

H. Heimpel · Kerstin Maier · Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Ulm  
Elisabeth Kohne · Kinderklinik und Poliklinik, Universität Ulm

# Kongenitale dyserythropoetische Anämien

## Klinisches Bild und neue Erkenntnisse zur Epidemiologie, Pathogenese und Behandlung

### Zusammenfassung

Unter dem Begriff der kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDA) wird eine geno- und phänotypisch heterogene Gruppe seltener angeborener Erkrankungen der Erythropoese zusammengefaßt. Sie sind durch eine Ineffektivität der Erythropoese und charakteristische morphologische Veränderungen der Erythroblasten gekennzeichnet, die eine Einteilung in 3 Typen erlauben. Damit assoziierte Merkmale betreffen den Erbgang, die Zellkinetik, Veränderungen der Erythrozytenmembran und die unterschiedliche Lokalisation des varianten Gens. Die Pathogenese ist nur teilweise bekannt. Bei dem meisten Patienten kommt es, teilweise bereits im Kindesalter, zur Gallensteinbildung und zur sekundären Hämochromatose, die eine Eisenentzugsbehandlung erfordert. Therapeutische Maßnahmen wie Splenektomie, Interferon- $\alpha$ -Behandlung oder allogene Knochenmarktransplantation richten sich nach dem CDA-Typ und der sehr unterschiedlichen Schwere der Erkrankung.

### Schlüsselwörter

Kongenitale dyserythropoetische Anämie · Ineffektive Erythropoese · Erythrozytenmembran · Eisenüberladung

Unter dem Begriff der kongenitalen dyserythropoetischen Anämien (CDA) wird eine geno- und phänotypisch heterogene Gruppe angeborener Erkrankungen der Erythropoese zusammengefaßt, die durch eine ausgeprägt ineffektive Erythropoese und charakteristische morphologische Veränderungen der Erythroblasten gekennzeichnet ist. Die Bezeichnung wurde unabhängig von Crookston et al. [16] und Wendt u. Heimpel [59] geprägt. Allerdings waren ähnliche Einzelfälle schon früher unter verschiedenen Bezeichnungen beschrieben worden [28]. Aufgrund der morphologischen Unterschiede haben wir 1968 die heute allgemein akzeptierte Klassifikation der CDA vorgeschlagen [31], wobei als Typ III die von Bergström u. Jakobsson [6] unter dem Namen „hereditary benign erythroidereticulosis“ erstmals beschriebene und bis heute weiterverfolgte [52] Familie bezeichnet und frühere Fälle reklassifiziert wurden. Später wurden weitere familiäre Fälle beschrieben, die sich nicht einordnen ließen und als Typ-IV oder CDA-Varianten bezeichnet worden sind. Weitere Merkmale der zunächst allein aufgrund der Morphologie klassifizierten Typen zeigt Tabelle 1.

### Epidemiologie

Die CDA gelten als seltene Erkrankungen, sind wahrscheinlich aber mit Ausnahme der Thalassämiesyndrome, der G6PDH-Varianten, der Sichelzellerkrankung und der hereditären Spärozytose

häufiger als viele andere, besser bekannte hereditäre Erkrankungen der Erythropoese. Eine Übersicht über die im Ulmer Register bisher erfaßten Fälle zeigt Tabelle 2. Sie enthält sowohl eigene nicht veröffentlichte Fälle als auch solche aus der Literatur. Darin sind die nicht veröffentlichten Fälle der britischen (Wickramasinghe, pers. Mitteilung) und der süditalienischen Fallsammlung noch nicht enthalten. Da die Diagnose nur durch die Knochenmarkzytologie gestellt werden kann, ist anzunehmen, daß bei vielen Betroffenen, v. a. in den weniger entwickelten Ländern, die korrekte Diagnose nicht gestellt wird. Auch in Deutschland wird die Erkrankung heute noch teilweise erst im Erwachsenenalter diagnostiziert, wobei megaloblastäre Anämien beim Typ I und nichtklassifizierte hämolytische Anämien beim Typ II die häufigsten Vordiagnosen sind. Fallbeschreibungen betreffen ethnische Gruppen aus Europa, den Ländern des nahen Ostens, Amerika und Ostasien. Die Häufigkeitsverteilung entspricht in Europa etwa derjenigen der Thalassämie. Die CDA II scheint in Süditalien besonders oft vorzukommen, wie die Erhebungen von Iolascon (pers. Mitteilung) und die überproportionale Zahl der in Deutschland gefundenen Fälle bei Menschen italienischer Abstammung

---

Prof. Dr. H. Heimpel  
Medizinische Klinik und Poliklinik,  
Universität Ulm, Robert-Koch-Straße 8,  
D-89081 Ulm

# **Congenital dyserythropoietic anemias: clinical manifestations and new observations on epidemiology, pathogenesis and therapy**

## **Summary**

The congenital dyserythropoietic anemias represent a group of rare inborn errors with ineffective erythropoiesis as the predominant mechanism of anemia. They are primarily classified into three types on the basis of characteristic abnormalities of the erythroblasts as shown by light and electron microscopy. There are distinct associated features such as pattern of heredity, cell kinetics and abnormalities of the cell membrane. In addition, patients with apparent CDA of heterogenous phenotype are observed, that cannot be attributed to any of the three types. Recently variant genes have been localized to different regions on chromosome 15 or 22. Cases of CDA were reported from many ethnics, in particular in families of mediterranean origin. Many patients load iron necessitating iron depletion. Gallstones are a frequent complication and are observed in childhood or adolescence. Therapeutic measures such as splenectomy, treatment by Interferon  $\alpha$  or allogeneic bone marrow transplantation depend on the type and the severity of clinical expression, which shows large variations both within and between affected kindreds.

## **Key words**

Congenital dyserythropoietic anemia · Ineffective erythropoiesis · Iron overload · Red cell membrane

Tabelle 1

## **Pathophysiologische und genetische Befunde bei kongenitalen dyserythropoetischen Anämien**

Typ	Erbgang	Pathophysiologische Befunde	Variantes Gen
I	Autosomal-rezessiv	Reifungsblockade in der DNA-Synthesephase	15q (15.1.3)
II	Autosomal-rezessiv	Glykosylationsdefekte der Membranproteine	20q (11.2)
III	Dominant; autosomal-rezessiv	Hohe Inzidenz monoklonaler Gammopathien	15q (21–25)
Varianten	Unterschiedlich	Unbekannt	Unbekannt

nahelegt. Für eine höhere Genfrequenz bei der italienischen Bevölkerung (und möglicherweise auch in anderen Mittelmeerländern) spricht auch die Tatsache, daß bei etwa gleicher Einwohnerzahl und vergleichbarer medizinischer Versorgung aus Großbritannien nur über 7, aus Italien über 32 Familien berichtet wurde. Aus dem deutschen Sprachraum kennen wir derzeit 81 Familien mit einem oder mehreren betroffenen Geschwistern, von denen, soweit bekannt, etwa 15% mediterraner Abstammung sind.

## **Diagnose und klinische Befunde**

Leitbefund ist die therapieresistente chronische Anämie. Im Kindes- und Erwachsenenalter liegen bei der Mehrzahl der Betroffenen die Hämoglobinwerte zwischen 8 und 11 g/dl; eine kontinuierliche Transfusionsbehandlung ist nicht erforderlich. Nicht selten ist die Anämie so gering ausgeprägt, daß erst im Erwachsenenalter die Diagnose durch eine erste fachhämatologische Untersuchung gestellt wird. Unterschiede in der Schwere der Anämie finden sich nicht nur zwischen den einzelnen Typen und einzelnen Familien desselben Typs, sondern interessanterweise nicht selten auch zwischen betroffenen Geschwistern. Es ist daher anzunehmen, daß neben unterschiedlichen Mutationen und zusätzlicher Heterozygotie für im Mittelmeerraum häufige Störungen der Erythropoese [20, 25, 28] noch andere, normalerweise klinisch inapparente, unabhängig vom CDA-Locus vererbte Genvarianten die Erythropoese modifizieren dürften.

Aufgrund der gesteigerten, aber ineffektiven Erythropoese ist das indirekt

reagierende Serumbilirubin erhöht; die meisten Patienten zeigen einen oft nur an den Skleren erkennbaren Subikterus. Dies erklärt zusammen mit dem fast immer verminderten Serumhaptoglobin die häufige Diagnose einer hämolytischen Anämie. Allerdings ist auch bei den vielen Patienten mit CDA, insbesondere beim Typ II, die Erythrozytenlebenszeit bis auf eine  $Cr^{51}$ -T/2 von 15–25 Tagen (normal 27–33 Tage) vermindert [4, 22, 32]. Dementsprechend ist die relative Retikulozytenzahl meist mäßig und nicht adäquat zum Hämoglobinwert erhöht, während die absolute Retikulozytenzahl meist normal, nur bei besonders schweren Fällen vermindert ist. Retikulozytenzahlen > 5% sind selten. Die Ineffektivität der Erythropoese wurde in vielen Fällen durch die Untersuchung der Ferrokinetik bestätigt: Dabei werden regelmäßig eine erhebliche Steigerung des Plasmaeisenumsatzes mit niedriger, verzögert ansteigender Utilisationskurve des Radioeisens in den peripheren Erythrozyten gesehen [22, 32]. Bei der Mehrzahl der Patienten finden sich Gallensteine, oft schon im jüngeren Erwachsenen-, gelegentlich aber bereits im Kindesalter. Die Milz ist bei etwa 80% aller Patienten

Tabelle 2

## **Im Ulmer Register verzeichnete Fälle und Familien. Stand 1/1999**

Typ	Familien	Fälle
CDA I	77	98
CDA II	151	186
CDA III	27	47
Varianten, oder unklar	54	67

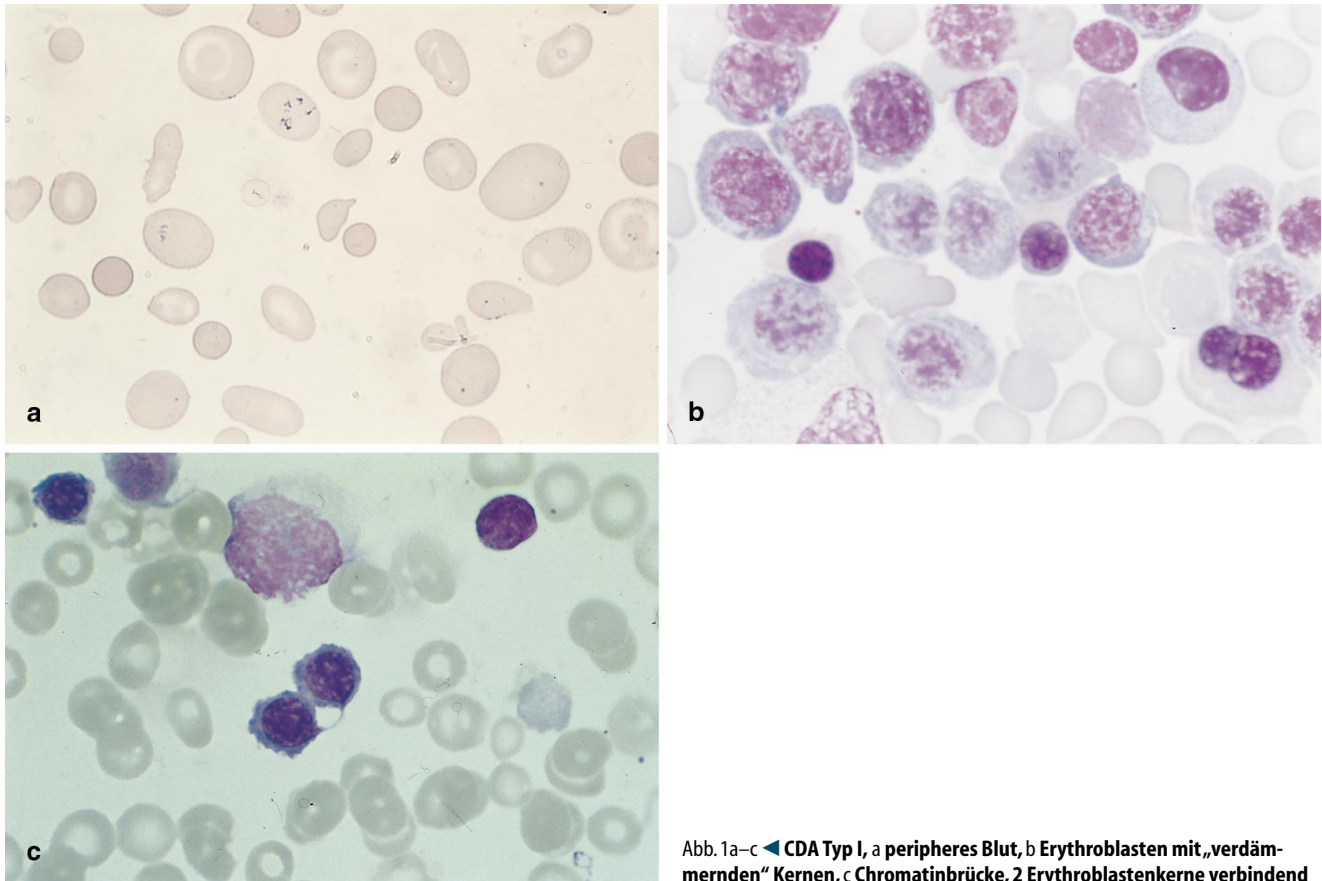


Abb. 1a–c ◀ **CDA Typ I**, a peripheres Blut, b Erythroblasten mit „verdämmerten“ Kernen, c Chromatinbrücke, 2 Erythroblastenkern verbindend

ten, gelegentlich bereits im frühen Kindesalter, tastbar vergrößert.

Bei der überwiegenden Zahl der CDA-Patienten entwickelt sich eine Eisenüberladung mit dem dafür typischen Anstieg des Serumeisens, des Serumferritins und der Eisensättigung. Die totale Eisenbindungskapazität bzw. die Konzentration des Serumtransferrins liegen dagegen meist noch im unteren Normbereich. Eine Eisenüberladung wird auch bei einem Teil der Patienten beobachtet, die keine oder nur gelegentlich Transfusionen erhalten haben. Daraus ist zu schließen, daß die Eisensorption wie bei anderen Anämien mit chronischer ineffektiver und gesteigerter Erythropoese erhöht ist. Tendenziell ist die Eisenüberladung stärker bei Patienten mit stärkerer Anämie, ohne daß in allen Fällen eine eindeutige Korrelation besteht. Das Fehlen der Eisenüberladung bei einigen Familien kann durch eine Hämosiderinurie erklärt werden [34]. Welche andere Faktoren dazu beitragen, daß die Hämosiderose bei manchen Patienten nur schwach ausgeprägt ist, bei anderen zur sekundären

Hämochromatose mit Organschädigung führt, ist nicht bekannt.

## Fetale und frühkindliche Entwicklung

Eine materne CDA ist nur bei den seltenen dominanten Formen als Risiko für intrauterine Fetopathien zu betrachten [47]. Dagegen werden bei Geschwistern von Patienten mit CDA aller Typen gehäuft Totgeburten und perinatale Todesfälle beobachtet [40, 42]. In Einzelkasuistiken wurde bei an CDA erkrankten Feten eine schwere Anämie mit Hydrops fetalis gefunden, an der die Kinder besonders vor der Einführung der fetalen Bluttransfusion verstorben sind [13, 43]. Eine mäßiggradige fetale Anämie kann mit einer mangelhaften Wachstums- und Gewichtsentwicklung einhergehen [54].

Die perinatale Morbidität und Mortalität sind erhöht. Bei einem Teil der Patienten ist die Anämie bereits in der Neugeborenenperiode so ausgeprägt, daß Erythrozyten substituiert werden müssen. Bei schwerer neonataler An-

ämie werden in der Regel eine Erythroblastose und Hyperbilirubinämie gesehen, die eine Austauschtransfusion notwendig machen können [13, 43].

Etwa 5% der Patienten werden minderwüchsig. Zusätzliche kongenitale Anomalien sind vielfältig. Am häufigsten werden Skelettdeformitäten der Hände mit Syndaktylien und Fehlen einzelner Phalangen und/oder Hyperpigmentierungen der Haut beobachtet [12, 27, 60]. Bei 4 eigenen und weiteren von anderen Autoren beschriebenen Fällen [50] waren dabei die für Fanconi-Anämie charakteristischen Chromosomenveränderungen oder andere zytogenetische Anomalien nicht nachweisbar. Grobe Skelettveränderungen durch die Expansion der Erythropoese sind die Ausnahme.

## CDA Typ I

Nach der Erstbeschreibung bei einem zweieiigen Zwillingsspaar [59] und bei 2 weiteren Patienten, die, unter anderen Diagnosen, im früheren Krankengut der Freiburger Universitätsklinik zu finden



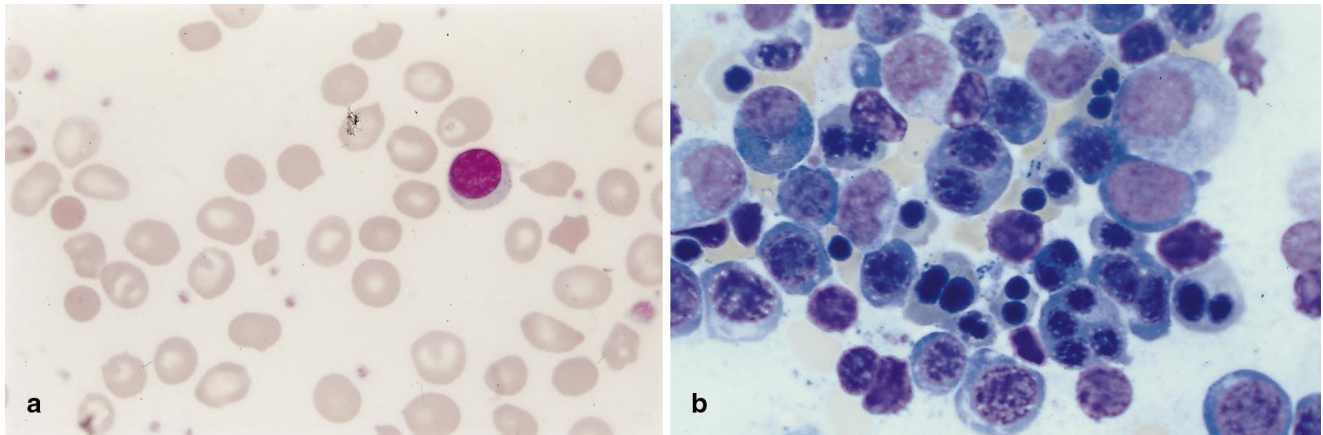


Abb. 2a,b ▲ CDA Typ II, a peripheres Blut, nach Splenektomie, b 2- und 4kernige Erythroblasten

waren, sind zahlreiche weitere Fälle beschrieben worden. Die in Tabelle 2 aufgeführten Familien sind überwiegend der Literatur entnommen; zusätzlich enthält das Ulmer Register aber weitere, teilweise in Ulm untersuchte unveröffentlichte Familien. Dazu kommen einige Familien der englischen Fallsammlung [60], deren Einzeldaten uns nicht zur Verfügung standen. 20 Fälle der Tabelle 2 stammen aus mehreren engverwandten Beduinestämmen in Südisrael, bei denen CDA-I-Gen durch homozygosity mapping auf dem langen Arm des Chromosoms 15 (15q15.–15,3) lokalisiert, aber bisher nicht identifiziert oder kloniert werden konnte [56, 57]. Ob dies auch bei Familien aus anderen Ländern der Fall ist, wird zur Zeit geprüft.

Die Hämoglobinwerte liegen in 90% der Betroffenen zwischen 7 und 12 g/dl, das MCV in 70% > 100 fl, bei den übrigen im oberen Normbereich. Zusätzlich gibt es Familien ohne Anämie mit ausgeprägter kongenitaler Makrozytose, die ähnliche morphologische Veränderungen (s. unten) zeigten ([63], eigene Beobachtung) und deren Einordnung unklar ist. Die typspezifische Diagnose beruht ausschließlich auf den morphologischen Veränderungen der Erythroblasten. Bereits die lichtmikroskopisch erkennbaren Veränderungen sind allerdings so charakteristisch, daß dem speziell Erfahrenen die Diagnose leichtfällt (Abb. 1). 30–70% der polychromatischen Erythroblasten zeigen teilweise bizarre Veränderungen der Kernstruktur. Diese ist teilweise aufgelockert, im Gegensatz zu Megaloblasten jedoch grob mit knotigen oder plattigen Verdichtungen. Besonders auffällig sind „verdämmende“, kaum

noch anfärbare Kerne, deren Kernmembran nicht mehr erkennbar ist und die zunächst den Verdacht auf Färbe- oder Fixationsartefakte erwecken. Daß solche nicht vorliegen, wird dadurch deutlich, daß nebeneinander liegende Zellen oder verschiedene Kerne mehrkerniger Erythroblasten ganz unterschiedliche Veränderungen aufweisen. Fast immer werden einige Chromatinbrücken zwischen 2 Zellen gleichen Entwicklungsstadiums gefunden [29, 30, 59, 60]. Ebenso typisch ist das elektronenoptische Bild, das unterschiedliche Grade der Nekrobiose mit Erweiterung der Kernporen, Eindringen von Hämoglobin in den Kern und eine Kondensation des Heterochromatins zeigt, die zu einer schwammartigen Struktur führt [11, 32].

Die Pathogenese ist nur unvollständig bekannt. Die Kerne sind teilweise polyploid, wobei – im Gegensatz zu Typ II – verschiedene Kerne in einer Zelle oft einen unterschiedlichen DNA-Gehalt aufweisen. Ein Teil der Erythroblasten ist in S-Phase arretiert und nimmt in vitro kein  $^3\text{H}$ -Thymidin auf [46, 61]. Der aufgrund der kinetischen und morphologischen Veränderungen naheliegende Verdacht auf eine Aktivierung der Apoptose konnte bisher nicht bewiesen werden [56]. Serologisch, elektronenoptisch und durch Membranelektrophorese (PAGE) [2] nachweisbare Anomalien der Erythrozytenmembran wie bei Typ II fehlen. Während wir weder licht- noch elektronenoptisch Veränderungen außerhalb der Erythropoese erkennen konnten, haben andere Autoren solche in einzelnen granulopoetischen Zellen beschrieben [15].

## CDA Typ II

Dieser häufigste und am besten untersuchte Typ weist neben den ebenfalls charakteristischen morphologischen Aberrationen spezifische Veränderungen der Erythrozytenmembran auf, die auf einen Defekt der Glykosylierung zurückgehen, der sowohl die Glykoproteide als auch Glykolipide betrifft. Lichtmikroskopisch beschränken sich die Anomalien auf die spätpolychromatischen und oxyphilen Erythroblasten. 10–40% dieser Zellen sind 2- oder mehrkernig, wobei im Gegensatz zu Typ I und III die Einzelkerne das gleiche Reifungsstadium und einen identischen, überwiegend diploiden DNA-Gehalt aufweisen [46, 61]. Andere Zellen zeigen Kernpyknose, Kariorrhesis oder kleeblattförmige Teilungsfiguren (Abb. 2).

Die Diagnose stützt sich im Gegensatz zu Typ I nicht allein auf die Morphologie der Erythroblasten, sondern zusätzlich auf den Nachweis der Membranveränderungen der peripheren Erythrozyten. Etwa 40% der Seren gesunder Personen enthalten einen IgM-Antikörper [48, 49], der im Komplementoptimum bei pH 6,7 zur Lyse von CDA-II-Erythrozyten führt. Synonym wird deswegen der von Crookston et al. [17] eingeführte Terminus HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acid serum test) verwendet. Diesen Befund sowie auch die hohe Expression des i-Antigens entsprechend der auf normalen Nabelschnurerythrozyten konnten wir bei allen von uns beschriebenen [21] sowie bei allen nicht veröffentlichten Patienten mit dem klassischen morphologischen Bild der CDA

Tabelle 3

**Veränderungen der Erythrozytenmembran bei verschiedenen Typen der CDA: Diagnostisch wichtige Befunde**

Typ	Säureserumtest	i-Antigen der Erythrozyten	SDS-PAGE	Doppelmembran der Erythrozyten
I	Negativ	Normal	Normal	Nein
II	20–60% positiv	Vermehrt	Abnormal	Ja
III	Negativ	Normal	Normal	Nein
Varianten	Meist negativ	Variabel	Unbekannt	Nein

II nachweisen. In der Literatur wurden einzelne Familien mit dem typischen morphologischen Bild, aber fehlendem HEMPAS-Antigen [5, 55] beschrieben. Weitere hochspezifische Befunde sind die erhöhte Wanderungsgeschwindigkeit der hypogykolierten Bande 3.1 [2, 45] der Membranproteine und eine elektronenoptisch sichtbare Doppelmembran [33, 64], die als Anlagerung von Endoplasmatischem Retikulum identifiziert werden konnte [1].

Die Details des Glykosilierungsdefekts konnten v. a. durch die Arbeiten von Fukuda et al. [23] und Iolascon et al. [37] weitgehend aufgeklärt werden. Poly-laktosamine, die normalerweise den Kohlenhydratanteil von Bande 3 und 4.5 bilden, finden sich in Form von Glykolipiden. Ein zunächst vermuteter Defekt der Glykosylierungsenzyme  $\alpha$ -Mannosidase II oder der N-Azetylglukosaminyltransferase II konnte in 1 Fall von Fukuda [23] bewiesen, bei 6 von Iolascon et al. untersuchten Familien aus Süditalien jedoch ausgeschlossen werden [38]. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte schließlich bei 13 Familien ein verändertes Gen am langen Arm des Chromosoms 20 (20q11.2) lokalisieren. Die Funktion des defekten Gens für den Glykosilierungsdefekt ist bisher nicht bekannt [26]. Erste Untersuchungen der DNA von CDA-Familien anderer Herkunft lassen vermuten, daß unterschiedliche Gendefekte vorliegen ([39], eigene Beobachtung), die für die subtilen phänotypischen Unterschiede innerhalb des von uns als CDA II zusammengefaßten Typs verantwortlich sein könnten. Wahrscheinlich ist auch ein Teil der bisher allein durch die sekundäre Hämochromatose erklärten Veränderungen, wie die Leberzirrhose und die auffällige Häufung von Gallensteinen, durch den primären Defekt bedingt [37].

### CDA Typ III

Dieser weitaus seltenste Form der CDA ist durch sehr große, polyploide Erythroblasten gekennzeichnet, die bis zu 12 Kerne unterschiedlicher Größe und unterschiedlichen DNA-Gehalts [62] enthalten (Abb. 3). Typ III ist phänotypisch und genetisch inhomogen. Bisher wurden nur 3 Familien mit dominantem Erbgang beschrieben [28], zusätzlich eine Reihe von Einzelfällen, bei denen es sich um Familien mit rezessivem Erbgang oder dominante Neumutationen handeln könnte [60]. Bei der in der Provinz Västerbotten in Nordschweden lebenden Familie [6] wurden inzwischen 34 Fälle in 5 Generationen gefunden, bei denen der Gendefekt im Bereich 15q (21–25) lokalisiert werden konnte [44]. Die Weitergabe über so viele Generationen dieser Familie wird hierbei dadurch begünstigt, daß die Hämosiderose mit konsekutivem Hypogonadismus im Gegensatz zu den sporadischen Fällen kaum ausgeprägt ist. Weitere Merkmale sind eine gehäufte Inzidenz monoklonaler Gammopathien und Veränderungen der Retina [51, 52].

### Andere Formen der CDA

Neben den 3 morphologisch und aufgrund der Membranveränderungen klassifizierten Typen haben wir und andere Autoren Familien oder sporadische Fälle beobachtet, die sich in Hinsicht auf Erbgang, Details der Morphologie oder serologische Befunde nicht einordnen lassen [10]. Bei einem Teil der Fälle sind die Angaben unvollständig; dies gilt insbesondere für morphologisch typische Fälle von CDA II mit negativem Säureserumtest, bei denen nur wenige kompatible Seren getestet wurden [53]. Sie wurden teilweise als Typ IV bezeichnet, ein unklarer Terminus, der auch für Varianten anderer Morphologie verwendet wurde. Innerhalb der Varianten lassen sich einzelne phänotypisch identische Gruppen erkennen, z. B. Fälle mit prominenter Erythroblastose nach Splenektomie [7, 9], solche mit kongenitaler Dyserythropoese ohne charakteristische morphologische Veränderungen ([18, 60] eigene Beobachtung) und Fälle mit Makrozytose ohne Anämie ([36], eigene Beobachtung).

### Differentialdiagnose

Obwohl die diagnostischen Merkmale der CDA seit vielen Jahren bekannt sind, wird die korrekte Diagnose oft erst nach mehreren Untersuchungen gestellt. Die häufigsten Fehldiagnosen sind bei CDA I megaloblastäre Anämien, bei CDA II verschiedene Formen hereditärer hämolytischer Anämien oder Thalassämiesyndrome. Sie beruhen auf einer fehlenden oder nicht sachgemäß beurteilten zytologischen Knochenmarkuntersuchung, im Fall der CDA II auch auf

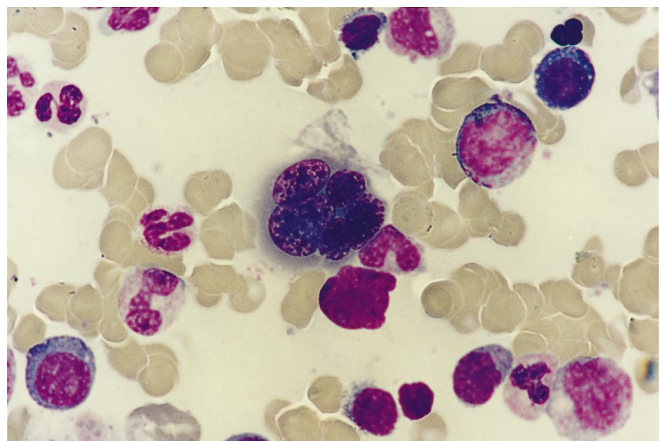


Abb. 3 ► CDA Typ III. Fünfkerniger Erythroblast. Zur Verfügung gestellt von H. Sandstroem, Umea

dem falsch interpretierten negativen Ausfall des mit nur wenigen Fremdseren durchgeführten Säureserumtests. Andererseits kennen wir zahlreiche Einsendungen mit der Verdachtsdiagnose CDA, denen in Wahrheit eine angeborene hämolytische Anämie, eine Thalassämie oder eine sideroblastische Anämie zugrundelag. Dabei wurden die bei allen Formen der hyperplastischen Erythropoese bei einem kleinen Anteil der Erythroblasten vorkommenden unspezifischen morphologischen Aberrationen als Ausdruck einer CDA fehlinterpretiert. Andere positive Fehldiagnosen betrafen megaloblastäre Anämien aufgrund von Vitamin-B<sub>12</sub> – oder Folsäuremangel oder – Verwertungsstörungen oder myelodysplastische Syndrome [8]. Die Diagnose der Varianten ist mit besonderer Vorsicht zu stellen.

## Therapie

Bei einem Teil der Patienten ist die Anämie in den ersten Lebensjahren so ausgeprägt, daß Erythrozyten substituiert werden müssen. Bei der überwiegenden Mehrzahl stabilisiert sich später der Hämoglobinwert auf einem mit akzeptabler Leistungsfähigkeit verträglichen Niveau, so daß Transfusionen nur bei schweren Infektionen oder vor operativen Eingriffen notwendig sind. Viele Patienten wurden vor Stellung der korrekten Diagnose mit Pyridoxin, Vitamin E, Folsäure, Kobalamin oder Eisenpräparaten (!) ohne jeden Erfolg behandelt. Bei Patienten mit CDA II, bei denen eine zusätzliche Hämolysen stärker als bei den meisten anderen Typen ausgeprägt ist [4], wird häufig eine Besserung durch die Splenektomie erreicht. Ob durch die Splenektomie auch eine Reduktion der Gallensteinbildung und der Eisenakkumulation erreicht wird, ist unklar. Nach eigenen Beobachtungen war bei Patienten mit Typ I die Splenektomie nicht erfolgreich.

Lebensqualität und Lebenserwartung im Erwachsenenalter werden wesentlich durch die Eisenüberladung mit Hypothyreose, Hypogonadismus, Diabetes, Leberzirrhose und Herzinsuffizienz bestimmt [14]. Da Langzeitbeobachtungen bisher weitgehend fehlen, haben wir die Indikation zur Eisenentzugsbehandlung in Analogie zu den Empfehlungen bei Patienten mit Thalassämie [24, 41] bei Ferritinwerten > 1000 ng/ml

und einer Eisensättigung über 80%, spätestens bei klinischen Zeichen einer beginnenden Organsiderose gestellt. Eine Prävention oder Verminderung der Eisenüberladung können sowohl mit Desferoxamin als auch bei wenig ausgeprägter Anämie durch Phlebotomie [35] erreicht werden.

Bei einzelnen Fällen von CDA I wurde die Anämie durch Interferon- $\alpha$  gebessert [60]. 3 Kinder mit besonders schwerer, dauerhaft transfusionsbedürftiger Anämie wurde erfolgreich mit allogenen hämopoetischen Stammzellen transplantiert [3] (Gadner, Iolascon, pers. Mitteilung).

## Schlußfolgerungen

Kongenitale dyserythropoetische Anämien sind anscheinend nicht so selten, wie früher angenommen. Die von uns 1968 [31] vorgeschlagene Typisierung, ergänzt um die sog. Varianten [19], ist auch heute noch als Eingangsklassifizierung nützlich und wurde teilweise durch die Definition korrespondierender Genotypen bestätigt. Sie dürfte allerdings in Zukunft durch eine erweiterte genotypische Klassifizierung abgelöst werden, die auch eine bessere prognostische Beurteilung erlauben und als Basis für therapeutische Entscheidungen dienen wird.

## Literatur

- Alloisio N, Texier P, Denoroy L, Berger C, Miraglia del Guidice E, Perrotta S, Iolascon A, Gilsanz F, Berger G, Guichard J (1996) **The cisternae decorating the red blood cell membrane in congenital dyserythropoietic anemia (type II) originate from the endoplasmic reticulum.** Blood 87:4433–4439
- Anselstetter V, Horstmann K, Heimpel H (1977) **Congenital dyserythropoietic anaemia, types I and II: Aberrant pattern of erythrocyte membrane proteins in CDA II, as revealed by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis.** Br J Haematol 35:209–215
- Ariffin WA, Karnaneedi S, Choo KE, Normah J (1996) **Congenital dyserythropoietic anaemia: report of three cases.** J Paediatr Child Health 32:191
- Barosi G, Cazzola M, Stefanelli M, Ascarì E, Stefanelli M (1979) **Studies of ineffective erythropoiesis and peripheral haemolysis in congenital dyserythropoietic anemia type II.** Br J Haematol 43:243–250

- Benjamin JT, Rosse WF, Dalldorf FG, Mc Millan CW (1975) **Congenital dyserythropoietic anemia – type IV.** J Pediatr 87:210–216
- Bergström I, Jacobsson L (1962) **Hereditary benign erythroreticulosis.** Blood 19:296–303
- Bethlenfalvay NC, Hadnagy GS, Heimpel H (1985) **Unclassified type of congenital dyserythropoietic anemia (CDA) with prominent peripheral erythroblastosis.** Br J Haematol 60:541–550
- Bethlenfalvay NC, Phaire TAJ, Phyllis RL, Bowman RP (1986) **Nuclear bridging of erythroblasts in acquired dyserythropoiesis: an early and transient preleukemic marker.** Am J Hematol 21:315–322
- Bird AR, Karabus CD, Hartley PS (1985) **Type IV congenital dyserythropoietic anemia with unusual response to splenectomy.** Am J Pediatr Hematol Oncol 7:196–199
- Boogaerts MA, Verwilghen RL (1982) **Variants of congenital dyserythropoietic anaemia: an update.** Haematologia (Budap) 15:211–219
- Breton-Gorius J, Daniel M, Clauvel JP, Dreyfus B (1973) **Anomalies ultrastructurales des érythroblastes et des érythrocytes dans six cas de dysérythropoïèse congénitale.** Nouv Rev Fr Hematol 13:23–50
- Brichard B, Vermeylen C, Scheiff JM, Michaux JL, Ninane J, Cornu G (1994) **Two cases of congenital dyserythropoietic anaemia type I associated with unusual skeletal abnormalities of the limbs.** Br J Haematol 86:201–202
- Cantu Rajnoldi A, Zanella A, Conter U, Faccini P, Soligo D, Gornati G, Vegni C, Nicolini U (1997) **A severe transfusion-dependent congenital dyserythropoietic anaemia presenting as hydrops fetalis.** Br J Haematol 96:530–533
- Cazzola M, Barosi G, Bergamaschi G, Dezza L, Palestra P, Polino G, Ramella S, Spriano P, Ascarì E (1983) **Iron loading in congenital dyserythropoietic anaemias and congenital sideroblastic anaemias.** Br J Haematol 54:649–654
- Clauvel JP, Cosson A, Breton-Gorius J, Flandrin G, Faille A, Bonnet-Gajdos M, Turpin F, Bernard J (1972) **Dysérythropoïèse congénitale.** Nouv Rev Fr Hematol 12:653–672
- Crookston JH, Godwin TF, Wightmann KJR, Dacie JV, Lewis SM, Patterson M (1966) **Congenital dyserythropoietic anemia (abstract).** XIth Congress of the International Society of Hematology, Sydney
- Crookston JH, Crookston MC, Burnie KL, Francombe WH, Dacie JV, Davis JA, Lewis SM (1969) **Hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acid serum test: a type of congenital dyserythropoietic anemia.** Br J Haematol 17:11–26
- Dao C, Le Bras P, Reynes M, Bilski Pasquier G (1977) **Dyserythropoïèse congénitale: un cas inclassable?** Nouv Rev Fr Hematol 18:218–219



19. David G, Van Dorpe A (1977) **Aberrant congenital dyserythropoietic anemias.** In: Lewis SM, Verwilghen RL (eds) **Dyserythropoiesis.** Academic Press, New York London pp 92–102
20. Dell'Orbo C, Marchi A, Quacci D (1992) **Ultrastructural findings of congenital dyserythropoietic sickle cell beta thal-associated anemia.** *Histol Histopathol* 7:7–10
21. Erdmann H, Heimpel H, Buchta H (1970) **Positiver Säureserumtest und erhöhte Agglutinabilität durch Anti-i bei Patienten mit kongenitaler dyserythropoietischer Anämie.** *Klin Wochenschr* 48:569–570
22. Faille A, Najean Y, Dresch C (1972) **Cinétique de l'érythropoïèse dans 14 cas „d'érythropoïèse inefficace“ avec anomalies morphologiques des érythroblastes et polynucléarité.** *Nouv Rev Fr Hematol* 12:631–652
23. Fukuda MN (1993) **Congenital dyserythropoietic anaemia type II (HEMPAS) and its molecular basis.** *Baillieres Clin Haematol* 6:493–511
24. Gabutti V, Borgna-Pigatti C (1994) **Clinical manifestations and therapy of transfusional haemosiderosis.** *Baillieres Clin Haematol* 7:919–940
25. Gangarossa S, Romano V, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Iolascon A, Schiliro G (1995) **Congenital dyserythropoietic anemia type II associated with G6PD Seattle in a Sicilian child.** *Acta Haematol* 93:36–39
26. Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J, Totaro A, Granatiero M, Melchionda S, Zelante L, Iolascon A (1997) **Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genomewide search.** *Am J Hum Genet* 61:1112–1116
27. Gasser C (1981) **Congenital-dyserythropoietic-malformation syndrome** (abstract). 6th Meeting of the ISH, Athens
28. Heimpel H (1975) **Dyserythropoiese und dyserythropoietische Anämien.** *Schweiz Med Wochenschr* 105:1562–1568
29. Heimpel H (1976) **Congenital dyserythropoietic anemia type I: Clinical and experimental aspects.** In: Porter R, Fitzsimons DW (eds) **Congenital disorders of erythropoiesis.** Ciba Foundation Symposium 37 (new series). Elsevier, Amsterdam New York, pp 135–149
30. Heimpel H (1977) **Kongenitale dyserythropoietic anaemia, type I.** In: Lewis SM, Verwilghen RL (eds) **Dyserythropoiesis.** Academic Press, New York London, pp 55–70
31. Heimpel H, Wendt F (1968) **Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts.** *Helv Med Acta* 34:103–115
32. Heimpel H, Wendt F, Klemm D, Schubotho H, Heilmeyer L (1968) **Kongenitale dyserythropoietische Anämie.** *Dtsch Arch Klin Med* 215:174–194
33. Heimpel H, Forteza-Vila J, Queisser W, Spiertz E (1971) **Electron and light microscopic study of the erythropoiesis of patients with congenital dyserythropoietic anemia.** *Blood* 37:299–310
34. Hewitt PE, Win AA, Davies SC (1984) **CDA type I with persistent haemosiderinuria: absence of iron loading.** *Br J Haematol* 56:682–684
35. Hofmann WK, Kaltwasser JP, Hoelzer D, Nielsen P, Gabbe EE (1997) **Successful treatment of iron overload by phlebotomies in a patient with severe congenital dyserythropoietic anemia type II [letter].** *Blood* 89:3068–3069
36. Howe RB, Branda RF, Douglas SD, Brunning RD (1979) **Hereditary dyserythropoiesis with abnormal membrane folate transport.** *Blood* 54:1080–1090
37. Iolascon A, D'Agostara G, Perrotta S, Izzo P, Tavano R, Miraglia del Giudice B (1996) **Congenital dyserythropoietic anemia type II: molecular basis and clinical aspects.** *Haematologica* 81:543–559
38. Iolascon A, Miraglia del Giudice E, Perrotta S, Granatiero M, Zelante L, Gasparini P (1997) **Exclusion of three candidate genes as determinants of congenital dyserythropoietic anemia type II (CDA-II).** *Blood* 90:4197–4200
39. Iolascon A, De Mattia D, Perrotta S, Carella M, Gasparini P, Lambertienghi Delilieri G (1998) **Genetic heterogeneity of congenital dyserythropoietic anemia type II [letter].** *Blood* 92:2593–2594
40. Jijina F, Ghosh K, Yavagal D, Pathare AV, Mohanty D (1998) **A patient with congenital dyserythropoietic anaemia type III presenting with stillbirths.** *Acata Haematol (Basel)* 99:31–33
41. Kohne E, Stahnke K, Kulozik AE, Kleihauer E (1992) **Multizentrische deutsche Thalassämie-Studie. Konzept und erste Ergebnisse.** *Klin Padiatr* 204:258–263
42. Kristiansen JD, Rasmussen LN, Vetner M (1990) **Congenital dyserythropoietic anaemia (CDA) with intrauterine symptoms and early lethal outcome [letter].** *Eur J Haematol* 45:113–114
43. Lay HN, Pemberton PJ, Hilton HB (1978) **Congenital dyserythropoietic anaemia type I in two brothers presenting with neonatal jaundice.** *Arch Dis Child* 53:753–755
44. Lind L, Sandstroem H, Wahlin A, Eriksson M, Nilsson Sojka B, Siktstrom C, Holmgren G (1995) **Localization of the gene for congenital dyserythropoietic anemia type III, CDAN3, to chromosome 15q21–q25.** *Hum Mol Genet* 4:109–112
45. Mawby WJ, Tanner MJA, Anstee DJ, Clamp JR (1983) **Incomplete glycosylation of erythrocyte membrane proteins in congenital dyserythropoietic anaemia type II (CDA II).** *Br J Haematol* 55:357–368
46. Queisser W, Spiertz E, Jost E, Heimpel H (1971) **Proliferation disturbances of erythroblasts in congenital dyserythropoietic anemia type I and II.** *Acta Haematol (Basel)* 45:65–76
47. Roberts DJ, Nadel A, Lage J, Rutherford CJ (1993) **An unusual variant of congenital dyserythropoietic anaemia with mild maternal and lethal fetal disease.** *Br J Haematol* 84:549–551
48. Rochant H, Gerbal A (1976) **Polyagglutinabilité due à l'antigène Hempas.** *Rev Fr Transfus Immunohematol* 19:239–245
49. Rosse WF, Logue GL, Adams J, Crookston JH (1974) **Mechanisms of immune lysis of the red cells in hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** *J Clin Invest* 53:31–43
50. Sabry MA, Zaki M, Awadi SA al, Saleh Q al, Mattar MS (1997) **Non-haematological traits associated with congenital dyserythropoietic anaemia type 1: a new entity emerging.** *Clin Dysmorphol* 6:205–212
51. Sandstroem H, Wahlin A, Eriksson M, Bergstrom I, Wickramasinghe SN (1994) **Intravascular haemolysis and increased prevalence of myeloma and monoclonal gammopathy in congenital dyserythropoietic anaemia, type III.** *Eur J Haematol* 52:42–46
52. Sandstroem H, Wahlin A, Eriksson M, Holmgren G, Lind L, Sandgren O (1997) **Angioid streaks are part of a familial syndrome of dyserythropoietic anaemia (CDA III).** *Br J Haematol* 98:845–849
53. Seip M, Skrede S, Bjerre K et al. (1982) **A case of variant congenital dyserythropoietic anemia revisited.** *Scan J Haematol* 28:278–280
54. Shalev H, Tamary H, Shaft D, Reznitsky P, Zaizov R (1997) **Neonatal manifestations of congenital dyserythropoietic anemia type I.** *J Pediatr* 131:95–97
55. Szeto S, Ng CS (1986) **A case of congenital dyserythropoietic anemia in a male Chinese.** *Pathology* 18:165–168
56. Tamary H, Shalev H, Luria D, Shaft D, Zoldan M, Shalmon L, Gruinspan A, Stark B, Chaison M, Shinar E, Resnitsky P, Zaizov R (1996) **Clinical features and studies of erythropoiesis in Israeli Bedouins with congenital dyserythropoietic anemia type I.** *Blood* 87:1763–1770
57. Tamary H, Shalmon L, Shalev H, Halil A, Dobrushin D, Ashkenazi N, Zoldan M, Resnitsky P, Korostishevsky M, Bonne Tamir B, Zaizov R (1998) **Localization of the gene for congenital dyserythropoietic anemia type I to a < 1-cM interval on chromosome 15q15.1–15.3.** *Am J Hum Genet* 62:1062–1069

# Trainingsprogramm für die Weiterbildung zum Kinderarzt

58. Ventura A, Panizon F, Soranzo MG et al. (1984) **Congenital dyserythropoietic anaemia type II associated with a new type of G6PD deficiency (G6PD Gabrovizza).** Acta Haematol (Basel) 71:227–234
59. Wendt F, Heimpel H (1967) **Kongenitale dyserythropoietische Anämie bei einem eineiigen Zwillingsspaar.** Med Klin 62:172–177
60. Wickramasinghe SN (1998) **Congenital dyserythropoietic anaemias: clinical features, haematological morphology and biochemical data.** Blood Rev 12:178–200
61. Wickramasinghe SN, Pippard MJ (1986) **Studies of erythroblast function in congenital dyserythropoietic anaemia, type I: evidence of impaired DNA, RNA, and protein synthesis and unbalanced globin chain synthesis in ultrastructurally abnormal cells.** J Clin Pathol 39:881–890
62. Wickramasinghe SN, Wahlin A, Anstee D, Parsons SF, Stopps G, Bergstrom I, Eriksson M, Sandstrom H, Shiels S (1993) **Observations on two members of the Swedish family with congenital dyserythropoietic anaemia, type III.** Eur J Haematol 50:213–221
63. Wickramasinghe SN, Andrews VE, O'Hea AM (1996) **Congenital dyserythropoiesis characterized by marked macrocytosis, vitamin B<sub>12</sub>- and folate-independent megaloblastic change and absence of the defining features of congenital dyserythropoietic anaemia types I or III.** Br J Haematol 95:73–76
64. Wong KY, Hug G, Lampkin BC (1972) **Congenital dyserythropoietic anemia type II: ultrastructural and radioautographic studies of blood and bone marrow.** Blood 39:23–30

## Frage 1

Welche der folgenden Aussagen über die CDA ist nicht korrekt:

- a) die Patienten sind in der Regel transfusionspflichtig
- b) die Krankheit ist durch eine ineffektive Erythropoese charakterisiert
- c) die Krankheit ist durch charakteristische morphologische Veränderungen gekennzeichnet
- d) die Krankheit wird entweder autosomal rezessiv oder dominant vererbt

## Frage 2

Die häufigste Vordiagnose beim CDA-Typ I sind

- a) megaloblastäre Anämien
- b) hämolytische Anämien
- c) Eisenmangelanämien
- d) Kugelzellanämien

## Frage 3

Folgende Aussagen über die Diagnose sind korrekt, mit Ausnahme von:

- a) Leitbefund ist die therapieresistente chronische Anämie
- b) die Diagnose gelingt in der Regel im Kindesalter
- c) Hämoglobinwerte liegen normaler Weise zwischen 8 und 11 g/dl
- d) das indirekt reagierende Serum-Bilirubin ist in der Regel erhöht

## Frage 4

Folgende Aussagen sind korrekt, mit Ausnahme von

- a) Serum-Haptoglobulin ist fast immer vermindert
- b) die Erythrozytenlebenszeit ist häufig vermindert

- c) die Retikulozytenzahlen liegen meist über 5%
- d) der Plasma-Eisenumsatz ist in der Regel erheblich gesteigert

## Frage 5

Klinische Charakteristika sind die folgenden, mit Ausnahme von

- a) Gallensteine finden sich häufig
- b) die Milz ist bei etwa 80% aller Patienten vergrößert
- c) es entsteht in der Regel eine Hämolytische Anämie
- d) Fetopathien werden nicht beobachtet

## Frage 6

Die häufigsten Begleitcharakteristika der CDA sind die folgenden, mit Ausnahme von

- a) Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
- b) Minderwuchs in etwa 5%
- c) Syndaktylien
- d) Hyperpigmentierungen

## Frage 7

Für die Therapie kommen folgende Prinzipien in Frage, mit Ausnahme von:

- a) Knochenmarktransplantationen
- b) Interferon- $\alpha$
- c) Splenektomie
- d) Kobalamin oder Eisen

**Hinweis:** Von den angebotenen Antworten kann eine, können mehrere oder alle richtig oder falsch sein.

Auflösung und Kommentar der Fragen auf Seite 1024