

Mikrozytose oder Makrozytose?

Anämieabklärung in der Schwangerschaft

Anämie ist die häufigste Krankheit in der Schwangerschaft und im Wochenbett. In der Vergangenheit wurde eine Anämie in der Regel einem Eisenmangel zugeschrieben. Die Migration in Europa hat zu einer deutlichen Zunahme der Bedeutung von Hämoglobinopathien, Thalassämien und Infektanämien an Bedeutung geführt (1).

+ L'anémie est la maladie la plus fréquente pendant la grossesse et dans le postpartum. Par le passé, le plus souvent, l'anémie était attribuable à un manque de fer. Au vu de la migration croissante en Europe, les problèmes d'hémoglobino-pathies, de thalassémies et d'anémies inflammatoires ont gagné en importance (1).

Das reduzierte Speichereisen vor der Schwangerschaft und die beschränkte Eisenresorption aus Lebensmitteln verursachen, dass jede dritte Schwangere in der Schweiz in der Frühschwangerschaft an einem latenten Eisenmangel leidet (1). Auf der anderen Seite sinkt die Häufigkeit der Eisenmangelanämie bei Schwangeren in der Schweiz auf 6% als Folge von Vitamin- und Eisenprophylaxe in der Schwangerschaft (1).

Nach den heutigen Richtlinien ist die Anämie in der Schwangerschaft als Hb unter 110 g/l im 1. und 3. Trimenon und unter 105 g/l im 2. Trimenon definiert (2). Die unterschiedlichen Grenzwerte erklären sich durch die verstärkte Hämodilution im 2. Trimenon. Man unterscheidet zwischen einer leichten (Hb-Wert 100–110 g/l), einer mittelschweren (Hb-Wert 80–100 g/l) und einer schweren (Hb-Wert < 80 g/l) Schwangerschaftsanämie (3). Die Eisenmangelanämie definiert man als Hb unter 110 g/l im 1. und 3. Trimenon oder unter 105 g/l im 2. Trimenon und Ferritin unter 15 µg/l.



Dr. med. Gabriela Amstad Bencaiova
Basel



pract. med. Gesine Quentin
Basel

Diagnostik und Differentialdiagnose

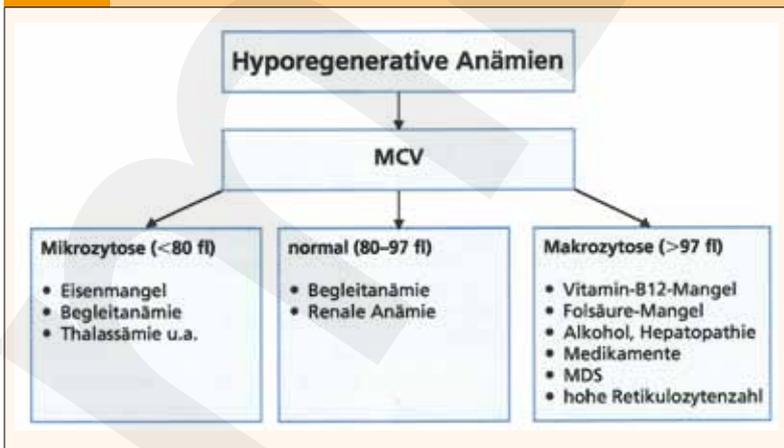
Die ersten wichtigen Schritte zur Abklärung einer Anämie sind eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung der Schwangeren. Oft kann dabei schon die Grundlage für eine korrekte Diagnose gelegt werden.

Die erste Untersuchung, die im Allgemeinen bei der Abklärung einer Anämie durchgeführt wird, ist das sogenannte kleine Blutbild, das normalerweise folgende Faktoren beinhaltet: Hämoglobinkonzentration, Hämatokritwert, mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), Erythrozytenzahl und Retikulozytenzahl.

Klassischerweise erfolgt die Einteilung der Anämien aufgrund des mittleren korpuskulären Volumens (MCV) und der Retikulozytenzahl (4). Der Wert des MCV steht durch die modernen Blutzellzählgeräte immer zur Verfügung und hat den Vorteil, dass es ein primär gemessener Wert ist. Dem gegenüber sind andere Werte, wie z.B. der Hämatokrit, lediglich durch die Maschinen errechnet und daher in stärkerem Masse Störeinflüssen unterworfen (3). Wir sprechen differentialdiagnostisch von mikrozytären (MCV vermindert), makrozytären (MCV erhöht) und normozytären Anämien. Die Anämie-Einteilung aufgrund des MCV ist in Abbildung 1 gezeigt (3, 4).

Neben dem Hämoglobinwert ist dringend auf den Volumenstatus des Patienten zu achten. Selbst bei massivem akutem Blutverlust bleibt der Hämoglobinwert zunächst stabil und sinkt über Tage nach dem Blutverlust durch Flüssigkeitsverschiebung in das int-

ABB. 1 Anämie-Einteilung aufgrund des MCV



ravasale Lumen, nach Flüssigkeitssubstitution durch Infusionen natürlich schneller (5).

Voraussetzung für eine normale Hämoglobinbiosynthese ist die Verfügbarkeit der drei Komponenten Eisen, Protoporphyrin und Globin (6). Hierauf basierend können die mikrozytären / hypochromen Anämien in drei Kategorien eingeteilt werden (Tabelle 1).

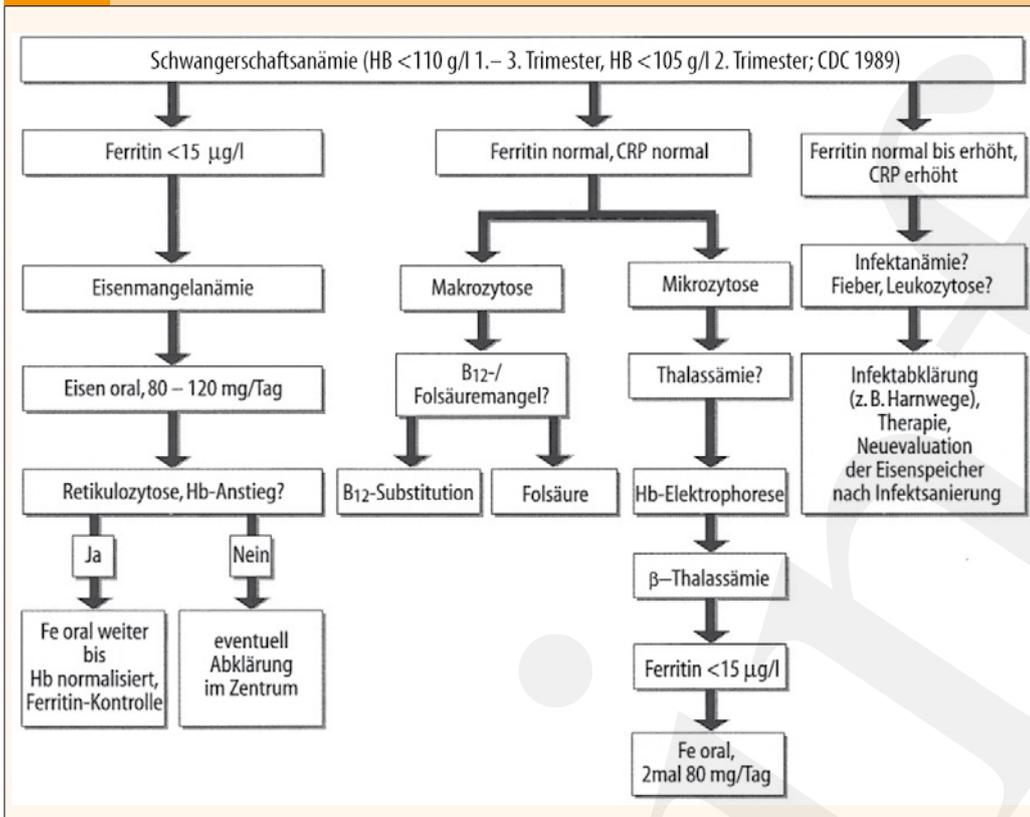
Für die Differenzialdiagnose einer Anämie muss man eine «Anämie-Abklärung» durchführen. Dazu gehören die Bestimmungen von CRP, Ferritin, Folsäure und Vitamin-B12. Die Abklärung der Anämie in der Schwangerschaft anhand der Hämoglobinkonzentration und des Serumferritins wird in Abbildung 2 gezeigt.

Aktueller «Goldstandard» zur Erfassung von Eisenmangelzuständen ist die Bestimmung der Ferritinspiegel im Plasma, die gut mit den Eisenspeichern korrelieren. Ferritinwerte <15 µg/l sind beweisend für einen Eisenmangel, unabhängig vom Hämoglobinwert (7,8). Sind die Ferritinwerte im Normbereich, kann eine Eisenmangelanämie praktisch ausgeschlossen werden, ausser es liegt gleichzeitig der Verdacht einer Infektion vor. In diesem Fall können die Ferritinspiegel falsch normal sein, da Apoferritin ähnlich wie das C-reaktive Protein ein Akutphasenprotein ist und bei Infektionen wie auch Entzündungsreaktionen (z. B. postoperativ), ansteigt (9). Aus diesem Grunde sollte eine obligate CRP-Bestimmung die Entzündungsreaktion und damit falsch normale oder falsch erhöhte Ferritinwerte ausschliessen. In klinischen Situationen mit erhöhtem CRP kann ein Eisenmangel mit Hilfe des (erhöhten) löslichen Transferrinrezeptors erfasst werden (10). Tabelle 2

TAB. 1 Pathogenetische Klassifikation der mikrozytären und hypochromen Anämien.	
Störungen des Eisenmetabolismus	
▶	Eisenmangelanämie
▶	Selten: Atransferrinämie, Shahidi-Nathan-Diamond-Syndrom, familiäre mikrozytäre Anämie mit verminderter Eisenresorption und –metabolismus, Transferrinrezeptor-Antikörper, Aluminiumintoxikation
Störung der Globinsynthese	
▶	Thalassämie
▶	Hämoglobin E
▶	Hämoglobin C
▶	Hämoglobin D
▶	Hämoglobin S
Störungen der Porphyrin- und Häm-Synthese: Sideroblastische Anämien	
▶	hereditär
▶	Vitamin-B6-Mangel Störungen des Vitamin-B6-Metabolismus durch Medikamente und Toxine Kupfermangel

gibt einen Überblick über die Laborresultate bei einer Eisenmangelanämie gegenüber einer Anämie bei chronischen Erkrankungen. Bei einem Ferritinwert von über 100 µg/l kann aber auch bei vorliegender Entzündung ein Eisenmangel ausgeschlossen werden (6). Anämien im Rahmen von Infekten oder Entzündungsreaktionen sind eine Mischform aus verminderter Eisenverfügbarkeit

ABB. 2 Abklärung der Anämie in der Schwangerschaft primär anhand der Hämoglobinkonzentration und des Ferritins.



und gehemmter Erythropoese (11). Ähnlich wie beim Eisenmangel kann eine hypochrome mikrozytäre Anämie entstehen. Weiterhin wurde in vitro nachgewiesen, dass die Erythropoese durch die Ausschüttung von Zytokinen gehemmt und die Synthese von endogenen Erythropoietin reduziert ist (10, 12). Bei HIV-positiven Patientinnen, die unter chronischen Infekten leiden, sollte daneben an eine mögliche Verstärkung einer Anämie durch Medikamente wie Retrovir gedacht werden, die die Therapie einer Anämie erschweren können (13, 14, 15). Vitamin-B12 und Folsäurebestimmungen empfehlen sich, um Mangelzustände dieser Vitamine auszuschliessen. Eine signifikante Makrozytose (MCV von >100 fl) weist auf das Vorliegen einer megaloblastären Anämie hin (3). Die meisten megaloblastären Anämien in der Schwangerschaft sind auf einen Folsäuremangel zurückzuführen, während Vitamin-B12-Mangel-Anämien seltener sind (3). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Ursachen

Bei ausgeprägter Mikrozytose im Blutbild, d.h. bei einem MCV <75 fl, einem MCH <25 pg oder bei einem prozentualen Anteil der Mikrozyten von >15%, bei normalem Ferritin und normalem CRP sollte eine Hb-Chromatographie zum Ausschluss einer β -Thalassämie und Hämoglobinopathie erfolgen (17, 18, 19, 20). Die Ursache der α - oder β -Thalassämie ist eine genetisch bedingte Fehlproduktion von Hämoglobinketten; dabei wird die Form der Thalassämie nach der vermindert synthetisierten oder nicht vorhandenen Globinkette benannt. Hämoglobinopathien sind durch strukturelle Hämoglobinvarianten verursacht (Hämoglobinopathie E, D, C, Sichelzellanämie usw.). Die Diagnose der β -Thalassämie wird durch die Bestimmung des HbA2 gestellt, dessen prozentualer Anteil kompensatorisch für fehlende β -Ketten erhöht ist (>3.5%) (19, 21). Ebenso kann die HbF-Fraktion erhöht sein (nicht obligatorisch). Bei gleichzeitigem Eisenmangel kann der HbA2-Anteil allerdings geringer sein (19). Es ist wichtig zu wissen, dass ungefähr

megaloblastärer Anämien. Zu beachten ist, dass die Makrozytose bei gleichzeitigem Vorliegen von einem Eisenmangel oder einer Thalassämie weniger ausgeprägt sein kann (3). Routinemässig sollte die Erythrozyten-Folsäure bestimmt werden, welche den Folsäurestatus der letzten zwei bis drei Monate widerspiegelt, während die Serum-Folsäure stark abhängig ist von der Folsäureaufnahme der letzten Tage (4). Die häufigste Ursache eines Folsäuremangels ist nutritiv. Ein Vitamin B12-Mangel ist bei Werten unter 150 pmol/l anzunehmen, sicher aber bei einem Wert unter 100 pmol/l. Zur weiteren diagnostischen Abklärungen des Vitamin-B12-Mangels gehören: das Nüchtern-Homozystein im Serum (welches auch bei Folsäuremangel erhöht ist), die Methylmalonsäure im Serum oder Urin, Anti-Intrinsic Faktor-Antikörper und Anti-Parietalzell-Antikörper (16).

30% der Patientinnen mit einer heterozygoten β -Thalassämie oder mit einer heterozygoten Hämoglobinopathie gleichzeitig an einer Eisenmangelanämie in der Schwangerschaft leiden (19). Bei diesen Patientinnen steigt Ferritin während der Eisenbehandlung schnell an, obwohl die Hämoglobinwerte stagnieren. Patientinnen mit α -Thalassämie haben eine normale Hb-Chromatographie;

TAB. 2 Differentialdiagnostische Abgrenzung der Eisenmangelanämie gegenüber einer Anämie bei chronischer Entzündung bzw. gegenüber einer Tumoranämie

Parameter	Eisenmangelanämie	Anämie bei chronischen Entzündungen
Anämie	mild bis ausgeprägt	mild
MCV	70–90 fl	80–90 fl
Ec-Morphologie	mikrozytär, normozytär	normozytär, mikrozytär
Serumferritin	< 15 µg/l (erniedrigt)	30–200 µg/l (normal)
sTfR	>4.4 mg/l (erhöht)	1.9–4.4 mg/l (normal)
TfS	< 16% (erniedrigt)	< 16% (erniedrigt)
Transferrin	>3.5 g/l (erhöht)	≤1.6–3.5 g/l (erniedrigt bis normal)

TAB. 3 Ursachen der megaloblastären Anämien	
Folsäuremangel	
▶	Unzureichende Zufuhr (Teenager, Alkoholikerinnen, unausgewogene Diät)
▶	Erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, maligne Erkrankungen, gesteigerte Hämatopoese – wie z. B. bei chronischer Hämolyse, Hämodialyse)
▶	Malabsorption (tropische Sprue, nichttropische Sprue, hoher Alkoholkonsum, Medikamente: Phenytoin, Barbiturate)
▶	Einnahme von Folsäureantagonisten (Hemmer der Dihydrofolatreduktase, Alkohol, seltene Enzymdefekte mit folsäureantagonistischem Effekt)
Vitamin-B12-Mangel	
▶	Verminderte Zufuhr mit der Nahrung (Vegetarier)
▶	Verminderte Aufnahme (verminderte Freisetzung aus der Nahrung: Achlorhydrie, partielle Gastrektomie, medikamentöse Blockierung der Säuresekretion, Verminderung des Intrinsic Factor: perniziöse Anämie mit Antikörper, Erkrankungen des terminalen Ileum: tropische Sprue, nichttropische Sprue, Zustand nach Dünndarmresektion, selective Vitamin-B12-Malabsorption: Imerslund-Syndrom, Fischbandwurm, Syndrom der blinden Schlinge)
▶	Andere Ursachen (Medikamente, Transkobalamin-II-Defizienz, kongenitale Enzymdefekte)
Andere Ursachen	
▶	Medikamentöse Störung des DNA-Stoffwechsels (Zytostatika, Virustatika)
▶	Hereditäre Erkrankungen (hereditäre Orotazidurie, Lesch-Nyhan-Syndrom)

die Diagnose wird durch genetische Untersuchung nach Ausschluss anderer Ursachen für eine mikrozytäre Anämie gestellt. Sollte eine Thalassämie oder Hämoglobinopathie bekannt sein, so muss der Partner hinsichtlich einer Thalassämie und Hämoglobinopathie ebenfalls abgeklärt werden, um ein Risiko für eine homozygote Thalassämie und Hämoglobinopathie auszuschliessen. In dem Fall, dass beide Partner heterozygote Träger für eine Thalassämie oder α -Hämoglobinopathie sind, ist die pränatale Diagnostik im Sinne einer Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie indiziert. Eine spezialärztliche hämatologische Abklärung sollte in unklaren Fällen, vor allem bei therapieresistenter Anämie, relevanter Hämolyse, unklaren hämolytischen Anämien sowie bei Verdacht auf eine Knochenmarkserkrankung in die Wege geleitet werden (17).

Dr. med. Gabriela Amstad Bencaiova

pract. med. Gesine Quentin

Klinik für Geburtshilfe
 Universitätsspital Basel
 Spitalstrasse 21
 4031 Basel
 gabriela.amstad@usb.ch

➤ **Interessenkonflikt:** Die Autorinnen haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

➤ **Literatur** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Die ersten wichtigen Schritte zur Abklärung einer Anämie sind eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung der Schwangeren. ◆ Im Rahmen der Anämie- Abklärung wird das kleine Blutbild, CRP, Ferritin, Folsäure und Vitamin-B12 bestimmt. ◆ Nach den heutigen Richtlinien ist die Anämie in der Schwangerschaft als Hb unter 110 g/l im 1. und 3. Trimenon und unter 105 g/l im 2. Trimenon definiert. Ferritinwerte < 15 µg/l sind beweisend für einen Eisenmangel, unabhängig vom Hämoglobinwert. ◆ Eine signifikante Makrozytose (MCV von >100 fl) weist auf das Vorliegen einer megaloblastären Anämie hin. Die meisten magaloblastären Anämien in der Schwangerschaft sind auf einen Folsäuremangel zurückzuführen, während Vitamin-B12-Mangel-Anämien seltener sind. Zu beachten ist, dass die Makrozytose bei gleichzeitigem Vorliegen von einem Eisenmangel oder einer Thalassämie weniger ausgeprägt sein kann. ◆ Bei ausgeprägter Mikrozytose im Blutbild, d. h. bei einem MCV < 75 fl, einem MCH < 25 pg oder bei einem prozentualen Anteil der Mikrozyten von > 15%, bei normalem Ferritin und normalem CRP sollte eine Hb-Chromatographie zum Ausschluss einer β-Thalassämie und Hämoglobinopathie erfolgen. ◆ Bei einer unauffälligen Hb-Chromatographie und persistierender Mikrozytose wird eine genetische Untersuchung durchgeführt, um eine α-Thalassämie auszuschliessen.

Messages à retenir
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Les premiers pas pour investiguer une anémie sont l'anamnèse approfondie et l'examen clinique soigneux de la parturiente. ◆ Les premières analyses de laboratoire à effectuer sont la formule sanguine simple, la protéine C réactive (CRP), la ferritine, l'acide folique et la Vitamine B12. ◆ Une hémoglobine en dessous de 110g/L au premier et troisième trimestre prouve l'anémie, alors que durant le deuxième trimestre, le taux limite est de 105 g/L. Un taux de ferritine < 15 µg /L est la preuve d'un manque de fer – et ceci indépendamment du taux d'hémoglobine. ◆ Une macrocytose significative (MCV > 100 fL) indique une anémie mégaloblastique. Pendant la grossesse, il s'agit le plus souvent d'un manque d'acide folique, alors que le manque de Vitamine B12 est plus rare. A se souvenir que la macrocytose peut être masquée par un manque de fer ou en cas de bêta-thalassémie. ◆ En cas de microcytose importante (MCV < 75 fL ou MCH < 25 pg ou > 15% de microcytes) avec une ferritine et CRP dans la norme, une bêta-thalassémie et/ou une autre hémoglobinopathie doit être recherchée moyennant une chromatographie de l'hémoglobine. ◆ Si la chromatographie de l'hémoglobine s'avère normale, mais la microcytose persiste, une analyse génétique s'impose pour exclure une alpha-thalassémie.