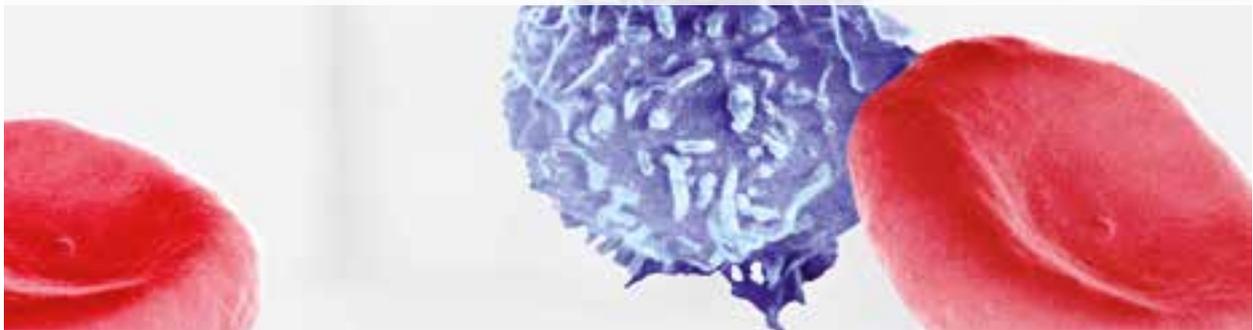


# BEFUNDBEISPIEL DER XN-SERIE

## Nr. 1: Megaloblastäre Anämie bei einem 2½-jährigen Kind



### 1. KLINISCHER FALL

Ein 2½-jähriges Kind wurde in komatösem Zustand ins Krankenhaus eingeliefert. Das Ergebnis der ersten Blutuntersuchung (grosses Blutbild) ergab eine Panzytopenie sowie eine makrozytäre, hyperchrome Anämie mit ineffektiver Erythropoese und Thrombopoese. Die Cobalamin-Konzentrationen (Vitamin B<sub>12</sub>) des Stillkindes waren aufgrund einer unzureichenden veganen Ernährungssituation der Mutter stark erniedrigt. Es wurde unmittelbar eine intravenöse Therapie mit Vitamin B<sub>12</sub> eingeleitet.

### 2. ERGEBNISSE

Gezeigt werden die Ergebnisse des grossen Blutbilds einige Tage nach Einleitung der Therapie mit Vitamin B<sub>12</sub>. Die erhöhte Retikulozytenzahl ist das Ergebnis der laufenden Vitamin-B<sub>12</sub>-Therapie und lässt auf eine erfolgreiche DNA-Synthese schliessen. Die neu gebildeten Erythrozyten (Retikulozyten) enthalten jedoch nur geringe Mengen an Hämoglobin, was sich in den niedrigen Werten der Parameter RET-H<sub>e</sub> und Delta-H<sub>e</sub> widerspiegelt. Dies legt neben dem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel auch einen absoluten oder funktionellen Eisenmangel nahe, der durch die Messung einer niedrigen Ferritin-Konzentration (15 ng/mL) bestätigt wurde.



## b. Scattergramme und morphologische Bilder

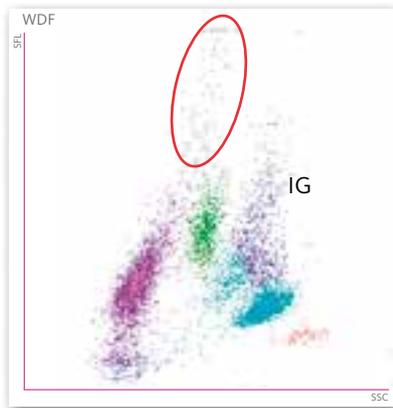


Abbildung 1: WDF-Scattergramm

Das WDF-Scattergramm zeigt eine auffällige Punkt- oder Zellwolke (dunkelblau) über den Neutrophilen, bis in den Bereich hoher Fluoreszenzintensität, die auf das Vorkommen unreifer Granulozyten (Immature Granulocytes, IG) schließen lässt. Dadurch wird der Warnhinweis „IG vorhanden“ ausgelöst. Ebenso sind im Bereich hoher Fluoreszenz und mittlerem Seitwärtsstreuungssignal (O) Zellen registriert, die in diesem Fall den Warnhinweis „Atypische Lympho?“ generieren und auf reaktive Lymphozyten hinweisen.

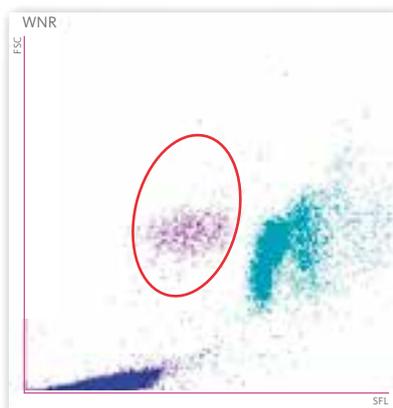


Abbildung 2: WNR-Scattergramm

Das WNR-Scattergramm zeigt eine abnorme Punkt- oder Zellwolke im Detektionsbereich von NRBC (O) und gibt einen NRBC-Wert von 10,3% an. Kernhaltige rote Blutzellen können im WNR-Kanal auch in geringen Mengen von Leukozyten differenziert werden. Dabei zeigen Leukozyten ein deutlich höheres Fluoreszenzsignal als NRBC. Im WNR-Kanal werden Seit-Fluoreszenz- und Vorwärtsstreuungssignale abgelesen. Neben der Zählung der NRBC werden auch die Parameter WBC (hellblau) und basophile Granulozyten (gelb) in diesem Kanal bestimmt.

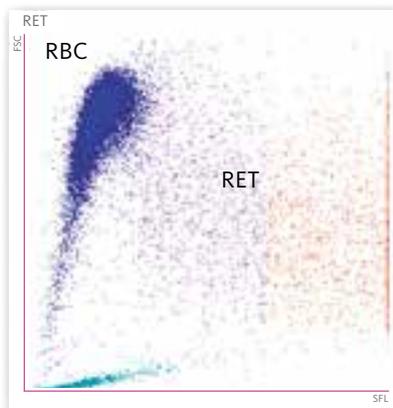


Abbildung 3: RET-Scattergramm

Das RET-Scattergramm zeigt eine Retikulozytose und spricht dafür, dass die Erythropoese durch die Vitamin B<sub>12</sub> Therapie erfolgreich angekurbelt wurde. Die Retikulozytenpopulation (O) fällt im Vergleich zu den reifen Erythrozyten (dunkelblaue Punktmenge) auffallend stark ab und zeigt somit eine geringere Vorwärtsstreulichtintensität. Der Hämoglobingehalt der roten Blutzellen wird aus dem Vorwärtsstreulichtsignal abgeleitet, dementsprechend ist das RET-H<sub>e</sub> (Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent) auffallend niedrig. Das Delta-H<sub>e</sub> ist die Differenz der Signale aus dem mittleren Vorwärtsstreulicht der Retikulozyten und Erythrozyten – es ist in diesem Beispiel ebenfalls stark erniedrigt (-16,1 pg), was dafür spricht, dass ein absoluter oder funktionaler Eisenmangel vorliegt und die Eisenreserven für die gesteigerte RBC-Produktion nicht ausreichend sind. Das Delta-H<sub>e</sub> ist hierfür ein sensitiver Indikator.

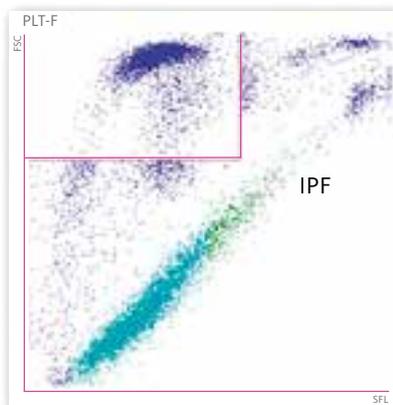


Abbildung 4: PLT-F-Scattergramm

Die Thrombozyten wurden mit der PLT-F-Messung bestimmt. Neben dem genauen PLT-Ergebnis von  $61 \times 10^3/\mu\text{L}$  Thrombos kann in diesem Messkanal die IPF bestimmt werden, die den Anteil grosser unreifer Thrombozyten beschreibt. Grosse unreife Thrombozyten haben ein höheres Vorwärtsstreulicht bei gleichzeitig intensiverer Fluoreszenzsignalintensität. In diesem Beispiel ist die IPF leicht erhöht (9,6%) und lässt vermuten, dass die Thrombopoese wieder zunimmt. Referenzbereich IPF 1,1 – 6,1%<sup>[1]</sup>.

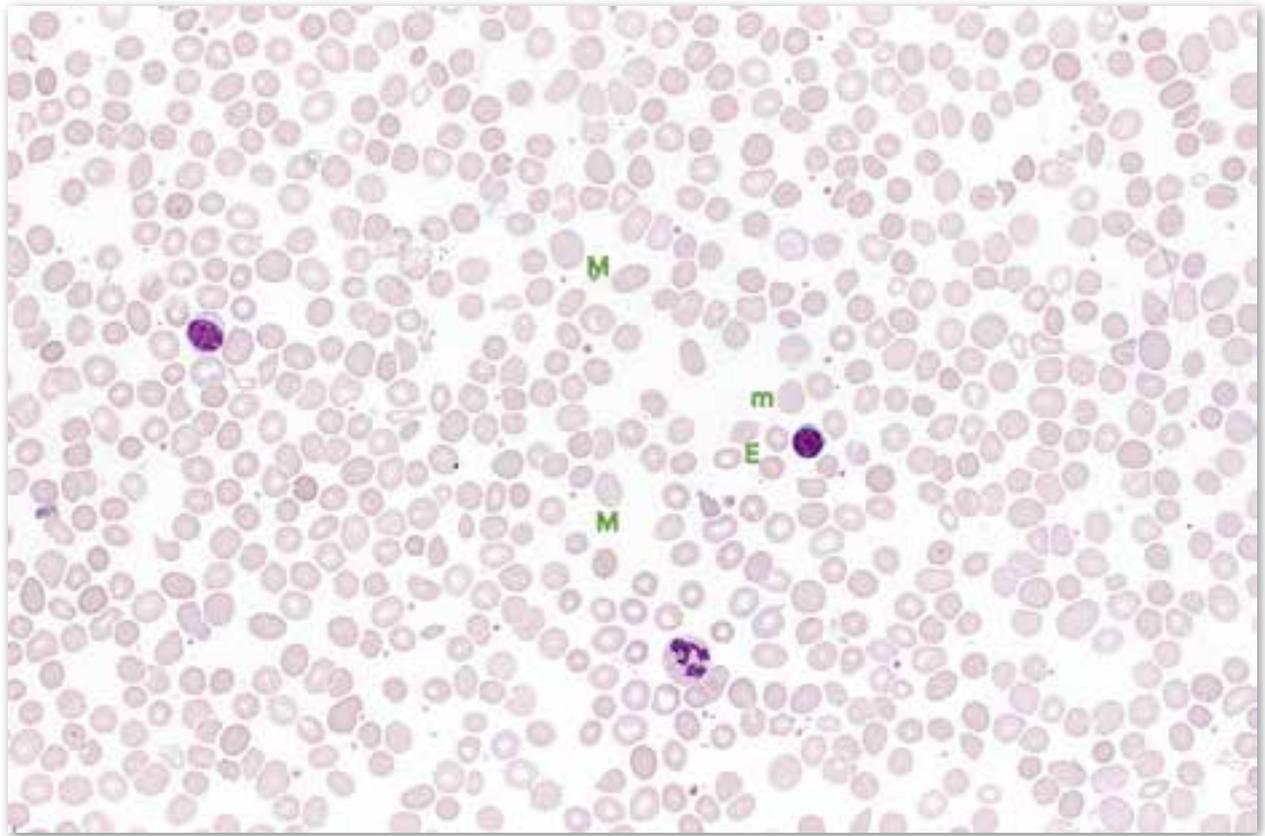


Abbildung 5: Peripherer Blutausstrich

*E: normale Erythrozyten; m: Makrozyt; M: ovale Megalozyten; ein Segmentkerniger mit sehr schlankem hypersegmentiertem Kern*

Bei der megaloblastären Anämie fällt der ausgeprägte Grössenunterschied der Erythrozyten (Anisozytose) auf. Unbehandelt zeigen sich neben normal grossen und vergrösserten Erythrozyten häufig ovalär verformte Erythrozyten, numerisch am erhöhten MCV und MCH erkennbar. Die Granulozyten zeigen fast alle übermässig schlanke, hypersegmentierte Kerne.

*Bildquelle: Th. Binder*

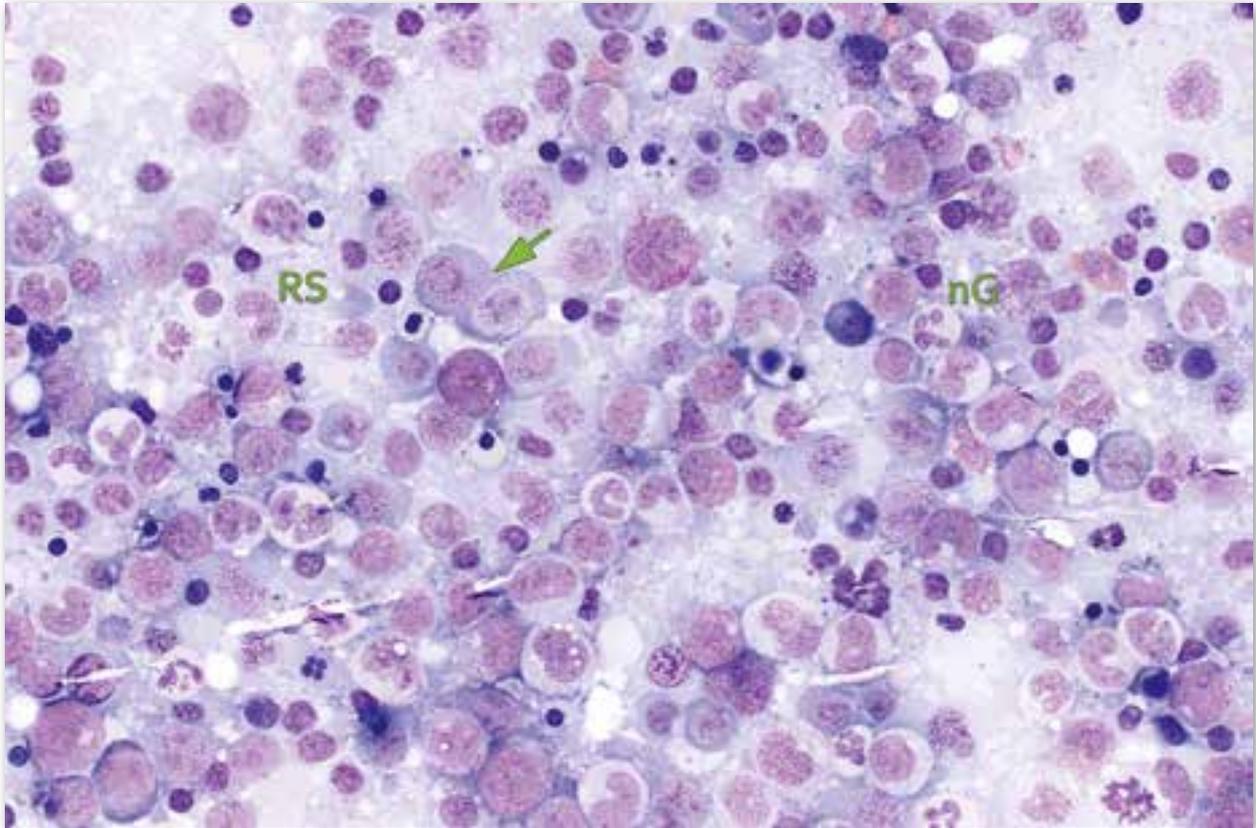


Abbildung 6: Knochenmark

*nG: normaler Granulozyt; RS: Riesen-Stabkerniger; Pfeil: abnorme polychromatische Erythroblasten*

Das KM ist bei der megaloblastären Anämie fast immer stark bis maximal hyperzellulär. Die roten Vorstufen sind grösser als bei Gesunden, basophile und polychromatische Erythroblasten zeigen typischerweise ein locker strukturiertes Chromatin, das an aufgeschnittene Salami erinnert.

*Bildquelle: Th. Binder*

### 3. GRUNDERKRANKUNG

#### **Megaloblastäre Anämie<sup>[2,3,4]</sup>**

Unter der megaloblastären Anämie wird eine heterogene Gruppe an Erkrankungen zusammengefasst, denen bestimmte morphologische Eigenschaften gemein sind. Bei dieser Form der Anämie sind die Megaloblasten grösser als gewöhnlich und haben im Verhältnis zur Grösse des Zellkerns einen höheren Anteil an Zytoplasma. Das Chromatin im Zellkern verdichtet sich langsamer als üblich und führt mit zunehmender Reife des Zytoplasmas zu der sogenannten Kern-Zytoplasma-Asynchronie. Die Vorläuferzellen der Granulozyten sind ebenfalls vergrössert und zeigen eine Kern-Zytoplasma-Asynchronie, wobei im Knochenmark häufig die Riesenmetamyelozyten und Riesenstabkernigen diagnoseweisend sind. Im peripheren Blut sind die hypersegmentierten Neutrophilen auffällig. Es liegt eine ineffektive Thrombopoese vor, und zwar mit erniedrigter Thrombozytenzahl und funktioneller Anomalie. Die Ätiologie der megaloblastären Anämie ist vielfältig, gemeinsame pathogene Faktoren sind jedoch eine Beeinträchtigung der Synthese und des Zusammenbaus der DNA. Die häufigsten Ursachen einer Megaloblastose sind Mangelzustände hinsichtlich Vitamin B12 (Cobalamin) und Folsäure. Der Cobalamin- und der Folsäure-Stoffwechsel sind eng miteinander verflochten. Da der Mensch Cobalamin und Folsäure nicht selbst synthetisieren kann, müssen sie über die Nahrung zugeführt werden. Dabei speichert der Körper Cobalamin in grossen Mengen, ausreichend für 2 – 6 Jahre. Bei der Makrozytose können anhand der Morphologie der Erythrozyten differenzialdiagnostisch zwei grössere Kategorien unterschieden werden.

1. Der Makrozytose mit runden Makrozyten liegt eine gestörte Zusammensetzung der Lipide in der Erythrozytenmembran zugrunde. Häufige Ursachen sind Alkoholismus, Leber- und Nierenerkrankungen oder eine Hypothyreose.
2. Die Makrozytose mit ovalen Makrozyten weist auf eine Störung bei der Replikation der DNA hin. Häufige Ursachen dafür sind:
  - Arzneimittelwirkungen inklusive den Wirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie
  - megaloblastäre Anämien: Folsäure- oder Vitamin-B12-Mangel und hypersegmentierte Neutrophile
  - Myelodysplasie: hyposegmentierte Neutrophile und auffällige Thrombozytenmorphologie.

Patienten mit Erythrozyten-Kälteagglutininen können einen scheinbaren Anstieg des MCV aufweisen, der auf eine Verklumpung der Erythrozyten bei Raumtemperatur zurückgeht. Auch weil Retikulozyten grösser sind als reife RBC, kann es bei Patienten mit erhöhten Retikulozytenzahlen zu einem erhöhten MCV kommen.

### **Cobalamin-Mangel**

Die Ursachen eines Cobalamin-Mangels (Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel) sind recht unterschiedlich und zudem altersabhängig. Zu einer unzureichenden Versorgungssituation mit Cobalamin kann es infolge einer gestörten Absorption im Magen oder Darm, einer unzureichenden Aufnahme mit der Nahrung, der Einnahme bestimmter Medikamente oder einer kongenitalen Stoffwechselstörung kommen.

- (A) Ernährungsstörungen: Diese sind nur selten verantwortlich, können allerdings bei Personen auftreten, die über mehrere Jahre hinweg eine strikte vegetarische Ernährung ohne Milch, Käse und Eier (Veganer) eingehalten haben. Ein Cobalamin-Mangel wurde auch bei Säuglingen beschrieben, deren Mütter unter einem schweren Cobalamin-Mangel litten (hauptsächlich vegan lebende Frauen aus Indien).
- (B) Störung der Cobalamin-Absorption: Die Ursachen können im Magen oder Darm liegen.
- Magen: perniziöse Anämie (Addison-Anämie), juvenile perniziöse Anämie, kongenitales Fehlen oder kongenitale Anomalie des Intrinsic-Factors, Z. n. totaler oder partieller Gastrektomie
  - Darm: intestinales Syndrom mit Stagnation (Jejunumdivertikulose, ileokolische Fistel, anatomisch bedingter Blindsack, Darmstriktur usw.), Z. n. Ileumresektion, Morbus Crohn, selektive Malabsorption mit Proteinurie (Imerslund-Gräsbeck-Syndrom), tropische Sprue und Befall mit Fischbandwurm
- (C) Störung der Cobalamin-Absorption ohne schweren Cobalamin-Mangel: unkomplizierte atrophische Gastritis, Gluten-induzierte Enteropathie, schwere chronische Pankreatitis, HIV-Infektion, Zollinger-Ellison-Syndrom, Radiotherapie, Graft-versus-Host-Krankheit, Einnahme bestimmter Medikamente (Neomycin, Colchizin, Phenytoin, Phenformin, Kaliumchlorid als Retardpräparat), Alkohol
- (D) Gestörter Cobalamin-Stoffwechsel: kongenitales Fehlen oder kongenitale Anomalie des Transcobalamin II (TCII), kongenitale Methylmalonazidurie, Lachgas-Inhalation
- (E) Arzneimittel mit Auswirkungen auf den Cobalamin-Stoffwechsel: p-Aminosalicylsäure, Metformin, Phenformin, Colchizin, Neomycin

---

## LITERATUR

- [1] **Briggs C et al.** (2004): *Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia.* *Br J Haematol* 126: 93 – 99.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.04987.x/abstract>
- [2] **Hoffbrand A V.** (1999): *Megaloblastic anaemia.* In: Hoffbrand A.V., Lewis S.M., Tuddenham E.G.D. (Editors): *Postgraduate Haematology.* 4th Edition. Oxford, UK. Butterworth Heinemann; 47 – 67.
- [3] **Rasmussen K, Moller J.** (2001): *Methodologies of testing.* In: Carmel R., Jacobsen D.W. (Editors): *Homocysteine in health and disease.* Cambridge, UK. Cambridge University Press; p. 199 – 211.
- [4] **Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al.** (2004): *Vitamin B12 and folate deficiency in later life.* *Age and Ageing*, 33, p. 34 – 41.

Wir bedanken uns bei Dr. med. Thomas Binder (Ulm) für die redaktionelle Mitarbeit.