

Sekundäre Hämochromatose bei β -Thalassaemia major

Gabriele Strauß
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Onkologie, Hämatologie und KMT

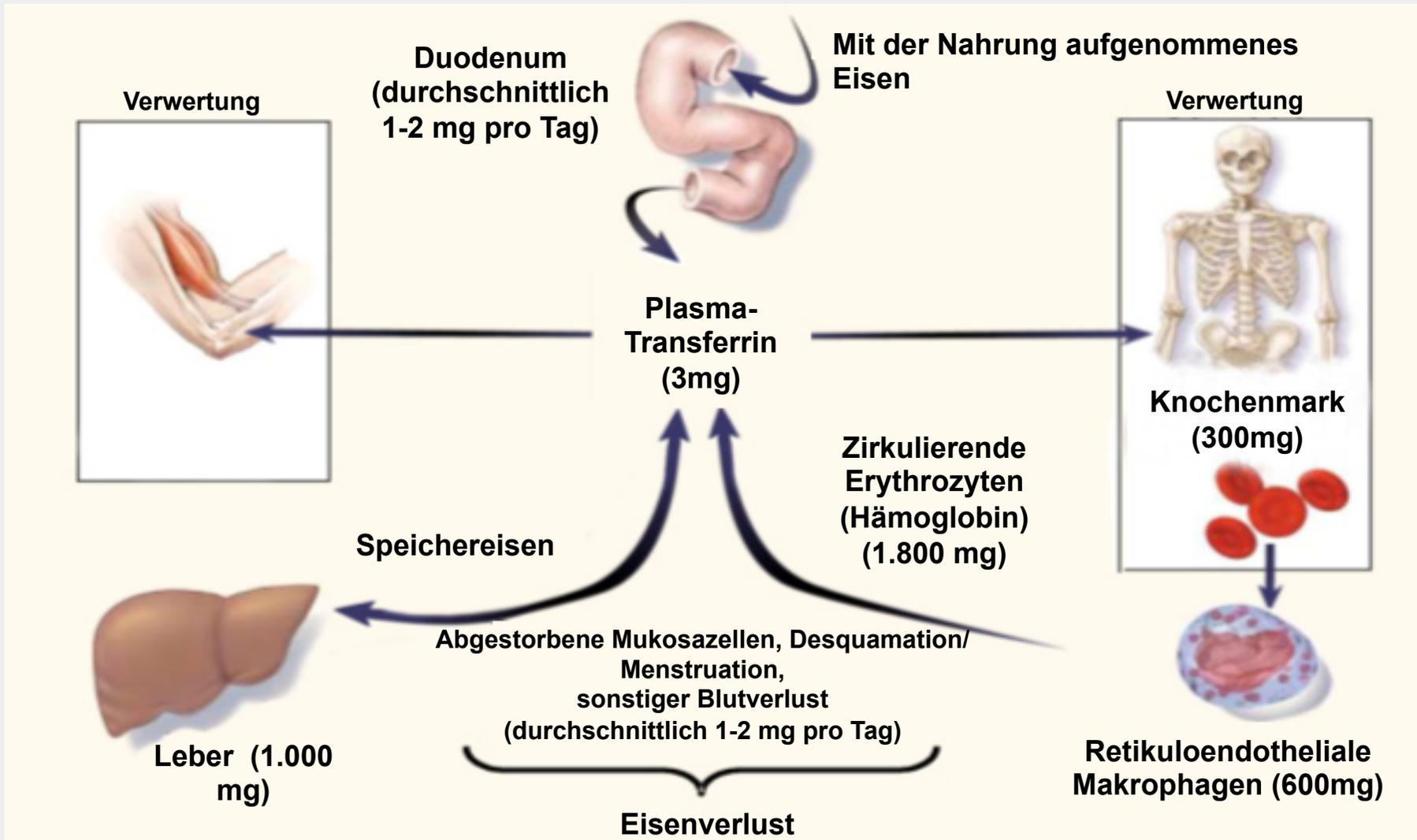
 Das Bild kann nicht angezeigt werden. Dieser Computer verfügt möglicherweise über zu wenig Arbeitsspeicher, um das Bild zu öffnen, oder das Bild ist beschädigt. Starten Sie den Computer neu, und öffnen Sie dann erneut die Datei. Wenn weiterhin das rote x angezeigt wird, müssen Sie das Bild möglicherweise löschen und dann erneut einfügen.

Eisen

- 4.7% der Erdkruste
- 4. häufigstes Element
- 95% der genutzten Metalle
- **140×10^{22} Tonnen**



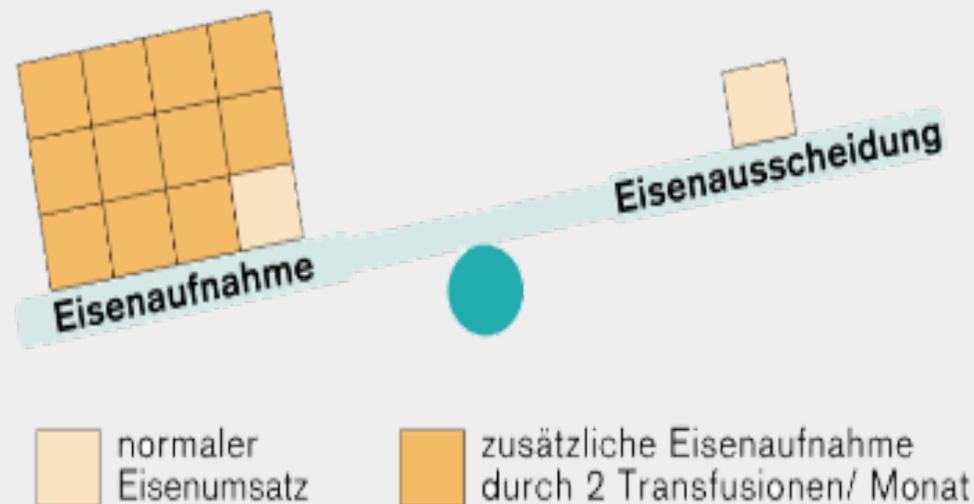
Eisenvorrat: 4 g, 0,005% der Körpergewichtes



Andrews NC. N Engl J Med 1999;341:1986-1995, © Massachusetts Medical Society, with permission

Eisenumsatz

- Eisengehalt des Körpers: 3 - 4 g
- Täglicher Eisenbedarf: 1 - 2 mg
- Täglicher Eisenverlust: 1 - 2 mg (Epithelabschilferung und Blutungen)
- kein aktiver Ausscheidungsmechanismus für Eisen



Eisen – ein wichtiges Spurenelement

- O₂-Transport und O₂-Speicherung
- Energieproduktion (Cytochrom a,b,c)
- Drug Metabolismus (Cytochrom P450)
- Immunabwehr (NADPH, Oxidase)
- ROS (reactive oxygen species)
- Mitochondrien(NADdehydrogenase, Succinatedehydrogenase)
- Nukleotidkatabolismus und -synthese (Xanthinoxidase, Ribonucleotidreductase)

Fairbanks VF, Beutler E. Ironmetabolism. In: Beutler E, et al. editors. Williams Hematology, 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.295-.304.

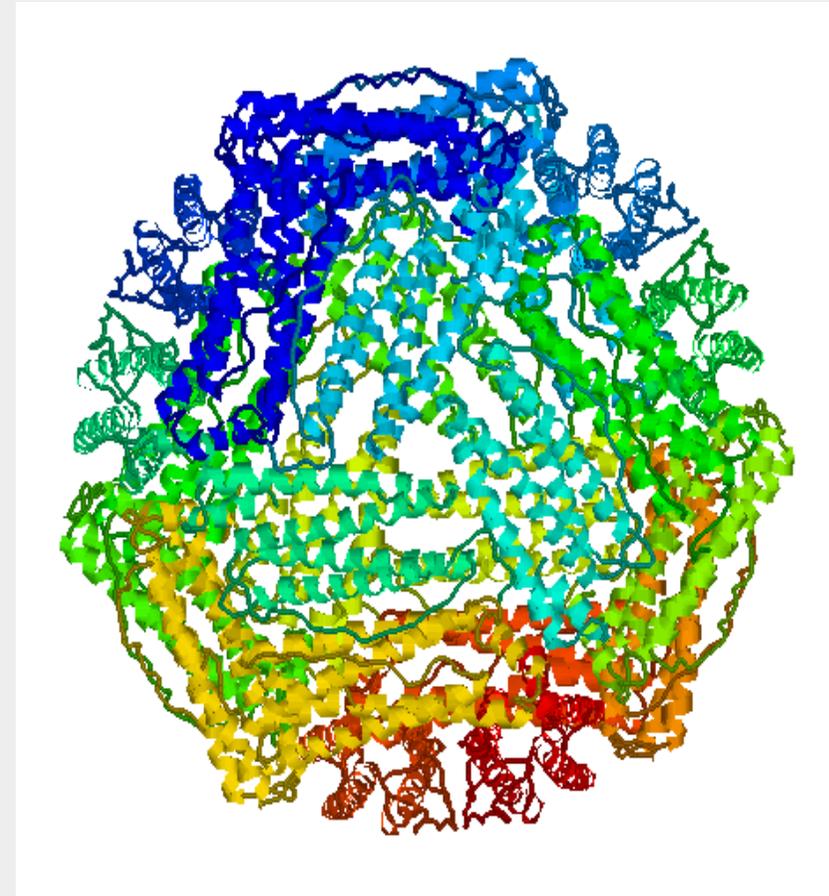
Ferritin/ Transferrin/Transferrinrezeptor

Ferritin

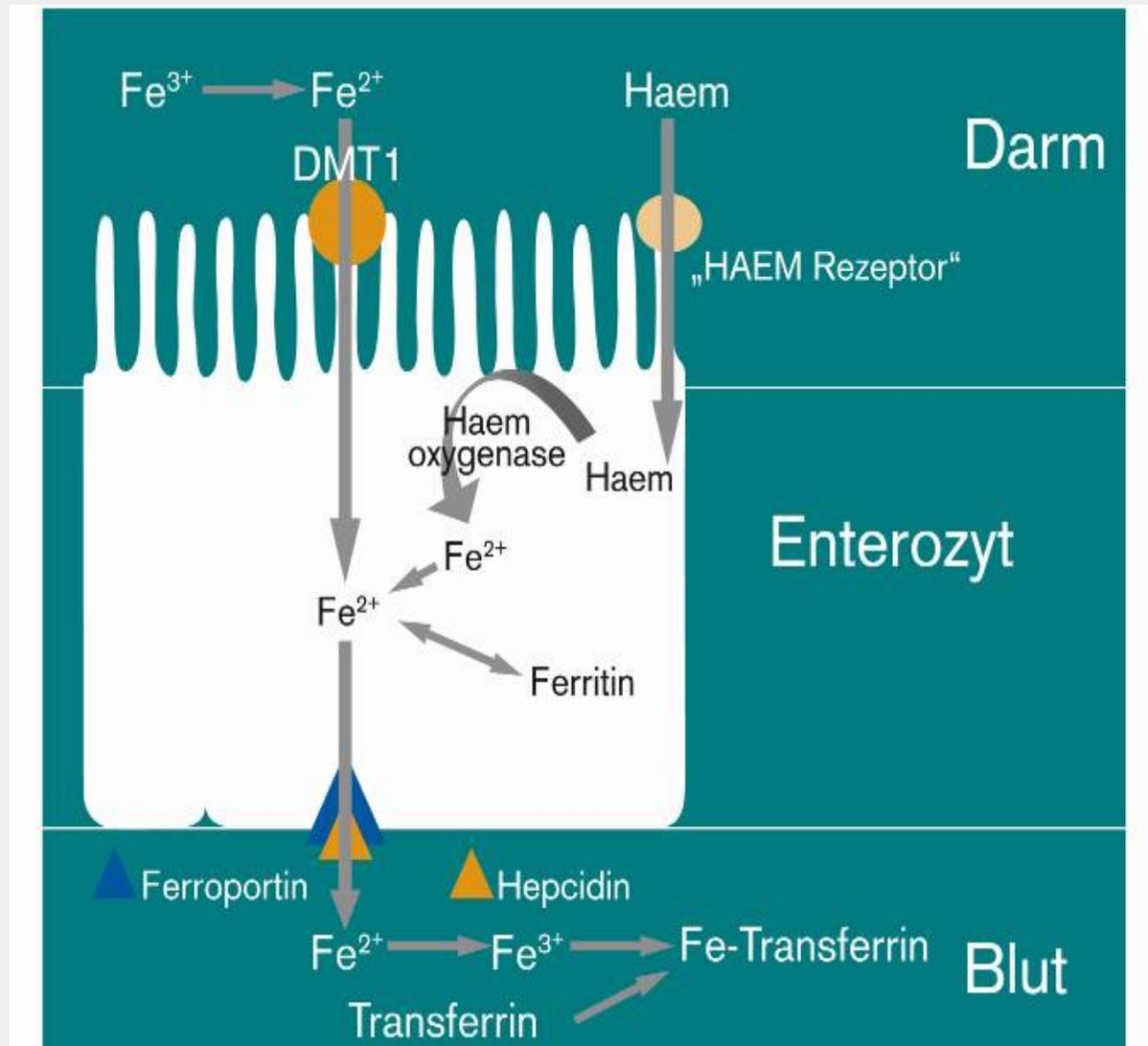
- Intrazellulär Speicherung
- Hepatozyten und retikuloendothelialen Makrophagen

Transferrin/Transferrinrezeptor

- Eisen an Transferrin gebunden
- Transferrinsättigung beträgt ca. 30%
- Bei Eisenüberladung → Sättigung↑
- Freies Eisen bindet an andere Proteine und bildet **nicht-transferringebundenes Eisen (NTBI)**
- NTBI kann direkt unkontrolliert in die Zelle penetrieren
- Transferringebundenen Eisen reguliert die Aufnahme Trf1: erythropoietische Vorläuferzellen Trf2: Hepatozyten



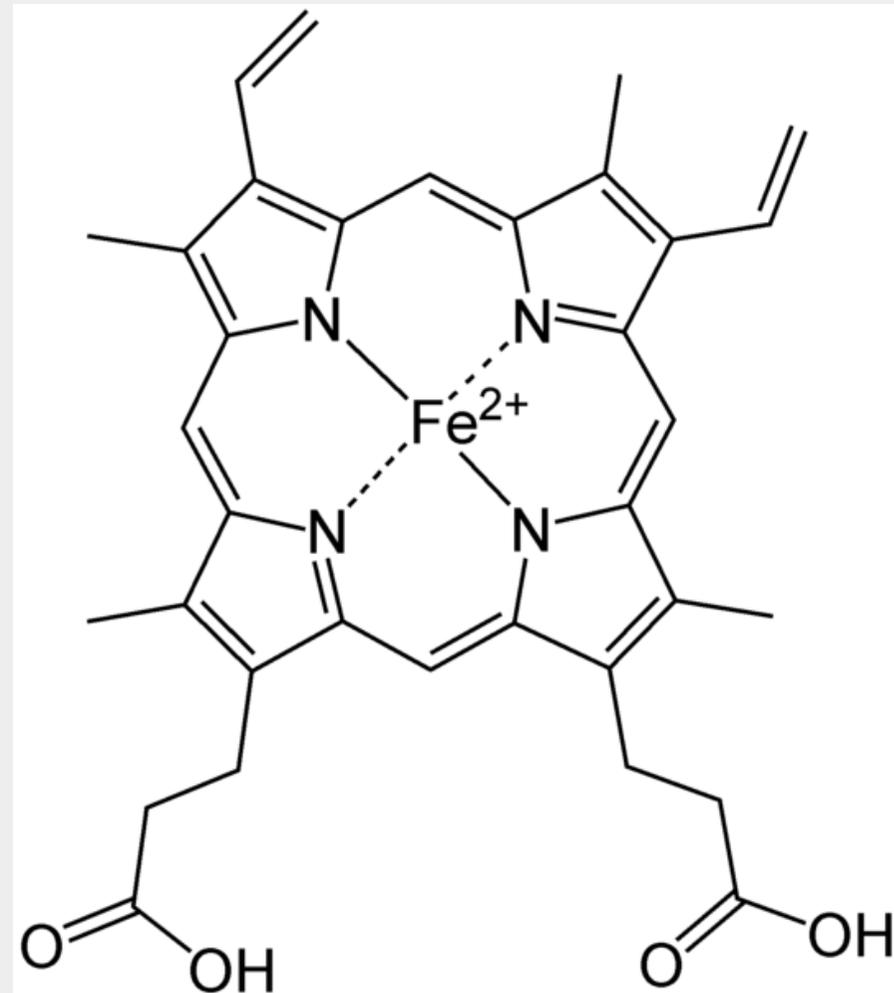
Intestinale Eisenresorption



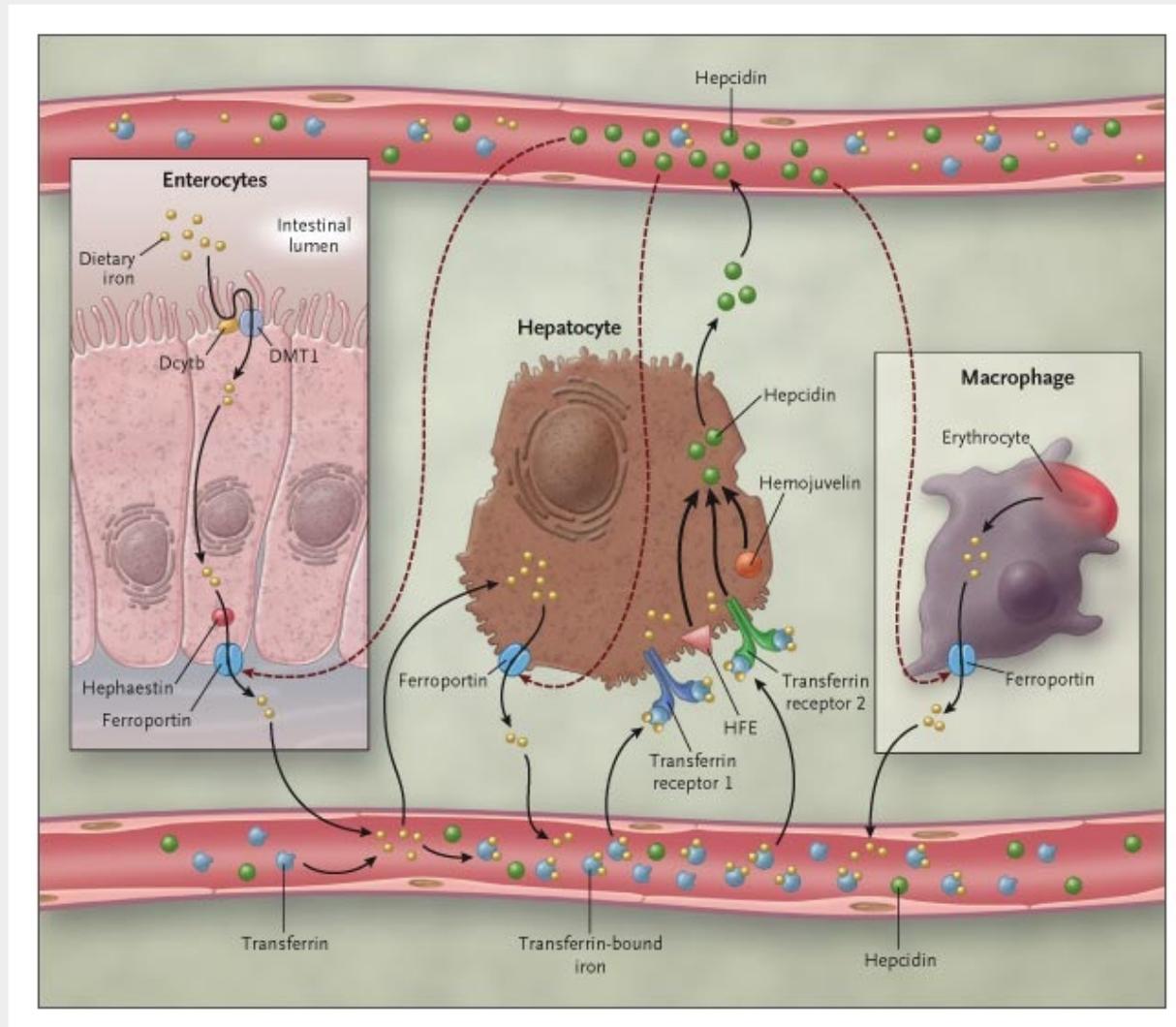
- im Duodenum
- Ca. 10% des Fe in der Nahrung resorbiert (1-2mg/d)
- Kann bis 40% gesteigert werden

Aufnahme von Hämeisen

- aus Hämoglobin und Myoglobin
- vermutlich bessere Resorption als nichtorganisches Eisen
- 2005 (Shayeghi et al. Cell) Beschreibung eines „hemecarrier proteins“ (**HCP1**)
- Abbau des Häms über Hämoxygenase



Eisenexport aus der Zelle durch Ferroportin



Regulation des Eisenstoffwechsels

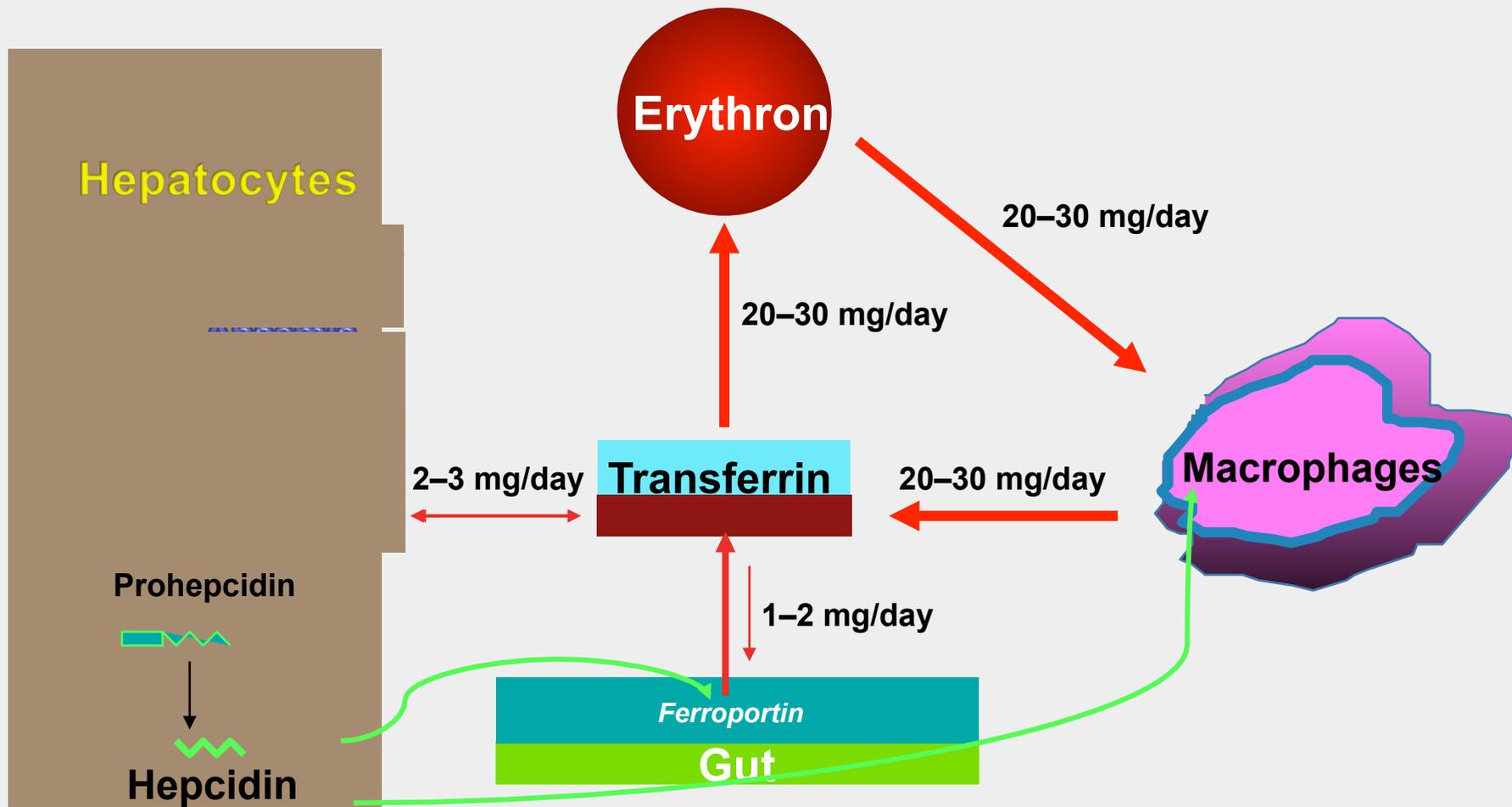
- Schon länger bekannt... **HFE/ Haemojuvelin**
- **Hepcidin** 2001 erstmals beschrieben
- Synthese in der Leber

- bei nicht regelmäßig transfundierten Patienten (Thalassemia intermedia) **Hepcidin erniedrigt** und nachfolgend hohe enterale Eisenabsorption

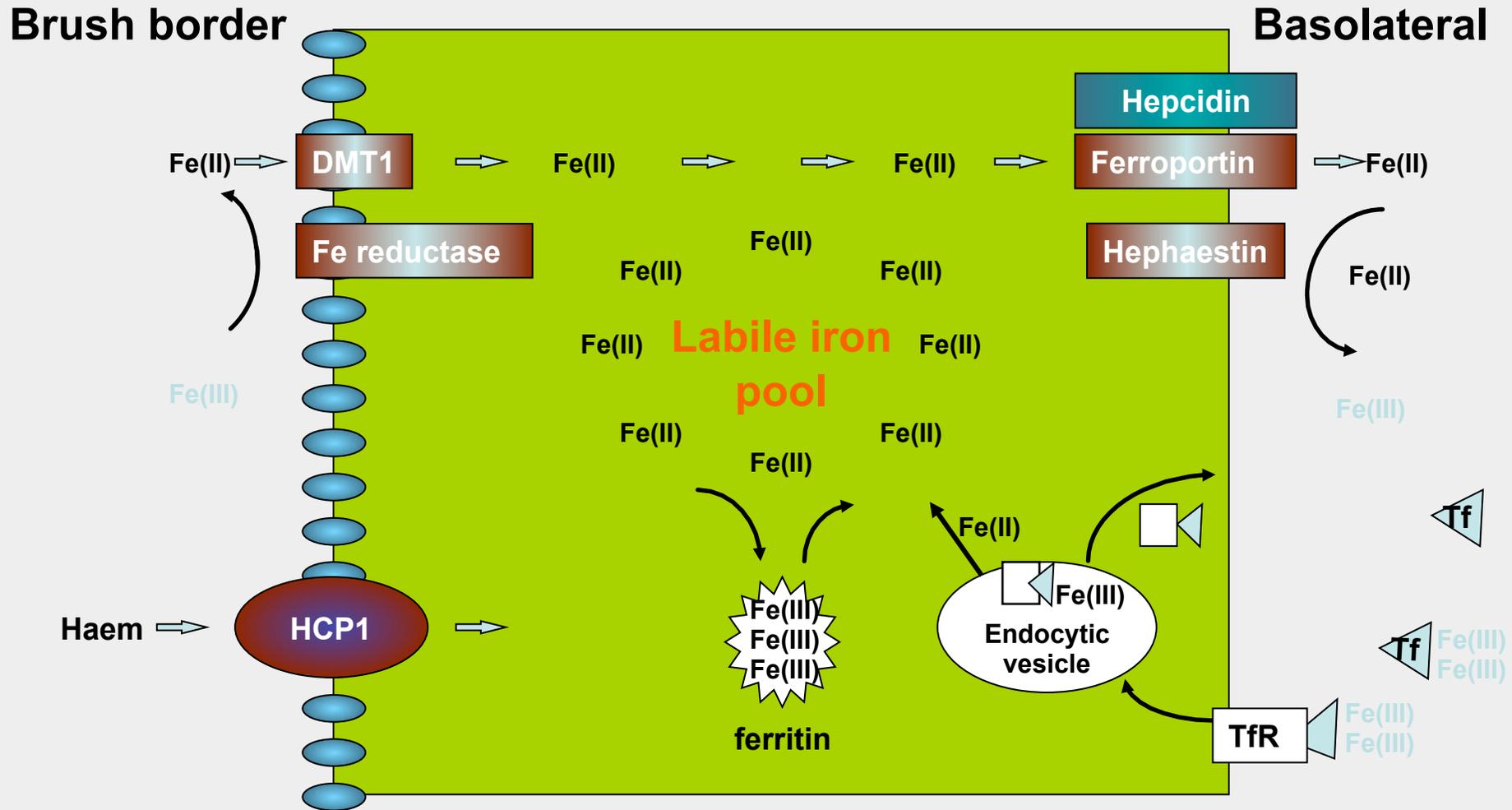
- Thalassämia major **Hepcidin Konzentration etwas höher** als in nicht transfundierten und abhängig vom Zeitpunkt der Transfusion

- Mäuse mit Hepcidinmangel: massive Eisenüberladung
- Mäuse mit Hepcidinüberexpression: mikrozytäre hypochrome Anämie

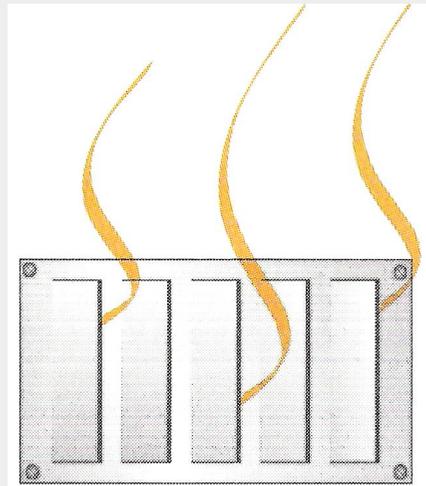
Hepcidin spielt eine Schlüsselrolle bei der Eisenüberladung



Kontrolle des Fe Transportes in den duodenalen Enterozyten

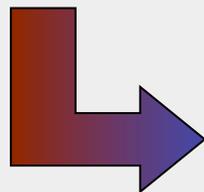


Hepcidin regulation

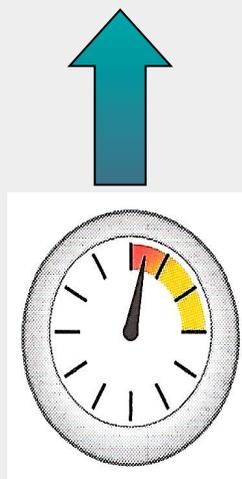


Hepcidin

Erythropoiesis
Low Fe stores
Hypoxia

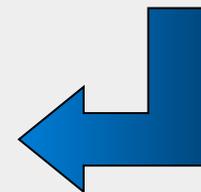


L
GDF15
Tmprss6
HIF1- α



H
SMADs
STAT-3

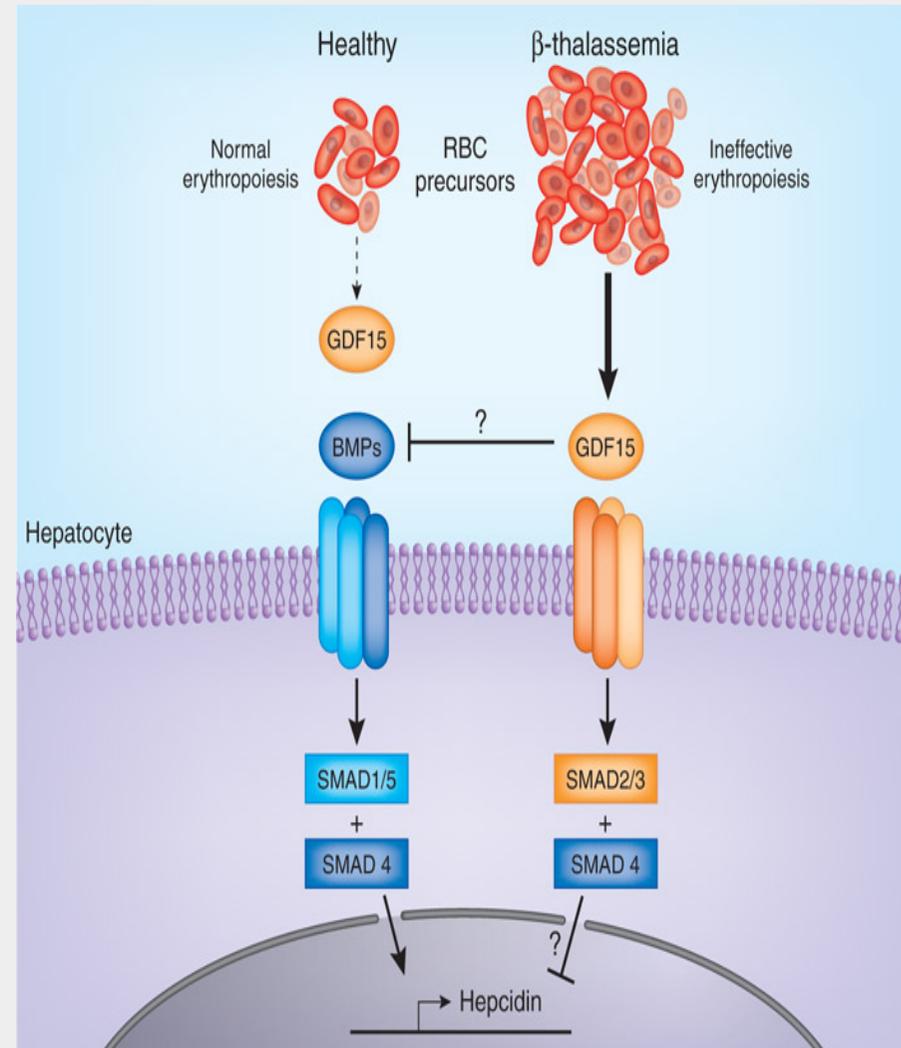
Iron overload
Inflammation



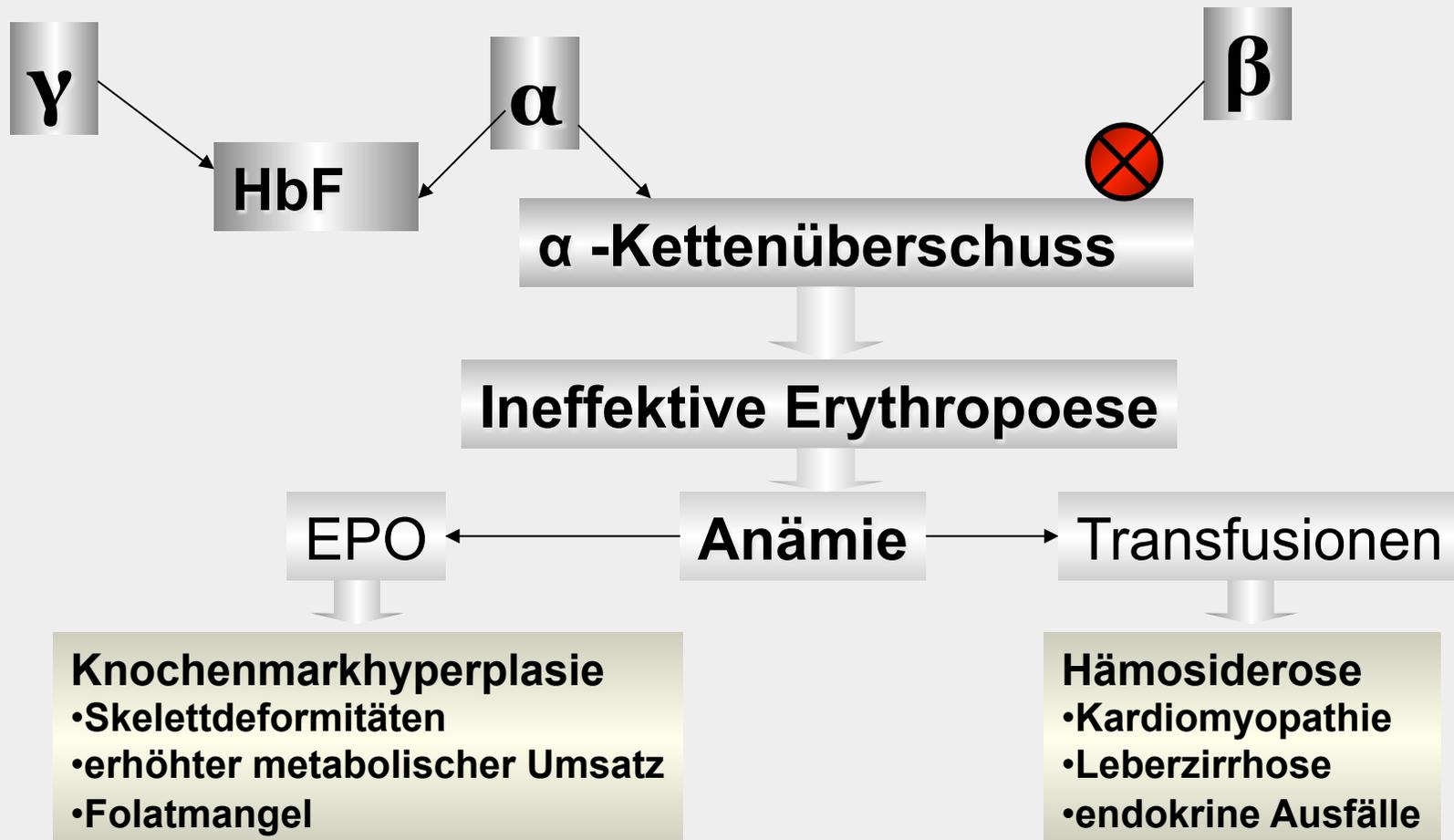
Ajioka RS, Prchal J.
The Hematologist.
2008;5:(5)1.

Regulation des Hepcidins bei Thalassämie

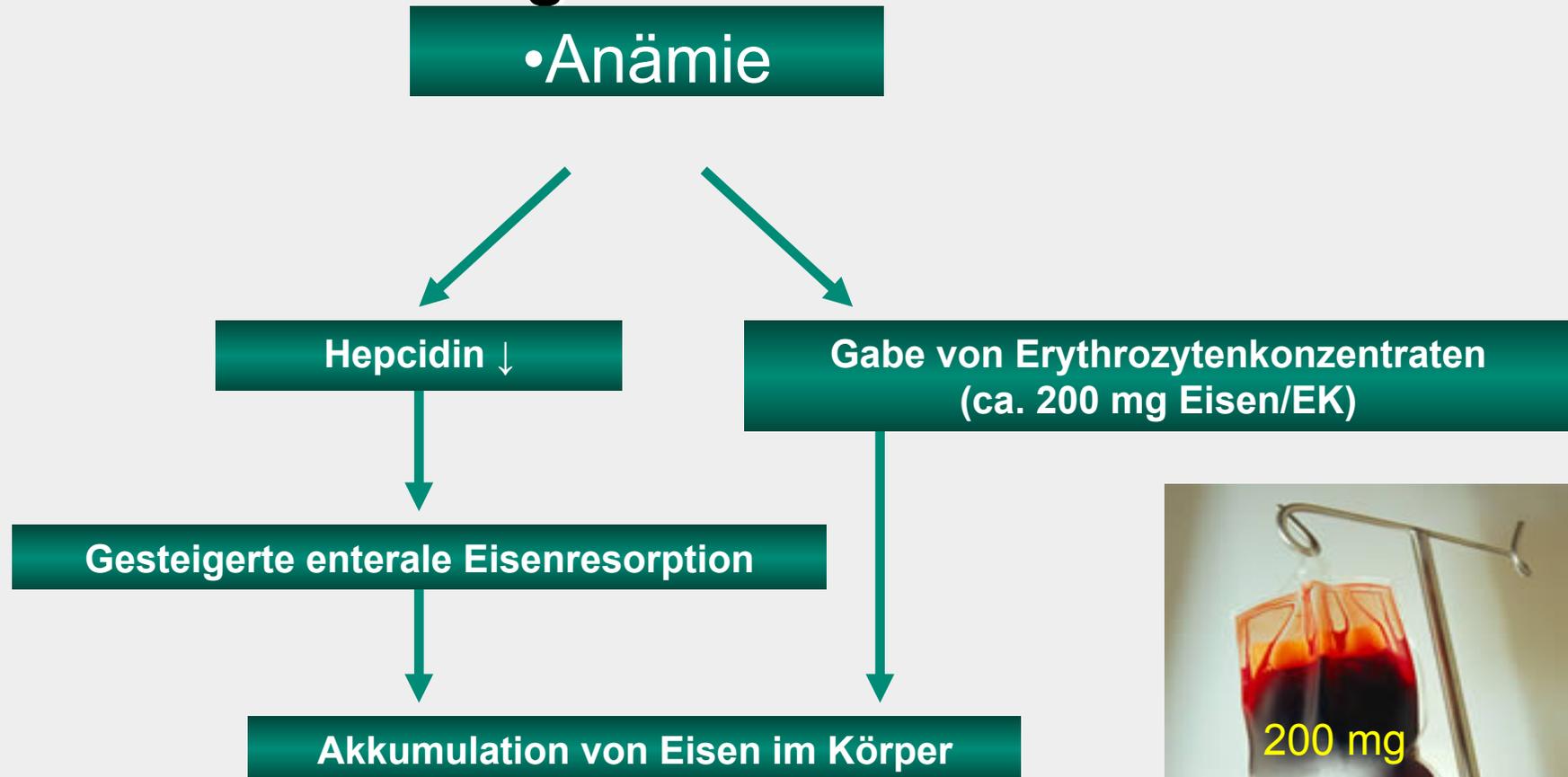
- Growth Differentiation Factor 15 (**GDF15**) von erythropoietischen Vorläuferzellen gebildet
bremst Synthese von Hepcidin
- dies führt zur gesteigerten Aufnahme von intestinalem Eisen, Abgabe des in den Makrophagen gespeicherten Eisens
- Hohe GDF15 Spiegel bei gesteigerter Erythropoiese, z.B. Thalassemia minor/major



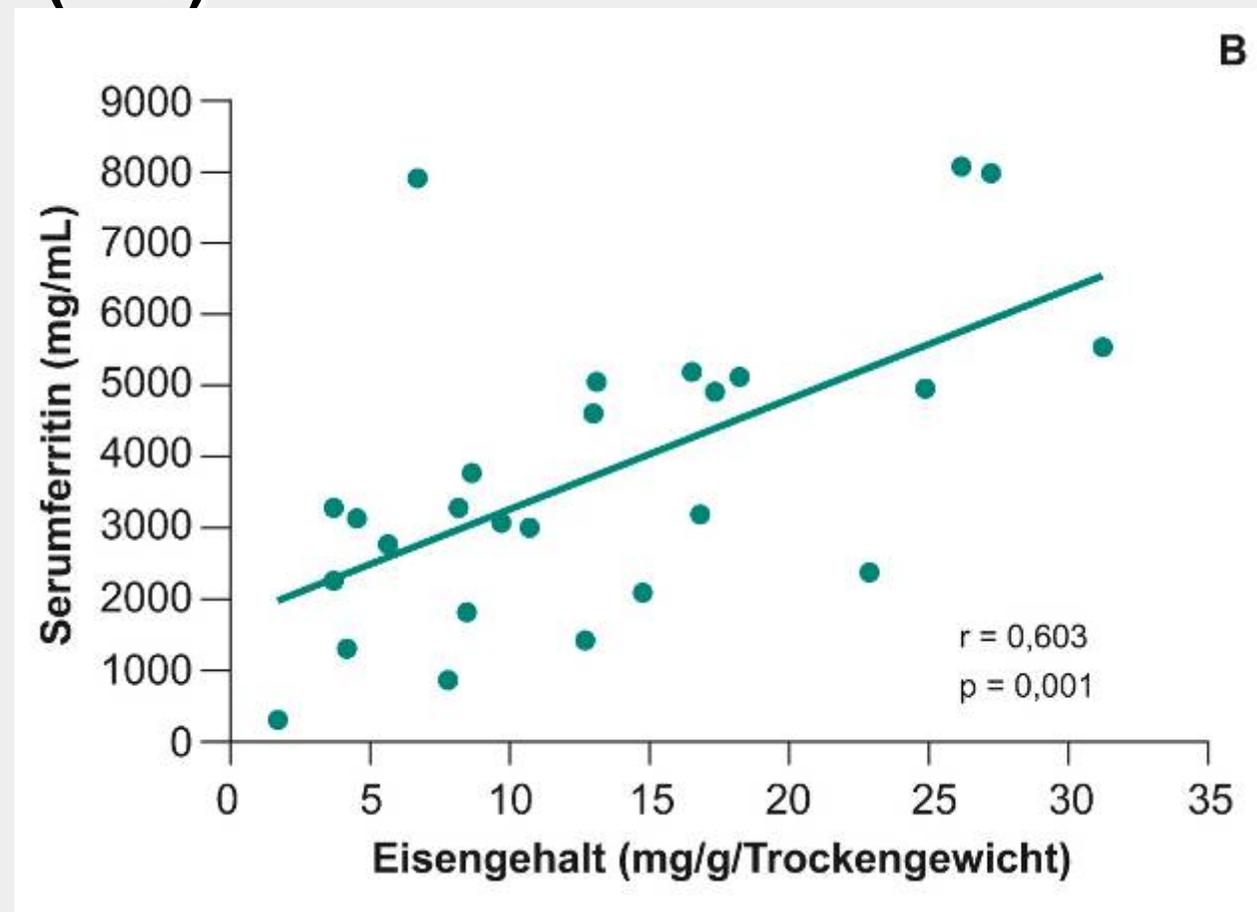
Pathophysiologie der homozygoten β - Thalassämie



Pathogenese transfusionsbedingter Eisenüberladung



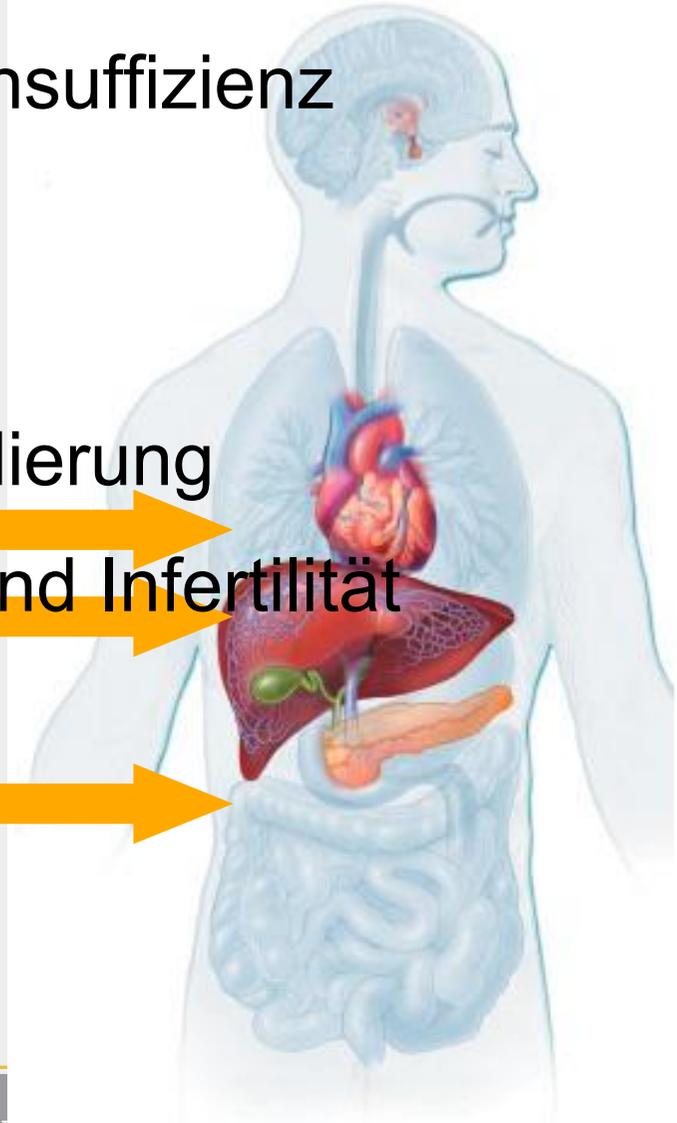
Eindeutiger Zusammenhang zwischen Serumferritin und Lebereisenkonzentration (LIC)



Ein hoher Serumferritinwert zeigt einen hohen Lebereisengehalt an

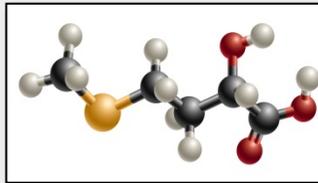
Überblick der Zielorgane und möglicher Komplikationen

- Herz → Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz
- Leber → Leberzirrhose
- Pankreas → Diabetes mellitus
- Hypophyse → Wachstumsretardierung
- Gonaden → Hypogonadismus und Infertilität



Mechanismen der Eisentoxizität

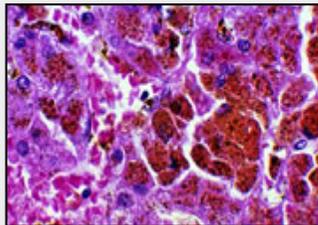
Molecular level



Pathological forms of iron

- Non-transferrin-bound iron (NTBI) found in circulation
- Labile plasma iron (LPI) found intracellularly

Microscopic level



Iron toxicity results from another pathological form of iron: haemosiderin

Macroscopic level



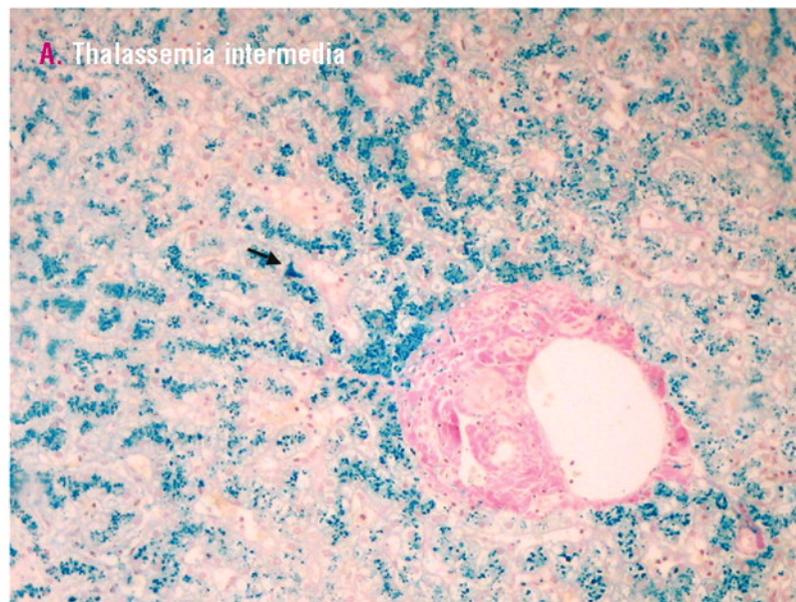
Iron toxicity results in gross tissue damage in

- Liver
- Heart
- Endocrine glands

Image source: date on file, Novartis.

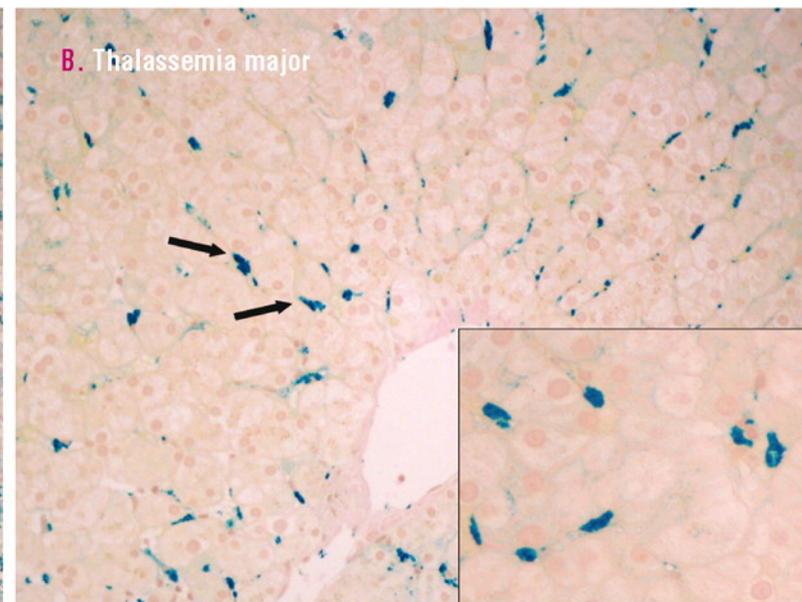
Verteilung des Lebereisens unterschiedlich bei β Thalassämia maj/intermedia

β -Thalassaemia intermedia



Stored iron is found mainly at the biliary pole of hepatocytes, with only sporadic iron-loaded reticuloendothelial system (RES) cells

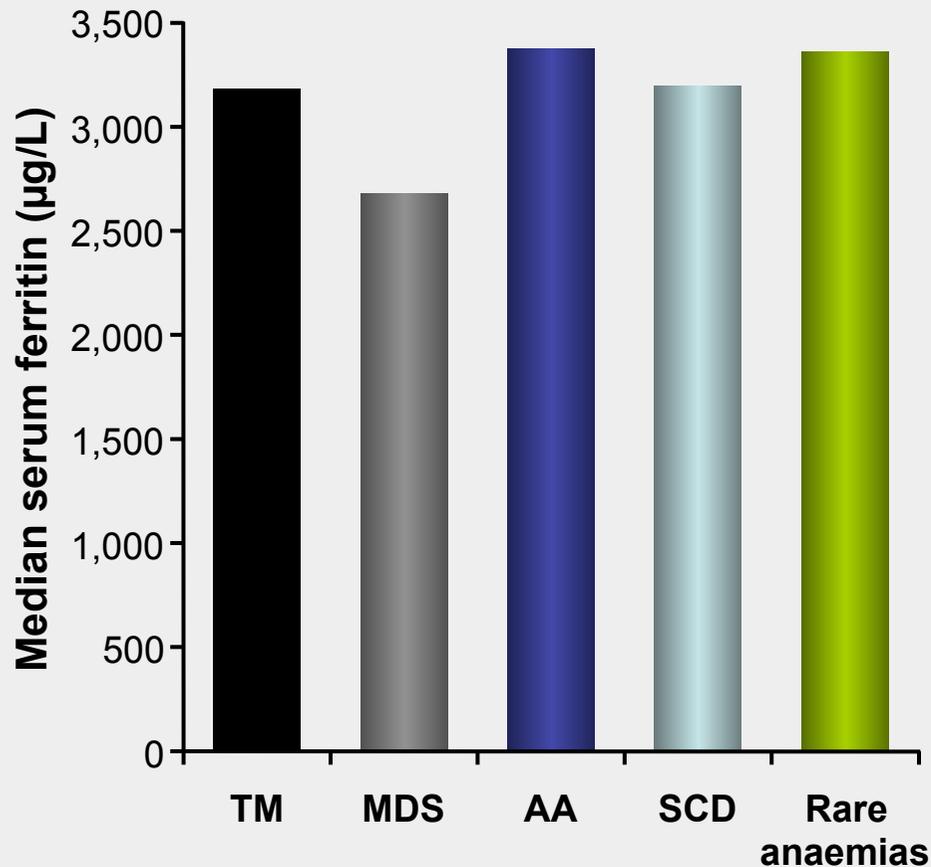
β -Thalassaemia major



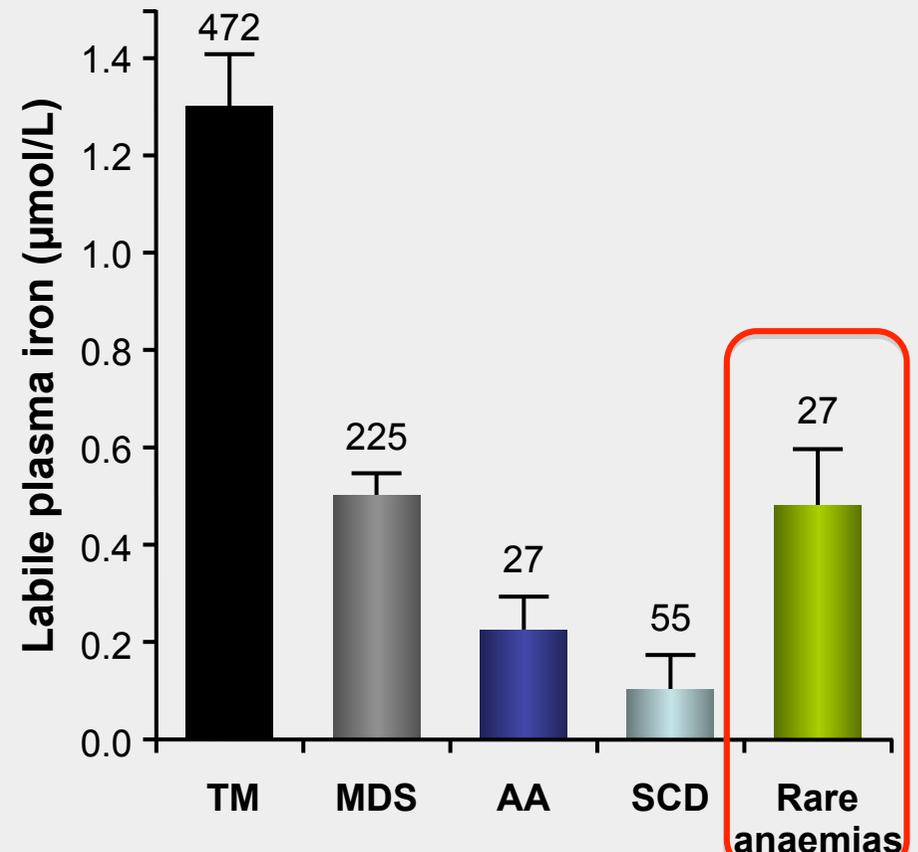
Iron is stored mainly in RES cells. At higher magnification, fine haemosiderin granules may be seen in the cytoplasm of hepatocytes

Labiles Plasma Eisen (LPI) bei unterschiedlichen Erkrankungen

Baseline SF values in EPIC¹



Baseline LPI values in EPIC²



Labiles Plasma Eisen (LPI) hat direkten Einfluß auf ROS (reactive oxygen sp.) über die Haber-Weiss Reaktion

- NTBI is found when transferrin approaches saturation¹
- LPI is a chelatable redox-active component of NTBI²
- In TM, NTBI and LPI values approximately correlate with serum ferritin³⁻⁵ and LIC⁶

Haber-Weiss reaction

A	$\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^- \rightleftharpoons \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$
B	$\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}^-$
C	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2^- \rightleftharpoons \text{O}_2 + \text{OH}^- + \text{OH}^-$

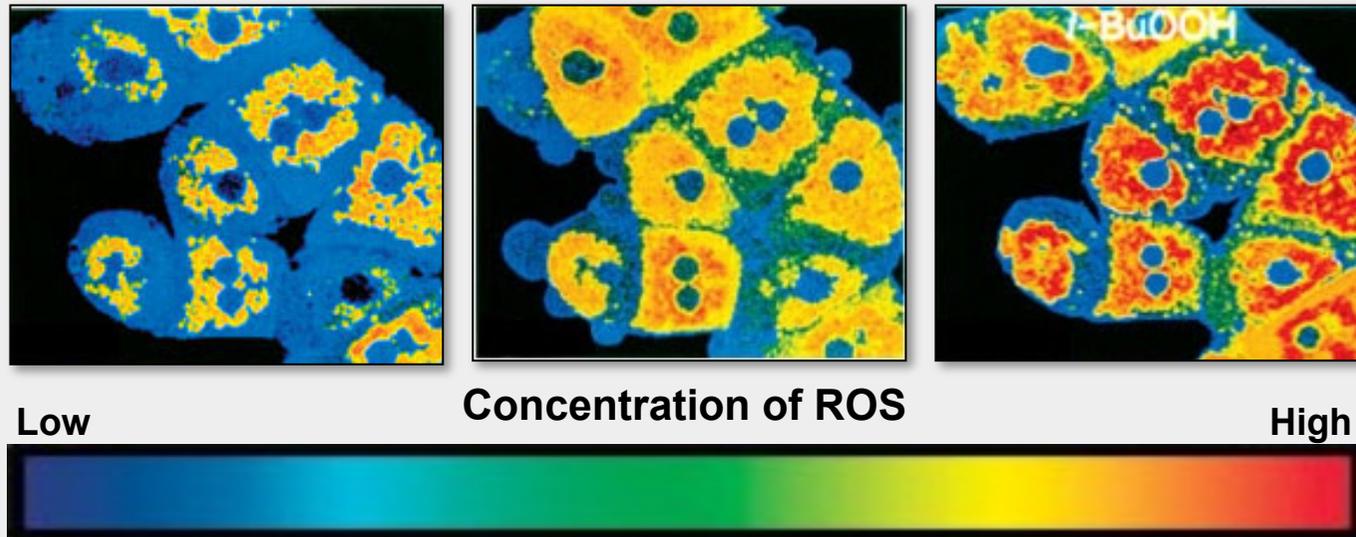
1. Hershko C, Peto TE. Br J Haematol. 1987;66:149-51.

2. Cabantchik ZI, et al. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18:277-87.

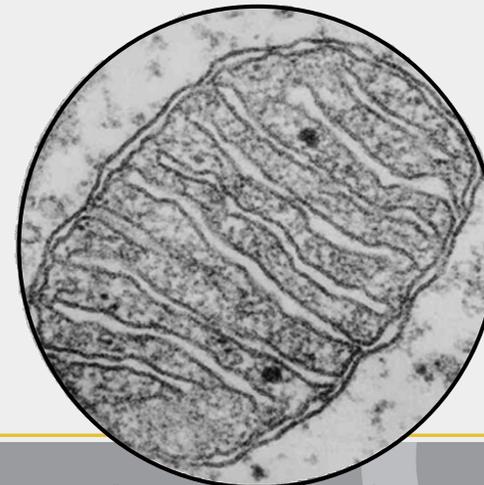
3. Al-Refaie FN, et al. Br J Haematol. 1992;82:431-6. 4. Porter JB, et al. Blood. 1996;88:705-13.

5. Pootrakul P, et al. Blood. 2004;104;1504-10. 6. Daar S, et al. Eur J Haematol. 2009;82:454-7.

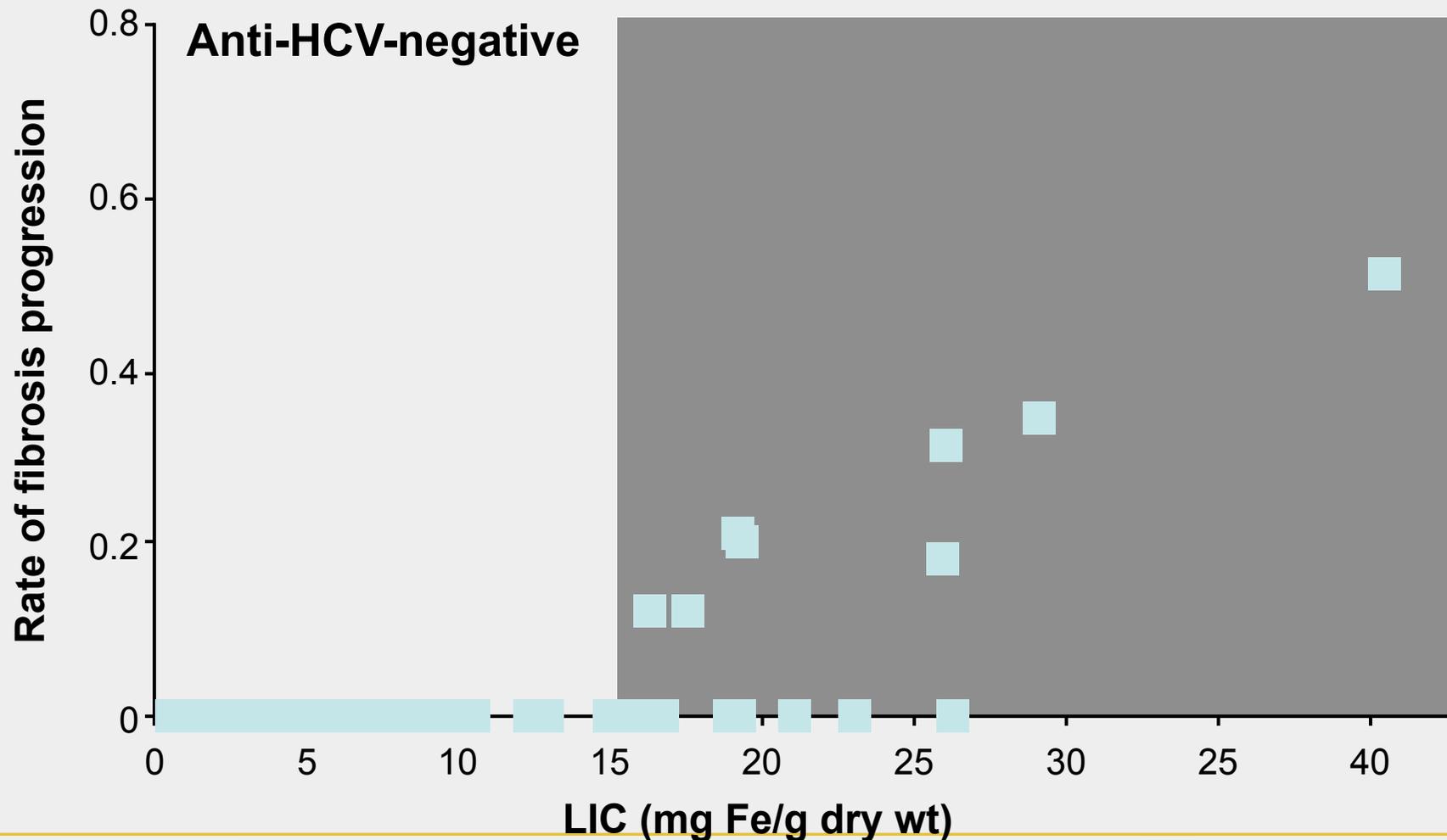
ROS Konzentration in Hepatocysten steigt mit Lebereisenkonzentration (LIC)



Iron overload and ROS stress result in mitochondrial damage

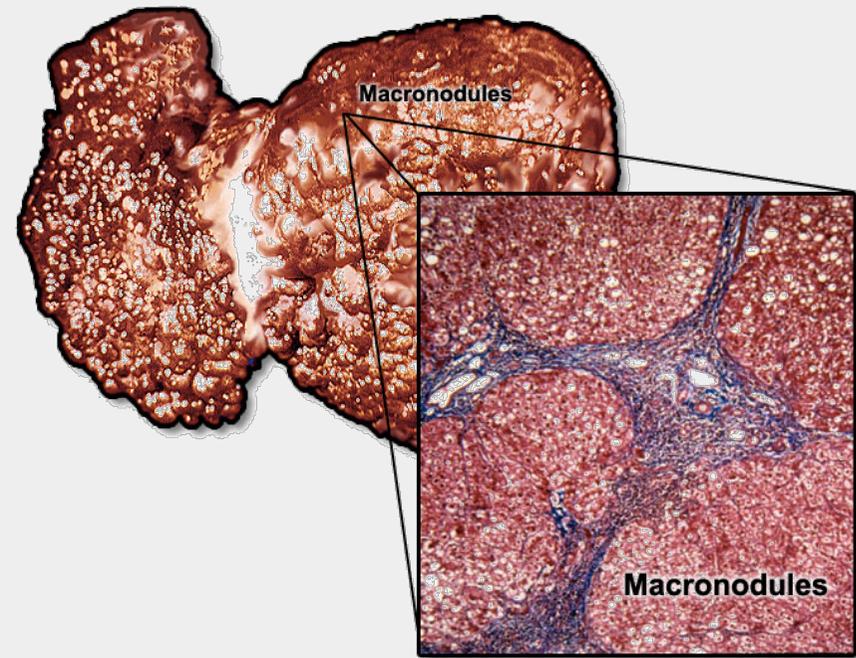


Progression of hepatic fibrosis in ex-thalassaemic patients at LIC > 15 mg Fe/g dry wt



Eisenüberladung und Carcinogenese

- Erhöhte Proliferation
- Inaktivierung des p53
- Oxidativer Stress
- Immunsuppression
- Direkter chromosomaler Schädigung



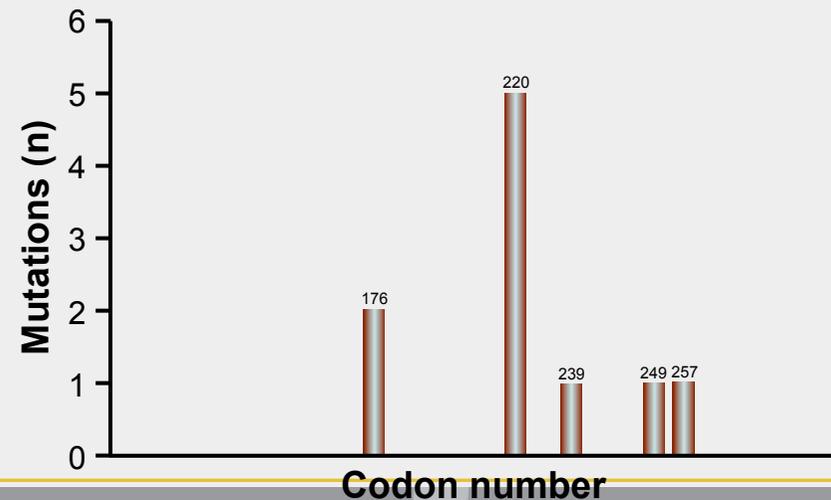
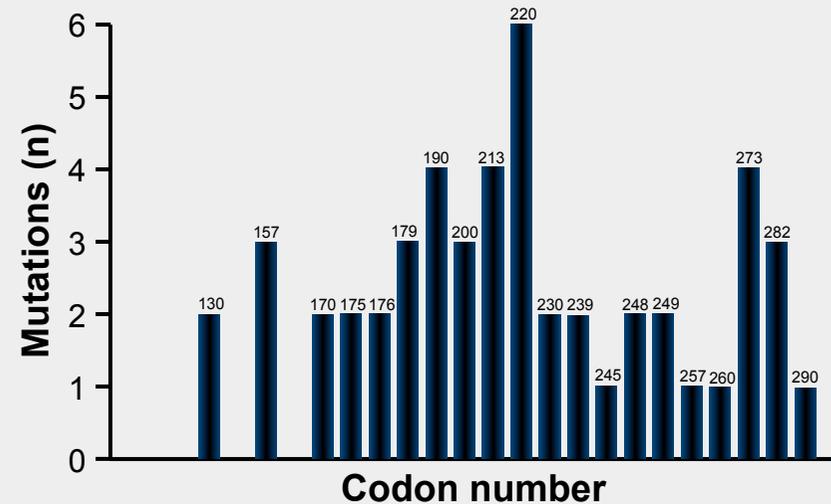
Clustering of p53 mutations in haemochromatotic patients with HCC

- p53 profiles in 170 HCC
- A220G in HH cases
 - 5 of 10 HCC cases
 - 1 oesophageal cancer

Frequency of p53 mutation in relation to aetiology of underlying liver disease

Aetiology	Patients (n)	No. (%) with p53 mutation
Hepatitis B	38	10 (26)
Hepatitis C	53	16 (30)
Alcohol	48	14 (29)
Fibrolamellar	15	0 (0)
$\alpha\gamma$ Antitrypsin deficiency	2	0 (0)
Haemochromatosis	14	10 (71) ^a
Total	170	50 (29)

^ap < 0.001 compared with other aetiologies (χ^2 test).



Zusammenfassung

- Eisen lebenswichtiges Spurenelement.
- Eisenumsatz genau reguliert.
- Schlüsselregulator der Eisens: **Hepcidin**

- Multifaktorielle Carcinogenese bei Hepatocellulärem Carcinom