Erythrozytenproduktion zu erkennen.

Neben der Beurteilung der Erythropoese über die Messung der Retikulozytenzahl gibt die Leukozyten-, Granulozyten- und Thrombozytenzahl ein Maß für die Knochenmarksleistung insgesamt. Das Vorliegen einer Di- oder gar Panzytopenie ist stets suspekt für ein Knochenmarksversagen und indiziert in der Regel die Beurteilung der Knochenmarkszytologie.

**Tab. 4 Basisdiagnostik: Blutbild**

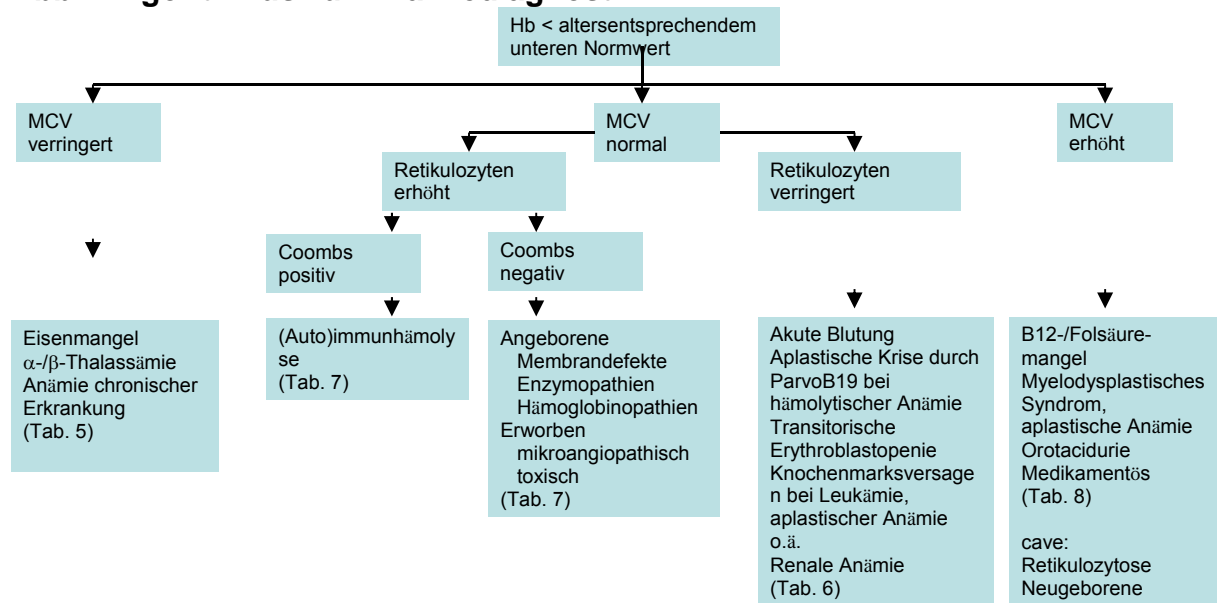
Parameter des Blutbilds	Bedeutung
Hb, Hkt, Erythrozytenzahl	Diagnose Anämie
MCV, MCH	Unterscheidung mikro-, normo- und makrozytär
RDW	Quantifizierung einer Anisozytose, Unterscheidung Eisenmangel/Thalassämia minor
Erythrozytenmorphologie	Spezifisches Erscheinungsbild bei u.a. Hämoglobinopathien und Membranopathien
Retikulozyten	Unterscheidung hypo- von hyperregeneratorischer Anämie
Leukozyten, Differentialblutbild	Hinweise auf Infektion, leukämische Infiltration und Knochenmarksversagen
Thrombozyten	Hinweis auf Knochenmarksversagen und auf mikroangiopathische Anämien



## Algorithmus zur Basisdiagnostik bei Anämie

Basierend auf den oben genannten Informationen aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Blutbild kann beurteilt werden, ob eine Anämie vorliegt und wie bedrohlich diese ist. Erster Schritt zur Diagnosestellung ist die Entscheidung, ob eine mikro-, normo- oder makrozytäre Anämie vorliegt.

**Abb.1 Algorithmus zur Anämiediagnostik**



## **Mikrozytäre Anämien**

Die mikrozytären Anämien sind stets auch hypochrom und zeichnen sich dadurch aus, dass die Erythrozyten nicht ausreichend mit Hämoglobin gefüllt werden und zu klein bleiben. Ursachen der **unzureichenden Hämoglobinsynthese** in Erythrozyten können Störungen des Eiseneinbaus (Eisenmangel, Anämie chronischer Erkrankung, sideroblastische Anämie), der Globinsynthese (Hämoglobinopathien) oder der Hämsynthese (Bleivergiftung) sein.

Die in Mitteleuropa häufigste Diagnose aus dieser Gruppe ist die alimentäre Eisenmangelanämie, die meist aus der Kombination aus erhöhtem Bedarf und unzureichender Eisenzufuhr über die Nahrung resultiert. Bei der klassischen Anamnese genügt das Blutbild mit mikrozytärer, anisozytärer und hyporegeneratorischer Anämie, um eine Substitution mit Eisen per os zu beginnen. Die Diagnose findet ihre Bestätigung in einer kurzfristigen Folgeuntersuchung, die einen adäquaten Anstieg der Retikulozytenzahl und konsekutiv auch des Hb-Wertes zeigt. **Allerdings muss trotz der Häufigkeit und scheinbaren Banalität des Eisenmangels stets nach der Ursache des Eisenmangels (chronische Blutung, Malabsorption) gesucht werden.** Bei manifestem Eisenmangel sollte die Eisensubstitution bis zur Normalisierung des Hb, des MCV und des Ferritins, mindestens aber für drei Monate fortgeführt werden. Dadurch soll eine ausreichende Füllung der Eisenspeicher erreicht werden.

Eine erst in den letzten Jahren molekular definierte Gruppe von hereditären Eisenmangelanämien ist die „iron refractory iron deficiency anemia“, IRIDA. Hier wird durch eine genetisch bedingte supraphysiologische Wirkung des die Eisenhomöostase regulierenden Peptids Hepcidin die enterale Eisenaufnahme verhindert. Betroffene Patienten präsentieren sich mit dem Bild einer schweren Eisenmangelanämie, die auf enterale (und auch parenterale) Eisengaben nicht anspricht. Mutationen im TMPRSS6-Gen sind eine mittlerweile gut definierte Ursache für die IRIDA [6].

Liegt aufgrund der Herkunft des Patienten mit mikrozytärer Anämie der Verdacht auf eine Thalassämia minor nahe, kann die Abgrenzung zum Eisenmangel über die **RDW** gelingen: **Diese ist beim Eisenmangel erhöht, bei der Thalassämia minor normal.** Wie bei allen vermuteten hereditären Anämien sollte mittels eines Blutbildes beider Eltern deren Überträgerstatus geklärt werden. Dies ist nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für eine humangenetische Beratung von Relevanz.

Auch die **Thalassämia intermedia/major** ist mikrozytär, aufgrund des charakteristischen klinischen Bildes mit Gedeihstörung, Hepatosplenomegalie und Hämolyse sowie letztlich durch die Hb-Elektrophorese und Molekulargenetik aber ohne Schwierigkeiten abzugrenzen.

Die übrigen mikrozytären Anämien werden entweder über den klinischen Kontext (Anämie chronischer Erkrankung) diagnostiziert oder sind so selten, dass sie bei den differentialdiagnostischen Erwägungen erst in zweiter Linie in Betracht gezogen werden (sideroblastische Anämie, Bleivergiftung).

**Tab. 5 Mikrozytäre Anämien**

Differentialdiagnose	Bestätigung der Diagnose
Eisenmangelanämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Blutverlusten oder verminderter Eisenaufnahme</li> <li>- Retikulozyten- und Hb-Anstieg 3-7 Tage nach Beginn der Eisensubstitution</li> <li>- Ferritin, Transferrinsättigung, Zink-Protoporphyrin</li> </ul>
Thalassämien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Familienanamnese, Blutbild der Eltern</li> <li>- Hb-Elektrophorese, HPLC</li> <li>- Molekulargenetik (v.a. bei <math>\alpha</math>-Thalassämie)</li> <li>- bei Transfusionsbedürftigkeit (Hb&lt;9 g/dl) und typischen klinischen Zeichen: Thalassämia intermedia/major, sonst Thalassämia minor</li> </ul>
Hämoglobinopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythrozytenmorphologie</li> <li>- Hämolysezeichen</li> <li>- Hb-Elektrophorese, HPLC</li> <li>- Molekulargenetik</li> </ul>
Chronische Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ferritin nicht erniedrigt</li> <li>- Identifizierung der zugrunde liegenden Erkrankung</li> </ul>
Selten	
Mangelernährung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anthropometrie</li> </ul>
Bleivergiftung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blei im Vollblut</li> <li>- Erythrozyten- Protoporphyrin</li> <li>- <math>\delta</math>-Aminolävulinat und Koproporphyrin III im Urin</li> </ul>
Sideroblastische Anämien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis von Ringsideroblasten im Knochenmark (Eisensfärbung)</li> <li>- Medikamentenanamnese (Isoniazid, Chloramphenicol...)</li> <li>- Genetik (eALAS, Ferrochelatase u.a.)</li> </ul>
IRIDA [6]	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Refraktärität gegen orale Eisensubstitution bei guter Compliance</li> <li>- Eisenresorptionstest, parenterale Eisensubstitution (nur teilweiser Erfolg)</li> <li>- Molekulargenetik: TMPRSS6</li> </ul>

## **Normozytäre hyporegeneratorische Anämien**

Die normozytären Anämien umfassen zahlreiche Diagnosen unterschiedlicher Ätiologie, die sich über die Retikulozytenzahl in hypo- und hyperregeneratorische Anämien einteilen lassen (Tab. 6, Tab. 7). Mehrere der Diagnosen (akute Blutung, Schwangerschaftsanämie, Mangelernährung, chronische Erkrankung, renale Anämie) sind oft schon aus der Anamnese unschwer zu diagnostizieren. Eine relativ häufige Differentialdiagnose bei hyporegeneratorischen Anämien ist das Knochenmarksversagen durch eine Leukämie. Aus diesem Grund muss bei einer hyporegeneratorischen Anämie stets das Differentialblutbild auf das Vorhandensein leukämischer Blasten und auf weitere Anzeichen einer Knochenmarkinsuffizienz überprüft werden und gegebenenfalls eine Knochenmarkscytologie gewonnen werden.

Eine der häufigsten Ursachen einer Anämie im Kindesalter sind virale und seltener bakterielle **Infektionen**. Schätzungen zufolge fällt der Hb-Wert während einer aktiven Entzündung um etwa 13% pro Woche. Bei einer leichtgradigen Anämie (Hb>9 g/dl) mit klinischem Nachweis einer Infektion bei gutem Allgemeinzustand kann es genügen, das Blutbild im Abstand von 2-4 Wochen zu kontrollieren.

Die **aplastische Krise durch Parvovirus B19 bei chronisch hämolytischen Anämien** kann Erstmanifestation einer solchen sein und zu einem potentiell lebensbedrohlich schnellen Hb-Abfall führen. Patienten mit bekannter hämolytischer Anämie (Sphärozytose, Sichelzellerkrankung u.a.) sollten auf diese Gefahr hingewiesen werden. Durch engmaschige Blutbildkontrollen und gegebenenfalls eine rechtzeitige Transfusion kann die Dauer bis zur Erholung der Erythropoese nach 1 bis 2 Wochen überbrückt werden. Da die aplastische Krise in der überwiegenden Mehrheit der Fälle durch Parvovirus B19 verursacht wird und die Infektion eine Immunität hinterlässt, besteht nur eine sehr geringe Rezidivgefahr. Zu beachten ist das Risiko eines Hydrops fetalis bei Feten exponierter Schwangeren.

Eine ausschließlich im Kleinkindesalter auftretende hyporegeneratorische Anämie ist die **transiente Erythroblastopenie** des Kindesalters, die gelegentlich nur retrospektiv von der kongenitalen **Diamond-Blackfan-Anämie** abgegrenzt werden kann.

**Tab. 6 Hyporegeneratorische normozytäre Anämien**

Differentialdiagnose	Bestätigung der Diagnose
Akute Blutung	- Nachweis der Blutungsquelle
(Beginnende) Eisenmangelanämie	- Erhöhte RDW, niedriges Ferritin - Ansprechen auf Fe-Substitution bei alimentärer Ursache
Infektbedingte Anämie	- Klinische und laborchemische Zeichen einer akuten viralen oder bakteriellen Infektion - Kontrollblutbild ohne weiteren Anlass nach 3 Wochen
Parvovirus B19-Infektion bei hämolytischer Anämie	- Nachweis der zugrunde liegenden chronischen hämolytischen Anämie - Parvo B19 Direktnachweis/ Serologie - Riesenproerythroblasten im Knochenmark - Retikulozytose nach 7-14 Tagen
Transiente Erythroblastopenie des Kindesalters	- Auftreten im Kleinkindesalter - Ausschluss anderer Anämieursachen - Ausschluss assoziierter Fehlbildungen - Knochenmarkszytologie (erst bei ausbleibender Remission indiziert): isoliertes Fehlen der roten Reihe - Spontane Remission mit Retikulozytose innerhalb meist < 8 Wochen
Diamond-Blackfan-Anämie	- Auftreten im Säuglingsalter - Ausschluss anderer Anämieursachen - Ggf. assoziierte Symptome: Facies, Kleinwuchs u.a. - Ggf. erhöhtes HbF, Makrozytose - Knochenmarkszytologie: isoliertes Fehlen der roten Reihe - Anhaltende Transfusionsbedürftigkeit
Knochenmarksversagen bei Leukämie, aplastischer Anämie u.a.	- meist Panzytopenie und oft im Blutausstrich nachweisbare leukämische Blasten - Knochenmarkszytologie
Chronische Erkrankung	- Ferritin nicht erniedrigt - Identifizierung der zugrunde liegenden Erkrankung
Renale Anämie	- erhöhte Retentionsparameter

## **Normozytäre hyperregeneratorische Anämien**

Abgesehen von der 3-7 Tage nach einer akuten Blutung einsetzenden Retikulozytose fallen in die Kategorie der normozytären hyperregeneratorischen Anämie die hämolytische Anämien. Sie werden laborchemisch charakterisiert durch die Erhöhung des **Serumbilirubins** und Verminderung des **Haptoglobins**, bei intravasaler Hämolyse mit erhöhter Laktatdehydrogenase und freiem Hämoglobin in Serum. Mit Hilfe des **Coombs-Test**, also des Nachweises von gegen Erythrozyten gerichteten Antikörpern, kann eine (Auto)immunhämolyse sensitiv gegen die häufigeren, nicht immunologischen Formen der Hämolyse abgegrenzt werden.

In Mittel- und Nordeuropa häufigste Form der Hämolyse ist die meist autosomal dominant, seltener rezessiv vererbte **Sphärozytose**. Sie kann sich, wie auch andere angeborene hämolytische Anämien, als prolongierter Neugeborenenikterus manifestieren oder auch während des späteren Lebens. Zugrunde liegen Mutationen in Genen, die für Bestandteile des erythrozytären Membranskeletts, wie Ankyrin oder Spektrin, kodieren. Die Abgrenzung gegenüber der Gruppe der „nicht sphärozytischen chronisch hämolytischen Anämien“ kann, wie auch die Differentialdiagnose innerhalb derselben (Stomatozytose, Elliptozytose, Pyropoikilozytose, Xerozytose, Enzymopathien u.a.), schwierig sein und die Methodik eines Speziallabors erfordern.

**Mikroangiopathisch bedingte hämolytische Anämien gehen oft mit einer Thrombozytopenie** und vor allem mit einer schweren Krankheit einher.

**Tab. 7 Hämolytische Anämien**

Differentialdiagnose	Bestätigung der Diagnose
Coombs negativ	
Membrandefekte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythrozytenmorphologie: u.a. Kugelzellen, Elliptozyten</li> <li>- Testung der osmotischen Resistenz</li> <li>- Verminderte Färbung mit Eosin-5-Maleimid [10]</li> </ul>
Hämoglobinopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythrozytenmorphologie: Sichelzellen, Targetzellen, Einschlusskörper</li> <li>- Hämolysezeichen</li> <li>- Hb-Elektrophorese, HPLC</li> <li>- Ggf. Molekulargenetik</li> </ul>
Enzymopathien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anamnese bzgl. Favismus</li> <li>- Glucose-6-Phosphat-Aktivität</li> <li>- „Panel“ weiterer erythrozytärer Enzyme (Pyruvatkinase u.a.)</li> </ul>
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FACS-Nachweis eines GPI-defizienten Zellklons</li> </ul>
Toxisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anamnestisch Insekten- oder Skorpionstiche, Spinnen- oder Schlangenbisse</li> </ul>
Mikroangiopathisch	<p>Meist mit Thrombozytopenie und Fragmentozyten vergesellschaftet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS): Diarrhoe, Nierenversagen, neurologische Symptome, typischerweise Nachweis des Shiga-Toxins</li> <li>- Thrombotisch thrombozytopenie Purpura (TTP): (Medikamenten)anamnese, Komorbiditäten, ADAMTS13-Aktivität</li> <li>- Kasabach-Merritt-Syndrom: Nachweis eines (großen) Hämangioms</li> </ul>
mechanisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>- nach Herzklappenersatz</li> </ul>
Coombs positiv	
Autoimmun	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachweis der Antikörperklasse und –spezifität</li> <li>- Assoziierte Symptome bei sekundärer autoimmunhämolytischer Anämie</li> </ul>
Immun	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blutgruppeninkompatibilität zwischen Neonat und Mutter</li> <li>- Nach Organ-/ Stammzelltransplantation als „passenger lymphocyte syndrome“</li> </ul>

## Makrozytäre Anämien

Die makrozytären Anämien sind im Kindesalter wesentlich seltener als die mikro- und normozytären. Häufig weist diese Form der Anämie auf eine profunde Störung der Gesamthämatopoese hin. Gemeinsame pathogenetische Grundlage der makrozytären, meist hyporegeneratorischen Anämien ist eine **Störung der Zellteilung**, im klassischen Fall durch Störung der DNA-Synthese und –Methylierung bei Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangel. Diese Störungen können durch Medikamente, insbesondere Zytostatika und Virostatika, nachgeahmt werden (Tab. 8). Insbesondere wenn im Blutbild weitere Zytopenien vorliegen, die auf eine aplastische Anämie oder ein myelodysplastisches Syndrom hinweisen können, ist eine Knochenmarksdiagnostik indiziert.

Die bei Erwachsenen in mittel- und nordeuropäischen Populationen häufige autoimmun vermittelte perniziöse Anämie mit Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel tritt bei Kindern und Jugendlichen nur ganz vereinzelt auf. Allerdings können gestillte Kinder von Müttern mit **Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel außer einer Anämie auch schwere, irreversible neurologische Schäden** erleiden. Diese Säuglinge fallen oft nicht über die Anämie auf, sondern über eine Gedeihstörung und verzögerte Entwicklung. Ältere Kinder leiden selten unter einem alimentär bedingten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel, häufiger sind Malabsorptionszustände im Rahmen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder nach Resektion des terminalen Ileums. Auch angeborene Defekte des Vitamin B<sub>12</sub>-Transportes und -Stoffwechsels wie das Imlerslund-Gräsbeck-Syndrom müssen bei nachgewiesenem B<sub>12</sub>-Mangel in Betracht gezogen werden.

Patienten mit **Trisomie 21** haben auch ohne Anämie ein höheres MCV als ihre Altersgenossen. Diese Makrozytose stellt an sich keinen Krankheitswert dar, kann aber einen Eisenmangel verschleiern [5].

**Tab. 8 Makrozytäre Anämien**

Differentialdiagnose	Bestätigung der Diagnose
Medikamentös-toxisch	- Medikamentenanamnese: u.a. Methotrexat, Hydroxyurea, Zidovudin, Azathioprin
Aplastische Anämie	- Knochenmarkscytologie und Stanzbiopsie
MDS	- Knochenmarkscytologie und Stanzbiopsie - Cytogenetik
Folsäure- und B <sub>12</sub> -Mangel	- Methylmalonsäure und Homocystein im Plasma erhöht - B12 im Serum, Folat in Erythrozyten erniedrigt
Hypothyreose	- Schilddrüsenhormone
Leberkrankheit	- Leberenzyme und Lebersyntheseparameter
Dyserythropoetische Anämien	- Knochenmarkscytologie
Down-Syndrom	- Klinische Stigmata
Orotacidurie	- Orotsäure im Urin



## **Fazit für die Praxis**

Die Anämie ist im Kindes- und Jugendalter die wahrscheinlich häufigste Veränderung des Blutbildes. Neben einer sorgfältigen Anamnese und körperlichen Untersuchung führt die Beurteilung des Blutbildes inklusive Erythrozytenindices und Retikulozyten anhand des dargestellten Algorithmus in der Mehrzahl der Fälle zur Diagnose oder kann die Differentialdiagnosen stark eingrenzen. Dann kann eine gezielt eingesetzte weiterführende Diagnostik Klärung erbringen.

## Literatur

1. Aladjidi N et al. for the Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE) (2011) New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*, 96 (5):655-663
2. Ball SE, McGuckin CP et al. (1996) Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20 year birth cohort. *Br J Haematol.* 94(4):645-53
3. Cappellini MD und Fiorelli G (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 371:64-74
4. Centers for Disease Control and Prevention (2002) Iron deficiency: United States, 1999-2000. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 51:897-899.
5. Dixon NE, Crissman BG et al. (2010) Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *J Pediatrics* 157(6):967-71
6. Finberg KE, Heeney MW et al. (2008) Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nat Genet* 40(5):569-71
7. Gallagher PG, Forget BG und Lux SE (1998) in: Nathan DG und Orkin SH (Hrsg) *Nathan and Oski's Hematology in Infancy and Childhood*, 5. Auflage, W.B. Saunders Company, Kapitel 16
8. Hollowell JG, Van Assendelft OW et al. (2005) Hematological and iron-related analytes—Reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. *National Center for Health Statistics. Vital Health Stat* 11(247)
9. Kinderkrebsregister, Jahresbericht <http://www.kinderkrebsregister.de>
10. King MJ, Behrens J et al. (2000) Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 111(3):924-33
11. Kohne E (2011) Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 108 (31-32):532-40
12. Proesmans W (2002) Hämolytisch-urämisches Syndrom. in: Schärer K und Mehls O (Hrsg) *Pädiatrische Nephrologie*, Springer, Kapitel 28
13. Saarinen UM und Siimes MA (1978) Developmental changes in red blood cell counts and indices of infants after exclusion of iron deficiency by laboratory criteria and continuous iron supplementation. *J Pediatr* 92(3):412-6
14. Skeppner G und Wranne L (1993) Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. *Acta Paediatr.* 82(6-7):574-8
15. Takala TI, Mäkelä E et al. (2010) Blood cell and iron status analytes of preterm and full-term infants from 20 weeks onwards during the first year of life. *Clin Chem Lab Med.* 48(9):1295-301
16. Tarallo P, Humbert J-C et al. (1994) Reticulocytes: Biological variations and reference limits. *Eur J Haematol* 53: 11-15