

Klinische Chemie und Hämatologie

Vorlesung: Anämie & Eisenstoffwechsel



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

Stad. Klinikum Solingen gGmbH
Zentrallabor
Golesterstraße 1
D-42699 Solingen
Tel.: 0212 5472461
Fax: 0212 5472469
www.klinikum-solingen.de
heinh@klinikum-solingen.de

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 |

Ca. 500 Mio. Menschen weltweit mit Fe-Mangel-Anämie

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. Knochenmarkinsuffizienzen)
 - AIDS

Klassifizierung der Anämien

Hyporegenerative Anämien

Makrozytär, nicht megaloblastär:
hämolytische Anämie, Alkoholismus, Lebererkrankungen, Hypothyreoidismus

Megaloblastär:
Vitamin B₁₂- und Folsäure-Mangel, Chemotherapie maligner Tumoren, Behandlung mit Anti-Folaten

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, Vasculitis, 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)

Anemia and Mortality in Heart Failure Patients

A Systematic Review and Meta-Analysis

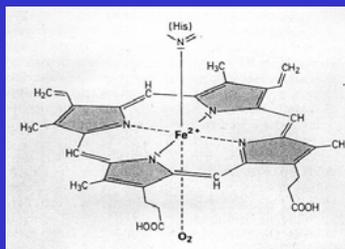
Henel F, Geenen M, MD; Jansz L, Jansz R, MD, FACC; Levin Dammis, MD*

Jau van Wijngaarden, MD, PhD; Hans L. Hillego, MD, PhD*

Dek J, van Veldhuisen, MD, PhD, FACC; Peter van der Meer, MD, PhD†

Groningen and Drexler, 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 3,207 initial studies, we included 34 studies, comprising 153,380 patients. Information on study design, patient characteristics, outcomes, and potential confounders were extracted.
Results: Anemia was defined by criteria used in the original articles. Of the 153,380 CHF patients, 27.2% were anemic. After a minimal follow-up of 6 months, 66.4% of anemic patients died compared with 23.5% of nonanemic patients. Crude mortality risk of anemia was 2.86 (95% confidence interval: 2.74 to 2.97; p < 0.001). Lower baseline hemoglobin values were associated with increased crude mortality rates (p = -0.266, p = 0.028). Adjusted hazard ratios showed an increased adjusted risk for anemia hazard ratio 3.46 (95% confidence interval: 3.26 to 3.65; 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 prognostic and therapeutic strategy aimed to increase hemoglobin levels in CHF should be investigated. (J Am Coll Cardiol 2008;52:618-27) © 2008 by the American College of Cardiology Foundation

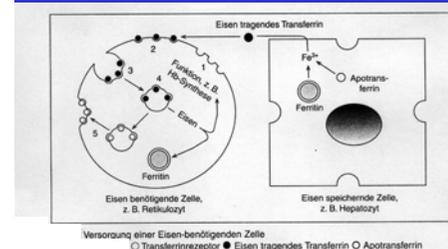
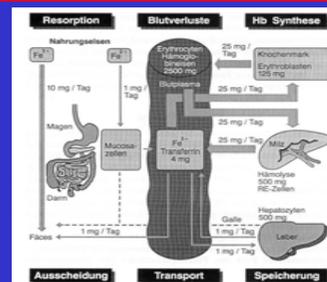


Eisenverteilung im menschlichen Körper und stöchiometrische Beziehungen zwischen Hämoglobin und Eisen

| Eisen in | Männl. 70 kg | | | Weibl. 60 kg | | |
|-------------|--------------|-------------|------------|--------------|-------------|------------|
| | mmol | mg | % | mmol | mg | % |
| Hämoglobin | 50 | 2800 | 66.3 | 39 | 2160 | 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 |
| Σ ± | 75.1 | 4220 | 100 | 62.9 | 3515 | 100 |

1 mol Entsprechend 64500 g Hb enthält 4 mol Fe²⁺ = 0,346 % (Massengehalt) 223,4 g Fe²⁺
1 l Blut enthält z. B. 2,5 mmol Hb → 10 mmol Fe²⁺ Entsprechend 161,25 g Hb → 503,5 mg Fe²⁺

Eisen-Stoffwechsel

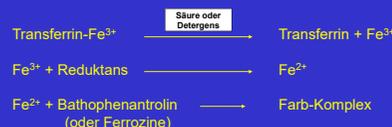


Transferrin-Rezeptor

- Alle Zellen haben den Transferrin-Rezeptor (TfR); 75% der Gesamtmenge auf Retikulozyten.
- Im Blut bestimmtes Bruchstück von TfR ist der lösliche Transferrin-Rezeptor sTfR (MG 85.000).
- Wenn die Erythropoese an Eisen verarmt, steigt die sTfR-Konzentration im Blut an.
- Indikation zur Bestimmung von sTfR (und Ferritin): Abgrenzung der Eisenmangelanämie von Anämie bei Chronischen Erkrankungen (ACD).

Eisen-Bestimmung

Im Serum in 2 Hauptfraktionen: Fe – Hb
Fe – Transferrin
Normalerweise zu vernachlässigen: komplexiertes Fe
Ferritin – Fe
Fe aus Nadeln, Spritzen



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 (Trügl. > 1000 mg/dl)
Medikamente (Desferal macht farblose Komplexe)

Transferrin im Serum

Turbidimetrische oder nephelometrische Bestimmung mittels spezifischer AK.

Referenzbereich: 210 – 360 mg/dl

Transferrinsättigung

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

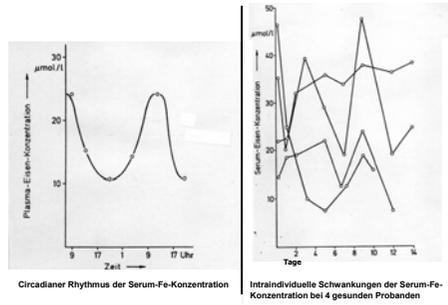
Referenzbereich: 16 – 45 % (Ref.bereiche für Kinder niedriger)

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

- 17 -



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

- 18 -

Eisenstoffwechsel-Diagnostik

- Stark ausgeprägter circadianer Rhythmus: Minimum um Mitternacht, Maximum früher Nachmittag (Maximum ist 2 bis 3 x höher als das Minimum).
- Korrekte Abnahme (nur kurzer Stau) wichtig, da Fe an Proteine gebunden.
- Große inter- und intraindividuelle Schwankungsbreite.
- Eine einmalige, isolierte Fe-Bestimmung ist nicht sinnvoll!

- 19 -

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

- 20 -

Ursachen der Hyposiderinämie

- Fe-Mangel durch:
 - Fe-arme Nahrung
 - Resorptionsstörung (Magen-Darm-OP, (Malabsorption)
 - Erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Stillen)
- Blutverluste
 - Blutspenden
 - Blutungsneigung
 - Magen-Darm-Blutung
 - Gynäkologische Ursachen (Menorrhagie)
- Gestörte Wechselwirkung mit Transferrin + Ferritin:
 - Hypotransferrinämie
 - chron. Erkrankung, Entzündung, Tumor

- 21 -

Ursachen der Hypersiderinämie

- Hämatogen:
 - Gestörte Ery-Bildung (Aplastische Anämie z.B. durch Strahlen oder Medikamente
 - Vitamin B₁₂ + Folsäure-Mangel (Perniciöse Anämie)
 - Eisenüberladung (Hämolyt. Anämie z.B. Thalassämie)
 - Leukämien, Porphyrien u.a. hämatologische Erkrankungen
- Hepatogen:
 - akute Hepatitis

- 22 -

Transferrinsättigung

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

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

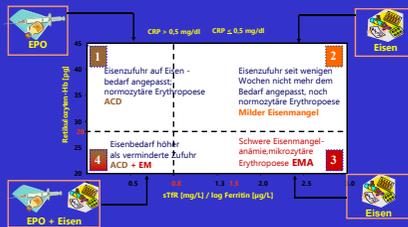
- 23 -

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

- 24 -

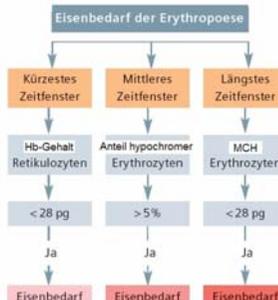
Diagnostischer Plot

Einteilung des Eisenstatus in 4 Zustände



L. Thomas, DAB 4.3.2005

- 25 -



- 26 -

Eisenüberladung

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

- 27 -

Hämochromatose

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

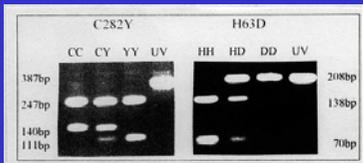
Klin. Manifestationsalter bei Männern ca. 45 Jahre, bei Frauen ca. 55 Jahre.
 Prävalenz der manifesten Erkrankung: 1 : 4.000 bis 10.000

Die Hereditäre Hämochromatose ist die häufigste autosomal-rezessive Erkrankung.

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

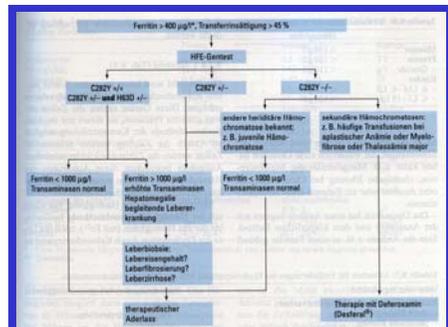
- 28 -

Molekularbiologische Diagnostik

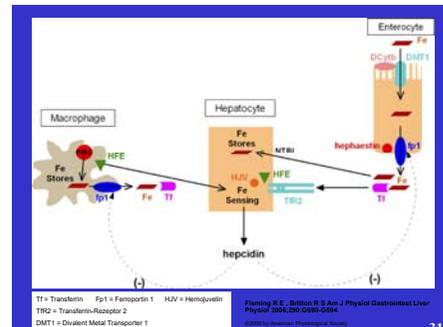


Nachweis der Mutationen C282Y (links) und H63D (rechts) mittels PCR, Restriktionsverdau und Agarosegelelektrophorese. An den Seitenrändern der Abbildung ist die Größe der jeweiligen mit den Restriktionsenzymen RsaI (C282Y), bzw. MboI (H63D) verdauten und unverdauten (UV) PCR-Fragmente in Basenpaaren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

- 29 -



- 30 -



Tf = Transferrin Fpt = Ferroportin 1 HJV = Hemojuvelin
 TfR2 = Transferrin-Rezeptor 2
 DMT1 = Divalent Metal Transporter 1
 Fleming R.E., Britton R.B. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2006; 290:G590-G594
 ©2006 American Physiological Society

- 31 -

Regulation der Eisen-Homeostase

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

Hepcidin bindet an 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

- 32 -