

Hämatologischer Notfall

Panzytopenie und Hämolyse

Andreas Peter^a, dipl. Arzt; Dr. med. Jenny S. Schneider^b; Dr. med. Nicole Kofmel^a; PD Dr. med. Behrouz Mansouri Taleghani^b
Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern: ^a Universitäres Notfallzentrum; ^b Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor

Fallbericht

Eine 32-jährige, bis anhin gesunde Patientin wurde von ihrem Hausarzt in das universitäre Notfallzentrum zugewiesen. Seit vier Wochen bestand eine allgemeine Abgeschlagenheit, begleitet von nicht produktivem Husten, gelegentlichem Fiebergefühl, Appetitminderung und einem Gewichtsverlust von 4 kg in diesem Zeitraum. Aufgrund der damals geltenden Einschränkungen im Rahmen der ersten COVID-19-Welle waren zu Beginn der Symptomatik telefonische Konsultationen erfolgt. Es wurde eine symptomatische Therapie mit Dextromethorphan, Acetylcystein und Salbutamol versucht. Bei ausbleibender Besserung erfolgte eine Vorstellung in der hausärztlichen Praxis, wo eine Panzytopenie mit schwerster Anämie festgestellt wurde. Es bestanden anamnestisch keine Blutungsstörungen, keine gastrointestinalen Beschwerden oder besonderen Ernährungsgewohnheiten und es waren keine Auslandsaufenthalte erfolgt. Bei Eintritt auf der Notfallstation präsentierte sich eine tachypnoeische, tachykarde, grenzwertig hypotone, mit 38,8 °C febrile Patientin in deutlich reduziertem Allgemeinzustand. Klinisch fiel ein blasses, leicht ikterisches Integument mit ebenfalls blassen Schleimhäuten auf. Es bestanden keine Blutungsstigmata. Es konnten keine neurologischen Ausfälle festgestellt werden. Laborchemisch bestätigte sich die Panzytopenie mit einer hyporegeneratorischen, hyperchromen und makrozytären Anämie mit extrem niedrigem Hämoglobin-(Hb-)Wert von 28 g/l. Ausserdem fielen pathologische Hämolyseparameter auf, mit einem exzessiv hohen Laktatdehydrogenase-(LDH-)Wert und einem Haptoglobin-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (Tab. 1).

Frage 1

- Welche Differentialdiagnose ist am wenigsten wahrscheinlich?
- a) Akute Leukämie
 - b) Mikroangiopathische hämolytische Anämie
 - c) Akute Blutung
 - d) Mangelerscheinung
 - e) Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Tabelle 1: Ausgewählte Laborwerte der Patientin während der Hospitalisation

Analyse	Referenzbereich	Einheit	Wert
Chemie			
Natrium	136–145	mmol/l	135 –
Kalium	3,4–4,4	mmol/l	3,9
Kreatinin (ABL)	45–84	µmol/l	57
eGFR nach CKD-EPI	>59	ml/min	>90
C-reaktives Protein	<5	mg/l	5 +
Bilirubin gesamt	<17	µmol/l	42 +
Bilirubin direkt	<5	µmol/l	12 +
Haptoglobin	0,30–2,00	g/l	<0,10 --
Laktatdehydrogenase	<480	U/l	13461 ++
Laktat arteriell	0,63–2,44	mmol/l	1,10
Vitamin B12	145–569	pmol/l	<73,8 –
Holo-TC (Aktives B12)	>50	pmol/l	<5,0 –
Folsäure	>8,8	nmol/l	36,9
Ferritin (ECLIA)	10–120	µg/l	488 ++
Hämatologie			
Leukozyten	3,0–10,5	G/l	1,98 –
Hämoglobin	121–154	g/l	28 –
Hämatokrit	0,36–0,44	l/l	0,08 –
Erythrozyten	3,90–5,00	T/l	0,80 –
MCV	80–98	fl	104 +
MCH	27–33	pg	35 +
MCHC	320–360	g/l	337
Thrombozyten	150–450	G/l	42 –
Retikulozyten maschinell	25,0–102,0	G/l	17 –
Retikulozyten maschinell	0,50–2,00	%	2,15 +
RBC-He	27,0–32,6	pg	34,1 +
Mikrozytäre Ec	0,3–2,8	%	9,7 +
Makrozytäre Ec	5,6–11,5	%	20,5 +
Hypochrome Ec	0,1–1,1	%	7,4 +
Visuelle Differenzierung			
Blasten	0,00	G/l	0,01 +
Blasten		%	0,5
Promyelozyten	0,00	G/l	0,01 +
Metamyelozyten	0,00	G/l	0,06 +

Fortsetzung Tabelle 1: Ausgewählte Laborwerte der Patientin während der Hospitalisation

Stabkernige Neutrophile	0,20–1,40	G/l	0,20
Stabkernige Neutrophile	3,0–18,0	%	10,0
Segmentkernige Neutrophile	1,60–6,00	G/l	0,90 –
Segmentkernige Neutrophile	35,0–67,0	%	45,5
Neutrophile Granulozyten	1,60–7,40	G/l	1,10 –
Eosinophile Granulozyten	0,02–0,40	G/l	0,00 –
Basophile Granulozyten	0,00–0,15	G/l	0,00
Monozyten	0,20–0,93	G/l	0,04 –
Lymphozyten	1,10–3,50	G/l	0,65 –
Atypische Lymphozyten	0,00	G/l	0,03 +
Lädierte Zellen	0,00	G/l	0,06 +
Plasmazellen	0,00	G/l	0,02 +
Gerinnung			
INR	0,7–1,2		1,23 +
Quick	70–130	%	62 –
PT venös		sec	13,1 +
aPTT	25,0–36,0	sec	28,8
D-Dimere	≤500	µg/l	6,272 +
Faktor II (koag.)	81–134	%	71 –
Faktor V (koag.)	78–153	%	75 –
Faktor VII (koag.)	70–139	%	41 –
Faktor X (koag.)	68–145	%	68

Auffällig sind die Panzytopenie mit schwerster Anämie und die deutliche Hämolyse. Laboranalytisch interessant ist weiter, dass trotz schwerster Anämie das Ausmass der MCV-Erhöhung weniger extrem ausfällt. ABL: Blutgasanalysegerät; aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; Ec: Erythrozyten; ECLIA: Elektrochemilumineszenzimmunoassay; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; INR: International Normalized Ratio; koag.: koagulierte; MCH: mittleres korpuskulares Hämoglobin; MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration; MCV: mittleres Erythrozyten-Einzelvolumen; PT: Prothrombinzeit; RBC-He: Hämoglobingehalt aller reifen Erythrozyten; TC: Transcobalamin.

Eine derart schwere Anämie kann kaum mit einer akuten Blutung erklärt werden, da der dafür notwendige Blutverlust bei rascher

Entwicklung aller Wahrscheinlichkeit nach zu einem Kreislaufkollaps führen würde, noch bevor die für den Hb-Wert relevante Verdünnung

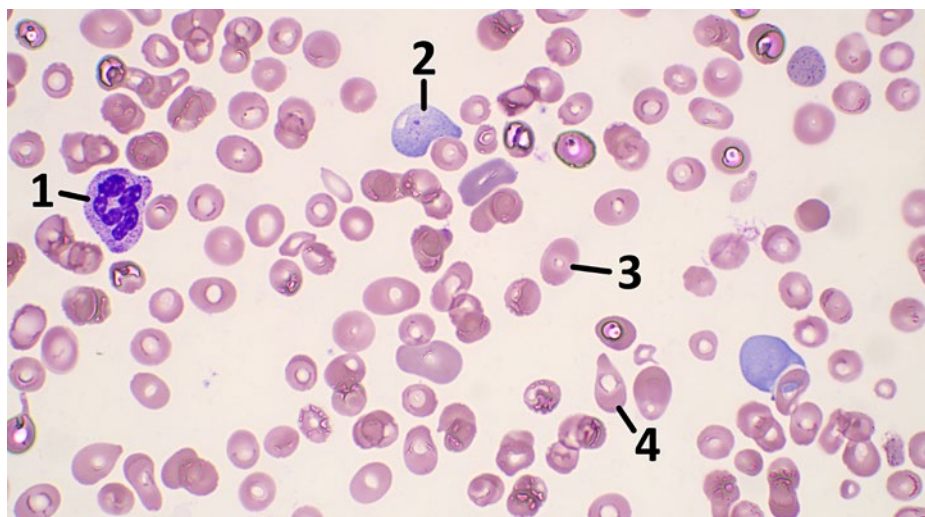


Abbildung 1: Pleomorphes peripheres Blutbild bei schwerer Reifungsstörung (Giemsa-Färbung, 10-fache Vergrösserung). Hypersegmentierter neutrophiler Granulozyt (1), Polychromasie (2), Anisozytose und Poikilozytose mit Ovalozyten (3) und Tränenformen (4).

so weit fortgeschritten wäre. Zudem sprechen die Affektion der anderen Zellreihen und die pathologischen Hämolyseparameter vielmehr für das Vorliegen einer hämatologischen Erkrankung. Zur Differenzierung erfolgten weitere Untersuchungen. Der direkte Antiglobulintest (Coombs-Test) war negativ. Der Blutausschlag und die Immunphänotypisierung der peripheren Leukozyten zeigten keine wegweisenden Befunde, insbesondere keine Hinweise auf eine hämatologische Neoplasie (Abb. 1).

Die Aktivität der Gerinnungsfaktoren II, V, VII und X war erniedrigt. Die Werte für C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) waren nicht relevant erhöht. Ein bereits extern abgenommener Abstrich für SARS-CoV-2 fiel negativ aus. Die Serologien für Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) und Hepatitis C waren negativ, der Impfschutz für Hepatitis B intakt. Die Serologien für Zytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV) und Parvovirus B19 zeigten durchgemachte Infektionen. Im Röntgenbild des Thorax konnte kein Infiltrat nachgewiesen werden, der Urinstatus fiel unauffällig aus. Die Abdomensonographie zeigte bis auf eine Splenomegalie mit 14,6 × 6,5 cm keine weiteren Auffälligkeiten.

Frage 2

Welche Untersuchung ist für die Beurteilung der gefährlichsten Differentialdiagnosen am wichtigsten?

- Bestimmung des Erythropoetin-(EPO-) Spiegels
- Knochenmarkpunktion
- Koloskopie zur Blutungssuche
- Bestimmung des Ferritin-Werts
- Bestimmung des ADAMTS-13-Proteins

Als kritischste Differentialdiagnosen kamen initial eine akute Leukämie, eine mikroangiopathische hämolytische Anämie oder eine paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) infrage. Eine Knochenmarkpunktion zeigte eine deutlich gesteigerte, megaloblastäre Erythropoese ohne Blastenvermehrung. Die Immunphänotypisierung ergab keine Hinweise auf eine akute Leukämie oder eine PNH. Eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) wurde unter anderem wegen der nur vereinzelt festgestellten Fragmentozyten, der Makrozytose und der nur geringgradigen Thrombopenie als weniger wahrscheinlich gewertet. Dies konnte mit dem sogenannten PLASMIC-Score (Akronym aus den eingehenden Parametern) [1] objektiviert werden, der in diesem Fall mit 5 Punkten ein Risiko von 6% für eine schwere Defizienz des ADAMTS-13-Proteins («A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13») ergab. Des Weiteren wiesen die

Was ist Ihre Diagnose?

massive Erhöhung der LDH gegenüber der weniger ausgeprägten Bilirubinämie sowie die niedrige Retikulozytenzahl ebenfalls in eine andere Richtung. Auf eine Bestimmung von ADAMTS-13 wurde deshalb verzichtet. Die fehlende Nierenaffektion sprach zudem gegen ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und gegen einen für die Anämie ursächlichen Erythropoetin-(EPO-)Mangel. Tatsächlich führte die Bestimmung der Substrate mit einem Vitamin-B12-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze zu einer Erklärung für das Krankheitsbild. Diese Untersuchung ist sicher richtig, aufgrund der Gefährlichkeit der zunächst im Raum stehenden Differentialdiagnosen erachteten wir die Knochenmarkpunktion jedoch als wichtigste Untersuchung.

Frage 3

Welches ist die wahrscheinlichste Diagnose?

- a) Fehlernährung
- b) Medikamentös bedingte Malabsorption
- c) Morbus Crohn
- d) Perniziöse Anämie
- e) Gastrointestinale bakterielle Fehlbesiedelung

Zusammen mit den passenden Befunden in der Knochenmarkpunktion (Abb. 2) waren die Befunde typisch für das Vorliegen einer perniziösen Anämie. Mit dem Nachweis von Antikörpern (AK) gegen «Intrinsic Factor» (anti-IF-AK) wurde diese Diagnose gesichert. Die eigentlich sensitiveren Antikörper gegen Parietalzellen (anti-PCA-AK) fielen in diesem Fall negativ aus [2].

Eine Fehlernährung, beispielsweise bei allgemeiner Mangelernährung oder veganer Ernährung ohne entsprechenden Zusatz von Vitamin B12, war bei diesbezüglich unauffälliger

Anamnese unwahrscheinlich. Eine medikamentöse Ursache sollte allenfalls bei Langzeiteinnahme von Antazida oder Biguaniden in Betracht gezogen werden. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder eine bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms («small intestinal bacterial overgrowth») können zur verminderten Aufnahme von Vitamin B12 führen. Hierbei wären jedoch weitere Mangelsymptome und eine gastrointestinale Symptomatik zu erwarten.

Frage 4

Wie soll die Therapie erfolgen?

- a) Transfusion von Erythrozyten-(EK-) und Thrombozyten-(TK-)konzentraten
- b) Transfusion von EK, Substitution von Vitamin B12 intramuskulär und Folsäure per os
- c) Substitution von Vitamin B12 und Folsäure per os
- d) Substitution von Vitamin B12 intramuskulär
- e) Substitution von Vitamin B12 intramuskulär und Eisen intravenös

Nach Transfusion von kumulativ fünf EK und der intramuskulären Substitution von täglich 1000 IE Vitamin B12 konnte die Patientin nach drei Tagen in deutlich gebessertem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden. Trotz normwertigem Folsäurespiegel erfolgte auch eine perorale Folsäuresubstitution, um den im Rahmen der vermehrten Hämatopoese erhöhten Verbrauch zu decken. Ab welchem Hb-Wert eine EK-Transfusion indiziert ist, hängt von Symptomatik und Komorbiditäten ab [3]. In diesem Fall war die Indikation zur Transfusion klar gegeben. Die Transfusion von TK war hingegen bei nur mässiger Thrombopenie ohne Blutungshinweise nicht indiziert. Eine zusätzliche Eisen-

substitution war bei bereits hohem Ferritinspiegel und erfolgter EK-Transfusion nicht sinnvoll. Einen Monat nach Entlassung berichtete die Patientin eine komplette Remission der Beschwerden. Unter der weitergeführten Substitution von Vitamin B12 konnte eine Normalisierung des Hämoglobins erreicht werden. Es ist zu erwarten, dass die Substitution lebenslang fortgeführt werden muss. Eine perorale Substitution von Vitamin B12 ist theoretisch möglich, es wird jedoch nur rund 1% der verabreichten Dosis Intrinsic-Factor-unabhängig aufgenommen. Standard ist daher nach wie vor die intramuskuläre Injektion [4].

Frage 5

Welche Behandlung des Fiebers ist bei Eintritt am ehesten adäquat?

- a) Empirisch Breitspektrumantibiotika
- b) Keine Therapie
- c) Antipyretika
- d) Empirisch Amoxicillin/Clavulansäure per os
- e) Empirisch Ceftriaxon intravenös

Aufgrund der Neutropenie wurde initial eine funktionelle Aplasie vermutet, weshalb bei einem Quick-Sequential-Organ-Failure-Assessment-(qSOFA-)Score von 2/3 (Tachypnoe, Hypotonie, keine Vigilanzminderung) und Fieber eine antibiotische Therapie nach hausinternem Schema für eine Sepsis bei unklarem Fokus unter Immunsuppression eingeleitet wurde. Namentlich wurden Cefepim und Doxycyclin gestartet, letzteres wurde bei leicht verlängerter QTc-Zeit anstelle von Clarithromycin zur Abdeckung atypischer Pneumonieerreger verabreicht. Die antibiotische Therapie wurde bei negativen Kulturen, Besserung des Allgemeinzustandes und niedrig bleibenden Entzündungszeichen nach drei Tagen sistiert. Als Ursache des Fiebers kam ein viraler Infekt der Atemwege infrage, insbesondere vor dem Hintergrund einer möglicherweise reduzierten Aktivierung von Vitamin-B12-defizienten Leukozyten. Andererseits war auch die perniziöse Anämie selbst als Ursache des Fiebers denkbar, wobei der zugrunde liegende Mechanismus umstritten ist [5]. Schlussendlich war die antibiotische Therapie also nicht notwendig, in der vorliegenden Notfallsituation mit Fieber bei wahrscheinlicher Immunsuppression hielten wir eine Therapie mittels Breitspektrumantibiotika dennoch für indiziert.

Frage 6

Welche weitere Abklärung ist nicht sinnvoll?

- a) Gastroskopie
- b) Schilddrüsenabklärung
- c) Ferritin-Bestimmung
- d) Neurologische Kontrolle
- e) Methylmalonsäure-Bestimmung

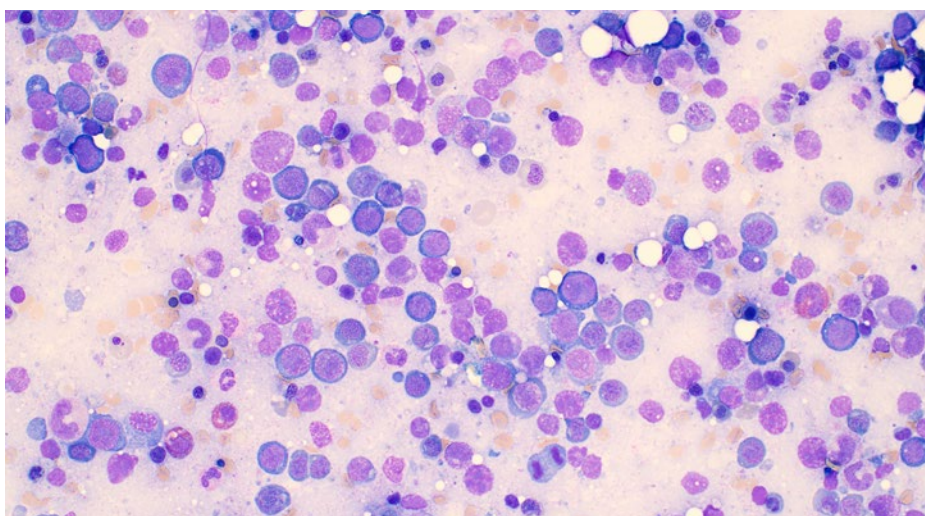


Abbildung 2: Knochenmark mit stark linksverschobener Erythropoese (Giemsa-Färbung, 40-fache Vergrößerung). Durch eine Verzögerung in der S-Phase kommt es zu einer Störung insbesondere der Zellkernentwicklung, was zu einer Dyssynchronie von Nukleus und Zytoplasma führt. In der Folge kommt es zu einer intramedullären Hämolyse durch vorzeitige Apoptose und Phagozytose der gestörten erythropoetischen Vorläuferzellen [7].

In der Folge wurde eine Gastroskopie durchgeführt, wobei eine Autoimmungastritis histologisch bestätigt werden konnte. Aufgrund dieses Befundes besteht ein Risiko für die Entwicklung eines Eisenmangels (ca. 25%) und ein leicht erhöhtes Risiko für Magenkarzinome, weshalb zusätzlich Verlaufskontrollen des Ferritinspiegels sowie eine gastroscopische Kontrolle nach fünf Jahren vorgesehen sind. Aufgrund von gehäuftem Auftreten von Autoimmunthyreoididen bei Patientinnen und Patienten mit perniziöser Anämie erfolgte eine Bestimmung der Schilddrüsen-Antikörper [6]. Hierbei zeigten sich tatsächlich positive Thyreoperoxidase-(TPO-) Antikörper, mit jedoch normaler Schilddrüsenfunktion. Bei aktuell fehlender klinischer Relevanz wurde diesbezüglich ein beobachtendes Procedere festgelegt. Da die Mangelerscheinungen von Vitamin B12 auch neurologische und psychiatrische Symptome umfassen [4], erfolgte im Verlauf eine fachärztliche neurologische Untersuchung, wobei sich keine Auffälligkeiten nachweisen liessen. Eine Verlaufskontrolle der Gerinnungsfaktoren zeigte eine Normalisierung, sodass ein Zusammenhang mit der Erkrankung plausibel erscheint. Ein zugrunde liegender Mechanismus ist uns jedoch nicht bekannt und wird auch in der Literatur nicht beschrieben.

Es gibt einen Graubereich bei der Bestimmung von Vitamin B12. Bei entsprechendem klinischen Verdacht und diagnostisch nicht erniedrigt gemessenem Vitamin-B12-Spiegel kann der Nachweis erhöhter Spiegel der Zwischenprodukte Methylmalonsäure oder Homocystein zur Diagnose eines Vitamin-B12-Mangels führen. Diese fallen durch die Störung des Methionin-Zyklus vermehrt an. Bei stark erniedrigtem B12-Spiegel, wie in diesem Fall, erübrigen sich diese Analysen.

Diskussion

Bei einer Perniziosa und auch schwerem Vitamin-B12-Mangel anderer Ursache können sich, wie in diesem Fall, nebst der Anämie auch eine Panzytopenie und eine Hämolyse entwickeln, wobei die Störung der anderen Zellreihen in der Regel weniger stark ausgeprägt ist. Tatsächlich ist der Vitamin-B12-Mangel eine der häufigsten Ursachen für eine Panzytopenie [4]. Für die Erstbeurteilung entscheidend ist jedoch vor allem der Ausschluss gefährlicherer Ursachen, vor allem maligner Genese. In ausgeprägten Fällen eines Vitamin-B12-Mangels sollte auch eine Bestimmung der Anti-Intrinsic Factor-Antikörper (hohe Spezifität) und Anti-Parietalzell-Antikörper (hohe Sensitivität) erfolgen. Dieser Fall macht deutlich, dass die bei einem Vitamin-B12-Mangel möglichen hämatologischen, neurologischen und psychiatrischen Symptome auch bei schwerstem Mangel komplett unabhängig voneinander auftreten können.

Antworten

Frage 1: c. Frage 2: b. Frage 3: d. Frage 4: b.

Frage 5: a. Frage 6: e.

Korrespondenz

Andreas Peter
Oberarzt
Allgemeine Innere und Notfallmedizin
Bürgerspital Solothurn
Schöngrünstrasse 42
CH-4500 Solothurn
andreas.peter[at]spital.so.ch

Informed Consent

Ein schriftlicher Informed Consent zur Publikation liegt vor.

Disclosure Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- 1 Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017;4(4):e157–64.
- 2 Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603–11.
- 3 Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. Berlin: BÄK; 2020.
- 4 Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – a 21st century perspective. *Clin Med (Lond).* 2015;15(2):145–50.
- 5 Siddiqui B, Rabindranath D, Faridi SH, Khan AA, Haiyat S, Eswaran R. Megaloblastic anemia: a common but often neglected cause of pyrexia of unknown origin. *J Transl Int Med.* 2015;3(2):64–7.
- 6 Zulfiqar AA, Andres E. Association pernicious anemia and autoimmune polyendocrinopathy: a retrospective study. *J Med Life.* 2017;10(4):250–3.
- 7 Koury MJ, Price JO, Hicks GG. Apoptosis in megaloblastic anemia occurs during DNA synthesis by a p53-independent, nucleoside-reversible mechanism. *Blood.* 2000;96(9):3249–55.



Andreas Peter, dipl. Arzt
Universitäres Notfallzentrum, Inselspital,
Universitätsspital Bern, Bern