

Differentialdiagnose der neonatalen Anämie

Dr. med. Oliver Andres

Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin

Neonatologe, Kinder-Hämatologe und -Onkologe

Oberarzt

Sprecher des Zentrums für angeborene Blutzellerkrankungen

Leiter des Erythrozytenlabors

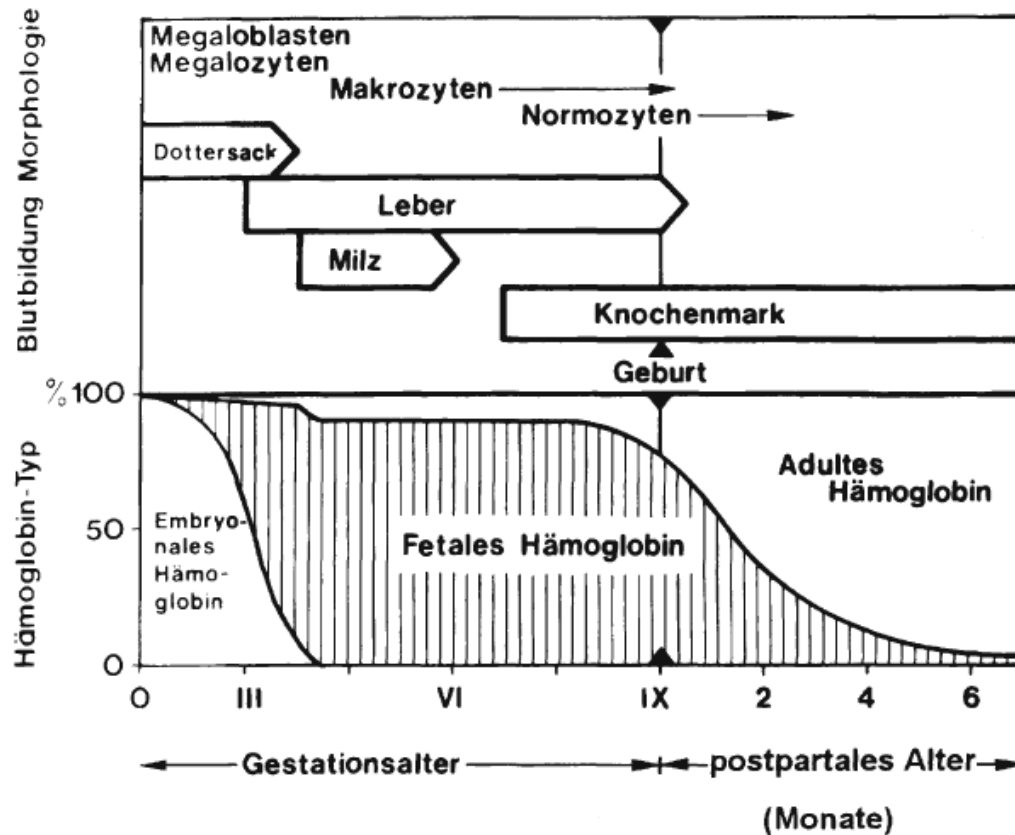


Kinderklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. C. P. Speer



Besonderheiten der neonatalen Erythropoese

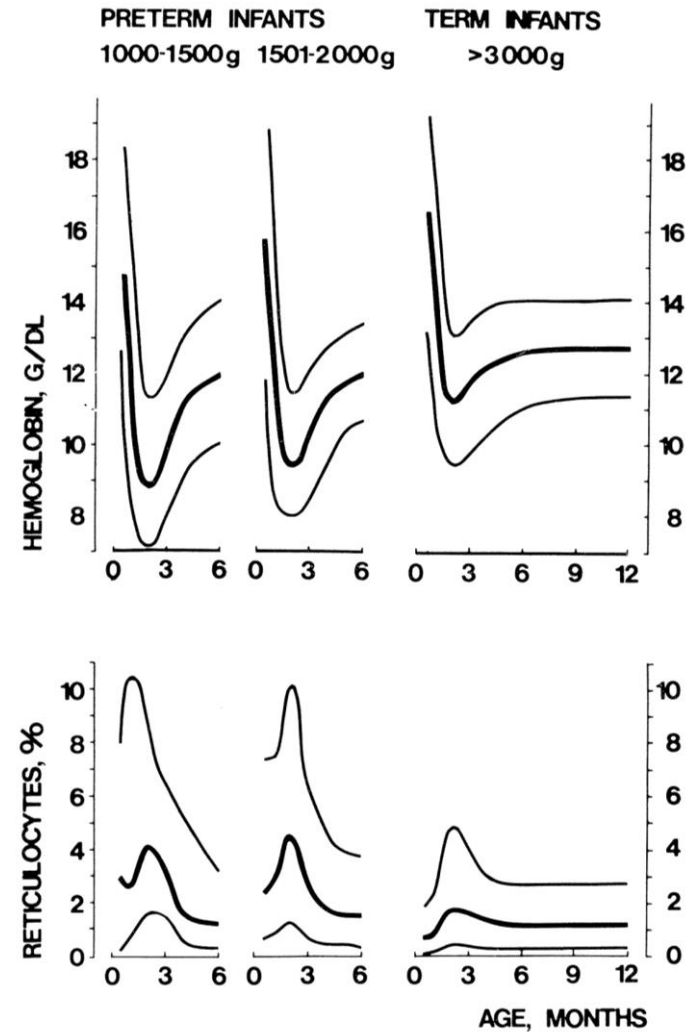
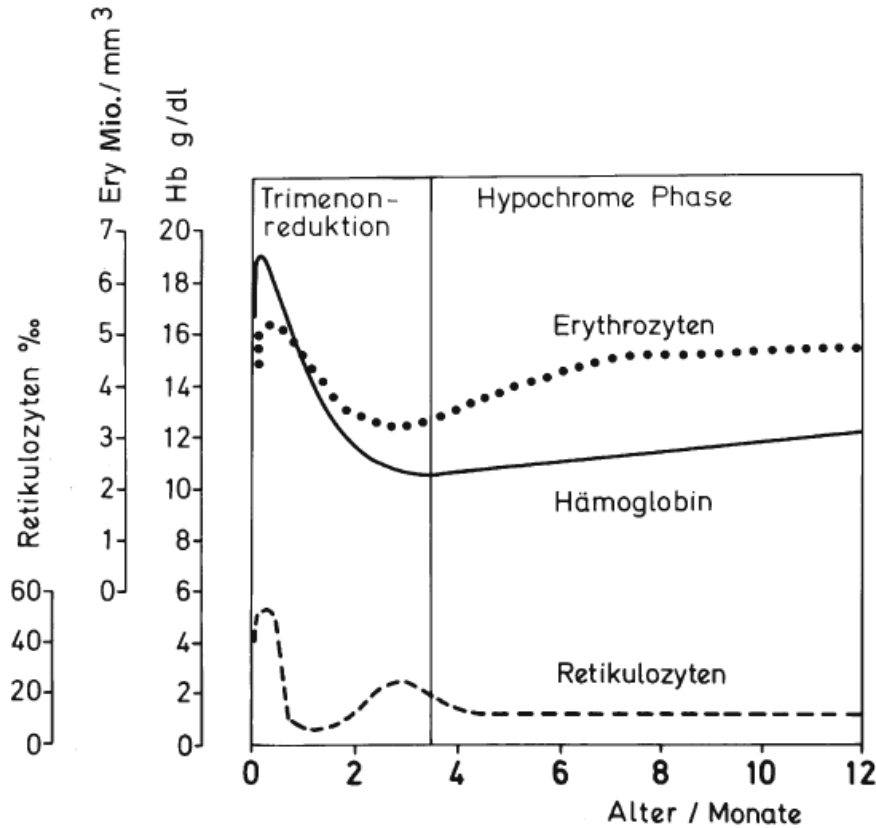
- Verlagerung der Blutbildung und Änderung der Größe



	Fetal		Geburt		Postnatal	
	16SSW	24SSW	34SSW	40SSW	6 Mo	Erwachsen
MCV (fl)	140	123	118	108	78	90
Hb (g/dl)	10	14	15	18,5	11,5	15

Physiologische postnatale Veränderungen

■ Trimenonreduktion



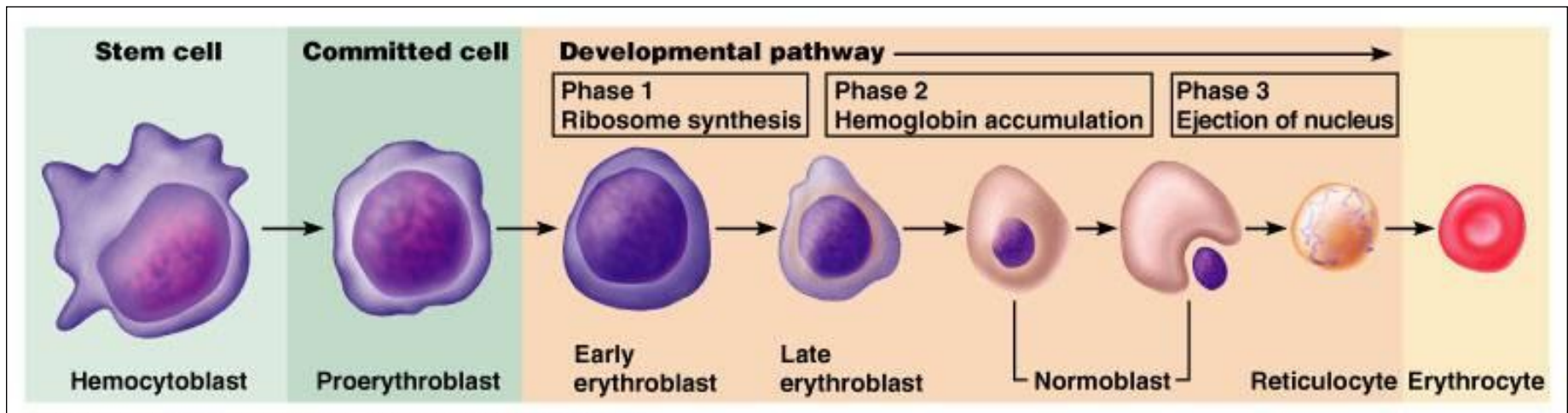
Besonderheiten der neonatalen Erythropoese und Erythrozyten

Allgemein	▪ Erstmanifestation einer angeborenen Erkrankung
Erythropoese	▪ Hämatokrit und Hämoglobinkonzentration höher ▪ Retikulozytenzahl höher wegen geringerer Lebenszeit
Struktur	▪ Erythrozyten größer (MCV höher) ▪ Höhere Bandbreite an Formveränderungen ▪ Hoher Anteil fetalen Hämoglobins (HbF) von 70–90 %
Funktion	▪ Höhere Sauerstoffaffinität ▪ Reduzierte osmotische Fragilität ▪ Verminderte strukturelle Stabilität und Deformibilität
Stoffwechsel	▪ Enzymaktivitäten und Metabolismus verschieden ▪ Erhöhte Anfälligkeit für oxidative Schädigung

Ursachengruppen für eine (neonatale) Anämie

Bildungsstörung

Ausreifungsstörung



Hämolyse

Blutverlust

Laborparameter zur Abklärung einer neonatalen Anämie

Differentialblutbild

- Hämoglobin und Hämatokrit
- Erythrozyten-, Leukozyten- und Thrombozytenzahl
- Erythrozytenindizes (MCV, MCH, MCHC)

Retikulozyten

- Absolute und relative Zahl

Blutausstrich

- Spezifische morphologische Veränderungen

Serumparameter

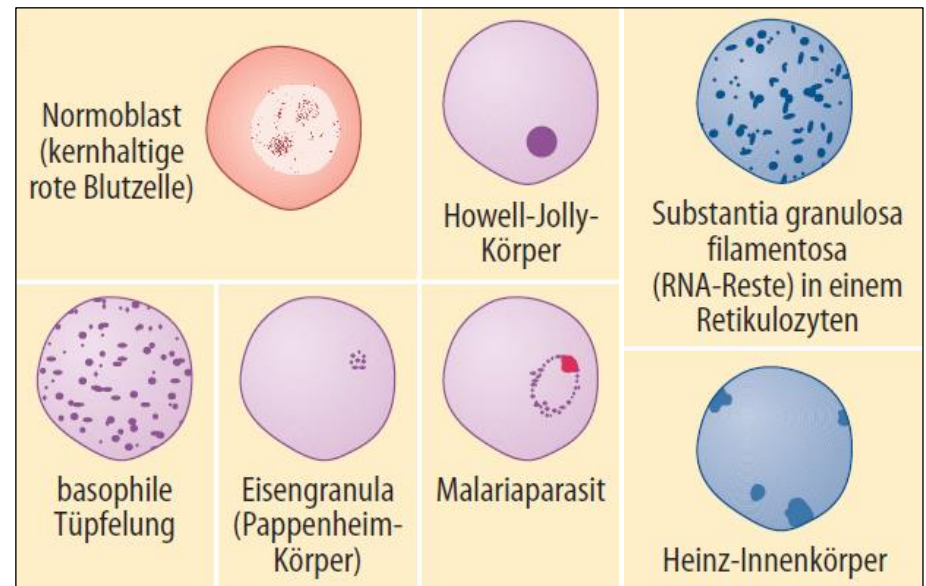
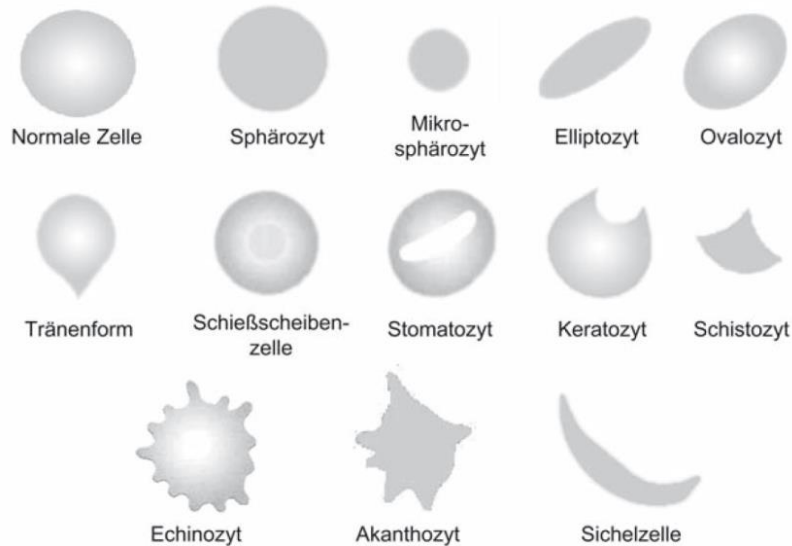
- Kalium
- Gesamt- und direktes Bilirubin (indirektes Bilirubin)
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Aktivität
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)-Aktivität

Immunhämatologie

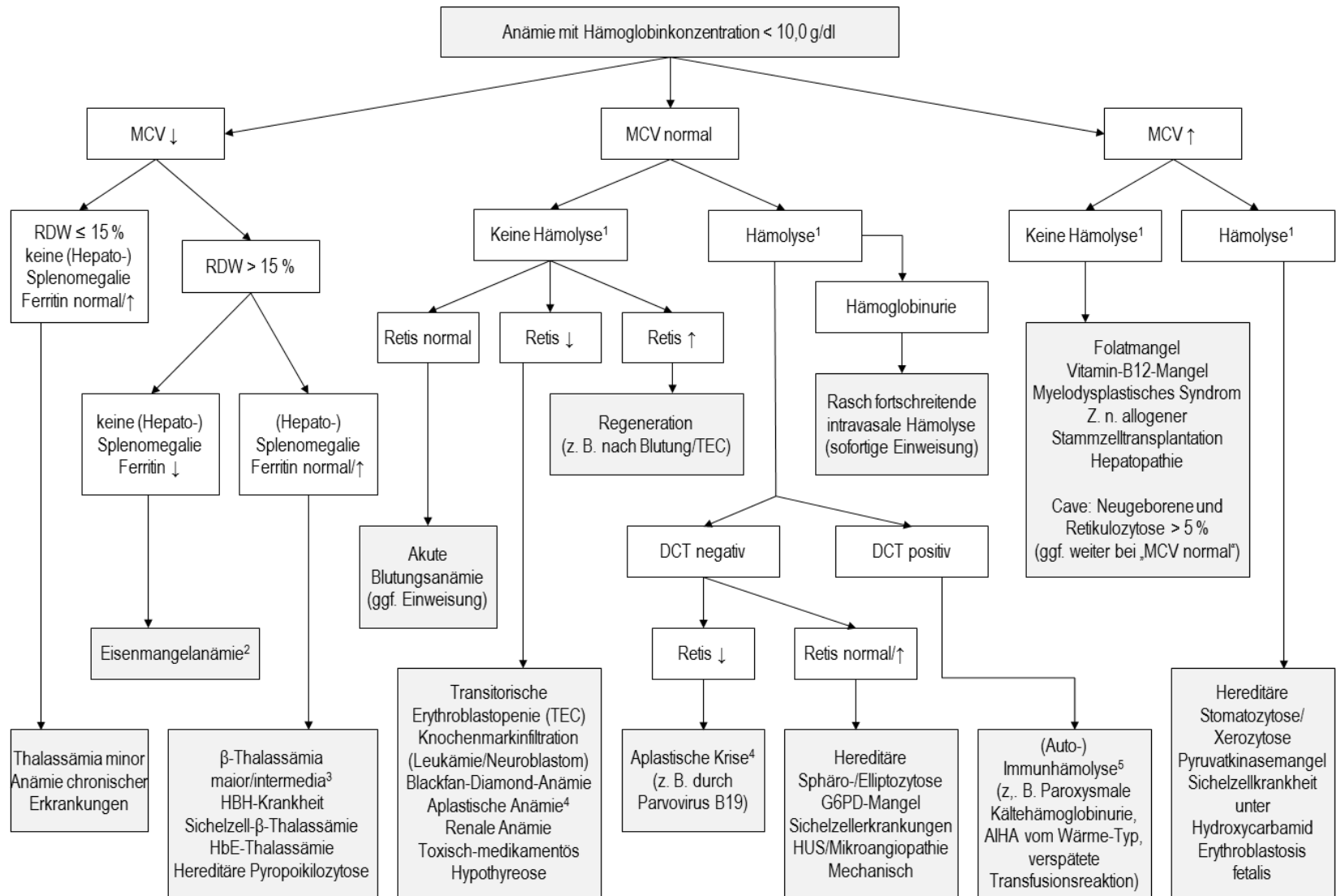
- Direkter Coombs-Test (DCT)

Basisdiagnostik Blutausstrich

- Beurteilung von Erythrozytenmorphologie und -einschlusskörperchen



Diagnostischer Algorithmus bei Anämien im Kindesalter



Ursachen für ausgeprägten perinatalen Blutverlust

- Transplazentarer Blutverlust (fetomaternale Transfusion, vorzeitige Plazentalösung, fetofetale Transfusion, traumatische Verletzung)
- Nabelschnurkomplikationen
- Neonatales Trauma (Subgaleal-/Kephalhämatom, Subarachnoidalblutung, intraventrikuläre Blutung, Milzruptur, Nebennierenblutung, Leberlazeration)
- Unreife (intrakranielle Blutung, Lungenblutung, gastrointestinale Blutung)
- Iatrogener Blutverlust (Blutentahmen, Verletzungen bei Katheteranlage, Wunden)
- Vaskuläre Malfomationen oder Blutgerinnungsstörungen

Ursachen für Bildungs- und Ausreifungsstörungen

- Genetische Erkrankungen (Diamond-Blackfan-Anämie, Shwachman-Diamond-Anämie, kongenitale dyserythropoetische Anämie Typ 1-3, Fanconi-Anämie, Pearson-Syndrom, familiäre hämophagozytotische Lymphohistiozytose)
- Infektionen (Parvovirus B19, Cytomegalievirus, Rubellavirus, Herpes-simplex-Virus, Coxsackie B-Virus, Toxoplasma gondii, Sepsis)
- Knochenmarksverdrängung (kongenitale Leukämie, leukämoide Reaktion bei Down-Syndrom)
- Maternale Faktoren (Eisenmangel, Vitamin B12-/Folsäuremangel)
- Frühgeborenenanämie

Ursachen hämolytischer Anämien

Korpuskuläre Ursachen

Membrandefekt

Enzymdefekt

Hämoglobinstrukturdefekt

Extrakorpuskuläre Ursachen

Antikörpervermittelte Hämolyse

Mechanische Schädigung

Toxische oder thermische Noxen

Ursachen angeborener Erythrozytendefekte

Membrandefekte

- Hereditäre Sphärozytose und Elliptozytosen
- Defekte der Kationendurchlässigkeit der Membran (hereditäre Stomatozytosen)

Enzymdefekte

- Störungen des Pentosephosphatwegs (z. B. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel)
- Störungen der Glykolyse (z. B. Pyruvatkinasemangel)
- Methämoglobinämie und Defekte des Adeninnukleotidstoffwechsels

Hämoglobinefekte

- Thalassämien (z. B. β -Thalassämia major)
- Hämoglobinopathien (z. B. Sichelzellerkrankung)

Labordiagnostik der hereditären Sphärozytose

Goldstandard ab den Leitlinien 2010 (Sensitivität in Kombination 100 %)

- Acidified Glycerol Lysis Test (AGLT): Schnelltest für die osmotische Fragilität (Sensitivität 95 %)
- Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest (EMA): Quantifizierung der Bande-3-Konzentration (Sensitivität 93 %, Spezifität 98 %)

Articles and Brief Reports

Red Cell Disorders

Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics

Paola Bianchi,¹ Elisa Fermo,¹ Cristina Vercellati,¹ Anna P. Marcello,¹ Laura Porretti,² Agostino Cortelezzi,^{1,3} Wilma Barcellini,¹ and Alberto Zanella¹

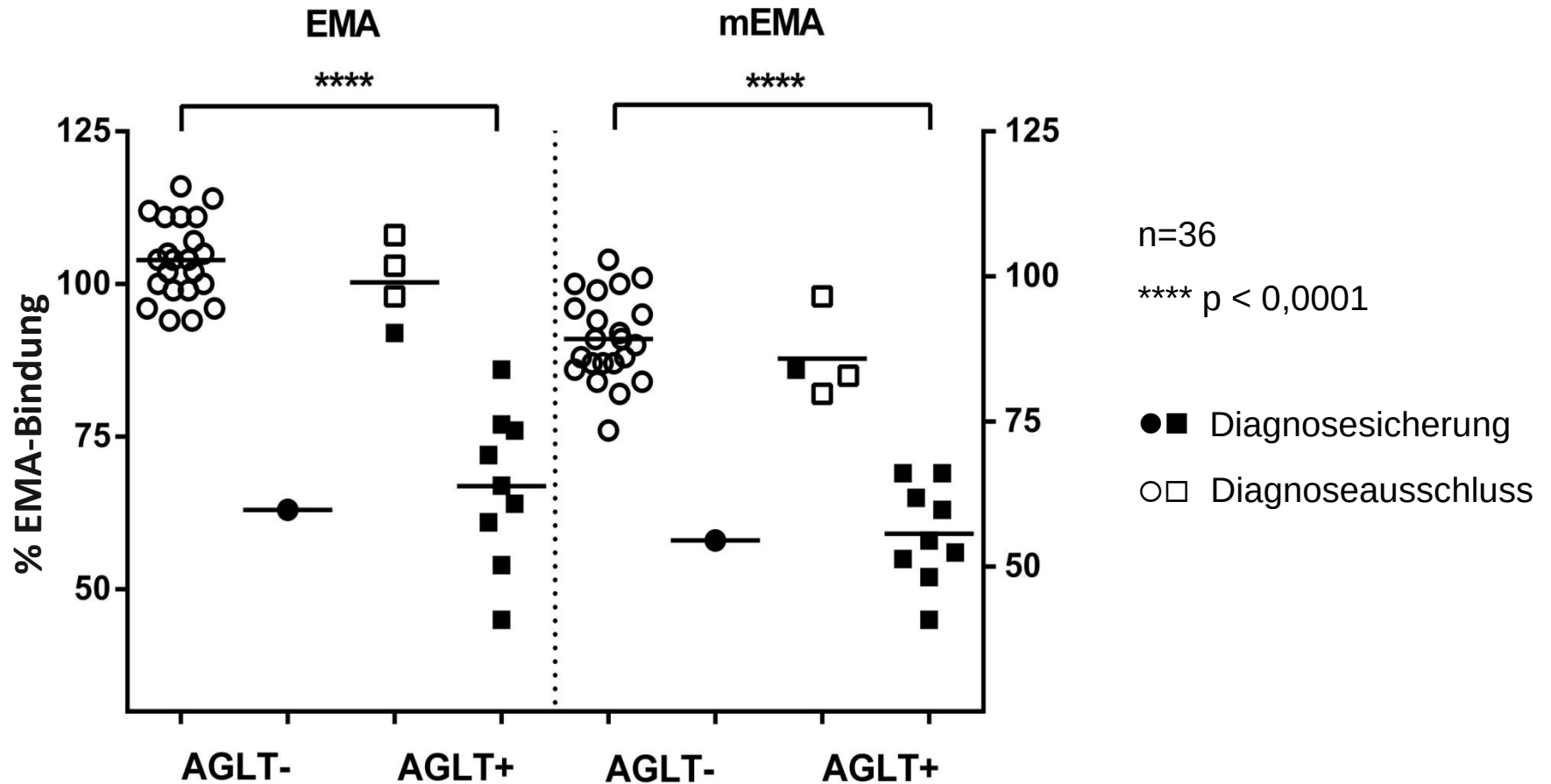
Haematologica 2012

Quellen: Zanella A *et al.*, Br J Haematol 1980
Eber SW *et al.*, Ann Hematol 1992
King MJ *et al.*, Br J Haematol 2000
Bianchi P *et al.*, Haematologica 2012

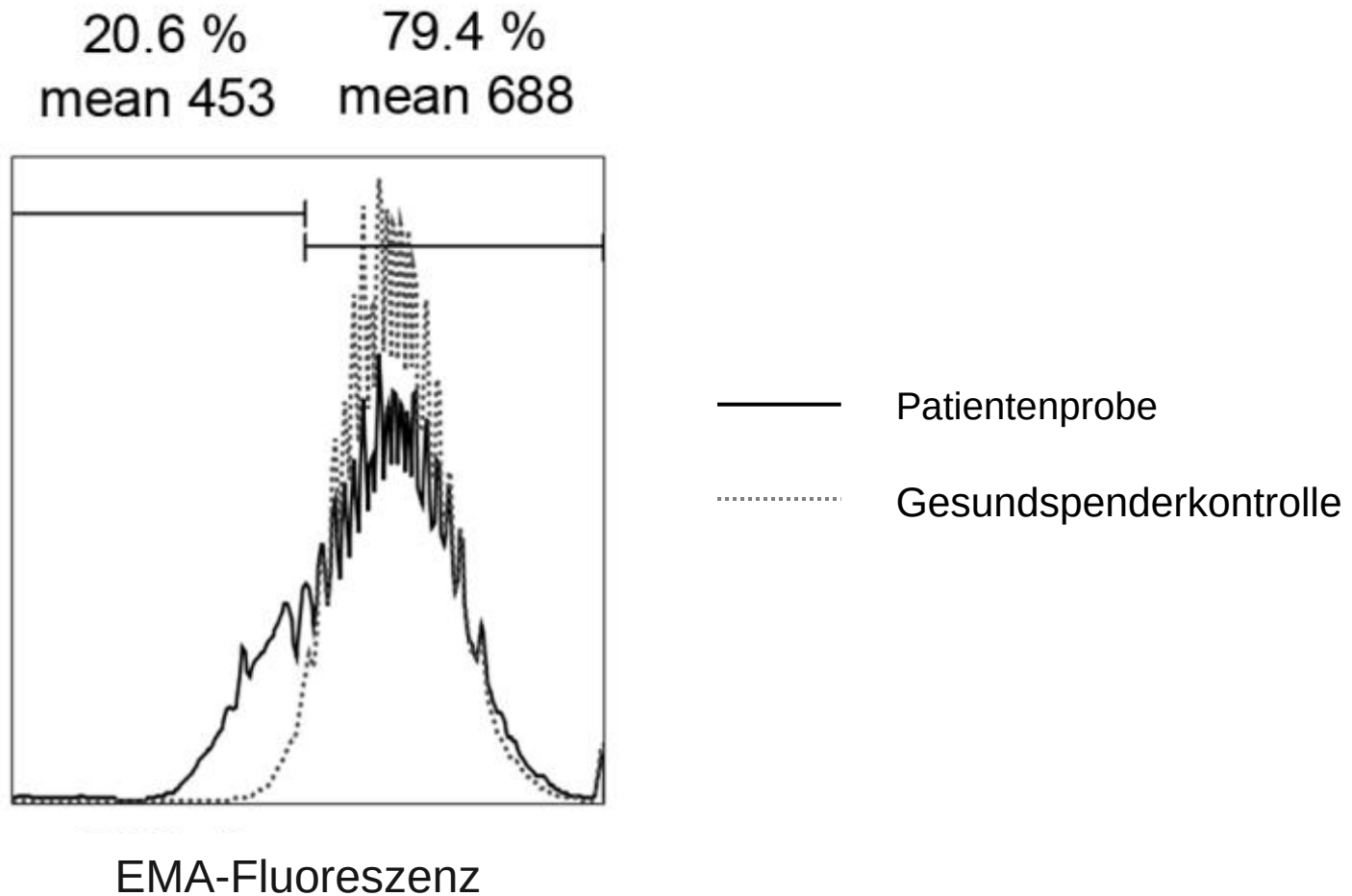
Universitätsklinikum Würzburg



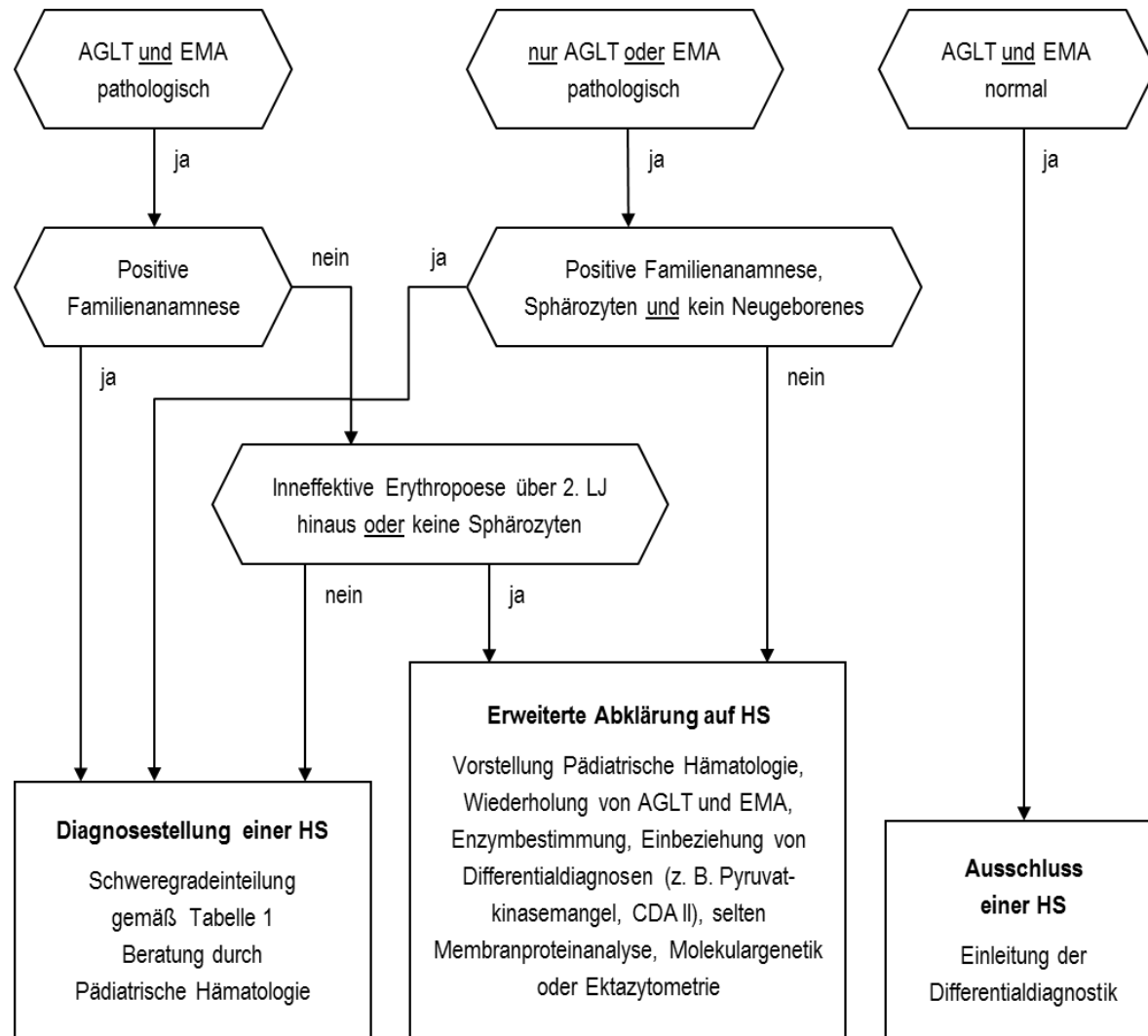
Kombination von AGLT und EMA bei Neugeborenen



EMA-Bindung bei einem Säugling zwei Tage nach Transfusion



Diagnosestellung bei hereditärer Sphärozytose (HS)



Klassifizierung der HS

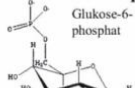
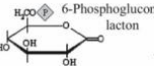
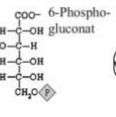
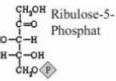
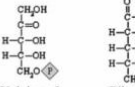
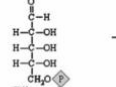
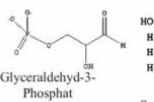
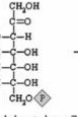
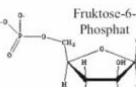
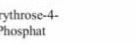
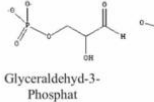
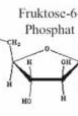
Table II. Classification of spherocytosis and indications for splenectomy (modified from Eber *et al*, 1990 (copyright 1990 Elsevier).

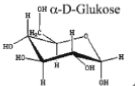
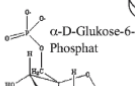
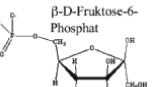
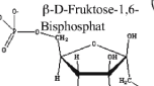
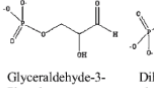
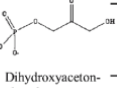
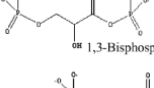
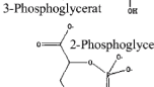
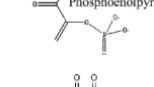
Classification	Trait	Mild	Moderate	Severe
Haemoglobin (g/l)	Normal	110–150	80–120	60–80
Reticulocyte count, %	Normal (<3%)	3–6	>6	>10
Bilirubin (μmol/l)	<17	17–34	>34	>51
Spectrin molecules per erythrocyte (% of normal)*	100	80–100	50–80	40–60
Splenectomy	Not required	Usually not necessary during childhood and adolescence	Necessary during school age before puberty	Necessary – delay until 6 years if possible

*Data on spectrin content are provided for interest. This quantitation involves complex procedures.

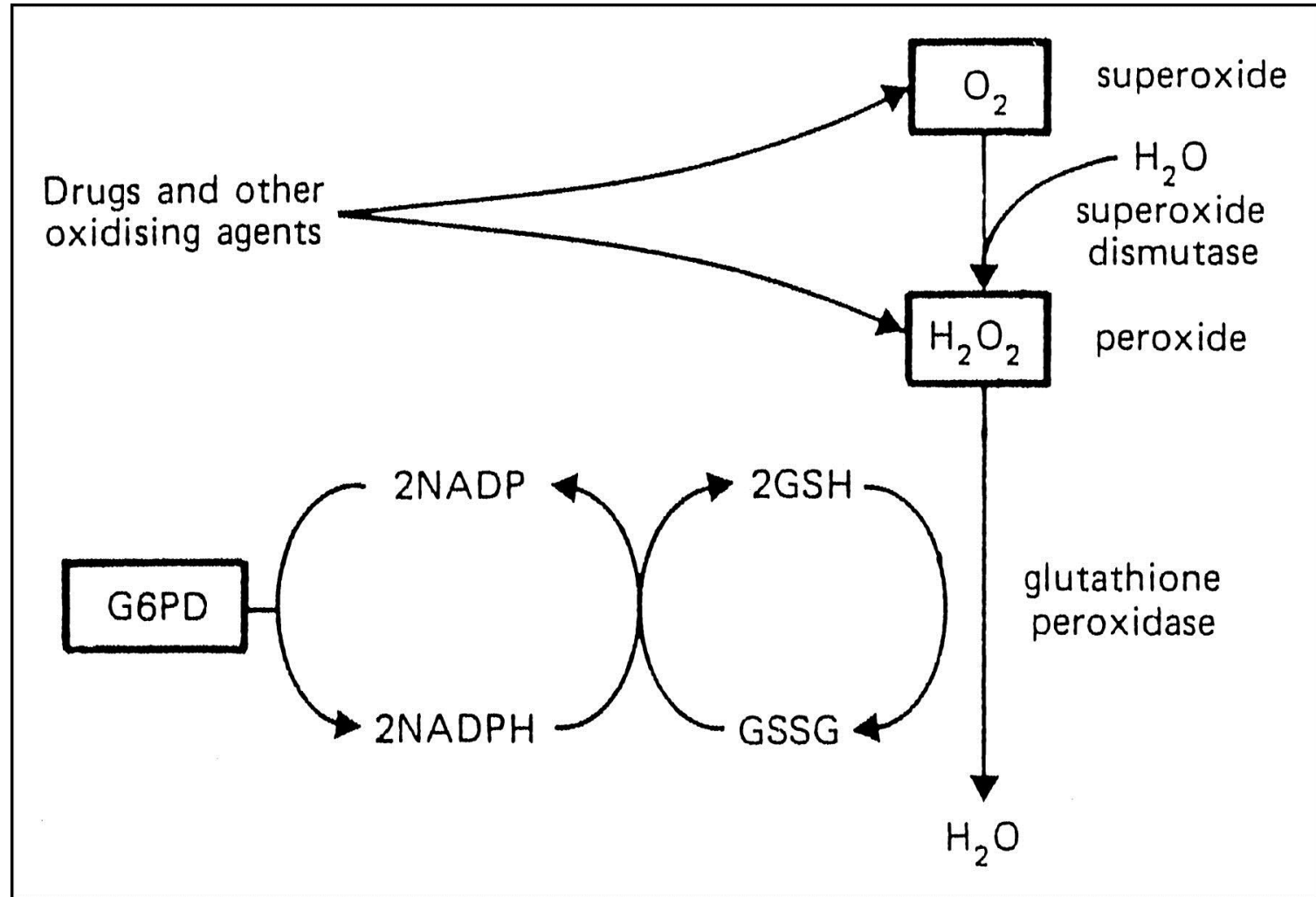
Normal (mean ± SD): $226 \pm 54 \times 10^3$ Sp molecules per cell.

Häufigste erythrozytäre Enzymdefekte

Pentosephosphatstoffwechsel		Genetik Chromosom Vererbung	Erythro- zytenmorpho- logie	Klinik	Inzidenz	Splenektomie/ Therapie
	Glucose-6- phosphat					
	6-Phosphogluconolacton					
	6-Phosphogluconat					
	Ribulose-5- Phosphat					
	Xylulose-5- Phosphat					
	Ribose-5- Phosphat					
	Glyceraldehyd-3- Phosphat					
	Sedoheptulose-7- Phosphat					
	Fructose-6- Phosphat					
	Erythrose-4- Phosphat					
	Glyceraldehyd-3- Phosphat					
	Fructose-6- Phosphat					

Glykolyse		Genetik Chromosom Vererbung	Erythro- zytenmorpho- logie	Klinik	Inzidenz	Splenektomie/ Therapie
	α -D-Glukose					
	α -D-Glukose-6- Phosphat					
	β -D-Fruktose-6- Phosphat					
	β -D-Fruktose-1,6- Bisphosphat					
	Glyceraldehyd-3- Phosphat					
	Dihydroxyaceton- phosphat					
	1,3-Bisphosphoglycerat					
	3-Phosphoglycerat					
	2-Phosphoglycerat					
	Phosphoenolpyruvat					
	Pyruvat					

Aufgabe der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)



Fallstricke bei der Diagnose des PK-Mangels

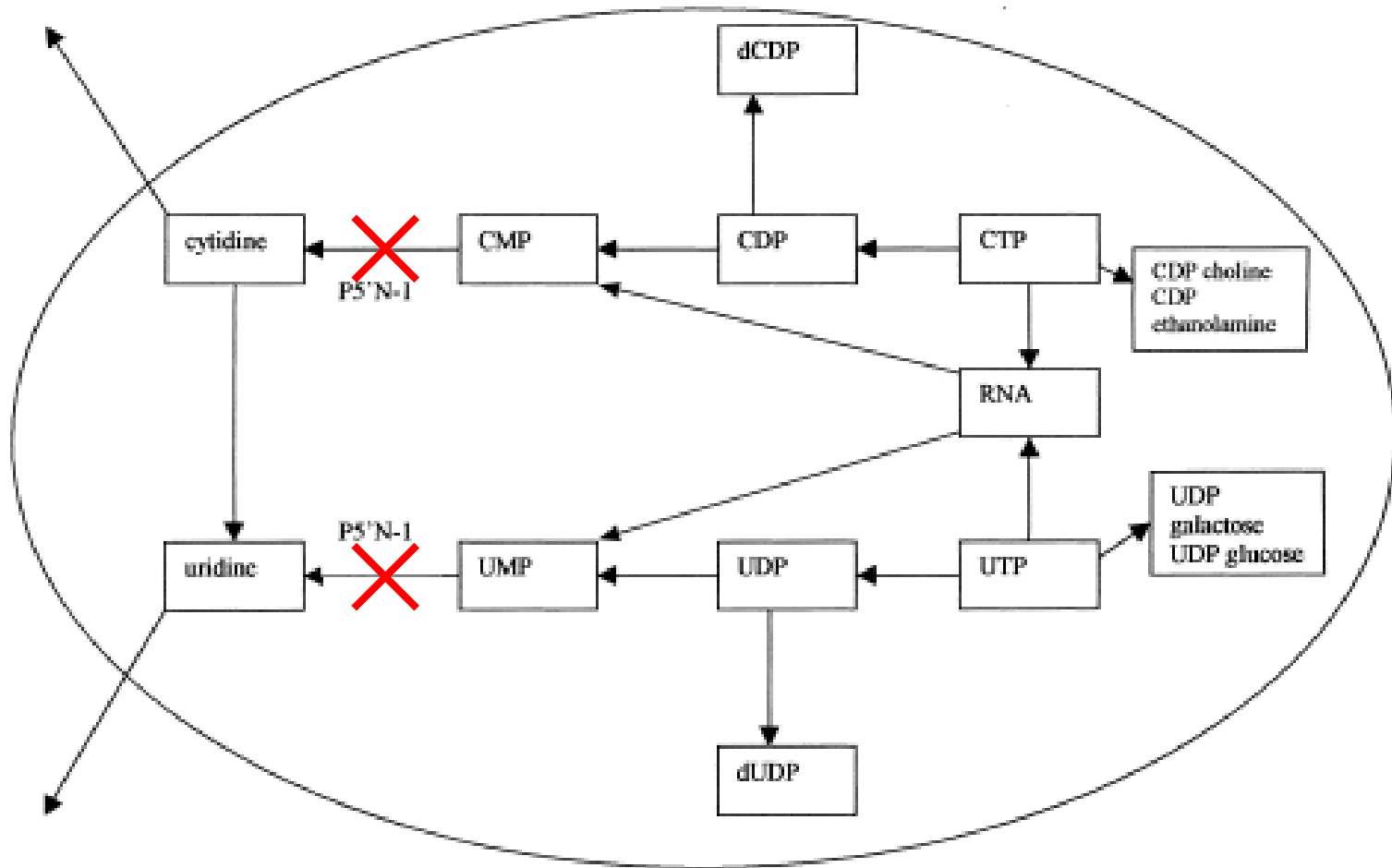
Table. Enzymatic measurement of RBC PK activity and *PKLR* gene mutations in the five PK-deficient patients and their parents (normal value for PK activity : 5.9-8.1 IU/gHb)

	PK value IU/gHb	<i>PKLR</i> mutations*	Amino acid changes or splice changes
Case 1			
Proband	Transfused	c.1436(G>A) / c.1078(G>C)	R479H / C360Y
Mother	2.9	c.1436(G>A) / wt	R479H / nl protein
Father	3.4	c.1078(G>C) / wt	C360Y / nl protein
Case 2			
Proband	1.0	c.1529(G>A) / c.1529(G>A)	R510Q / R510Q
Mother	3.6	c.1529(G>A) / wt	R510Q / nl protein
Father	3.8	c.1529(G>A) / wt	R510Q / nl protein
Case 3			
Proband	1.8	c.1456(C>T) / c.1618+1(G>C)	R486W / splice IVS-II +1(G>C)
Mother	3.4	c.1618+1(G>C) / wt	splice IVS-II +1(G>C) / nl protein
Father	4.6	c.1456(C>T) / wt	R486W / nl protein
Case 4			
Proband	Transfused	c.1456(C>T) / c.1178(A>G) + c.375+10(G>T)	R486W / N393S + splice IVS 4+10(G>T)
Mother	5.7	c.1456(C>T) / wt	R486W / nl protein
Father	4.6	c.1178(A>G) + c.374+10(G>T) / wt	N393S + splice IVS 4+10(G>T) / nl protein
Case 5			
Proband	1.2	c.1529(G>A) / c.1618+1(G>C)	R510Q / splice IVS-II +1(G>C)
Mother	3.9	c.1529(G>A) / wt	R510Q / nl protein
Father	2.9	c.1618+1(G>C) / wt	splice IVS-II +1(G>C) / nl protein

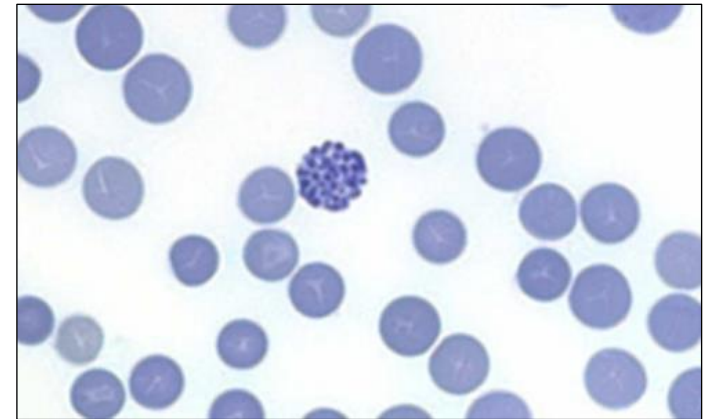
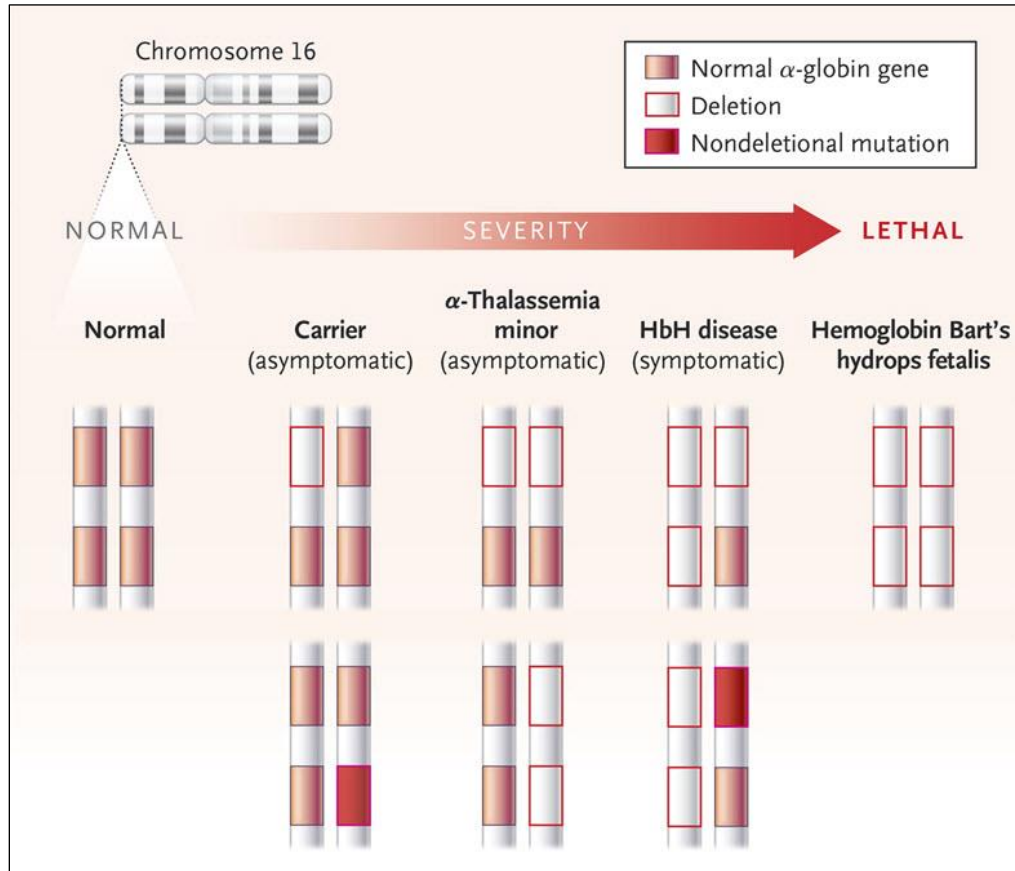
wt, wild type.

*Numbering is per the system used in Zanella and Bianchi²; nucleotide numbering starts at position 40 of the reference cDNA sequence GenBank D13026, which is the "A" of the translation initiation codon.

Pathophysiologie des Pyrimidin-5'-Nukleotidase-Mangels Typ 1



Pathophysiologie der α -Thalassemia



Brilliantkresylblaufärbung

Nachweis einer immunvermittelten Hämolyse

Direkter Coombs-Test

Analyse der Antikörperklasse und -spezifität sowie Komplementbindung

Unterscheidung von

- Isoimmunhämolytischer Anämie (Rhesus- und Blutgruppenunverträglichkeit)
- Paroxysmaler Kältehämoglobinurie
- Autoimmunhämolytischer Anämie (AIHA) vom Wärmetyp
- Chronischer AIHA vom Kältetyp
- Medikamenteninduzierter AIHA

- Erstmanifestation einer angeborenen hämolytischen Anämie im Neugeborenen- oder jungen Säuglingsalter (Vorsicht: rasche Anämisierung, Kernikterus)
- Risiko einer transfusionspflichtigen Anämie oder schweren Hämolyse mit Notwendigkeit einer intensivierten Fototherapie oder Austauschtransfusion
- Genaue Anamneseerhebung und klinische Untersuchung (familiäre chronische Hämolyse, Aborte, kranke Verwandte, Migrationshintergrund)
- Bei Verdacht auf erythrozytäre Erkrankung Blutentnahme für Spezialdiagnostik zum frühest möglichen Zeitpunkt (vor Transfusion, Transportbedingungen!)
- Diagnostik des Pyruvatkinasemangels ggf. nur über die Eltern möglich