

Grundlagen der β -Thalassämia major

Stefan Balzer

Universitätsklinikum Düsseldorf
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie
und klinische Immunologie

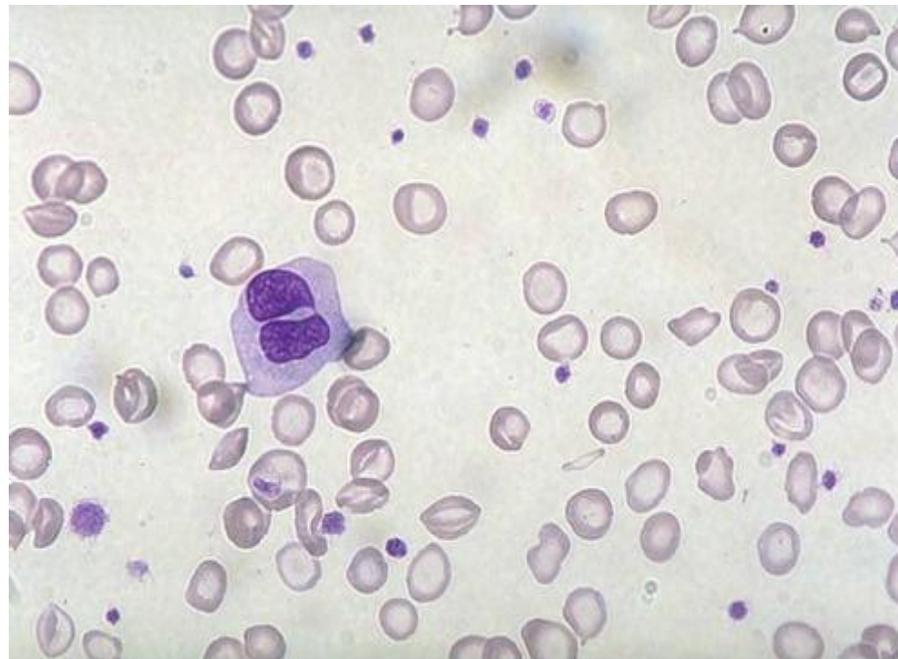
Thalassämie – Cooley´s Disease

- Mikrozytäre Anämie
- Anisozytose
- Hepatosplenomegalie
- Wachstumsretardierung
- Skelettdeformitäten

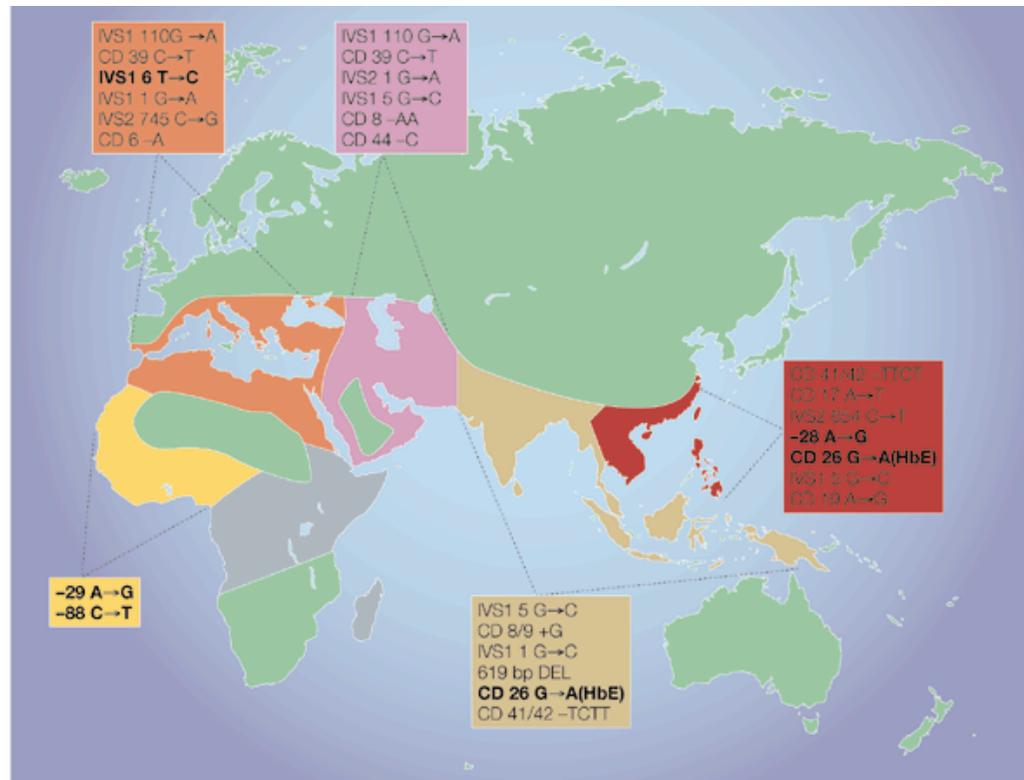


Thalassämie – Cooley´s Disease

- **Erstbeschreibung 1925**
- **Transfusionstherapie und Chelierung mit Deferoxamin seit ca. 1970**
- **Erste KMT ca. 1980**
- **Orale Chelatoren seit 1995**



β -Thalassämie - Weltweite Verteilung

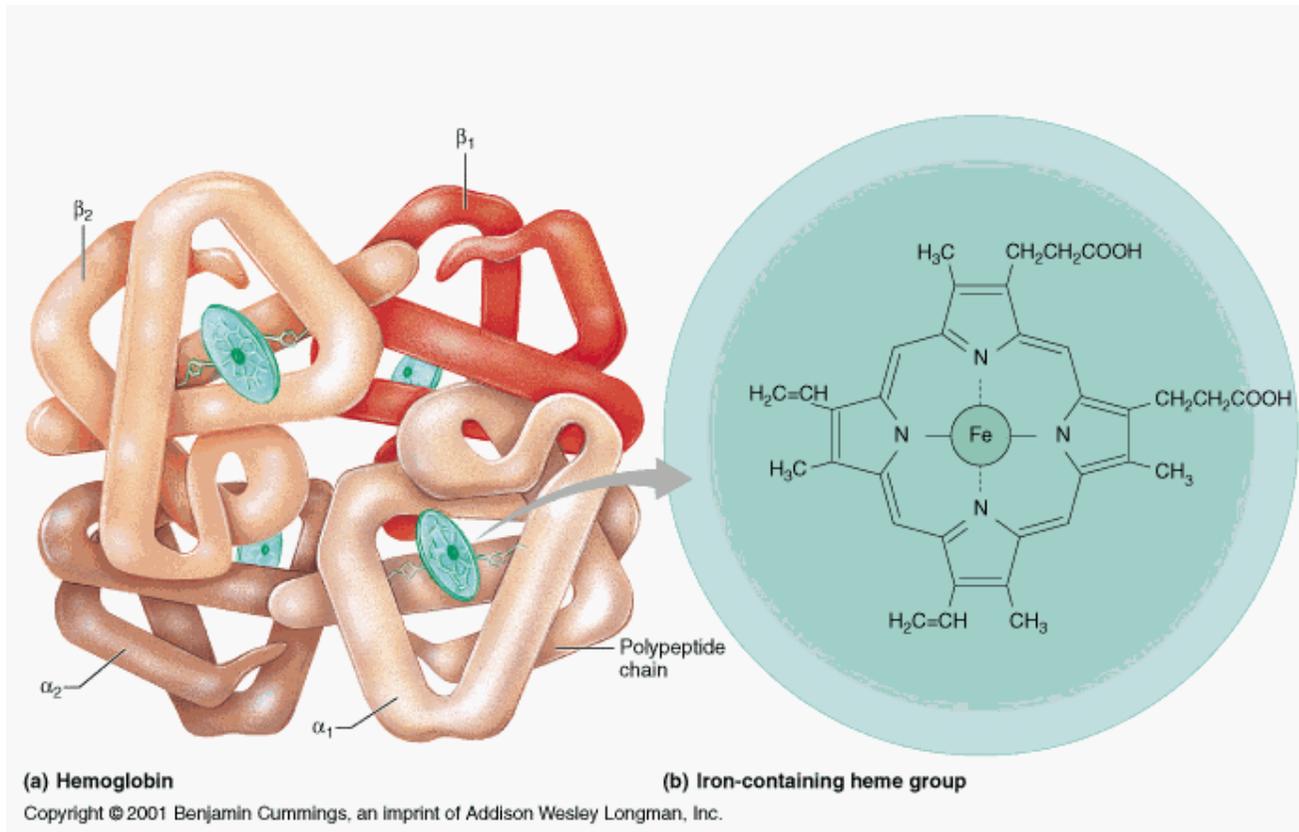


Nature Reviews | Genetics

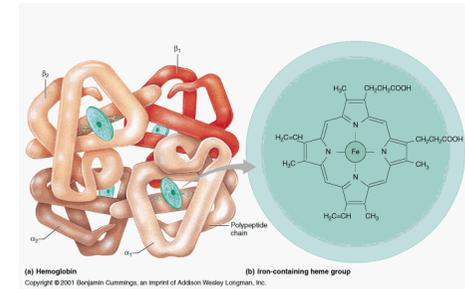
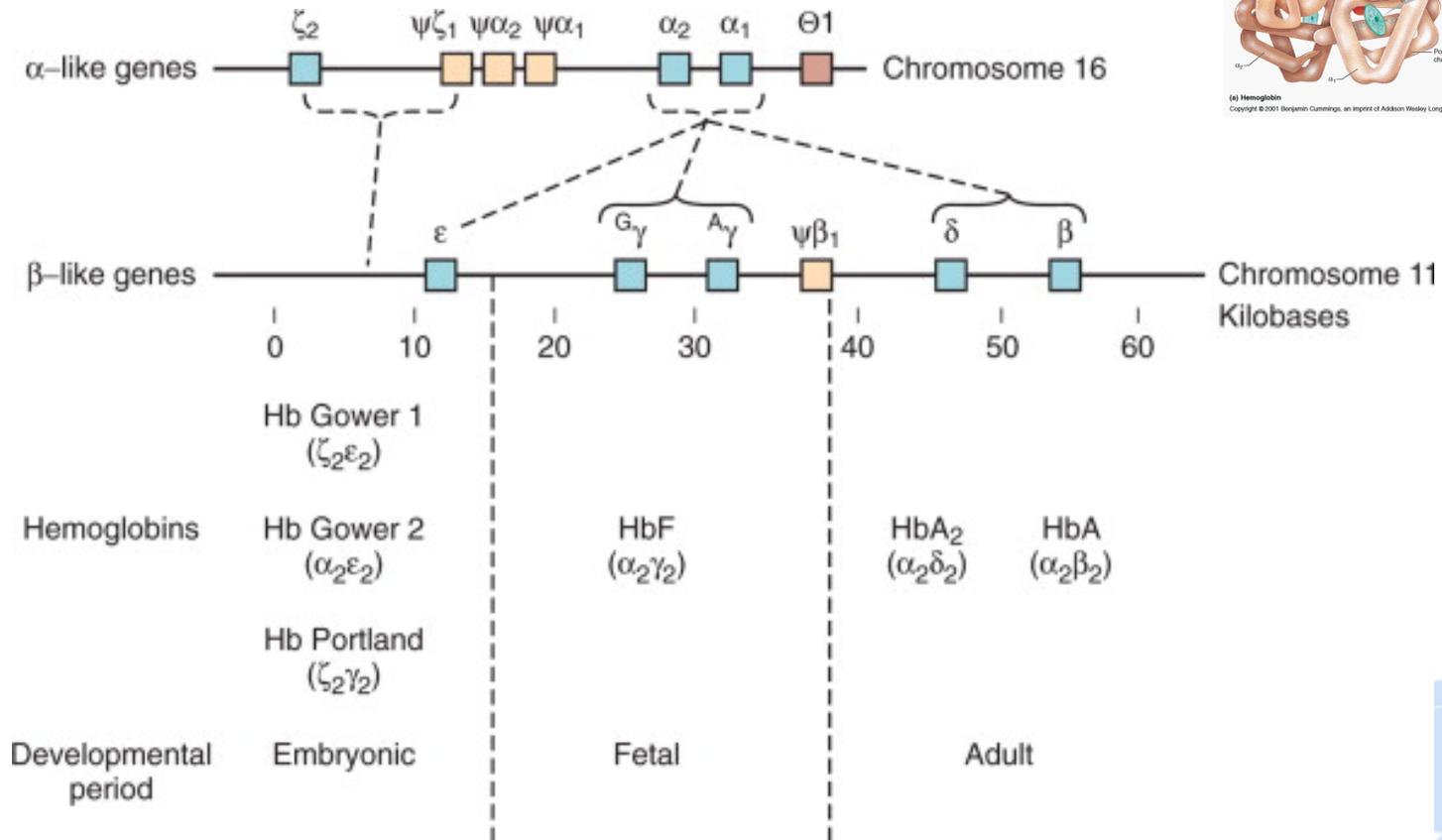
Phenotype—genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias

D. J. Weatherall, Nature Reviews Genetics 2, 245-255 (April 2001)

Hämoglobin Struktur



Globin Gene

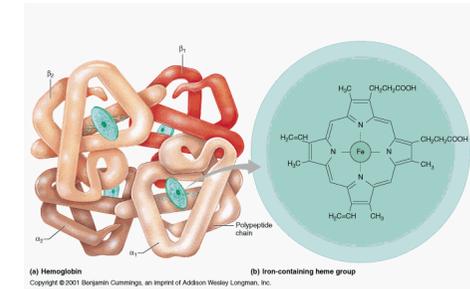
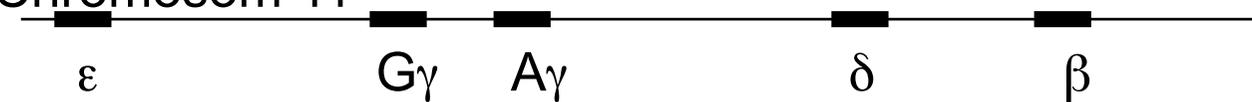


Globin Gene

Chromosom 16



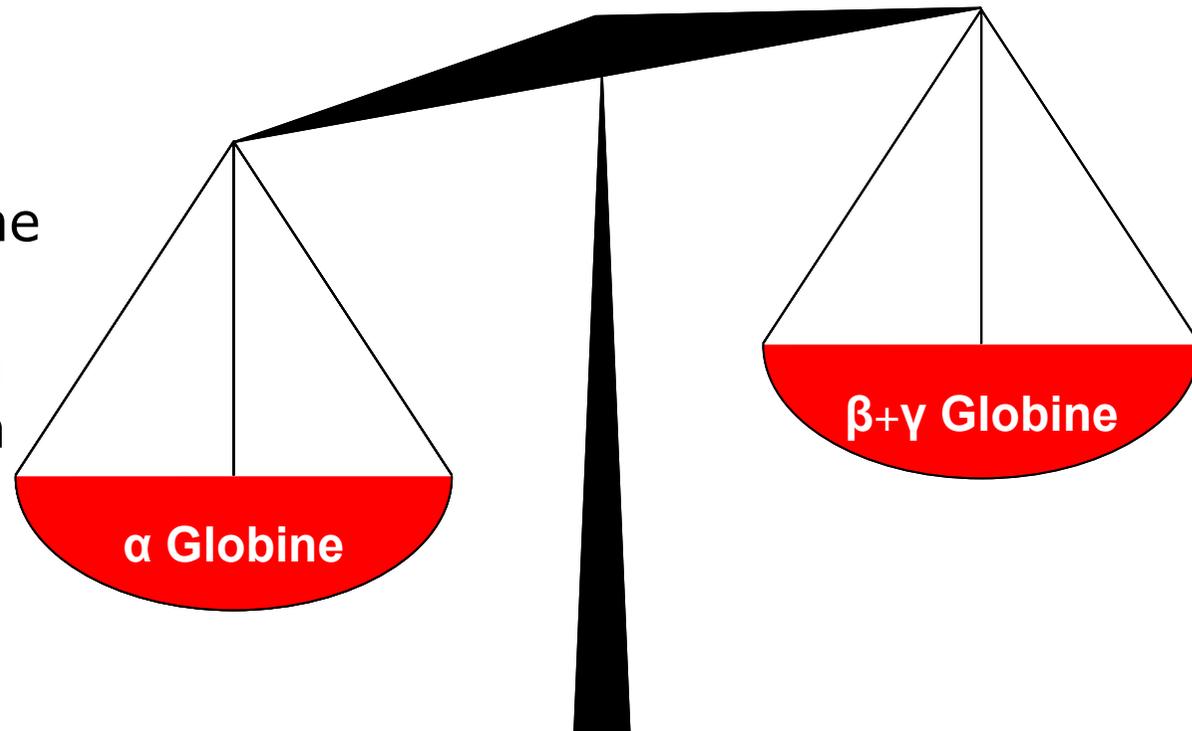
Chromosom 11



$\alpha_2^G \alpha^A \gamma_2$	HbF	< 1 %
$\alpha_2\beta_2$	HbA	> 90 %
$\alpha_2\delta_2$	HbA2	≤ 3,5 %

Verteilung der Globinketten β -Thalassämie

- Mutation eines oder beider β -Globin-Gene
- Verminderte oder fehlende Produktion von β -Globin-Ketten



Bei β -Thalassämie:

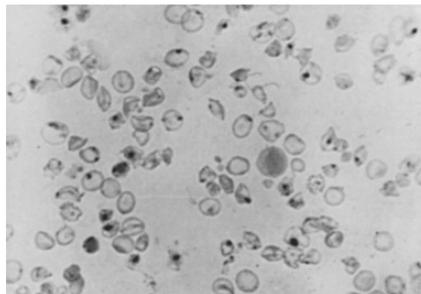
- HbF \uparrow
- HbA₂ \uparrow

Pathophysiologie der β -Thalassämie

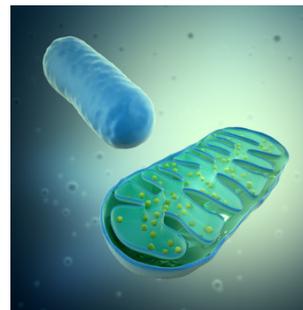
Überschüssige α -Globin-Ketten



Toxische α -Globin-Präzipitate



Störung der Mitochondrien

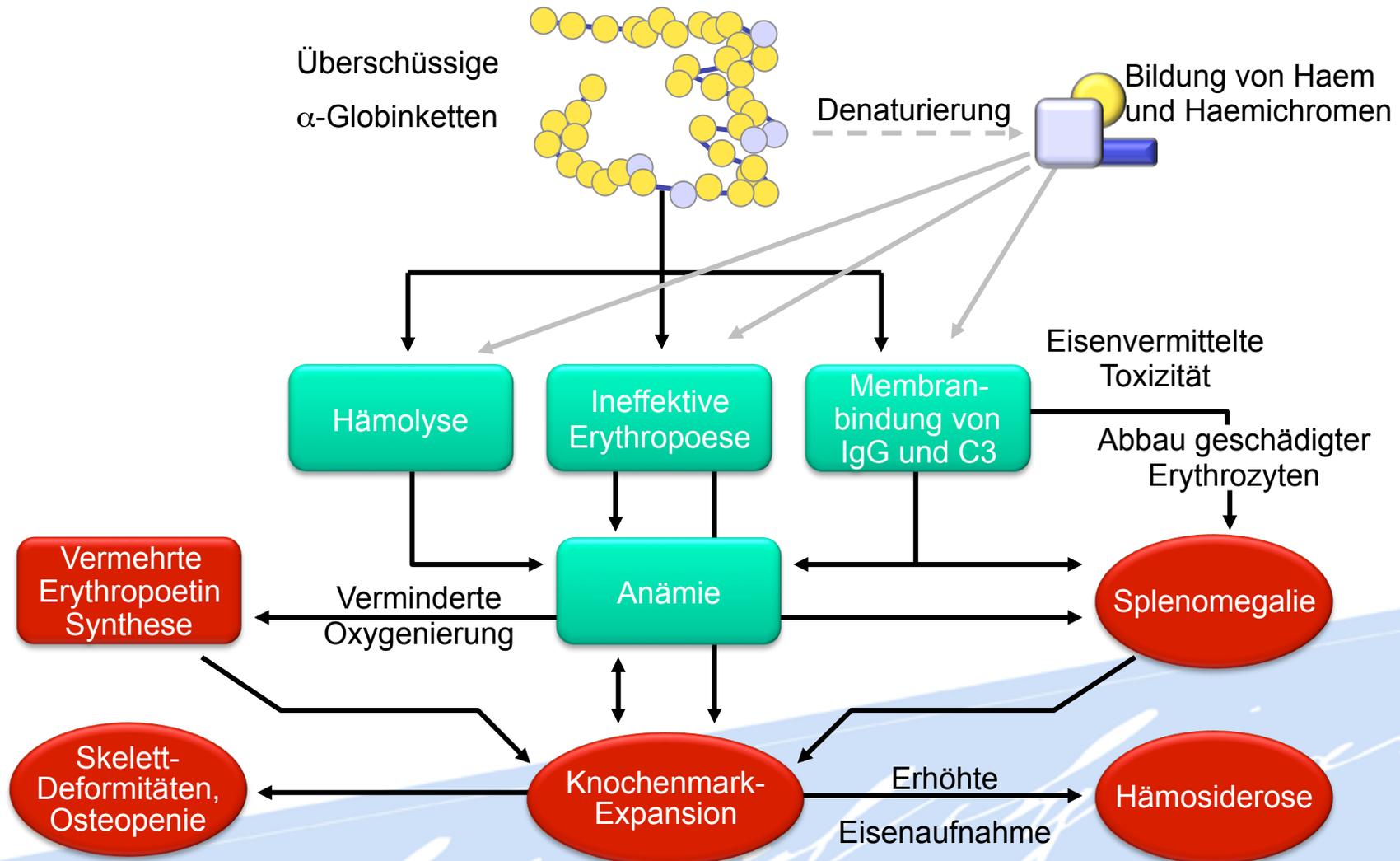


Schädigung der Erythrozytenmembran

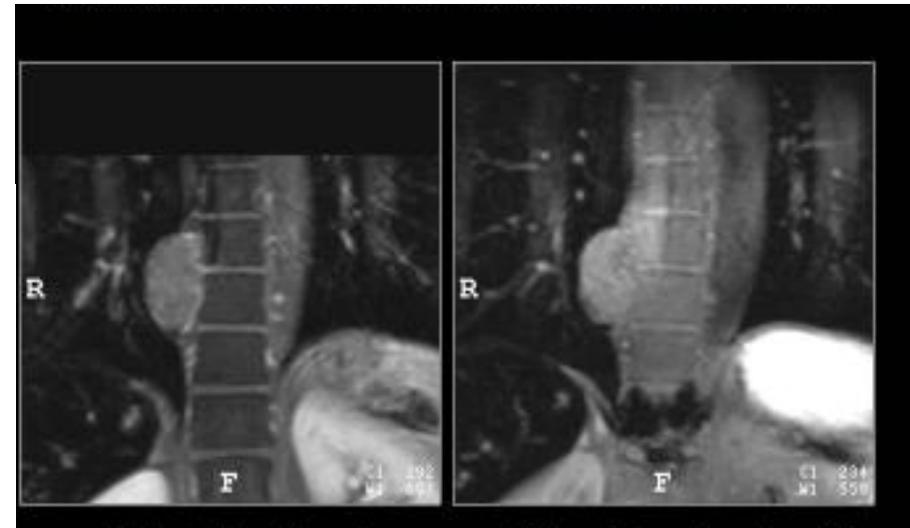
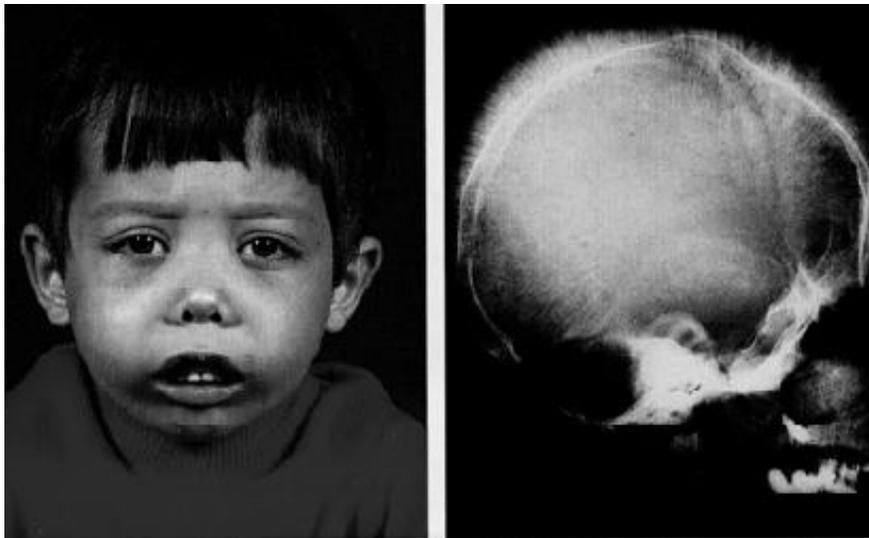


Ineffektive Erythropoese
Hämolyse

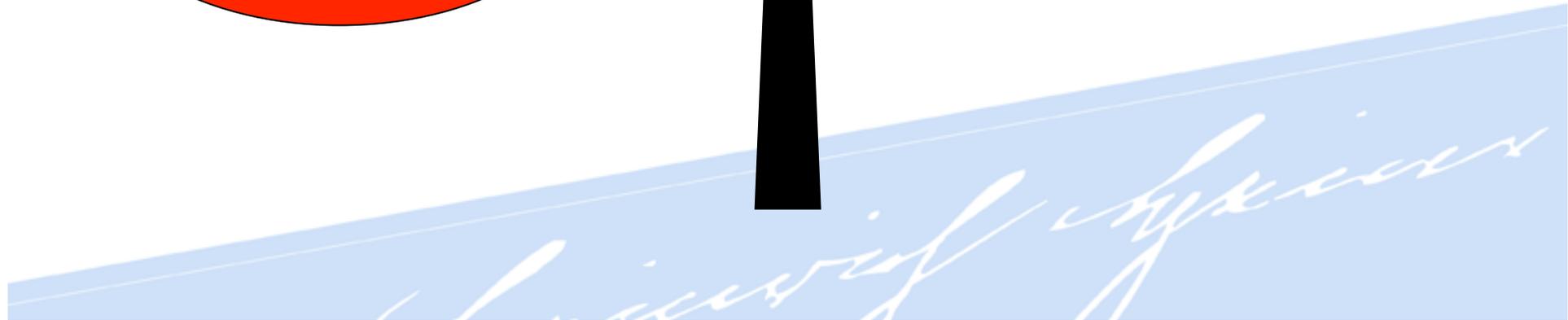
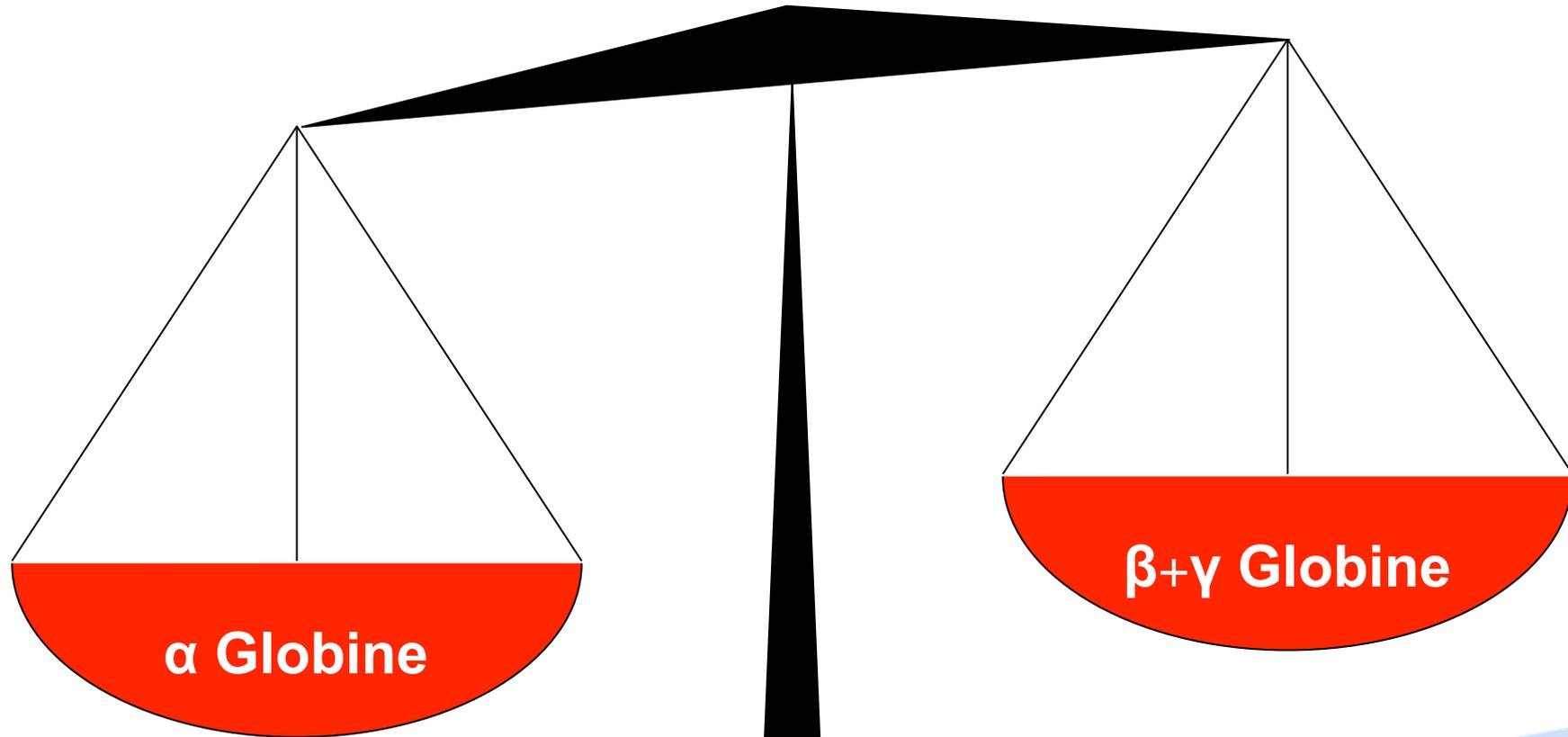
Pathophysiologie der β -Thalassämie



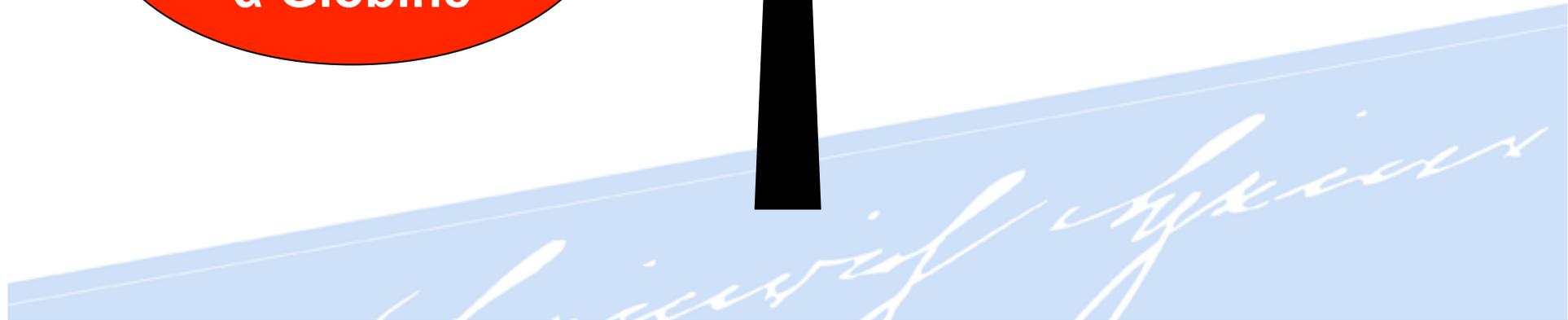
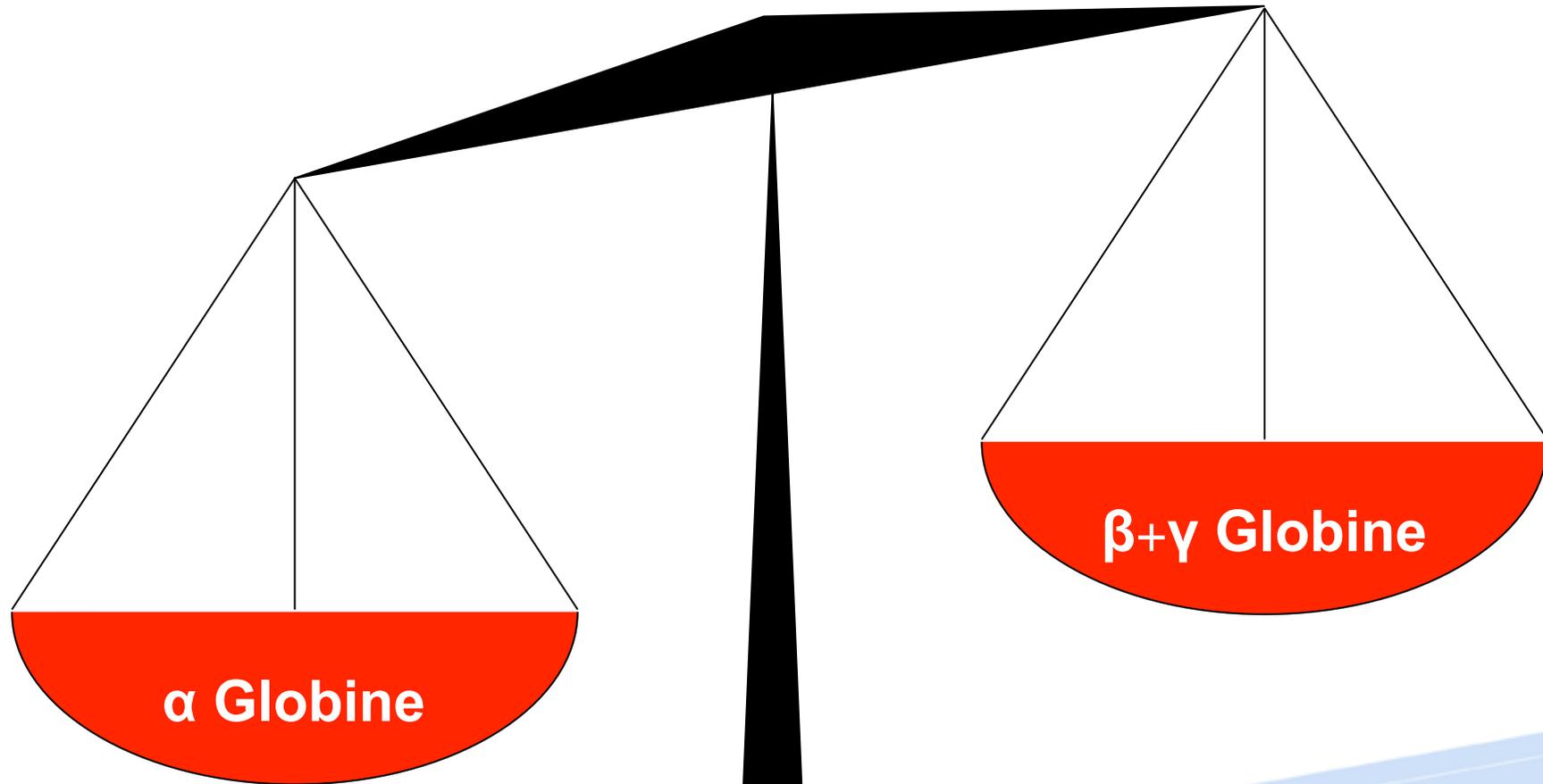
Thalassämie – Skelettdeformitäten durch extramedulläre Hämatopoese



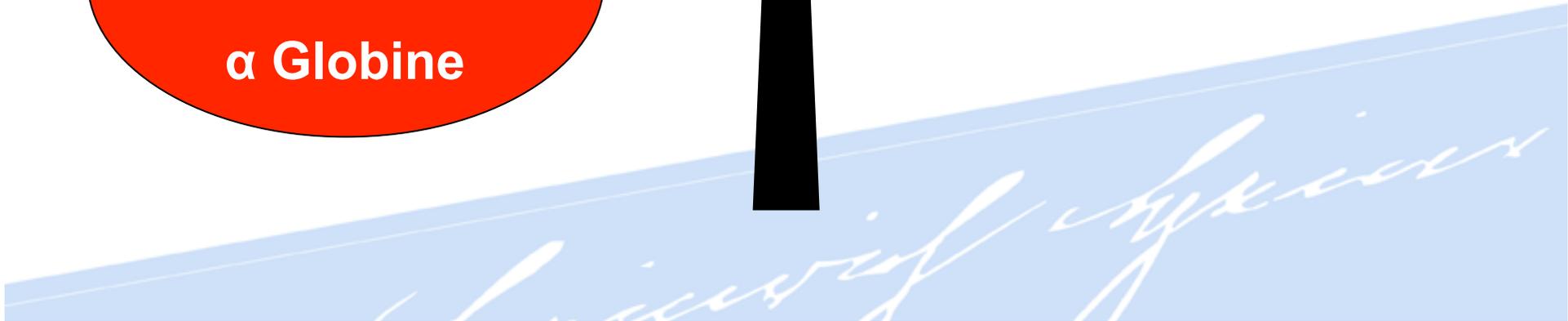
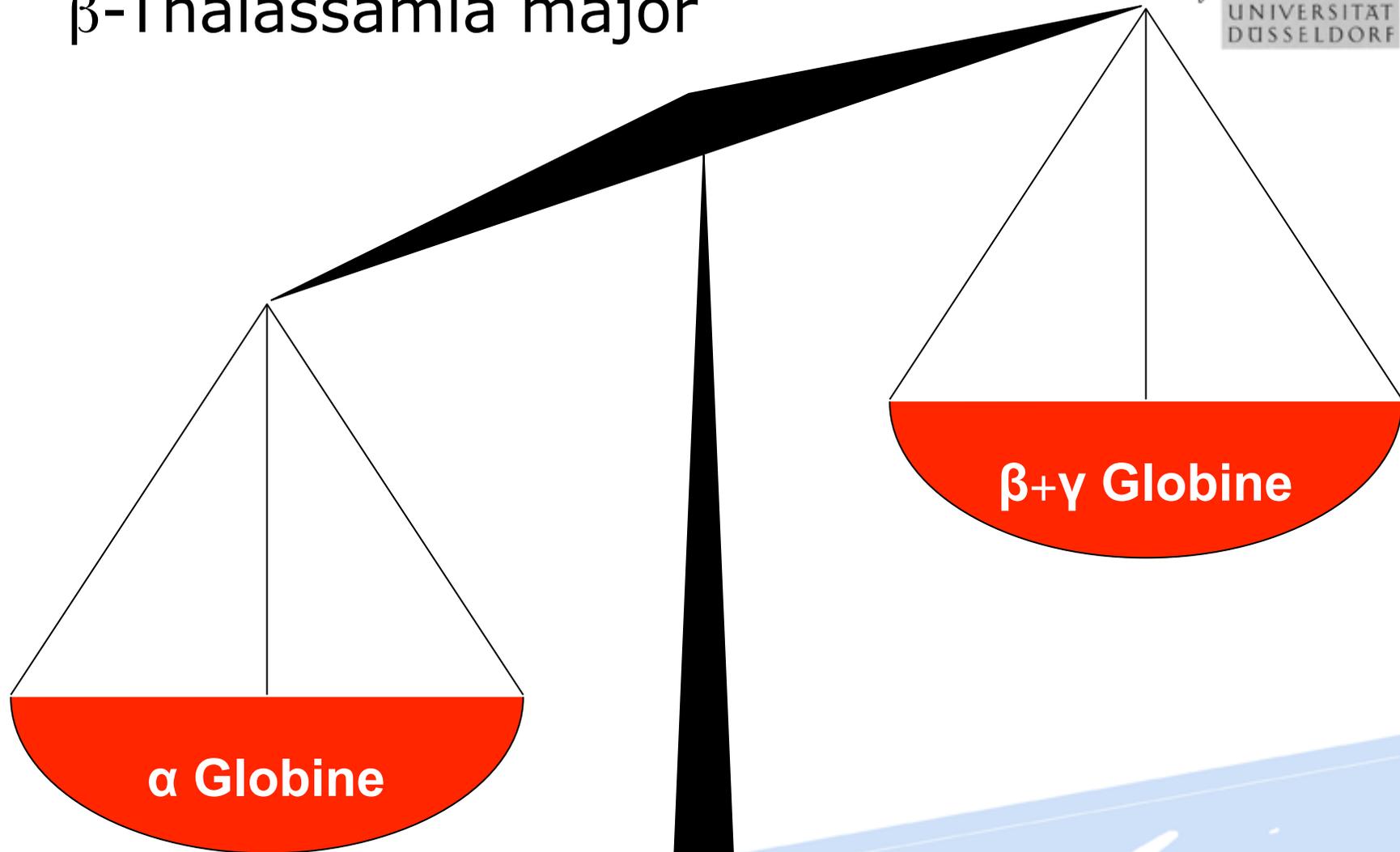
β -Thalassämia minor



β -Thalassämia intermedia



β -Thalassämia major



β -Thalassämien: klinische Einteilung

- Homozygot oder compound-heterozygot
- Schwere Imbalance der α/β Globinketten
- Schwere Anämie im ersten Lebensjahr
- Lebenslange regelmäßige Transfusionen
- Führt unbehandelt zum Tod

**β -Thalassaemia
major**

- Homozygot oder compound-heterozygot
- Moderates Ungleichgewicht der Globinketten
- Milde Anämie
- Unregelmäßiger Transfusionsbedarf möglich

**β -Thalassaemia
intermedia**

- Heterozygot
- Asymptomatisch
- Genetische Beratung!

**β -Thalassaemia
minor**

Schwere der Erkrankung

β -Globin-Mutationen

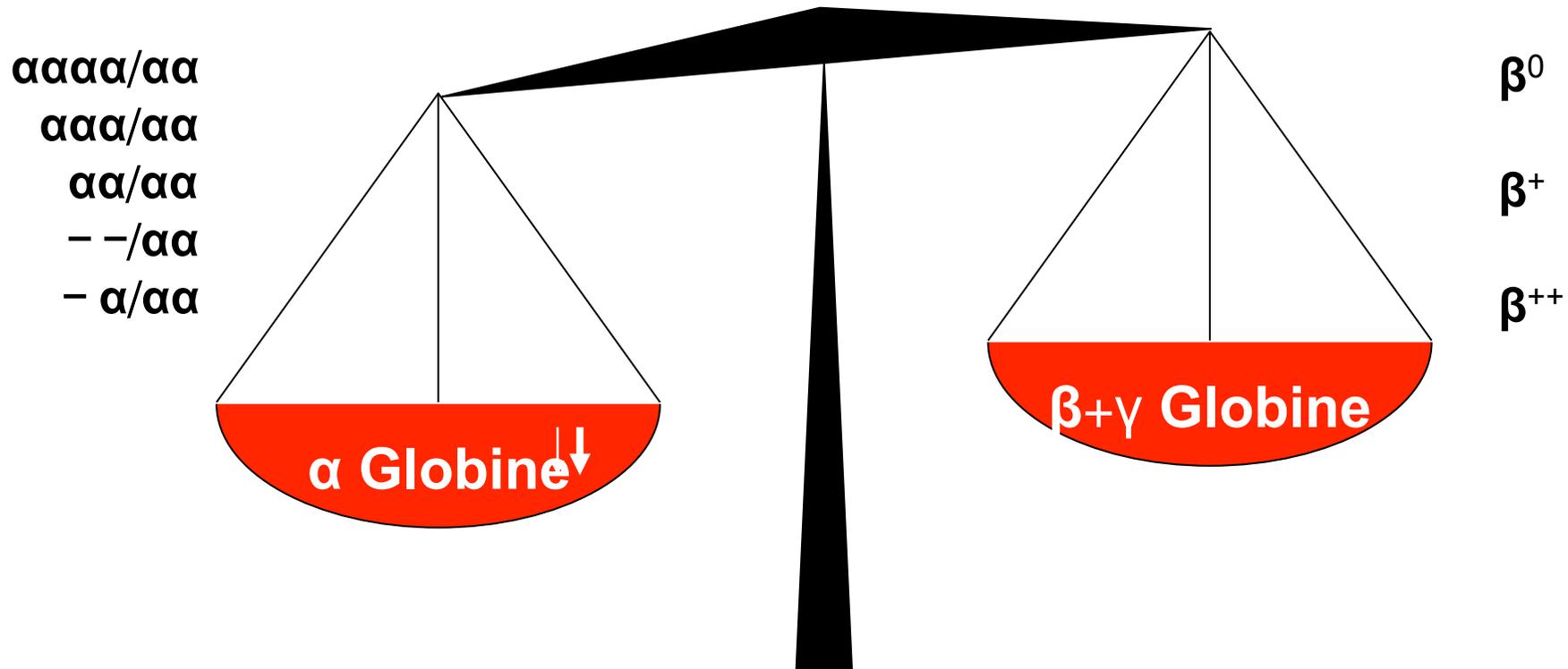
Transcription ↑ Frameshift codon

Über 200 verschiedene Mutationen bekannt

- β^0 : keine Produktion von β -Globin-Ketten
- β^+ : deutlich verringerte Produktion von β -Globin-Ketten
- β^{++} : moderat verringerte Produktion von β -Globin-Ketten

7. SPICE DONOR SITE } Sequences required for precise and efficient
8. SPICE ACCEPTOR SITE } removal of RNA transcribed from introns.
9. RNA CLEAVAGE/POLYADENYLATION SIGNAL: Sequence that specifies the 3' end of the RNA transcript and the addition of the poly(A) tail.

β -Thalassämie – wichtige Faktoren für Krankheitsverlauf



- **Ausmaß der residuellen β -Globin-Produktion**
- **Ausmaß der α -Globin-Produktion**
- **Persistierende HbF-Produktion**

β -Thalassämie – wichtige Faktoren für Krankheitsverlauf

- **Molekulare Faktoren**
 - Milde oder klinisch stumme β -Globin-Mutation (β^+ oder β^{++})
 - zusätzliche α -Thalassämie
 - erhöhte α -Globin Produktion durch α -Triplikation
 - HbF-Persistenz (z.B. Polymorphismus des Enzyms Xmn-1 in der G_γ -Promoterregion)
- **Nicht-molekulare Faktoren**
 - Soziale Faktoren
 - Ernährung
 - Zugang zu medizinischer Versorgung

Thalassämia: weitere Mutationen

HbE

- Punktmutation β -Globingen
- Vorkommen Südostasien
- Minimale Mikrozytose und Splenomegalie
- HbE + β -Thalassämie

= > Thalassämia intermedia/major

Thalassämia: weitere Mutationen

Hb Lepore

- Fusion δ/β -Globin
- Vorkommen ubiquitär
- Bei Homozygotie oder Compound-Heterozygotie
=> Thalassämia intermedia/major

Thalassämia: weitere Mutationen

$\delta\beta$ -Thalassämie

extrem selten

heterozygot: Thalassämia minor, HbF 10-15%

$\gamma\delta\beta$ -Thalassämie

extrem selten

heterozygot: Thalassämia minor mit normalen Werten für HbF und HbA₂

β -Thalassämia major: dominante Form

- Etwa 30 bekannte Mutationen
- Extrem selten
- Bildung instabiler β -Globin-Ketten
- Einschlusskörperchen aus α - und β -Ketten
- Variabler Verlauf

β -Thalassämie: Diagnose

- Mikrozytäre Anämie
- Anisozytose, Poikilozytose
- Hämoglobin-Analyse
 - Hb-Elektrophorese (HbF \uparrow , HbA₂ \uparrow)
 - HPLC – High Performance Chromatography
- Mutationsanalyse

Thalassämia major: Therapie

- Regelmäßiges Transfusionsregime
- Indikation:
 - regelmäßiger Abfall des Hb < 8 g/dl
 - Wachstumsretardierung
- Transfusionen alle 3 – 4 Wochen
- Hb vor Transfusion: 9 – 10,5 g/dl

Thalassämia major: Therapie

Ziel der Transfusionstherapie:

- Lebensqualität
- Suppression der körpereigenen Erythropoese
- Verhinderung der skelettalen Deformitäten
- Adäquates Wachstum

Kurative Therapie: allogene
Knochenmarktransplantation

Thalassämia major: Therapiekomplicationen

Sekundäre Hämosiderose durch Transfusionen und gesteigerte intestinale Eisenresorption

- Hypophyse
- Schilddrüse
- Herz
- Leber
- Pankreas
- Gonaden

Transfusionsassoziierte Infektionen

β -Thalassämia major

- Genotypisch und phänotypisch extrem heterogene Erkrankung
- α -Globinketten-Überschuss durch verminderte oder fehlende β -Globin-Produktion
- Der Genotyp der β -Mutation erklärt nicht alleine die Schwere der Erkrankung

- Thalassämia major:
 - Regelmäßiges Transfusionsregime
 - Chelattherapie
 - Intensive medizinische und psychosoziale Betreuung
- Kurative Therapie: allogene Stammzelltransplantation

Vielen Dank!