

## Anämiediagnostik im Kindesalter

A.E. Kulozik, J. Kunz

**Allgemeines** (s. hierzu auch Leitlinie 025-021 Eisenmangelanämie, [1])

Für eine rationale und rationelle Diagnostik sind Häufigkeit der Erkrankungen, Bedeutung einer raschen Diagnosestellung und Vermeidung unnötiger Untersuchungen wesentliche Gesichtspunkte. Der abgebildete Algorithmus soll in der klinischen Situation "Kind mit Anämie" helfen, die zugrunde liegende Störung systematisch und schrittweise zu identifizieren und damit eine ungezielte und /oder teure Globaldiagnostik vermeiden. Es muss jedoch betont werden, dass diese Leitlinie ausführlichere Informationsquellen und Leitlinien zu den einzelnen hämatologischen Erkrankungen nicht ersetzen will oder kann.

Der Begriff Anämie bezeichnet eine Hämoglobinkonzentration unterhalb des altersentsprechenden Normalbereiches (Tabelle 1). Über das Online-Tool <https://www.pedref.org/hematology/> sind nach Altersgruppen und Geschlecht hochauflösend aufgeschlüsselte Normwerte für die Blutbildparameter abrufbar und damit individuelle Laborparameter im Vergleich zu entsprechenden Perzentilenkurven bewertbar [2]. Der Umfang und die Dringlichkeit der diagnostischen Maßnahmen sollten sich nach dem Ausmaß der Anämie, der Dynamik der Erkrankung und der klinischen Symptomatik entsprechend dem hier beschriebenen Algorithmus richten. Die hier dargestellten Algorithmen sind modifiziert nach S. Berman; Pediatric Decision Making; 2<sup>nd</sup> ed. B.C. Decker, 1991 und repräsentieren das gedankliche Konzept der Maßnahmen und nicht in jedem Fall den optimalen zeitlichen Ablauf.

### Tab. 1 Altersentsprechende Normwerte.

Die Werte für die erste Lebenswoche gelten für reife Neugeborene und hängen stark vom Zeitpunkt der Blutentnahme ab: Während das Neugeborene in den ersten Lebenstagen an Gewicht abnimmt, tritt eine Hämokonzentration ein. Aus diesem Grund sind die Normwerte für Hb und Hämatokrit in nach der Geburt entnommenen Blutproben höher als im Nabelschnurblut. Die geschlechtsspezifischen Normwerte unterscheiden sich erst ab der Pubertät relevant. Zusammengestellt aus [2], [3] (Retikulozyten im ersten Lebensjahr), [4] (Retikulozyten für Alter > 3 Jahre).

#### Knaben

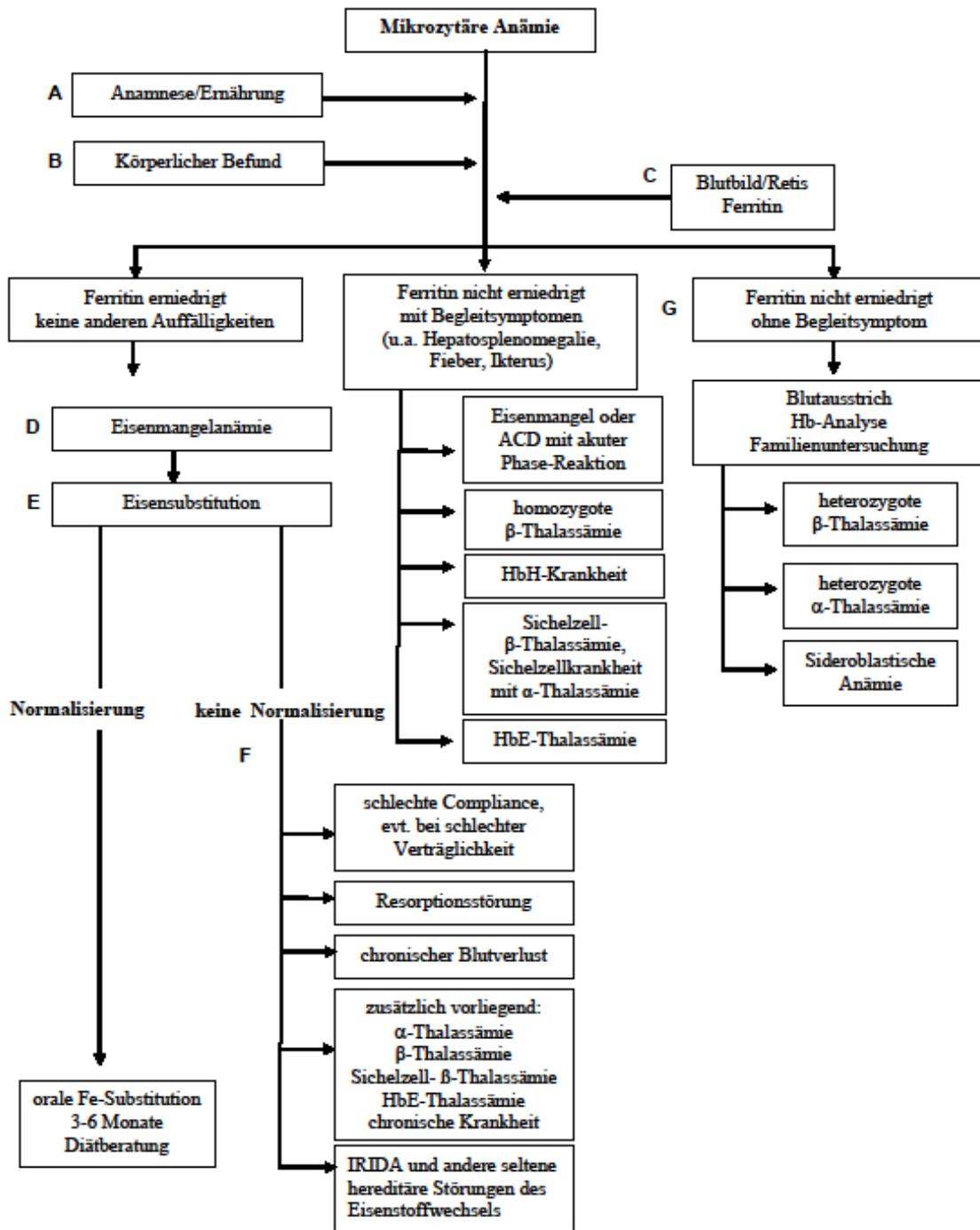
Alter	Hämoglobin (g/dl) Mittelwert/ Perzentile 2,5	MCV (fl) Mittelwert/ 95% RI	Retikulozyten (10 <sup>9</sup> /l) Mittelwert/ 95% RI
1. Lebenstag	18,2 / 14,1	103 / 91-114	212 / 97-316
14 Tage	15,6 / 11,5	98 / 87-109	
30 Tage	12,5 / 9,1	93 / 83-104	
2 Monate	10,5 / 8,6	87 / 77-97	

4 Monate	11,4 / 9,7	79 / 70-88	46 / 25-82
6 Monate	11,5 / 9,8	76 / 68-85	45 / 25-82
9 Monate	11,6 / 9,9	76 / 68-85	47 / 29-77
12 Monate	11,6 / 10,0	76 / 69-85	
24 Monate	11,9 / 10,3	77 / 69-85	49 / 26-89
36 Monate	12,1 / 10,6	77 / 70-85	
48 Monate	12,3 / 10,8	78 / 71-85	
6 Jahre	12,6 / 11,1	79 / 72-86	49 / 26-89
9 Jahre	13,1 / 11,5	80 / 73-87	49 / 26-89
12 Jahre	13,6 / 11,8	81 / 74-88	49 / 26-89
15 Jahre	14,5 / 12,5	83 / 76-91	49 / 26-89
18 Jahre	15,5 / 13,6	86 / 79-93	49 / 26-89

#### Mädchen

Alter	Hämoglobin (g/dl) Mittelwert/ Perzentile 2,5	MCV (fl) Mittelwert/ 95% RI	Retikulozyten (10 <sup>9</sup> /l) Mittelwert/ 95% RI
1. Lebenstag	18,0 / 13,8	104 / 91-117	212 / 97-316
14 Tage	15,9 / 11,7	99 / 87-112	
30 Tage	13,2 / 9,6	95 / 84-106	
2 Monate	10,7 / 8,7	88 / 78-98	
4 Monate	11,4 / 9,7	80 / 71-90	46 / 25-82
6 Monate	11,6 / 9,9	77 / 69-86	45 / 25-82
9 Monate	11,6 / 10,0	77 / 69-86	47 / 29-77
12 Monate	11,7 / 10,1	77 / 69-86	
24 Monate	11,9 / 10,3	78 / 70-86	49 / 26-89
36 Monate	12,1 / 10,6	78 / 71-86	
48 Monate	12,3 / 10,8	79 / 72-86	
6 Jahre	12,6 / 11,1	80 / 73-87	49 / 26-89
9 Jahre	13,1 / 11,6	81 / 74-88	49 / 26-89
12 Jahre	13,3 / 11,7	83 / 76-91	49 / 26-89
15 Jahre	13,3 / 11,6	85 / 78-93	49 / 26-89
18 Jahre	13,2 / 11,4	87 / 79-94	49 / 26-89

# Mikrozytäre Anämie



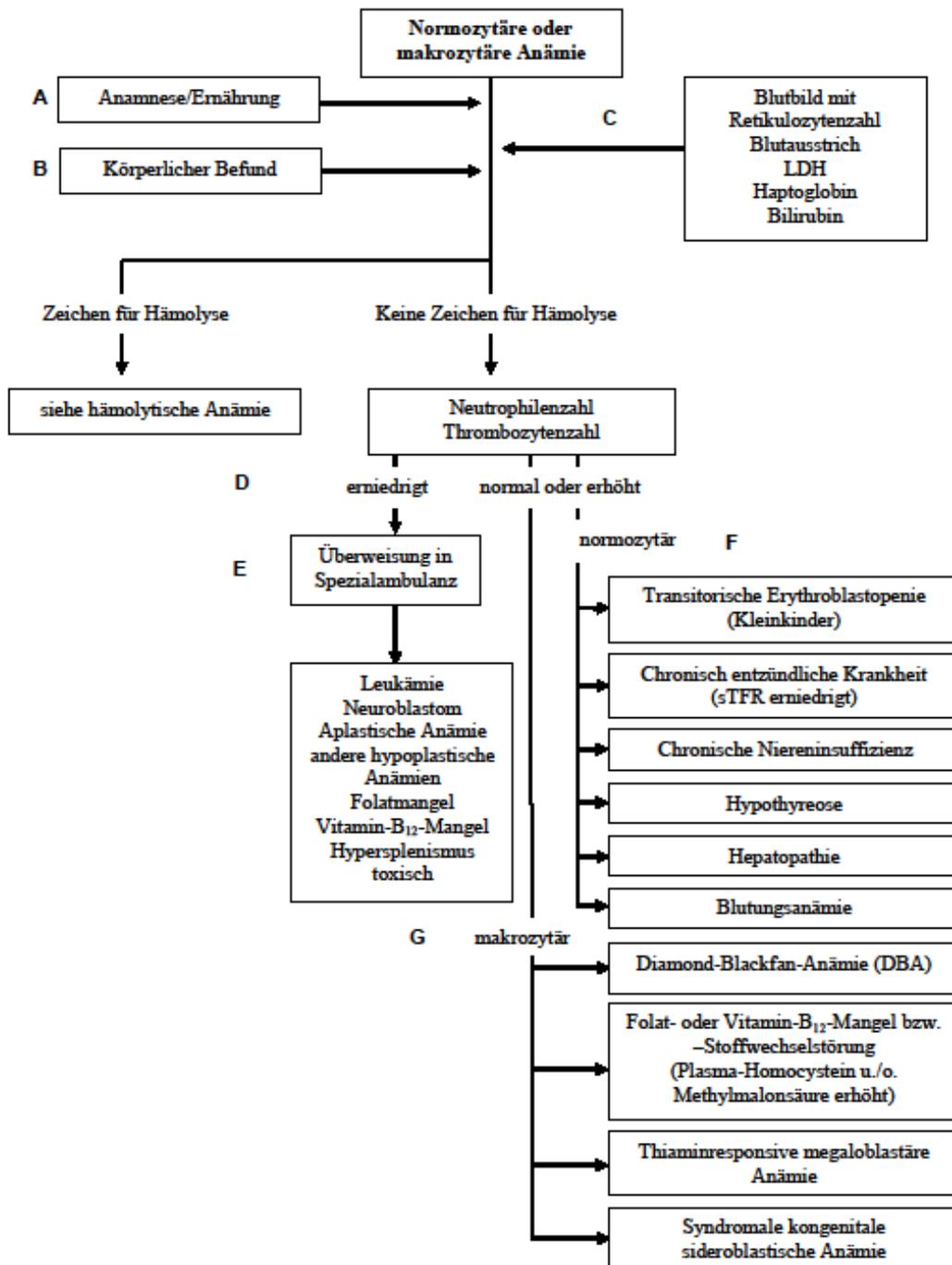
- A. Die mangelnde Eisenzufuhr ist eine häufige Ursache der mikrozytären Anämie bei Kindern zwischen 6 Monaten und 3 Jahren. Bei etwa einem Drittel der Kleinkinder in den USA liegt ein erniedrigtes Ferritin ( $<20 \mu\text{g/L}$ ) vor, aber nur etwa 2 % der Kleinkinder haben eine Eisenmangelanämie (ICD-10: D.50) [5,6]. Umgekehrt ist die Ursache einer Anämie in diesem Alter nur zu 30 % der alimentäre Eisenmangel. Andere häufige Ursachen für mikrozytäre Anämien im Kleinkindesalter sind akute, rezidivierende und chronische Infektionen (Infektanämien), die Thalassaemia minor (D56.3) und chronische Krankheiten (D63.8) [1,5,7]. Eine positive Familienanamnese für eine mikrozytäre Anämie ggf. mit Ikterus deutet, insbesondere bei Patienten afrikanischen, mediterranen oder asiatischen Ursprungs, auf eine Hämoglobinopathie hin ( $\alpha$ -Thalassämie D56.0,  $\beta$ -Thalassämie D56.1, Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie D57.2, HbE-Thalassämie D56). Ein chronischer Blutverlust, z. B. gastrointestinal bedingt oder bei Hypermenorrhoe, oder eine Malabsorption (evtl. mit Gedeihstörung einhergehend) und ein erhöhter Bedarf beim Wachstumsschub in der Pubertät kommen als Ursache des Eisenmangels in Frage. Patienten mit einer Trisomie 21 haben ein höheres MCV als ihre Altersgenossen, wodurch ein Eisenmangel verschleiert werden kann [8].
- B. Eine Splenomegalie und auch ein Ikterus (s.o.) deuten auf eine Hämolyse oder eine Thalassaemia major (D56.1), Kleinwuchs und Entwicklungsverzögerung auf eine chronische Erkrankung hin. In Extremfällen sind auch kardiale Dekompensationszeichen vorhanden.
- C. Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Erythrozyten-Indices mit Hinblick auf altersentsprechende Normalwerte (siehe Tabelle 1). Das Ferritin sollte als Akut-Phase-Protein mit Abstand zu einem akuten Infekt bestimmt werden und in Kenntnis anderer laborchemischer Entzündungswerte wie CRP bewertet werden. Die Beurteilung der verschiedenen aus MCV, Erythrozytenzahl und RDW berechneten Indizes hat sich für die Unterscheidung zwischen Thalassaemia minor und Eisenmangel als nicht hilfreich erwiesen und ersetzt nicht die Bestimmung des Ferritins und die Hb-Analyse [9]. Erhöhte Retikulozyten weisen auf eine Hämolyse oder Regeneration nach Blutverlust oder nach Beginn einer Eisensupplementation hin.
- D. Bei einer Hb-Konzentration, die mehr als 1,5 g/dl unter dem altersentsprechenden Normalwert liegt, sollte die Verdachtsdiagnose eines Eisenmangels ohne gleichzeitige Untersuchung hinsichtlich anderer Ursachen ausschließlich bei einer entsprechenden Ernährungsanamnese bei einem Kind zwischen 6 Monaten und 3 Jahren, einem nachvollziehbaren chronischen Blutverlust bei älteren Kindern und einer darüber

hinausgehenden Anamnese und klinischem Befund ohne Anhalt für andere Ursachen (z. B. Malabsorption bei Zöliakie K90.0, Helicobacter pylori-Gastritis K29, Lambliasis A07.1 etc.) einer Mikrozytose oder Anämie gestellt werden. Bei einer ausgeprägten Anämie (Hb >3g/dl unterhalb des altersentsprechenden Normalwertes) ist die Vorstellung in einer pädiatrisch-hämatologischen Spezialambulanz oder bei einem pädiatrischen Hämatologen empfehlenswert. Eine stationäre Einweisung ist in diesen Fällen zu erwägen, bei kardialen Dekompensationszeichen immer indiziert.

- E. Ein Therapieansprechen auf eine orale Eisensubstitution (1-4 mg/kg/die in 1 Einzeldosis [10] unter Berücksichtigung der Verträglichkeit) ist der beste funktionelle Beweis für einen alimentären Eisenmangel. Bei ausbleibender Normalisierung muss bei gesicherter Therapieadhärenz nach anderen Ursachen für den Eisenmangel gesucht werden. Beim alimentären Eisenmangel und deutlicher Anämie führt eine orale Substitution in der Regel innerhalb von 5 bis 7 Tagen zur Retikulozytose. Die Dokumentation dieses Retikulozytenzahlanstiegs repräsentiert eine kostengünstige Methode sowohl zur Bestätigung der Diagnose als auch der ausreichenden Therapie. Die Eisensubstitution sollte bis zur Auffüllung der Eisenspeicher, meist über mindestens 12 Wochen, fortgeführt werden.
- F. Bei Versagen der Eisensubstitution muss die Möglichkeit chronischen Blutverlustes oder von Eisenresorptionsstörungen (z. B. Zöliakie K90.0, Helicobacter pylori-Gastritis K29, Lambliasis A07.1, entzündliche Darmerkrankungen K50, K51) erwogen werden. In den letzten Jahren wurden zunehmend genetisch bedingte Störungen des Eisenmetabolismus molekular charakterisiert, die zu einer mikrozytären Anämie führen [11]. Die wahrscheinlich häufigste unter diesen insgesamt sehr seltenen hereditären mikrozytären Anämien ist die „iron refractory iron deficiency anemia“, IRIDA. Hier wird durch eine genetisch bedingte supraphysiologische Wirkung des die Eisenhomöostase regulierenden Peptids Hepcidin die enterale Eisenaufnahme und das Recycling des Eisens aus den Makrophagen gestört. Betroffene Patienten präsentieren sich mit dem Bild einer Eisenmangelanämie, die auf enterale Eisengaben nicht anspricht. Die typische Laborkonstellation ist die ausgeprägt mikrozytäre Anämie bei niedrig normalem Ferritin und stark erniedrigter Transferrinsättigung. Parenterale Eisensubstitution führt zu einer Besserung, nicht jedoch Normalisierung des Hämoglobinwertes. Mutationen im *TMPRSS6*-Gen sind eine mittlerweile gut definierte Ursache für die IRIDA [12] und sollten bei entsprechendem Verdacht gesucht werden. Angeborene Veränderungen können auch das Gen *SLC11A2* betreffen, das für den divalenten Metallionentransporter DMT1 kodiert.

G. Die Serumferritinkonzentration ist typischerweise bei der Anämie der chronischen Krankheit erhöht. Die Serumferritinkonzentration kann in der akuten Phase einer Infektion auch beim Eisenmangel normal oder erhöht sein. In diesen Fällen kann die Messung der Serumkonzentration des löslichen Transferrinrezeptors (erniedrigt bei chronischer Krankheit, erhöht bei Eisenmangel) zur Differentialdiagnose beitragen [13,14]. Bei mikrozytärer Anämie und normalem Ferritin können Targetzellen auf eine Thalassämie einschließlich Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie oder auf eine homozygote HbE- oder HbC-Krankheit hinweisen. Das erhöhte HbA<sub>2</sub> ist charakteristisch für die heterozygote  $\beta$ -Thalassämie. Eine Mikrozytose und ein erhöhtes HbA<sub>2</sub> finden sich dann auch bei einem oder beiden Eltern. Bei einer heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie beider Eltern sind eine molekulargenetische Diagnostik und eine humangenetische Beratung empfehlenswert. Bei milden Formen der  $\alpha$ -Thalassämie ( $\alpha$ -Thalassaemia minima und minor) ist die Hb-Analyse bis auf ein gelegentlich erniedrigtes HbA<sub>2</sub> meist normal. In diesen Fällen kann die Diagnose nur durch den genetischen Nachweis von Deletionen oder Mutationen gestellt werden [15]. Bei Neugeborenen mit  $\alpha$ -Thalassaemia minor oder intermedia (HbH-Krankheit) zeigt die Hb-Analyse das Vorliegen von Hb-Bart's und ein vermindertes MCV unter 95 fl [16]. Auch die häufigsten Formen der sehr seltenen sideroblastischen Anämien (D64.0) sind mikrozytär. Sie gehen oft mit einer Eisenüberladung einher. Die Diagnose wird über den Nachweis von Ringsideroblasten im Knochenmark gestellt. Die Gendiagnostik kann die Diagnose einer sideroblastischen Anämie bestätigen und spezifizieren [17].

## Normozytäre oder makrozytäre Anämie



- A. Ikterus bei Hämolyse oder Leberkrankheiten; persistierendes oder rezidivierendes Fieber bei chronischer Infektion, juveniler rheumatoider Arthritis (M08), malignen Erkrankungen

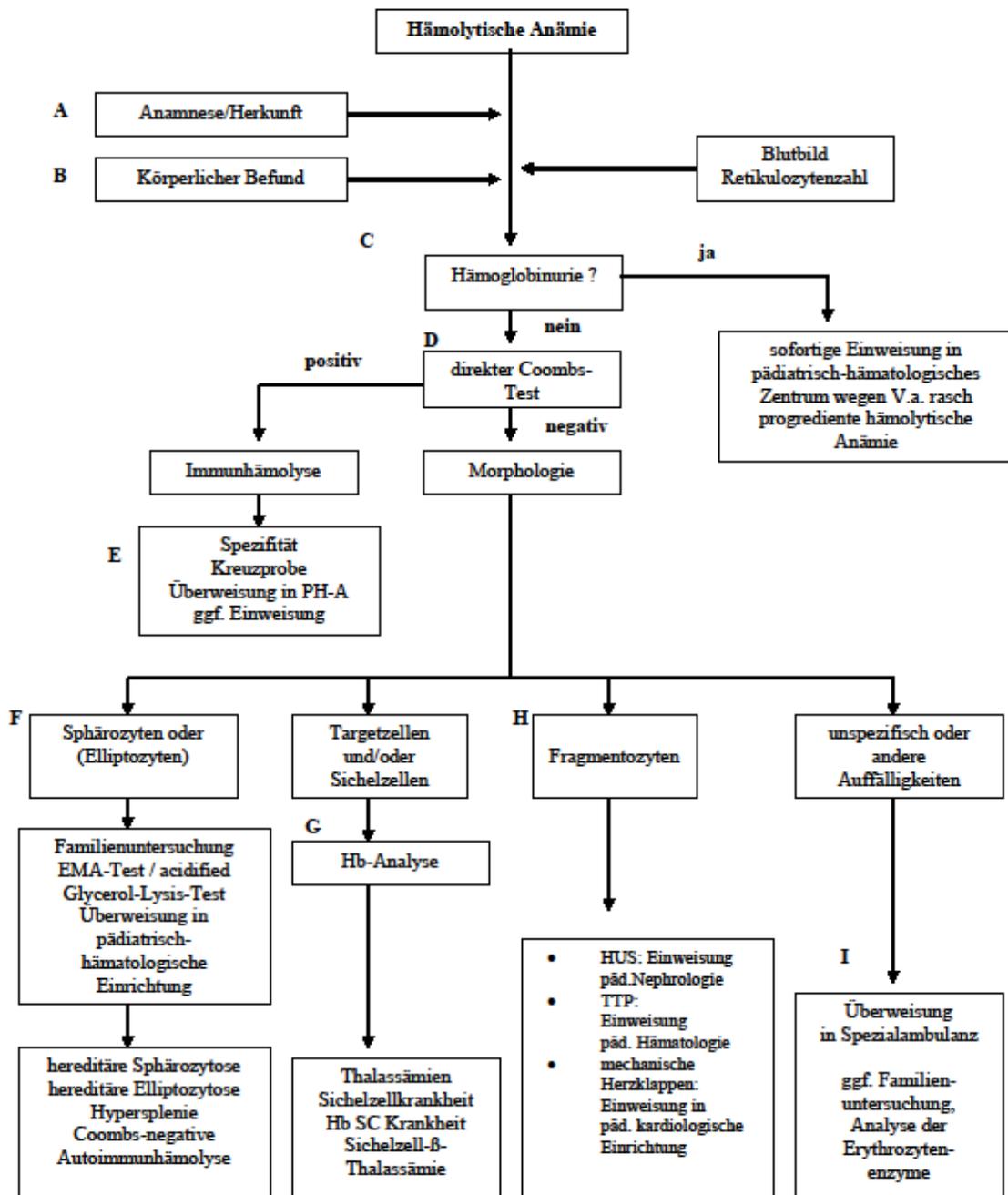
oder HIV-Infektion (B23); Nasenbluten und Hämatomneigung bei Leukämie (C91, C92), aplastischer Anämie (D61) oder HUS (D59.3); Gehstörungen oder Knochenschmerzen bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA, M08), Leukämie, Neuroblastom (C74.1) oder Sichelzellerkrankung (D57); chronische Diarrhoe bei Malabsorption oder akute Diarrhoe bei HUS (D59.3); Medikamentenanamnese; Mangel-/Fehlernährung als Hinweis für seltenen Vitamin-B<sub>12</sub>- (D51) oder Folatmangel (D52). Familienanamnese für Anämie, Ikterus, Splenomegalie und Gallensteine als Hinweis für hereditäre hämolytische Erkrankungen oder für eine dyserythropoetische Anämie (D64.4).

- B. Kleinwuchs bei schwerer chronischer Anämie, Nierenerkrankungen, Hypothyreose, Diamond-Blackfan-Anämie (DBA, D61.0), Fanconi-Anämie (D61.0); Mikrocephalie oder andere kongenitale Anomalien bei Fanconi-Anämie, DBA. Zeichen von Systemerkrankungen wie Petechien und Hämatome (Leukämie, aplastische Anämie, HUS), Ikterus bei Hämolyse oder Lebererkrankungen; generalisierte Lymphadenopathie bei JRA (M08), Leukämie (C91, C92), HIV (B23); Splenomegalie bei Leukämie, hereditärer Sphärozytose (D58.0), Leberkrankheiten und Sichelzellerkrankung (D57, nur im Kleinkindesalter).
- C. Beurteilung der Hämoglobinkonzentration und der Erythrozyten-Indices entsprechend dem Alter des Patienten (siehe Tabelle 1). Häufige Ursache einer (scheinbaren) Makrozytose ist eine Retikulozytose, beispielsweise bei Regeneration nach Blutverlust oder bei Hämolyse. Eine nicht durch erhöhte Retikulozyten erklärte Makrozytose kann gewertet werden als Hinweis für: megaloblastäre Anämie (D51), aplastische Anämie (D61), Fanconi-Anämie (D61.0), DBA (D61.0), myelodysplastisches Syndrom (D46), Leberkrankheiten, Hypothyreose (E01 – E03), seltene Erythrozytenmembrandefekte wie die Xerozytose (D58.8). Die Retikulozytenzahl hilft bei der Differenzierung von Anämien mit erhöhtem peripheren Erythrozytenabbau (Hämolyse) von denen, die durch eine Bildungsstörung verursacht sind. Eine niedrige oder “normale” Retikulozytenzahl bei signifikanter Anämie zeigt eine Bildungsstörung an. Dagegen schließt eine niedrige Retikulozytenzahl die Möglichkeit einer hämolytischen Anämie nicht aus, da hämolytische Anämien in der aplastischen Krise auffallen können. Erhöhte, für das Ausmaß der Anämie jedoch inadäquate, d.h. zu niedrige, Retikulozytenzahlen kommen außerdem bei ineffektiver Erythropoese vor (Thalassaemia maior, kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA I-IV), Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Folsäuremangel, angeborene Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Stoffwechselstörungen). Der Blutausstrich sollte auf das Vorliegen von u.a. Sichelzellen, Fragmentozyten (u.a. bei HUS, B<sub>12</sub>-Mangel), Sphärozyten (hereditäre Sphärozytose,

Autoimmunhämolyse) und Stomatozyten beurteilt werden. Neben den erhöhten Retikulozyten sind erhöhte Konzentrationen von LDH und Bilirubin und eine erniedrigte Haptoglobinkonzentration die wichtigsten Zeichen für das Vorliegen einer hämolytischen Anämie. Die Retikulozytose ist ein Maß für die erythropoetische Regeneration und damit ein indirekter Hinweis auf die gesteigerte Hämolyse.

- D. Leukopenie und/oder Thrombozytopenie weisen auf eine maligne Infiltration des Knochenmarks, eine aplastische Anämie, einen Vitamin-B<sub>12</sub>- u./o. Folsäure-Mangel oder eine Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäure-Stoffwechselstörung hin. Selten kann ein ausgeprägter Hypersplenismus (D73) die Ursache sein. Auch bei der transitorischen Erythroblastopenie (D60.1, siehe F) kann in Einzelfällen eine dezente Erniedrigung einer oder beider Blutzellreihen auftreten.
- E. Vor der Durchführung von Spezialuntersuchungen (Knochenmarkzytologie, Knochenmarkhistologie, Zytogenetik) wird die Vorstellung in einer pädiatrisch-hämatologischen Spezialambulanz oder bei einem pädiatrischen Hämatologen empfohlen.
- F. Die transitorische Erythroblastopenie (D60.1) ist eine Erkrankung des Kleinkindalters mit der typischen Befundkonstellation: Kleinkindalter, wenig beeinträchtigter Allgemeinzustand bei stark erniedrigter Hb-Konzentration, vorausgegangener Infekt, keine Hepatosplenomegalie, keine Lymphknotenschwellung, meist normale Leukozyten- und Thrombozytenzahlen [18].
- G. Die kongenitale Diamond-Blackfan-Anämie (D61.0) ist sehr selten, wird meist im Säuglingsalter als hyporegeneratorische Anämie diagnostiziert und kann mit Skelettanomalien einhergehen [19]. Auch die Thiaminresponsive megaloblastäre Anämie (typischerweise in Kombination mit Innenohrschwerhörigkeit und Diabetes mellitus) und syndromale makrozytäre sideroblastische Anämien (beispielsweise mit Laktatazidose und Myopathie) sind extrem selten. Die Diagnose dieser angeborenen normo- und makrozytären Anämien kann humangenetisch gesichert werden.

# Hämolytische Anämie



DIC = Disseminierte Intravasale Gerinnung

HUS = Hämolytisch-urämisches Syndrom

PH-A = Pädiatrisch-hämatologische Spezialambulanz/Einrichtung

TTP = Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

- A. Es ist wichtig, früh die Dynamik der hämolytischen Anämie festzustellen, da eine akute Hämolyse eine dringende Einweisungsdiagnose darstellt. Hinweise auf eine schwere Hämolyse sind Kopfschmerzen, Schwindel, Synkope, Fieber, Bauchschmerzen oder Rückenschmerzen; ein prolongierter Neugeborenenikterus oder ein rezidivierender Ikterus weisen auf eine kongenitale hämolytische Anämie hin. Viruserkrankungen oder Medikamente können als auslösende Faktoren einer hämolytischen Krise wirken. Rezidivierende Infektionen, Arthritis, Hautausschläge oder Schilddrüsenerkrankungen können auf eine Autoimmunhämolyse im Rahmen einer komplexen Autoimmunerkrankung hinweisen. Bei Patienten mit afrikanischen, mediterranen oder asiatischen Vorfahren ist an die Möglichkeit einer Thalassämie (D56), Sichelzellerkrankung (D57) oder eines G6PD-Mangels (D55.0, vor allem bei Knaben, [20]) zu denken. Eine Familienanamnese mit Anämien, Ikterus, Splenektomien oder unerklärten Gallensteinen, insbesondere bei Auftreten in jungem Alter, deutet auf eine hereditäre Sphärozytose.
- B. Dokumentation des kardiopulmonalen Status. Eine Tachypnoe und/oder Tachykardie weisen auf eine rasche Anämisierung mit Schock hin (Autoimmunhämolyse, Sepsis, DIC, Milzsequestration bei Sichelzellerkrankung). Fieber kann ein Hinweis für intravaskuläre Hämolyse, akute Infektion oder Bindegewebskrankheiten sein. Kleinwuchs kommt bei ausgeprägter chronischer Anämie bzw. im Kontext anämieassoziierter genetischer Syndrome oder mit einer Autoimmunhämolyse (D59.1) assoziierten Erkrankungen vor. Eine Splenomegalie findet sich häufig bei der Autoimmunhämolyse, bei Thalassämien, bei der hereditären Sphärozytose und bei der Sichelzellkrankheit im Kleinkindesalter (später involutiert die Milz durch multiple Infarkte). Eine rasch zunehmende Splenomegalie bei Sichelzellkrankheit muss als dringender Hinweis für eine Milzsequestration gewertet werden. Petechien und Hämatome kommen bei hämolytischen Mikroangiopathien vor. Arthritis oder Hautausschläge können Symptome komplexer Autoimmunerkrankungen sein.
- C. Eine Hämoglobinurie deutet auf eine rasche und lebensbedrohliche akute Hämolyse hin und stellt daher eine Einweisungsindikation dar. Eine normale Hämoglobinkonzentration schließt die Möglichkeit einer Hämolyse nicht aus, da eine verstärkte Produktion zur vollständigen Kompensation führen kann. Hämolytische Anämien mit einer Mikrozytose (siehe dort) weisen auf eine Thalassämie oder auf einen koexistierenden Eisenmangel hin. Eine normale oder niedrige Retikulozytenzahl muss bei einer hämolytischen Anämie als Zeichen einer hypoplastischen oder aplastischen Krise gedeutet werden.

- D. Coombs-Test negative autoimmunhämolytische Anämien (D59.1) bei Kindern sind selten sind. Ein negativer Coombs-Test schließt mit hoher Wahrscheinlichkeit, aber nicht mit letztllicher Sicherheit eine Autoimmunhämolyse aus.
- E. Differenzierung von Wärme- oder Kälte-Antikörpern und Bestimmung der Antigenspezifität sowie Bestimmung der IgG-, IgM- und / oder C3d-Beladung der Erythrozyten. Suche nach kompatiblen Erythrozytenkonzentraten und Vermeidung von Transfusionen, wenn klinisch vertretbar. Häufig sind autoimmunhämolytische Anämien bei Kindern infekassoziert und transitorisch. Eine zusätzliche Neutropenie, Thrombozytopenie, oder positive ANA weisen auf eine systemische Autoimmunerkrankung hin [21].
- F. Sphärozyten und Elliptozyten sind unspezifisch. Entsprechende Befunde bei Verwandten weisen auf eine dominant vererbte hereditäre Sphärozytose (D58.0) oder Elliptozytose (D58.1) hin. Durch die Kombination aus „Acidified-glycerol-lysis-Test“ und EMA-Test kann eine hereditäre Sphärozytose mit hoher Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden [22,23].
- G. Bei Ausschluß eines Eisenmangels und von Leberkrankheiten sind Targetzellen Zeichen einer Hämoglobinopathie [16], Sichelzellen Zeichen einer Sichelzellerkrankung (D57) [24]. Die Anämie bei homozygoter Sichelzellerkrankung ist normozytär, bei Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie oder bei gleichzeitigem Vorliegen einer  $\alpha$ -Thalassämie liegt eine Mikrozytose vor. Eine quantitative Hämoglobinanalyse und ggf. eine DNA-Analyse sind erforderlich. Seit 10/2021 ist die Sichelzellkrankheit Zielkrankheit des Neugeborenencreenings in Deutschland. Ein unauffälliger Befund im Neugeborenencreening schließt eine Sichelzellkrankheit mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.
- H. Fragmentozyten und/oder erhöhte Nierenretentionswerte, oft vergesellschaftet mit einer Thrombozytopenie, deuten auf einen mikroangiopathischen hämolytischen Prozess hin (HUS, TTP) [25].
- I. Häufigste Differentialdiagnosen in der insgesamt seltenen Gruppe der Coombs-negativen, nicht-sphärozytotischen, chronischen hämolytischen Anämien sind Erythrozytenenzymdefekte (am häufigsten Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel D55.0, Pyruvatkinasemangel D55.2) und Erythrozytenmembrandefekte (hereditäre Stomatozytose, Xerozytose D58.8). Die Diagnosestellung der seltenen Enzym- und Membrandefekte mittels konventioneller Methoden (Erythrozytenenzymmessung, Ektazytometrie) ist aufwändig und in Deutschland nicht oder nur in wenigen Speziallabors verfügbar. Sie kann durch die die humangenetische Diagnostik ersetzt werden [26-28], bei

der typischerweise sequentiell vorgegangen wird (Sequenzierung von Kandidatengenomen, Panelsequenzierung, Exomsequenzierung, Genomsequenzierung).

## Literatur

1. Gesellschaft\_für\_Pädiatrische\_Onkologie\_und\_Hämatologie. AWMF-Leitlinie 025/021 Eisenmangelanämie. <https://registerawmforg/de/leitlinien/detail/025-021> 2021.
2. Zierk J, Hirschmann J, Toddenroth D, et al. Next-generation reference intervals for pediatric hematology. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2019;57(10):1595-1607.
3. Takala TI, Makela E, Suominen P, et al. Blood cell and iron status analytes of preterm and full-term infants from 20 weeks onwards during the first year of life. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2010;48(9):1295-1301.
4. Tarallo P, Humbert JC, Mahassen P, et al. Reticulocytes: biological variations and reference limits. *European journal of haematology* 1994;53(1):11-15.
5. White KC. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics* 2005;115(2):315-320.
6. Mei Z, Addo OY, Jefferds ME, et al. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *The Lancet Haematology* 2021;8(8):e572-e582.
7. Centers for Disease C, Prevention. Iron deficiency--United States, 1999-2000. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2002;51(40):897-899.
8. Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, et al. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 2010;157(6):967-971 e961.
9. Nalbantoglu B, Guzel S, Buyukyalcin V, et al. Indices used in differentiation of thalassemia trait from iron deficiency anemia in pediatric population: are they reliable? *Pediatric hematology and oncology* 2012;29(5):472-478.
10. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *The Lancet Haematology* 2017;4(11):e524-e533.
11. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. *Blood* 2014;123(25):3873-3886; quiz 4005.
12. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS6* cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). *Nature genetics* 2008;40(5):569-571.
13. Jain S, Narayan S, Chandra J, et al. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *Indian journal of pediatrics* 2010;77(2):179-183.
14. Turgeon O'Brien H, Blanchet R, Gagne D, et al. Using Soluble Transferrin Receptor and Taking Inflammation into Account When Defining Serum Ferritin Cutoffs

- Improved the Diagnosis of Iron Deficiency in a Group of Canadian Preschool Inuit Children from Nunavik. *Anemia* 2016;2016:6430214.
15. Gesellschaft\_für\_Pädiatrische\_Onkologie\_und\_Hämatologie. AWMF-Leitlinie 025/017 Thalassämie. <https://registerawmforg/de/leitlinien/detail/025-017> 2023.
  16. Kulozik A. Thalassämien. In: Gadner G, Niemeyer, Ritter, editor. *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie*. Heidelberg Springer Medizin Verlag; 2006.
  17. Bottomley SS, Fleming MD. Sideroblastic anemia: diagnosis and management. *Hematology/oncology clinics of North America* 2014;28(4):653-670, v.
  18. Skeppner G, Wranne L. Transient erythroblastopenia of childhood in Sweden: incidence and findings at the time of diagnosis. *Acta paediatrica* 1993;82(6-7):574-578.
  19. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, et al. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *British journal of haematology* 1996;94(4):645-653.
  20. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371(9606):64-74.
  21. Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica* 2011;96(5):655-663.
  22. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* 2012;97(4):516-523.
  23. Gesellschaft\_für\_Pädiatrische\_Onkologie\_und\_Hämatologie. AWMF-Leitlinie 025/018 Hereditäre Sphärozytose. <https://registerawmforg/de/leitlinien/detail/025-018> 2016.
  24. Gesellschaft\_für\_Pädiatrische\_Onkologie\_und\_Hämatologie. AWMF-Leitlinie 025/016 Sichelzellerkrankheit. <https://registerawmforg/de/leitlinien/detail/025-016> 2020.
  25. Coppo P, Veyradier A. Thrombotic microangiopathies: towards a pathophysiology-based classification. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets* 2009;9(1):36-50.
  26. Roy NB, Wilson EA, Henderson S, et al. A novel 33-Gene targeted resequencing panel provides accurate, clinical-grade diagnosis and improves patient management for rare inherited anaemias. *British journal of haematology* 2016;175(2):318-330.
  27. Del Orbe Barreto R, Arrizabalaga B, De la Hoz AB, et al. Detection of new pathogenic mutations in patients with congenital haemolytic anaemia using next-generation sequencing. *International journal of laboratory hematology* 2016;38(6):629-638.
  28. Mansour-Hendili L, Aissat A, Badaoui B, et al. Exome sequencing for diagnosis of congenital hemolytic anemia. *Orphanet journal of rare diseases* 2020;15(1):180.

## **Verfahren zur Konsensbildung**

Erstellung im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). Eine Mandatierung der Experten durch die Fachgesellschaften liegt vor.

### **Leitlinienautoren:**

Andreas E. Kulozik und Joachim Kunz, Heidelberg

### **Mitglieder der Expertengruppe 2024:**

*O. Andres*, Würzburg (GPOH, DGKJ); *H. Cario*, Ulm (GPOH, DGKJ); *S. Eber*, München (GPOH); *G. Göhring*, Hannover (GfH); *A. E. Kulozik*, Heidelberg (GPOH, DGKJ); *J. Kunz*,

Heidelberg (GPOH, DGKJ); S. Lobitz, Köln (GPOH, DGKJ); A. Pekrun, Bremen (GPOH, DGKJ); J. Zierk, Erlangen (GPOH)

### **Aktualisierung 2024**

Die Leitlinie wurde von dem Leitlinienkoordinator den Mitgliedern der Expertengruppe vorgelegt, Änderungen und Ergänzungen wurden nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator eingearbeitet.

### **Erklärung über Interessenkonflikte**

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF-Formblattes eingeholt. Die Interessen sind wie folgt definiert: Gering: Berater/Gutachter, Vortrags- und Schulungstätigkeit, Autorenschaft. Moderat: Advisory Board, Forschungsvorhaben, klinische Studien. Hoch: Eigentümerinteressen.

Bei der Überarbeitung dieser Leitlinie liegen entweder keine oder nur geringe Interessenskonflikte vor, die keine Konsequenz haben, da kein Bezug zu den aktuellen Empfehlungen, die den Standard beschreiben, besteht. Insofern gab es auch keine Enthaltungen bei der Bewertung der Leitlinie. Die Details sind der tabellarischen Zusammenfassung zu entnehmen. Die Bewertung der Angaben wurde von Frau Prof. Dr. U. Creutzig vorgenommen.

### **Beratende wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften**

Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)  
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)  
Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Die Zustimmungen der jeweiligen Fachgesellschaften zur Mitgliedschaft in der Expertengruppe liegen vor. Alle Vorstände der an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften / Organisationen haben der Leitlinie in der vorliegenden Fassung zugestimmt.

### **Leitlinienkoordination**

Joachim Kunz (Heidelberg)

**Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):** Kinder- und Jugendmedizin

**Versorgungssektor und Patientenzielgruppe:** Pädiatrische Onkologie

**Entwicklungsstufe:** 1

Fünfte Fassung: Mai 2024

Nächste Aktualisierung geplant: Mai 2029

**Versionsnummer:**

**5.0**

**Erstveröffentlichung:**

**04/2002**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**