Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik

Vorlesung: Anämie und Eisenstoffwechsel

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Jürgen Heinrich

Städt. Klinikum Solingen gGmbH
Zentrallabor
Gotenstraße 1
D-42653 Solingen
Tel.: 0212 5472461
Fax: 0212 5472588
www.klinikumsolingen.de
heinrich@klinikumsolingen.de

QR Code / Link dieser Vorlesung:

www.klichi.uni-muenster.de/folien

Sommersemester 2017

Anämien

Anämie ist durch Verringerung der Erythrozytenmasse des Organismus gekennzeichnet.

Routine-Diagnostik: Bestimmung von Erythrozytenzahl, Hb-Konzentration und Hämatokrit (Voraussetzung für die Diagnose Anämie: normales Blutvolumen).

Anämie (nach WHO):	m	w (Gravide)
Hb (g/dl)	<13	<12 (<11)
HK (%)	<40	<36

Anämien

Häufigkeit der Anämien:	m (%)	w (%)
Europa u. USA	1	14
Afrika	27	48
Südostasien	40	57

Die Hälfte sind Eisenmangel-Anämien (weltweit ca. 500 Mio).

Symptome des Eisenmangels

Haut	Blässe der Konjunktiven, Hautblässe, Haarausfall, brüchige Nägel, Mundwinkel-Rhagaden, Deformität von Finger- und Zehennägeln, glatte atrophische Zunge
Neuronal	Gedächtnisstörungen, Konzentrationsschwäche, kognitive Defizite (Fetalzeit und frühe Säuglingsperiode), Depressionen, Kopfschmerzen, Tinnitus
Herz-Kreislauf	Erhöhtes Herzzeitvolumen, Gewebehypoxie, Herzrhythmusstörungen, Herzklopfen und Herz-Enge, rascher Pulsanstieg bei körperlicher Belastung
Allgemein körperlich	Müdigkeit und Energielosigkeit, Kälteempfindlichkeit, kalte Finger und Hände, Schlafstörungen, Libido-Verlust
Körpereigene Abwehr	Erhöhte Infekt-Anfälligkeit
Syndrome	CFS (Chronic-Fatigue-Syndrom), RLS (Restless-Leg-Syndrom), ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Syndrom)

Klassifizierung der Anämien

Hyporegenerative Anämien

Es liegt eine inadäquate bzw. ineffektive Erythropoese vor.

Hyperregenerative Anämien

Es liegt eine dem Ausmaß der Anämie adäquate Erythropoese vor. Die Anämie hat also andere Ursachen.

Klassifizierung der Anämien

Hyporegenerative Anämien

Mikrozytär:
- Eisenmangel-Anämie
- Anämie der chron. Erkrankungen (= ACD; in 1/3 der Fälle; meistens normozytär und normochrom)
- Thalassämien
- HbE (nach HbS zweithäufigste Hb-Variante)
- Sideroblastische Anämie (angeb. oder erworben, z.B. Pb-Vergiftung; Fe-Einlag. in Erythroblasten)

Normozytär:
- ACD (u.a. Tumoranämie)
- Aplastische Anämie (Gruppe pathophysiologisch unterschiedl. Knochenmarksinsuffizienzen)
- AIDS

Klassifizierung der Anämien

<u>Hyporegenerative Anämien</u>

Makrozytär, nicht megaloblastär:

hämolytische Anämie, Alkoholismus, Leber-erkrankungen, Hypothyreoidismus

Megaloblastär:

Vitamin B_{12}- und Folsäure-Mangel, Chemo-therapie maligner Tumoren, Behandlung mit Anti-Folaten

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Charakteristische Laborbefunde sind Retikulozytose und Polychromasie der Erythrozyten im Ausstrich.

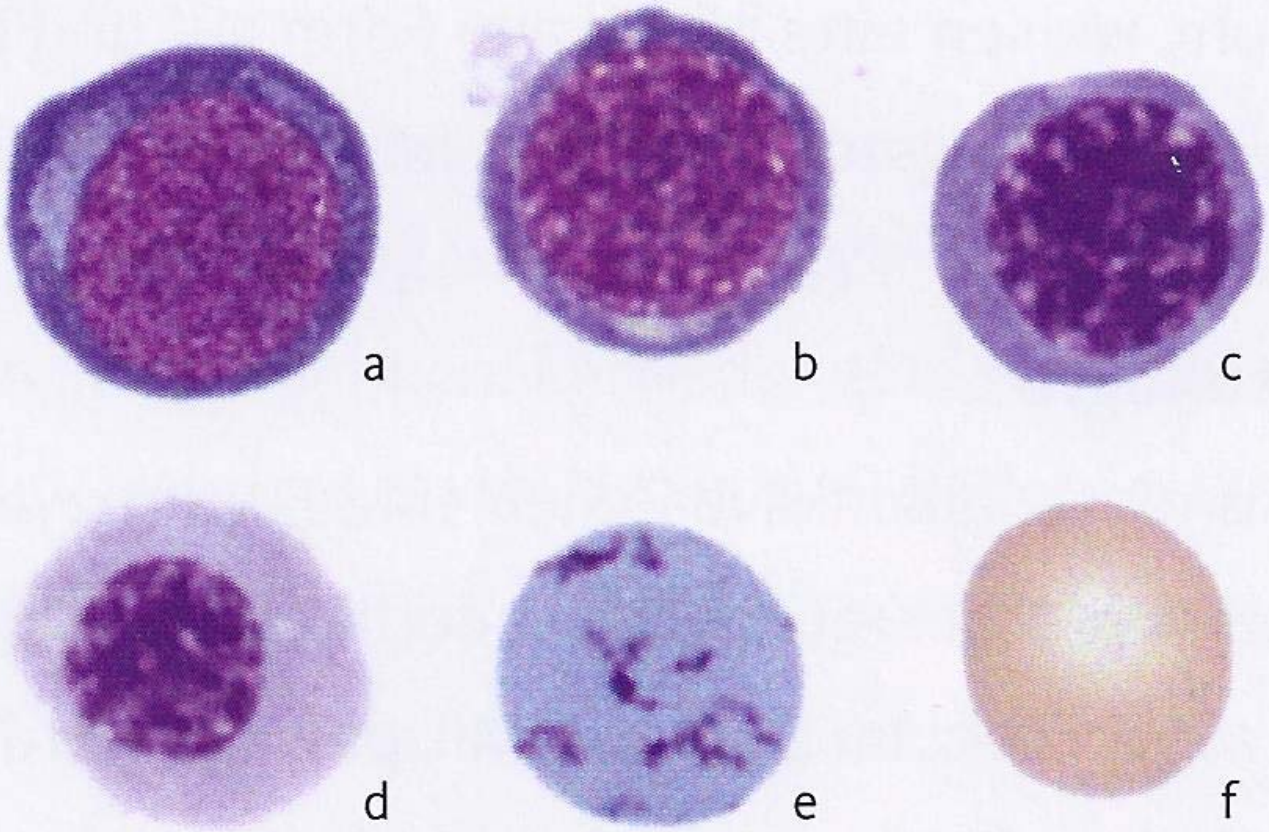


Abb. 1 *Entwicklung vom Proerythroblasten bis zum reifen Erythrozyten. a, b, c, d, f = Pappenheimfärbung, e = Brillantkresylblaufärbung, a) Proerythroblast, b) basophiler Erythroblast (E), c) polychromatischer E, d) orthochromatischer E, e) Retikulozyt, Brillantkresylblaufärbung, f) Erythrozyt*
Quelle: ***Zucker-Franklin D et al.*** *(1988): Atlas of blood cells,*

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Charakteristische Laborbefunde sind Retikulozytose und Polychromasie der Erythrozyten im Ausstrich.

Mikrozytär: korpuskulär bedingte hämolytische Anämien (z.B. hereditäre Sphärozytose), nur leichte oder keine klin. Anzeichen einer Hämolyse; Coombs-Test ist negativ.

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Normozytär: Hämolytische Anämien

- AK-vermittelt (Transfusionsreaktion, Immunisierung, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Mechanische Zerstörung (Herzklappen, Vaskulitis, arterio-venöse Fehlbildungen)
- Störungen in Hb-Synthese und Hb-Struktur
- Defekte in Ery-Membran und -Enzymen
- Verschiedenes (Marschhämoglobinurie, Parasiten, Schlangengifte)

Hämorrhagische Anämien (innere und externe Blutungen; Ery-, Hb- u. HK-Abfall, Retikulozytose)

Klassifizierung der Anämien

Hyperregenerative Anämien

Normozytär: Hämolytische Anämien

- AK-vermittelt (Transfusionsreaktion, Immunisierung, Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen)
- Mechanische Zerstörung (Herzklappen, Vaskulitis, arterio-venöse Fehlbildungen)
- Störungen in Hb-Synthese und Hb-Struktur
- Defekte in Ery-Membran und -Enzymen
- Verschiedenes (Marschhämoglobinurie, Parasiten, Schlangengifte)

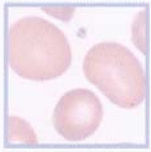
Hämorrhagische Anämien (innere und externe Blutungen; Ery-, Hb- u. HK-Abfall, Retikulozytose)

Erythrozytenanomalien

in der May-Grünwald-Giemsa-Färbung nach Pappenheim

Mikrozyt

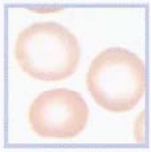
Makrozyt



Megalozyt

Mikrosphärozyt

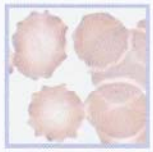
Hypochromer Erythrozyt



Anulozyt

Polychromatischer Erythrozyt

Echinozyt (Stechapfelform)

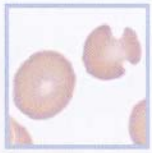


Akanthozyt

Fragmentozyt

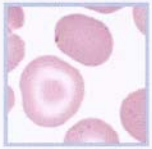
Sichelzelle

Pincered Erythrozyt



Elliptozyt

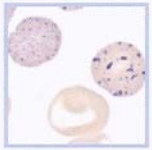
Targetzelle



Stomatozyt

Tränentropfenform (Tear drop erythrocyte)

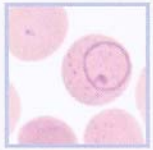
Basophile Tüpfelung



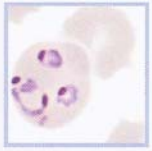
Pappenheimer Körperchen

Jolly-Körperchen

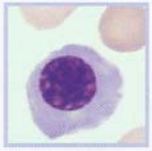
Cabot-Ring



Plasmodium falciparum Befall

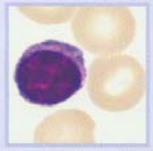


Erythroblast



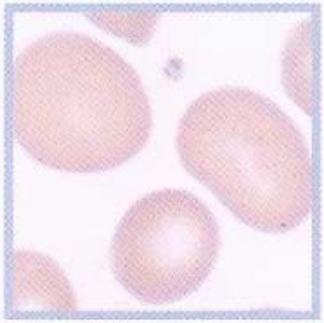
Geldrollenbildung

Normozyt

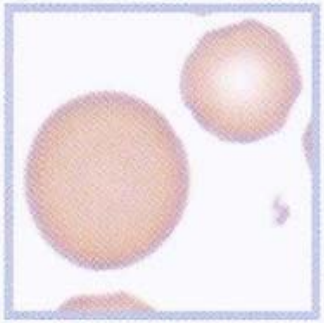


Mikrozyt

Makrozyt

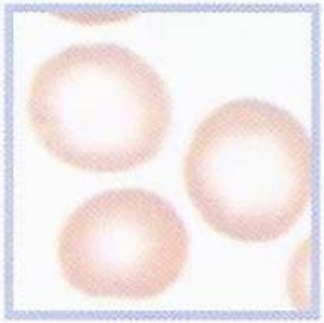


Megalozyt



Mikrosphärozyt

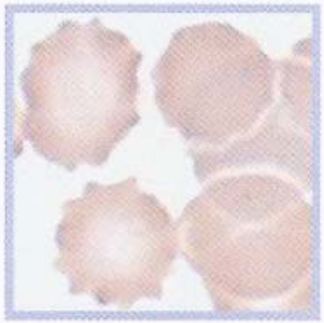
Hypochromer Erythrozyt



Anulozyt

Polychromatischer Erythrozyt

Echinozyt (Stechapfelform)

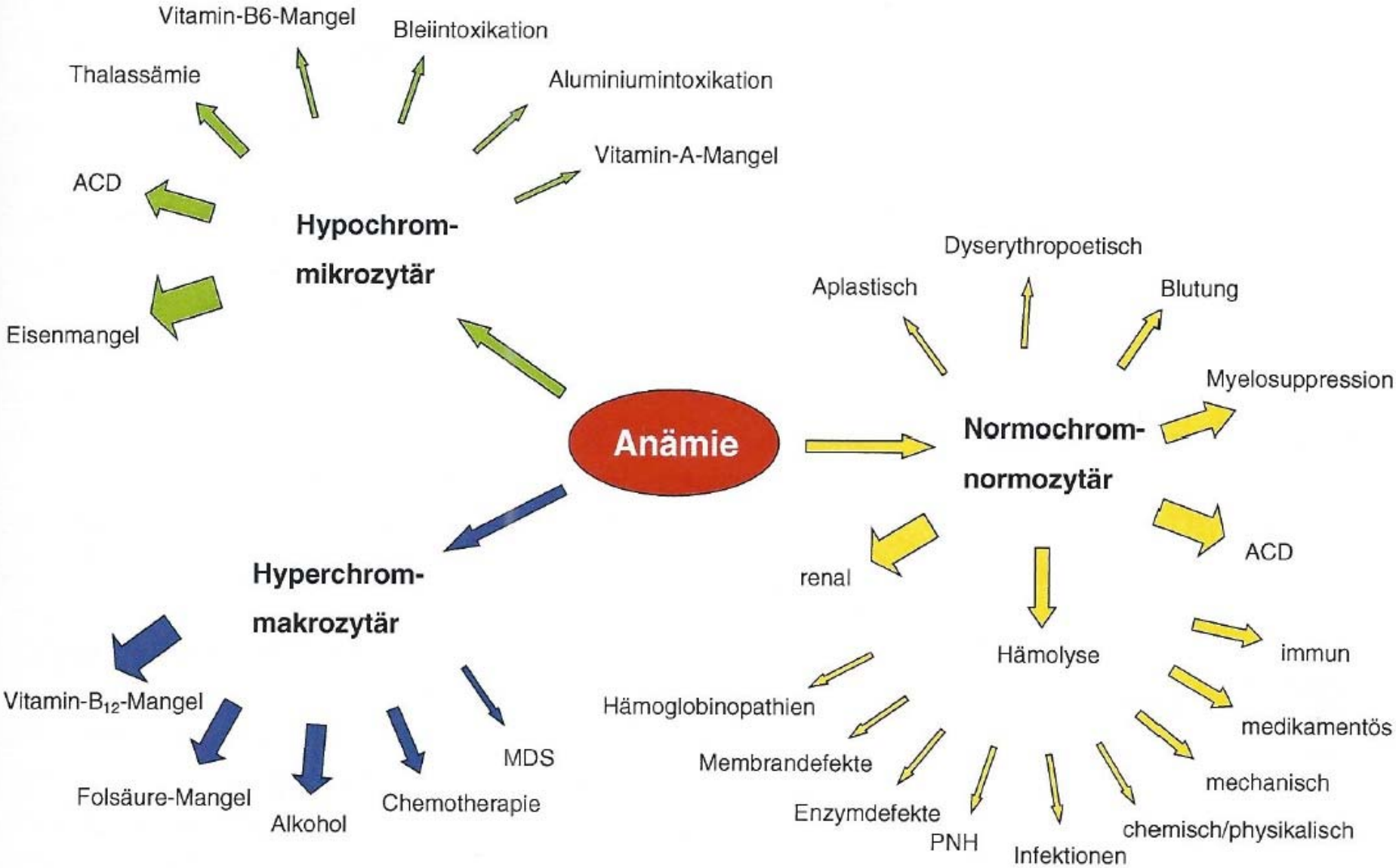


Akanthozyt

Fragmentozyt

Sichelzelle

Pincered Erythrozyt



Aufteilung der Anämien nach den Erythrozytenindizes.

J. Hastka et al., J Lab Med 2015;39:273-289

Anemia and Mortality in Heart Failure Patients

A Systematic Review and Meta-Analysis

Hessel F. Groenveld, MD,* James L. Januzzi, MD, FACC,† Kevin Damman, MD,*
Jan van Wijngaarden, MD, PHD,‡ Hans L. Hillege, MD, PHD,*
Dirk J. van Veldhuisen, MD, PHD, FACC,* Peter van der Meer, MD, PHD†

Groningen and Deventer, the Netherlands; and Boston, Massachusetts

Objectives The aim of this study was to assess the effect of anemia on mortality in chronic heart failure (CHF).

Background Anemia is frequently observed in patients with CHF, and evidence suggests that anemia might be associated with an increased mortality.

Methods A systematic literature search in MEDLINE (through November 2007) for English language articles was performed. In addition, a manual search was performed. We included cohort studies and retrospective secondary analyses of randomized controlled trials whose primary objective was to analyze the association between anemia and mortality in CHF. Of a total of 1,327 initial studies, we included 34 studies, comprising 153,180 patients. Information on study design, patient characteristics, outcome, and potential confounders were extracted.

Results Anemia was defined by criteria used in the original articles. Of the 153,180 CHF patients, 37.2% were anemic. After a minimal follow-up of 6 months, 46.8% of anemic patients died compared with 29.5% of nonanemic patients. Crude mortality risk of anemia was odds ratio 1.96 (95% confidence interval: 1.74 to 2.21, $p < 0.001$). Lower baseline hemoglobin values were associated with increased crude mortality rates ($r = -0.396$, $p = 0.025$). Adjusted hazard ratios showed an increased adjusted risk for anemia (hazard ratio 1.46 [95% confidence interval: 1.26 to 1.69, $p < 0.001$]). Subgroup analysis showed no significant difference between mortality risk of anemia in diastolic or systolic CHF.

Conclusions Anemia is associated with an increased risk of mortality in both systolic and diastolic CHF. Anemia should, therefore, be considered as a useful prognosticator, and therapeutic strategies aimed to increase hemoglobin levels in CHF should be investigated. (J Am Coll Cardiol 2008;52:818–27) © 2008 by the American College of Cardiology Foundation

Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

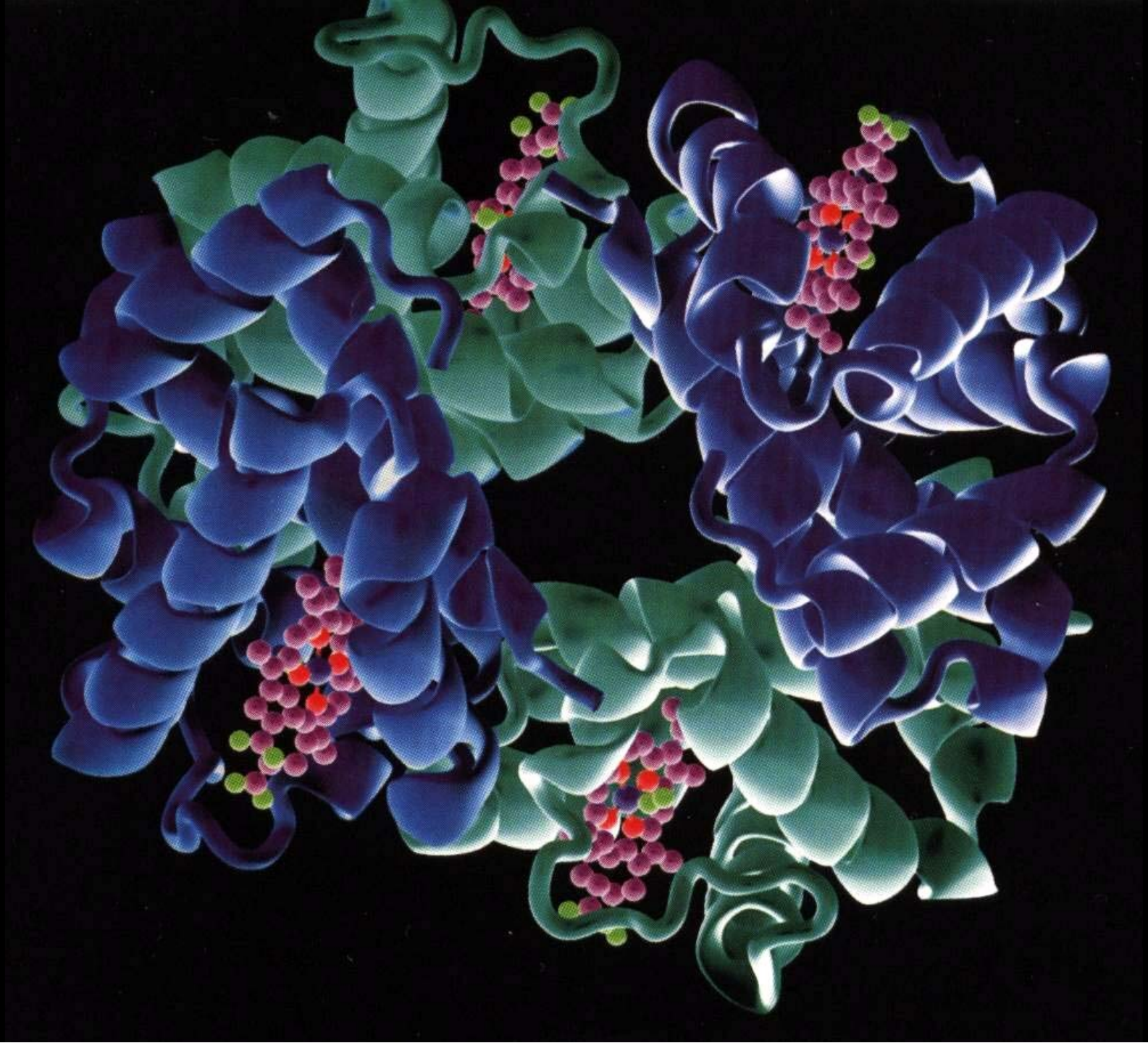
Indikationen, Trigger und Nebenwirkungen

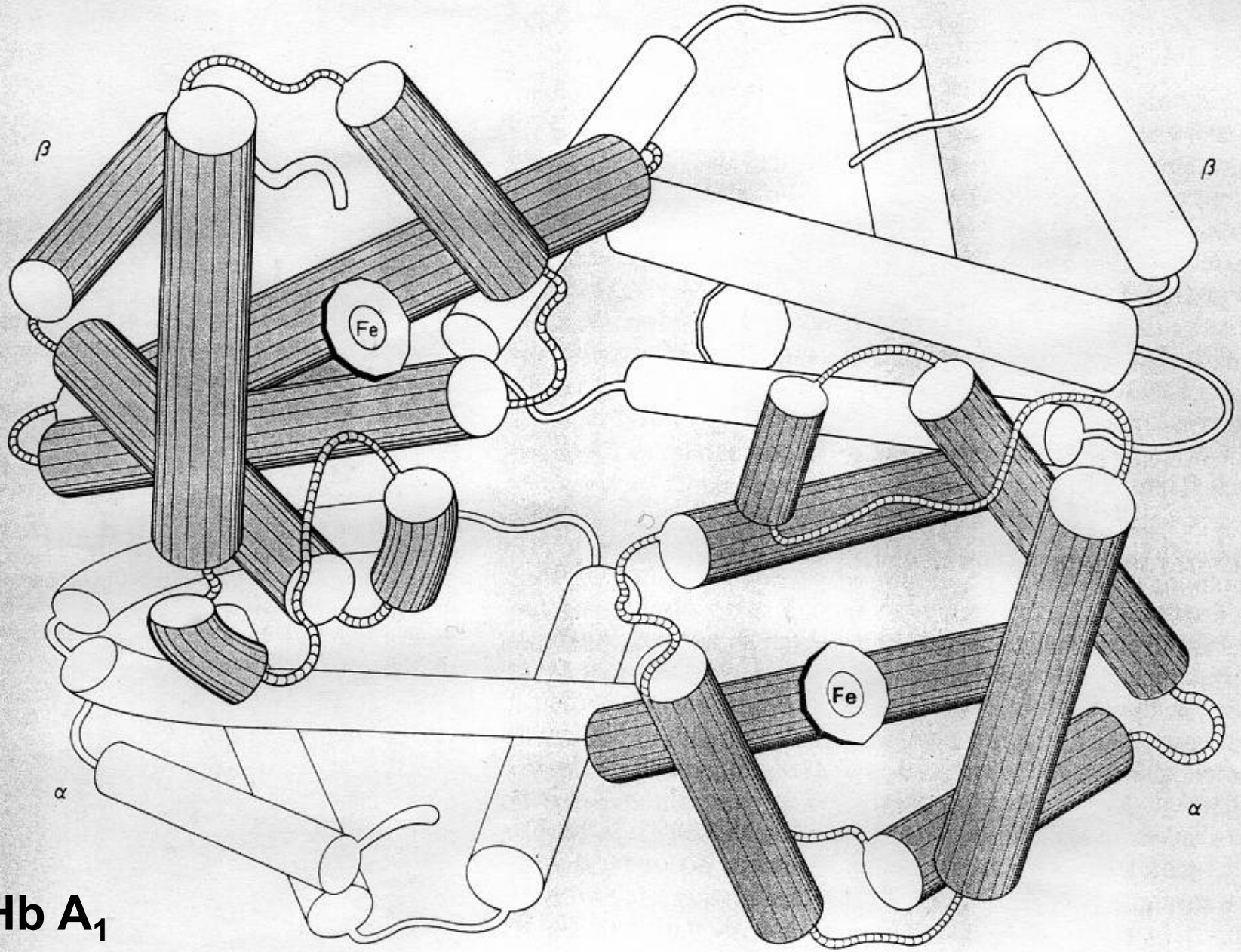
Markus M. Müller, Christof Geisen, Kai Zacharowski, Torsten Tonn, Erhard Seifried

Deutsches Ärzteblatt | Jg. 112 | Heft 29–30 | 20. Juli 2015

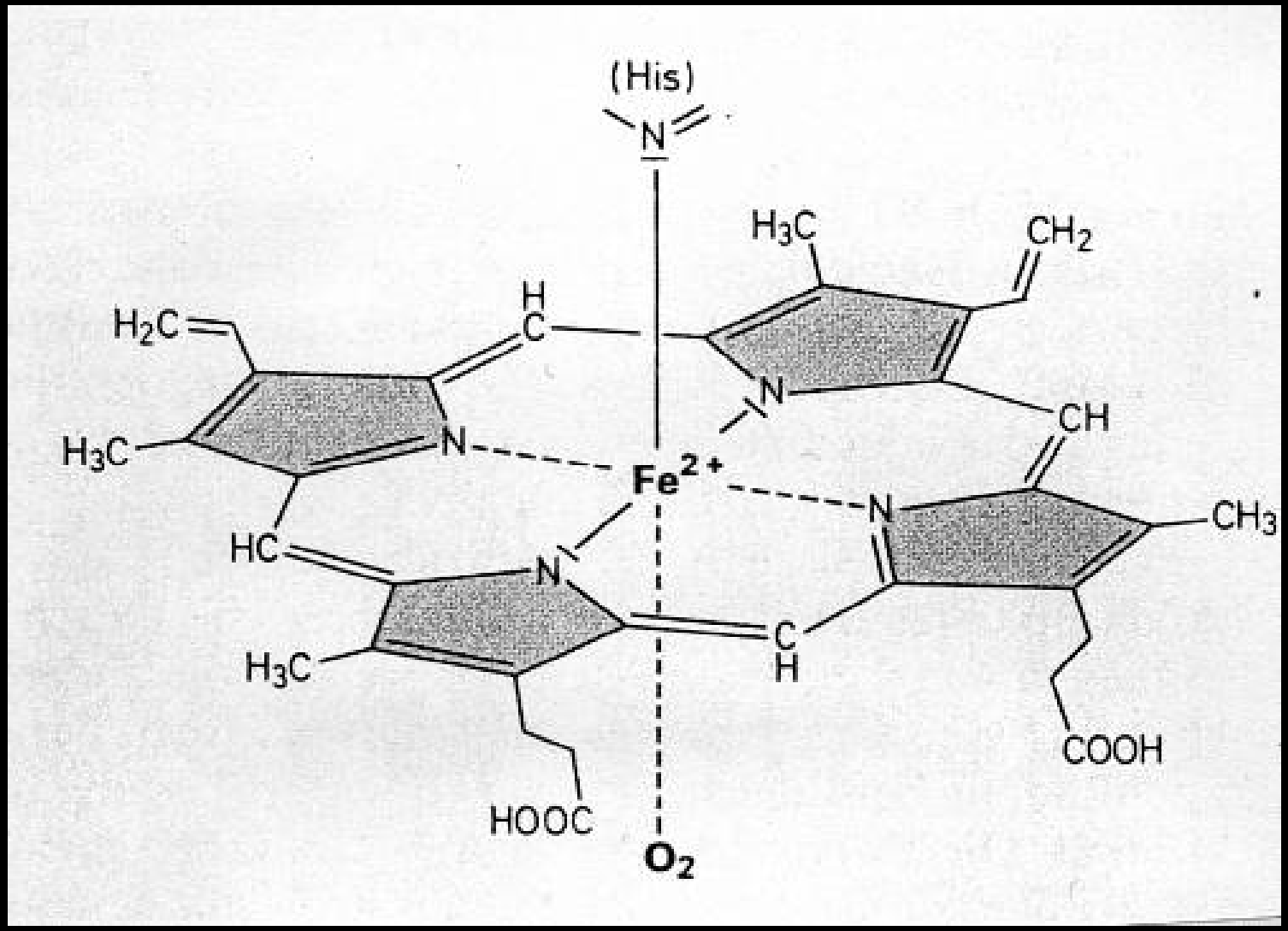
Eine präoperative Anämie ist per se ein Risikofaktor für ein schlechtes postoperatives Ergebnis des Patienten (5). Sie sollte präoperativ diagnostiziert und behandelt werden, sofern keine unaufschiebbare Indikation für den Eingriff oder eine Notfallsituation besteht. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich ein vierfach gesteigertes perioperatives Sterblichkeitssrisiko für Patienten mit milder Anämie (Hämatokrit zwischen 29 % und 36 % bei Frauen und zwischen 29 % und 39 % bei Männern) im Vergleich zu solchen ohne Anämie (30-Tage Mortalität: 3,52 % bei milder präoperativer Anämie versus 0,78 % bei Hämoglobin/Hämatokrit-Werten im Normbereich)

5. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al.: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet 2011; 378: 1396–1407.





Hb A_1


(His)
N
H3C
CH2
H
C
H2C
N
CH
H3C
N
Fe2+
N
CH3
HC
N
C
H
H3C
COOH
HOOC
O2

Eisenverteilung im menschlichen Körper und stöchiometrische Beziehungen zwischen Hämoglobin und Eisen

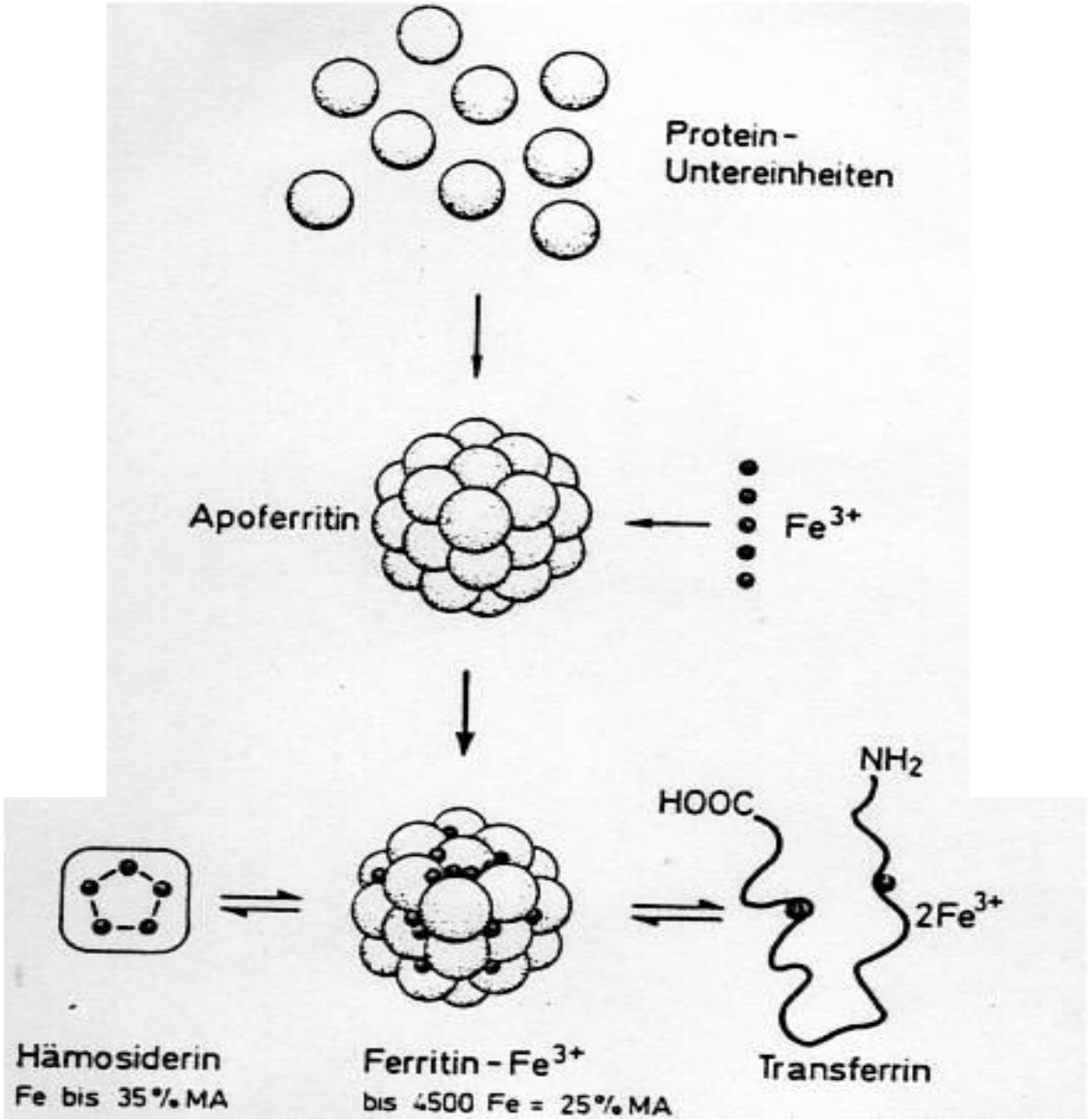
	Männl.	70 kg		Weibl.	60 kg	
Eisen in	**mmol**	**=mg**	**=%**	**Mmol**	**=mg**	**=%**
Hämoglobin	50	2800	66,3	39	2180	62,0
Myoglobin	3,4	190	4,5	2,9	160	4,4
Enzymen	7,7	430	10,0	6,6	370	10,4
Transferrin	0,1	6	0,2	0,09	5	0,1
Depots	14,3	800	19,0	14,3	800	23,0
∑ =	**75,1**	**4220**	**100**	**62,9**	**3515**	**100**

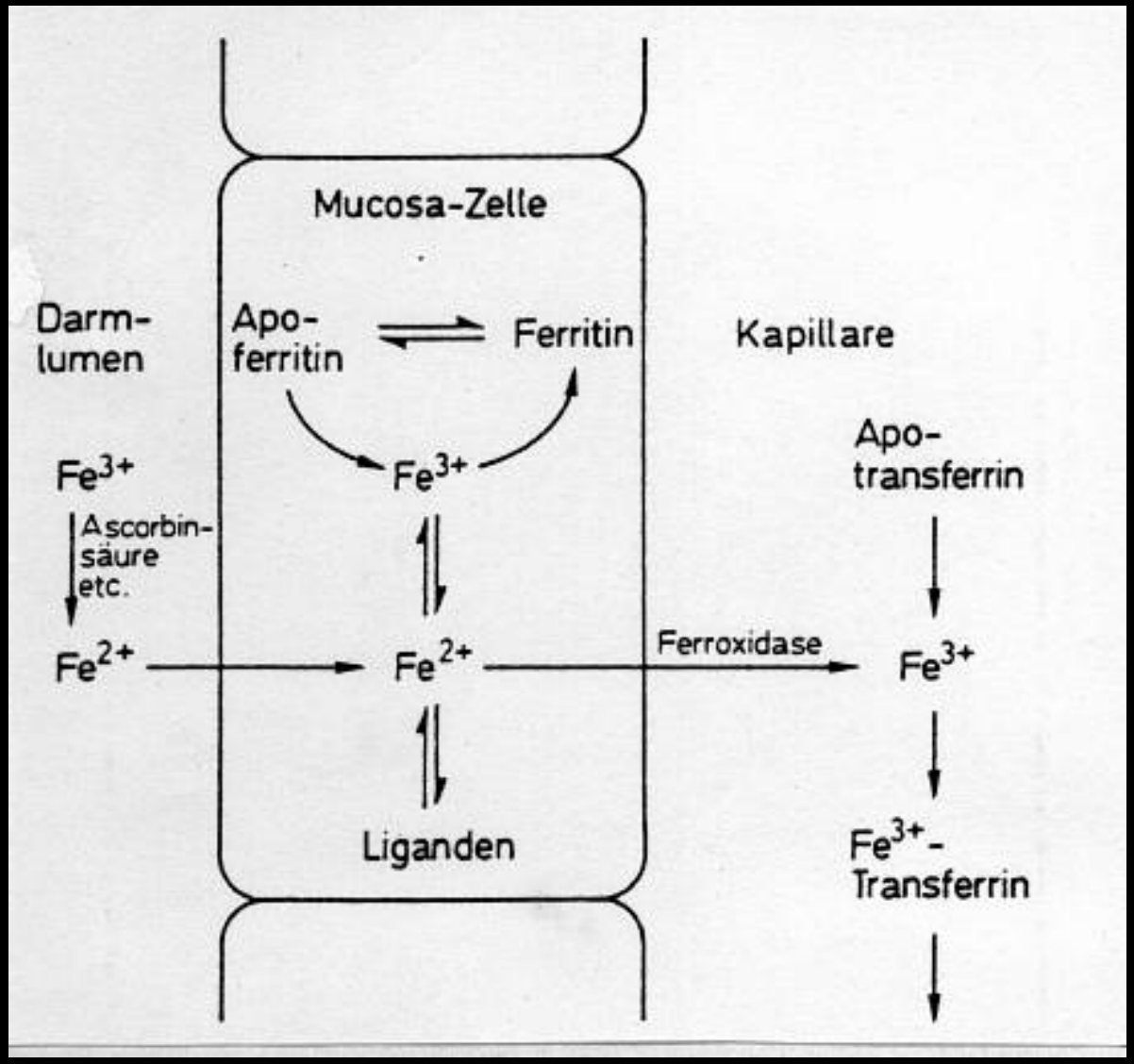
1 mol Hb enthält 4 mol Fe^{2+} =0,346 % (Massengehalt)
Entsprechend 64500 g Hb 223,4 g Fe^{2+}

---

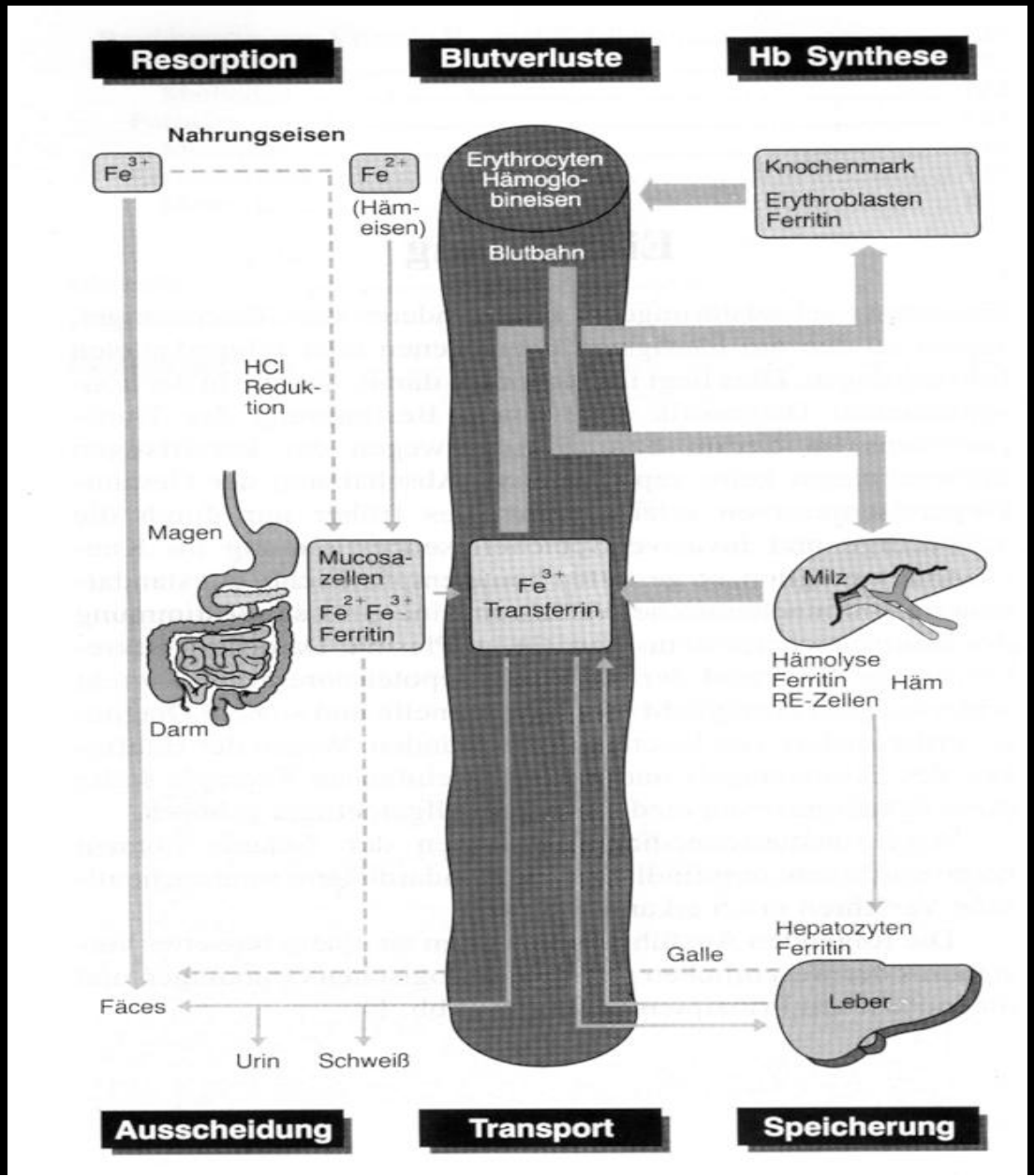
1 l Blut enthält z. B. 2,5 mmol Hb → 10 mmol Fe^{2+}
Entsprechend 161,25 g Hb 558,5 mg Fe^{2+}

Eisen-Speicherung

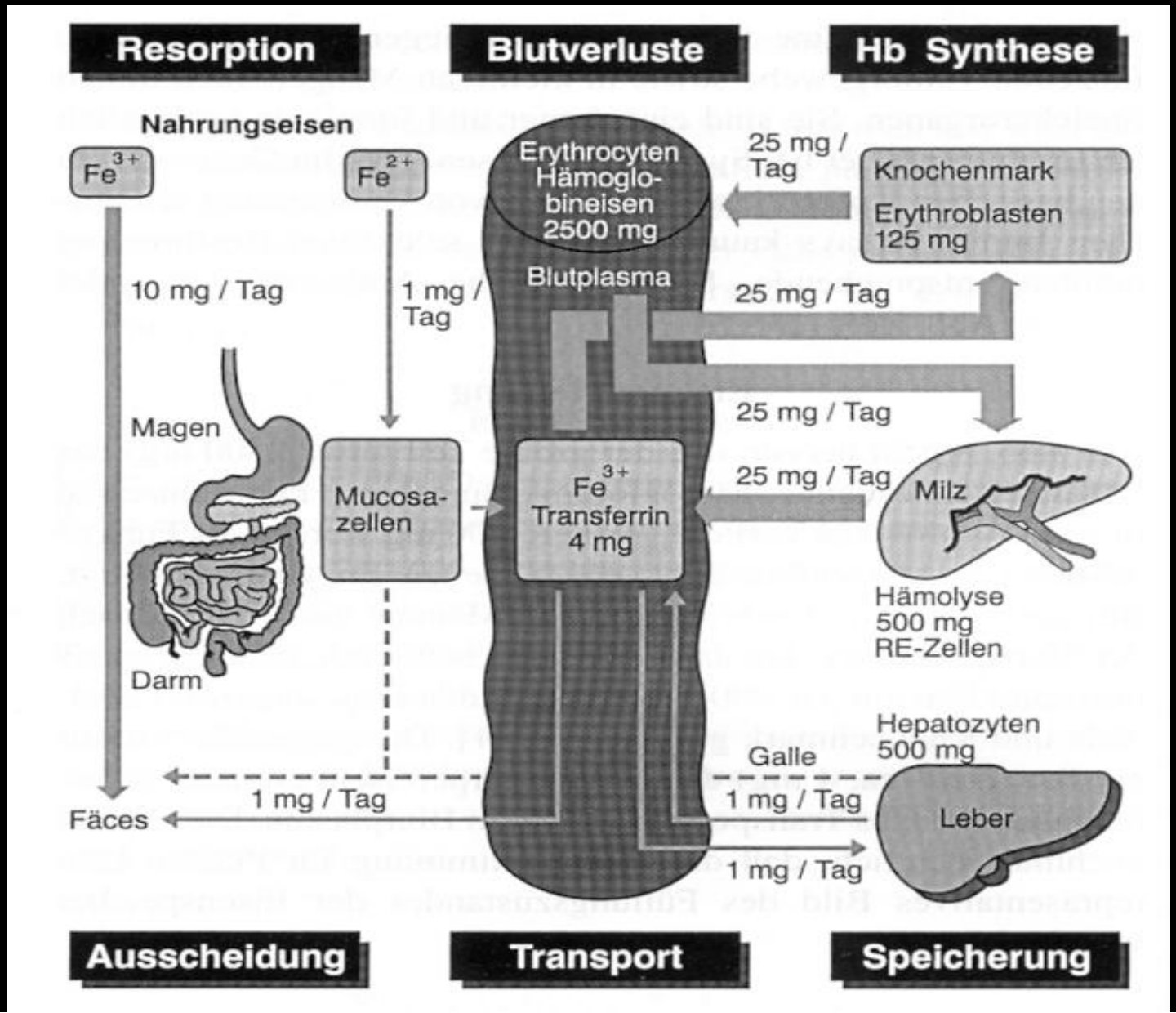


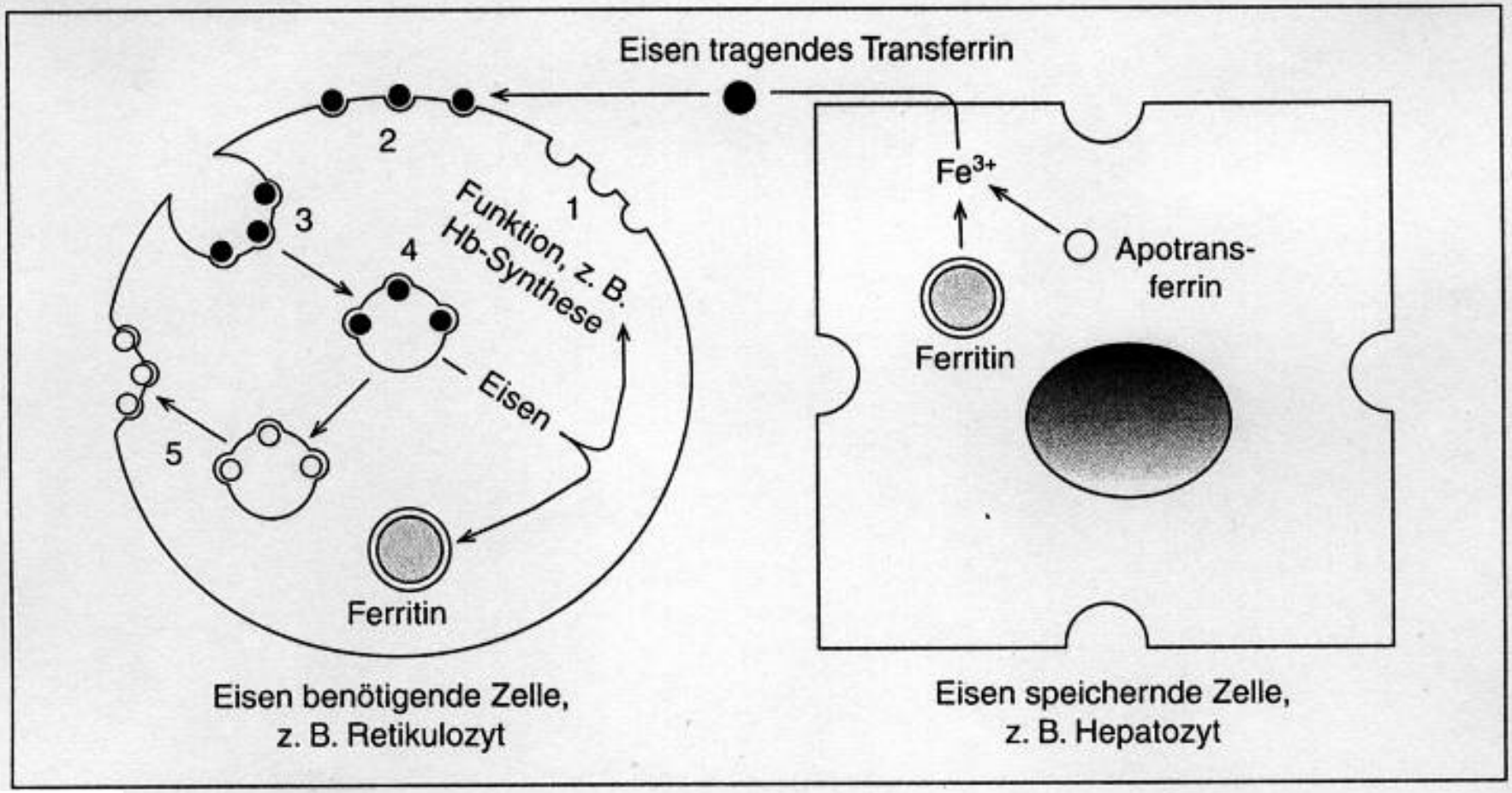

Mucosa-Zelle
Darm-
lumen
Apo-
ferritin
Ferritin
Kapillare
Fe3+
Fe3+
Apo-
transferrin
Ascorbin-
säure
etc.
Fe2+
Fe2+
Ferroxidase
Fe3+
Liganden
Fe3+-
Transferrin

Eisen-Stoffwechsel



Eisen-Stoffwechsel

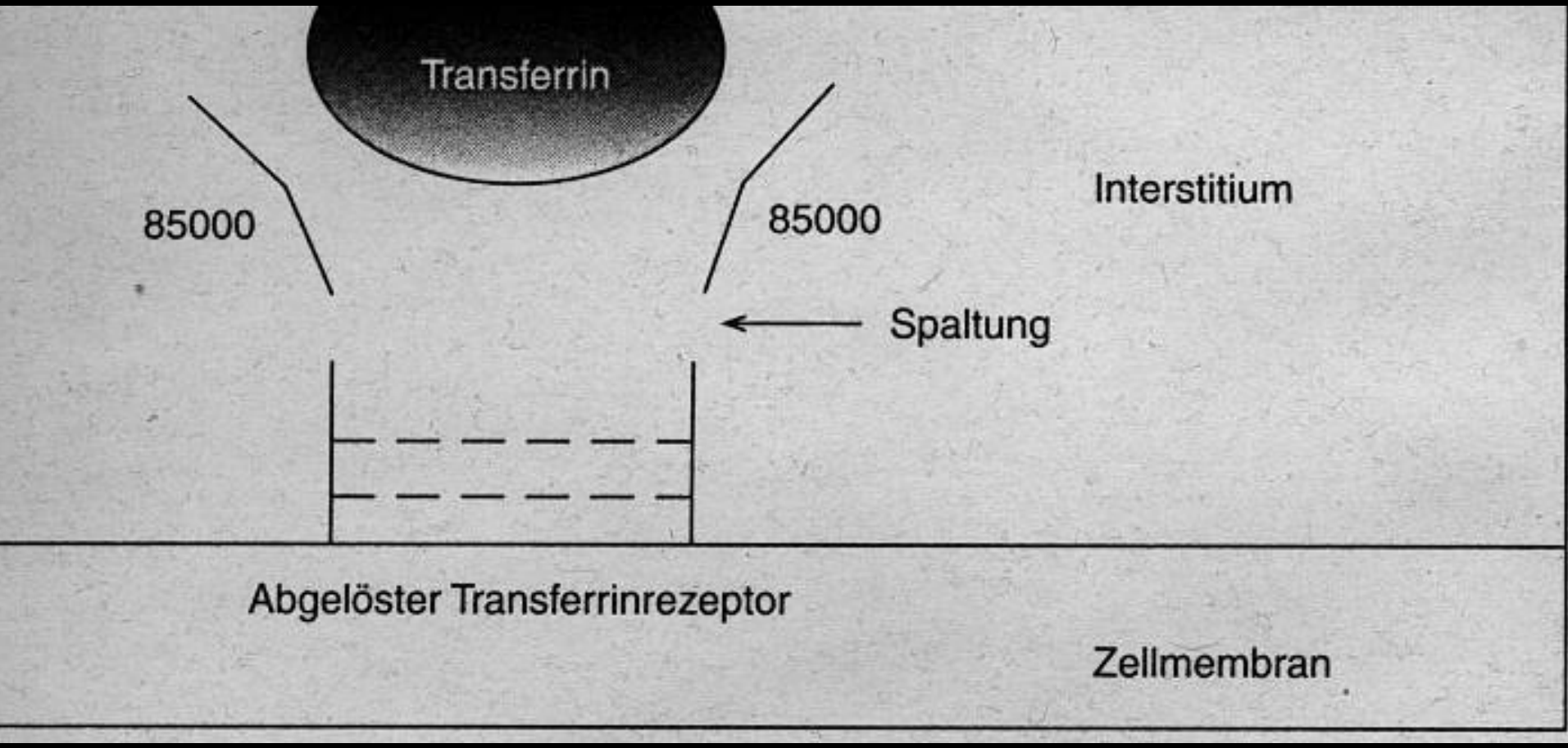




Versorgung einer Eisen-benötigenden Zelle

○ Transferrinrezeptor ● Eisen tragendes Transferrin ○ Apotransferrin

Löslicher Transferrin-Rezeptor (sTFR)



Eisen-Bestimmung

Im Serum in 2 Hauptfraktionen:

Fe – Hb
Fe – Transferrin

Normalerweise zu vernachlässigen:

komplexiertes Fe
Ferritin – Fe
Fe aus Nadeln, Spritzen

$$\text{Transferrin-Fe}^{3+} \xrightarrow{\text{Säure oder Detergens}} \text{Transferrin} + \text{Fe}^{3+}$$

$$\text{Fe}^{3+} + \text{Reduktans} \longrightarrow \text{Fe}^{2+}$$

$$\text{Fe}^{2+} + \text{Bathophenantrolin (oder Ferrozine)} \longrightarrow \text{Farb-Komplex}$$

Wichtig: Im 1. Schritt quantitative Freisetzung von Fe aus Transferrin-Fe ohne Häm-Fe-Spaltung!

Referenzbereich: w 45 – 145 μg/dl
m 55 – 155 μg/dl

Störungen: Hämolyse
Lipämie (Trigl. > 1000 mg/dl)
Medikamente (Desferral macht farblose Komplexe)

Transferrin im Serum

Turbidimetrische oder nephelometrische Bestimmung

mittels spezifischer AK.

Referenzbereich: 210 – 360 mg/dl

Transferrinsättigung

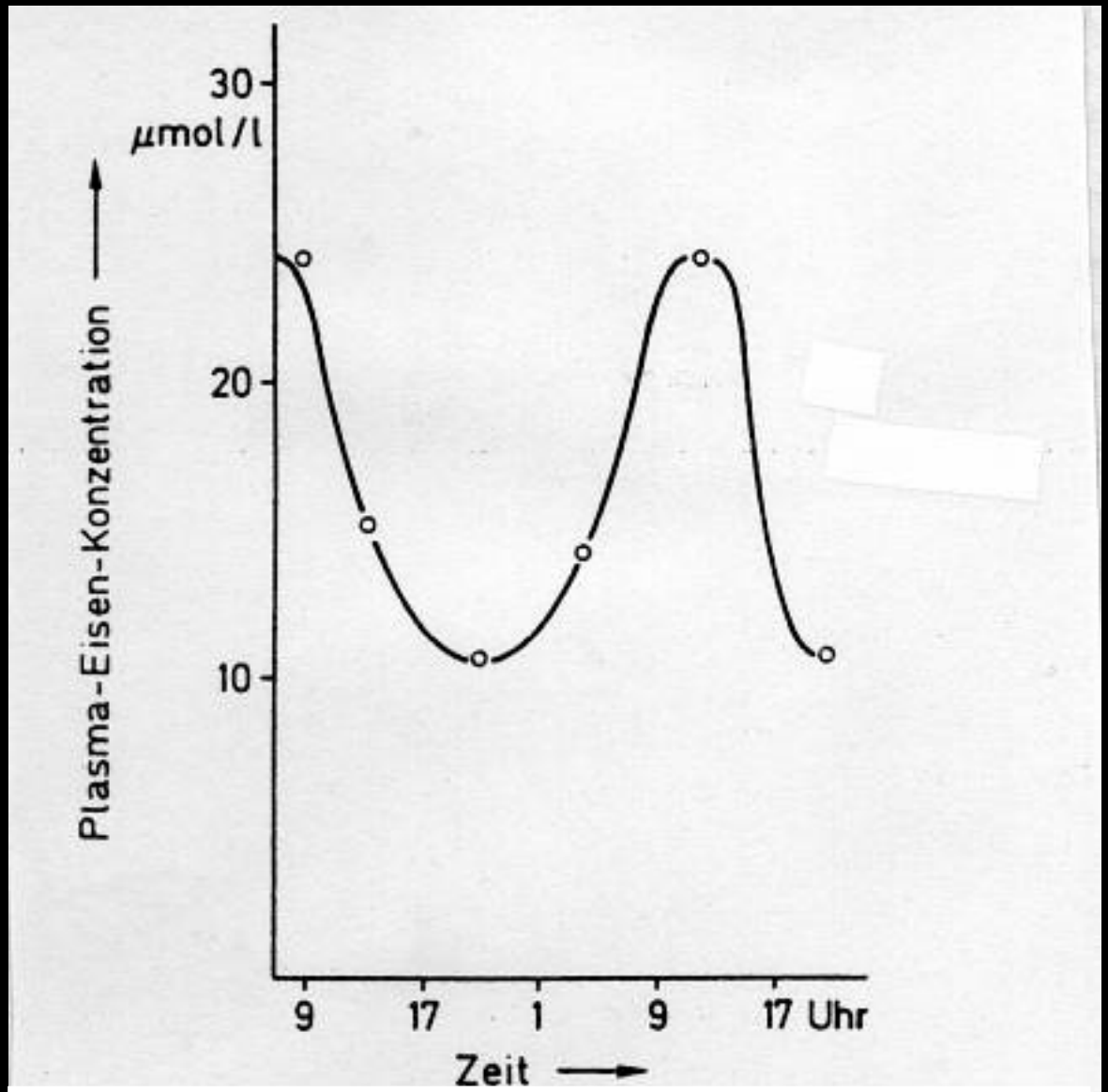
$$\text{Transferrinsättigung} = \frac{\text{Serum-Fe } (\mu g/dl) \times 70{,}9}{\text{Transferrin } (mg/dl)}$$

Referenzbereich: 16 – 45 %
(Ref.bereiche für Kinder niedriger)

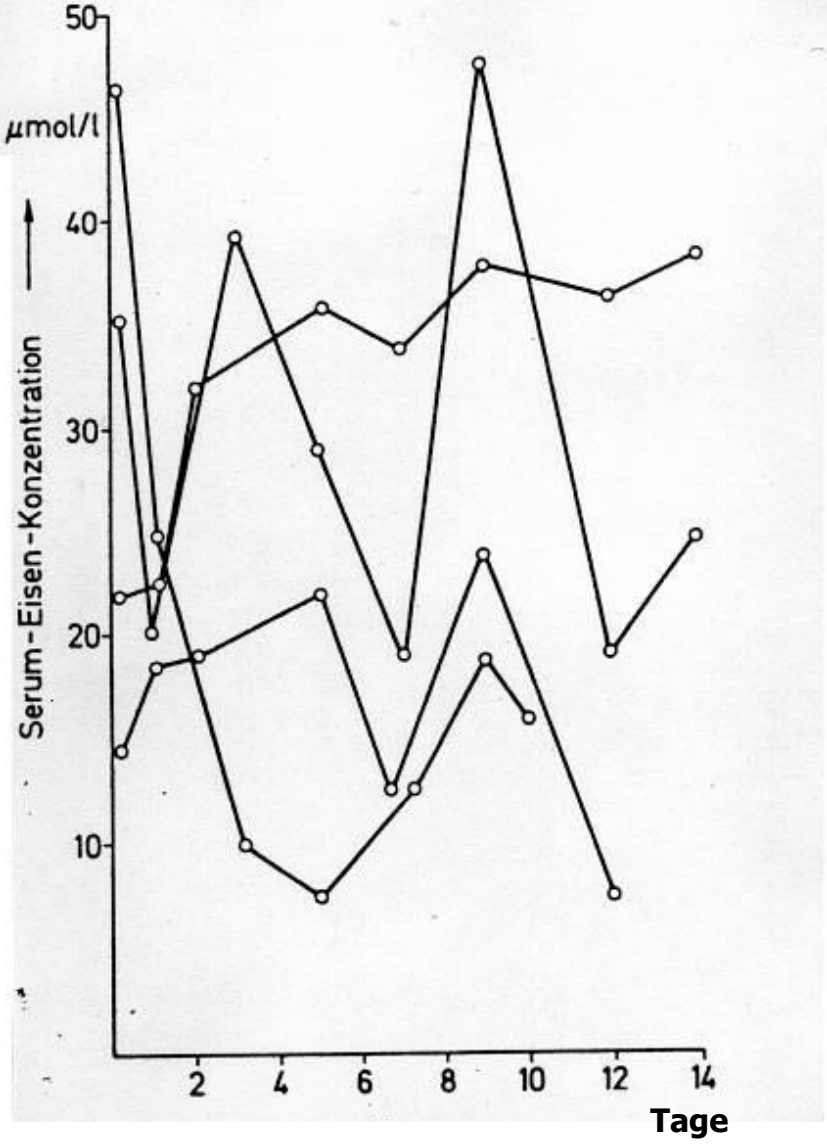
Ferritin im Serum

Bestimmung mit Immuno-Assay

Referenzbereich:	m:	20 – 320 ng/ml
	w, vor Menopause:	7 – 280 ng/ml
	w, nach Menopause:	14 – 230 ng/ml



Circadianer Rhythmus der Plasma-Fe-Konz.



Intraindividuelle Schwankungen der Serum-Fe-Konzentration bei 4 gesunden Probanden

Hyposiderinämie

Verschiedene Stufen bei chronisch negativer Fe-Bilanz:

	1. Depot-Fe ⬇	=	prälatenter Fe-Mangel
2. (wie 1. und)	Transferrin ⬆	=	latenter Fe-Mangel
3. (wie 2. und)	Serum-Fe ⬇	=	manifester Fe-Mangel
4. (wie 3. und)	MCV ⬇	=	Ery-Bildung beeinträchtigt
5. (wie 4. und)	MCH ⬇	=	Eisenmangel-Anämie

Ursachen der Hyposiderinämie

a) Fe-Mangel durch:
- Fe-arme Nahrung
- Resorptionsstörung (Magen-Darm-OP, (Malabsorption)
- Erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Stillen)

b) Blutverluste
- Blutspenden
- Blutungsneigung
- Magen-Darm-Blutung
- Gynäkologische Ursachen (Menorrhagie)

c) Gestörte Wechselwirkung mit Transferrin + Ferritin:
- Hypotransferrinämie
- chron. Erkrankung, Entzündung, Tumor

Ursachen der Hypersiderinämie

a) Hämatogen:
- Gestörte Ery-Bildung (Aplastische Anämie z.B. durch Strahlen oder Medikamente
- Vitamin B_{12} + Folsäure-Mangel (Perniciöse Anämie)
- Eisenüberladung (Hämolyt. Anämie z.B. Thalassämie)
- Leukämien, Porphyrien u.a. hämatologische Erkrankungen

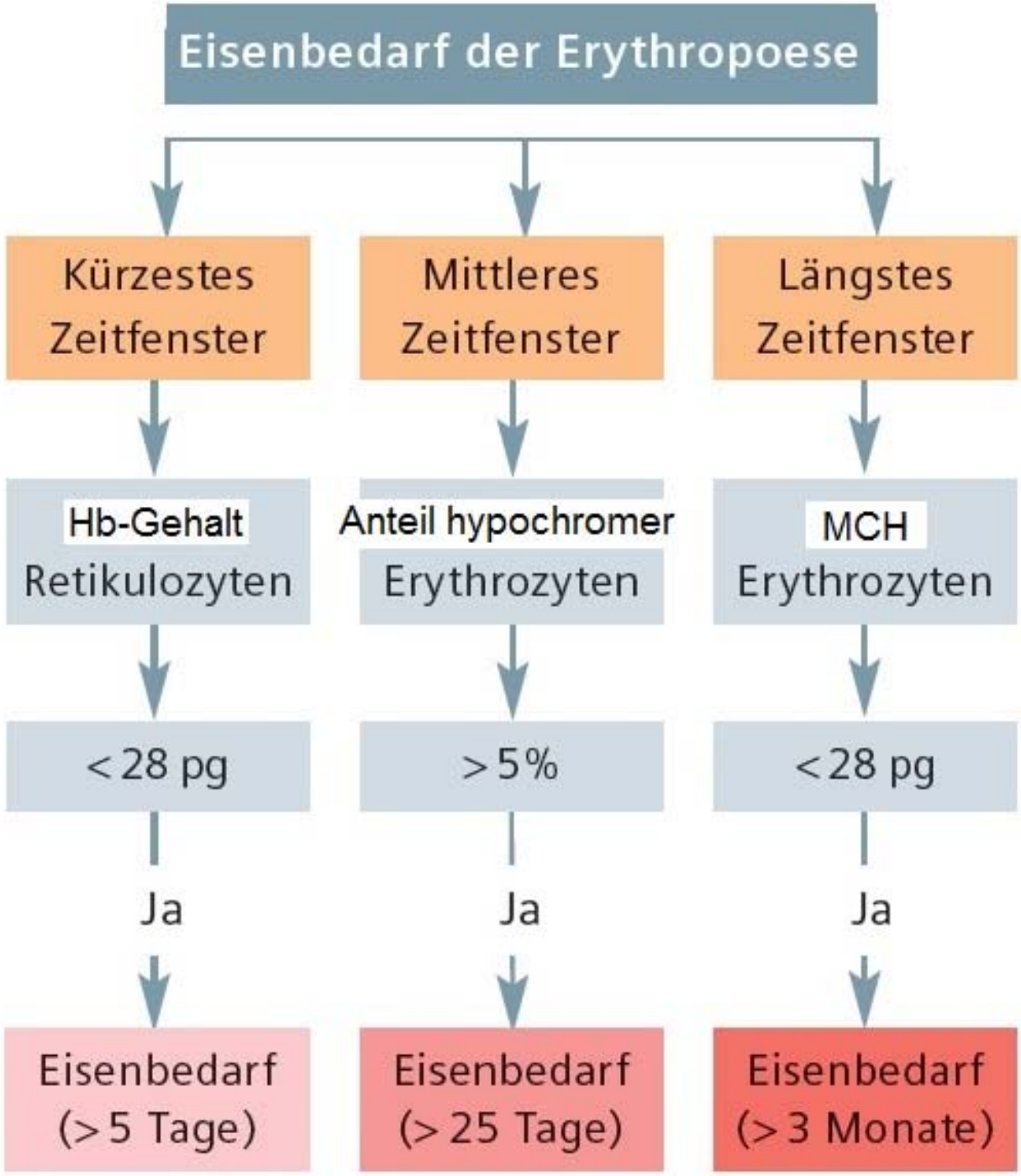
b) Hepatogen:
- akute Hepatitis

Transferrinsättigung

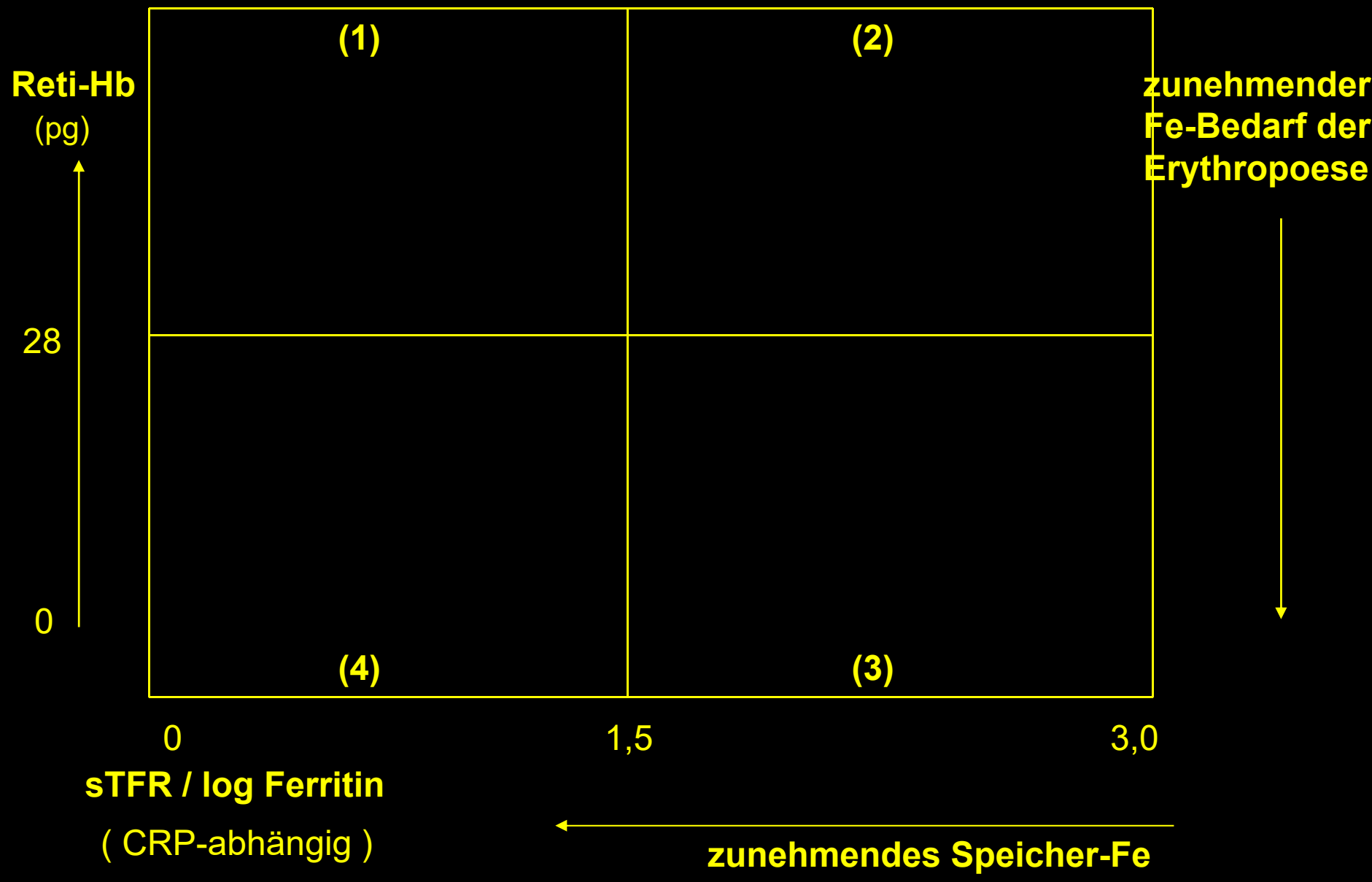
Erniedrigt: Eisen-Mangel
Normal: ACD
Erhöht: Eisenüberladung (Hämochromatose >50 Transfusionen, ineffektive Erythropoese)

Störeinflüsse (Blutabnahme etc.) und Schwankungen bei Transferrinsättigung wesentlich geringer als bei Fe

	ACD	Eisenmangel-Anämie
Hb	↓	↓
MCV und MCH	↓	↓
Eisen	↓ oder normal	↓
Transferrin-Sättigung	↓ oder normal	↓
Transferrin	↓	↑
Lösl. Transferrin-Rezeptor	↓ oder normal	↑
Ferritin	↑ oder ↑↑	↓


Eisenbedarf der Erythropoese
Kürzestes Zeitfenster
Mittleres Zeitfenster
Längstes Zeitfenster
Hb-Gehalt Retikulozyten
Anteil hypochromer Erythrozyten
MCH Erythrozyten
< 28 pg
> 5 %
< 28 pg
Ja
Ja
Ja
Eisenbedarf (> 5 Tage)
Eisenbedarf (> 25 Tage)
Eisenbedarf (> 3 Monate)

Komplexe Eisenstoffwechselstörungen



Diagnostischer Plot

Einteilung des Eisenstatus in 4 Zustände

CRP > 0,5 mg/dl | CRP ≤ 0,5 mg/dl

Retikulozyten-Hb [pg]

28

1

Eisenzufuhr auf Eisen -bedarf angepasst;
normozytäre Erythropoese
ACD

2

Eisenzufuhr seit wenigen Wochen nicht mehr dem Bedarf angepasst, noch normozytäre Erythropoese
Milder Eisenmangel

4

Eisenbedarf höher als verminderte Zufuhr
ACD + EM

3

Schwere Eisenmangel-anämie,mikrozytäre Erythropoese **EMA**

0.8 | 1.5

sTfR [mg/L] / log Ferritin [µg/L]

L. Thomas, DÄB 4.3.2005

Eisenüberladung

	Fe	Transferrin	Transferrin-sättigung	Ferritin
Hämolytische Anämie	n/↑	n/↓	n/↑	↑
Ineffektive Erythropoese	n/↑	n/↓	n/↑	↑
Iatrogene Fe-Überladung	↑	↓	↑	↑
Hämochromatose	↑	↓	↑	↑ ↑

Hämochromatose

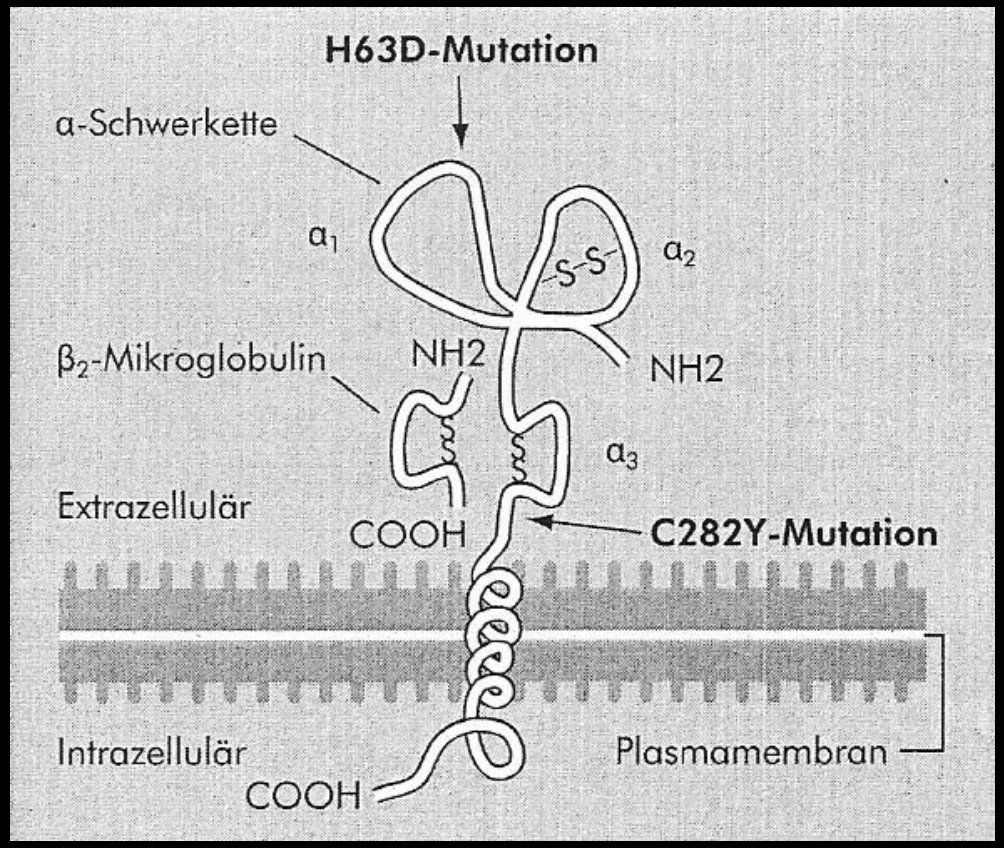
Eisenablagerung führt zu Organschädigung durch Bildung freier Sauerstoff-Radikale. Folgen sind u.a. Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und Gelenkschädigung.

Klin. Manifestationsalter bei Männern ca. 45 Jahre, bei Frauen ca. 55 Jahre.
Prävalenz der manifesten Erkrankung: 1 : 4.000 bis 10.000

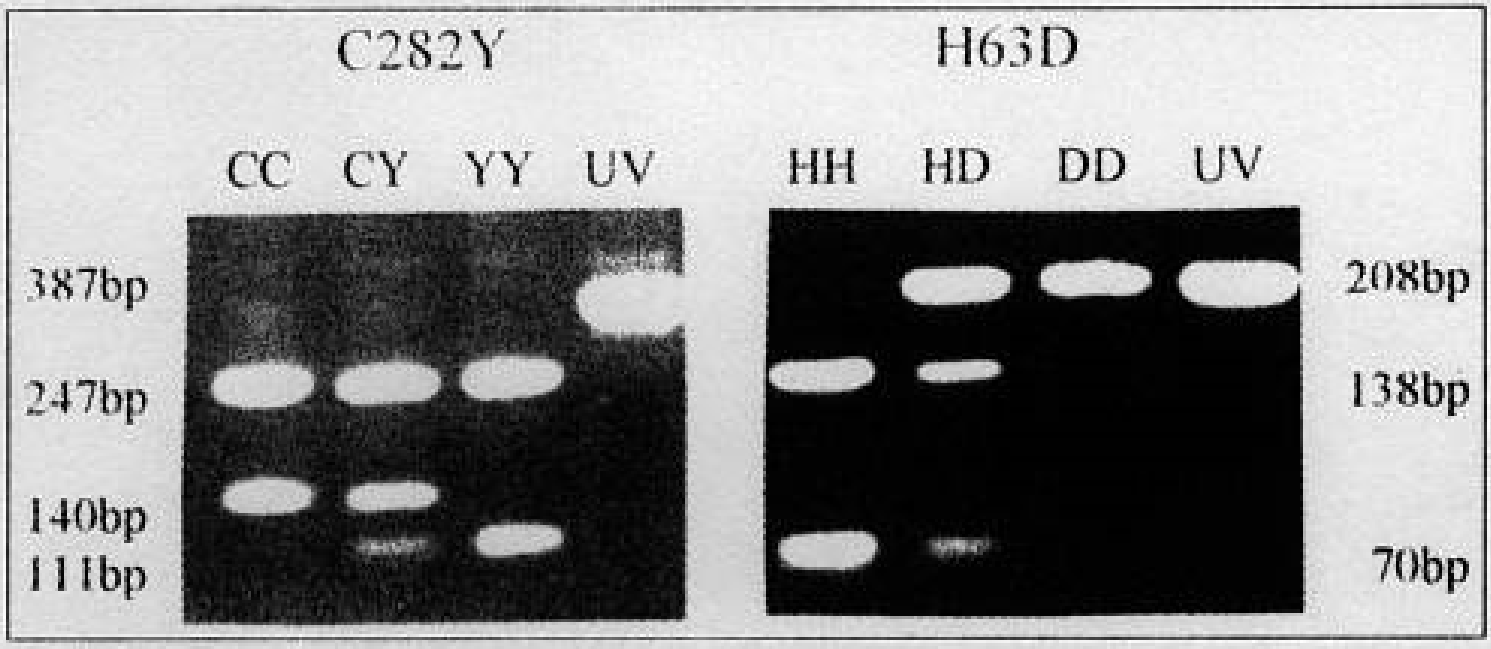
Die Hereditäre Hämochromatose ist die häufigste autosomal-rezessive Erkrankung.

Hämochromatose

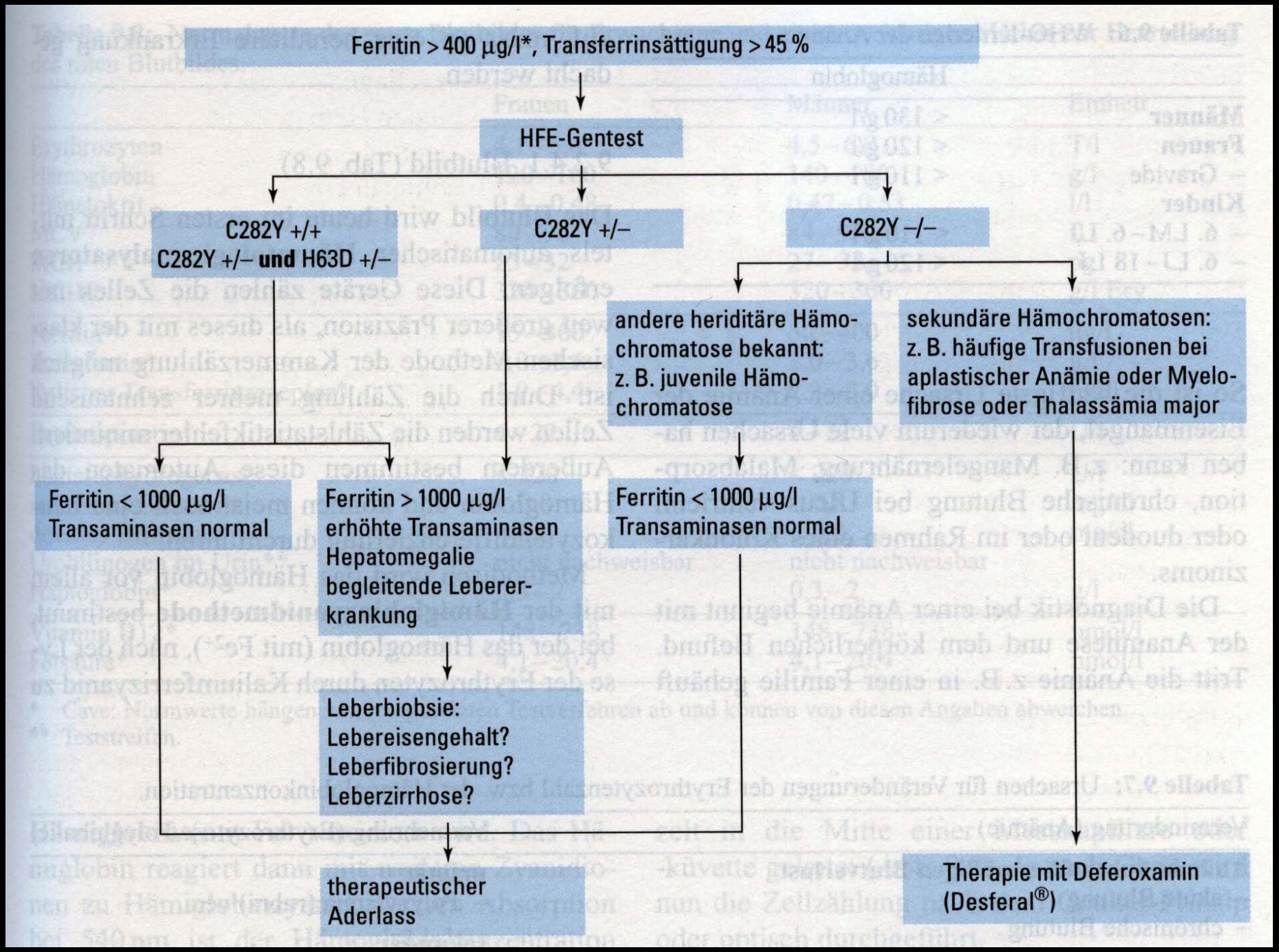
85% der Hämochromatose-Patienten haben homozygote Mutation C282Y (Cys => Tyr) im HFE-Gen.
Häufigkeit: heterozygot 1:20, homozygot 1: 400.

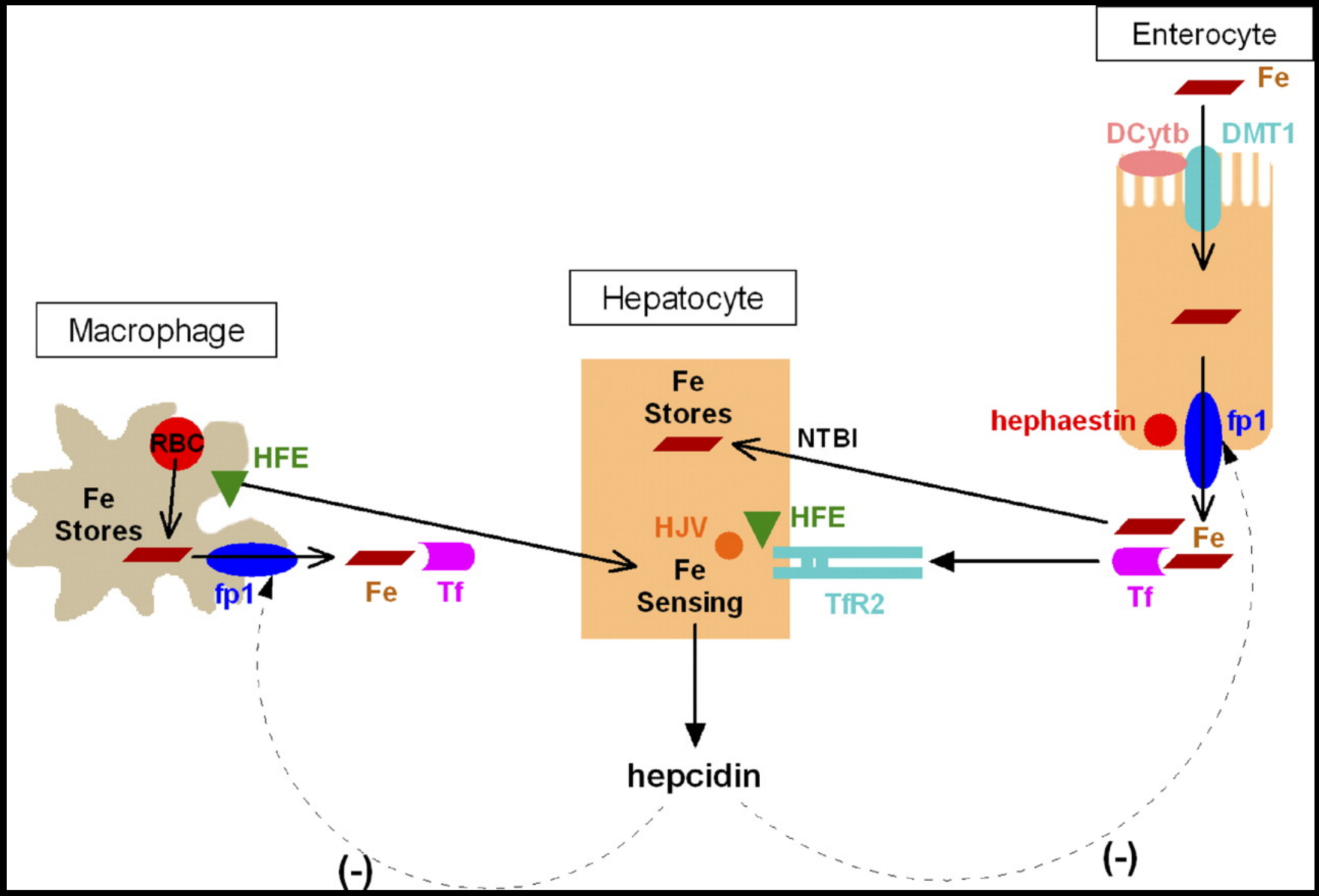


Molekularbiologische Diagnostik



Nachweis der Mutationen C282Y (links) und H63D (rechts) mittels PCR, Restriktionsverdau und Agarosegelelektrophorese. An den Seitenrändern der Abbildung ist die Größe der jeweiligen mit den Rstriktionsenzymen *Rsa*I (C282Y), bzw. *Mbo*I (H63D) verdauten und unverdauten (UV) PCR-Fragmente in Basenpaaren (bp) angegeben. CC, HH: Homozygotie für Wildtyp; CY, HD: Heterozygotie; YY, DD: Homozygotie für die jeweilige Mutation.


Ferritin > 400 µg/l*, Transferrinsättigung > 45 %
HFE-Gentest
C282Y +/+
C282Y +/– und H63D +/–
C282Y +/–
C282Y –/–
andere heriditäre Hämochromatose bekannt: z. B. juvenile Hämochromatose
sekundäre Hämochromatosen: z. B. häufige Transfusionen bei aplastischer Anämie oder Myelofibrose oder Thalassämia major
Ferritin < 1000 µg/l
Transaminasen normal
Ferritin > 1000 µg/l
erhöhte Transaminasen
Hepatomegalie
begleitende Leberer-krankung
Ferritin < 1000 µg/l
Transaminasen normal
Leberbiobsie:
Lebereisengehalt?
Leberfibrosierung?
Leberzirrhose?
therapeutischer Aderlass
Therapie mit Deferoxamin (Desferal®)



Tf = Transferrin Fp1 = Ferroportin 1 HJV = Hemojuvelin

TfR2 = Transferrin-Rezeptor 2

DMT1 = Divalent Metal Transporter 1

Regulation der Eisen-Homeostase

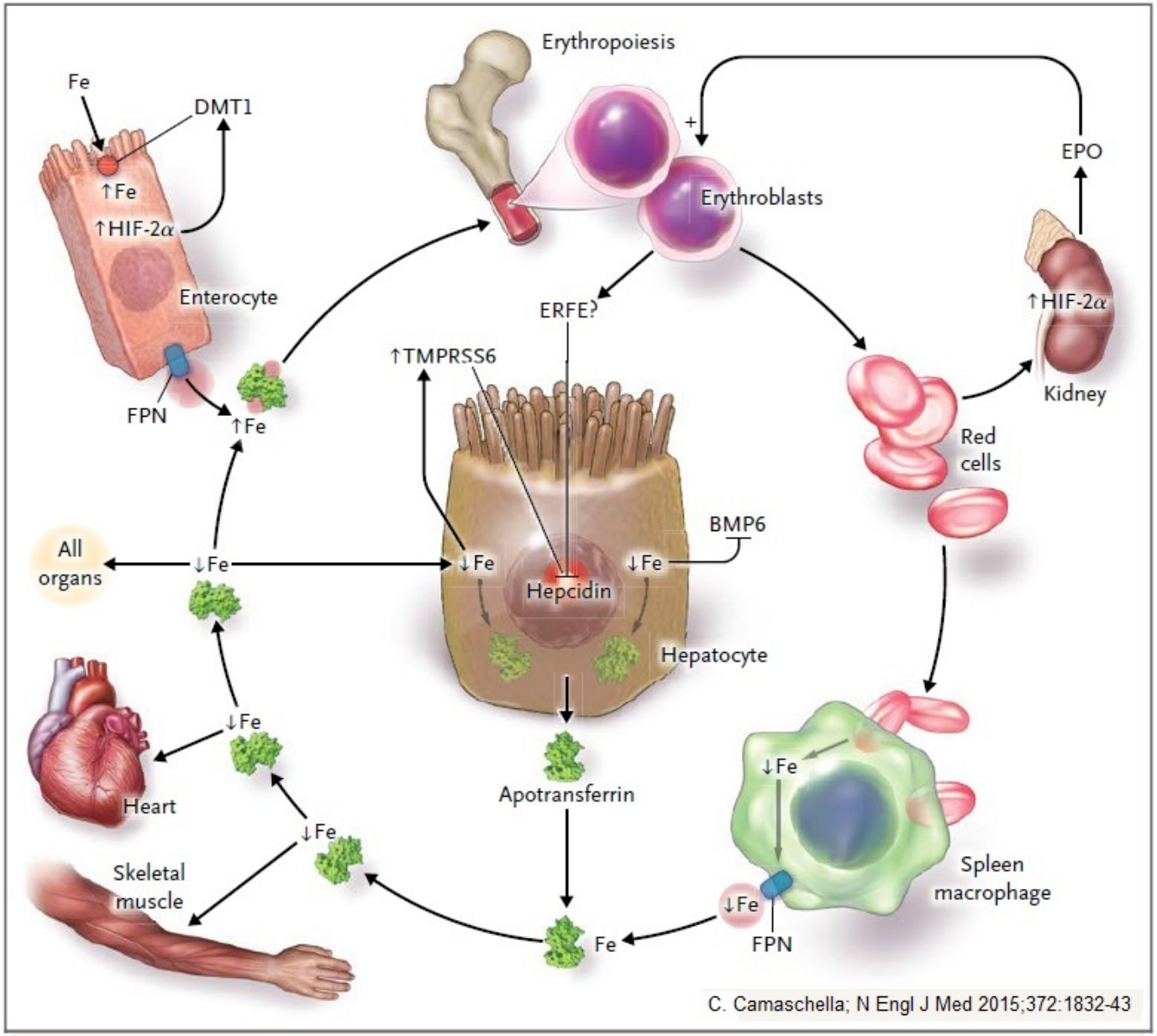
Hepcidin ist ein Peptid aus 25 AS; wird für das entscheidende Hormon der Fe-Regulation gehalten

Hepcidin blockiert Ferroportin und inhibiert dessen Funktion (Fe-Freisetzung aus der Zelle)

Hepcidin-Konz. ist erhöht bei Patienten mit ACD (induziert durch IL-6) => verstärkte Fe-Retention in Makrophagen, verminderte intestinale Fe-Absorption => Funktionseisen-Mangel

Fleming R E, N Engl J Med 2005

Zentrale Rolle von Hepcidin bei der Reaktion des Organismus auf den Eisen-Mangel



C. Camaschella; N Engl J Med 2015;372:1832-43