



**Anämiediagnostik
in der Praxis in einem
Einwanderungsland**

Roswitha Dickerhoff
Universitäts-Kinderklinik
Düsseldorf

Anämie-Ursachen bei Migranten

- **Eisenmangel**
- **Hämoglobin-Krankheiten**
 - Thalassämien
 - Hämoglobinopathien
- Enzymdefekte

Fragen bei Anämie-Diagnostik

- Wie alt ist der Patient?
- Liegt eine Anämie vor ? (Normwerte)
- Was ist die Ursache der Anämie?

Einteilung der Anämien nach Zellgröße (MCV)

- **Mikrozytär**
 - RDW hoch
 - RDW normal
- **Normozytär**
 - Retikulozyten hoch
 - Retikulozyten niedrig oder null
- **Makrozytär**

WERKZEUGE FÜR DIE ANÄMIEDIAGNOSTIK

- **MCV (MCH, MCHC)**
 - RDW (= EVB)
 - Retikulozyten
(Mikroskop)

Altersnormwerte MCV

untere Grenze - 2SD

Reifes Neugeborenes	> 95 fl
18 Monate	> 72 fl
18 Mo bis 7 Jahre	70+ Alter fl
ab Schulalter	> 80 fl

Cave: MCV abhängig von
Retikulozytenzahlen

Hb u. MCV-Normalwerte beim Feten bzw. Frühgeborenen

SSW	Hb	MCV
24 - 25	19,4 +/- 1,5	135 +/- 0,2
26 - 27	19,0 +/- 2,5	132 +/- 14,4
28 - 29	19,3 +/- 1,8	131 +/- 13,5
30 - 31	19,1 +/- 2,2	127 +/- 12,7
32 - 33	18,5 +/- 2,0	123 +/- 15,7
34 - 35	19,6 +/- 2,1	122 +/- 10,0
36 - 37	19,2 +/- 1,7	121 +/- 12,5
Am Termin	19,3 +/- 2,2	119 +/- 9,4

Aus Nathan + Oski's Hematology of Infancy and Childhood 2009

Bedeutung des MCHC (Hb / Hct)

- MCHC –Werte > 36 % kommen nur vor bei **hereditärer Sphärozytose** oder HbCC
- Falsch hohes MCHC wenn EDTA-Konzentration im Röhrchen zu hoch

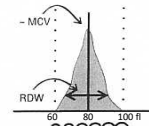
**RDW = Red cell Distribution Width =
EVB = Erythrozyten Verteilungs-Breite**

Die RDW (EVB) ist der Variationskoeffizient der Verteilungsbreite des Mittleren Corpuskulären Volumens (MCV) der Erythrozyten und spiegelt das Ausmaß der Anisozytose wieder.

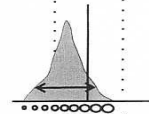
RDW verwertbar ab 6. - 8. Lebensmonat!!

Erythrozyten-Volumen

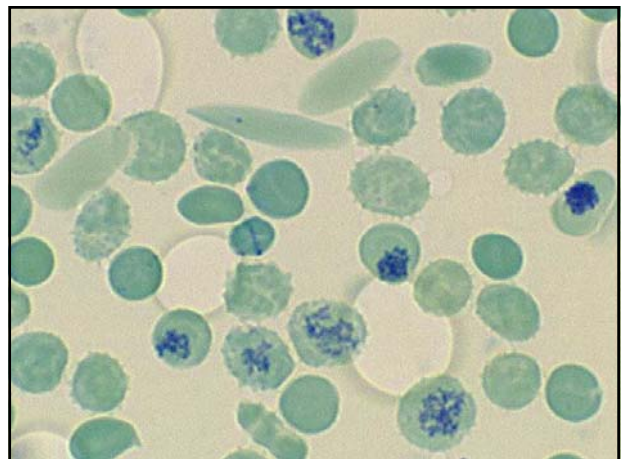
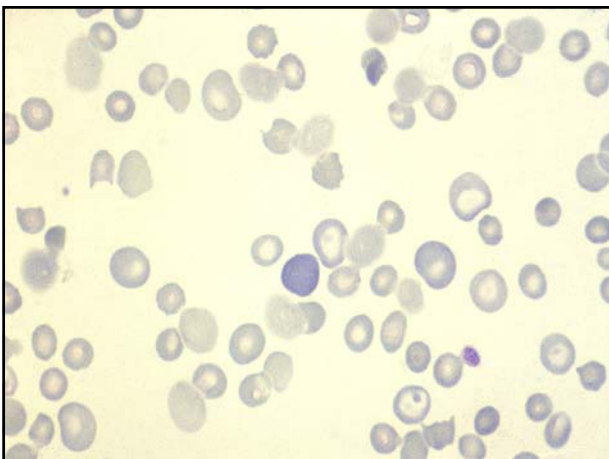
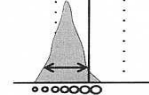
Normal
MCV ~ 80 fl
RDW 11-15,5 %



Eisenmangel
MCV 67 fl
RDW 18 %



Heterozygote
Thalassämie
MCV 67 fl
RDW 11-15,5 %



Aussagekraft der Retikulozyten

(Normwerte: 1,2-2% bzw. ~ 50 – 90 000 retis / μ l)

Hb 15,0 g/dl	Retis 2,0%
Hb 7,5 g/dl	Retis 3,0%
Hb 7,5 g/dl	Retis 22,0 %

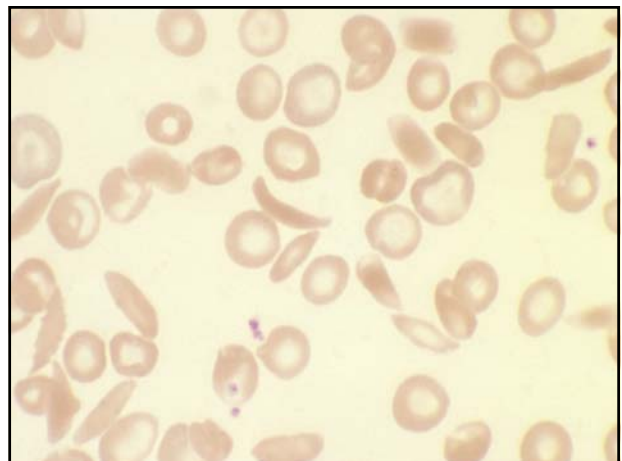
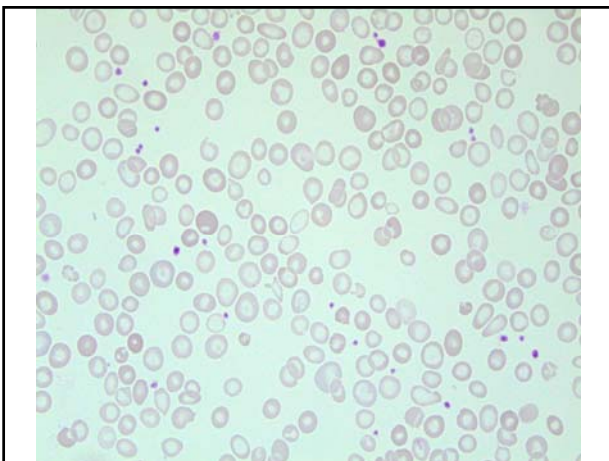
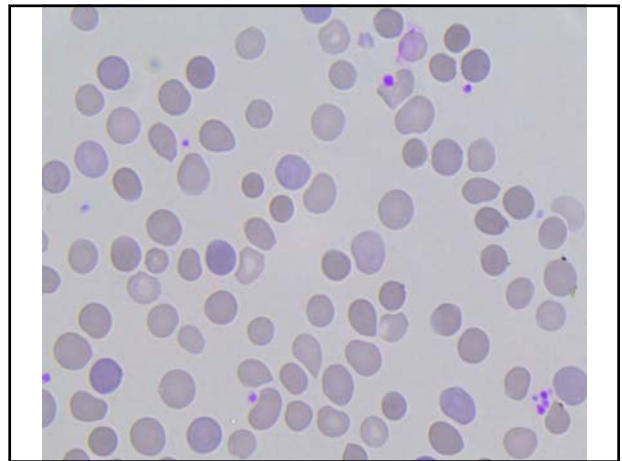
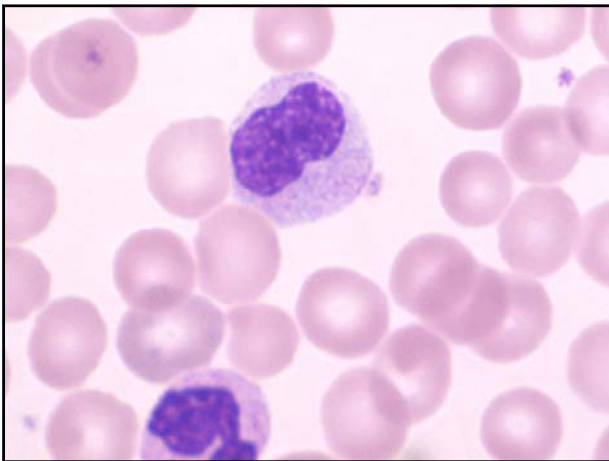
Absolute Retic.-Zahl	= $2\% \times 15 / 15 = 2,0\%$
	= $3\% \times 7,5 / 15 = 1,5\%$
	= $22\% \times 7,5 / 15 = 11,0\%$

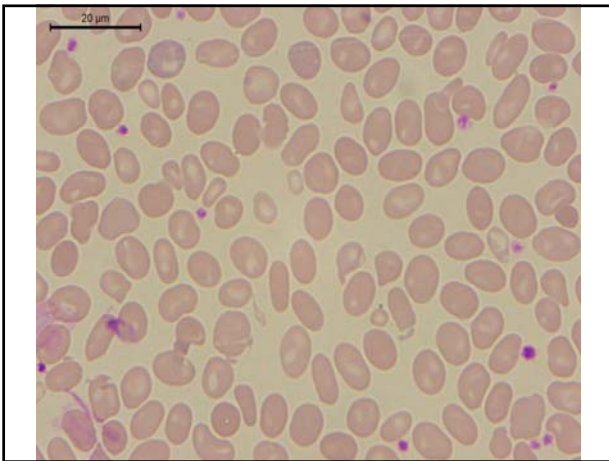
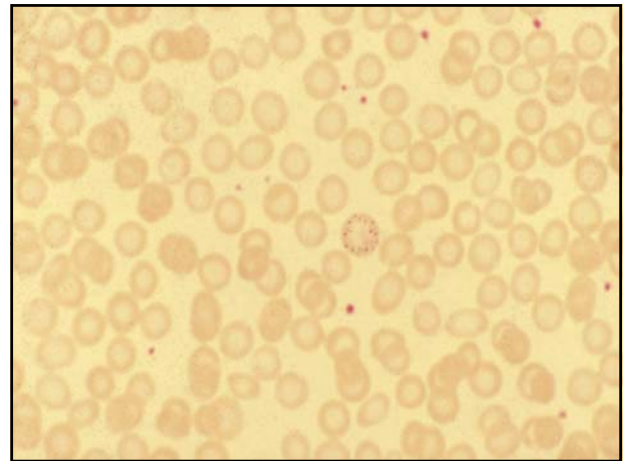
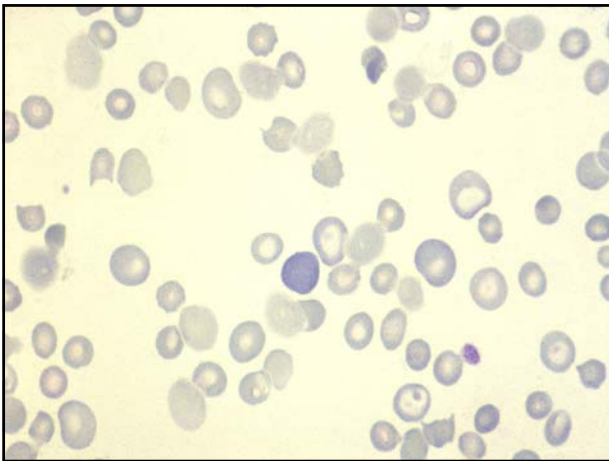
Retic. Produktions-Index	= $2\% \times 15 / 15 / 1 = 2$
	= $3\% \times 7,5 / 15 / 2 = 0,75$
	= $22\% \times 7,5 / 15 / 2 = 5,5$

RPI = 2: normale Produktion
 RPI < 2: verminderte Produktion
 RPI > 2: gesteigerte Produktion

Grundregeln zur Betrachtung eines Blutbildes (~ Betrachtung eines Kunstwerks)

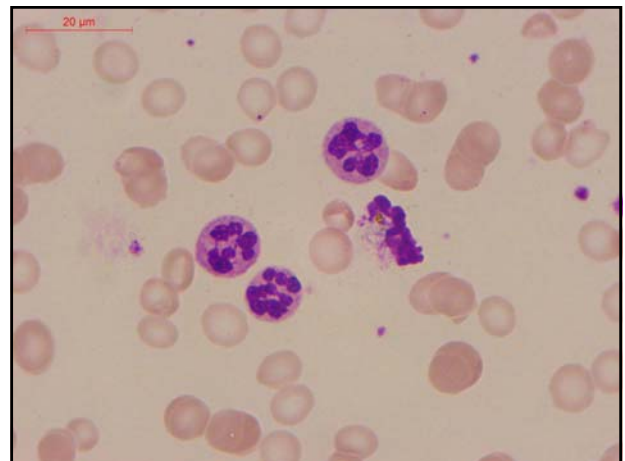
- **Gesamteindruck:** sind alle Zellen vorhanden? (Thrombozyten? Leukozyten evtl. am Ende des Ausstrichs suchen)
- **Details** der einzelnen Zellen
 1. Größe
 2. Form
 3. Farbe
 4. Zell-Inhalt





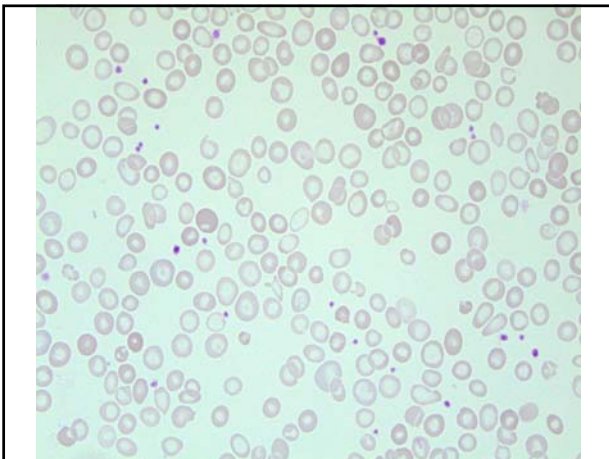
Normozytäre Anämien	
Retikulozyten vermindert	Retikulozyten vermehrt
<ul style="list-style-type: none"> • renale Anämie • aplastische Anämie • TEC • Hypothyreose 	<ul style="list-style-type: none"> • nach akuter Blutung • Hämolytische Anämien <p>Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • α Thalassämie, HbSβThal, HbSC, HbSLeppure, HbSS+α thal (mikro) • Stomatozytose (makro) • einige Hereditäre Sphärozytosen, Elliptozytosen; Pyropoikilozytose (mikro)

Makrozytäre Anämien
<ul style="list-style-type: none"> • Myelo-Dysplastisches Syndrom (MDS) • Fanconi Anämie • Blackfan-Diamond Anämie • Stomatozytose • Hb Köln <ul style="list-style-type: none"> • Vit. B 12 Mangel (Veganer, Perniziosa) • seltene metabolische Defekte (Z.B. Orotazidurie, Folsäurestoffwechsel)



Makrozytose ohne Anämie

- Antiepileptika
- Einige Zytostatika (Hydroxycarbamid, Purinethol, MTX)
- Virostatica (HIV-Therapie)

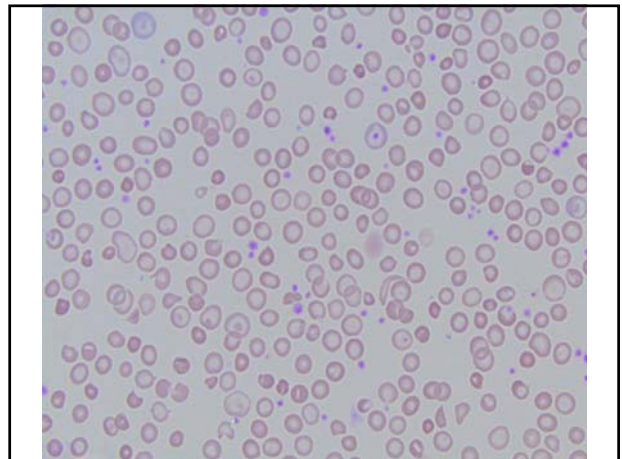


Mikrozytäre Anämien

RDW normal (11-15%)

RDW > 15 %

- heterozygote α und β Thalassämien
- Eisenmangel
 - Eisenverwertungsstörung
 - Hämoglobinkrankheiten
HbS β Thal, HbSC,
HbSS+ α -Thal, HbS-
Lepore, HbH,
Thal.Interm., Thal.Major
 - Pyropoikilozytose
 - Einige H.Sphärozytosen
u.Elliptozytosen



Diagnostik bei Eisenmangel

unsinnig

sinnvoll

- Serumeisen
- Anamnese
- MCV
- RDW
- (Ferritin)
 - Wenn nicht alimentär,
Blutungsquelle suchen

Therapie bei ernährungsbedingtem Eisenmangel

unsinnig

sinnvoll

- Eisen-duodenale
- Eisen III -Präparate
- **Ernährungs-umstellung**
- **Eisen II-Sulfat**

Ursachen von „Therapieversagen“

- **Falsches Präparat**
- **Falsche Diagnose**
- **Schlechte Compliance (selten)**

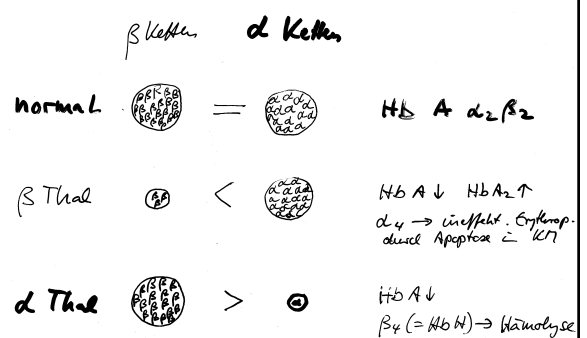


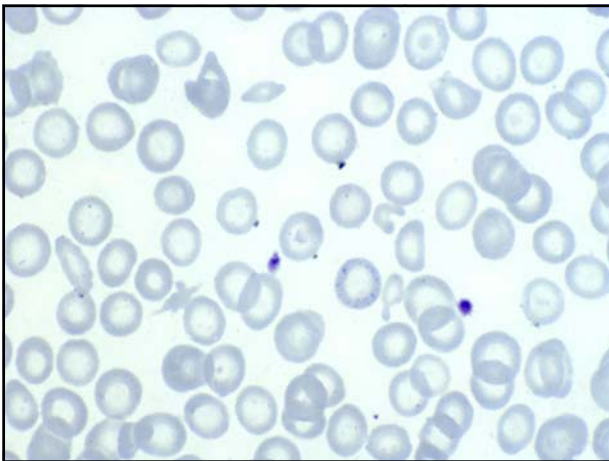
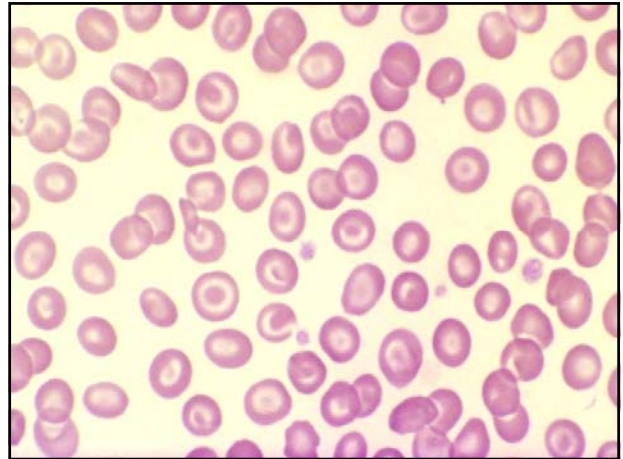
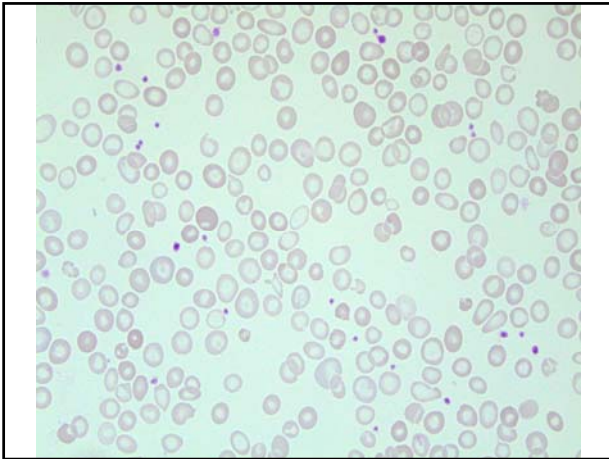
Mögliche Mutationen bei unseren Flüchtlingen

- Subsaharisches Afrika: **HbS, HbC, $\alpha +$ Thal**
- Syrien/Irak: **HbS, β Thal, $\alpha + / \alpha^0$ Thal, Hepatitis C, oft massive Eisenüberladung**
- Iran: **β Thal, $\alpha + / \alpha^0$ Thal**
- Afghanistan: **β Thal**

THALASSÄMIEN

- Definition: **quantitative** Defekte der Globinkettenbildung; **Klinik ~ Kettenüberschuß**
- Verbreitung:
 - östl. Mittelmeer → Südost-Asien (β);
 - östl. Mittelmeer → Südost-Asien + Afrika (α)
 - **inzwischen weltweit**
- Vererbung: überwiegend autosomal rezessiv; **Spontanmutationen (β) in allen Ethnien**
- Diagnose: **Mikrozytose** (DD: Eisenmangel)





α und β Thalassämia Minor

- Heterozygote, asymptomatische Träger
(ca. 300 000 in Deutschland, Tendenz steigend)
- Diagnose in Deutschland durch Zufall (DD: Eisenmangel)
- β Thal Spontanmutationen ubiquitär!
- Hb normal oder leicht erniedrigt, nie < 10g/dl!
- **MCV erniedrigt, RDW normal**
- (RDW sehr hoch bei Thal major / Intermedia!!)
- Hb-Analyse: **HbA₂ ↑ bei βThal minor** (Cave: aber auch erhöht bei hetero- und homozygoten Hämoglobinopathien!)
- Hb-Analyse bei α Thal normal: Molekulargenetik

Wichtigkeit der Diagnose heterozygoter Thalassämie - Träger

- Vermeiden unnötiger Eisentherapie
- Heterozygote β-Thal - Schwangere können transfusionspflichtig werden während der Schwangerschaft
- **Genetische Beratung**
- Trägern muß (schriftlich!) mitgeteilt werden, dass sie nicht „die Thalassämie haben“, sondern dass sie als Träger u.U. die Thalassämie an ihre Kinder vererben können; die Thal Trägerschaft macht nicht krank.

ca 300 β-Globin-Mutationen

β-Globin-Mutationen sind Punktmutationen

- β° Mutation: keine β-Globin Produktion
- β+ Mutation: erheblich verminderte β-Globin-Produktion
- β++Mutation: gering verminderte β-Globin-Produktion

Einteilung der β -Thalassämien

Genetische Einteilung

- Heterozygot
- Homozygot, Compound heterozygot
- Dominant (heterozygot)
- Heterozygot + α Triplikation

Klinische Einteilung

- meist Thalassämia Minor
- Thalassämia Major oder Intermedia (= NTDT)
- Thal. Intermedia (=NTDT)

Thalassaemia major

Klinische Symptome

- Manifestation im 1. Lebensjahr
- schwere mikrozytäre Anämie (Blässe, Ikterus)

Ohne Transfusionen:

- Gedeihstörung
- Hepatosplenomegalie
- Wachstumsretardierung
- Skelettanomalien

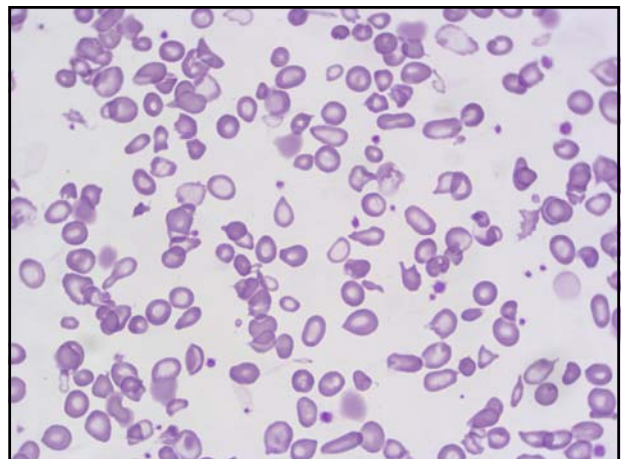


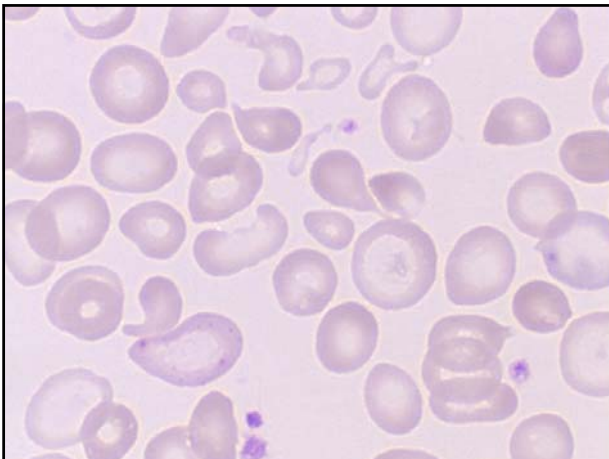
Betreuung von Thal. Major Patienten

- **Hochtransfusionsregime** = regelmäßige Transfusionen, um KM zu unterdrücken; **prä-transfusions-Hb > 9,5 g/dl**
- **Chelierung** (s. Leitlinien Eisenüberladung)
- **Kontinuität der Betreuung** → **Compliance**
- Jährliche Routineuntersuchungen
- Evtl. Hormon- Substitution
- **SZT** wenn HLA-identischer Spender vorhanden (auch Fremdspender möglich!)
- **Psychologische Betreuung**

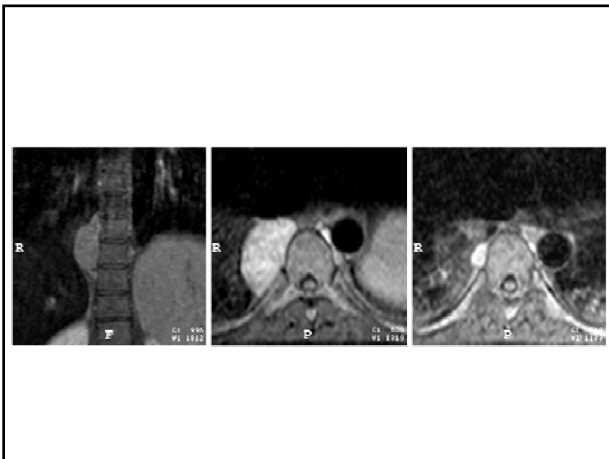
NTDT - β Thalassämia Intermedia

- Diagnose **nach** dem 1. Lebensjahr
- **ca. 20%** der klinisch relevanten Thalassämien
- Mikrozytäre Anämie, **sehr hohe RDW**
- Hämoglobinspiegel 6 – 10 g/dl
- Oft Sklerenikterus, Splenomegalie
- **Transfusionsindikation: Wachstum ↓; beginnende Ausweitung der Maxillar-Spongiosa, unabhängig vom Hb-Spiegel; Hb ständig < 6 g/dl; bei Transfusionsabhängigkeit: SZT**
- Eisenüberladung ab 2. Dekade auch ohne Transfusionen (ineffiziente Erythropoiese)





Schädel-Röntgen bei β -Thalassaemia intermedia

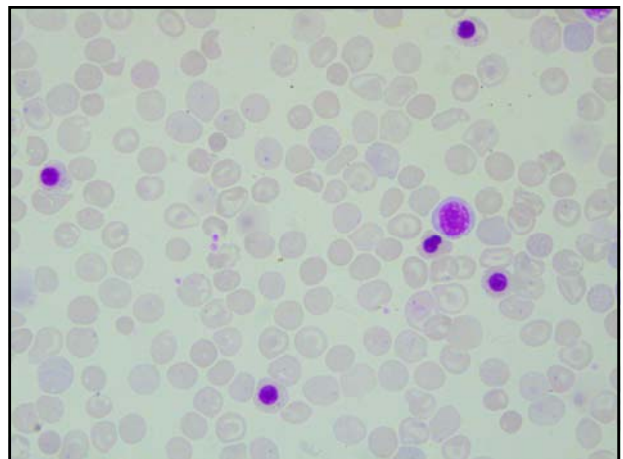


Wichtigste molekulargenetische Ursachen einer Thal Intermedia (NTDT)

- Homozygotie bzw. compound Heterozygotie für β + Mutationen
- Homozygotie für β^0 Mutation + 2 od. 3 α Delet. oder Mutation die zu sehr hohem HbF führt
- Compound Heterozygotie β Thal + β -Ketten Strukturvariante: HbE, HbC, HbMonroe, HbLepore
- Heterozygotie + Triplikation (Quadruplikation) eines α -Gens
- Dominante β Thalassämie (Heterozygotie für Mutation die zu instabilem Hb führt)
- HbH Krankheit (α Thal)

Klinische Probleme erwachsener Thal Intermedia Patienten

- Eisenüberladung (mit und ohne Transfusionen!)
- Gallensteine
- Hypersplenismus
- Skelett: Aufweitung der Markräume, Osteopenie / porose
- Extramedulläre Blutbildung (meist paraspinal)
- Gelenkschmerzen
- Pulmonale Hypertonie
- Hyperuricämie
- Unterschenkel-Ulzera

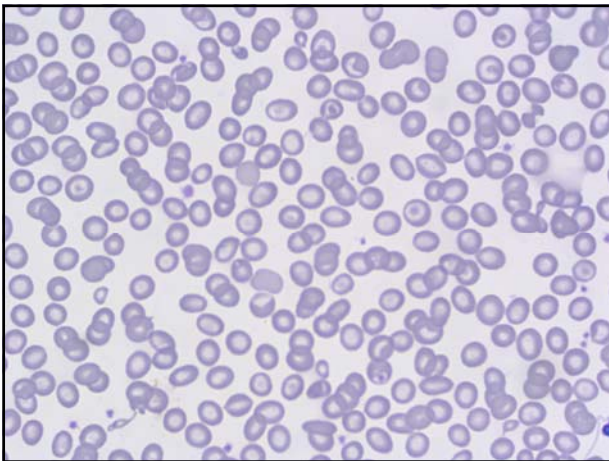


Charakteristika der α Thalassämien

- Klinisch relevante Formen vor allem in Südost-Asien (Laos, Vietnam, Thailand, Kambodscha) aber auch im Mittelmeerraum
- α^+ Thal in subsahar. Afrika (bei 20 % der Bevölkerung) klinisch irrelevant
- 5 verschiedene genetische, 4 klinische Formen
- Anämie durch periphere Hämolyse
- Anämie kann durch Medikamente verstärkt werden

Anordnung der α - Globingene Genotyp Diagnose Klinik

Anordnung der α - Globingene	Genotyp	Diagnose	Klinik
5' $\alpha 2$ $\alpha 1$ $\alpha 2$ $\alpha 1$ 3'	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Normal	
	$-\alpha/\alpha$	α^+ Thalassämie (heterozygot)	Thal. Minima (Afrika, Mittelmeer, S-O-Asien)
	$-\alpha/\alpha$	α^+ Thalassämie (heterozygot)	Thalassämia Minor (S-Ost-Asien, Mittelm)
	$-\alpha/\alpha$	α^+ Thalassämie (homozygot)	Thalassämia Minor (Afrika, Asien)
	$-\alpha/\alpha$	α^+ Thalassämie (homozygot)	HbH-Krankheit
	$-\alpha/\alpha$	α^+ Thalassämie (gemischt heterozygot)	HbH-Krankheit
	$-\alpha/-\alpha$	α^0 Thalassämie (homozygot)	Hb Barts Hydrops fetalis



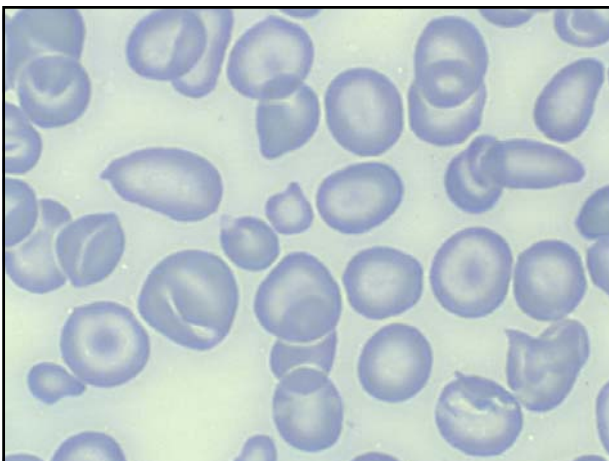
Hämoglobin H Krankheit

klinisch Thalassämia Intermedia

Deletion von 3 α Loci (Deletions-HbH-Krht.)

Hb Constant Spring + heterozygote α^0 Thalassämie

- Mäßige mikrozytäre hämolytische Anämie
- Geringe Splenomegalie
- Keine Transfusionen nötig
- Cholelithiasis
- Selten U-S Ulcera
- Keine gesteigerte Eisenresorption
- Schwere mikro – normozytäre Anämie
- Anämie $\uparrow\uparrow$ bei viralen Infekten
- Wachstumsverzögerung
- Ausgeprägte Splenomegalie
- Transfusionen oft nötig
- **Ineffective Erythropoese (gesteigerte Eisenresorption!)**
- Splenektomie bei 50% nötig



Einwohner mit Migrationshintergrund aus Risiko-Ländern für Hämoglobinkrankheiten und Träger-Prävalenz

Statistisches Bundesamt Wiesbaden 31. 12. 2015: Statistiken zur Bevölkerung mit Migrationshintergrund

Herkunft	Anzahl	HbS	β Thal	HbC	α - Thal	Hb E
Türkei	Ca. 3 Mill.	2-3 %	2-3 %		2-3 %	
SO-Türkei: Adana, Mersin Iskenderun	Ca. 1 Mill.	15-20%	3-10 %			
Italien	600 000	2-3 %	2-3 %		2-3 %	
Süd - Italien	Ca. 300 000	1-13%	~ 6 %			
Griechenland	340 000	3%	5-20 %		2-3 %	
Afghanistan	130 000		ca. 7 %		?	
Mittl. Osten Syrien, Irak, Iran	700 000	2-5 %	2-5 %		2-5 %	
Nordafrika	160 000	2-3 %	2-3 %			
Zentralafrika	40 000	20-40 %	< 1 %		ca. 20%	
West-Afrika	120 000	20-30 %	< 1 %	20-30 %	ca. 20 %	
Süd-Ost-Asien	Ca. 385 000		1-20 %		10-40%	20-40%

**FORMEN DER SICHELZELLKRANKHEIT
(HbS immer > 50% !!)**

Alte Namen

Neue Namen

- | | |
|---------------------|----------------------------------|
| • Sichelthallämie | Sichelzellerkrankheit SS |
| • Sichelthalassämie | Sichelzellerkrankheit Sβ+/β°Thal |
| • HbSC-Erkrankung | Sichelzellerkrankheit SC |
| • HbSD-Erkrankung | Sichelzellerkrankheit SD |
| • HbS Lepore-Erkr. | Sichelzellerkrankheit S Lepore |
| • HbS O Arab-Erkr. | Sichelzellerkrankheit S O Arab |

Heterozygote Träger des HbS-Gens (HbS 35-45%) sind durch die Trägerschaft nicht krank, haben dadurch keine Anämie, keine Schmerzkrisen, keine Gefäßverschlüsse.

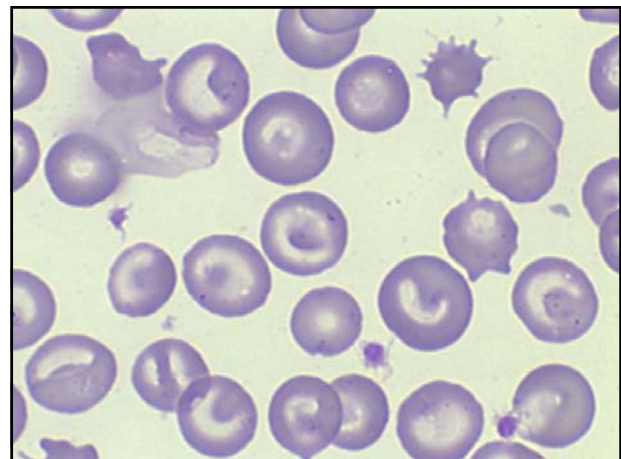
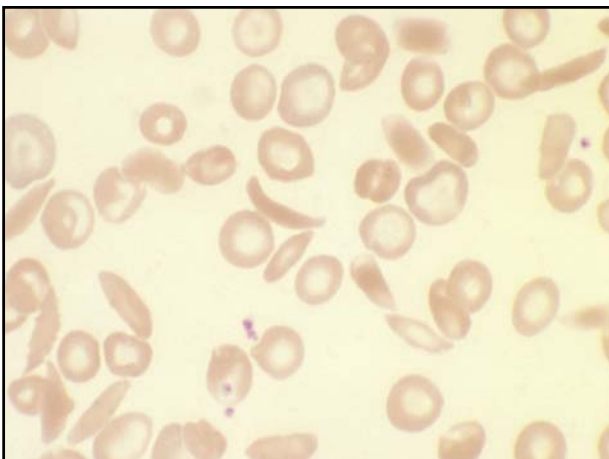
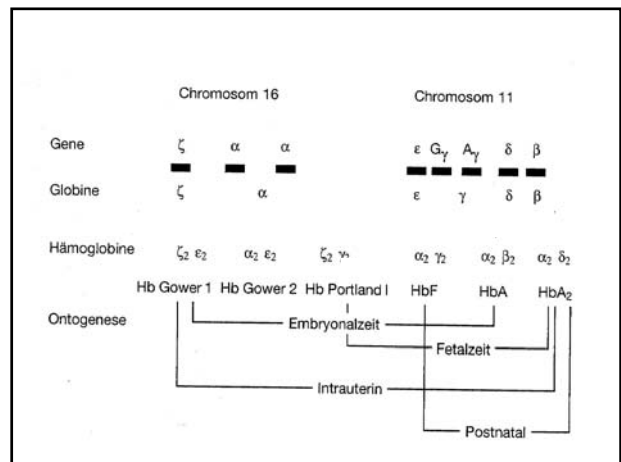
MERKE:

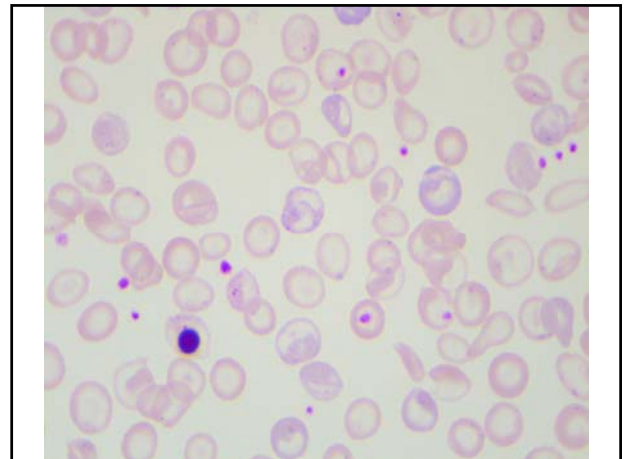
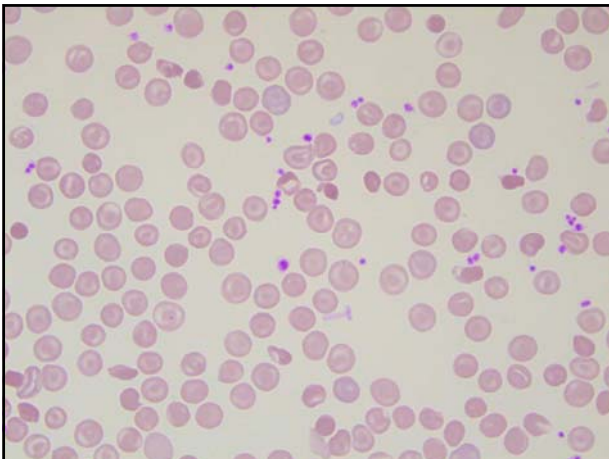
HbAS + α Thalassämie
ergibt *keine* Sichelzellerkrankheit

HbAS + β Thalassämie =
Sichelzellerkrankheit HbSβThal

Fallstricke bei Hb-Analyse

- **HbS - Anteil < 35%**
entweder Fe – Mangel oder α – Thalassämie
- **HbA₂ < 3,5%** bei Mikrozytose
Eisenmangelanämie oder δβ Thal
- **HbA₂ 3,5% - 5%**
HbAS, HbAC, HbAD, HbA Lepore, HbSS
β-Thal Trägerschaft
- **HbA₂ Null** : homozygote δβ Thal
- **HbA₂ > 10%** : wahrscheinlich Hb Lepore (HPLC)
- **HbA₂ > 15%** : wahrscheinlich HbE (HPLC)



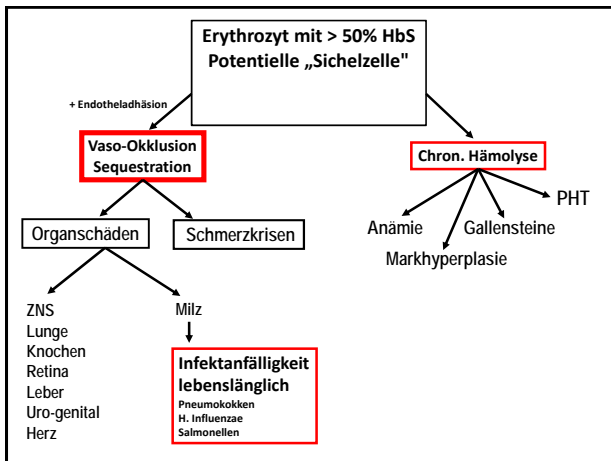


Hb	Vorkommen	Häufigk.	Kette?	BB/Klinik hetero	BB / Klinik homozygot
Hb S	Afrika, Mittelmeer, Mittl. Ost., Asien	I	β 6 Glu-Val	O Selekt. Vorteil bei Malaria Tropica	+++++
Hb E	Süd-Ost-Asien	II	β 26 Glu-Lys	(mikro)	Min. mikrozyt. Anämie, Splenomegalie
Hb C	Ghana / Burkina F.	III	β 6 Glu-Lys	(mikro)	Min. mikrozyt. Anämie Splenomegalie Selekt. Vorteil Malaria Trop.
Hb D Punjab LA	ubiquitär	selten	β 121 Glu-Gln	O	O
Hb Lepore	ubiquitär	selten	Fusions-Hb δ / β Kette	mikro	Thal. Intermedia / Thal Major
Hb O Arab	Afrika, Balkan	selten	β 121 Glu-Lys	O	Mittelschwere Anämie normozytär
HbS Antilles	Mittelamerika	Sehr selten	β 6 Glu-Val β 23 Val-Ileu	+++	Niedr. O2-Affinität
HbS-Oman	Oman	Sehr selten	β 6 Glu-Val β 121 Glu-Lys	+++ wenn 4 oder 3 α-Loci vorhd.	

Kombinationen (bei Erkrankung immer HbS-Anteil > 50% !!!)	Klin. Schweregrad
HbSC	Bei 90% der Erwachsenen Hb > 10 g/dl (12-14 g/dl!!!) Milz-Sequestrationen bis ins Erwachsenenalter!! Proliferative Retinopathie, Hörschäden häufig Bei hohem Hb (> 11 g/dl) Schmerzkrisen vermehrt Keine ZNS-Infarkte, Niereninsuff., US-Ulzera, PHT
HbSD Punjab (Los Angeles)	Vergleichbar HbSS
HbS OArab	Vergleichbar HbSS
HbS Lepore	Vergleichbar HbSS
HbS βThal	HbS β ⁰ Thal vergleichbar HbSS HbS β ⁺ Thal leichter
HbSE	Mikrozytose ohne Anämie HbSβThal-Symptomatik erst bei Erwachsenen
Hb S / Hb Monroe	Vergleichbar HbSβ ⁺ Thal

Hämoglobinopathien, die sich wie Thalassämien auswirken		
Hb Name	Molekularer Defekt	Klinische Auswirkung
Hb Constant Spring	Verlängerung der α-Kette auf 172 AS	Vergleichbar der Deletion von 1 α-Locus α-Thal minima
HbE	β 26 Glu-Lys	Mikrozytose
Hb Lepore	Cross-over und Fusion von δ und β-Kette	Vergleichbar Thal-Heterozygotie
Hb Monroe	β Kette Codon 30 AGG→ACG + promotor 42 C→G	Thal Major bei Homozygotie

Hb-Varianten ohne bzw. ohne schwere klinische Bedeutung					
Hb-Name	Vorkommen	Häufigk.	Kette	BB/Klinik hetero	BB/Kli homo
Hb G Philadelph.	Afrika	selten	α 68	O	O
Hb J (z.B. Baltimore)	N-Europa Afrika	selten	α oder β	Hb J Cape Town: Hohe O2-Affin. 6 instab. Hbs	?
Hb N Baltimore	Afrika	häufig	β	O	O
Hb Titusville	ubiquitär	selten	α	Niedr. O2-Affin. Klin. unauffällig	?
Hb Bronovo		selten	α	Mikrozytose	Leichte mikrozytäre Anämie



- ### Hauptprobleme in der Kindheit
- **Schmerzkrisen (Hand-Fuß-Syndrom)**
 - **Infektionen: Sepsis, Pneumonie, Osteomyelitis**
 - **Milzsequestration**
 - **Akutes Thorax-Syndrom**
 - **(ZNS-Infarkte)**
 - **Aplastische Episode bei Parvovirus B19 Infektion**
 - **Girdle Syndrom (paralyt. Ileus durch mesent.-Infarkt)**
 - **Priapismus**
 - **Enuresis**
 - **(Hüftkopfnekrose)**

ERSTDIAGNOSE EINER SICHELZELLKRANKHEIT

<p>in USA, England, Frankreich, Belgien, Niederlande</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neugeborenen-Screening allgemein bzw gerichtet 	<p>in Deutschland</p> <p>Zufall</p> <p>zufällig normo- oder mikrozytäre Anämie + Retikulozytose entdeckt unklare Schmerzepisoden Milzsequestration Pneumokokkensepsis sonstige Komplikation (z. B. ZNS-Infarkt, Osteomyelitis)</p> <p>Dx: Hb-Analyse in kompetentem Labor</p>
--	---

- ### Diagnose – Zeitpunkte bei Hämoglobinkrankheiten
- **Prä-Konzeption Trägerschafts-Diagnostik** bei Risikogruppen
 - **Pränatal** (Mutter aus Risikoland, evtl. **Partnerscreening**; beide Eltern Träger: Chorionzottenbiopsie 10. – 12. SSW)
 - **NN-Screening** (allgemein oder gerichtet)
 - **Postnatal** bei entsprechender Symptomatik

- ### Möglichkeiten einer frühen Diagnose
- solange es kein NN-Screening gibt
- **Hb-Analyse** bei jedem NN bzw. Kind < 6 Mo, **bzw Blutbild und Retis** bei neuem Patienten jenseits des 6. Lebensmonats wenn **beide Eltern** aus einem der folgenden Ländern kommen:
Türkei, Süd-Italien, Sizilien, Griechenland, Libanon, Irak, arabische Halbinsel, Syrien, Indien, West-Afrika, Zentral-Afrika, Karibik, Brasilien

PROPHYLAXE

<p>Primäre Prophylaxe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening aller Frauen im gebärfähigen Alter aus Risikoländern, evtl. Partnerscreening • Pränatale Diagnostik (Chorionzottenbiopsie 10.-12. SSW) Präimplantationsdiagnostik (USA, F, NL,B, Türkei, England) 	<p>Sekundäre Prophylaxe</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neugeborenenenscreening • Penizillin u. Pneumokokken-Impfung, Grippe-Impf. ab 6. Mo • Milz-Palpation durch Eltern (Kleinkind.) • Hydroxycarbamid (alle HbSS/HbS^βThal Pat. ab 2. Geburtstag) • Chron. Transfusionen (bei pathol. TCDS) 2-16J bei HbSS/HbS^βThal • Vermeiden von Cortison • Vermeiden von Unterkühlung, Alkohol, Rauchen, Dehydrierung
--	--



Neue Empfehlungen (2014)

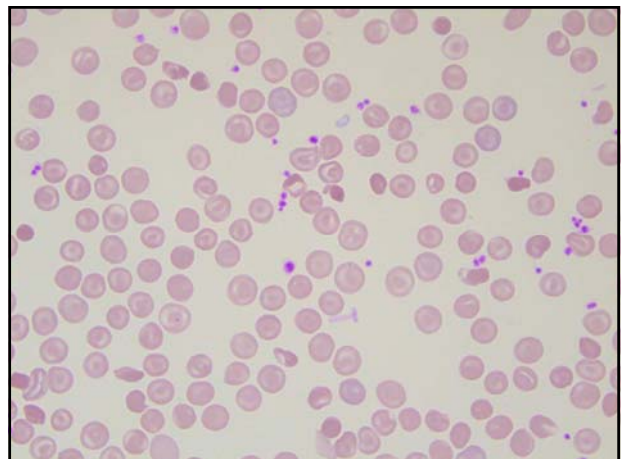
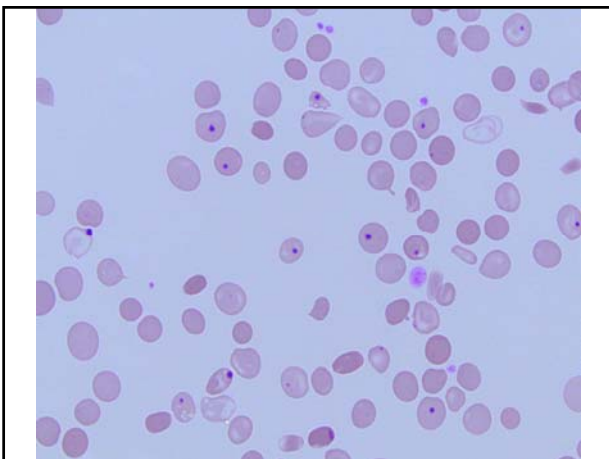
- **Hydroxycarbamid** allen HbSS/HbSβ⁰Thal-Patienten ab **9 Monaten** und allen erwachsenen Patienten, anbieten, Tagesmenge in **1 Dosis!**
- Beginn der Therapie bei Kindern mit 20 mg/kg/Tag, bei Erwachsenen mit 15 mg/kg/Tag; Steigerung um 5 mg/kg alle 8 Wochen
- Anfangs BB alle 4 Wochen (Granulo - Lymphopenie?)
- Bei Erreichen der vollen Dosis BB-Kontrollen alle 3 Monate
- **HC scheint auch akut zu wirken bei Schmerzkrisen**

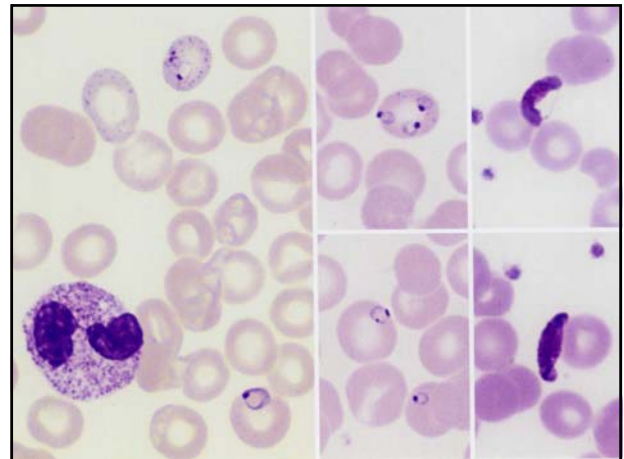
Besonderheiten der Sichelzellkrankheit HbSC

- **HbSC: 90% der Erwachsenen haben Hb > 10 g/dl** (oft > 12 g/dl) und dadurch sehr hohe Viskosität ; **proliferative Retinopathie** bei ca. 70%
Bei **Schwindelattacken** und **Hörsturz: Aderlass** (wenn bei Hörsturz keine Besserung nach Aderlass, Austauschtransfusion vor Cortison)
- **Vaso-Occlusionen mit diffusen Schmerzen** bei sehr hohem Hb (Th: **Aderlässe**, nicht HC!!);
- **Milzsequestrationen** bis ins Erwachsenenalter; häufiger Asept. Hüftkopf-Nekrosen; vor langen Flugreisen bei Hb > 11,5 g/dl **Aderlass** notwendig
- **jährliche Retinoskopie ab 7. Lebensjahr**

Besonderheiten der Sichelzellkrankheit HbSβ⁰+Thal

- bei **HbSβ⁰+Thal** Hb **höher** als bei HbSβ⁰Thal
- **Milz bleibt vergrößert**
- **Möglichkeit des Hypersplenismus (Therapie: Splenektomie)**
- **Milzsequestration** bis ins Erwachsenenalter
- **Proliferative Retinopathie** bei ca. 25 %
- Evtl. **Aderlässe bei HU Therapie** und Anstieg des Hb > 11 g/dl





Parvovirus-Krankheitsmanifestationen bei Patienten mit chron. Hämolyse u.a. Sichelzellpatienten

- **Aplastische Episoden** (keine Exantheme!!!! hohes Fieber, meist sehr krank, Kopfschmerzen, GE, Meningitis, noch infektiös bei aplast. Episode!) Hb ↓ **Retis null**
- **Milzsequestration**
- **Akutes Thorax-Syndrom**
- **Nephrotisches Syndrom / Glomerulonephritis**
- **Myocarditis** (über Schädigung nicht der Myozyten sondern des Endothels der intracard. Arteriolen)

Milzsequestration (MS)

- Blut versackt in der Milz
- bei HbSS-Kindern bis 6.- 8. Lebensjahr
- **Bei HbSC, HbSR^oThal, HbSLepore bis Erwachsenenalter**
- Hb ↓ **Retis** ↑ Thrombopenie
- "große" und "kleine" Milzsequestrationen
- innerhalb von Stunden Schock möglich
- sofortige Transfusion bei großer MS (cave: Mobilisierung von Blut in Milz)
- Splenektomie nach 1 großen und > 2 kleinen MS (unabhängig vom Alter!)

Besonderheiten bei Leukozyten bzw. Thrombozyten

- **Benigne ethnische Neutropenie** bei Afrikanern und Individuen aus SO-Asien (n = > 1200/ µl)
- **Granulozytose** bei chron. Hämolytischen Anämien
- **Thrombozytose** bei allen Sichelzellpatienten mit relevanter Hämolyse; keine ASS Therapie notwendig!

Risikoländer für

α - Thalassämien	β-Thalassämien	Sichelzellkrankheiten
Süd-Ost-Asien	Mittlerer Osten (Irak, Iran, Syrien)	Zentral-Afrika
Türkei	Türkei	Türkei
Süd-Italien	Italien	Süd-Italien
Mittlerer Osten (Libanon, Syrien, Irak)	Griechenland	Mittlerer Osten (Libanon, Syrien, Irak)
Griechenland	Süd-Ost-Asien	Griechenland
Arab. Halbinsel	Indien, Afghanistan	Karibik, Brasilien
Afrika (klin. Irrelev. α* Thal)	Nordafrika	Indien

Aufgaben des Hausarztes / Frauenarztes bei Patienten aus genannten Ländern (optimal vor Schwangerschaft)

Thalassämien

- Bei Patienten mit **Mikrozytose** und normaler RDW: Hb-Analyse; Frage: Thal-Träger? Bei **β -Thal-Trägern $HbA_2 \uparrow$**
- Bei Patienten (SO-Asien, Mittelmeer) mit Mikrozytose, nl. RDW und nl. Hb-Analyse: **molekulargenet. Untersuchung** auf α^0 Thal
- Evtl. **Partneruntersuchung**

Sichelzellkrankheiten

- Bei Patienten aus Risikoländern, vor allem bei Schwangeren: **Hb-Analyse (HbS-Trägerschaft verändert das Blutbild nicht!)**
- Bei Trägerschaft evtl. **Partneruntersuchung**

Erythrozyten-Enzym-Defekte

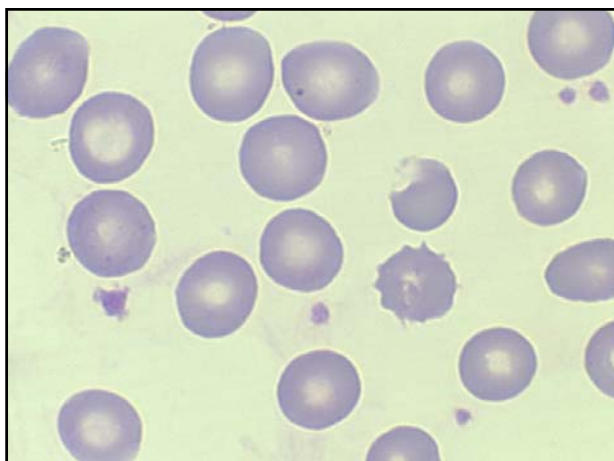
- Pentose-Phosphat-Zyklus: **G6PD** (einziger Ery-Enzym-Defekt mit morpholog. Veränderung der Erys)
 - Glykolyse: 8 Enzymdefekte, die zu chron. Hämolyt. Anämie führen; bis auf Phosphoglycerat-Kinase-Mangel (X-Chromosomal) sind alle **autosomal rezessiv**
- Pyruvat-Kinase-Mangel**
- Glucose - P-Isomerase-Mangel
- Purin-Pyrimidin-Stoffwechsel-Störungen

G₆PD-Mangel I

- > 300 verschiedene Varianten weltweit
 - **Mediterrane /Chinesische Variante: schwere episodische Hämolyse vor allem nach Infekt., Azidose, 7 Medikamenten; Favismus bei einigen Individuen; Favismus wird unabhängig von G6PD Mangel vererbt.**
 - **Afrikanische Variante (G₆PD A⁻). 20% aller Afrikaner: milde, spontan sistierende Hämolyse; klin. Irrelevant**
 - **Varianten, die zu chron. Hämolyse führen in allen ethnischen Gruppen (CNSHA = Chronic non-spherocytic hemolytic anemia)**

G₆PD – Mangel II

- **Diagnose:** Anamnese; Herkunft; plötzlicher Beginn; Hämoglobinurie; Enzymbestimmung **nach Retikulozytose**
- **Klinik:**
 - NN-Ikterus (ohne Hämolyse!)
 - Episodische intravasale Hämolyse (dunkler Urin!) vor allem bei Infekten, einigen Medikamenten, evtl. Favabohnen
 - Seltener chronische Hämolyse + zusätzliche verstärkte intravasale Hämolyse durch Infekte+ Medikamente



Erwiesene Hämolyse-Auslöser bei G6PD-Mangel

(Youngster et al. Drug Saf 2010)

- **Infekte (= häufigster Auslöser!!!)**
- **Methylenblau**
- **Nitrofurantoin**
- **Phenazopyridine**
- **Primaquine**
- **Dapsone**
- **Rasburicase**
- **Toluidinblau**
- **Fava-Bohnen (nur bei mediterr. + chines.Variante)**