

## 4.2.1 Eisenmangelanämie

### Relevante Laborparameter bei Eisenmangelanämie

Um echten Eisenmangel rasch von Eisenverteilungsstörungen (sekundäre Anämie) zu unterscheiden, ist die Bestimmung von Eisen und Ferritin nötig; im Weiteren dann Transferrin- und TEBK-Bestimmung. Bei Einsendungen ist niedrigtourig abzentrifugiertes Serum vorzuziehen, da aus Vollblut beim Transport durch mechanische Erythrozytenzerstörung Eisen freigesetzt wird. ▶ Tab. 4.2 gibt die Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der Serumeisenwerte wieder.

Hinsichtlich der oben dargestellten Ursachen eines Eisenmangels bleibt zu betonen, dass akute Blutverluste bei parallelem Messen eine normochrome Anämie hervorrufen; nur chronische Blutungen bzw. Zustände nach stärkeren akuten Blutungen machen sich über einen Eisenmangel als hypochrome Anämien bemerkbar.

Tab. 4.2 Normbereiche für Eisen und weitere Parameter des Eisenstoffwechsels.

–	alte Einheiten	SI-Einheiten
<b>Serumeisen</b>		
• Neugeborene	150 – 200 µg/dl	27 – 36 µmol/l
• Erwachsene		
• ♀	160 – 140 µg/dl	11 – 25 µmol/l
• ♂	80 – 150 µg/dl	14 – 27 µmol/l
TEBK	300 – 350 µg/dl	54 – 63 µmol/l
Transferrin	250 – 450 µg/dl	2,5 – 4,5 g/l
Serumferritin	30 – 300 µg/l (15 – 160 µg/l Prämenopause)	
TEBK: totale Eisenbindungskapazität		

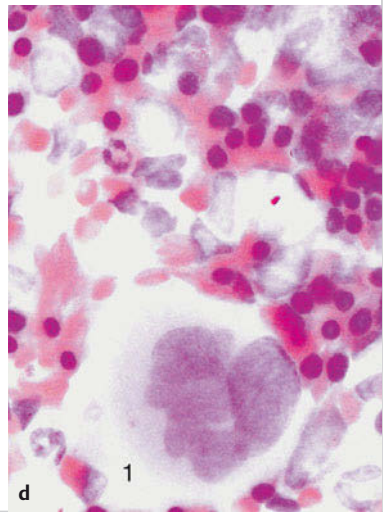
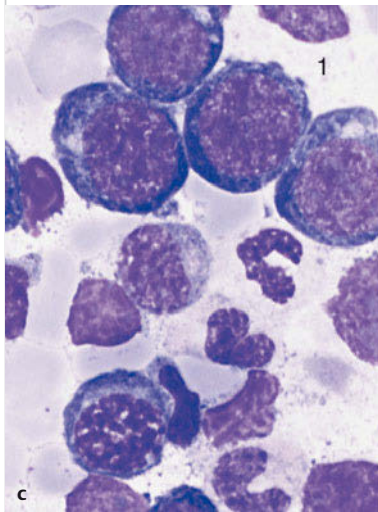
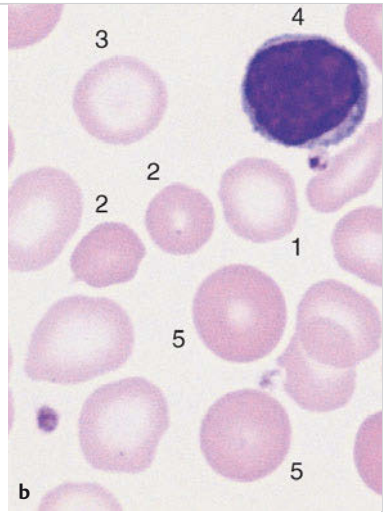
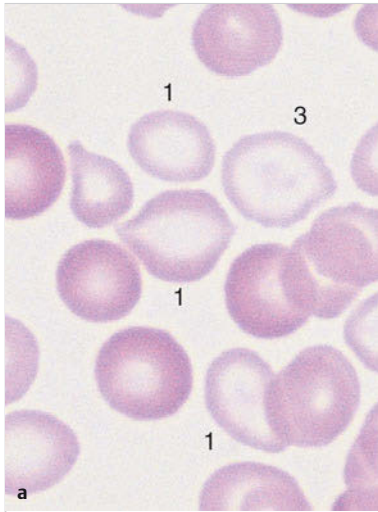
## Zellbild bei Eisenmangelzuständen

Bei Erniedrigungen des Serumeisens im Rahmen einer hypochromen Anämie unter die alters- und geschlechtsabhängigen Normwerte sollte zunächst die Erythrozytenmorphologie berücksichtigt werden:

- Hypochrome Anämien bei Eisen- und daraus resultierendem Farbstoffmangel (bei exogenem Mangel oder endogen-physiologisch gesteigertem Bedarf, ► Abb. 4.2) weisen i. d. R. bei leichter Anämie keine starke Größenvarianz oder Formstörung der Erythrozyten auf.
- Erst bei deutlicher Anämieausprägung (etwa  $< 11$  g/dl bzw. 6,27 mmol/l Hb) treten relativ kleine Erythrozyten (Mikrozyten) mit vermindertem MCV und MCH auf, und eine Aniso- und Poikilozytose ist zu sehen.
- „Polychromatische“ Erythrozyten mit grau-basophiler Anfärbung: Zeichen ungenügender Hämoglobinisierung. Die größeren polychromatischen Erythrozyten entsprechen Retikulozyten, deren spezifische Merkmale sich in der Supravitalfärbung darstellen (► Abb. 4.5).
- Targetzellen: in geringer Menge bei schweren Eisenmangelzuständen
- Bei schwerem Hb-Mangel ( $< 8$  g/dl bzw. 4,96 mmol/l) zieht sich der Farbstoff im Erythrozyten auf den Randwulst zurück, sodass eine ringförmige hämoglobinierte Zelle (Anulozyt) resultiert.

### Info

Kleine und farbstoffarme Erythrozyten weisen auf Eisenmangel hin.



◀ **Abb. 4.2 Eisenmangelanämie.**

- a Erythrozytenmorphologie bei Eisenmangelanämie: Anulozyten (1), (angedeutete) Targetzellen (3).
- b Erythrozytenmorphologie bei Eisenmangelanämie: Anulozyten (1), Mikrozyten (2), (angedeutete) Targetzellen (3) und ein Lymphozyt (4) zum Größenvergleich. Normal große Erythrozyten (5) nach Transfusion.
- c Die Knochenmarkzytologie bei Eisenmangelanämie zeigt lediglich eine Steigerung der Erythropoese mit Verschiebung zu basophilen Erythroblasten (1). Es können auch kleine Normoblasten mit fahlem knappem Zytoplasma vorkommen.
- d In der Eisenfärbung (Berliner-Blau-Reaktion) kein Speichereisen und Fehlen der Siderophagen. Megakaryozyt (1).

## 4.2.2 Hypochrome „infektiös-toxische“ Anämie (sekundäre Anämie)

Unter den verschiedenen Ursachen des Mangels an Eisen für die Erythropoese stellt eine innere Eisenverschiebung aufgrund eines „Eisensogs“ des retikuloendothelialen Systems (RES) bei Infekten, toxischen Prozessen, Autoimmunerkrankungen und Tumoren eine besondere Situation dar. Da hier die Anämie ein Folgephänomen ist, wird auch der Terminus „sekundäre Anämie“ benutzt. Der mittlere korpuskuläre Hämoglobingehalt (MCH) ist erniedrigt, somit sind die Erythrozyten hypochrom. Der Erythrozytenmorphologie kommt also eine besondere Rolle zu. Hier fallen im Gegensatz zu den exogenen Eisenmangelanämien je nach Ausprägung der Grunderkrankung folgende Phänomene auf:

- **Anisozytose:** deutliche Größenschwankungen der Erythrozyten über die gewohnte Streubreite hinaus. In fast jedem Blickfeld fallen einzelne Erythrozyten auf, die doppelt bzw. halb so groß sind wie die Nachbarzellen.
- **Poikilozytose:** Neben der normalen runden Form der Erythrozyten zeigen sich gehäuft ovale, birnen- oder tropfenförmige Erythrozyten.
- **Polychromasie:** Aus dem deutlich verminderten Hämoglobingehalt dieser Zellen resultiert eine zarte Graublaufärbung der Erythrozyten.
- **basophile Tüpfelung:** Die Erythrozyten weisen eine feinste Punktierung als Zeichen einer gestörten Regeneration auf; diese kommt bei sekundären Anämien unspezifisch gehäuft vor.

Die Retikulozytenzahl ist bei „infektiös-toxischer“ Anämie so gut wie immer erniedrigt – es sei denn, eine Hämolyse oder ein akuter Blutverlust bestehen parallel. Die Knochenmarkanalyse zeigt bei sekundärer Anämie i. d. R. eine Reduktion der Erythropoese und eine gesteigerte und bunt-unreife Granulopoese („infektiös-toxisches Mark“).

## Knochenmarkzytologie bei der Diagnose hypochromer Anämien

Zur Abklärung einer hypochromen Anämie ist fast nie eine Knochenmarkuntersuchung nötig, wenn stattdessen vorher alle Labormethoden aus dem peripheren Blut ausgeschöpft werden (► Tab. 4.1). Allerdings kann die Knochenmarkzytologie in unklaren Situationen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung beitragen.

### Merke

### M!

#### Charakteristika der Eisenmangelanämie

- Bei einer Eisenmangelanämie verschiedenster Ursachen wird die Erythropoese kompensatorisch stimuliert. Im Knochenmark steigt das Verhältnis Erythropoese zu Granulopoese zugunsten der Erythropoese von 1:3 in Richtung 1:2, jedoch kaum darüber hinaus.
- Innerhalb der roten Reihe nehmen die unreiferen Formen, basophilen Erythroblasten und Proerythroblasten im Sinne einer „Linksverschiebung“ relativ zu. Diese roten Vorstufen zeigen meist keine sicheren Formanomalien; das Zytoplasma ist allerdings auch noch bei orthochromatischen Erythroblasten basophil, entsprechend der schlechten Hämoglobinisierung. Einige Normoblasten sind klein und das Zytoplasma fahl. Im Gegensatz zu Perniciosa sieht man beim Eisenmangel keine Dyserythropoese.
- In der Eisenfärbung des Knochenmarks fehlen „Sideroblasten“, also eisengranulohaltige Erythroblasten, völlig oder sind stark erniedrigt (< 10 %, Normwert 30 – 40 %). Konstant fehlt bei exogenem Eisenmangel mit Anämie Eisen in den Makrophagen des Knochenmarkretikulums (sog. Speichereisen).
- Megakaryozyten sind bei chronischen Blutungen als Ursache des Eisenmangels fast immer vermehrt, können aber auch bei Eisenmangel anderer Ursache gesteigert sein. Daraus resultiert dann häufiger eine Thrombozytenvermehrung bei Eisenmangel.

## Infektiös-toxische (sekundäre) Anämie

Hier ist im Gegensatz zur exogenen Eisenmangelanämie die Erythropoese eher unterdrückt; Linksverschiebung und spezifische qualitative Anomalien fehlen. Die Granulopoese überwiegt und zeigt oft unspezifische „Reizerscheinungen“ und eine Kern-Plasma-Reifungsdissoziation (z. B. noch basophiles Zytoplasma mit promyelozytären Granula bei reifen, „striemigen“ Myelozytenkernen).

Je nach Art des auslösenden Prozesses sind oft auch Monozyten, Lymphozyten oder Plasmazellen mäßig vermehrt, Megakaryozyten sind gelegentlich etwas gesteigert. Richtungweisend ist die Eisenfärbung des Knochenmarks. Der „Eisensog“ des „Retikulum“zellsystems führt zu intensiver Eisenspeicherung in Makrophagen, während die roten Vorstufen so gut wie eisenfrei sind. Allerdings gibt es Kombinationen, wo ein vorbestehender Eisenmangel auch bei „infektiös-toxischem“ Prozess zu leeren Eisenspeichern führt. Überdies ist nicht jede sekundäre Anämie hypochrom; falls z. B. gleichzeitig Alkoholismus oder Vitaminmangel vorliegen, kann sie sich hyperchrom oder normochrom ausprägen.

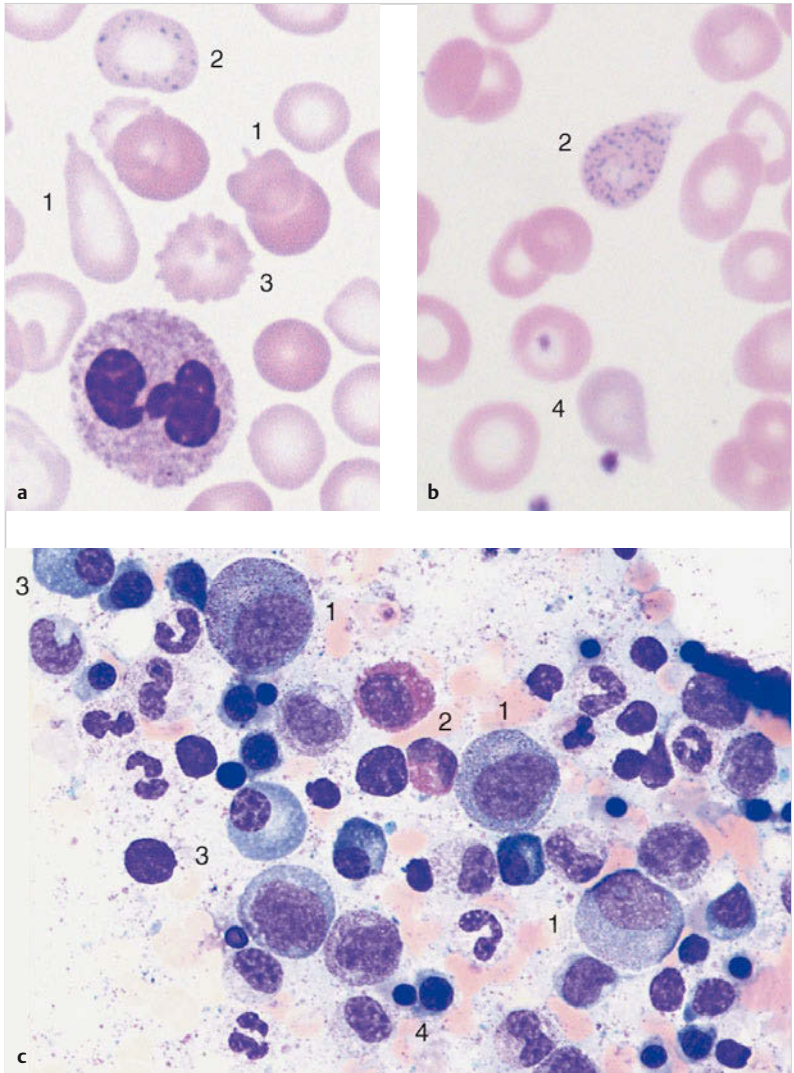
### 4.2.3 Hypochrome sideroachrestische Anämien (z. T. auch normo- oder hyperchrom)

Eine hypochrome Anämie, bei der der Serumeisenspiegel hochnormal oder erhöht ist, die Erythrozyten eine starke Anisozytose, Poikilozytose (mit durchschnittlich erniedrigtem MCV) und Polychromasie, u. U. auch zarte basophile Tüpfelung aufweisen (► Abb. 4.3), ist verdächtig auf eine „sideroachrestische Anämie“: Es besteht eine Störung der Nutzung des reichlich vorhandenen Eisens. Dieser Verdacht lässt sich durch die Morphologie des Knochenmarks weiter abklären: Im Gegensatz zur infektiös-toxischen Anämie ist die rote Zellreihe breit vertreten. Das entscheidende Kriterium ist die Eisenfärbung des Knochenmarks, in der die eisentragenden roten Vorstufen (Sideroblasten) vermehrt zur Darstellung kommen (daher auch die Bezeichnung „sideroblastische Anämie“). Sie tragen das Eisen häufig ringförmig um den Kern gelagert („Ring-sideroblasten“).

Die weit überwiegende Zahl der früher sog. „idiopathischen sideroachrestischen Anämien“ ist den myelodysplastischen Syndromen (MDS, Kap. 3.2.3) zuzurechnen. Wenige Fälle sind allerdings auch hereditär oder exogen (Alkohol, Bleiintoxikation) erklärbar.

#### Info

Hypochrome Erythrozyten mit starker Formvariabilität weisen auf eine sekundäre Anämie hin, meist bei infektiösen oder tumorreaktiven Situationen.



**Abb. 4.3 Sekundäre Anämie.**

- a Erythrozytenmorphologie bei sekundärer hypochromer Anämie: starke Größenvariabilität der Erythrozyten (Anisozytose), Formenvielfalt (1) (Poikilozytose), basophile Tüpfelung (2). Eine sog. Stechapfelzelle (3) (Echinozyt) ohne spezifische diagnostische Bedeutung.
- b Erythrozytenmorphologie bei sekundärer hypochromer Anämie: starke Größenvariabilität der Erythrozyten (Anisozytose), Poikilozytose, basophile Tüpfelung (2). Gelegentlich zarte „Blaugraufärbung“ der Erythrozyten (4) (Polychromasie).
- c Knochenmarkübersicht bei sekundärer Anämie. Steigerung der weißen Zellreihe, Promyelozyten (1), Eosinophile (2) und Plasmazellen (3) sowie Reduktion der Erythropoese (4).

## 4.2.4 Hypochrome (mikrozytäre) Anämien mit Hämolyse

### Thalassämien

#### Blutbild, Laborkonstellation und Klinik

Eine spezielle Situation stellt eine meist bei Patienten aus dem Mittelmeerraum auftretende hypochrome Anämie mit normaler Erythrozytenzahl, erniedrigtem MCH und Splenomegalie dar (wichtig ist es, bei Kindern die altersabhängigen Referenzbereiche für MCH und MCV zu beachten). Wesentlich ist eine Mikrozytose bei nur leichter Anisozytose. Bei Durchsicht des Blutausrichs finden sich Erythrozyten mit einer zentralen Hämoglobininsel („Schießscheiben-“ oder „Targetzellen“). Targetzellen können, müssen aber nicht vorkommen. Häufig ist eine basophile Tüpfelung nachzuweisen. Gelegentliche Erythroblasten im peripheren Blut weisen ganz allgemein auf eine Steigerung der Erythropoese hin.

#### Diagnostik

Obwohl auch die Targetzellen nicht spezifisch sind, sondern u. a. bei schwerem Eisenmangel oder Lebererkrankungen vorkommen können, gibt die dargestellte Konstellation Anlass, eine Hämoglobinelektrophorese vorzunehmen (ACD-Blut in einer Verdünnung von 1:10). Wenn diese zeigt, dass die Hämoglobinfraction  $HbA_2$  signifikant vermehrt ist, ist die Diagnose einer beta-Thalassaemia minor als der heterozygoten Form gesichert (► Abb. 4.4a, ► Abb. 4.4b). Die homozygote beta-Thalassaemia major (► Abb. 4.4c) ist ein weit schwereres und seltenes Krankheitsbild. Unter den Blutbildveränderungen fällt bei dieser Form neben den Targetzellen die Zahl roter Vorstufen auf;