

Das blasse Kind

Rationale Anämiediagnostik in der Hausarztpraxis

Die Ursachen der Anämie im Kindesalter, die zur Vorstellung eines blassen Kindes beim Arzt führen, sind breit gefächert. Sie reichen von der physiologischen Trimenonreduktion über die harmlose transitorische Erythroblastopenie bis zu genetisch bedingten lebensbedrohlichen Anämieformen. Das Spektrum der Anämien bei Kindern unterscheidet sich in vielen Aspekten erheblich von dem bei Erwachsenen. Diese Darstellung verschafft einen Überblick über wichtige Anämien im Kindesalter und bietet ein rationales diagnostisches Vorgehen zur Annäherung an die in einigen Bereichen auch diffizile Differenzialdiagnose auf.

HOLGER N. LODE

Eine Anämie ist über die Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration unter den physiologischen Normalwert definiert. Als pathologisch wird im Allgemeinen eine Reduktion um den Betrag von zwei Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert einer altersentsprechenden Normalpopulation gewertet. Da die Hämoglobinkonzentration während der Entwicklung eines Kindes von der Neonatalperiode bis ins Erwachsenenalter starken Schwankungen unterliegt, ist die Kenntnis der altersentsprechenden Normwerte eine wesentliche Voraussetzung (Tabelle 1) für die Diagnose einer Anämie (1).

Hier ist eine physiologische Abnahme der Hämoglobinkonzentration im dritten bis sechsten Monat hervorzuheben, welche als Trimenonreduktion bezeichnet wird (Tabelle 1). Die Trimenonreduktion hängt ursächlich mit dem Ersatz des fetalen Hämoglobins (HbF) durch das adulte Hämoglobin (HbA) zusammen. Das führt durch die Abnahme der Affinität von Sauerstoff

an das Hämoglobin zu einer verbesserten Sauerstoffabgabe im Gewebe und somit zu einer vermehrten Sauerstoffausschöpfbarkeit, welche sich in einer Verschiebung der Sauerstoffbindungskurve nach rechts widerspiegelt. Dadurch wird die Erythropoetinproduktion nach der Geburt stark gedrosselt und liegt in der Phase der Trimenonreduktion auf minimalem Niveau. Als Folge findet man auch eine erniedrigte Retikulozytenzahl. Die Trimenonreduktion ist also das Ergebnis einer physiologischen funktionellen Regulation, die in aller Regel keiner Therapie bedarf, und nicht Ausdruck einer Insuffizienz. Kenntnisse über diese Zusammenhänge spielen eine wichtige Rolle für eine Einschätzung der Notwendigkeit weiterführender Diagnostik bei einem blassen Säugling.

Symptome

Blässe ist das Leitsymptom einer manifesten Anämie, die in aller Regel unter einem Hämoglobinwert von 9 g/dl auftritt. Diese ist bei Kindern mediterraner oder nicht kaukasischer Abstammung auch durch blasse Haut im Bereich der Schleimhäute, insbesondere der Konjunktiven, gut erkennbar. Weitere Zeichen sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, häufig vergesellschaftet mit Konzentrationsschwäche, und Kopfschmerzen. Häufig fallen eine Tachykardie sowie ein systolisches Herzgeräusch über der Aorten- und Pulmonalklappe auf (Nonnensausen, Anämiegeräusch).

Die Schwere der Symptomatik hängt im Besonderen von der Geschwindigkeit des Abfalls der Hämoglobinkonzentration ab.

Merksätze

- Eine rationale Anämiediagnostik kann mit wenigen Schritten kostengünstig zur richtigen Diagnose führen.
- Nach Anamnese und klinischer Untersuchung können die Beurteilung des maschinellen Blutbilds und die nachfolgende Mikroskopie des Blutaussstrichs jede Anämie so weit klassifizieren, dass nur gezielte Untersuchungen zum Beweis der Verdachtsdiagnose notwendig werden.

Tabelle 1: Altersabhängige Mittelwerte und Normgrenzen der Hämoglobinkonzentration

Alter	Hämoglobinkonzentration (g/dl) Mittelwert (MW)	Verhältnis MW-2XSD*	HbF:HbA (%)
Neugeborene	18,5	14,5	70:30
3-6 Monate**	11,5	9,5	5:95
1/2-6 Jahre	12,5	11,0	1:99
6-12 Jahre	13,5	11,5	1:99
Männer	15,5	13,5	1:99
Frauen	14,0	12,0	1:99

* Standardabweichung

** Trimenonreduktion

Eisenmangelanämie oder einer transitorischen Erythroblastopenie des Kindesalters bei derselben Hämoglobinkonzentration klinisch kaum beeinträchtigt ist. Bei langsamer Anämisierung stehen dem Organismus eine Reihe von Kompensationsmechanismen zur Verfügung, welche das Auftreten einer klinischen Symptomatik auch bei sehr niedrigen Hämoglobinwerten verringern. Hierzu zählen eine erythropoetinabhängige Neubildung von Erythrozyten sowie eine Optimierung der Sauerstoffabgabe aus dem Hämoglobin in das Gewebe. Dieses wird durch Faktoren erreicht, welche zu einer Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach rechts führen. Hierzu zählt unter anderem die Erhöhung des 2,3-Diphosphoglycerat-Gehalts der Erythrozyten. Ferner tragen eine Steigerung der Atemfrequenz sowie des Herzminutenvolumens zur Kompensation bei. Allerdings sind Hämoglobinwerte unter 5 g/dl auch bei einem gut adaptierten Kind nicht ungefährlich, da es bei plötzlich auftretenden Kreislaufbelastungen, wie zum Beispiel bei einem hoch fieberhaften Infekt, zu einer raschen Dekompensation mit Herz-Kreislauf-Versagen kommen kann.

Ursachen

Prinzipiell lassen sich die Ursachen einer Anämie in verminderte Bildung von Hämoglobin oder Erythrozyten und vermehrten Untergang oder Verlust von Erythrozyten einteilen (Abbildung 1). Da Erkrankungen, die eine ineffektive Erythropoese bedingen, oft auch eine verkürzte Lebenszeit von zirkulierenden Erythrozyten verursachen, ist diese Gliederung arbiträr. Das ätiologische Spektrum der Anämie bei Kindern unterscheidet sich in grossem Ausmass von dem bei Erwachsenen. Die Bildungsstörung, erworben oder angeboren, überwiegt gegenüber erhöhtem Verbrauch oder Verlust von Erythrozyten.

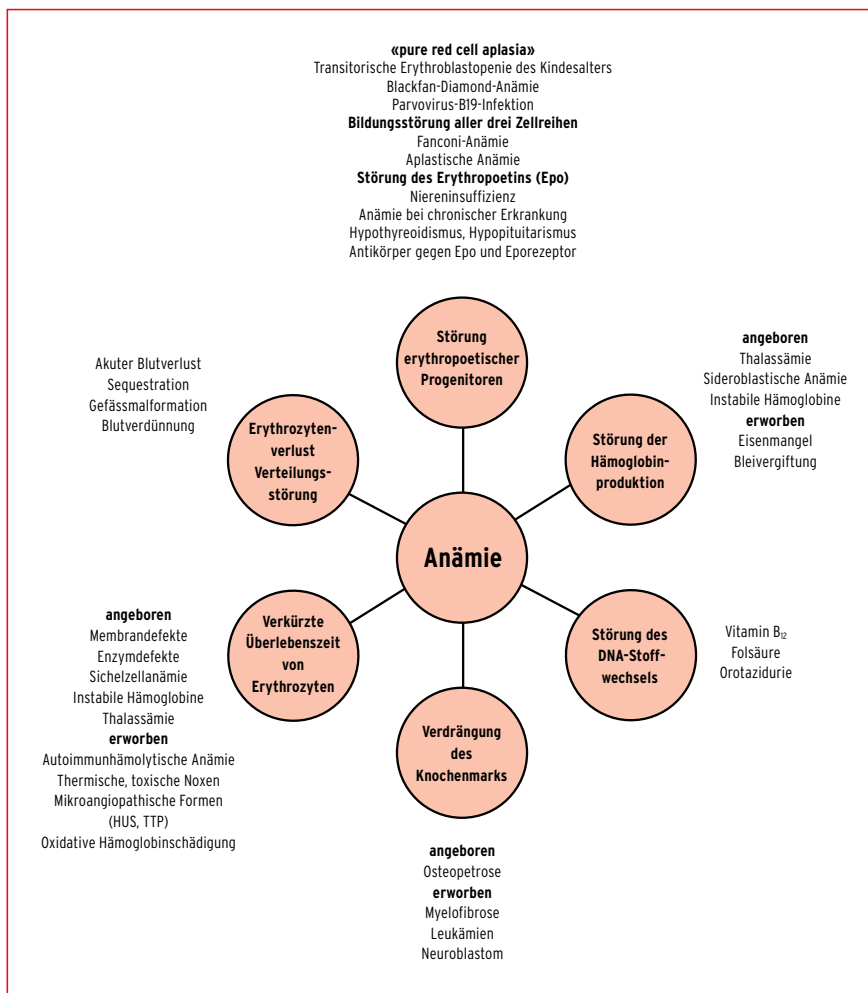


Abbildung 1: Gliederung der Anämien im Kindesalter nach Ursache

Bei einem Kind mit einer hämolytischen Krise bei Sichelzellanämie oder einer akuten Blutung mit raschem Abfall des Hämoglobins können in kurzer Zeit die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz (Vorwärts- und Rückwärtsversagen) auftreten, während ein Kind mit einer sich langsam entwickelnden

Diagnostik

Der laborchemischen Diagnostik einer Anämie geht, wie bei allen andern Erkrankungen auch, die Erhebung der Anamnese und des körperlichen Untersuchungsbefundes voraus. Hierbei geht es insbesondere darum, eine Systemerkrankung

ÜBERSICHT

zu erkennen. Neben den maschinell bestimmbaren Blutbildparametern steht in der Anämiediagnostik die Analyse der Retikulozyten im Vordergrund, um die erythropoetische Funktion des Knochenmarks einschätzen zu können. Ferner kommt der Mikroskopie des Blutausstrichs eine grosse Bedeutung zu, denn Auffälligkeiten der Erythrozytenmorphologie – wie unter anderen Kugelzellen, Sichelzellen (*Abbildung 2*), Fragmentozyten – können pathognomonisch für einzelne Krankheitsbilder sein.

Die Bestimmung von Parametern (LDH, Bilirubin, fHb, Haptoglobin), die einen erhöhten Verbrauch von Erythrozyten durch Hämolyse anzeigen, ist für die Differenzialdiagnose bedeutsam. Hämolysen können mit einem Hämoglobinnachweis im Urin bei mikroskopischer Abwesenheit von Erythrozyten verbunden sein. Das findet man häufig bei Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel, Malaria, paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie sowie schwerer autoimmunhämolytischer Anämie. Letztere wird durch den direkten Coombs-Test festgestellt, welcher den Nachweis von erythrozytär gebundenen Antikörpern ermöglicht.

Ergibt sich aus den bestimmten Parametern die Notwendigkeit zur Durchführung spezieller hämatologischer Diagnostik (Enzymmuster der Erythrozyten, Hb-Elektrophorese, Adenosin-Deaminase, etc.), müssen die Blutproben hierfür vor der ersten Bluttransfusion abgenommen werden, da diese Diagnostik bei Fortbestehen der Transfusionsbedürftigkeit nicht mehr nachzuholen ist und somit die Diagnose im Verborgenen bleiben kann.

Die Knochenmarkdiagnostik ist bei vielen Anämieformen des Kindesalters nicht weiterführend. Sie kann jedoch bei isolierter Anämie mit Retikulozytopenie indiziert sein und ist bei Panzytopenie oft zwingend erforderlich.

Differenzialdiagnose

Der gängigste Weg, sich der Differenzialdiagnose einer Anämie im Kindesalter zu nähern, bleibt die Beurteilung des mittleren korpuskulären Volumens (MCV). Dieser Messwert ermöglicht die Einteilung in mikro-, normo- und makrozytäre Anämie (*Abbildung 3*). Wie bei vielen Einteilungen gibt es auch hier Überlappungen, sodass bestimmte Formen der Anämien in mehr als einer Kategorie zu finden sind.

Die wichtigste Ursache für Überschneidungen in dieser Einteilung ist das Phänomen der Stresserythropoese. Unter erythropoetischem «Stress» greift die postnatale Erythropoese auf ein fetales Muster zurück. Die fetalen Erythrozyten weisen ein höheres MCV auf (140 fl in der 20. SSW), haben einen hohen Gehalt an HbF und exprimieren das i-Antigen. Diese Charakteristika findet man bei einer Vielzahl von Anämieformen, welche, je nach gegenwärtigem Ausmass der zugrunde liegenden Störung, mit einem erhöhten MCV einhergehen können. Hervorzuheben sind hier hypoplastische Anämien (TEC, DBA), angeborene und erworbene dyserythropoetische Anämien (congenital dyserythropoetic anemia = CDA, Thalassämie, Sichelzellanämie, Eisenmangelanämie) sowie Anämien bei instabilen Hämoglobinen.

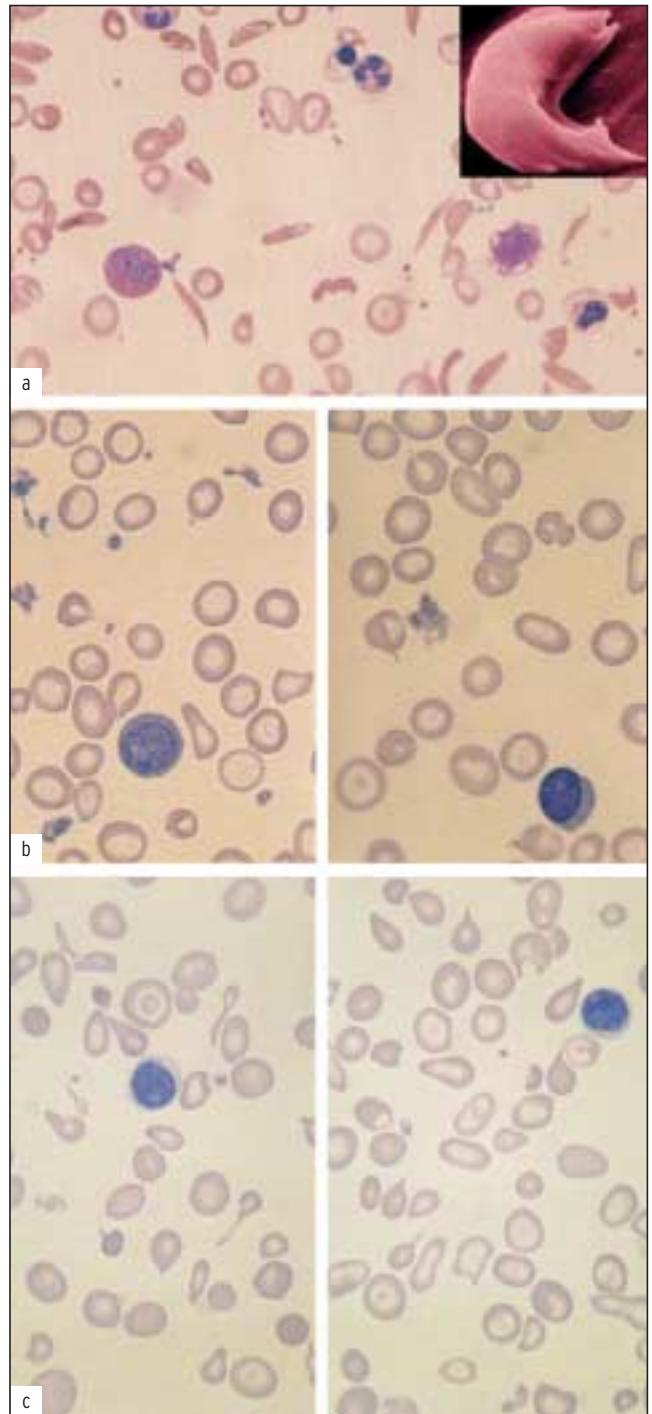


Abbildung 2: Blutausstriche bei häufigen Anämien im Kindesalter

- Sichelzellanämie: Zur Darstellung kommen sichelförmig veränderte Erythrozyten. Diese Veränderung ist Folge der Polymerisierung des HbS, welches durch Substitution von Glutamin durch Valin an der 6. Position der β -Kette des Hämoglobins charakterisiert ist.
- Eisenmangelanämie: Auffällig ist die Vielzahl mikrozytärer, blasser (hypochromer) Erythrozyten, deren Durchmesser unter dem von Lymphozytenkernen liegen, welche als Referenzgrößenmassstab dienen.
- Thalassämie: Neben den deutlich mikrozytären Erythrozyten findet man hier eine Reihe von Schiessscheiben- (Target-) und Tränentropfen- (Teardrop-) Zellen, die häufig bei Thalassämien zu finden sind.

Makrozytäre Anämien

Die häufigsten Ursachen einer makrozytären Anämie im Kindesalter sind Anämien, die mit einer Stresserythropoese einhergehen (TEC, DBA), sowie der Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel beziehungsweise diesbezügliche Stoffwechseldefekte.

Transitorische Erythroblastopenie des Kindesalters (TEC)

Die TEC ist eine erworbene hypoplastische Anämie, die initial mit Retikulozytopenie, in der Phase der Regeneration und Stresserythropoese aber mit Retikulozytose einhergeht. In dieser Regenerationsphase ist die TEC makrozytär. TEC manifestiert sich bei Kindern nach einem fieberhaften Infekt mit Blässe. Sie wurde als häufigste Ursache bei Kindern gefunden, die wegen einer Anämie eine Knochenmarkspunktion erhalten hatten (2). Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 23 Monaten, auch Säuglinge jünger als 6 Monate sind beschrieben. Da die Hb-Konzentration langsam über Wochen abgefallen ist, sind die Kinder meist gut an ihre Anämie adaptiert. Die publizierten Inzidenzen von bis zu 5 pro 1 000 000 Kinder (3, 4) unterschätzen die Häufigkeit der Erkrankung vermutlich, da weniger ausgeprägte Anämien übersehen werden. 25 Prozent der Betroffenen werden erst in der Erholungsphase diagnostiziert, in der bereits eine Retikulozytose (5) sowie Parameter der Stresserythropoese festzustellen sind. Bei wenigen TEC-Patienten wurden auch vorübergehende neurologische Symptome wie Krampfanfälle oder Hemiparesen beschrieben (6, 7). Diese nur wenige Stunden oder Tage anhaltenden Symptome sind möglicherweise ähnlich wie die gelegentlich begleitende Neutro- und Thrombozytopenie auf einen gemeinsamen Pathomechanismus zurückzuführen. Die Ätiologie ist durch postvirale Prozesse mit Bildung von Antikörpern gegen erythrozytäre Vorläufer charakterisiert, Das Parvo-B19-Virus spielt hier keine Rolle. Die TEC bedarf in der Regel keiner Therapie. Bei ausge-

prägten Hb-Abfällen (Hb < 5 g/dl), die auch über einen längeren Zeitraum hinaus (> 4 Wochen) klinisch symptomatisch sind, sollte mit einer Bluttransfusion behandelt werden. Eine Indikation zum Einsatz von Steroiden oder Immunsuppressiva gibt es nicht. Die Prognose ist gut, da es sich um eine nach ein bis zwei Monaten selbstlimitierende Erkrankung durch Bildung antiidiotypischer Antikörper handelt.

Diamond-Blackfan-Anämie (DBA)

Die DBA ist eine angeborene hypoplastische Anämie. Die Diagnosestellung erfolgt viel früher als bei der TEC mit einem medianen Diagnosealter von 3 Monaten (8). Mehr als 10 Prozent der Kinder fallen schon bei Geburt auf, und über nahezu 95 Prozent der Patienten werden innerhalb der ersten 24 Lebensmonate diagnostiziert. Hämatologisch imponiert eine makrozytäre Anämie. Eine Erhöhung der Adenosin-Deaminase (ADA) in Erythrozyten von DBA-Patienten (9) ermöglicht eine Unterscheidung zur TEC.

Im Vordergrund stehen bei Diagnose die Symptome der Anämie wie Blässe, Müdigkeit und Lustlosigkeit sowie Tachykardie bis hin zum Herzversagen. Fehlbildungen finden sich bei etwa 25 bis 40 Prozent der DBA-Patienten (Tabelle 2). Ein Grossteil dieser Auffälligkeiten betrifft den Kopf und/oder die obere Extremität. Ein typisches DBA-Gesicht mit Stupsnase, Hypertelorismus, kräftiger Oberlippe und einem intelligenten Gesichtsausdruck wurde von Cathie (10) beschrieben (Abbildung 4). Daneben können weitere faziale und kraniale Anomalitäten bestehen (Mikrognathie, Mikro- oder Makrozephalie, Makroglossie, grosse Fontanelle und andere dysmorphe Veränderungen). Bei etwa 8 Prozent der Patienten finden sich Auffälligkeiten der oberen Extremität, insbesondere triphalangeale Daumen (Aase-Syndrom) sowie andere Fehlbildungen des radialen Strahls. Vereinzelt sind auch nephrologische und kardiale Fehlbildungen bei DBA-Patienten beschrieben worden. Darüber hinaus wurde ein gehäuftes Auftreten maligner Erkrankungen bei Patienten mit DBA festgestellt (11).

Kleinwuchs bereits bei Geburt fällt bei zirka 10 Prozent der DBA-Patienten auf. Der ausgeprägte Kleinwuchs stellt für die betroffenen Kinder mit DBA einen enormen Leidensdruck dar. Durch regelmässige Transfusionen und/oder Steroidtherapie erhöht sich der Anteil der kleinwüchsigen DBA-Patienten im Erwachsenenalter auf etwa 50 Prozent. Ungefähr 3 Prozent der DBA-Patienten sind mental retardiert.

Die DBA folgt bei 30 Prozent der Patienten einem dominanten Vererbungsmuster, der überwiegende Anteil ist also sporadisch (8, 12). Zwei Kandidatengene werden mit dem Auftreten der DBA assoziiert. Mutationen im ribosomalen Protein S19 (RPS 19), welches auf 19q13.2. liegt, führen zu einer reduzierten Proteinsynthese in spezifischen Zielzellen (13, 14). Der genaue Mechanismus ist allerdings noch unklar. Ein weite-

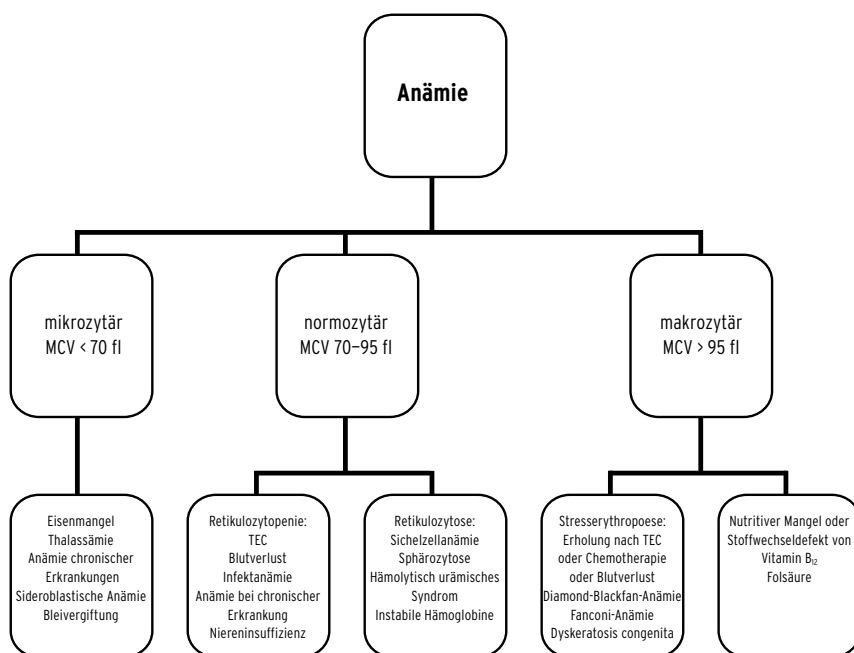


Abbildung 3: Differenzialdiagnostische Einteilung der Anämie im Kindesalter

Tabelle 2: Fehlbildungen bei Diamond-Blackfan-Anämie

Region der Fehlbildung	Häufigkeit
Kopf ohne Augenfehler	21%
Augen	12%
Hals	4%
Daumen	9%
Nieren	7%
Herz	7%
Knochen	9%
Andere	7%
Mindestens eine Fehlbildung	40%

res DBA-Gen wird auf 8p23.2–p22 vermutet (15). Da es kein ribosomales Protein ist, handelt es sich also um einen zweiten unabhängigen Pathomechanismus. In der Therapie der DBA-Patienten werden Kortikosteroide sowie Polytransfusionen eingesetzt. In ausgeprägten Fällen mit Steroidresistenz und hoher Transfusionsfrequenz ist bei Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders eine Blutstammzelltransplantation indiziert.

Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangel

Nutritive Ursachen sowie entsprechende Stoffwechseldefekte, die mit einem Mangel an Vitamin B₁₂ oder Folsäure einhergehen, sind die bekanntesten Ursachen für eine makrozytäre Anämie. Die Diagnose wird im Blutausstrich über den Nachweis hypersegmentierter Granulozyten gesichert (16). Megaloblastäre Veränderungen, also Störungen der Kernreifung mit morphologisch aufgetriebenen Zellkernen, findet man im Knochenmark sowohl in erythropoetischen als auch in myeloischen Vorläuferzellen.

Normozytäre Anämien

Die Differenzialdiagnose der normozytären Anämie wird durch die Berücksichtigung der Retikulozytenzahl erleichtert (Abbildung 3). Einer normozytären Anämie mit Retikulozytose liegt meist eine Hämolyse zugrunde. Die mikroskopische Beurteilung des Blutausstrichs ist an dieser Stelle wesentlich, um typische morphologische Veränderungen der Erythrozyten zu erfassen. Beispielhaft hierfür sind die Sichelzellen gezeigt (Abbildung 2a).

Der Nachweis von Sphärozyten und Elliptozyten ist genauso richtungweisend, wobei die Sphärozyten nicht nur bei der hereditären Sphärozytose nachweisbar sind, sondern auch bei der autoimmunhämolytischen Anämie oder beim Morbus Wilson vorkommen können. Anämien bei Enzymdefekten oder instabilen Hämoglobinen gehen nicht

mit charakteristischen Formveränderungen einher, weisen aber dyserythropoetische Veränderungen auf. Die Diagnose wird hier durch weitere Spezialuntersuchungen gestellt.

Findet man bei normozytärer Anämie eine Retikulozytopenie, müssen Thrombozyten- und Leukozytenwerte berücksichtigt werden. Sind diese normal, liegt eine TEC ohne Stresserythropoese vor.

Differenzialdiagnostisch kommen Anämien bei chronischen Erkrankungen, die nur selten mikrozytär sein können, Infektanämien sowie Anämien bei Niereninsuffizienz infrage. Die beiden Letzteren können auch mit Leuko- oder Thrombozytopenie einhergehen. Liegt eine normozytäre Anämie mit Panzytopenie vor, ändert sich das differenzialdiagnostische Spektrum, und es müssen maligne hämatopoetische Erkrankungen sowie eine Infiltration durch knochenmarkfremde maligne Zellen ausgeschlossen werden.

Mikrozytäre Anämien

Einer Mikrozytose liegt in der Regel ein Substratmangel für die Hämkomponente oder die Globinketten des Hämoglobins zugrunde. Daher ist nicht nur das MCV erniedrigt, die Erythrozyten sind auch hypochrom. Die weitaus häufigsten Ursachen einer mikrozytären Anämie sind der nutritive Eisenmangel und die Thalassämie.

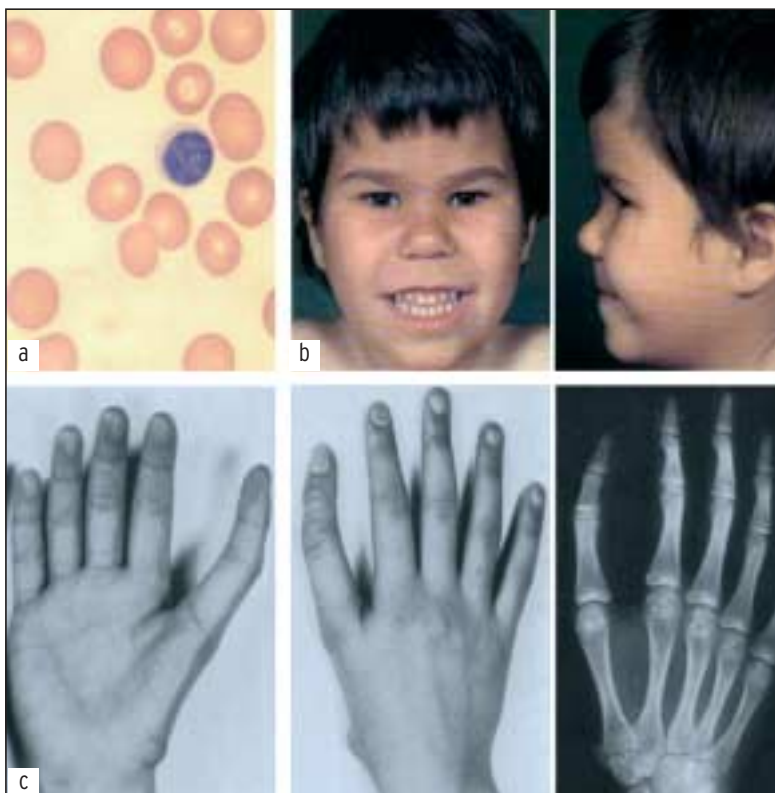


Abbildung 4: Diamond-Blackfan-Anämie

- a) Im Blutausstrich aufgrund der Stresserythropoese überwiegen makrozytäre Erythrozyten, die einen grösseren Durchmesser aufweisen als Zellkerne von Lymphozyten (Referenzgrösse).
- b) «Cathie-Gesicht» (Stupsnase, Hypertelorismus, kräftige Oberlippe, intelligenter Gesichtsausdruck)
- c) Triphalangeale Daumen (Aase-Syndrom)

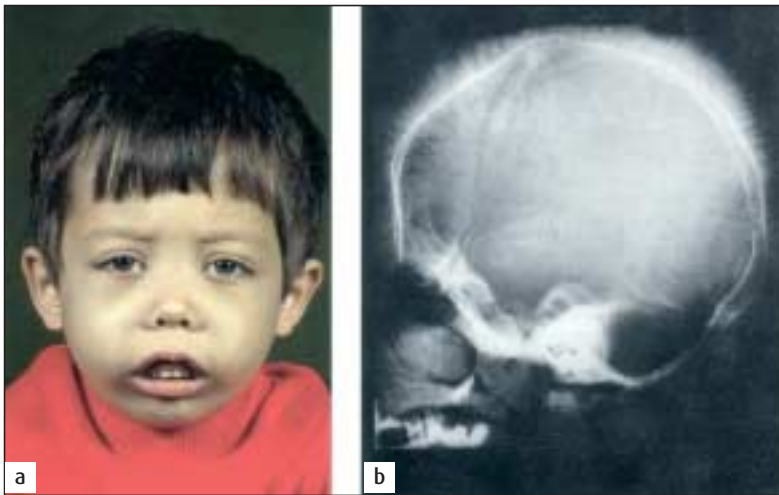


Abbildung 5: Skelettveränderungen bei Thalassämie als Folge der Knochenmarkhyperplasie mit Verdickung des Knochens und gleichzeitiger Kompaktaverschmälerung
a) Facies thalassaemica, b) Bürstensaumschädel

Eisenmangelanämie

Die Eisenmangelanämie ist die häufigste Form der Anämie überhaupt (17). Die Pathogenese ist charakterisiert durch den Übergang von latentem zu manifestem Eisenmangel. Im latenten Stadium werden zunächst die Eisenspeicher depletiert. Dieses äussert sich in der Abnahme von Ferritin und Zunahme der Eisen-Bindungs-Kapazität, bevor im manifesten Stadium die mikrozytäre Anämie mit Hypochromasie hinzutritt (Abbildung 2b).

Weitere Zeichen des Eisenmangels sind Mundwinkelrhagaden, die es auch bei Vitamin-B₁₂- und Folsäure-Mangel-Anämien geben kann. Ferner findet man Nagelveränderungen (brüchige Nägel, Rillenbildung, Koilonychie = Hohnägel), Haarausfall, schmerzlose Glossitis (bei Vitamin-B₁₂- und Folsäuremangel; cave: schmerzhaftes Glossitis) sowie Dysphagie, retrosternale Schmerzen aufgrund von Entzündung, Schädigung und Verwachsungen der Pharynx- oder Ösophagus Schleimhaut (Pater-son-Kelly- oder Plummer-Vinson-Syndrom).

Seltener äussern zumeist ältere Kinder ungewöhnliche Nahrungswünsche (Pica-Syndrom). Bei einer Eisenmangelanämie muss immer an gastroenterologische Ursachen gedacht werden, die mit Maldigestion oder Malabsorption einhergehen, denn die Eisenmangelanämie ist eines der Leitsymptome der Zöliakie.

Die Therapie des einfachen nutritiven Eisenmangels wird durch orale Gabe von Eisen-(II)-Sulfat oder Eisen-(II)-Glukonat vorgenommen. Bei schwerer Malabsorption oder notwendigem raschem Ausgleich des Defizits wird Eisen in Form von Eisen-(II)-Sorbitrol-Zitrat parenteral zugeführt. Die hämatologische Regeneration erfolgt nicht schneller als bei oraler Eisentherapie, allerdings füllen sich die Eisenspeicher schneller auf.

Thalassämie

Der nach dem Eisenmangel zweithäufigste Formenkreis mikrozytärer Anämien sind die Thalassämien mit Störungen der Forma-

tion der Globinketten. Im klinischen Alltag ist die Differenzierung eines Eisenmangels von einer heterozygoten Beta-Thalassämie besonders relevant. Im Blutausschlag findet man bei der heterozygoten Beta-Thalassämie vermehrt Schiessscheibenzellen (Abbildung 2c). Hilfreich in der Unterscheidung ist auch der Thalassämieindex nach Menzer (18, 19). Dieser bestimmt das Verhältnis von MVC (in fl) zur Erythrozytenzahl (in 10⁶/µl). Eine Zahl < 13 spricht eher für eine Thalassämie, ein Index > 13 für einen Eisenmangel oder andere Hämoglobino-pathien.

Die Thalassämien sind eine heterogene Gruppe genetischer Erkrankungen, die aufgrund einer verminderten Syntheserate der Alpha- und Beta-Globin-Kette entstehen. Angeborene Hämoglobindefekte sind die weltweit häufigsten genetischen Erkrankungen mit einer Häufung in tropischen und subtropischen Regionen. Dies hängt mit einem Selektionsvorteil von Merkmalsträgern über einen

Schutz gegen Malaria zusammen. Die Thalassämien lassen sich klinisch in drei Hauptgruppen unterteilen (major, intermedia, minor) (Tabelle 3 [20]). Besonders bei vielen Formen sind überzählige Alphaketten, die sich in Erythroblasten und Erythrozyten ablagern und eine ineffektive Erythropoese verursachen. 200 Beta-Ketten-Gendefekte sind bis heute beschrieben. Im Gegensatz zur Alpha-Thalassämie handelt es sich bei der Beta-Thalassämie überwiegend um Punktmutationen, nicht um Gendelektionen. Die homozygote Beta-Thalassaemia major ist also in der Regel Folge der Vererbung zweier unterschiedlicher Gendefekte, die beide die Beta-Kettensynthese beeinträchtigen. In manchen Fällen gibt es durch ungleiches «crossing over» fusionierte Delta-Beta-Ketten, das sogenannte Lepore-Syndrom, das klinisch zur «Intermedia»-Gruppe zählt. Das klinische Bild der Beta-Thalassaemia major ist durch Erstmanifestation einer schweren Anämie im Zeitraum der physiologischen Trimenonreduktion aufgrund des Wegfalls der kompensatorisch wirksamen Gammakette charakterisiert.

Im weiteren Verlauf prägt eine Hepatosplenomegalie durch extramedulläre Blutbildung und später infolge Eisenüberladung das klinische Bild. Durch Knochenmarkhyperplasie resultieren Facies thalassaemica und Bürstensaumschädel (Abbildung 5), Verdickungen des Knochens und gleichzeitig Kompaktaverschmälerungen. Die Folge davon ist eine erhöhte Frakturierung. Therapieoptionen der Beta-Thalassaemia major sind Bluttransfusionen alle vier bis sechs Wochen, kombiniert mit Eisenchelatlidern (Desferrioxamin, Vitamin), Splenektomie so spät wie möglich und erst nach dem sechsten Lebensjahr sowie die allogene Knochenmarktransplantation.

Die Thalassaemia intermedia umfasst eine Gruppe von Thalassämien mit mässiger Ausprägung, die nicht regelmässig transfusionsbedürftig sind. Es handelt sich hierbei um Anämien mit einer Vielzahl unterschiedlicher genetischer Defekte (Tabelle 3). Die Beta-Thalassaemia minor (heterozygote Form) ist in der Regel eine asymptomatische Anomalie mit hypochromer, mi-

Tabelle 3: Klinische Einteilung der Thalassämien

Transfusionsbedürftigkeit

Hydrops fetalis	major	Thalassaemia intermedia	minor
α -Thalassämie mit Deletionen von 4 Genen letal	Transfusionsbedürftige homozygote β^0 -Thalassämie	β -Thalassämie, homozygot <ul style="list-style-type: none"> ● mit leichter β^+-Thalassämie ● gleichzeitig α-Thalassämie ● gesteigerte Fähigkeit zur fetalen Hämoglobinproduktion (γ-Globin) 	Heterozygote β^0 -Thalassämie β^+ -Thalassämie mit erblicher Persistenz des fetalen Hämoglobins
		β -Thalassämie, heterozygot <ul style="list-style-type: none"> ● gleichzeitig Vererbung zusätzlicher α-Gene ● dominante β-Thalassämie-Anlage 	$\delta\beta$ -Thalassämie α^0 -Thalassämie α^+ -Thalassämie
		$\delta\beta$ -Thalassämie und erbliche Persistenz des fetalen Hämoglobins <ul style="list-style-type: none"> ● homozygote $\delta\beta$-Thalassämie ● heterozygote $\delta\beta$-Thalassämie/β-Thalassämie ● homozygoten Lepore-Hb (fusionierte $\delta\beta$-Ketten) 	
		Hämoglobin-H-Krankheit (4 β -Ketten)	

krozytärer geringgradiger Anämie, die keiner Therapie bedarf. Deren klare Diagnose hat grosse Bedeutung für die genetische Beratung von merkmalttragenden Eltern. ■

PD Dr. med. Holger N. Lode
 Otto-Heubner-Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
 Charité Universitätsmedizin Berlin, CVK
 Augustenburger Platz 1
 D-13353 Berlin
 E-Mail: holger.lode@charite.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Nötfall & Hausarztmedizin» 2006; 32 (12). Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.

Literatur:

- Gadner H, Gaeddicke G, Niemeyer C, Ritter J: Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer, 2005.
- Farhi DC, Luebberts EL, Rosenthal NS: Bone marrow biopsy findings in childhood anemia: prevalence of transient erythroblastopenia of childhood. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 638-641.
- Kynaston JA, West NC, Reid MM: A regional experience of red cell aplasia. Eur J Pediatr 1993; 152: 306-308.
- Skeppner G, Wrane L: Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. Acta Paediatr 1993; 82: 574-578.
- Cherrick I, Karayalcin G, Lanzkowsky R: Transient erythroblastopenia of childhood. Prospective study of fifty patients. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994; 16: 320-324.
- Chan GC, Kanwar VS, Willimas J: Transient erythroblastopenia of childhood associated with transient neurologic deficit: report of a case and review of the literature. J Paediatr Child Health 1998; 34: 299-301.
- Michelson AD, Marshall PC: Transient neurological disorder associated with transient erythroblastopenia of childhood. Am J Pediatr Hematol Oncol 1987; 9: 161-163.
- Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T et al.: Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). Pediatr Res 1999; 46: 553-561.
- Chan GC, Perignon JL, Gustavsson P et al.: High adenosine deaminase level among healthy probands of Diamond-Blackfan anemia (DBA) cosegregates with the DBA gene region on chromosome 19q13. The DBA Working Group of Societe d'Immunologie Pédiatrique (SHIP). Blood 1998; 92: 4422-4427.
- CATHIE IA: Erythrogenesis imperfecta. Arch Dis Child 1950; 25: 313-324.
- Lipton JM, Atsidafos E, Zyskind I, Vlachos A: Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond-Blackfan anemia: an update from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. Pediatr Blood Cancer 2006; 46: 558-564.
- Vlachos A, Klein GW, Lipton JM: The Diamond-Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 377-382.
- Willig TN, Draptchinskaja N, Dianzani I et al.: Mutations in ribosomal protein S19 gene and diamond blackfan anemia: wide variations in phenotypic expression. Blood 1999; 94: 4294-4306.
- Proust A, Da CL, Rince P et al.: Ten novel Diamond-Blackfan anemia mutations and three polymorphisms within the rps19 gene. Hematol J 2003; 4: 132-136.
- Gazda H, Lipton JM, Willig TN et al.: Evidence for linkage of familial Diamond-Blackfan anemia to chromosome 8p23.3-p22 and for non-19q non-8p disease. Blood 2001; 97: 2145-2150.
- Wickramasinghe SN: Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Rev 2006.
- Irwin JJ, Kirchner JT: Anemia in children. Am Fam Physician 2001; 64: 1379-1386.
- Mentzer WC Jr: Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. Lancet 1973; 1: 882.
- Demir A, Yarli N, Fisgin T, Duru F, Kara A: Most reliable indices in differentiation between thalassaemia trait and iron deficiency anemia. Pediatr Int 2002; 44: 612-616.
- Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Hoelzer D: Grundkurs Hämatologie. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag, 2003.