

Aplastische Anämien – Diagnostik

K. Hohloch
L. Trümper
R. Schroers

Aplastic anemia – Diagnosis

Glossar

AA	= Aplastische Anämie
FA	= Fanconi-Anämie
HZL	= Haarzelleukämie
IMF	= Idiopathische Myelofibrose
KM	= Knochenmark
MDS	= Myelodysplastisches Syndrom
PNH	= Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
SAA	= schwere Aplastische Anämie

Eine „aplastische Anämie“ liegt definitionsgemäß vor, wenn eine periphere Bi- oder Panzytopenie bei weitgehendem Fehlen des hämatopoetischen Knochenmarks („leeres Knochenmark“, **Abb.1**) diagnostiziert wird. Bei aplastischen Anämien handelt es sich nicht um ein einheitliches Krankheitsbild, sondern vielmehr um eine Gruppe von angeborenen und erworbenen Störungen, die durch ein Versagen der Hämatopoese im Knochenmark gekennzeichnet sind (12). Die kasuistische Erstbeschreibung einer aplastischen Anämie stammt von Paul Ehrlich aus dem Jahr 1888. Heute wird die Diagnose einer aplastischen Anämie gestellt, wenn sich histomorphologisch ein hypoplastisches Knochenmark sowie mindestens zwei der folgenden Kriterien im peripheren Blutbild nachweisen lassen: Granulozytopenie mit absoluten Neutrophilenzahlen unter $1 \times 10^9/l$, Thrombozytopenie unter $50 \times 10^9/l$ und/oder absolute Retikulozytenzahlen unter $40 \times 10^9/l$ (1,8). Dosisabhängige Knochenmarkschädigungen infolge einer Behandlung mit Zytostatika oder einer Strahlenexposition müssen ausgeschlossen sein (1).

Aplastische Anämien zählen mit einer jährlichen Inzidenz von ungefähr zwei Fällen pro eine Million Einwohner zu den selteneren hämatologischen Krankheiten in Europa und den USA (4,6). Der klinische Verlauf der unbehandelten Erkrankungen, die mit zwei Häufigkeitsgipfeln im Alter von 15–25 Jahren sowie nach dem 60. Lebensjahr auftreten, ist komplikationsreich und führt ohne Therapie häufig zum Tod durch schwere Infektionen und Blutungen.

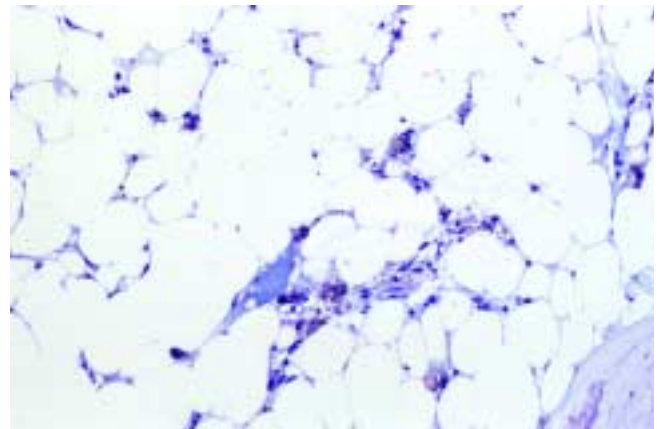


Abb.1 Knochenmarkhistologie bei aplastischer Anämie. Aplastisches Bild mit nahezu vollständigem Fehlen des hämatopoetischen Marks; nur Fettvakuolen, Stromazellen und wenige Lymphozyten.

Ätiopathogenese

Grundsätzlich können angeborene und erworbene Formen der aplastischen Anämie unterschieden werden. Basierend auf ätiologischen beziehungsweise pathogenetischen Faktoren lässt sich die in **Tab.1** gezeigte Einteilung vornehmen (10).

Die häufigste kongenitale Form der aplastischen Anämie ist die Fanconi-Anämie (FA). Die FA wird autosomal rezessiv vererbt und gehört zu den Erkrankungen mit einer erhöhten chromosomalen Instabilität, die unter anderem mit Wachstumsretardierung, Immundefektzuständen und einer erhöhten Prädisposition für maligne Tumoren einhergehen. Bei der FA ließen sich ursächliche Mutationen bisher in insgesamt sechs verschiedenen Genen (*FANCA*, *FANCC*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF* und *FANCG*) nachweisen (9).

Nur bei der Minderzahl der Patienten mit erworbener aplastischer Anämie können auslösende Faktoren ausgemacht werden. Bei diesen Fak-

Institut

Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin, Universitätsklinikum Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. med. Lorenz Trümper)

Korrespondenz

Dr. med. Roland Schroers · Abteilung Hämatologie und Onkologie, Zentrum Innere Medizin,
Georg-August-Universität Göttingen · Robert-Koch-Straße 40 · 37075 Göttingen · Tel.: 0551/398535 ·
E-Mail: R.Schroers@medizin.uni-goettingen.de

eingereicht: 28.5.2003 · akzeptiert: 4.8.2003

Bibliografie

Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 1838–1840 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

Tab. 1 Einteilung der aplastischen Anämien nach ätiopathogenetischen Faktoren.

Angeborene aplastische Anämien
- Fanconi-Anämie, u.a.
Erworbene aplastische Anämien
- Idiopathisch
- medikamentös-idiopsynkratisch und toxisch
- Chloramphenicol, Chloroquin, D-Penicillamin, Östrogen
- nicht-steroidale Antiphlogistika (Indomethacin, Ibuprofen)
- Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenytoin)
- Sulfonamide (antibiotisch, thyreostatisch, antidiabetisch)
- Schwermetalle (Gold, Wismutsalze, Arsen), Benzol
- infolge viraler Erkrankungen
- Parvovirus B19
- Herpesviridae (EBV, CMV, HHV-6), Hepatitis A, B, C und HIV
- in Assoziation mit Schwangerschaften
- in Assoziation mit Autoimmunerkrankungen
- Systemischer Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, u.a.
- in Assoziation mit einer PNH

toren, die zu einer aplastischen Anämie disponieren – nicht jedoch alleinige Ursache sind –, handelt es sich in 15–25% der Fälle (6) um Pharmaka und seltener um chemische Noxen sowie virale Faktoren (Tab. 1). Annähernd 70% der aplastischen Anämien bleiben bis heute ätiologisch weitgehend unklar und werden als idiopathisch bezeichnet. Die zahlreichen präklinischen und klinischen Befunde zur Pathogenese und -physiologie der erworbenen aplastischen Anämie sprechen für eine immunologisch vermittelte Zerstörung von hämatopoetischen Progenitorzellen (11, 12). Im Rahmen dieser entgleisten Immunantwort (Idiosynkrasie), die sich wahrscheinlich nur bei Menschen mit entsprechender – bisher nicht näher charakterisierter – Prädisposition entwickeln kann, werden zytotoxische T-Lymphozyten aktiviert, die hämatopoetische Progenitorzellen mittels Zytokinen (Interferon- γ , TNF- α , Interleukin-2) und direkt über Fas-vermittelte Apoptose zerstören (11).

kurzgefasst: Bei aplastischen Anämien handelt es sich um eine Gruppe von Störungen basierend auf verschiedenartigen ätiopathogenetischen Faktoren. Am häufigsten liegt die erworbene idiopathische Erkrankungsform vor, bei der eine autoimmune Genese mit pathologischen Immunreaktionen gegen hämatopoetische Progenitorzellen gut belegt ist.

Klinik

Die klinischen Manifestationen der AA leiten sich von der Knochenmarkinsuffizienz mit konsekutiver Anämie, Thrombozytopenie und Leukozytopenie (neutrophile Granulozytopenie) ab. Am häufigsten führen Blutungszeichen den Patienten zum Arzt. Dabei prägen vermehrte Hämatomneigung, Petechien, auffälliges Nasen- und Zahnfleischbluten sowie Menorrhagien das klinische Bild. Über Symptome der Anämie wie Adynamie, Leistungsminderung, Palpitationen, belastungsabhängige Dyspnoe, Schwindel und Kopfschmerzen klagt ungefähr ein Drittel der Patienten. Infektionszeichen liegen lediglich bei 5–10% der Patienten zum Diagnosezeitpunkt vor, und nur sehr selten werden die als typisch für eine Neutropenie beschriebenen oropharyngealen Ulzerationen beobachtet (8, 10). Ab einer Neutrophilenzahl von $0,5 \times 10^9/l$ ist das Infektionsrisiko deutlich erhöht (8, 10).

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine aplastische Anämie sollte die diagnostische Abklärung neben einer ausführlichen **Anamnese** (Medika-

Tab. 2 Diagnostische Kriterien einer aplastischen Anämie (8).

zwei der drei nachfolgenden Blutbildkriterien sind erfüllt:			
	Neutrophile Granulozyten	Thrombozyten	Retikulozyten
Aplastische Anämie (AA)	$< 1 \times 10^9/l$	$< 50 \times 10^9/l$	$< 40 \times 10^9/l$
Schwere AA (SAA)	$< 0,5 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$
Sehr schwere AA (VSAA)	$< 0,2 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$	$< 20 \times 10^9/l$
histopathologischer Nachweis eines hypoplastischen Knochenmarks			
keine unmittelbar vorhergehende zytostatische Behandlung oder Strahlenexposition; keine andersartigen Knochenmarkerkrankungen			

mente, physikalische und chemische Noxen, Virusinfektionen, Schwangerschaft, Familienanamnese) und körperlichen Untersuchung folgende Schritte umfassen.

Komplettes Blutbild und Differentialblutbild

Wesentliche Voraussetzung für die Diagnosestellung ist die Bestimmung des *peripheren Blutbildes* inklusive der *absoluten Retikulozytenzahl*. Anhand der in Tab. 2 genannten Kriterien lässt sich damit eine prognostisch relevante Einteilung in unterschiedliche Schweregrade vornehmen (1, 8). Abgesehen von einer oft anzutreffenden leichten Makrozytose mit Poikilozytose sind die Blutzellen morphologisch unauffällig. Unter Erwägung der möglichen Differentialdiagnosen eines MDS, einer IMF oder einer HZL ist auf eventuelle Dysplasiezeichen, Erythroblasten oder zytomorphologisch atypische Lymphozyten im *mikroskopischen Differentialblutbild* zu achten.

Knochenmarkuntersuchung

Neben dem Blutbild ist die *histopathologische Untersuchung einer Knochenmarkbiopsie* aus der Crista iliaca (Jamshidi-Punktion) Bedingung für den Beweis einer AA. Abgesehen von residuellen hämatopoetischen Inseln mit vorherrschender Erythropoese – Megakaryozyten fehlen oft, die Myelopoese ist deutlich reduziert, aber durchreifend – zeigt die Histologie des Knochenmarks eine *Aplasie* oder zumindest eine deutliche *Hypoplasie* (Zellularität unter 30% der Norm). Das fehlende hämatopoetische Mark ist durch Fettmark ersetzt, oft finden sich eine Mastzellvermehrung sowie lymphoplasmozytoide Herde, die differentialdiagnostisch an ein Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) denken lassen. Zum Ausschluss einer klonalen Erkrankung (MDS, hypozelluläre Leukämie) sollte trotz der technischen Schwierigkeiten (Mangel an mitotischen hämatopoetischen Zellen) eine *zytogenetische Untersuchung* mit Metaphasendarstellung der Chromosomen aus Knochenmarkzellen angestrebt werden. Bei Verdacht auf eine maligne Erkrankung aus dem lymphatischen Formenkreis (NHL) sollte eine *immunphänotypische Analyse* mittels Durchflusszytometrie erfolgen. Die Frequenz der in vitro-kultivierbaren Stammzellen im „*colony forming assay*“, der fakultativ durchgeführt werden kann, ist deutlich reduziert; ein normales Wachstum hämatopoetischer Progenitorzellen schließt eine aplastische Anämie definitiv aus.

Weiterführende Laboruntersuchungen

Zum Ausschluss einer erworbenen megaloblastären Anämie werden die Serumkonzentrationen von *Vitamin B₁₂* und *Folsäure* bestimmt. Die *Serumeisenparameter* (Ferritin, Transferrinsättigung) sind erhöht und zeigen eine gestörte Eisenverwertung bei Suppression der Erythropoese an. Im Verlauf der Erkrankung sollten diese Parameter außerdem zur Abschätzung der transfusionsbedingten Eisenüberladung des Organismus ermittelt werden. Zur ätiopathogenetischen Abklärung werden *virusserologische Laboruntersuchungen* auf Parvovirus

B19, Hepatitis A, B, C, HIV sowie EBV und CMV durchgeführt. Zum Ausschluss *systemischer Autoimmunopathien* sind das C-reaktive Protein (CRP) zu bestimmen sowie Screeninguntersuchungen auf antinukleäre Antikörper (ANA) und Rheumafaktoren (RF) durchzuführen. Eine FA lässt sich durch Analysen chromosomaler Veränderungen in peripheren Lymphozyten oder Fibroblasten nach in vitro-Kultur mit DNA-Crosslinkern (Diepoxibutan- oder Mitomycin-Test) und künftig mittels molekulargenetischer Mutationsdetektion (Sequenzierung der FA-Gene) ausschließen (9). Diese Untersuchungen sind bei allen AA-Patienten unter 50 Jahren auch ohne sonstige FA-Merkmale durchzuführen (Institut für Humangenetik, Universität Würzburg). Als wichtige Differentialdiagnose der AA kommt eine *paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie* (PNH, Marchiafava-Anämie) in Betracht. Eine PNH ist nicht immer durch eine ausgeprägte Hämolyse (Hyperbilirubinämie, Erhöhung der LDH, Haptoglobin im Serum niedrig; Hämoglobin- und Hämosiderinurie) gekennzeichnet, die Sensitivität der klassischen Tests (Zuckerwasser- und Ham-Test) ist nicht ausreichend. Daher sollten durchflusszytometrische Untersuchungen peripherer Granulozyten oder Thrombozyten durchgeführt werden, die bei einer PNH eine Defizienz Glykosylphosphatidylinositol (GIP)-verankerter Oberflächenmoleküle (z.B. CD59 und CD55) aufweisen (5).

Blutgruppenbestimmung – HLA-Typisierung

In Hinblick auf erforderliche Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten sollte rechtzeitig eine vollständige Blutgruppenbestimmung erfolgen. Eine molekulargenetische HLA-Typisierung (Klasse I- und Klasse II-Antigene) des Patienten sowie von Patientengeschwistern dient der Identifikation von HLA-identischen Knochenmarkspendern.

Technische Untersuchungen

Als Ausgangsbefund sollte auch ohne klinische Anhaltspunkte für eine Pneumonie eine *Röntgenuntersuchung des Thorax* veranlasst werden. Eine *sonographische Untersuchung der Bauchorgane* ist zum Ausschluss einer Hepatosplenomegalie (Differentialdiagnosen: IMF, Hypersplenismus bei portaler Hypertension) sowie intraabdomineller Lymphome (NHL) zu empfehlen.

kurzgefasst: Die Diagnose einer aplastischen Anämie wird anhand von Anamnese, peripherem Blutbild einschließlich der absoluten Retikulozytenzahl (Bi- oder Panzytopenie) sowie dem histologischen Untersuchungsbefund des Knochenmarks (Hypo- bis Aplasie) gestellt.

Differenzialdiagnosen

Beim klinischen Vollbild der SAA lässt sich die Diagnose in aller Regel ohne Probleme stellen. Schwierigkeiten treten bei den Fällen auf, die nicht alle der in **Tab.2** aufgeführten diagnostischen Kriterien erfüllen. Zu den mit der aplastischen Anämie ätiopathogenetisch verwandten Erkrankungen werden die isolierte Erythrozytenaplasie (*pure red cell aplasia*), die *Agranulozytose* sowie die *amegakaryozytäre Thrombozytopenie* gezählt. Diese Störungen, die angeboren oder erworben sind, zeigen charakteristischerweise eine isolierte Hypo- oder Aplasie einer einzelnen Reihe der Hämatopoese im peripheren Blutbild sowie im Knochenmark (3,10). Agranulozytosen werden vornehmlich in Assoziation mit verschiedenen Pharmaka beobachtet und treten in Europa und den USA mit einer jährlichen Inzidenz von 3–4 Fällen pro 1 Millionen Einwohner mit einer relativen Häufung nach Einnahme von Procainamid, schwefelhaltigen

Thyreostatika und Sulfasalazin auf (6). Bei einer „*pure red cell aplasia*“ sollten neben viralen Infektionen (Parvovirus B19, Hepatitis C) auch Autoimmunerkrankungen und eine paraneoplastische Situation (Thymome, Lymphome) ursächlich erwogen werden (3).

Die **paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie** und **myelodysplastische Syndrome**, die in seltenen Fällen auch mit einer Hypozellularität des hämatopoetischen Knochenmarks einhergehen (hypoplastisches MDS), können sich ebenso durch eine periphere Panzytopenie auszeichnen und zeigen nach neueren Erkenntnissen eine gewisse pathogenetische Verwandtschaft mit aplastischen Anämien (2,7,12). Die zu den myeloproliferativen Krankheiten gezählte **idiopathische Myelofibrose** sowie **Karzinome** mit maligner KM-Infiltration können durch die histopathologische Knochenmarkuntersuchung von einer aplastischen Anämie abgegrenzt werden. Erkrankungen, die mit einer Panzytopenie jedoch nicht mit einem leeren Knochenmark einhergehen, sind **Leukämien** (aleukämische AML und ALL) und **Lymphome** mit KM-Befall (z.B. HZL). Sie lassen sich durch immunphänotypische Untersuchungen mittels Durchflusszytometrie nachweisen.

Fazit

Die aplastische Anämie ist eine seltene Erkrankung des hämatopoetischen Knochenmarks. Sie ist in der Mehrzahl der Fälle erworben und tritt als idiopathische Form oder in Assoziation mit Medikamenten sowie viralen Infektionserkrankungen auf dem Boden einer idiosynkratischen Immunreaktion auf. Angesichts der potenziell letalen Komplikationen sollte bei jeder unklaren Bi- oder Panzytopenie eine AA differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Die histologische Untersuchung einer Knochenmarkbiopsie aus dem Beckenkamm erlaubt zusammen mit der Anamnese die Diagnosestellung.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

Literatur

- 1 Ball SE. The modern management of severe aplastic anemia. *British Journal of Hematology* 2000; 110: 41–53
- 2 Barrett J, Sauntharajah Y, Mollidrem J. Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol* 2000; 37: 15–29
- 3 Fisch P. Pure red cell aplasia. *British Journal of Hematology* 2000; 111: 1010–1022
- 4 International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. *Blood* 1987; 70: 1718–1721
- 5 Hall S, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal hemoglobinuria. *Blood* 1996; 87: 5332–5336
- 6 Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM et al. Drugs in the etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. *Eur J Haematol* 1996; 60: 23–30
- 7 Kinoshita T, Inoue N. Relationship between aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2002; 75: 117–122
- 8 Marín-Fernandez P. Clinical presentation, natural course, and prognostic factors. Cambridge, Cambridge University Press, In: Schrenzmeier H, Bacigalupo A (E.). *Aplastic Anemia – Pathophysiology and Treatment*. 2000: 117–133
- 9 D’Andrea AD, Dahl N, Guinan EC, Shimamura A. Marrow Failure *Hematology* 2002; : 85–72
- 10 Young NS. Aplastic Anemia. Churchill Livingstone, In Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ eds., *Hematology – Basic Principles and Practice*. 2000
- 11 Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 3–14
- 12 Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534–546