



AesculaborHamburg
ein Labor der amedes-Gruppe



Anämie-Stufendiagnostik: effiziente Nutzung moderner labordiagnostischer Möglichkeiten

Dr. med. Niklas Thilo

**Facharzt für Laboratoriumsmedizin
Facharzt für Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie**

07.10.2014





Welche Labordiagnostik benötigt jeder Patient mit einer Anämie?

kleines Blutbild (ggf. Diff.), LDH, RDW? (bei Hypochr.!)

Hb ↓ (Europa) und/oder Hkt ↓ (USA) → Anämie

Grenzwerte sind alters-, geschlechts- und schwangerschaftsabhängig

weitere Diagnostik nach Klinik, Erythrozytenindizes (v. a. MCV und MCH) sowie Leukozyten- und Thrombozytenzahl, aber **Retikulozytenzahl und RPI sind häufig hilfreich!**



Einteilung der Anämien nach MCV bzw. MCH und Retikulozyten

Thalassämien

Eisenmangelanämie

Anämie chronischer Erkrankungen

Blutungsanämie

aplastische Anämie

Anämie bei MDS

hämolytische Anämien

Anämie bei Alkoholabusus

Anämie bei KM-Verdrängung

Anämie durch Zytostatika/Medikamente

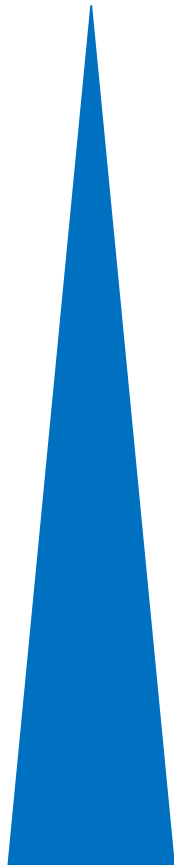
Anämie bei Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangel

MCV niedrig

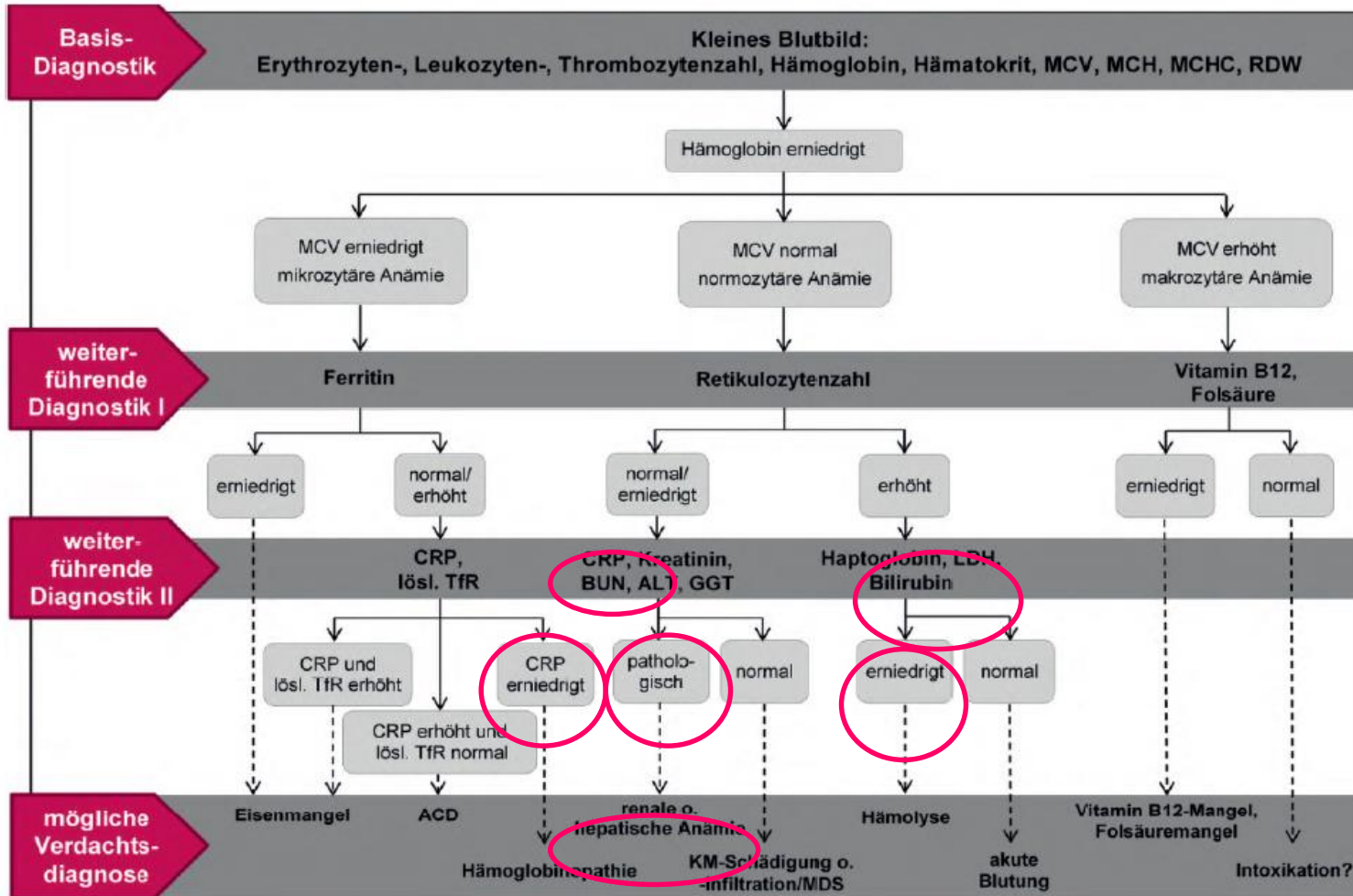
Retis hoch

Retis niedrig

MCV hoch



Stufendiagnostischer Ansatz (gemäß KBV)



Hypochrome (mikrozytäre) Anämie

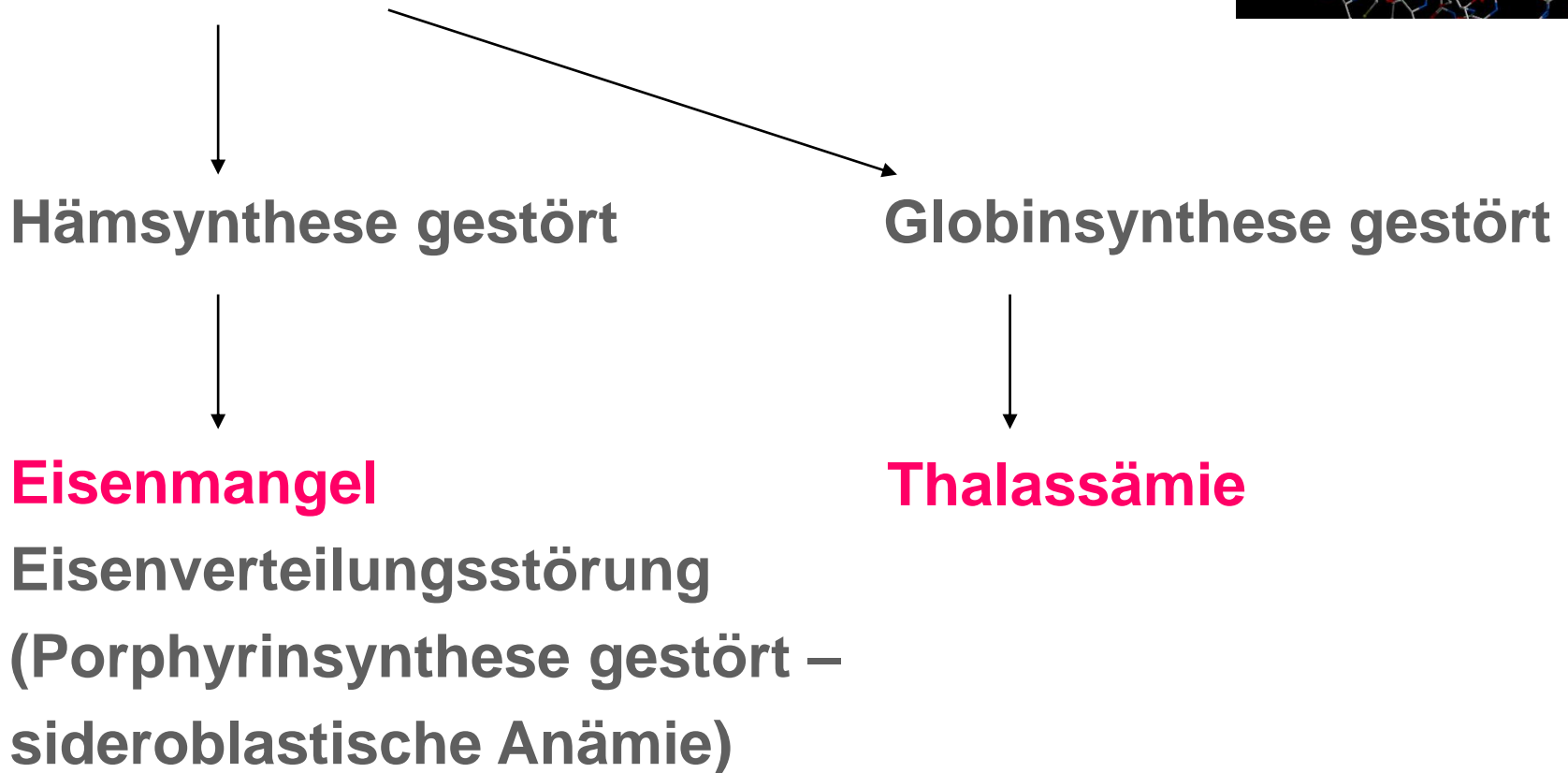
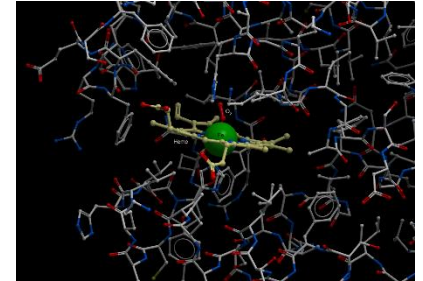
4 wichtige Ursachen:

- **Eisenmangel**
- Hämoglobinopathien (v. a. β -Thalassämie)
- Anämie chronischer Erkrankungen (meist normozyt.)
- renale Anämie (meist normozytär)

Niedriges MCH (Hypochromie) ist im ambulanten Sektor zuverlässiger als niedriges MCV (Mikrozytose), denn bei längeren Lagerungs- oder Transportzeiten des Blutes schwellen die Erythrozyten an, sodass MCV falsch hoch wird

Hypochromie (Mikrozytose)

Die Erythrozyten sind nicht ausreichend mit **Hämoglobin** gefüllt.



Hypochrome (mikrozytäre) Anämie

1. Schritt der Stufendiagnostik:

Ferritinbestimmung, ggf. RDW, ggf. Retikulozyten-Hb

Niedriges Ferritin beweist Eisenmangel nahezu
(Ausnahmen: Hypothyreose, Vitamin-C-Mangel, sonst
sehr hohe Spezifität)

Normales Ferritin schließt Eisenmangel nicht aus,
daher im 2. Schritt der Stufendiagnostik wegen der
Häufigkeit trotzdem weiter verfolgen (relativ geringe
Sensitivität)

Ferritinwerte: differenzierte Interpretation

Die Höhe des Ferritinwertes korreliert gut mit der Wahrscheinlichkeit, dass ein Eisenmangel vorliegt.

< 15 ng/ml	Eisenmangel sehr wahrscheinlich
15-50 ng/ml	Eisenmangel möglich, insbesondere bei erhöhtem CRP, Therapie?
50-100 ng/ml	Eisenmangel nicht ausgeschlossen, insbesondere bei erhöhtem CRP
> 100 ng/ml	Eisenmangel unwahrscheinlich

Hypochrome (mikrozytäre) Anämie

2. Schritt der Stufendiagnostik:

CRP, löslicher Transferrinrezeptor → Ferritinindex
(Alternative: Zink-Protoporphyrin), Retikulozyten-Hb

Eisenmangelanämie ist trotz normalem Ferritinwert anzunehmen, wenn bei hypochromer (mikrozytärer) Anämie das CRP und der Ferritinindex erhöht sind, das Retikulozyten-Hb hingegen erniedrigt ist.

$$Ferritinindex = \frac{\text{löslicher Transferrinrezeptor}}{\log Ferritin}$$

Differenzierung zwischen Eisenmangel und Thalassämie

Mentzer-Index

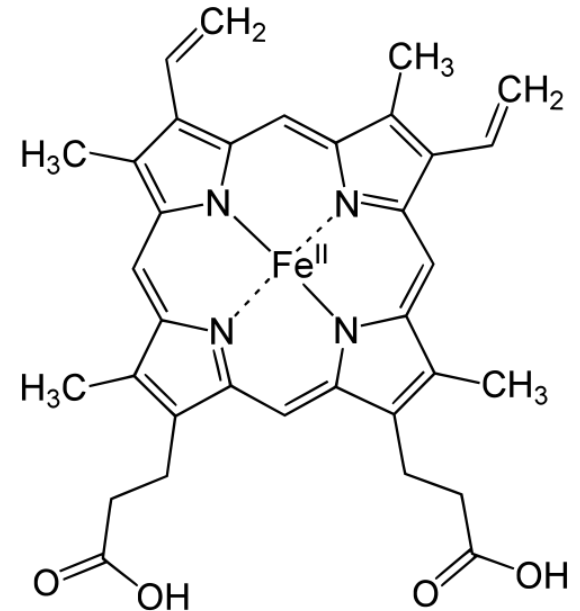
$$\frac{MCV}{Ery} \begin{array}{l} > 13: \text{Hinweis auf Eisenmangel} \\ < 13: \text{Hinweis auf } \beta\text{-Thalassämie} \end{array}$$

Formel nach Green und King

$$\frac{MCV^2 \times RDW}{Hb \times 100} \begin{array}{l} \geq 80: \text{Eisenmangel} \\ < 80: \beta\text{-Thalassämie} \end{array}$$

Typischer Laborbefund bei Eisenmangelanämie

- **Ferritin ↓ (oder niedrig normal)**
- **Ferritinindex ↑**
- **Serumeisen ↓**
- **Transferrin ↑**
- **Transferrinsättigung ↓↓**
- **Löslicher Transferrinrezeptor ↑**
- **Zink-Protoporphyrin ↑**
- **Erythrozytenverteilungsbreite (RDW): ↑↑ (Anisozyt.)**
- **MCH, Retikulozyten-Hb und MCV ↓**



Typischer Laborbefund bei Thalassämie

- **Ferritin ↔ bis ↑**
- **Ferritinindex ↔**
- **Serumeisen ↔ bis ↑**
- **Transferrin ↔ bis ↓**
- **Transferrinsättigung ↔ bis ↑**
- **MCH, Retikulozyten-Hb und MCV ↓↓**
- **Erythrozytenverteilungsbreite (RDW): ↔ bis ↑**
- **Ausstrich: Target-Zellen**
- **Hämoglobin A₂ ↑ (HPLC)**

Normochrome (normozytäre) Anämie

Viele mögliche Ursachen, z. B.:

- **Anämie chronischer Erkrankungen**, renale Anämie
- **hämolytische Anämien**
- **Blutungsanämie**
- **Hypersplenie-Syndrom**
- **Knochenmarkerkrankung (toxisch, Verdrängung, aplastische Anämie)**
- **erhöhtes Plasmavolumen (Volumenüberladung, Schwangerschaft)**
- **Kombination von Ursachen jeweils einer mikro- und makrozytären Anämie (in der Summe normozytär)**

Normochrome (normozytäre) Anämie

1. Schritt der Stufendiagnostik:

- **Retikulozyten (ggf. zusätzlich RPI)**

Die physiologische Reaktion des Knochenmarks auf eine Anämie ist Steigerung der Erythropoese und damit Anstieg der Retikulozyten (über Erythropoetin)

Ein RPI < 2 bei Anämie bzw. eine inadäquat niedrige Retikulozytenzahl deuten darauf hin, dass die Ursache der Anämie eine zu geringe Erythropoese im Knochenmark ist, evtl. durch Heparinüberschuss, Nährstoff- oder EPO-Mangel (mit-)bedingt

Normochrome (normozytäre) Anämie

2. Schritt der Stufendiagnostik:

Retikulozyten bzw. RPI hoch (> 2):

Haptoglobin, LDH, Bilirubin (indirekt)

DD Blutungsanämie, hämolytische Anämie

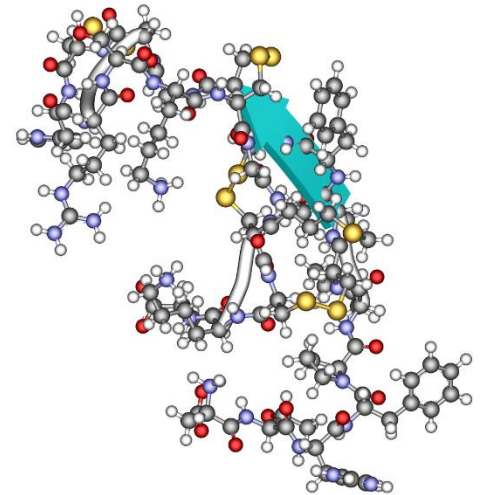
Retikulozyten bzw. RPI niedrig (< 2):

CRP, Kreatinin, Harnstoff, GPT, γ -GT, GOT, IgA...

DD Anämie chronischer Erkrankungen, renale bzw. „hepatische“ Anämie, endokrine Anämie, toxische KM-Schädigung (Alkoholabusus!, Medikamente), MDS, KM-Infiltration (z. B. Leukämie), aplastische Anämie...

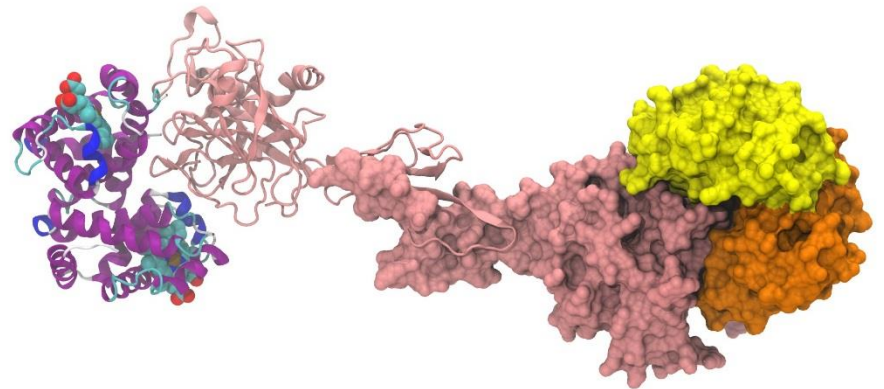
Typischer Laborbefund bei Anämie chronischer Erkrankungen

- **Ferritin ↔ bis ↑↑**
- **CRP ↑**
- **MCV und MCH ↔ bis ↓**
- **Hepcidin ↑ (zukünftig wichtiger Marker?)**
- **Serumeisen ↓**
- **Transferrinsättigung ↓**
- **löslicher Transferrinrezeptor und Ferritinindex ↔**
- **Zink-Protoporphyrin ↔**



Typischer Laborbefund bei hämolytischer Anämie

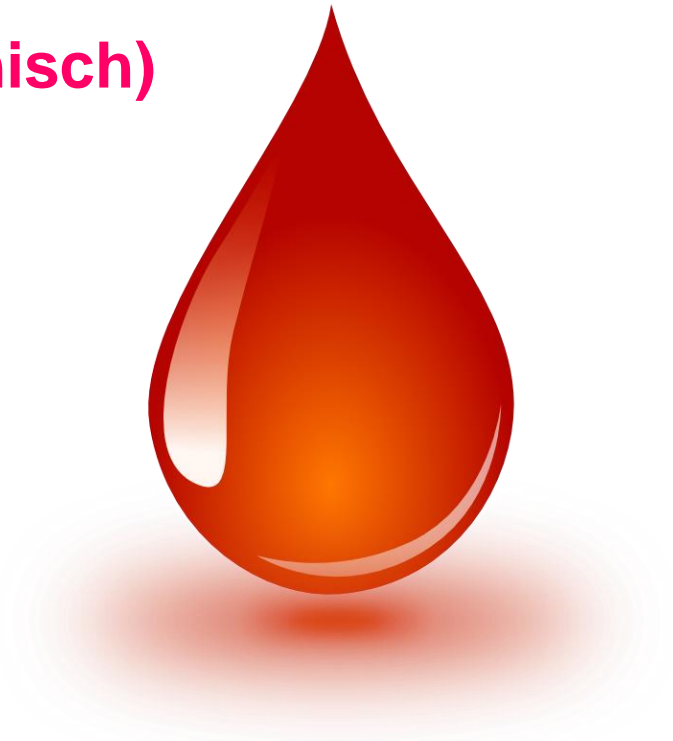
- Haptoglobin ↓↓ (unterhalb des Messbereichs!)
- Retikulozyten und RPI ↑↑
- LDH ↑
- (indirektes) Bilirubin ↑
- GOT ↑
- ggf. Kalium ↑
- MCV und MCH ↔ bis ↑





Typischer Laborbefund bei Blutungsanämie

- Retikulozyten und RPI ↑
- Ferritin ↔ bis ↓ (subakut vs. chronisch)
- MCH und MCV ↔ bis leicht ↓
- evtl. Blut im Stuhl nachweisbar



Makrozytäre Anämie

Wichtigste Ursachen:

- **Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangel**
- **hämolytische Anämien**
- **Knochenmarkerkrankungen**
(toxisch: Alkohol und Medikamente,
MDS, Verdrängung)

1. Schritt der Stufendiagnostik:

- **Bestimmung von Vitamin B12 und Folsäure im Serum**



Makrozytäre Anämie

Weitere Stufendiagnostik:

- Hier schweigt sich das Laborkompodium aus!
- Einziger Kommentar: Intoxikation?

Der sichere Ausschluss eines Vitamin-B12-Mangels ist besonders wichtig wegen der sonst drohenden neurologischen Symptome (funikuläre Myelose)!

Mindestens genauso wichtig ist natürlich der Ausschluss einer hämatologischen Systemerkrankung (MDS? Leukämie?)



Vitamin-B₁₂-Stoffwechsel

Vitamin B₁₂ (Cobalamin) wird als Methylcobalamin gemeinsam mit Folsäure für die DNA-Synthese benötigt (Zusammenhang mit Homocystein).

Wird als Adenosylcobalamin für die Einschleusung einiger Fett- und Aminosäuren in den Citratzyklus benötigt (Zusammenhang mit Methylmalonsäure).

Mangel führt daher zur Erhöhung von Homocystein und Methylmalonsäure. Bildet zusammen mit dem Transportprotein Transcobalamin **Holo-TC**.

Stufendiagnose des Vitamin-B₁₂-Mangels

1. Liegt überhaupt ein Vitamin-B₁₂-Mangel vor?

Bei erniedrigtem Serum-B₁₂ ist dies wahrscheinlich, bei erhöhtem oder hoch normalem Serum-B₁₂ (> 400 pg/ml) unwahrscheinlich. Im dazwischenliegenden Graubereich ist die Bestimmung von Holo-Transcobalamin und Methylmalonsäure empfehlenswert.

2. Ist der Vitamin-B₁₂-Mangel durch eine Autoimmungastritis bedingt oder nicht?

Bei Nachweis von Autoantikörpern gegen Intrinsic Factor ist dies nahezu bewiesen. Gastroskopie?

Serum-B₁₂: differenzierte Interpretation

< 100 pg/ml	B₁₂-Mangel wahrscheinlich
100-400 pg/ml	B₁₂-Mangel möglich, Bestimmung von Holo-TC und Methylmalonsäure empfehlenswert
400-550 pg/ml	B₁₂-Mangel unwahrscheinlich (in Einzelfällen aber möglich)
> 550 pg/ml	B₁₂-Mangel fast sicher ausgeschlossen (außer bei hochkonzentrierten Intrinsic-Factor-AK)

Holo-Transcobalamin: differenzierte Interpretation

< 35 pmol/l	Vitamin-B₁₂-Mangel wahrscheinlich, aber auch Frühstadium möglich, Korrelation mit Klinik?
35-50 pmol/l	Graubereich, Beurteilung des Vitamin-B₁₂-Status anhand der Methylmalonsäure empfohlen
> 50 pmol/l	Vitamin-B₁₂-Mangel unwahrscheinlich (cave: Niereninsuffizienz führt zu falsch leicht erhöhten Werten)

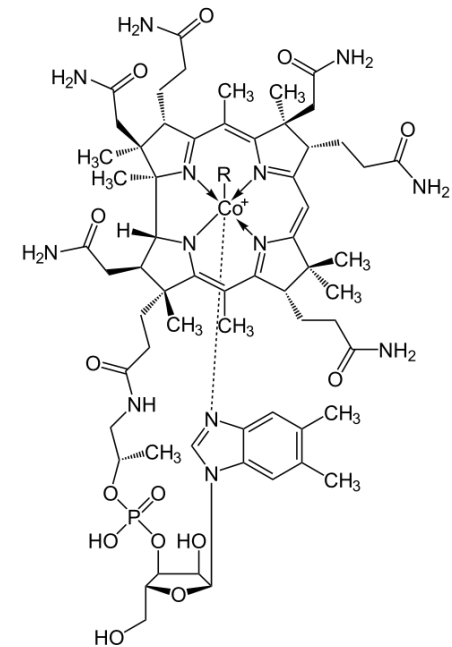


Methylmalonsäure: differenzierte Interpretation

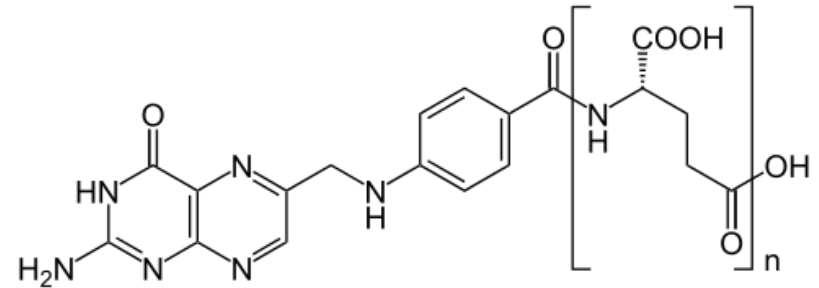
< 400 nmol/l	klinisch manifester B12-Mangel sehr unwahrscheinlich
400-700 nmol/l	klinisch manifester B12-Mangel möglich (DD Niereninsuffizienz)
700-1000 nmol/l	klinisch manifester B12-Mangel wahrscheinlich, in Einzelfällen auch durch Niereninsuffizienz bedingt
> 1000 nmol/l	klinisch manifester B12-Mangel nahezu bewiesen

Typischer Laborbefund bei perniziöser Anämie durch Vitamin-B₁₂-Mangel

- **MCV ↑↑**
- **LDH ↑ bis ↑↑, weitere Hämolysezeichen**
- **Retikulozyten und RPI ↓**
- **Serum-Vitamin B₁₂ ↔ bis ↓**
- **Holo-Transcobalamin ↓**
- **Methylmalonsäure ↑↑**
- **Homocystein ↑**
- **AK gegen Magen-Parietalzellen ↑ (geringe Spezifität)**
- **AK gegen Intrinsic Factor ↑ (geringe Sensitivität)**



Typischer Laborbefund bei Anämie durch Folsäuremangel



- **MCV ↑↑**
- **LDH ↑ bis ↑↑, weitere Hämolysezeichen**
- **Retikulozyten und RPI ↓**
- **Serum-Folsäure ↓** (problematischer Test wegen starker Schwankungen und kritischer Präanalytik)
- **Erythrozyten-Folsäure ↓**
- **Methylmalonsäure ↔** (in Einzelfällen leicht erhöht)
- **Homocystein ↑**



Typischer Laborbefund bei Anämie durch Alkoholabusus

- **MCV ↑**
- **γ -GT ↑**
- **GOT und GPT ↑ (GOT > GPT)**
- **IgA ↑**
- **Thrombozyten ↓, Quick ↓, Albumin ↓**
- **Triglyzeride ↑, Bilirubin ↑**
- **Ethylglucuronid in Serum und Urin ↑, Blutalkohol ↑**
- **CDT ↑ (sehr spezifisch, aber keine GKV-Leistung)**
- **Vitaminmangel (z. B. Folsäure, Vitamin B₁, Vitamin D)**



Kombination zweier Anämieformen

- Wenn zwei Anämieformen gleichzeitig vorliegen, von denen eine zur Mikrozytose und eine zur Makrozytose führt (z. B. Eisen- und Vitamin-B12-Mangel), kann eine normozytäre Anämie resultieren
- Bei einer Anämie mit gleichzeitigem Nachweis von Eisenmangel und Hämolyse (eine ungewöhnliche Konstellation) sollte an eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) gedacht werden