

LEITARTIKEL

Abteilung für Innere Medizin und Hämatologie (Prof. Dr. H. Heimpel) des Zentrums für Innere Medizin und Kinderheilkunde der Universität Ulm

Kongenitale dyserythropoietische Anämien

Hermann Heimpel

Chronische kongenitale Anämien beruhen am häufigsten auf Erythrozytendefekten, welche zu einer vorzeitigen Zelledestruktion in der Peripherie führen, sehr viel seltener auf einer Proliferations- oder Differenzierungsstörung im vorgeschalteten Stammzellkompartiment. In neuerer Zeit ist man auf eine weitere Gruppe von kongenitalen Anämien aufmerksam geworden, bei denen eine quantitative und qualitative Störung der Zellbildung im Erythroblastenkompartiment des Knochenmarks vorliegt, die zu einer vorzeitigen intramedullären Destruktion hämoglobinhaltiger Zellen, also zu einer ineffektiven Erythropoiese [19,23] führt. Von *Wendt* und *Heimpel* [58] wurden derartige Anämien als kongenitale dyserythropoietische Anämie (CDA) bezeichnet und 1968 [28] in 3 Typen unterteilt, die sich auf Grund der licht- und elektronenmikroskopisch erfaßbaren morphologischen Aberrationen der Erythroblasten, und der mit serologischen Methoden nachweisbaren Membranveränderungen der Erythrozyten unterscheiden lassen. Seit dieser Zeit ist aus verschiedenen Ländern über eine große Anzahl von weiteren Familien- oder Einzelfällen berichtet worden, die den genannten 3 Typen meist eindeutig zugeordnet werden können. Darüber hinaus wurden jedoch Patienten beobachtet, die funktionell und morphologisch zur Gruppe der CDA gehören, aber mit keinem der oben genannten 3 Typen identisch sind; eine eindeutige genetisch und pathogenetisch sinnvolle Krankheitsklassifizierung ist hier noch nicht zu erkennen, so daß sie im folgenden in einem eigenen Abschnitt zusammengefaßt werden soll.

Allen Formen der CDA sind folgende Merkmale in verschieden starker Ausprägung gemeinsam:

1. Chronische therapierefraktäre Anämie auf der Basis einer gesteigerten und ineffektiven Erythropoiese, teilweise mit zusätzlicher mäßiger Verkürzung der Erythrozytenlebenszeit.
2. Manifestation direkt nach der Geburt, in der Kindheit oder im Jugendalter, häufig Mehrfacherkrankungen in derselben Familie.
3. Vermehrung und charakteristische morphologische Veränderungen der Erythroblasten.

Eingegangen am 29. 7. 1975

4. Störungen des Eisenstoffwechsels mit Siderose und Tendenz zur sekundären Hämochromatose.

Da bei ineffektiver Erythropoiese Symptome und Befunde des erhöhten Hämoglobinumsatzes, so die indirekte Hyperbilirubinämie, die vermehrte Ausscheidung von Tetrapyrrolfarbstoffen im Stuhl und im Urin, die Ahaptoglobinämie und die Neigung zur frühzeitigen Gallensteinbildung dieselben sind wie bei den häufigeren hämolytischen Anämien, wird bei den meisten Patienten zunächst die Diagnose einer hereditären hämolytischen Erkrankung, z. B. einer hereditären Sphärozytose gestellt. Im Unterschied zu hämolytischen Anämien mit effektiver Erythropoiese sind jedoch die Retikulozytenzahlen bei CDA entweder normal oder im Verhältnis zum Grad der Anämie und der erythropoietischen Hyperplasie weniger stark erhöht als dies bei normaler Markfunktion zu erwarten wäre. Die ferrokinetischen Meßwerte unterscheiden sich prinzipiell nicht von hämolytischen Anämien mit früh beginnender oder altersunabhängiger Erythrozytendestruktion, wenn sich auch unter Heranziehung der Oberflächenaktivitätsmessung über Milz, Leber und Knochenmark Konstellationen ergeben, welche für eine ineffektive Erythropoiese sehr charakteristisch sind [15,29].

CDA Typ I

Diese Erkrankung wurde 1967 erstmals von *Wendt* und *Heimpel* [58] bei zwei-eiigen Zwillingsschwestern beschrieben. Inzwischen sind insgesamt 22 Fälle in 19 Familien unter der Bezeichnung CDA I veröffentlicht worden (Übersicht [24,43]). Bei einigen Einzelfällen, bei denen die Erkrankung erst im höheren Lebensalter auftrat, ist es allerdings zweifelhaft, ob es sich nicht um eine erworbene refraktäre Anämie mit ähnlichen morphologischen Veränderungen gehandelt hat [5,40]. Der Erbgang der CDA I ist autosomal-rezessiv [31].

Neben den klinischen Zeichen der Anämie und des Hämoglobinumsatzes sowie bei den älteren Patienten den Symptomen der Hämochromatose ist eine mäßig vergrößerte, meist gerade tastbare Milz der einzig auffällige klinische Befund. Die Patienten haben eine mäßig makrozytäre Anämie mit Hämoglobinwerten zwischen 8 und 12 g/100 ml und Retikulozytenzahlen von 10 bis 50⁰/₁₀₀. Charakteristisch und für die Diagnose wegweisend ist die Morphologie der Zellen des erythropoietischen Systems: Im peripheren Ausstrich findet sich eine teilweise bizarre Aniso-Poikilozytose, Anisochromasie und grobe basophile Tüpfelung sowie charakteristischerweise Cabot'sche Ringe sowohl bei splenektomierten [29] als auch bei nicht splenektomierten [9] Patienten. Im Knochenmark ist die Anzahl der roten Vorstufen vermehrt, bei ausgeprägten Fällen bis auf das Zehnfache der normalen Relation zu den Zellen der Granulopoiese; da eine derartige Zunahme erfahrungsgemäß mit einer Ausbreitung des roten Markes auf Kosten des Fettmarkes einhergeht, kann die Gesamtzahl der kernhaltigen roten Vorstufen wahrscheinlich auf das Zwanzig- bis Dreißigfache der Norm vermehrt sein. Die aus der Ferrokinetik berechneten Umsatzsteigerungen liegen zwar niedriger; dabei ist jedoch zu bedenken, daß diese Methode den Gesamtzellumsatz deswegen unterschätzt, weil auch schon wenig hämoglobinierte frühe Erythroblasten vermehrt zugrunde gehen.

Eingehende Beschreibungen der oft bizarren morphologischen Abweichungen wurden bereits gegeben [26]. Die Proerythroblasten und die jungen basophilen

Erythroblasten sind lichtmikroskopisch unauffällig. Die Veränderungen beginnen bei den reifen basophilen Erythroblasten und sind bei den polychromatischen Stadien am stärksten ausgeprägt. Sie bestehen in einer Auflösung der Kernmembran, einem Verlust der normalen Chromatinstruktur, Kernteilungsstörungen mit Polyploidie, Mehrkernigkeit und Bildung von Erythroblastenpaaren, die durch feine Kernbrücken verbunden sind. Im Elektronenmikroskop sind als erste Veränderungen eine Erweiterung und Vermehrung der Poren der Kernmembran mit Eindringen von Zytoplasma, später eine Kondensation und Vakuolisierung des Heterochromatins, schließlich eine vollständige Autolyse der Zelle mit Bildung von Myelinfiguren und Phagozytose in den ebenfalls stark vermehrten Makrophagen zu erkennen [6,25,26,32,35].

Die übrigen Blutzellreihen zeigen keine sicheren morphologischen Veränderungen. Lediglich *Bethlenfalway* [5] und *Phaure* [40] sahen eine atypische Hypersegmentierung der Megakaryozyten bei zwei auffällig spät manifestierten Einzelfällen. Elektronenmikroskopisch bemerkten lediglich *Breton-Gorius* und Mitarb. [6] geringe Veränderungen der Granulozytenkerne, welche den übrigen Untersuchern nicht aufgefallen waren.

Zytophotometrische und autoradiographische Untersuchungen [9,15,42] zeigten eine schwere Proliferationsstörung der polychromatischen Erythroblasten mit weitgehendem Verlust der ³H-Thymidinmarkierung und stark hypo- und hyperploiden DNA-Werten. Im Gegensatz dazu wurden bei Chromosomenanalysen normale Chromosomenzahlen gefunden, so daß man annehmen muß, daß die Zellen mit atypischen DNA-Werten nicht mehr zur Mitose gelangen.

Die biochemischen Eigenschaften der Erythrozyten erwiesen sich in der Mehrzahl der Fälle als normal; Abweichungen in der Aktivität einzelner Erythrozytenenzyme bewegen sich in der Größenordnung anderer Zustände mit ineffektiver Erythropoese [49]. Auch die Verminderung der mechanischen Resistenz [29] und der Deformierbarkeit der Erythrozyten [43] sind keineswegs spezifisch. Im Gegensatz zu den Erythrozyten der CDA II (s. u.) sind mit serologischen Methoden meist keine Membranveränderungen feststellbar; lediglich *Meuret* und Mitarb. [37] und *Rbyner* und Mitarb. [43] berichteten über vereinzelte positive Säureserumteste, die möglicherweise methodisch bedingt waren, *Castro* und Mitarb. [8] über eine mäßig erhöhte Agglutinierbarkeit durch Anti-i.

Die molekularbiologische Basis der Erkrankung ist unbekannt. Da man annehmen muß, daß die zugrunde liegende Störung auch in den übrigen Blutzellreihen vorhanden ist, sich aber nur in den Erythroblasten und dort nach Beginn der Hämoglobinsynthese manifestiert, wurde unter anderem eine Interaktion zwischen normalem Hämoglobin und pathologischen Histonen der Zellkerne in Erwägung gezogen [26]. Quantitativ-zytochemische Untersuchungen von *Meuret* und Mitarb. [38] weisen ebenfalls in diese Richtung; der direkte Nachweis einer Histon-Anomalie ist jedoch nicht gelungen.

CDA Typ II

Es handelt sich ebenfalls um ein gut definiertes, anscheinend einheitliches Krankheitsbild, das von *Crookston* und Mitarb. [12] und *Heimpel* und *Wendt* [27] als CDA bezeichnet wurde, vorher aber bereits unter anderen Termini von *Sansone* [45],

Roberts und Mitarb. [44] sowie *Schärer* und Mitarb. [46] beschrieben worden war, und von *De Lozzio* und Mitarb. [15] irrtümlicherweise der heute als CDA Typ III bezeichneten Störung zugeordnet wurde. Die CDA II scheint wesentlich häufiger zu sein als alle anderen Erkrankungen dieses Formenkreises: *Verwilghen* und Mitarb. [51,52] konnten aus eigenen Beobachtungen und aus der Literatur bis 1973 39, bis 1975 84 Patienten aus 55 Familien zusammenstellen, von denen die meisten aus Nordwesteuropa, Südeuropa und Nordafrika stammen. Ebenso wie bei CDA I ist der Erbgang autosomal-rezessiv; dabei lassen sich die klinisch gesunden heterozygoten Merkmalsträger durch eine mäßig erhöhte Bindungsfähigkeit der Erythrozyten für Anti-i erkennen [11]. Die klinischen und biochemischen Befunde entsprechen den Patienten mit CDA I. Die Anämie war bei einigen Patienten im frühen Kindesalter so schwer, daß Transfusionen gegeben werden mußten; später bewegten sich die Hämoglobinwerte meist zwischen 7 und 12 g/100 ml. Der periphere Blutausstrich zeigt ebenso wie beim ersten genannten Typ eine erhebliche Aniso-Poikilozytose, wobei die Mehrzahl der Erythrozyten jedoch leicht mikrozytär und hypochrom ist; dementsprechend wurde die osmotische Resistenz ebenso wie bei Thalassemien teilweise erhöht gefunden [51]. Im Knochenmark fällt bei erhöhter Zelldichte und vermehrter Erythroblastenzahl vor allem eine Mehrkernigkeit in 10 bis 40% aller polychromatischen und oxyphilen Erythroblasten auf, weiterhin bizarre Karyorrhesisfiguren oder Kernpyknosen in diesen Reifungsstadien. Gleichzeitig sieht man häufig eine Vermehrung von speichernden Makrophagen, in denen sich nach Giemsa-Färbung doppelbrechende, nadelförmige, PAS-positive Kristalle nachweisen lassen [50,54], die im Gegensatz zu echten Gaucher-Zellen keine Phospholipide, sondern Glykoproteine und Glykopeptide enthalten. Die Doppelkernigkeit der Erythroblasten unterscheidet sich von der bei CDA I und III dadurch, daß beide Einzelkerne stets eine normale, gleichartige Größe und Struktur aufweisen und zytometrisch denselben diploiden DNA-Gehalt besitzen [42]. Auch Chromosomenanalysen zeigten mit einer Ausnahme [16] einen normalen, euploiden Chromosomensatz.

Elektronenmikroskopisch ist die CDA Typ II durch eine Vermehrung zytoplasmatischer Membranen vom Typ des glatten endoplasmatischen Retikulums ausgezeichnet, welche zysternenartig der Zellmembran fast aller Erythroblasten anliegen und teilweise mit der perinukleären Zyste in Verbindung stehen [25,26,53,61]. Diese Doppelmembranen finden sich auch in einem kleineren Teil der peripheren Erythrozyten. Die Strukturveränderungen der Kerne sind dagegen weit weniger ausgeprägt als bei CDA Typ II, wenn auch einzelne Berichte über ähnliche ultrastrukturelle Abweichungen vorliegen [32,38a,47a].

Bei der großen Zahl gut untersuchter Fälle ist es nicht verwunderlich, daß eine Reihe von Einzelveränderungen der Erythrozyten beschrieben wurden, die wahrscheinlich eher unspezifische Folge der gesteigerten Erythropoiese sind als eine spezifische, für die Krankheitspathogenese wichtige Störung. Dies gilt besonders für die Erythrozytenenzyme [48], möglicherweise auch für die von *Hruby* [30] und *Kohne* (persönl. Mitteilung) festgestellte Imbalanz der Globinkettensynthese. Möglicherweise spezifisch, zumindest aber pathognomonisch sind dagegen die erstmals von *Crookston* und Mitarb. [10] mitgeteilten immunologisch nachweisbaren Anomalien der Erythrozytenmembran. Es handelt sich einerseits um eine dem Nabel-

schnurblut vergleichbare Agglutination der Erythrozyten durch Anti-i-Seren; diese wird zwar auch bei Erwachsenen mit anderen Formen einer stark stimulierten Erythropoiese (Thalassämie, Erythroleukämie, massive wiederholte Phlebotomie) gefunden, erreicht aber nicht so hohe Titer wie bei CDA Typ II. Fluoreszenzmikroskopisch konnte gezeigt werden, daß alle CDA-II-Erythrozyten in verschieden starkem Maße Anti-i binden, d. h. daß in Hinsicht auf diese Membranveränderungen keine eindeutig verschiedenen Zellpopulationen vorliegen, wie sie z. B. bei PNH vorhanden sind [51].

Bisher nur bei CDA-II-Erythrozyten beobachtet worden ist das zweite serologische Merkmal der Erkrankung, nämlich die positive Säurehämolyse bei Inkubation mit nicht inaktivierten frischen Seren mancher blutgruppenkompatibler Normalpersonen [10]. Zunächst wurde angenommen, daß es sich dabei um eine erhöhte Komplementsensitivität ähnlich wie bei der PNH handelte; später konnte gezeigt werden, daß die CDA-II-Erythrozyten einen Kälteantikörper binden, der im Serum von etwa zwei Dritteln aller gesunden Menschen nachweisbar ist und beim Vorhandensein von Komplement bei 37° C und pH 6,7 zur Hämolyse führt. Dieser Kälteantikörper gehört zur Ig-M-Klasse und findet sich nie im Serum der Patienten, soweit untersucht auch nicht im Serum der Eltern und Geschwister [11]. Die Erkrankung wurde deswegen auch als HEMPAS (Hereditary Erythroid Multinuclearity with a Positive Acidified Serum Test) bezeichnet, das immunologisch nachweisbare Protein der Erythrozytenmembran als HEMPAS-Antigen und der bei Normalpersonen nachweisbare Antikörper als HEMPAS-Antikörper. Bei anderen Typen der CDA ist das HEMPAS-Antigen nicht nachweisbar [14,20]. Fragliche Ausnahmen beschreiben lediglich die bereits erwähnten Arbeiten [8,37,43].

Die biochemische oder strukturelle Basis der CDA II ist ebenfalls unbekannt. Insbesondere gibt es noch keine befriedigende Erklärung für die pathogenetische Verbindung zwischen der Zellteilungsstörung, der zytoplasmatischen Doppelmembran und der Manifestation des HEMPAS-Antigens an der Oberfläche der Erythrozyten.

CDA Typ III

1951 wurde von *Wolff* und *von Hofe* [60] unter der Bezeichnung „familial erythroid multinuclearity“ eine dominant vererbare Anomalie beschrieben, die mit einer mäßigen, klinisch nicht relevanten normochromen Anämie einhergeht und bei der sich im Knochenmark teilweise sehr große, bizarr geformte Erythroblasten mit bis zu 12 Kernen finden. Obwohl kinetische Untersuchungen nicht durchgeführt wurden, wiesen die angegebenen Daten auf eine ineffektive Erythropoiese als Entstehungsmechanismus der Anämie hin. Gleichartige Beobachtungen machten *Bergström* und *Jacobson* [4] bei einer nordschwedischen Familie, bei der insgesamt 15 Merkmals-träger in 4 Generationen gefunden werden konnten. Da die von den genannten Autoren beschriebene Erkrankung mit den beiden ersten Typen der CDA die angeborene ineffektive Erythropoiese und bizarren Erythrozytenveränderungen gemein hat, wurde sie später als CDA Typ III bezeichnet [28]. Unter dieser Bezeichnung wurde je ein weiterer Einzelfall von *Goudsmit* [20] und von *Clawel* und Mitarb. [9] beschrieben. Hierbei wurden auch kinetische Untersuchungen durchgeführt, welche das Vorhandensein einer ineffektiven Erythropoiese bestätigten. Im Gegen-

satz zur CDA Typ II scheint eine Störung sowohl der Karyokinase als auch der Zytokinase vorzuliegen, da sich zytophotometrisch polyploide Einzelkerne mit bis zu 6fachem DNA-Gehalt des normalen G-1-Kerns nachweisen ließen. Der Gesamt-DNA-Gehalt vielkerniger Zellen reicht sogar bis zum Achtfachen. Da Kerne verschiedener Ploidiestufen in einer Zelle vorkommen, muß die Proliferation innerhalb einer Zelle asynchron erfolgen. Elektronenmikroskopisch [6] findet man teilweise ähnliche Kernveränderungen wie bei Typ I. Die Ergebnisse serologischer Untersuchungen stehen zwischen Typ I und Typ II; die Agglutination durch Anti-i ist (wie bei Typ II) sehr stark erhöht, die Erythrozyten der Patienten werden aber (wie bei Typ I) von normalen Seren nicht lysiert, scheinen also kein freies HEMPAS-Antigen zu tragen.

Andere Formen der CDA

Vor und nach Beschreibung der 3 genannten Formen der CDA als genetisch definierten Krankheitseinheiten sind weitere, teilweise familiäre Fälle von angeborener Anämie mit ineffektiver Erythropoiese veröffentlicht worden, bei denen ein intramedullärer Erythroblastenabbau im Sinne einer Dyserythropoiese zu vermuten ist. Dazu gehören ein Teil der als Shunt-Hyperbilirubinämie oder dyserythropoietischer Ikterus bezeichneten Fälle [1,3] und solche, die den angeborenen sideroblastischen Anämien nahestehen [7,18,55]. Zwei Familien glichen morphologisch dem Typ II, zeigten aber andersartige serologische Befunde [36] oder einen dominanten Erbgang [57]. Ein weiterer Patient hatte gleichzeitig eine Thrombozytopenie [33]. Weitere, nicht sicher einzuordnende Berichte stammen von *Greenadyke* [21], *Beamwais* und Mitarb. [2] sowie *Niederhoff* und Mitarb. [39]. Von *Quattrin* [41] wurden schwere dyserythropoietische Veränderungen mit Mucopolysaccharidose beschrieben, von *Verwilghen* [51] ebensolche mit schweren Mißbildungen des Auges, der Haut und des Nervensystems. *Weatherall* und Mitarb. [56] beschrieben eine Familie, in der sich sowohl eine beta-Ketten-Synthesestörung wie bei der Thalassämie als auch die morphologischen Veränderungen wie bei CDA Typ II nachweisen ließen.

Spezifität der Einzelveränderungen

Die Konstellation der morphologischen, serologischen und klinischen Befunde ist zwar für die einzelnen Formen der CDA so charakteristisch, daß eine eindeutige Diagnose bei entsprechender Erfahrung leicht möglich ist; die Einzelveränderungen sind jedoch anscheinend nicht für eine bestimmte Erkrankungsform spezifisch. Mehrkernigkeit, Polyploidie, Kernbrückenbildung, Karyorrhexis und Karyolyse kommen auch bei anderen Zuständen einer schweren hyperplastischen und gestörten Erythropoiese vor, vor allem bei den Vitaminmangelanämien und bei den Erythroleukämien. Dabei kann eine ineffektive Erythropoiese [33] und ein ähnlich abnormes DNA-Muster [59] festgestellt werden. Das gleiche gilt für die elektronenoptisch sichtbaren Veränderungen der Kernmembran [17], für die Erythrozytenenzyme [48] und die Reaktion der peripheren Erythrozyten mit Anti-i und Anti-I [34]. Es ist bisher nicht möglich, die genannten Veränderungen in der pathogenetischen Kette zu lokalisieren, d. h. zu sagen, wie weit sie Ursachen oder Folge der gestörten Funktion der Erythropoiese sind. Dasselbe gilt auch für die von *Hruby* [30], *Kohne* (persönl. Mitteilung) und *Weatherall* [56] beobachtete Störung der

Globinkettensynthese. Eine Ausnahme bildet möglicherweise das HEMPAS-Antigen, obwohl eine fragliche Säurehämolyse bei vereinzelt Patienten mit CDA I ebenfalls beschrieben wurde [37,43].

Ineffektive Erythropoiese und Hämolyse

Zusätzlich zur Verminderung der effektiven Erythrozytenproduktion durch die Störung der Proliferation und Reifung der Erythroblasten läßt sich bei einem Teil der Patienten mit CDA eine Beschleunigung des peripheren Erythrozytenumsatzes feststellen, die mit beim Zustandekommen der Anämie beteiligt ist. Dies gilt vor allem für Patienten mit CDA Typ II, bei denen über Retikulozytenzahlen von 10 bis 80⁰/₁₀₀ und über ⁵¹Cr-T/2-Werte von 7 bis 31 Tage berichtet wurde [52]. Ein Teil der Erythrozyten wird anscheinend in der fast immer vergrößerten Milz sequestriert, wie Oberflächenmessungen bei einigen Patienten zeigten. Die Splenektomie führt zwar nicht zur vollständigen klinischen Heilung, bei einem Teil der Patienten jedoch anscheinend zur Besserung [43,47a,51,52]; sie sollte deswegen vor allem bei ausgeprägter hämolytischer Komponente und stärkerer Anämie durchgeführt werden. Pathophysiologisch könnte für die Milzsequestration die verminderte Deformierbarkeit der peripheren Erythrozyten wichtig sein [43].

Bei CDA I und III ist die Hämolyse weniger stark ausgeprägt. Bei CDA I lagen die Retikulozytenzahlen zwischen 10 und 60⁰/₁₀₀, die ⁵¹Cr-T/2-Werte zwischen 16 und 30 Tagen. Bei CDA III wird über Retikulozytenzahlen bis 40⁰/₁₀₀ berichtet, die einzige Erythrozytenlebenszeitbestimmung ergab eine ⁵¹Cr-T/2 von 21 Tagen. Die stärkere periphere Hämolyse bei Typ II wurde auch in den ferrokinetischen Untersuchungen von *Failla* und Mitarb. [15] bestätigt.

Störungen des Eisenstoffwechsels

Bei einem großen Teil der Patienten mit CDA I und II wird eine starke Vermehrung des Speichereisens in Leber und Milz und Knochenmark beobachtet, bei einigen Patienten auch eine Schädigung parenchymatöser Organe im Sinne einer sekundären Hämochromatose [29,47a]. Mit dieser Eisenüberladung ist auch das hohe Serumeisen, die verminderte totale Eisenbindungskapazität und die stark erhöhte Transferrinsättigung zu erklären. Einige Patienten zeigten Hypogonadismus, hypophysäre Insuffizienz, Hypothyreose und Diabetes mellitus. Die Leber kann im Sinne einer Pigmentcirrhose verändert sein. Als Ursache der sekundären Hämochromatose muß eine chronisch erhöhte Eisenresorption angenommen werden, die auch in einem Fall direkt nachgewiesen wurde [47]. Das Zustandekommen einer solchen erhöhten Eisenresorption bei gesteigerter Erythropoiese – z. B. auch bei Thalassämien, sideroachrestischen Anämien – ist nicht endgültig geklärt. Eine Erklärung könnten die Untersuchungen von *Hahn* und *Ganzoni* [22] bilden, nach denen die Eisenbindung des Transferrins durch die Interaktion von Transferrin und erythropoietischen Zellen verändert wird. Da die sekundäre Hämochromatose für die Patienten mit CDA in vielen Fällen gefährlicher ist als die Anämie, ist es vor allem wichtig, jede Eisenbehandlung zu unterlassen und Transfusionen nur im äußersten Notfall zu geben. Die langjährige Gabe von Desferrioxamin ist aus Verträglichkeits- und Kostengründen oft nicht möglich, hat aber nach eigenen Beobachtungen in Einzelfällen zu einer deutlichen klinischen Besserung geführt. Bei ausgeprägter Hämochromatose

und nur mäßiger Anämie ist auch der Versuch einer langzeitigen Aderlaßbehandlung sinnvoll, durch welche wahrscheinlich mehr Eisen entfernt wird als durch Desferrioxamin.

Literatur: 1 Arias I. M.: Chronic unconjugated hyperbilirubinemia (CUH) with increased production of bile pigment not derived from the hemoglobin of mature, circulating erythrocytes. *J. clin. Invest.* 41, 1341 (1962). — 2 Beauvais P., Najean Y., Dresch C., Schaison G., Vialatte J. & Bernard J.: Un cas d'ictère par dysérythropoïèse congénitale. *Arch. Franç. Péd.* 25, 977 (1968). — 3 Berendson S., Lowman J., Sundberg D. & Watson C. J.: Idiopathic dyserythropoietic jaundice. *Blood* 24, 1 (1964). — 4 Bergström I. & Jacobsson L.: Hereditary benign erythroidosis. *Blood* 19, 296 (1962). — 5 Bethlenfalvai, N. C.: Letter to the Editor. *Blood* 43, 155 (1974). — 6 Breton-Gorius J., Daniel M., Clauvel J. & Dreyfus B.: Anomalies ultrastructurales des érythroblastes et des érythrocytes dans six cas de dysérythropoïèse congénitale. *Nouv. Rev. franç. Hémat.* 13, 23 (1973). — 7 Byrd R. B. & Cooper T.: Hereditary iron-loading anemia with secondary hemochromatosis. *Ann. Int. Med.* 55, 103 (1961). — 8 Castro O., Nash J. & Finch S. T.: Congenital dyserythropoietic anemia type I. Report of a case with increased erythrocyte agglutinability by anti-i-serum. *Arch. Int. Med.* 134, 346 (1974). — 9 Clauvel J. P., Cosson A., Breton-Gorius J., Flandrin G., Faille A., Bonnet-Gajdos M., Turpin F. & Bernard J.: Dysérythropoïèse congénitale. (Etude de 6 observations). *Nouv. Rev. franç. Hémat.* 12, 653 (1972). — 10 Crookston J. H., Crookston M. C., Burnie K. L., Francombe W. H., Dacie J. V., Davis J. A. & Lewis S. M.: Hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acid serum test: a type of congenital dyserythropoietic anemia. *Brit. J. Haemat.* 17, 11 (1969). — 11 Crookston J. H., Crookston M. C. & Rosse W. F.: Red-cell abnormalities in HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test). *Brit. J. Haemat.* 23 (suppl.), 83 (1972). — 12 Crookston J. H., Godwin T. F., Wightman K. J. R., Dacie J. V., Lewis S. M. & Patterson M.: Congenital dyserythropoietic anemia. *Abstr. XIth Congress Internat. Soc. Haemat., Sydney 1966.* — 13 De Lozzio C. B., Valencia J. I. & Accame E.: Chromosomal study in erythroblastic endopolyplidy. *Lancet* 1962/I, 1004. — 14 Erdmann H., Heimpel H. & Buchta H.: Positiver Säureserumtest und erhöhte Agglutinabilität durch Anti-i bei Patienten mit kongenitaler dyserythropoietischer Anämie. *Klin. Wschr.* 48, 569 (1970). — 15 Faille A., Najean Y. & Dresch C.: Cinétique de l'érythropoïèse dans 14 cas "d'érythropoïèse inefficace" avec anomalies morphologiques des érythroblastes et polynucléarité. *Nouv. Rev. Franç. Hémat.* 12, 631 (1972). — 16 Fesses Ph., Politis G. & Kallergi G.: Abnormal erythroblastic division and chromosomal aberration in hemolytic anemia. *Abstr. XIIth Congress Internat. Soc. Haemat. 1968, DD 8.* — 17 Frisch B., Lewis S. M., Sherman D., White J. & Gordon-Smith E. C.: The ultrastructure of erythropoiesis in two haemoglobinopathies. *Brit. J. Haemat.* 28, 109 (1974). — 18 Gelpi A. P. & Ende N.: An hereditary anemia with hemochromatosis. *Amer. J. Med.* 25, 303 (1958). — 19 Giblett E. R., Coleman D., Pirzio-Biroli G., Donohue M., Motulsky A. G. & Finch C. A.: Erythrokinetics: Quantitative measurements of red cell production and destruction in normal subjects and patients with anemia. *Blood* 11, 291 (1956). — 20 Goudsmit R., Beckers D., Bruijne J. I. D., Engelfriet C. P., James J., Morselt A. F. & Reynierse F.: Congenital dyserythropoietic anemia type III. *Brit. J. Haemat.* 23, 97 (1972). — 21 Greendyke R. M.: Congenital refractory normoblastic anemia with jaundice and ineffective erythropoiesis. *Amer. J. Med.* 32, 611 (1962). — 22 Hahn D. & Ganzoni A.: Functional heterogeneity of the transport iron compartment. II. In vivo differences between transferrin iron binding sites, and in vitro inter-binding site iron exchange. *Acta Haemat. (Basel)* 53, 321 (1975). — 23 Haurani F. J. & Tocantins L. M.: Ineffective erythropoiesis. *Amer. J. Med.* 31, 519 (1961). — 24 Heimpel H.: Congenital dyserythropoietic anemia type I: Clinical and experimental aspects. in: *Disordered erythropoiesis of childhood CIBA Symposium 1975 (in press).* — 25 Heimpel H., Forteza-Vila J. & Queisser W.: Morphological aberrations of the erythroblasts in congenital dyserythropoietic anemia type I and II. *XIIIth Internat.*

Congress Haemat., Munich 1970, Abstr. Vol. p. 391. — 26 Heimpel H., Forteza-Villa J., Queisser W. & Spiertz E.: Electron and light microscopic study of the erythropoiesis of patients with congenital dyserythropoietic anemia. *Blood* 37, 299 (1971). — 27 Heimpel H. & Wendt F.: Eine neue Variante der kongenitalen dyserythropoietischen Anämie. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 1470 (1967). — 28 Heimpel H. & Wendt F.: Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv. med. Acta* 34, 103 (1968). — 29 Heimpel H., Wendt F., Klemm D., Schubotho H. & Heilmeyer L.: Kongenitale dyserythropoietische Anämie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 215, 174 (1968). — 30 Hruby M. A., Mason R. G. & Honig R.: Unbalanced globin chain synthesis in congenital dyserythropoietic anemia. *Blood* 42, 843 (1973). — 31 Jacobsthal C., Heimpel H. & Wendt F.: Familienuntersuchungen bei kongenitaler dyserythropoietischer Anämie Typ I. In Vorbereitung. — 32 Keyserlingk Graf D., Boll I. & Meuret G.: Ultrastruktur der gestörten Erythropoese bei einer kongenitalen dyserythropoietischen Anämie. *Klin. Wschr.* 48, 728 (1970). — 33 König E., Osieka R. & Brittinger G.: Atypische kongenitale dyserythropoietische Anämie mit Thrombozytopenie. *Verh. dtsch. Ges. Inn. Med.* 79, 490 (1973). — 34 Lewis S. M. & Verwilghen R. L.: Dyserythropoiesis and dyserythropoietic anaemia. *Annotation. Brit. J. Haemat.* 23, 1 (1972). — 35 Lewis S. M., Nelson D. A. & Pitcher C. S.: Clinical and ultrastructural aspects of congenital dyserythropoietic anaemia type I. *Brit. J. Haemat.* 23, 113 (1972). — 36 McBride J. A., Wilson W. E. & Baillie N.: Congenital dyserythropoietic anemia - type IV. *Blood* 38, 837 (1971) (Abstract). — 37 Meuret G., Boll I., Keyserlingk Graf D. & Heissmeyer H.: Morphologische und kinetische Befunde bei einer kongenitalen dyserythropoietischen Anämie. *Blut* 21, 341 (1970). — 38 Meuret G., Tschan P., Schlüter G., Keyserlingk Graf D. & Boll I.: DNA-, Histone-, RNA-, Hämoglobin-content and DNA-synthesis in erythroblasts in a case of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Blut* 24, 32 (1972). — 38a Morgenstern E., Schatanek W., Meiser J. R. & Hufnagel D.: Ultrastructural studies in a particular case of congenital dyserythropoietic anemia (CDA). *Blut* 27, 307 (1975). — 39 Niederhoff H., Jacobi H., Lehnert W., Wehinger H. & Künzer W.: Congenital anemia due to ineffective erythropoiesis. XIIIth Internat. Congress Haemat. Munich. Abstract Vol. p. 237 (1970). — 40 Phaire T. A. J.: Letter to the Editor. *Blood* 44, 305 (1974). — 41 Quattrin N.: Dyserythropoietische Anämien. *Schweiz. med. Wschr.* 105, 65 (1975). — 42 Queisser W., Spiertz E., Jost E. & Heimpel H.: Proliferation disturbances of erythroblasts in congenital dyserythropoietic anemia type I and II. *Acta haemat.* 45, 65 (1971). — 43 Rhyner K., Möhr P. & Straub P. W.: Hämolyse und Hämolyse-Mechanismus bei dyserythropoietischer Anämie vom Typ I, II und III. *Schweiz. med. Wschr.*, im Druck. — 44 Roberts P. D., Wallis P. G. & Jackson A. D.: Hemolytic anemia with multinucleated erythroblasts in the marrow. *Lancet* 1962/I, 1186. — 45 Sansone G.: Su di un caso di anemia emolitica ipercromica-macroctica di difficile classificazione. *Minerva ped.* 1, 194 (1949). — 46 Schärer K., Marti H. R. & Baumann Th.: Konstitutionelle Anämie mit Kernteilungsstörung der Erythroblasten. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1511 (1965). — 47 Schatanek W., Hufnagel H. D. & Meiser R. J.: Kongenitale dyserythropoietische Anämie mit Eisenspeicherkrankheit. *Münch. med. Wschr.* 114, 1933 (1972). — 47a Schuppler J., Cornu P., Krey G., Gudat F. & Speck B.: Congenital dyserythropoietic anemia with ultrastructure features of type I and II. *Blut* 31, 271 (1975). — 48 Valentine W. N., Crookston J. H., Paglia E. E. & Konrad P. N.: Erythrocyte enzymatic abnormalities in HEMPAS (Hereditary Erythroblastic Multinuclearity with a Positive Acidified Serum Test). *Brit. J. Haemat.* 23, 107 (1972). — 49 Valentine W. N., Konrad P. N. & Paglia D. D.: Dyserythropoietic refractory anemia and preleukemia: Metabolic features of the erythrocytes. *Blood* 41, 857 (1973). — 50 Van Dorpe A., Broeckart-van Orshoven A., Desmet V. & Verwilghen R. L.: Gaucher-like cells and congenital dyserythropoietic anaemia type II (HEMPAS). *Brit. J. Haemat.* 25, 165 (1973). — 51 Verwilghen R. L.: Congenital dyserythropoietic anemia type II: Clinical and experimental aspects. in: *Disordered erythropoiesis in childhood*. CIBA Symposium 1975, (in press). — 52 Verwilghen R. L., Lewis S. M., Dacie J. V., Crookston J. H. & Crookston M. C.: HEMPAS: Congenital dyserythropoietic anemia (type II). *Quart. J. Med. NS* 42, 257 (1973). — 53 Verwilghen R. L., Tan P., De Wolf-Peters C., Van Orshoven A. & Leuwagie A. C.: Cell membrane abnormality impeding cell division. *Experientia* 27, 1467 (1971). — 54 Verwilghen R. L., Verhaegen H., Waumans P. & Beert

J.: Ineffective erythropoiesis with morphologically abnormal erythroblasts and unconjugated hyperbilirubinemia. *Brit. J. Haemat.* 17, 27 (1969). — 55 Waltuch G., Lanzerotti A. & Schrier S. L.: Marrow defect in idiopathic ineffective erythropoiesis. *Ann. int. Med.* 68, 1005 (1968). — 56 Weatherall D. J., Clegg J. B., Knox-Macauley H. H., Bundch C., Hopkins C. R. & Temperley I. J.: A genetically determined disorder with features both of thalassemia and congenital dyserythropoietic anemia. *Brit. J. Haemat.* 24, 681 (1973). — 57 Weatherly T. I., Fannery E. P., Shohet S. B., Doyle W. F. & Garatty G.: Congenital dyserythropoietic anemia with increased red cell lipids. *Clin. Res.* 21, 571 (1973). — 58. Wendt F. & Heimpel H.: Kongenitale dyserythropoietische Anämie bei einem zweieiigen Zwillingsspaar. *Med. Klin.* 62, 172 (1967). — 59 Wickramasinghe S., Chalmers D. & Cooper E. H.: A study of ineffective erythropoiesis in sideroblastic anemia and erythremic myelosis. *Cell Tiss. Kinetics* 1, 43 (1968). — 60 Wolff J. A. & Von Hofe F.: Familial erythroid multinuclearity. *Blood* 6, 1274 (1951). — 61 Wong K. S. Y., Hug G. & Lampkin B. C.: Congenital dyserythropoietic anemia type II: Ultrastructural and radioautographic studies of blood and bone marrow. *Blood* 39, 23 (1972).

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. H. Heimpel, Zentrum für Innere Medizin und Kinderheilkunde der Universität 79 Ulm/Donau, Steinhövelstr. 9.