

Bedeutung der Anamnese

«Rekreative» Anämie

Dr. med. Valentine Simonet^a; Dr. med. Ludivine Roch^a; Dr. med. Mitja Nabergoj^b^a Service de médecine interne générale, Hôpitaux Riviera Chablais, site de Rennaz; ^b Service d'hématologie, Institut Central des Hôpitaux (ICH), Hôpital du Valais, Sion

Fallbeschreibung

Ein 43-Jähriger wird hospitalisiert, weil er seit einer Woche an Husten und Dyspnoe und seit 15 Tagen an Asthenie und Unwohlsein leidet. Es wird eine Pneumonie diagnostiziert und eine intravenöse Antibiotikatherapie eingeleitet. Die systematische Anamnese ist unauffällig.

Erwähnenswerte Vorerkrankungen des Patienten sind eine Depression und Schizophrenie. Er konsumiert seit längerer Zeit Kokain und Cannabis und inhaliert seit drei Monaten täglich Amylnitrit («Poppers»).

Bei der körperlichen Untersuchung ist der Patient blass, febril, tachykard und normotensiv. Die Sauerstoffsättigung bei Raumluft beträgt 88%.

Die labormedizinische Untersuchung ergibt einen Hämoglobin-Wert (Hb) von 97 g/l (Norm: 133–177), ein mittleres korpuskuläres Volumen (MCV) von 88 fl (Norm: 80–100), eine mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) von 340 g/l (Norm: 320–370), eine Retikulozytenzahl von 195 G/l (Norm: 25–75), eine leichte Neutrophilie und eine Thrombozytose. Das C-reaktive Protein (CRP) liegt bei 30,9 mg/l (Norm: <3). Die Leber- und die Nierenfunktion sind normal. Der CT-Scan des Thorax bestätigt eine Pneumonie des linken Unterlappens. Die mikrobiologischen Kulturen (Blut, Sputum) verlaufen negativ.

Frage 1

Welche Diagnose ist Ihrer Ansicht nach in dieser Phase am wahrscheinlichsten?

- a) Vitamin-B₁₂-Mangelanämie
- b) Eisenmangelanämie
- c) Anämie toxischen Ursprungs durch Alkoholkonsum
- d) Anämie onkologischen Ursprungs mit Infiltration des Knochenmarks
- e) Hämolytische Anämie (HA) oder hämorrhagische Anämie

Der Hb-Wert, die normalen Erythrozytenindizes und die Retikulozytenzahl von über 120 G/l legen die Diagnose einer regenerativen, normochromen, normozytären Anämie nahe. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel ist unwahrscheinlich, da die Anämie nicht makrozytär ist; ein manifester Eisenmangel würde sich durch hypochrome, mikrozytäre Anämie äussern. Angesichts normaler Leberwerte und des Fehlens einer Thrombozytopenie ist ein toxischer Ursprung durch Alkoholkonsum unwahrscheinlich, ebenso wie eine Knochenmarkinfiltration angesichts der regenerativen Natur der Anämie. Die beiden häufigsten Ursachen einer regenerativen, normochromen, normozytären Anämie sind Blutungen und Hämolyse.

Frage 2

Welche dieser Untersuchungen zur ätiologischen Abklärung ist Ihrer Ansicht nach in weiterer Folge am wenigsten geeignet?

- a) Bestimmung von Haptoglobin, Laktatdehydrogenase (LDH) und Bilirubin
- b) Blutausstrich
- c) Test auf okkultes Blut im Stuhl
- d) Knochenmarkbiopsie
- e) Direkter Antihumanglobulintest (DAT)

Die Möglichkeit einer Hämolyse wird mit einem vollständigen Laborbefund (Haptoglobin, LDH, Bilirubin) abgeklärt, der DAT dient ihrer Charakterisierung. Der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl weist auf eine Anämie durch chronischen Blutverlust im Gastrointestinaltrakt hin. Durch einen Ausstrich von peripherem Blut zur morphologischen Analyse der Erythrozyten lässt sich die Anämie charakterisieren. Eine Knochenmarkbiopsie ist hingegen nicht indiziert, da die regenerative Anämie für ein funktionierendes Knochenmark spricht.

Bei unserem Patienten wird kein Blut im Stuhl gefunden, und die Anamnese ergibt auch keinen Hinweis auf andere Blutverluste im HNO- oder Harntrakt. Das indirekte Bilirubin ist auf 23 µmol/l (Norm: <12) erhöht, das Haptoglobin auf 0,43 g/l (Norm: 0,72–1,92) erniedrigt, der LDH-Wert ist normal.

Was ist Ihre Diagnose?

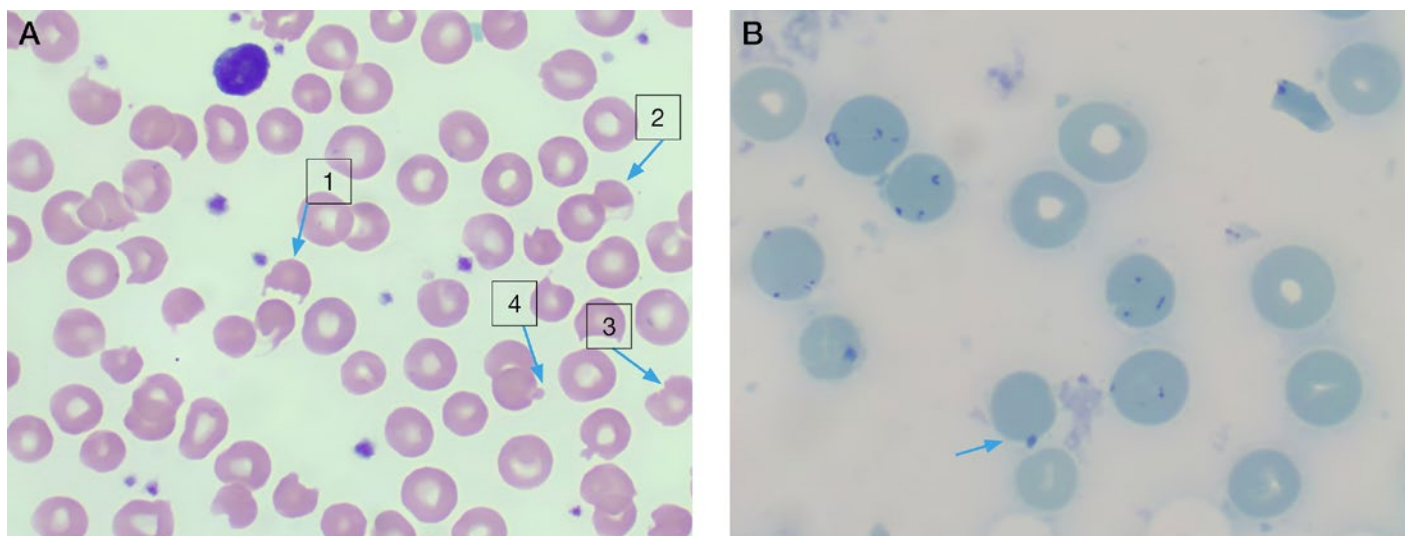


Abbildung 1: Peripherblut-Ausstrich, 50-fache Vergrößerung. **A)** Romanowsky-Färbung zeigt eine ausgeprägte Poikilozytose mit Schistozysten (1), Hemighost-Zellen (2), Bisszellen (3) sowie kleine Ausstülpungen des Erythrozytenrandes (4). **B)** Supravitalfärbung mit Neu-Methylenblau zeigt eine Retikulozytose und Heinz-Körper (Pfeil).

Der DAT verläuft negativ. Die Diagnose einer nicht immunbedingten hämolytischen Anämie (NIHA) wird gestellt [1].

Der Peripherblut-Ausstrich mit Romanowsky-Färbung zeigt eine Poikilozytose mit Schistozysten, «Halbgeisterzellen» («Hemighost Cells»), «Bisszellen» («Bite Cells») und Ausstülpungen des Erythrozytenrandes. Die Supravitalfärbung mit Neu-Methylenblau zeigt das Vorhandensein von Heinz-Körpern (Abb. 1).

Frage 3

Welche Erkrankung ist für Sie angesichts der im Blutaussstrich festgestellten morphologischen Erythrozyten-Anomalien am wahrscheinlichsten?

- Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)
- Oxidativer Stress, der das Hämoglobin schädigt
- Alkoholtoxische Zirrhose
- Funktionelle Asplenie
- Bleivergiftung

Trotz des Vorhandenseins von Schistozysten ist eine TMA unwahrscheinlich, da keine Thrombozytopenie mit renaler oder neurologischer Beeinträchtigung vorliegt. Der Nachweis von Hemighost-Zellen, Bisszellen und Schistozysten zeugt von der teilweisen Zerstörung der Erythrozyten durch oxidativen Stress, der das Hb schädigt [2]. Hemighost-Zellen sind Erythrozyten, bei denen das Hb an einem Pol der Zelle konzentriert ist. Sie treten vor allem bei Personen mit Mangel an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) in schweren hämolytischen Krisen in Verbindung mit starkem oxidativem Stress auf. Heinz-Körper sind kleine Aggregate aus ausgefälltem, denaturiertem Hb, die sich an die Zellmembran des Erythro-

zyten anlagern; sie entstehen bei oxidativer Schädigung des Hb, insbesondere in Situationen der Methämoglobinbildung. Bisszellen sind Erythrozyten, denen ein Teil ihrer Oberfläche fehlt; sie deuten auf oxidativen Stress hin und sind ein Zeichen für die Reinigungsleistung der Milz. Bei einer alkoholtoxischen Zirrhose mit Hämolyse sollte man nach Akanthozyten suchen (Erythrozyten, die durch die Ansammlung von mutiertem Lipoprotein deformiert sind). Bei einer Splenektomie und einer funktionellen oder kongenitalen Asplenie findet man Howell-Jolly-Körperchen (intraerythrozytäre Kernfragmente). Bei einer Bleivergiftung schliesslich ist eine basophile Tüpfelung zu beobachten [1, 2].

Wir vervollständigen die Befundung dieser NIHA, die wahrscheinlich durch oxidative Schädigung des Hb ausgelöst wurde, durch die Messung des Methämoglobin-Gehalts im Blut, der sich als normal erweist (0,9%). Eine Bleivergiftung wird durch eine normale Bleikonzentration im Blut ausgeschlossen.

Frage 4

Was ist nicht dafür bekannt, zur Zerstörung von Erythrozyten zu führen?

- Sichelzellenanämie
- Kokainabhängigkeit
- G6PD-Mangel
- Inhalation von Amylnitrit oder «Poppers»
- Babesiose

Die Sichelzellenanämie (oder Drepanozytose) ist eine Erbkrankheit, die durch eine Fehlbildung des Hb gekennzeichnet ist. Diese ist auf eine Mutation des β -Globins zurückzuführen und führt zur Verformung des Erythrozyten, der dadurch brüchig und steif wird. Die Polymerisation des Hämoglobins führt zu Oxi-

dationen an der Erythrozyten-Membran. Diese Anomalien begünstigen die Hämolyse und anschliessend den Verschluss kleiner Gefässe in der Peripherie (vaso-okklusive Krisen), deren Symptome paroxysmale Schmerzen vor allem in den Knochen, im Abdomen und im Thorax sind [2]. Während die schädlichen Auswirkungen einer Kokainabhängigkeit auf Psyche (Unruhe, Psychose) und Physis (Herz-Kreislauf-, Lungen- und Leberstörungen) gut dokumentiert sind, hat Kokain wohl keine direkte toxische Wirkung auf die Erythrozyten-Membran [3]. G6PD reduziert Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADP) zu NADPH und macht es so funktionsfähig, um oxidativen Stress im Erythrozyten zu bekämpfen. Bei G6PD-Mangel sind die Erythrozyten empfindlicher für oxidativen Stress [4–6] und anfällig für eine durch ein Oxidationsmittel induzierte Hämolyse. Nitrit ist ein starkes Oxidationsmittel für Hb, das zu Methämoglobin oxidiert wird und keinen Sauerstoff mehr binden oder transportieren kann [2, 7]. Babesiose ist eine Infektion mit dem Protozoon *Babesia spp.* Sie äussert sich klassischerweise durch Fieber und HA infolge des Befalls und der Zerstörung der Erythrozyten [1, 8]. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die verschiedenen Ätiologien der hämolytischen Anämie, die wir genannt haben.

Bei unserem Patienten ist keine Sichelzellenanämie bekannt und er weist auch keine typischen Symptome auf, die darauf hindeuten. Die Messung der G6PD-Aktivität zeigt einen normalen Wert und schliesst die entsprechende Diagnose aus. Er wurde nicht von einer Zecke gestochen und ein negativer Sero-logie-Test schliesst eine Babesiose aus. Die eingehende Anamnese weist hingegen auf den Konsum von Kokain und die Inhalation von

Tabelle 1: Ursachen hämolytischer Anämien [1]**Intrakorpuläre Ursache****Hämoglobinopathie:**

z.B. Sichelzellanämie:

Rund 0,3% der Menschen afrikanischer oder afroamerikanischer Herkunft tragen zwei Kopien des Gens und entwickeln die Krankheit.

Membrandefekt:

z.B. Sphärozytose:

Am häufigsten in Nordeuropa, wo die Prävalenz bei 0,02 bis 0,05% liegt.

Enzymdefekt:

z.B. G6PD-Mangel:

Betrifft weltweit 400–500 Millionen Menschen.

G6PD: Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase.

Extrakorpuläre Ursache**Immunvermittelt:**

z.B. autoimmune hämolytische Anämie mit Wärmeantikörpern:

60–70% der Autoimmunhämoanämien (Inzidenz in Mitteleuropa 1/35 000).

Infektion:

z.B. Babesiose:

Selten, am häufigsten nach einer Splenektomie.

Thrombotische Mikroangiopathie:

z.B. hämolytisch-urämisches Syndrom:

Prävalenz in Europa 1/100 000.

Amylnitrit hin, weshalb wir die Diagnose einer toxisch bedingten NIHA nach täglichem Gebrauch von «Poppers» vermuten.

Frage 5

Welche Behandlung ist in der klinischen Situation unseres Patienten am besten geeignet?

- Absetzen der vermutlich auslösenden Substanz
- Verabreichung von Methylenblau
- Bluttransfusion
- Hyperbare Sauerstofftherapie
- Kortikosteroidtherapie

Die durch Amylnitrit-Inhalation ausgelöste HA wird durch Absetzen der Substanz und unterstützende Massnahmen behandelt [9]. Wenn die HA mit einer Methämoglobinämie einhergeht, kann eine Behandlung mit Methylenblau eingeleitet werden, da es die Rückumwandlung von Methämoglobin in Oxyhämoglobin ermöglicht. Die Indikation dieser Behandlung hängt von der absoluten Höhe der Methämoglobinämie (>30%) ab oder liegt jedenfalls vor, wenn Anzeichen einer schweren Hypoxie zu beobachten sind [10]. Methylenblau senkt die Methämoglobinämie über einen intraerythrozytären, G6PD-abhängigen Mechanismus. Es kann nicht bei Personen mit G6PD-Mangel verwendet werden; diese sind mit Transfusionen oder hyperbarer Sauerstofftherapie zu behandeln [10]. Eine Kortikosteroidtherapie ist nicht angezeigt, da es sich nicht um eine autoimmune hämolytische Anämie handelt.

Während des Spitalsaufenthalts und nach Beendigung des Konsums von «Poppers» verbessert sich der Hb-Wert des Patienten allmählich. Drei Wochen nach seiner Entlassung – als er keine Poppers mehr inhaliert und obwohl er erneut Kokain und Cannabis konsumiert – wird bei einer hämatologischen

Kontrolle die Normalisierung des Hb-Wertes, der Hämolyseparameter und der Erythrozyten-Morphologie festgestellt. Dieser Befund verstärkt, ja bestätigt die Hypothese einer NIHA durch Amylnitrit-Missbrauch.

Diskussion

Bei unserem Patienten wird keine andere Ursache für die HA gefunden als die tägliche Inhalation von Amylnitrit in den letzten drei Monaten (einmal pro Tag). Dieser rezente Konsum könnte die leichte Hämolyse auch bei Nichtvorhandensein eines G6PD-Mangels erklären.

Nitrit übt auf Hb oxidativen Stress aus [2, 7]. Die Anfälligkeit von Hb für oxidativen Stress durch «Poppers» wurde früher mit einem G6PD-Mangel in Verbindung gebracht, kann aber auch ohne diesen Mangel auftreten [7]. Neben der Bildung von Methämoglobin kann die Oxidation in den Erythrozyten dosisabhängig die Ausfällung von Hb und Bildung von Heinz-Körpern induzieren [7, 9, 10].

Nach Alkohol, Tabak und Cannabis sind «Poppers» bei Erwachsenen über 18 Jahren die am häufigsten zu rekreativen und psychotropen Zwecken konsumierten Substanzen. Der Konsum ist leicht zugänglich und wird aufgrund der kurzen, unmittelbaren Wirkung und der fehlenden Toleranzentwicklung meist bagatellisiert [11]. Er ist jedoch nicht harmlos, da er zahlreiche unmittelbare (Hypotonie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen) und weniger bekannte längerfristige Nebenwirkungen wie HA mit sich bringt. Sehr selten wurden auch Fälle von tödlicher Methämoglobinämie berichtet [12].

Unser Fall zeigt überdies, wie wichtig es ist, bei einer Risikoperson eine ausführliche Anamnese über die Einnahme von Drogen und Arzneimitteln zu erstellen, da unser Patient nicht von Anfang an die tägliche Inhalation von «Poppers» angab.

Antworten

Frage 1: e. Frage 2: d. Frage 3: b. Frage 4: b. Frage 5: a.

Korrespondenz

Dr méd. Valentine Simonet
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
valentine.simonet[at]chuv.ch

Ethics Statement

Ein schriftlicher Informed Consent für die Publikation liegt vor.

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Loustau V, Guillaud C, Garçon L, Godeau B, Michel M. Anémie hémolytique chez l'adulte: principales causes et démarche diagnostique. Presse Med. 2011;40:470–85.
- Fenneteau O. Anomalies morphologiques erythrocytaires. Horizons Hémato. 2014; 4(1):31–34.
- Docherty JR, Alsufyani HA. Pharmacology of Drugs used as stimulants. J Clin Pharmacol. 2021;61 Suppl 2:S53–S69.
- Reggad A, Ficko C, Andriamanantena D, Flateau C, Rapp C. Anémie hémolytique aigüe par inhalation de nitrite d'amyle chez un patient infecté par le VIH. [Acute hemolytic anemia in an HIV patient after inhalation of amyl nitrite]. Med Mal Infect. 2012;42:619–20.
- Costello C, Pourgoirides E, Youle M. Amyl nitrite induced acute haemolytic anaemia in HIV-antibody positive man. Int J STD AIDS. 2000;11:334–5.
- Neuberger A, Fishman S, Golik A. Hemolytic anemia in a G6PD-deficient man after inhalation of amyl nitrite ("Poppers"). Isr Med Assoc J. 2002;4:11.
- Graves TD, Mitchell S. Acute haemolytic anaemia after inhalation of amyl nitrite. J R Soc Med. 2003;96(12):594–5.
- Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause P. Babesiosis. Infect Dis Clin North Am. 2015;29:357–70.
- Elshikh AH, Kango G, Baalbaki M, Lankowsky J, Bawa A. Amyl Nitrite-Induced Hemolytic Anemia: Acute Therapy and Prevention. Cureus. 2021;13(7):e16099
- Modarai B, Kapadia YK, Kerins M, Terris J. Methylen blue: a treatment for severe methaemoglobinemia secondary to misuse of amyl nitrite. Emerg Med J. 2002;19:270–1.
- Wu LT, Ringwalt CL. Inhalant use and disorders among adults in the United States. Drug Alcohol Depend. 2006;85:1–11.
- Bradberry SM, Whittington RM, Parry DA, Vale JA. Fatal methemoglobinemia due to inhalation of isobutyl nitrite. Clin Toxicol. 1994;32:179–84.



Dr. med. Valentine Simonet
Service de médecine interne générale,
Hôpitaux Riviera Chablais,
site de Renaz