



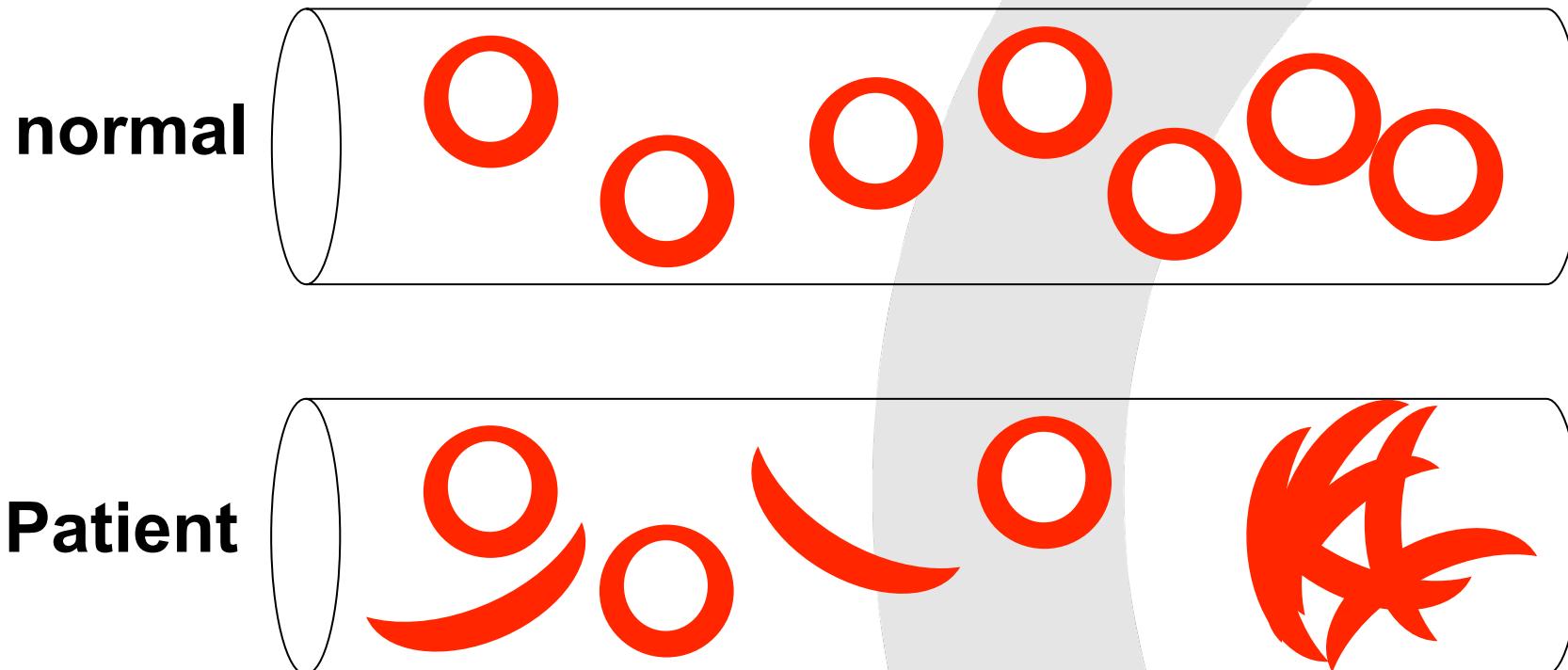
Pathophysiologie der Sichelzellkrankheit

Stephan Lobitz

Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt Onkologie/Hämatologie/KMT
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. K. Seeger)



Pathophysiologisches Konzept bis in die 1990er



Gefäßverschluss → Infarkt



HÄMATOLOGIE HEUTE
BERLIN

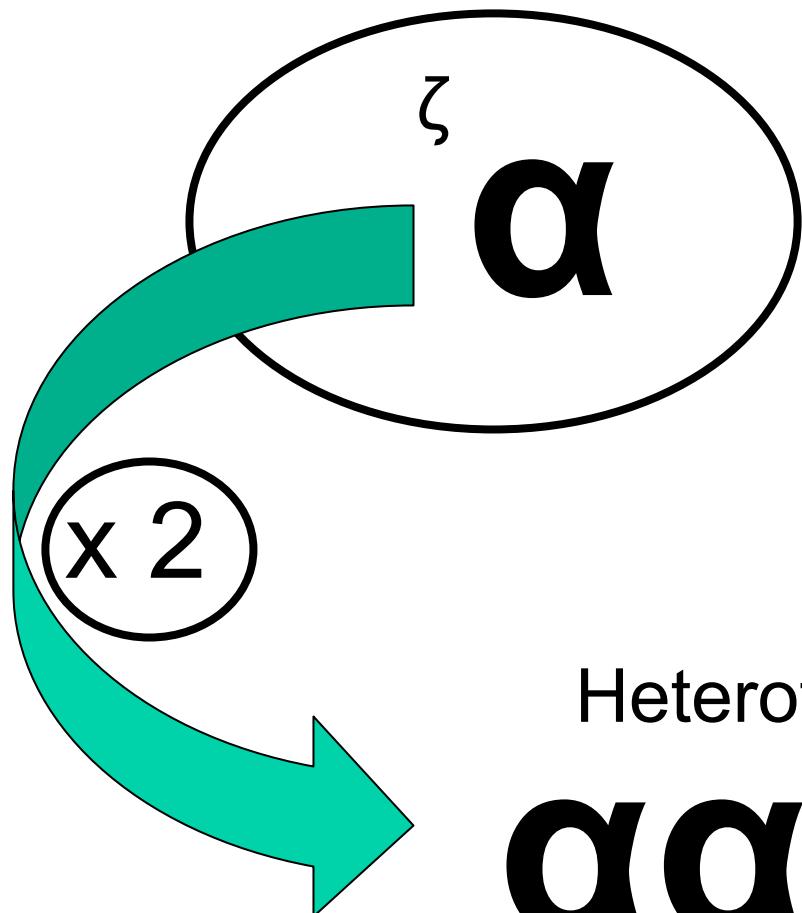


Ganz so einfach ist es leider nicht....

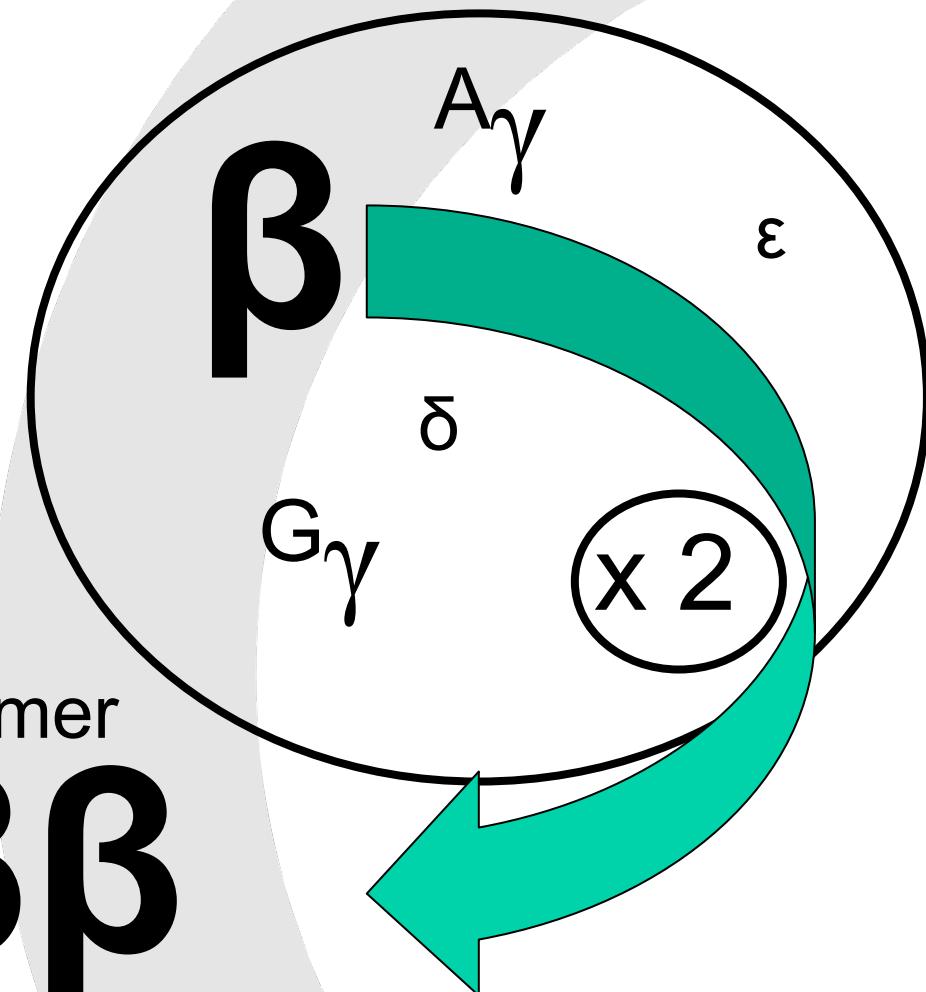


CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

α -ähnliche Globine



β -ähnliche Globine

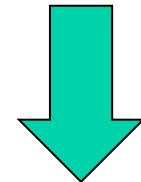


Heterotetramer

$\alpha\alpha\beta\beta$



Sichelzellglobin (β^S) (HBB:c.20A>T (beta 6 Glu > Val))



acatttgcttctgacacaactgtgttcactagcaacctcaaacacagacaccatgggtgcacgtactcctgaggag
aagtctgccgttactgccctgtggggcaaggtaacgtggatgaagttgggtgaggccctggcaggctg
ctgggtggtctaccctggaccaggaggtcttgagtccttgggatctgtccactcctgatgctgttatggcaa
ccctaaggtaaggctatggcaagaaagtgcgtggcccttagtgcacgtggatcctgagaacttcaggctc
aaggcaccttgcacactgagtgagctgcactgtgacaagctgcacgtggatcctgagaacttcaggctc
ctggcaacgtgctggctgtgtgctggcccacacttggcaaagaattccccaccagtgcaggctgcct
atcagaaaagtggctggctggtaatgccctggcccacaagtatcactaagctgccttctgctgtccaat
ttctattaaaggttcccttgttccctaagtccaactactaaactggggatattatgaagggcctgagcatctgg
attctgcctaataaaaaacatttatttcattgc



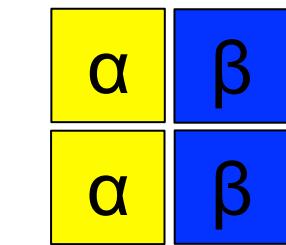
$\alpha\alpha\beta^S\beta^S$

=

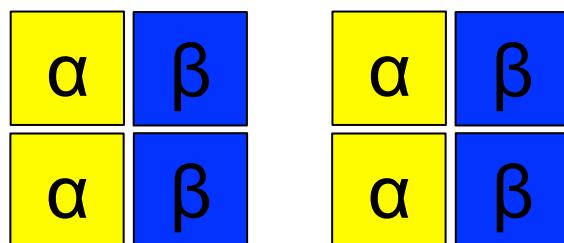
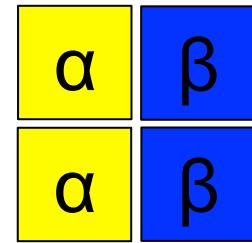
Hämoglobin S
(Sichelzellhämoglobin)



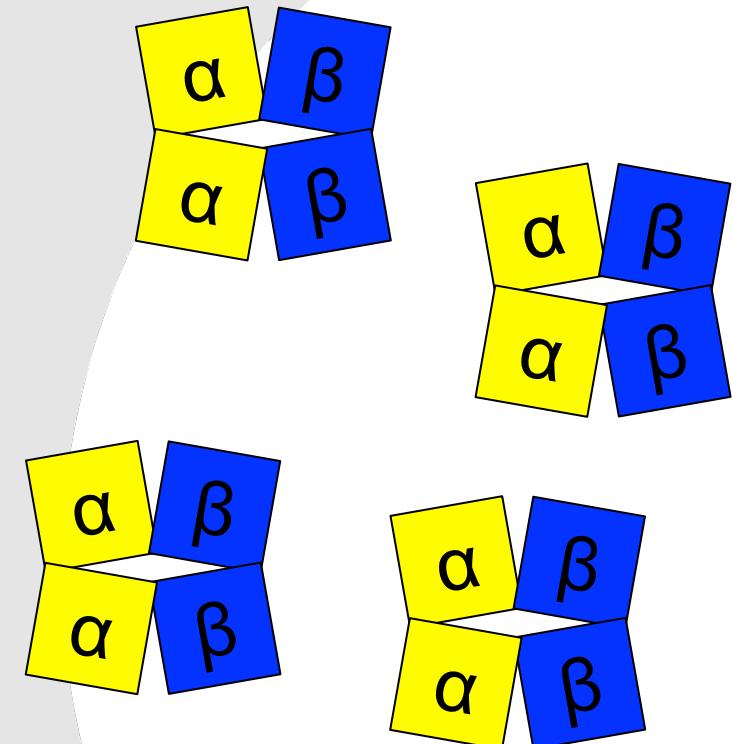
Normales Hämoglobin



Sauerstoffabgabe



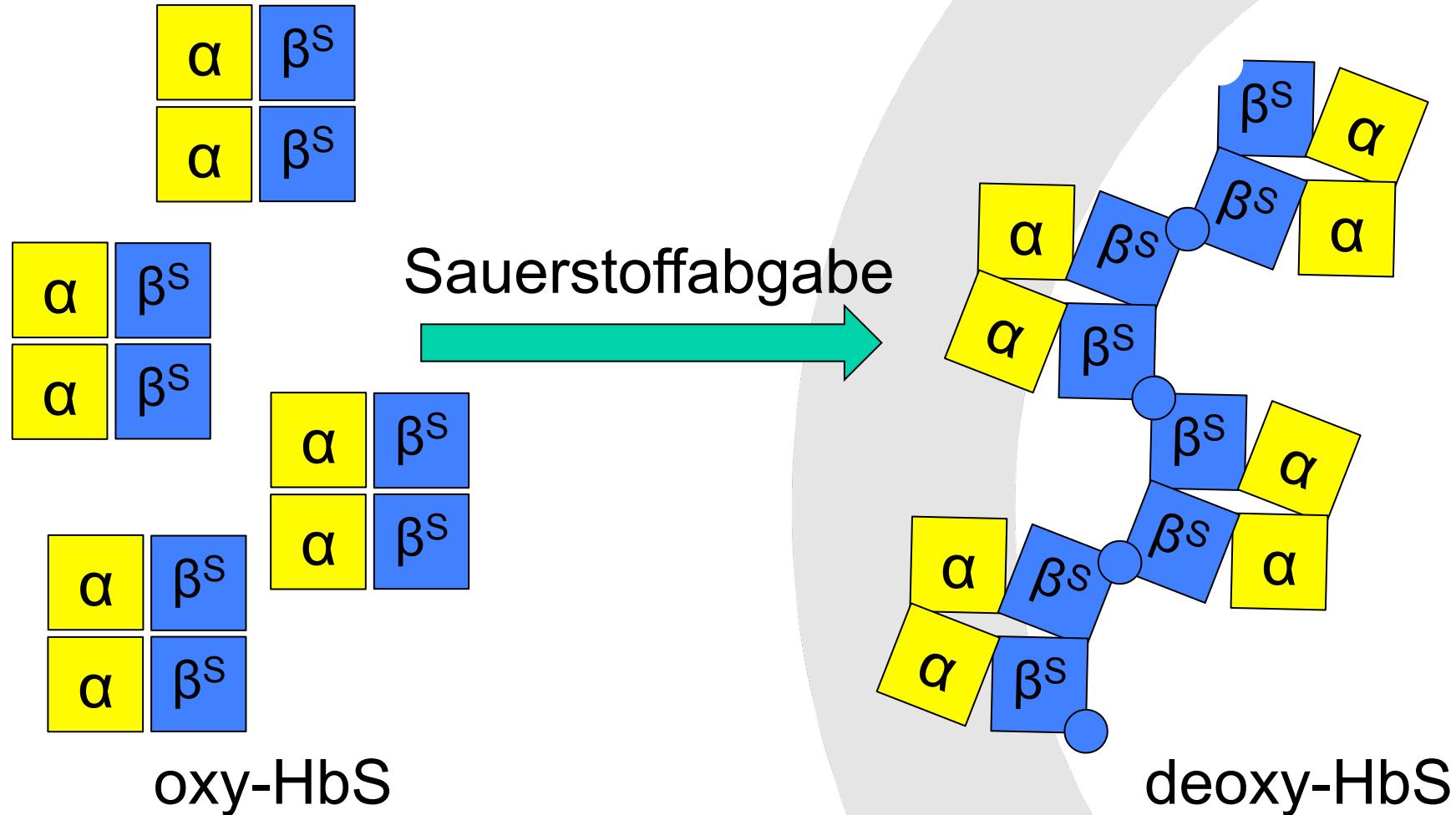
oxy-Hb



deoxy-Hb

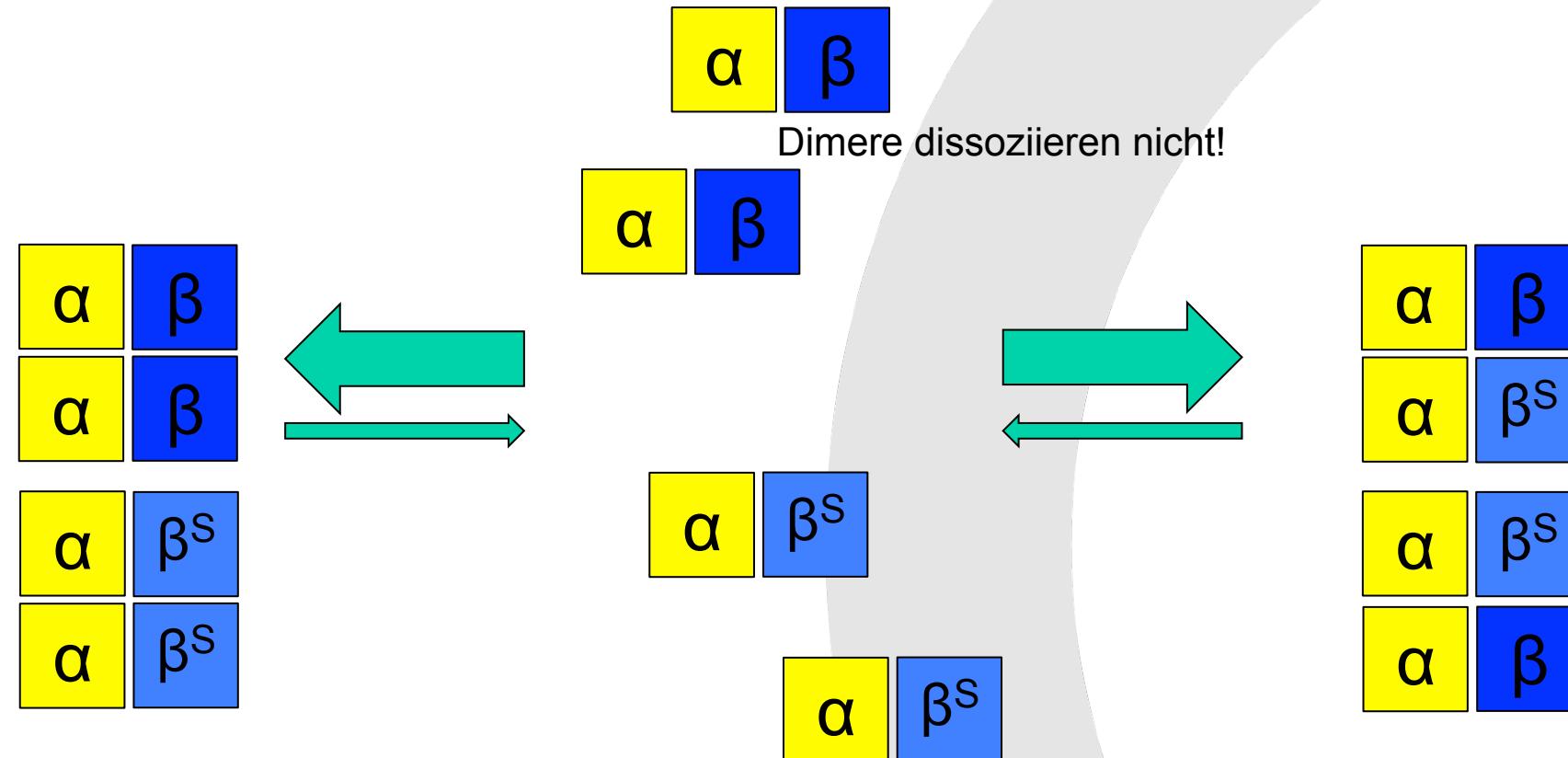


Sichelzellhämoglobin



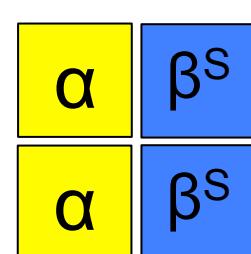
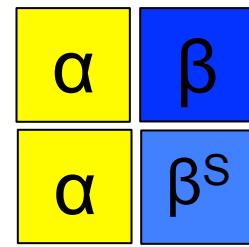
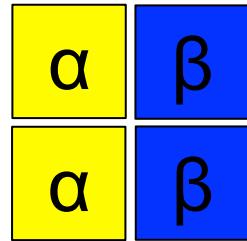


Hb-Tetramere dissoziieren und reassoziiieren *in vivo*

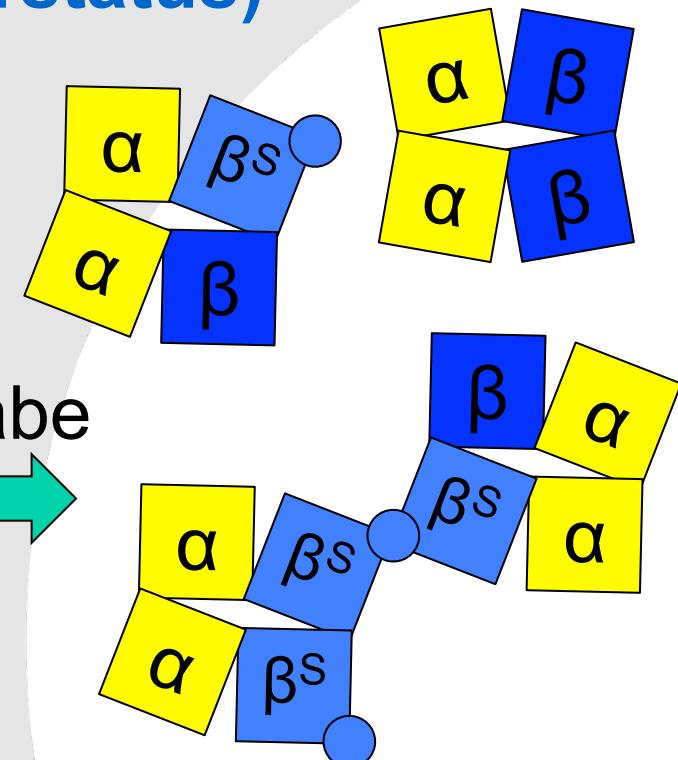




β-Globin-Genotyp: HbAS (Trägerstatus)



Sauerstoffabgabe



Polymerisierung möglich,
aber extrem erschwert

„Effektives“ Sicheln erfordert eine HbS-Triggerkonzentration (MCH_sC) von ca. 16 g/dl



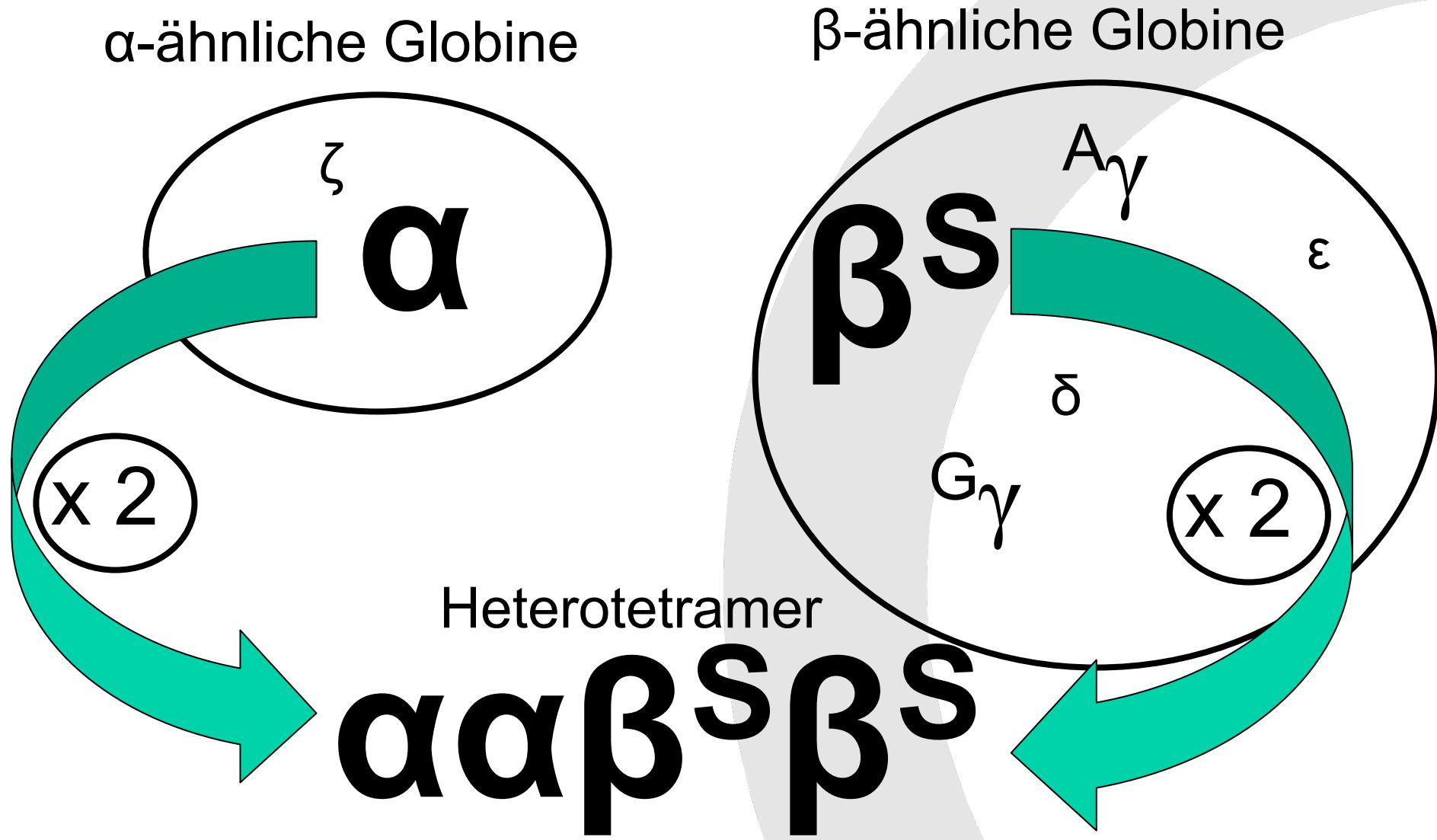
**Wann hat man mehr als
16 g/dl HbS pro Zelle,
d.h. einen HbS-Anteil von
ca. 50 % und mehr?**



Einflussfaktoren

- β-Globin-Genotyp
- α-Globin-Genotyp
- HbF-Restproduktion
- Hydrierung der Erythrozyten

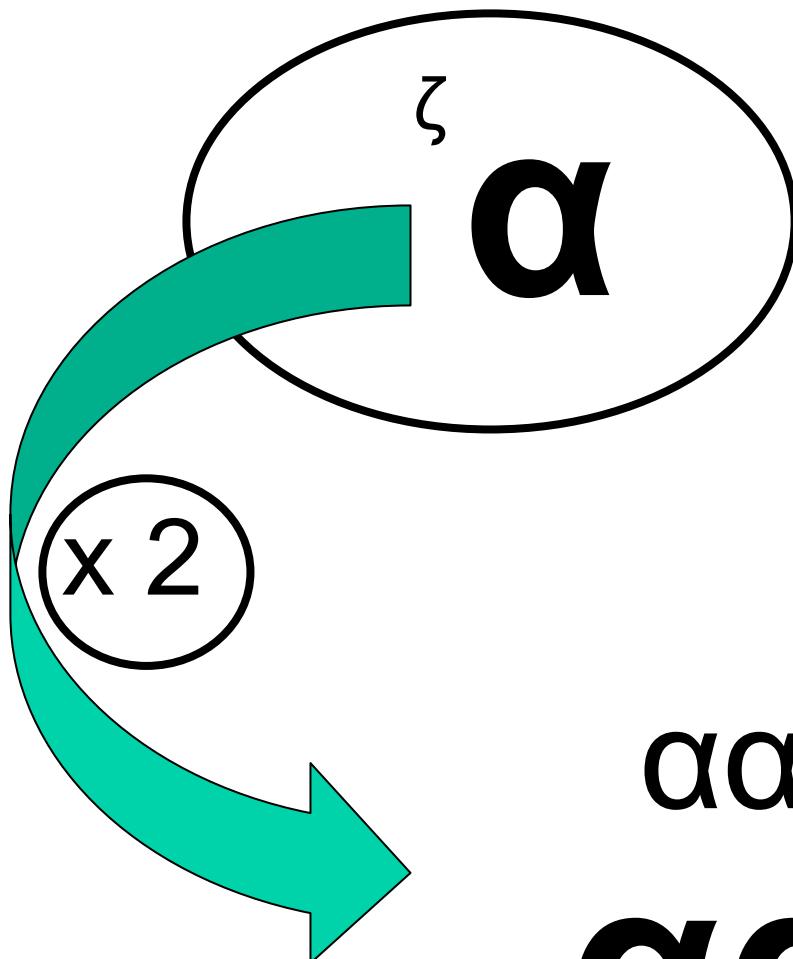
Homozygotie für β^S -Globin (HbSS-Erkrankung oder Sichelzellanämie)



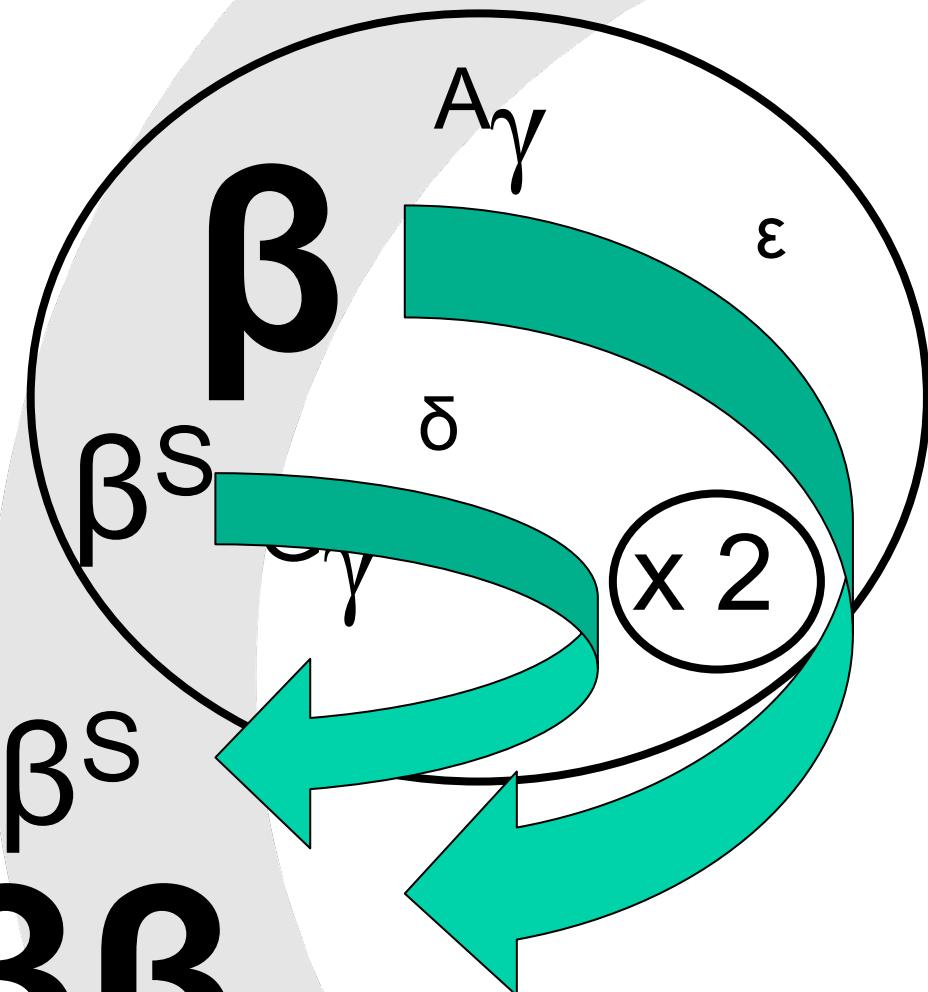
Sichelzell-Konduktoren (i.d.R. ca. 35-40 % HbS)



α -ähnliche Globine



β -ähnliche Globine

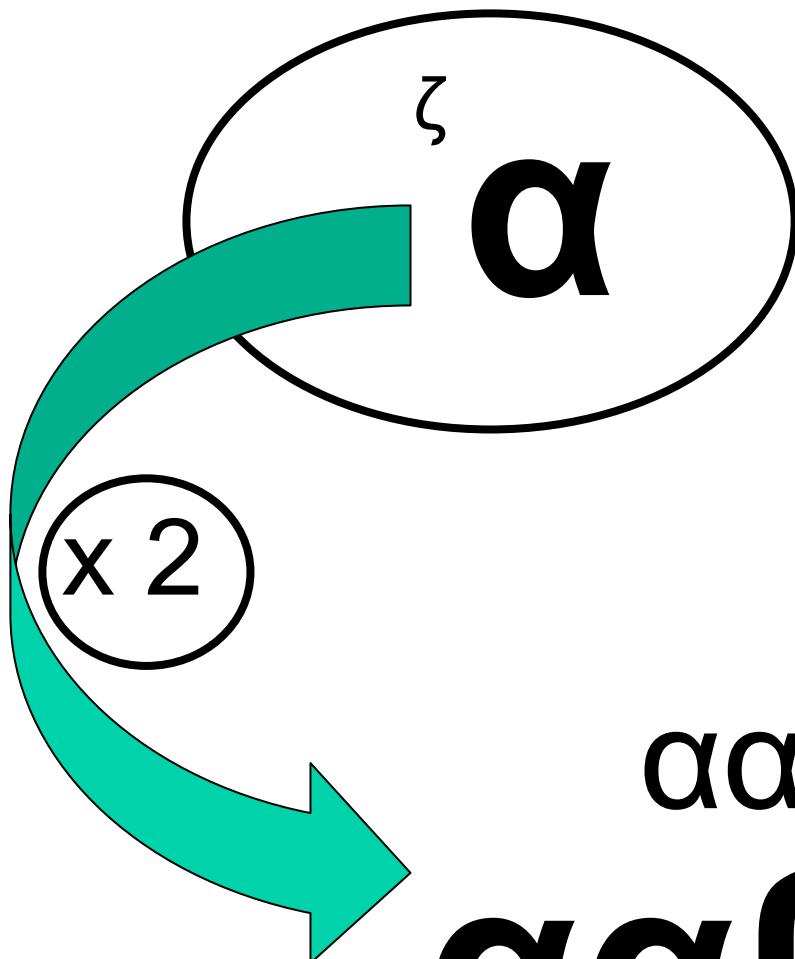


$\alpha\alpha\beta^S\beta^S$
 $\alpha\alpha\beta\beta$

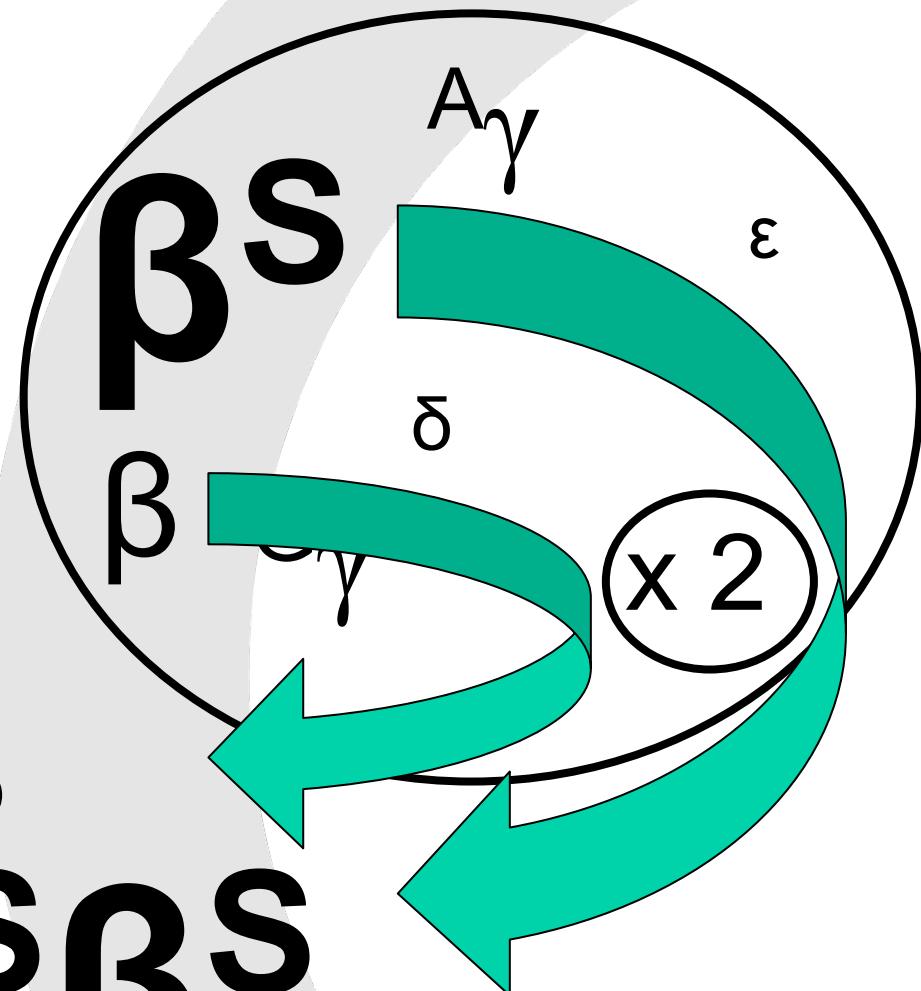
Compound-Heterozygotie für HbS und β^+ -Thalassämie



α -ähnliche Globine



β -ähnliche Globine

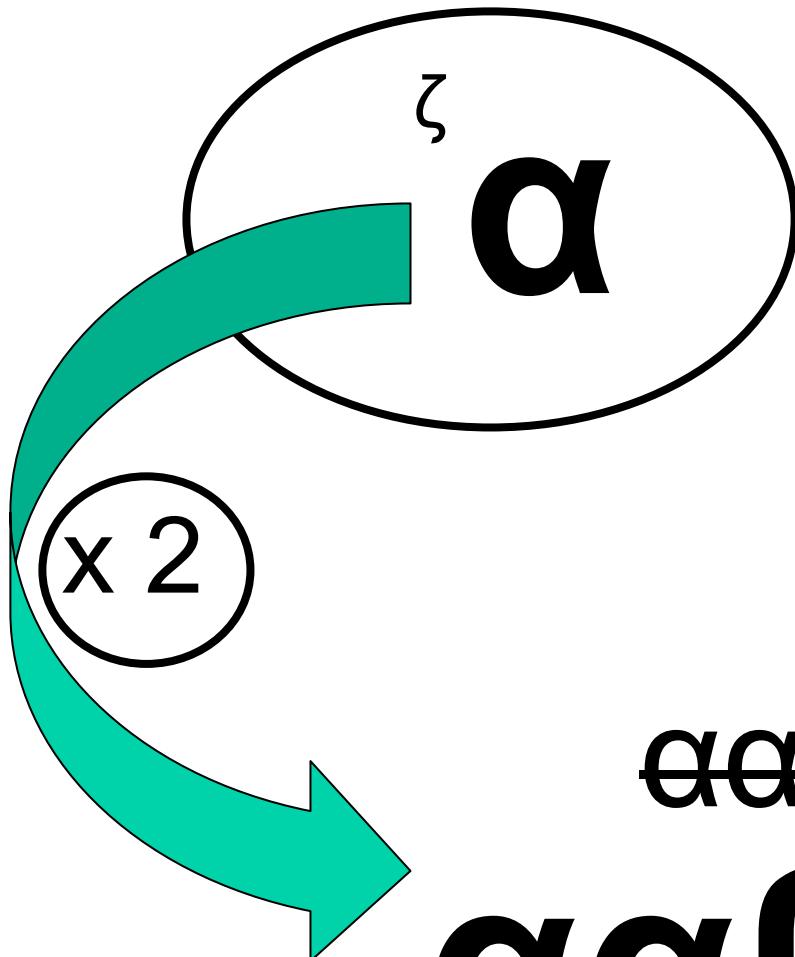


aa $\beta\beta$
aa $\beta^+ S \beta^+$

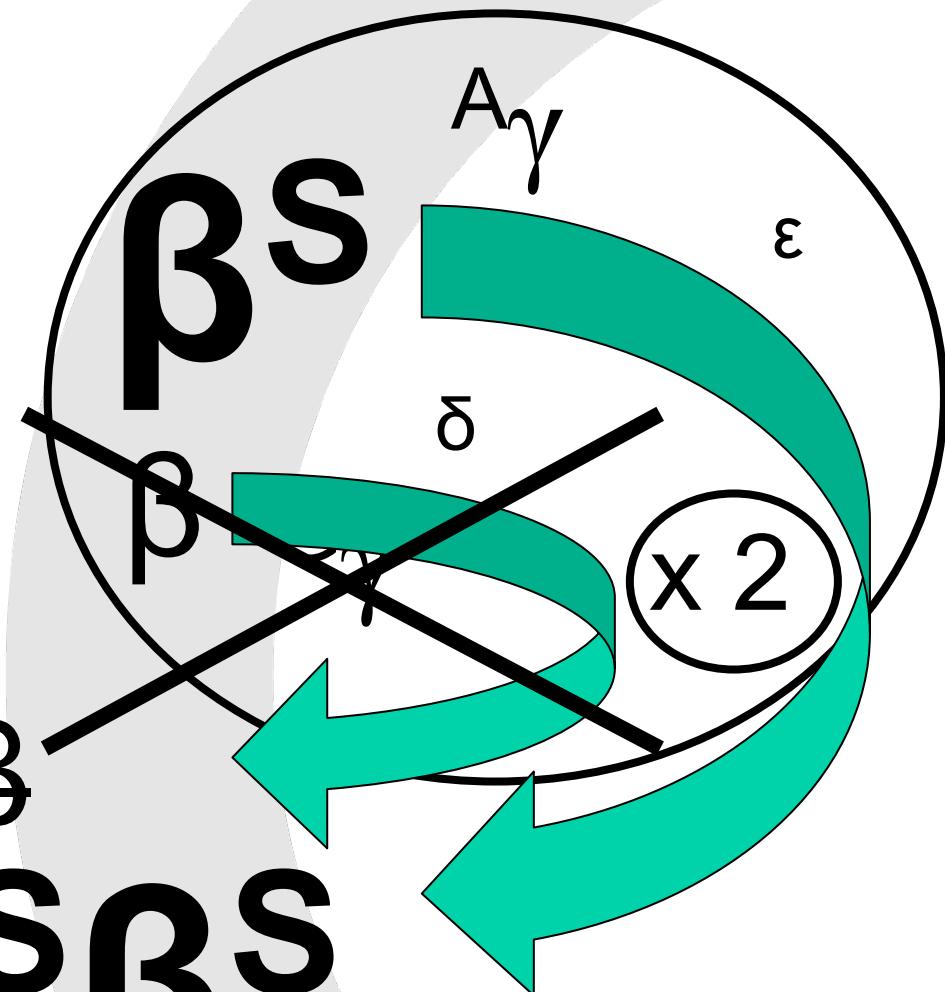
Compound-Heterozygotie für HbS und β^0 -Thalassämie



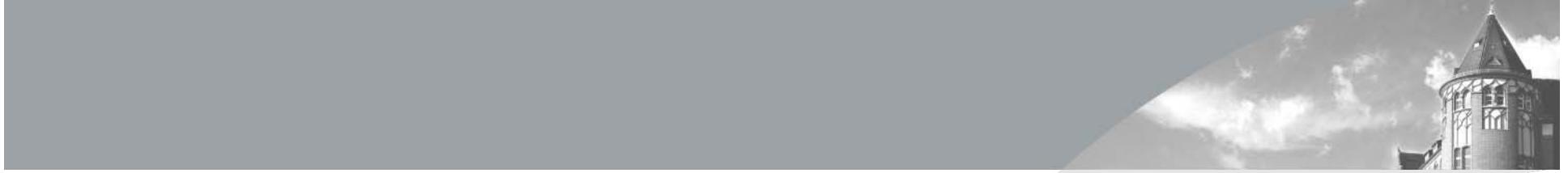
α -ähnliche Globine



β -ähnliche Globine



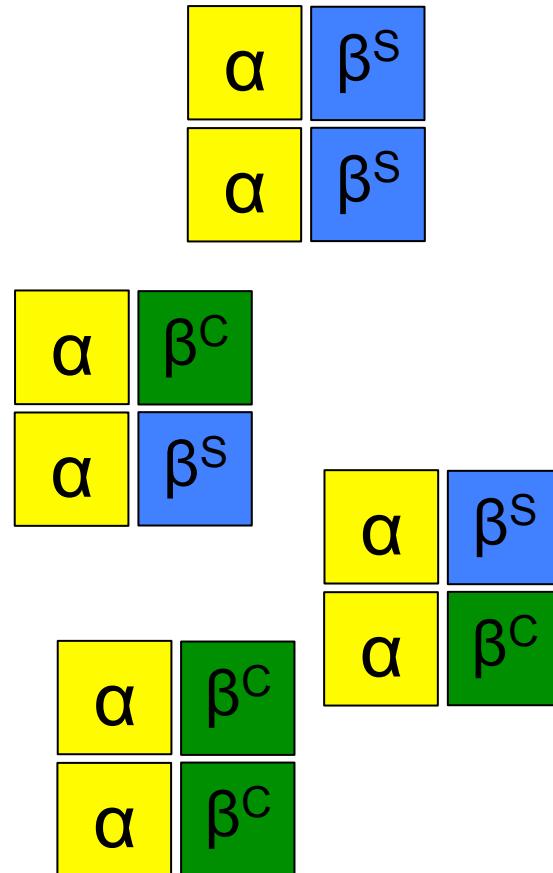
$\alpha\alpha\beta\beta$
 $\alpha\alpha\beta^S\beta^S$



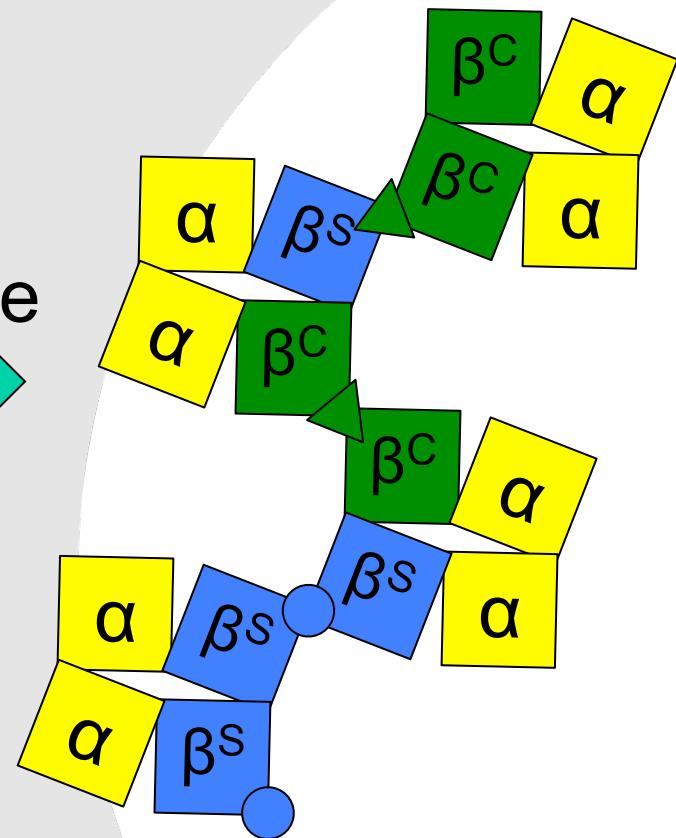
**... sowie weitere
compound-heterozygote
Genotypen**



z.B. HbSC



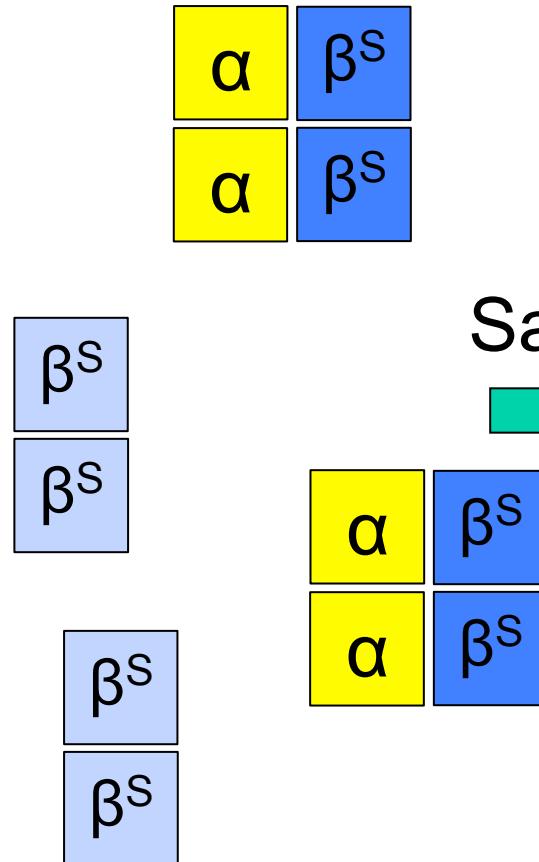
Sauerstoffabgabe



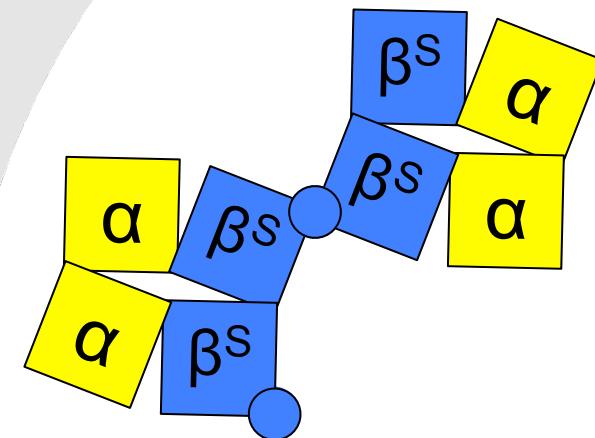
Polymerisierung möglich, aber etwas erschwert
Außerdem Kristallisation von HbC



α -Globin-Genotyp: z.B. HbSS + homozyg. α^+ -Thal.



Sauerstoffabgabe

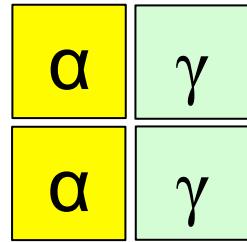


Hämoglobin pro Zelle ↓

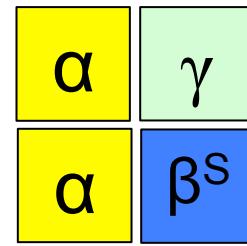
- Polymerisierung meist deutlich reduziert
- weniger Hämolyse
- höherer Hb



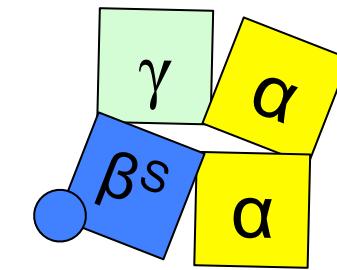
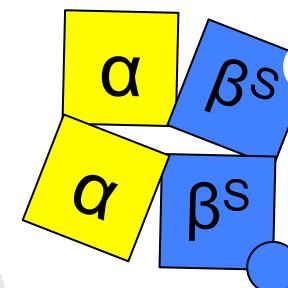
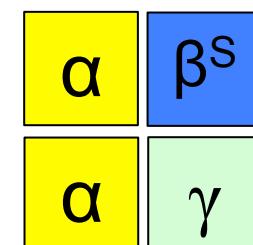
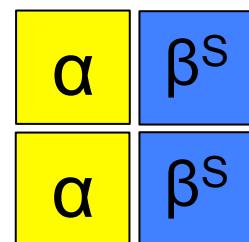
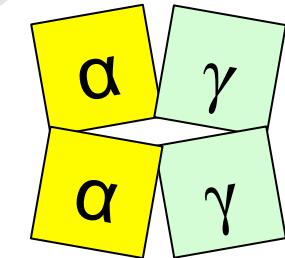
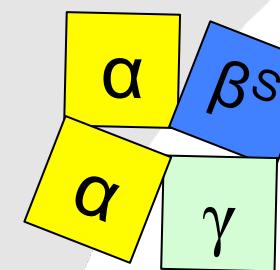
HbF-Restproduktion: Stichwort HPFH



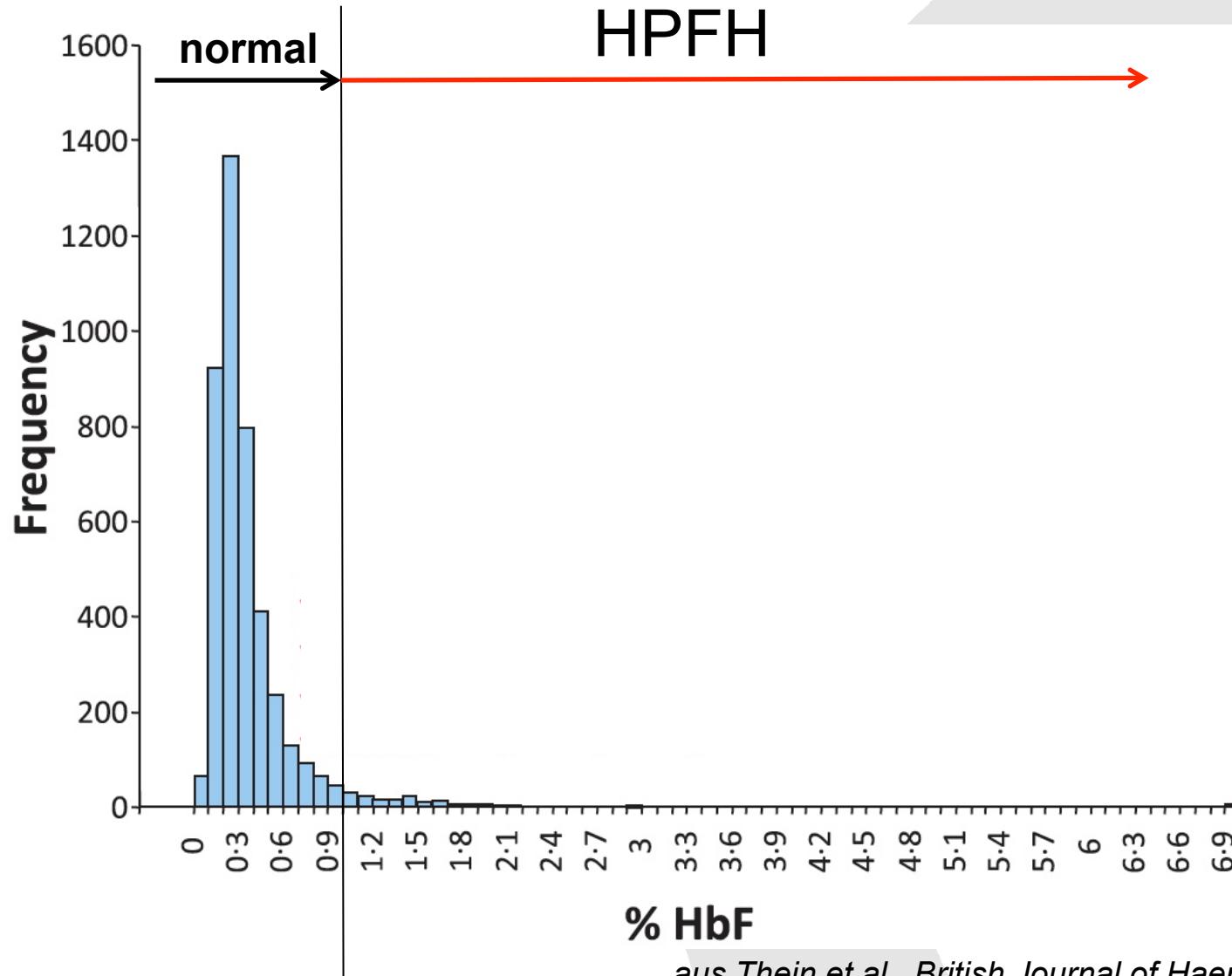
HbF



Sauerstoffabgabe

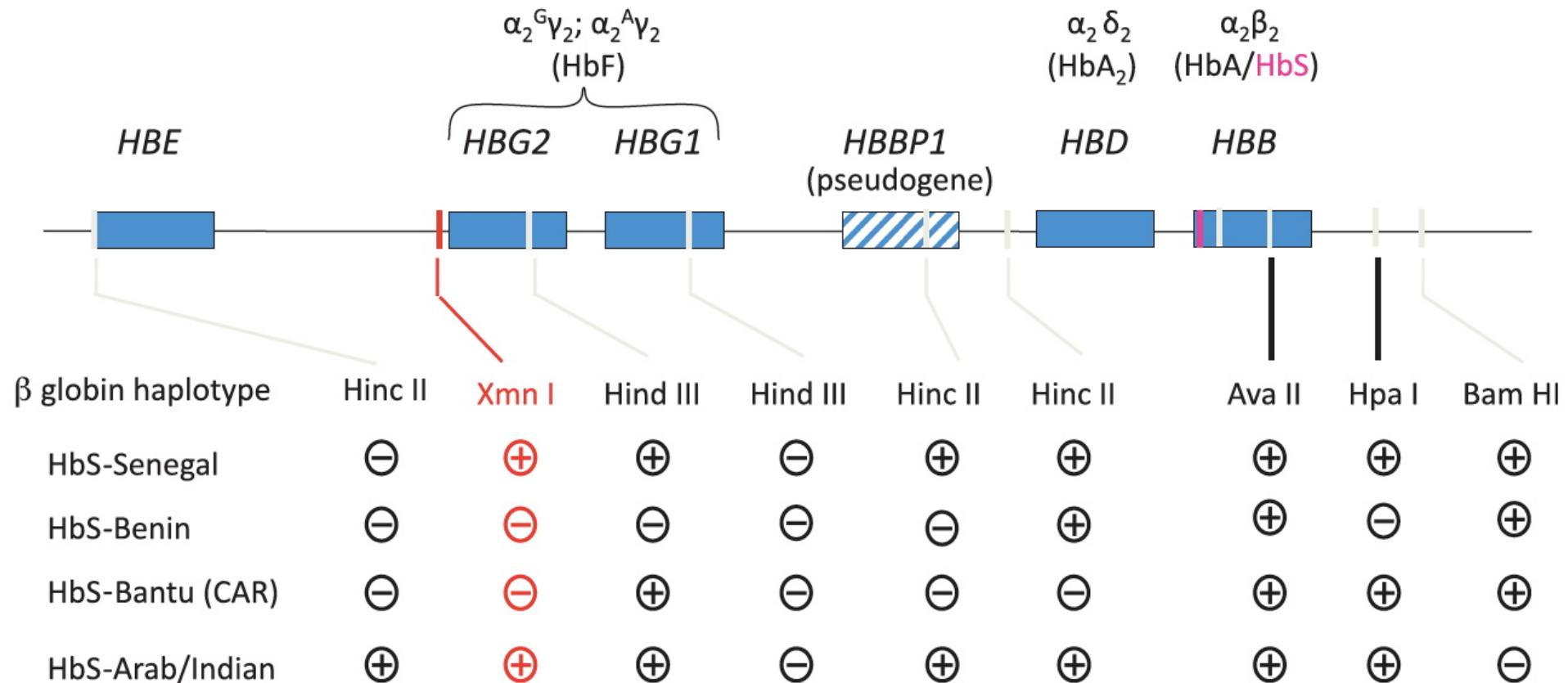


γ-Ketten-haltige Hämoglobine polymerisieren nicht!



aus Thein et al., British Journal of Haematology (2009)

Beispiel: XmnI-Polyorphismus



aus Thein et al., British Journal of Haematology (2009)

Andere Ursachen für nicht-deletionale HPFH

- ***HBS1L-MYB* intergenic polymorphism (*HMIP*)^{1,2}**
- ***BCL11A*^{3,4,5}**
- ***KLF1*^{6,7,8}**

¹Thein et al., PNAS (2007)

²Lettre et al., PNAS (2008)

³Menzel et al., Nature Genetics (2007)

⁴Sankaran et al., Science (2008)

⁵Sankaran et al., Nature (2009)

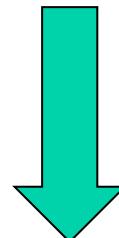
⁶Borg et al., Nature Genetics (2010)

⁷Zhou et al., Nature Genetics (2010)

⁸Satta et al., Haematologica (2011)

Andere Ursachen für nicht-deletionale HPFH

- ***HBS1L-MYB* intergenic polymorphism (*HMIP*)^{1,2}**
- ***BCL11A*^{3,4,5}**
- ***KLF1*^{6,7,8}**



¹Thein et al., *PNAS* (2007)

²Lettre et al., *PNAS* (2008)

³Menzel et al., *Nature Genetics* (2007)

⁴Sankaran et al., *Science* (2008)

⁵Sankaran et al., *Nature* (2009)

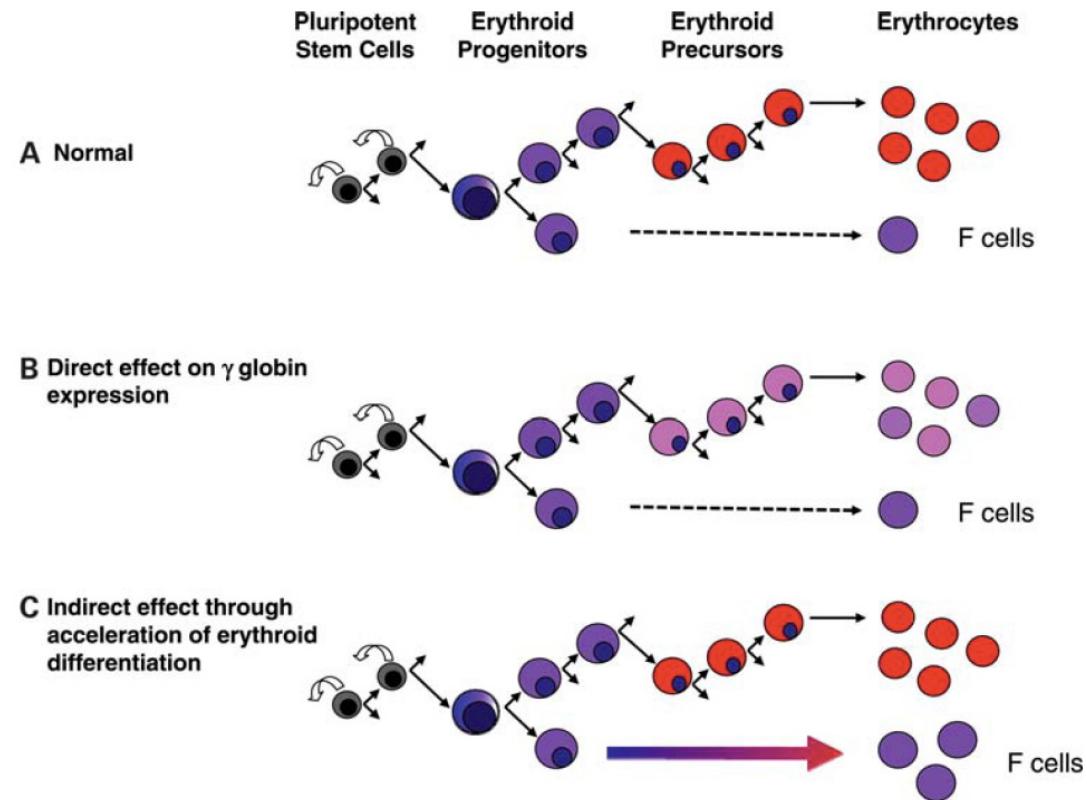
⁶Borg et al., *Nature Genetics* (2010)

⁷Zhou et al., *Nature Genetics* (2010)

⁸Satta et al., *Haematologica* (2011)

Wirkungsprinzip von Hydroxycarbamid (Siklos®)

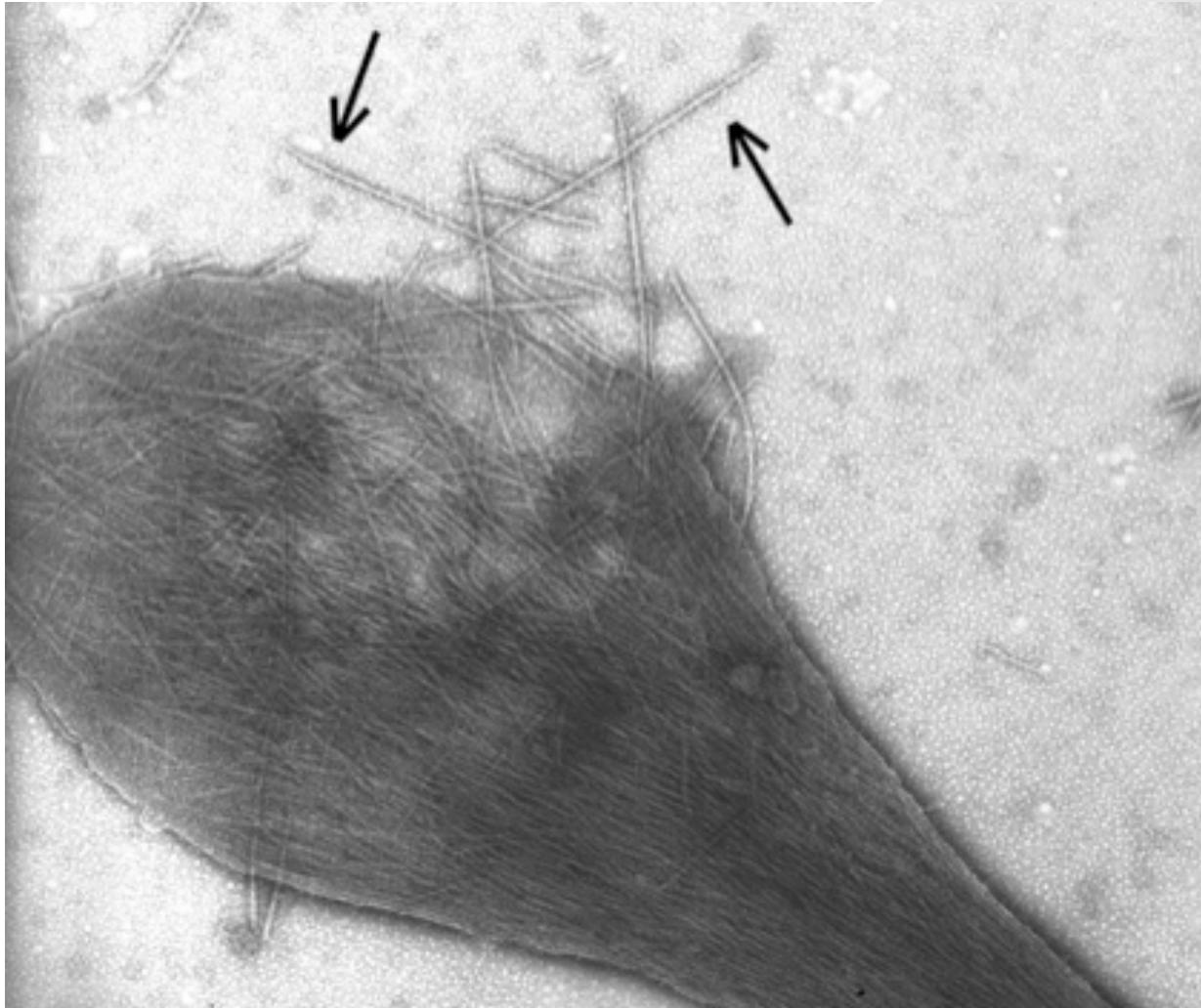
HbF-Erhöhung durch
Induktion von
Stresserythropoese



Aus Thein et al.: Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from genomics and clinical implications,
Human Molecular Genetics (2009)



HÄMATOLOGIE HEUTE
BERLIN



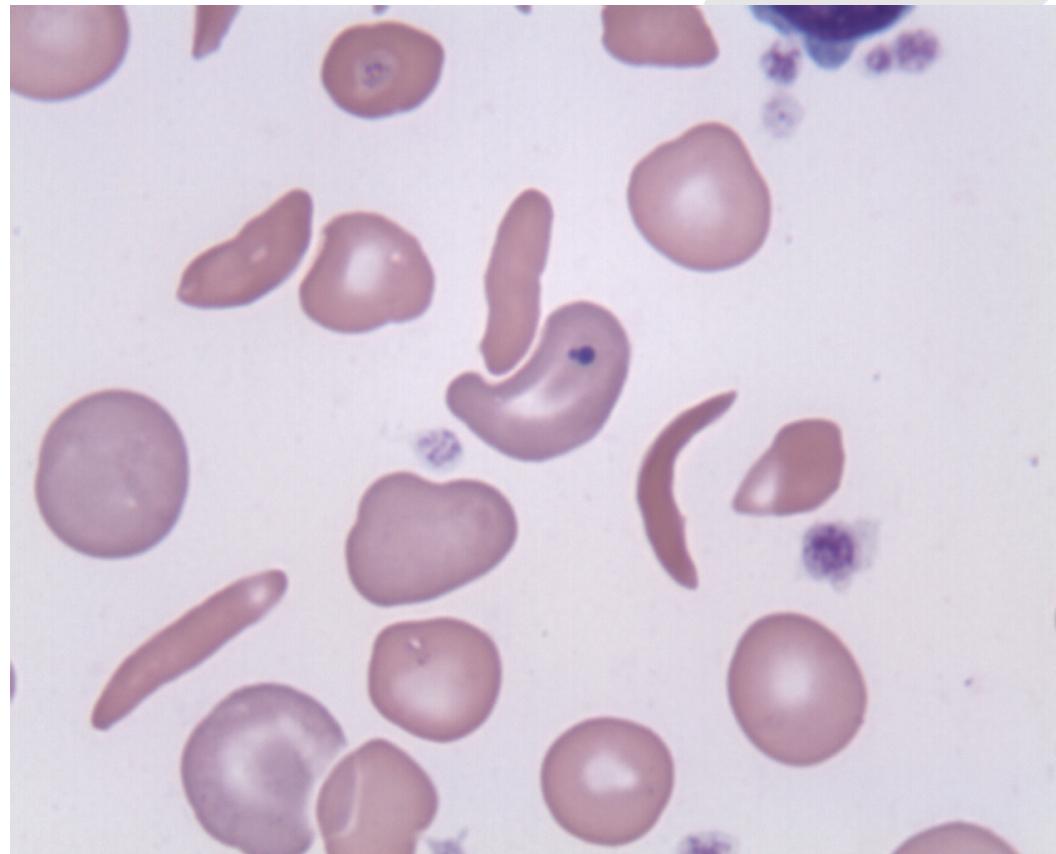
CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN



HÄMATOLOGIE HEUTE
BERLIN



Sichelzellen





Die Polymerisierung ist begrenzt reversibel!





Die Polymerisierung ist begrenzt reversibel!



Zunehmende Membranschädigung ist limitierend!

→ Irreversible Sichelzellen → Zelluntergang

Erythrozytenlebenszeit: **2-20 Tage** (Norm: ca. 120)



Es ergeben sich zwei Problemkomplexe

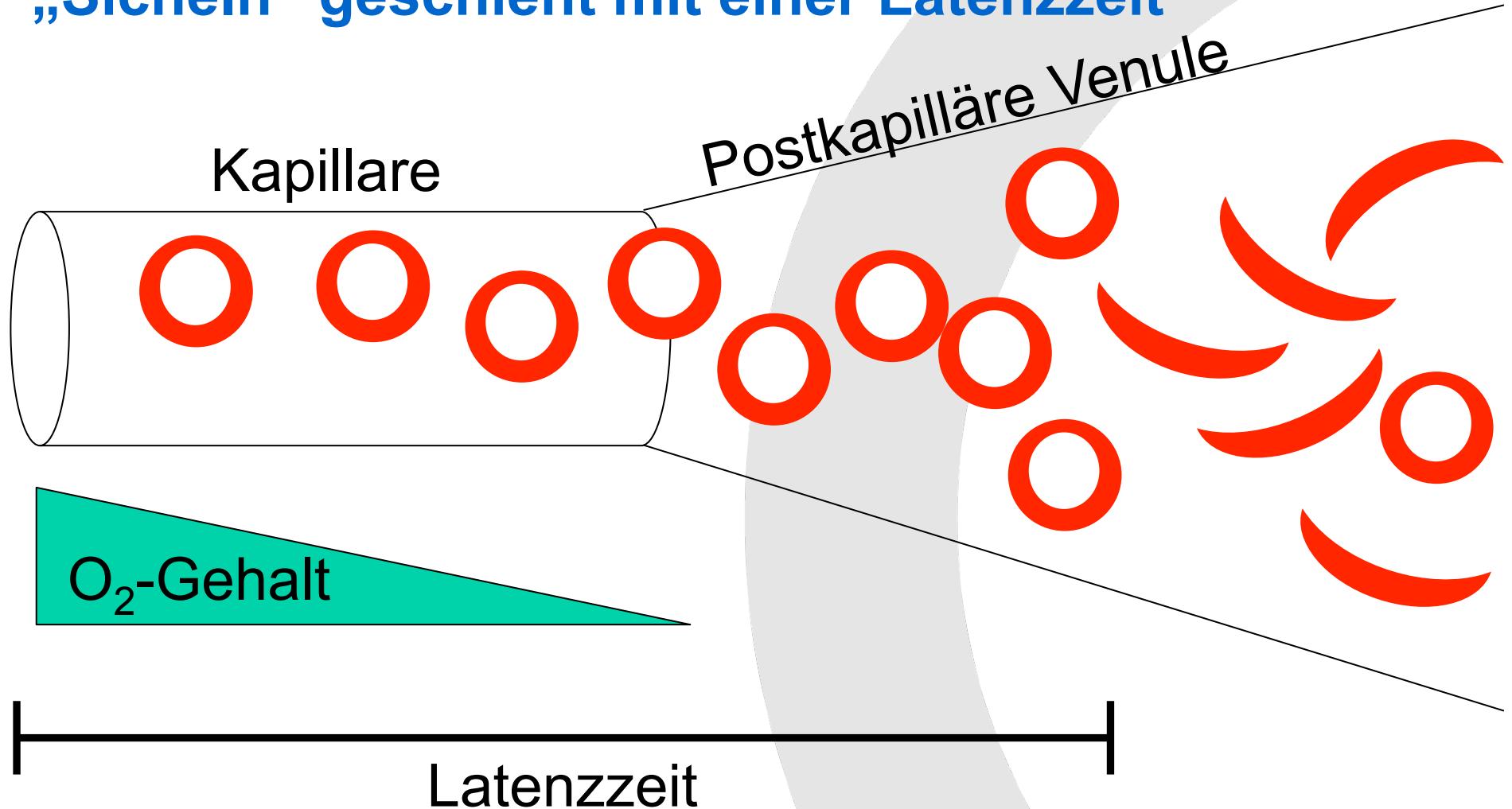
**Vasokklusionen,
die zu Ischämie und Reperfusionsschäden führen**

+

chron. Hämolyse

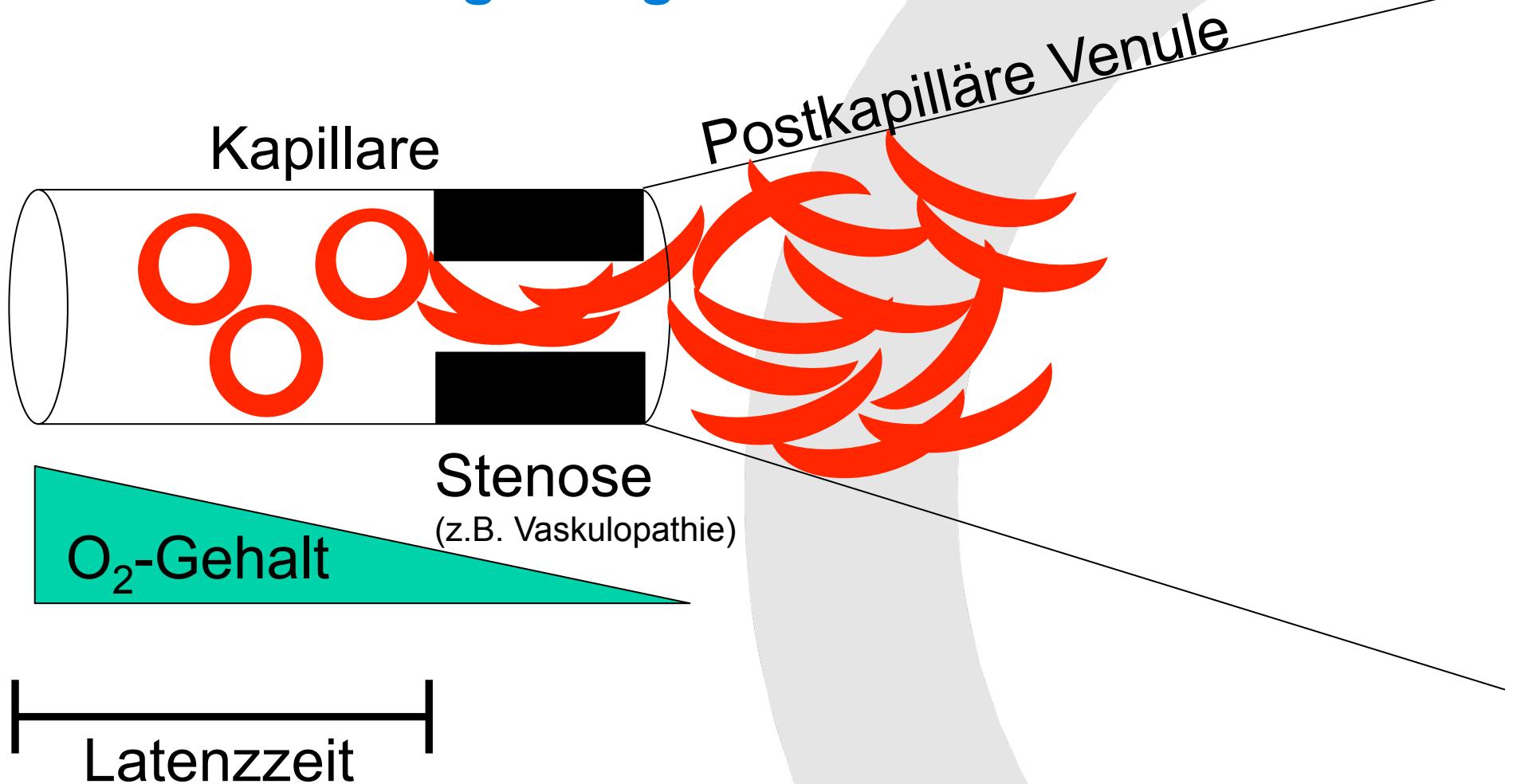


„Sicheln“ geschieht mit einer Latenzzeit



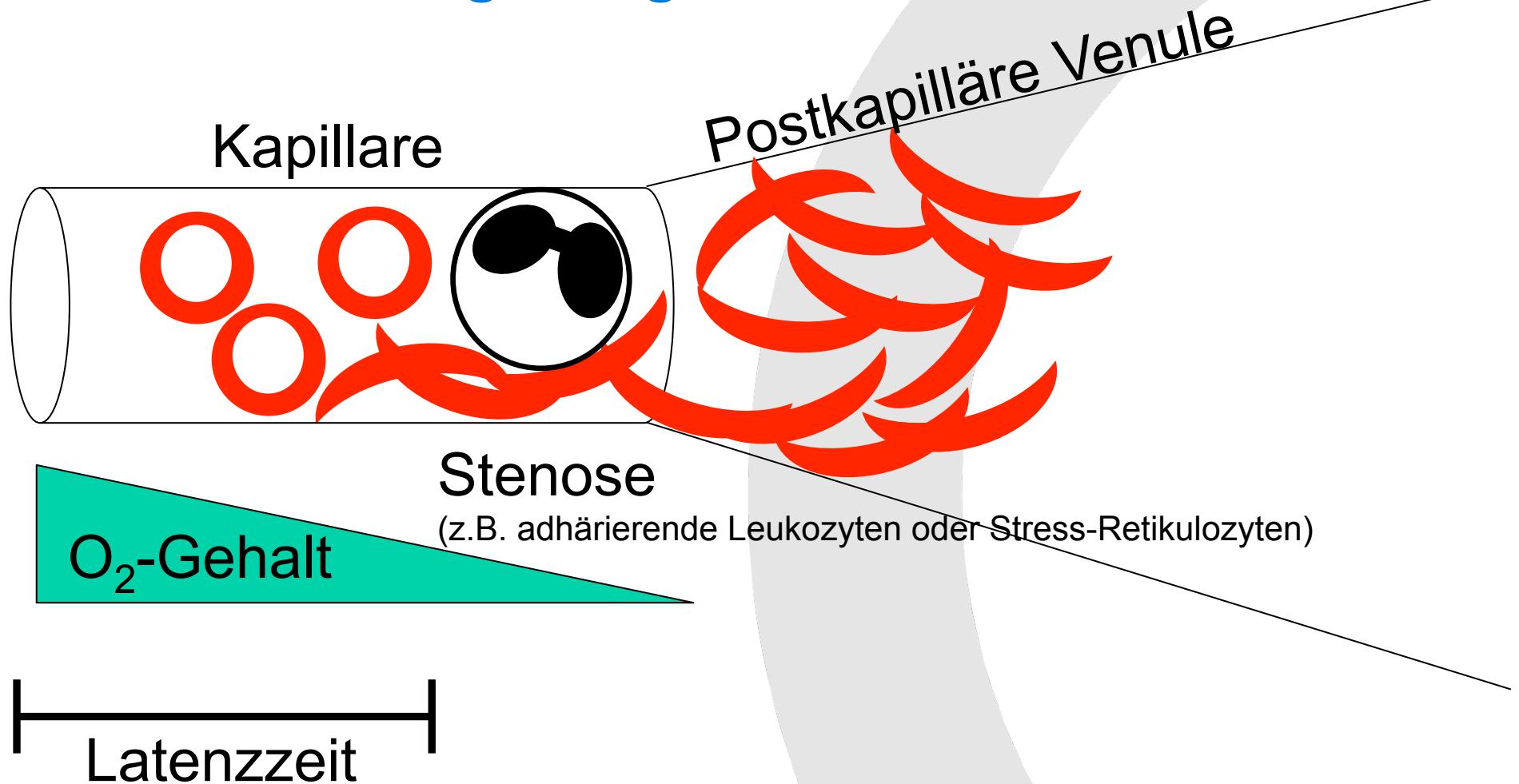


→ es bedarf begünstigender Faktoren

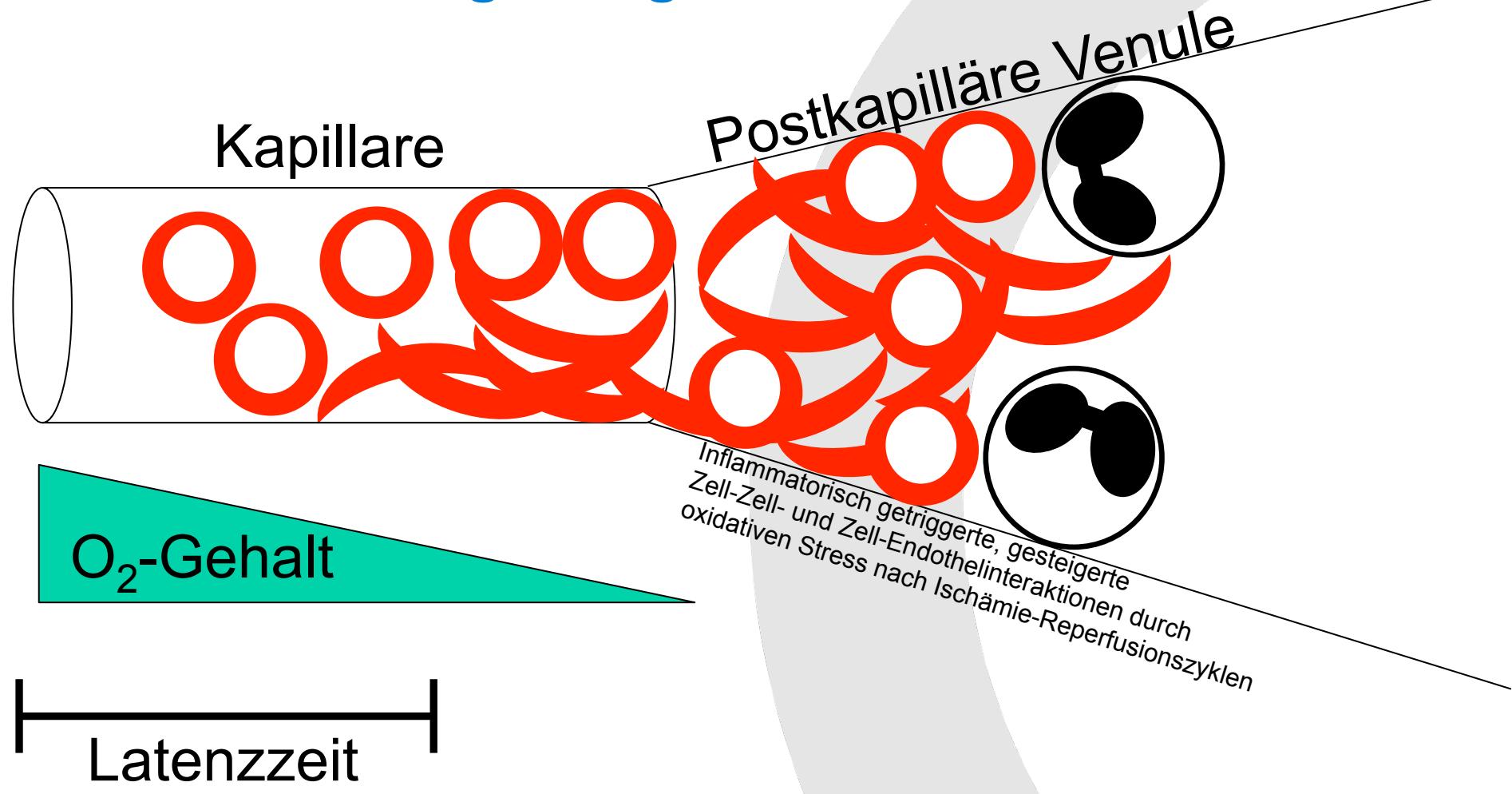




→ es bedarf begünstigender Faktoren

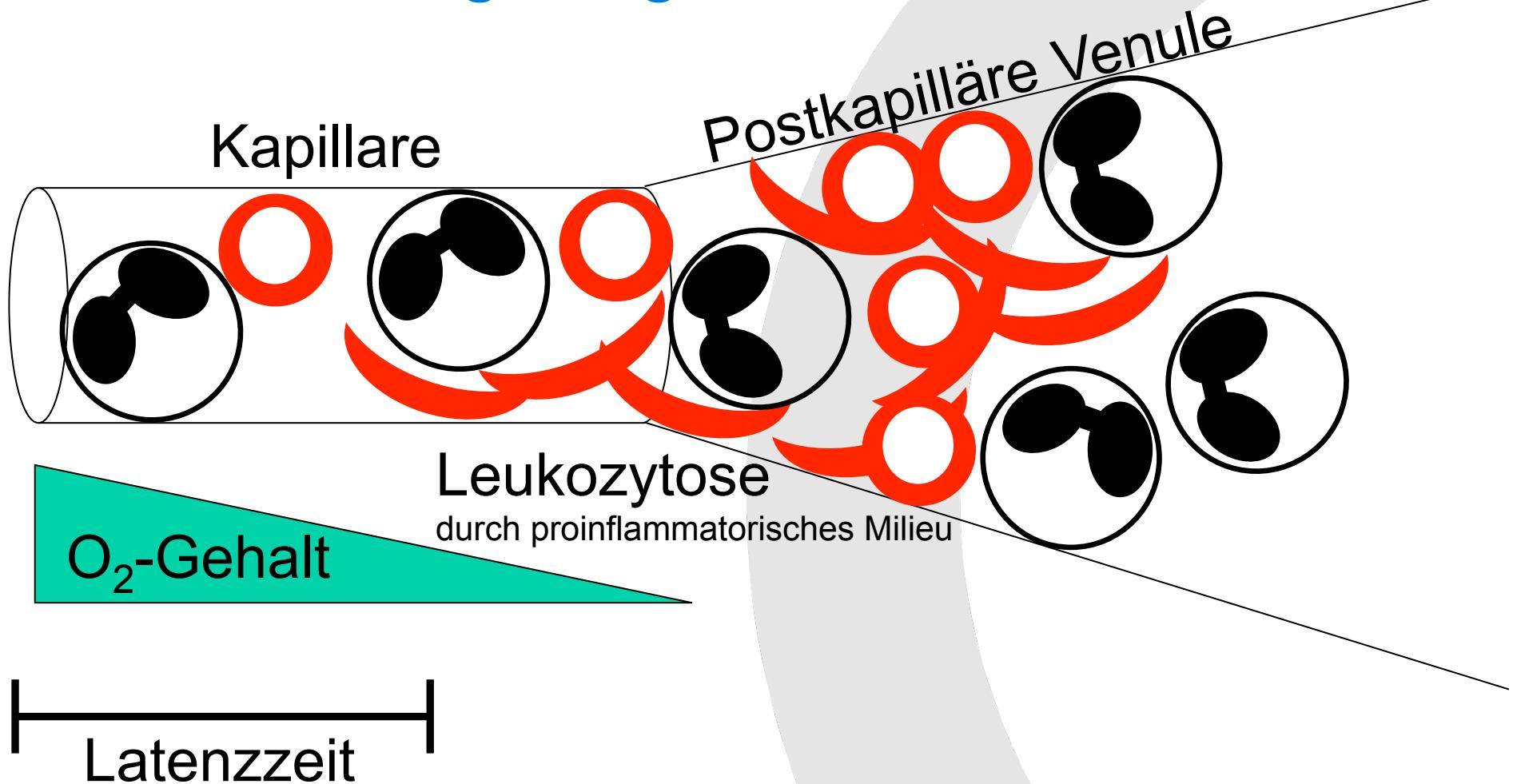


→ es bedarf begünstigender Faktoren

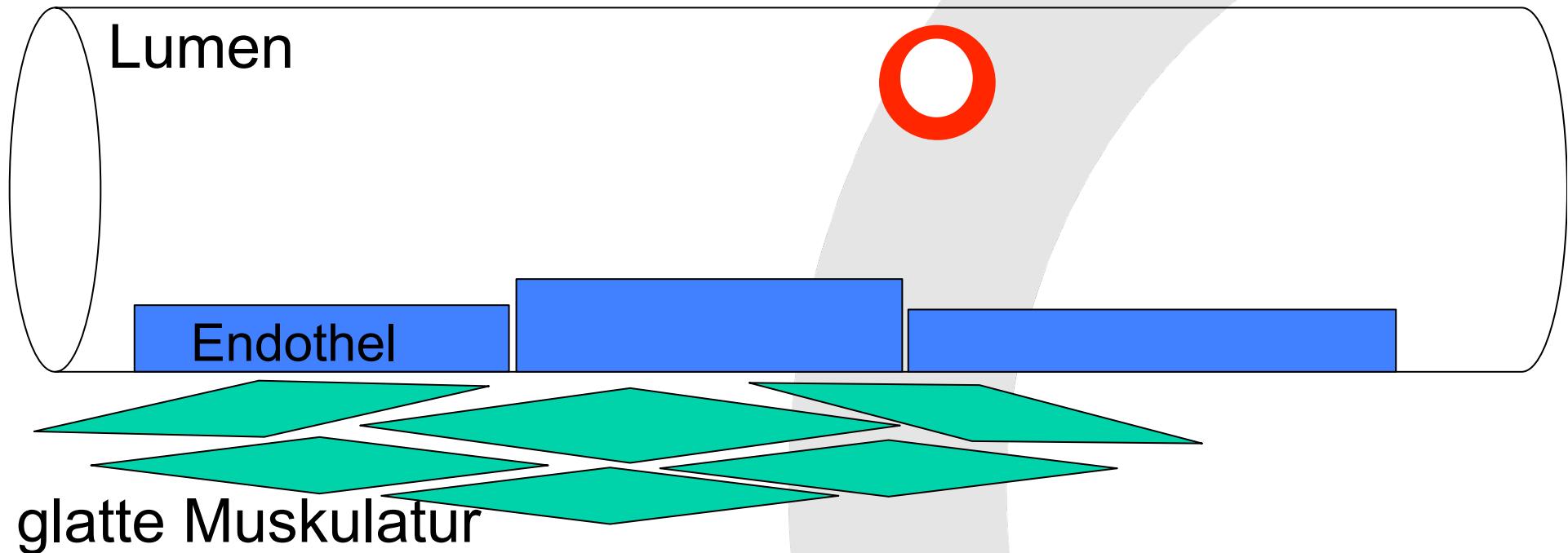




→ es bedarf begünstigender Faktoren

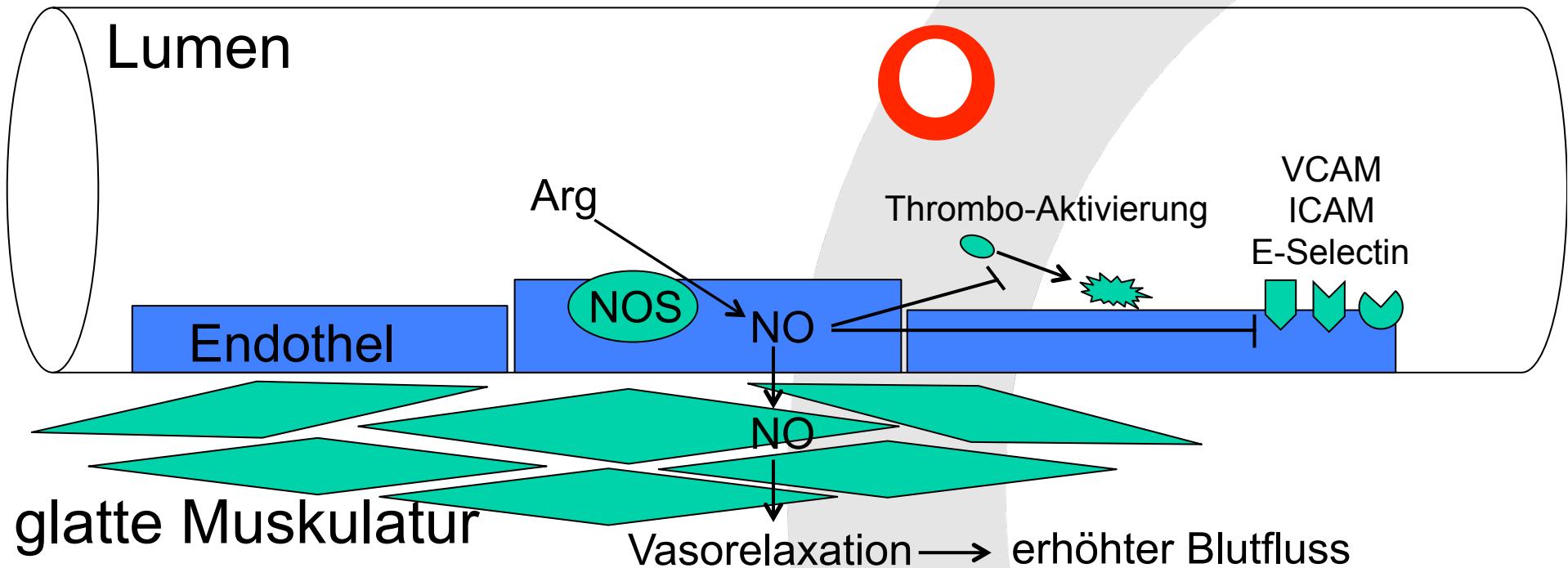


Chronische Hämolyse und Störung des NO-Stoffwechsels

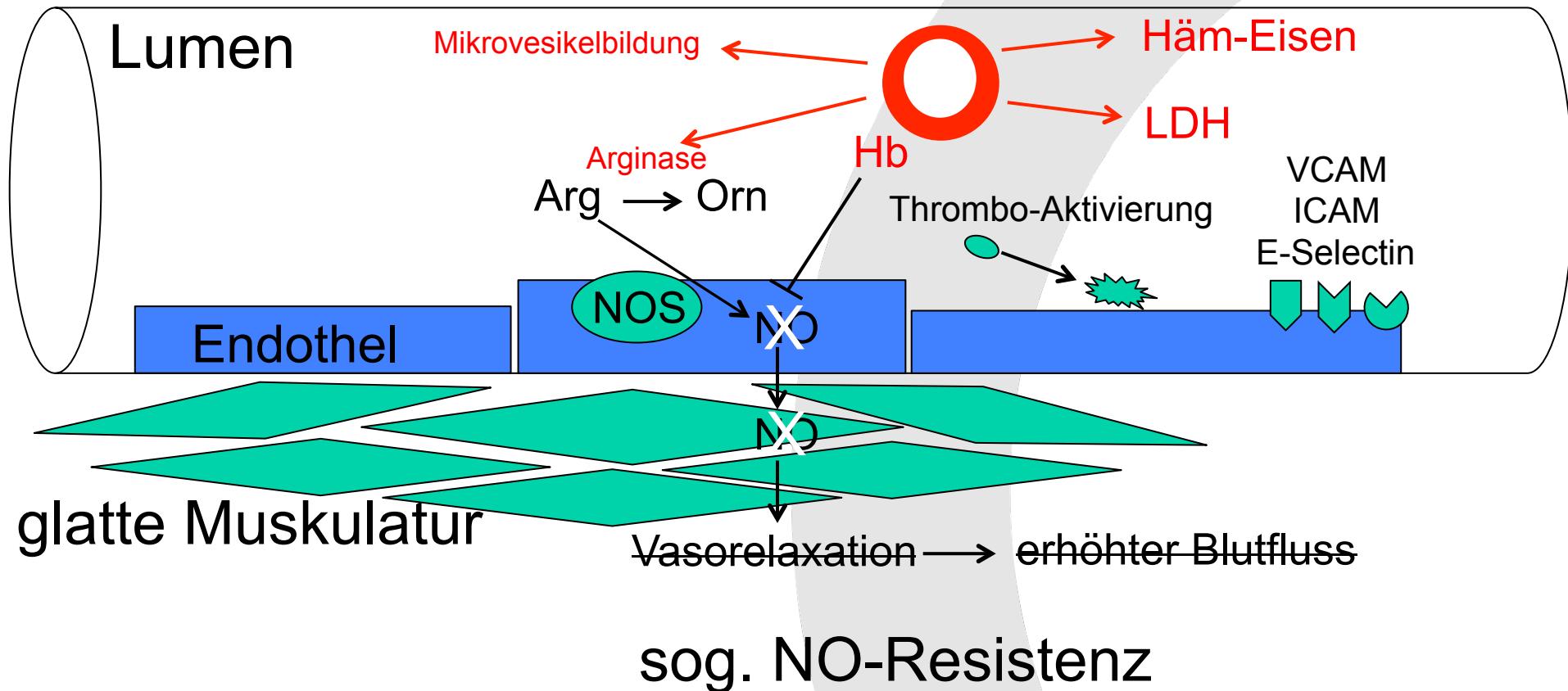




Chronische Hämolyse und Störung des NO-Stoffwechsels



Chronische Hämolyse und Störung des NO-Stoffwechsels



Weitere Funktionen von NO:
inhibiert Freisetzung von Endothelin-1 (Vasokonstriktor/Wachstumsfaktor), Antioxidans

NO (Stickstoffmonoxid)

inhibiert

- Vasokonstriktion
- Plättchenaggregation
- Plättchenbindung an das Endothel
- Freisetzung prokoagulatorischer Proteine
- Leukozytenbindung an das Endothel (über VCAM-1)
- Freisetzung von Wachstumsfaktoren



Spectrum of Sickle Cell Complications

**Hemolysis-
Endothelial Dysfunction**

**Higher
Hemolytic Rate**

Higher plasma hemoglobin & arginase
Higher reticulocyte count
Higher serum LDH
High bilirubin

**Viscosity-
Vaso-occlusion**

**Lower
Hemolytic Rate**

Higher hemoglobin
Higher plasma arginine
Higher nitric oxide bioactivity

Pulmonary Hypertension
Leg ulceration
Priapism
Stroke?

Osteonecrosis
Acute Chest Syndrome
Vaso-occlusive Pain Crisis

α -thalassemia trait shifts risk

nach Kato G.: Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes, Blood Rev. 2007 Jan;21(1):37-47





Ob es den hämolytischen Subphänotyp wirklich gibt, ist umstritten!

Hervorragender Review-Artikel hierzu:

Hebbel, R.P.:

Reconstructing sickle cell disease: a data-based analysis of the "hyperhemolysis paradigm" for pulmonary hypertension from the perspective of evidence-based medicine.

Am J Hematol. 2011 Feb;86(2):123-54



Zusammenfassung

HbS-Polymerisierung

HbS-Konzentration

Dehydratation

Proinflammatorisches Milieu

Leukozytose

Endothelaktivierung

Aktivierung aller drei Blutzellreihen

Interaktionen zwischen Zellen und Endothel

Störung des NO-Stoffwechsels

