

Membranopathien

Arnulf Pekrun
Prof. Hess-Kinderklinik, Bremen



N.M., w., 17 Jahre

immer gesund gewesen, vor 1 Jahr „dicke Beine“

jetzt: einige Tage Fieber, zunehmende Blässe

Befund: blaß-ikterisch

Ödeme prätibial, Ascites

Milz vergrößert

Labor:	Hämoglobin	5 g/dl
	MCV	120 fl (n<90 fl)
	Retikulozyten	36,2 %
	Thrombozyten	95/nl
	Bilirubin	1,8 mg/dl
	Haptoglobin	vermindert
	Coombs-Test	negativ
	Eiweiß	vermindert

Suche nach maligner/entzündlicher Erkrankung ohne pathologischen Befund
(CT, MRT, PET-CT, Sonographie, Knochenmarkzytologie)

>>> Diagnose ?

Augenarzt: Kayser-Fleischer-Ring

MRT: Basalganglien unauffällig

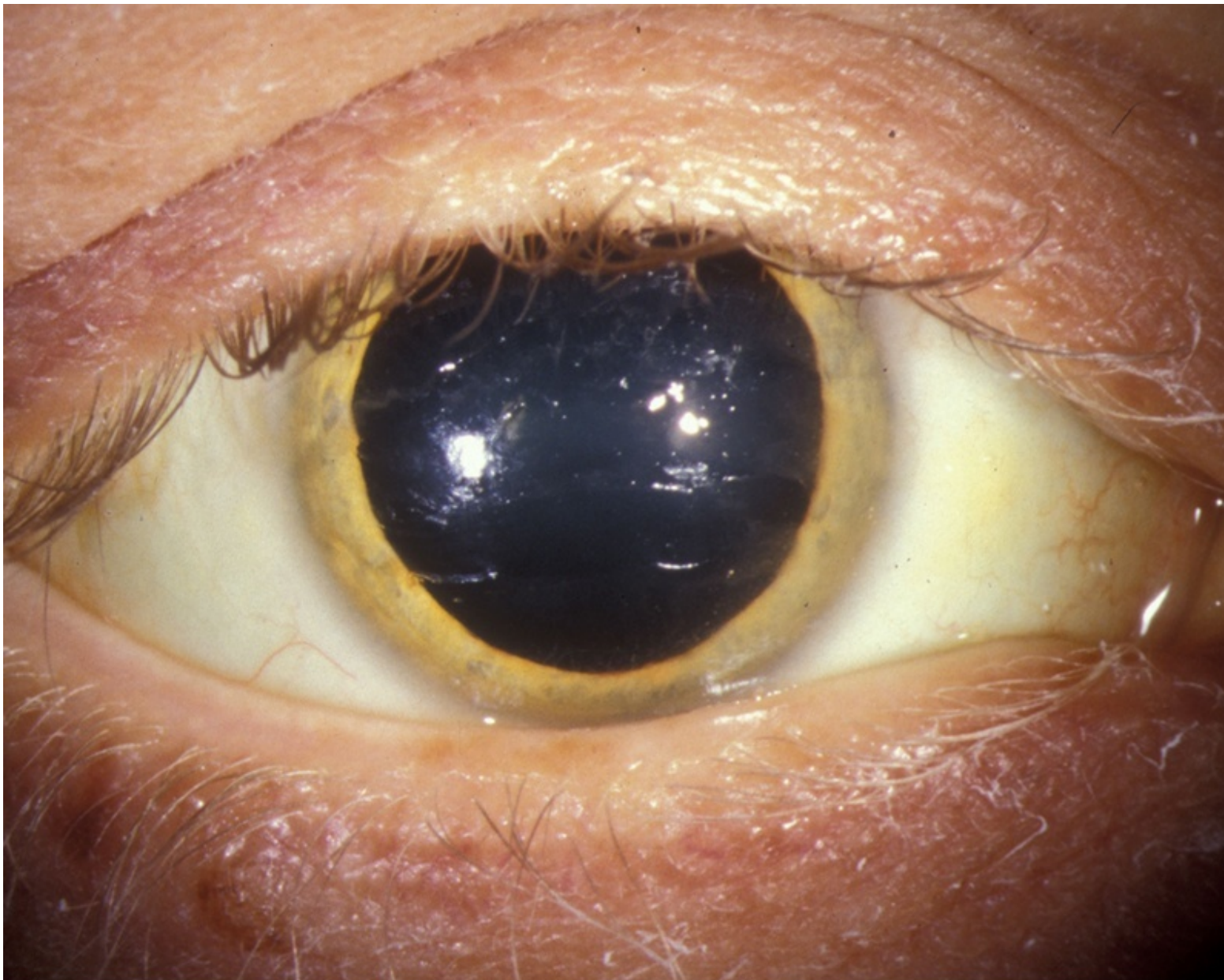
Penicillamin-Test: Kupfer im Urin erhöht

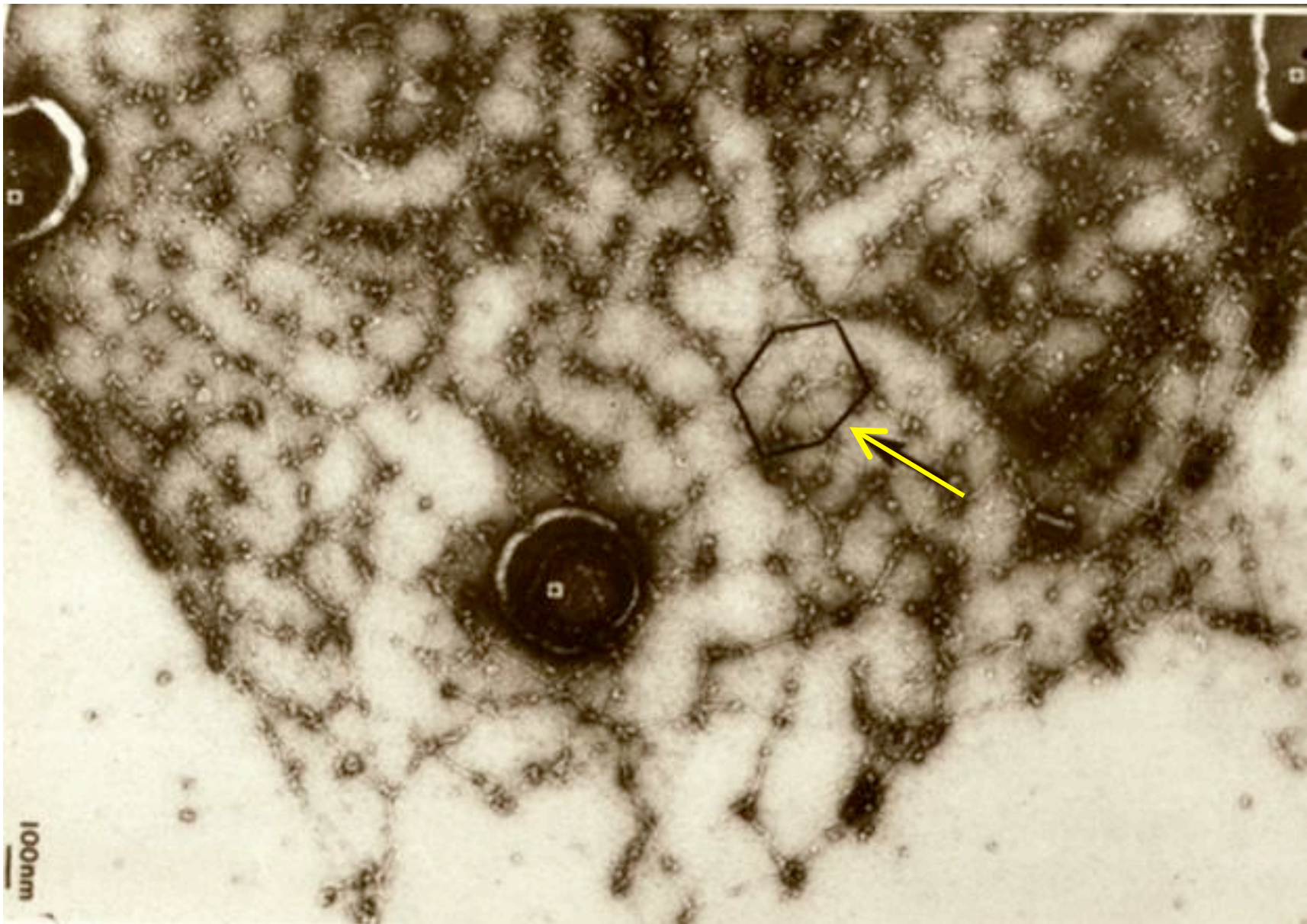
>>> Diagnose: m. Wilson

Therapie: Kupferausschleusung (D-Penicillamin, Trientine)

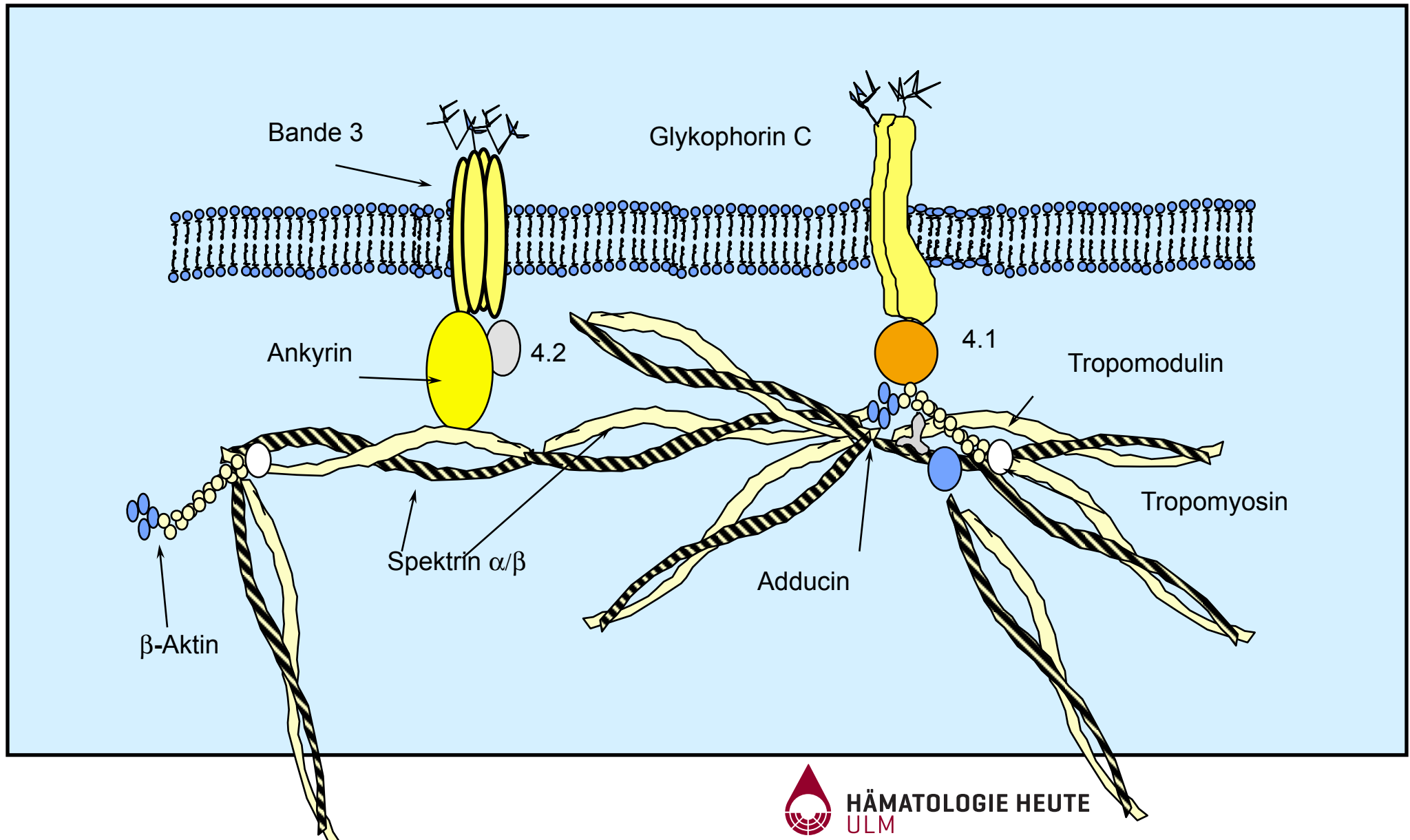
Zink zur Hemmung der Kupferresorption

Lebertransplantation



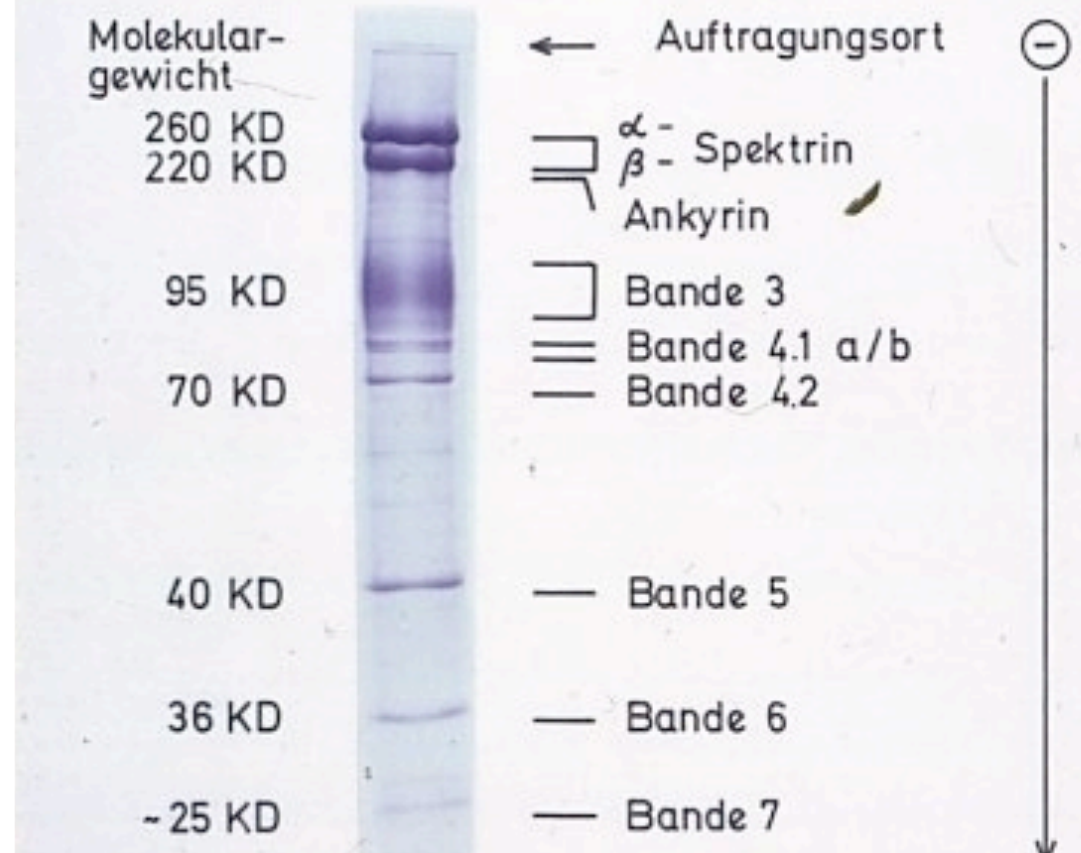


Erythrozytenmembran Modell



Erythrozytenmembranproteine

SDS - Gelelektrophorese

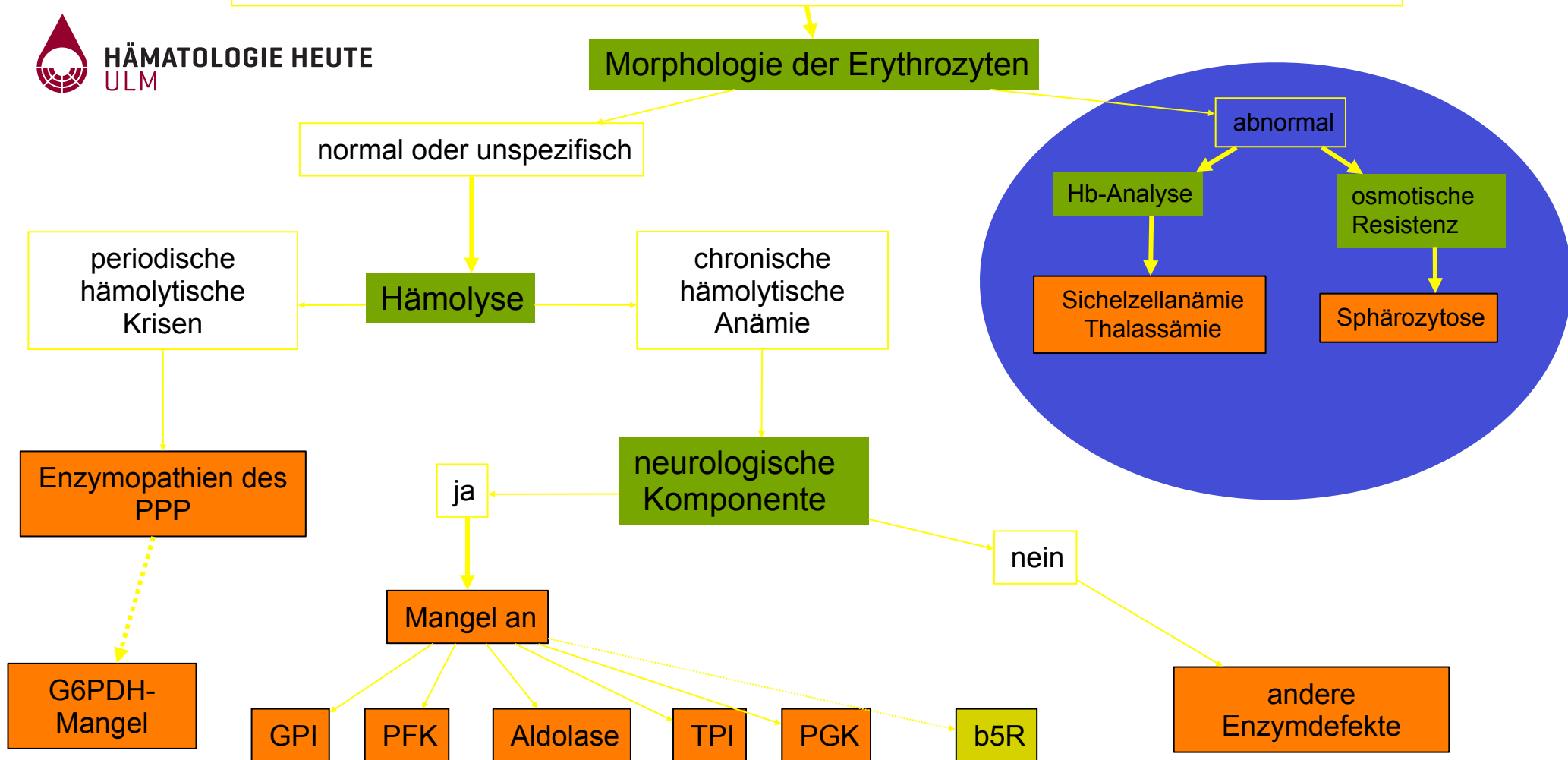


Häufigkeit genetisch bedingter hämolytischer Anämien in Mitteleuropa

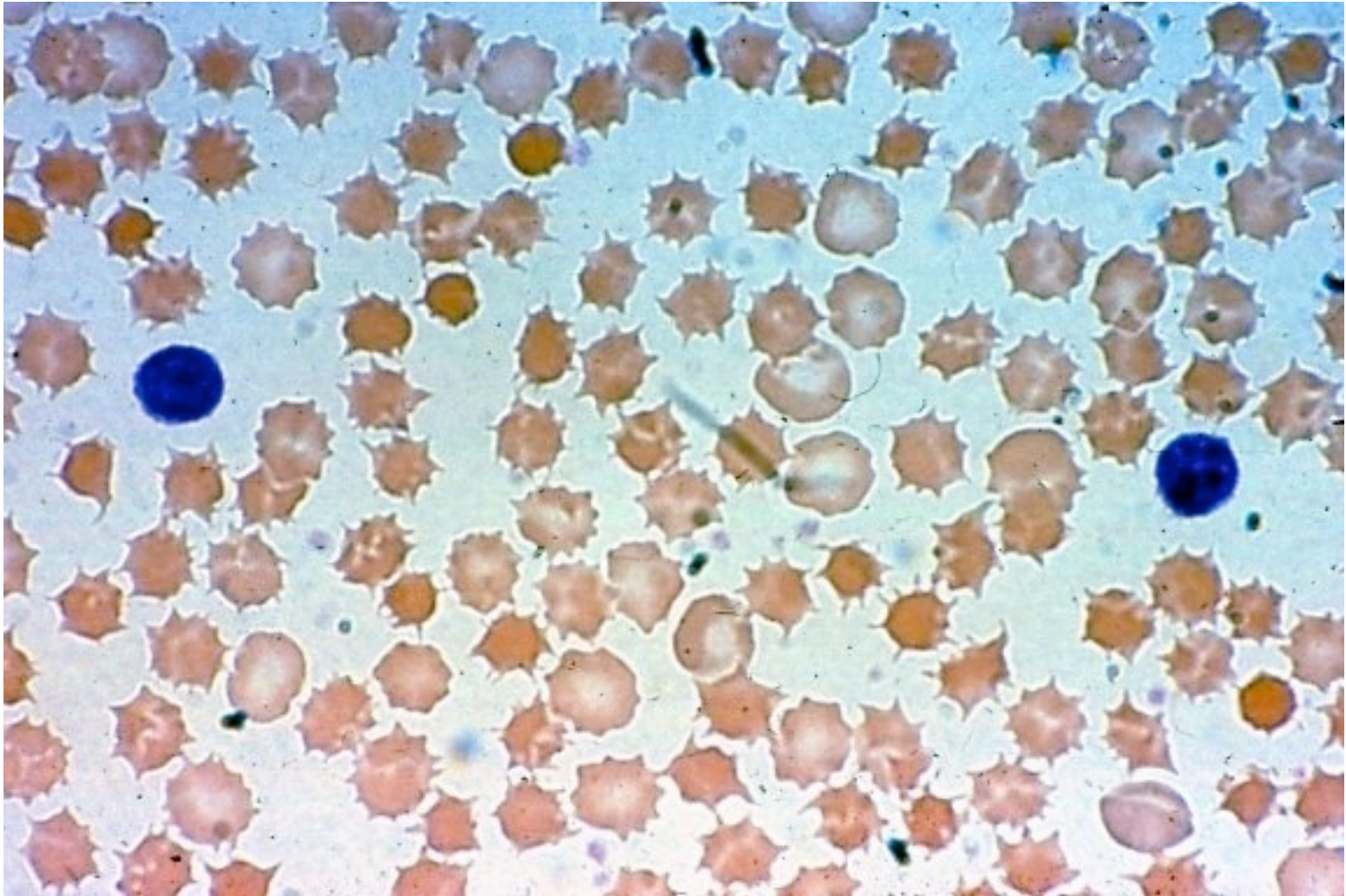
- Membrandefekte 1 : 3 000
- Enzymdefekte 1 : 10 000 - 1 : 40 000
- Hämoglobinanomalien selten (- zunehmend ?)

Differentialdiagnose bei genetisch bedingten hämolytischen Anämien

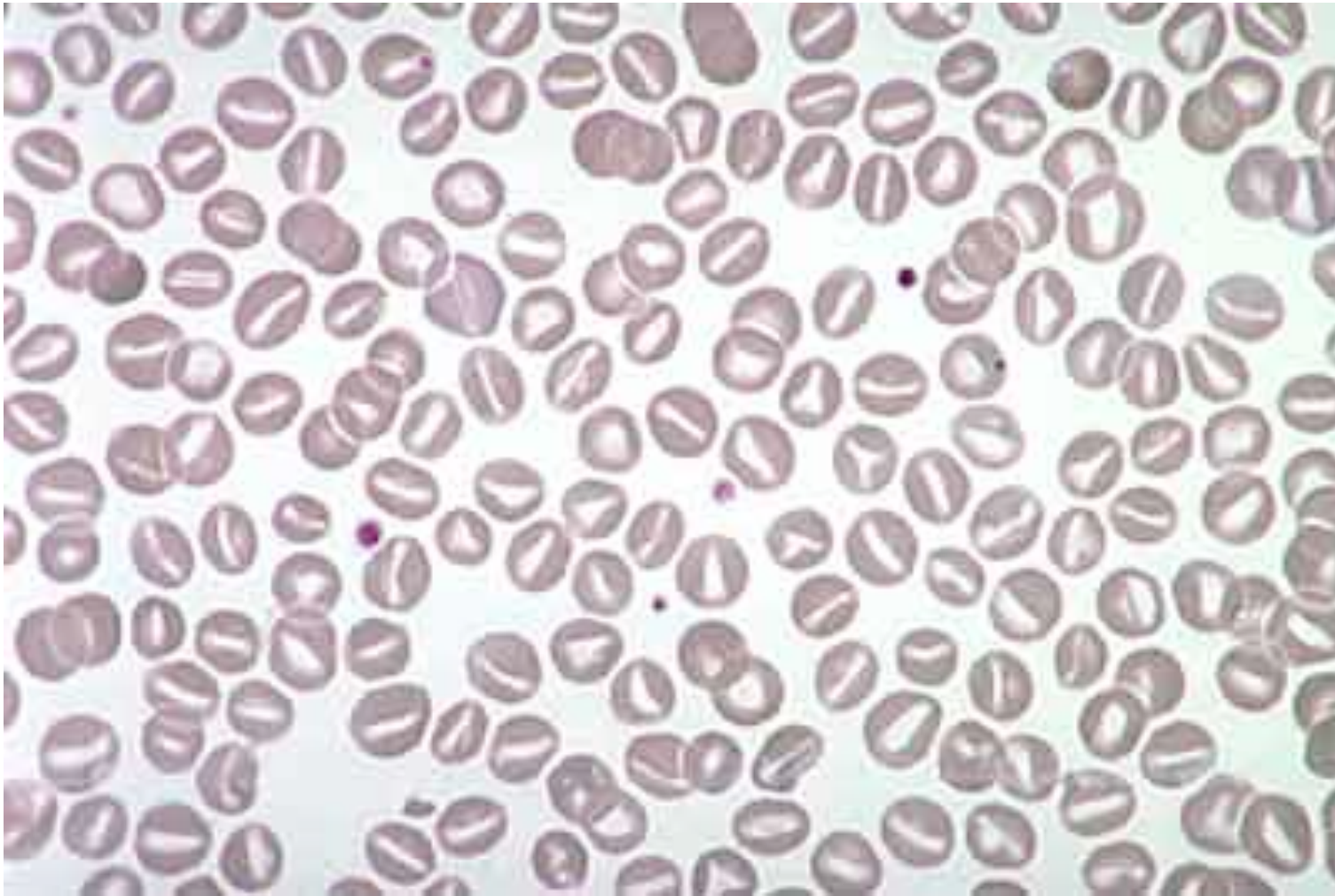
Verdacht auf hämolytische Anämie aufgrund hämatologischer Parameter
(Hb, Retikulozytenzahl, Bilirubin, Haptoglobin)



Akanthozytose bei α -beta-Lipoproteinämie



Hereditäre Stomatozytose



Hereditäre Xerozytose



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Blood 2012

Hämolytische Anämien als Folge von Erythrozytenmembrandefekten

- Hereditäre Sphärozytose
- Hereditäre Elliptozytose
- Hereditäre Pyropoikilozytose
- Hereditäre Stomatozytose
- Hereditäre Xerozytose

- Dyserythropoetische Anämie
- α -beta-Lipoproteinämie
- m. Wilson
- Sphärozytose durch Antikörper
- Alkohol

Erythrozytenmembrandefekte

Manifestation

- Chronisch gesteigerte Hämolyse / Anämie
- Icterus neonatorum
- Aplastische und hämolytische Krisen
- Cholelithiasis
- Splenomegalie
- sekundäre Hämosiderose

Erythrozytenmembrandefekte

Manifestation

- sehr selten:

„extraerythrozytäre“ Symptome als Folge des biochemischen Defekts:

Bande 3: >> Tubulus-Defekt

Ankyrin: >> ZNS-Defekt

„Ionenporter“: >> Aszites, peripartal

Erythrozytenmembrandefekte

Charakteristika

- abnorme Erythrozytenform
- osmotische Resistenz vermindert ,
(selten erhöht, z.B. Xerozytose/Stomatozytose)
- Autohämolyse erhöht;
oft normalisiert bei Glukosezusatz
- Vererbung autosomal dominant;
selten autosomal rezessiv

Hämolytische Anämien als Folge von Erythrozytenmembrandefekten

Krankheit

- Hereditäre Sphärozytose
- Hereditäre Elliptozytose
- Hereditäre Pyropoikilozytose
- Hereditäre Stomatozytose
- Hereditäre Xerozytose

- Dyserythropoetische Anämie
- α -beta-Lipoproteinämie
- m. Wilson
- Sphärozytose durch Antikörper
- Alkohol

Proteindefekt

Ankyrin, Bande 3, Spektrin

Spektrin, Bande 4.1

Spektrin, Bande 4.1

Ionentransporter

Ionentransporter



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Hämolytische Anämien als Folge von Erythrozytenmembrandefekten

Biochemische Defekte

Defekt der Verbindung Membranskelet – Lipidschicht

>> Hereditäre Sphärozytose

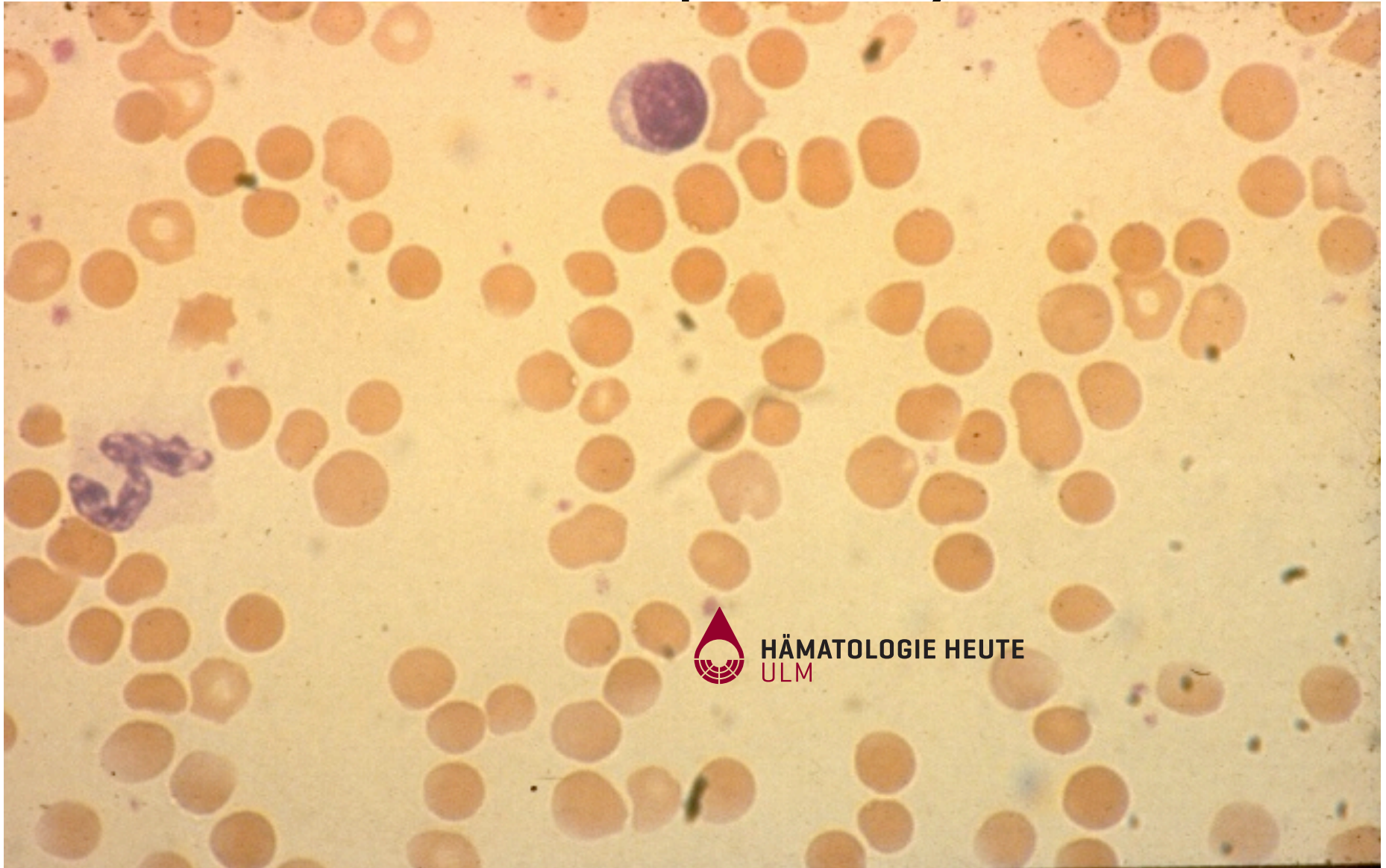
Defekt der Spectrinverbindungen im Membranskelet

>> Hereditäre Elliptozytose/Poikilozytose

Defekt der Ionentransporter

>> Hereditäre Xerozytose/Stomatozytose

Hereditäre Sphärozytose



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Moleküle x 1000 pro Erythrozyt



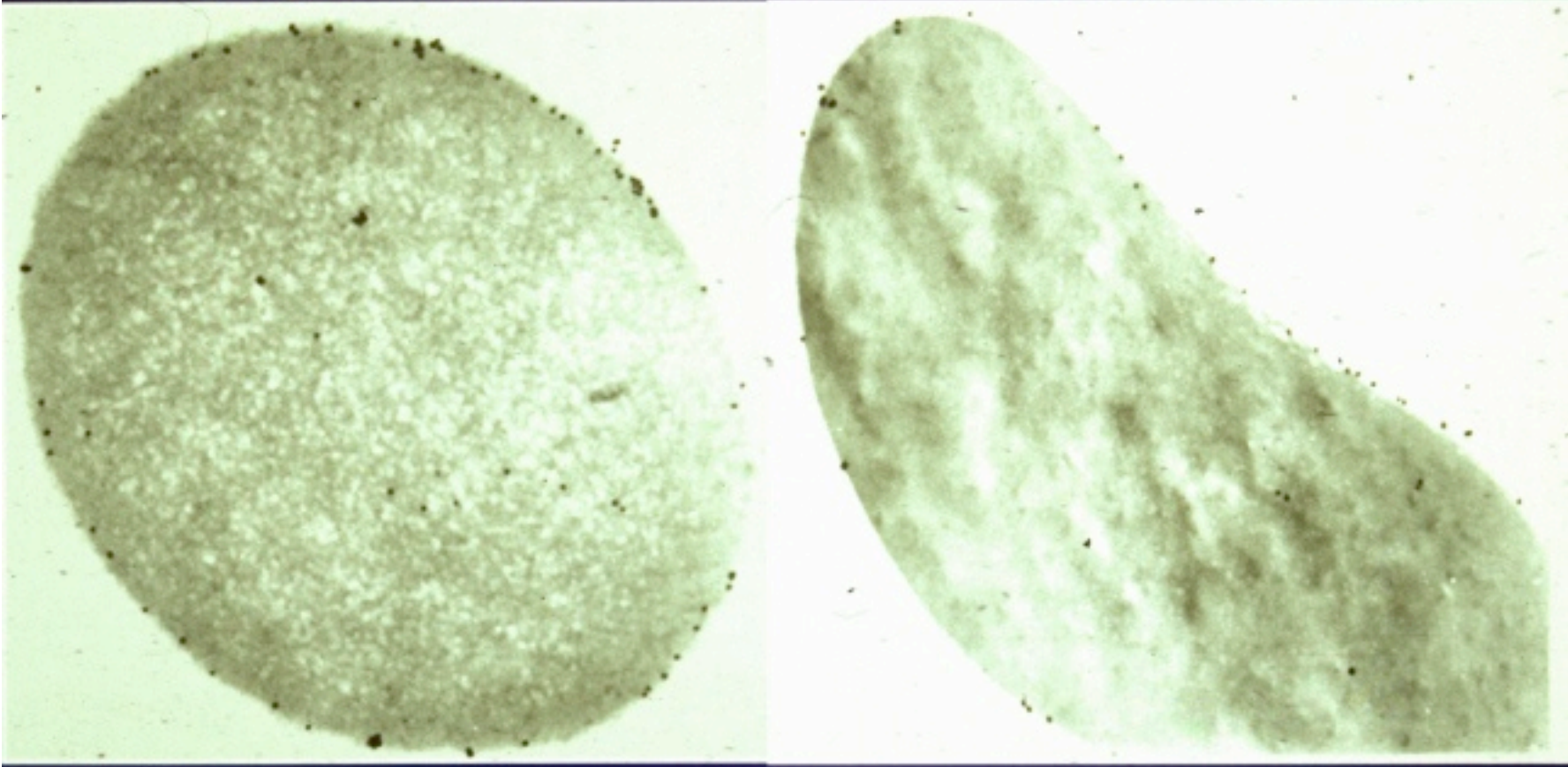
mittelschwere HS

Patienten

Bande 3 - Aggregation

**Sphärozytose
nach Splenektomie**

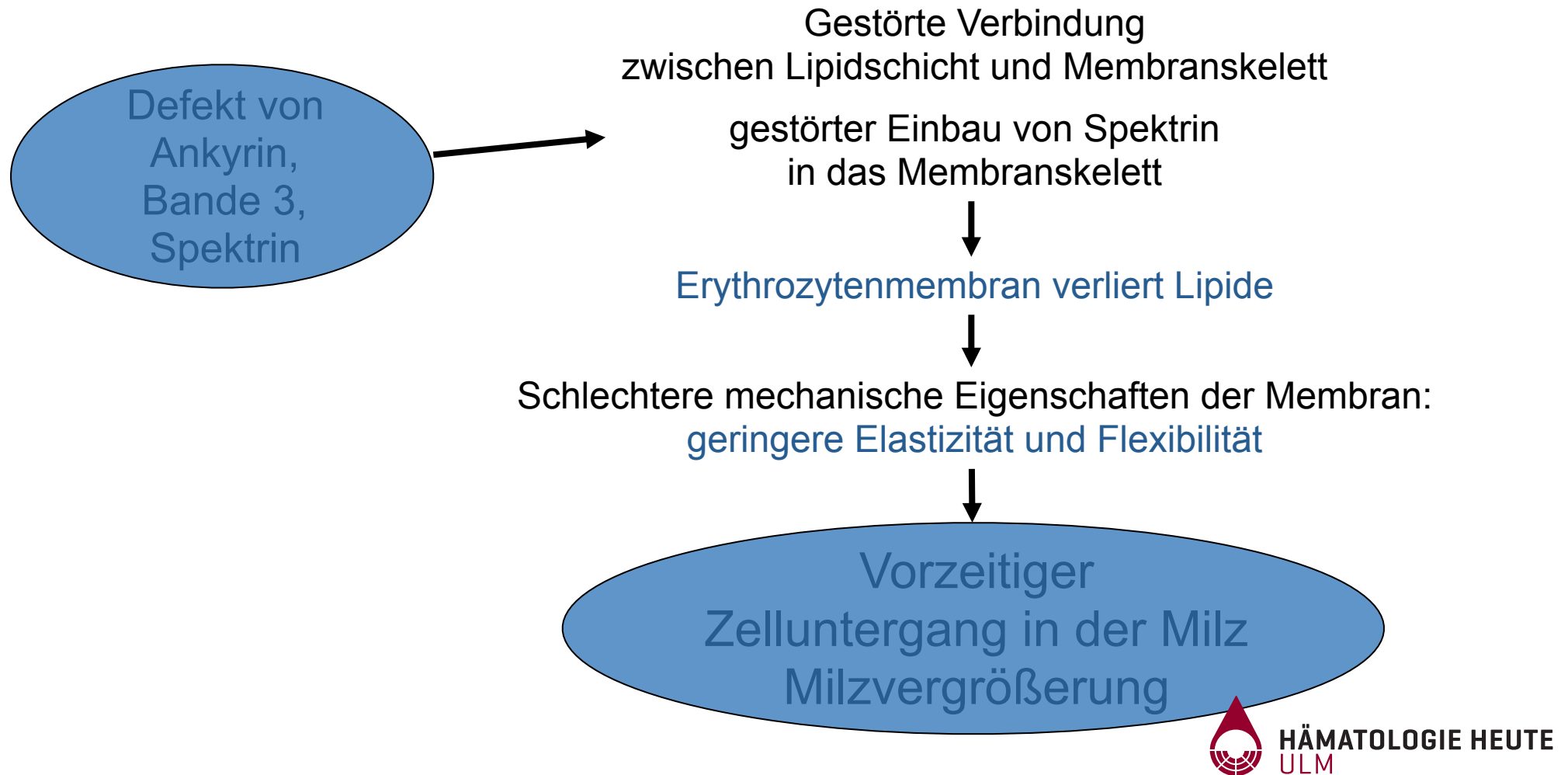
Kontrolle



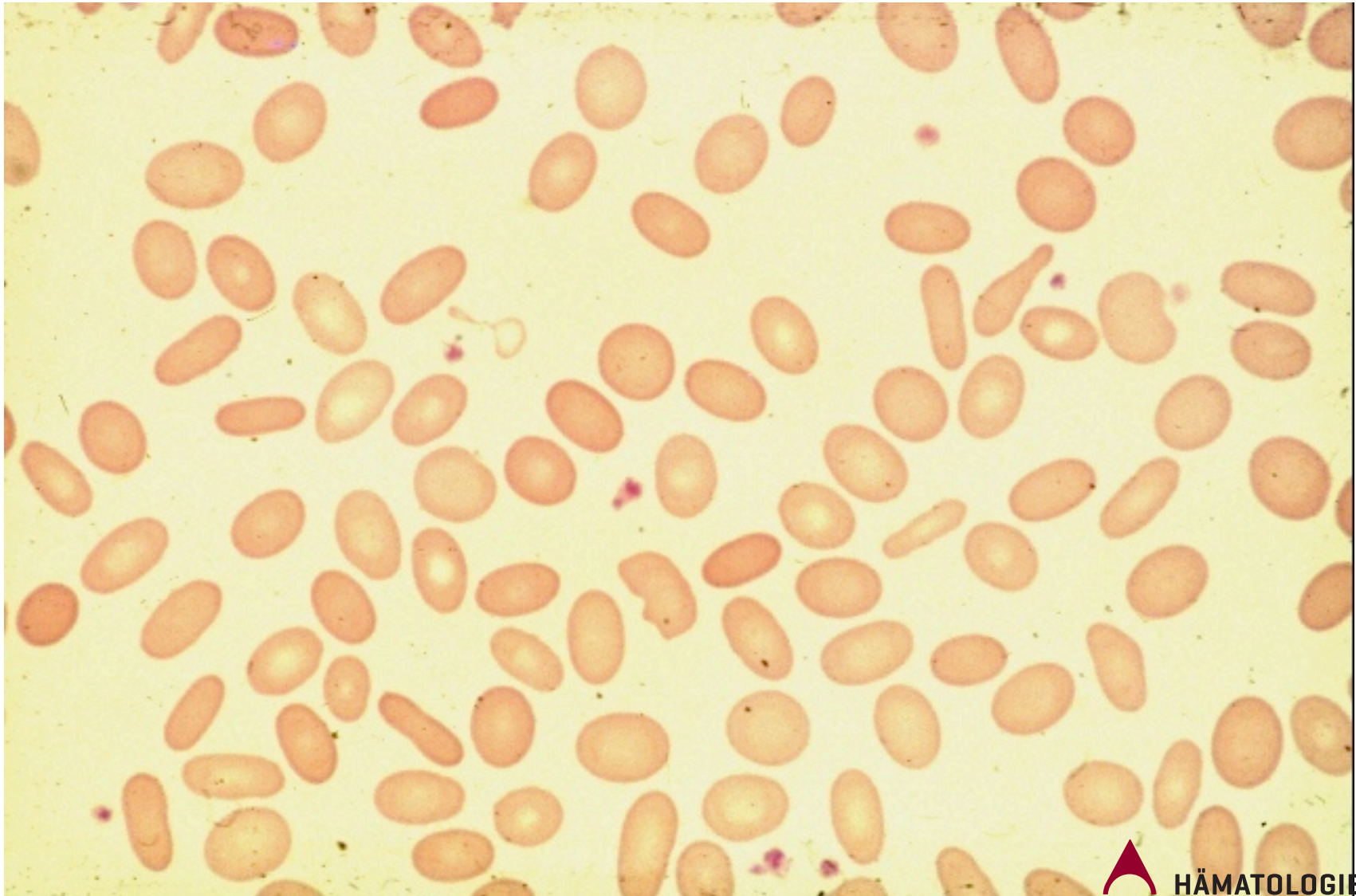
HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Hereditäre Sphärozytose

Pathogenese

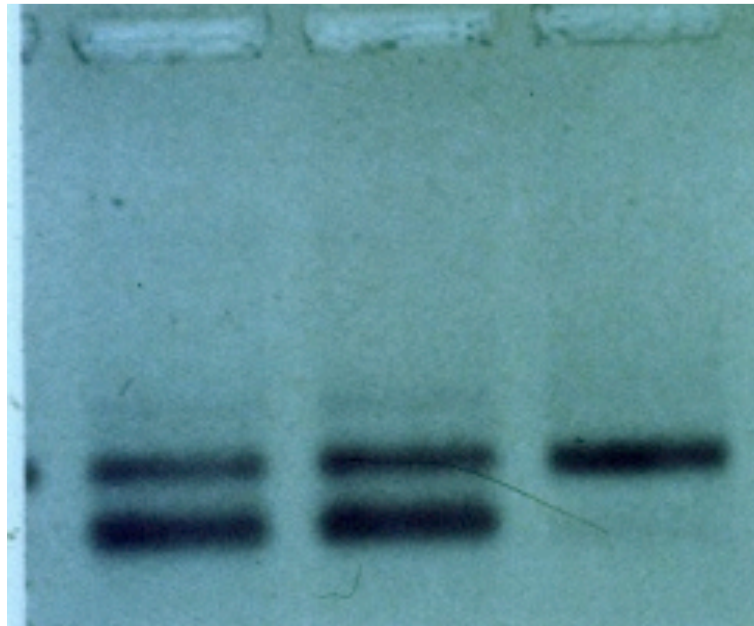


Hereditäre Elliptozytose



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Spectrin-Nativgel-Elektrophorese



--Auftragsort

--Tetramer

-- Dimer

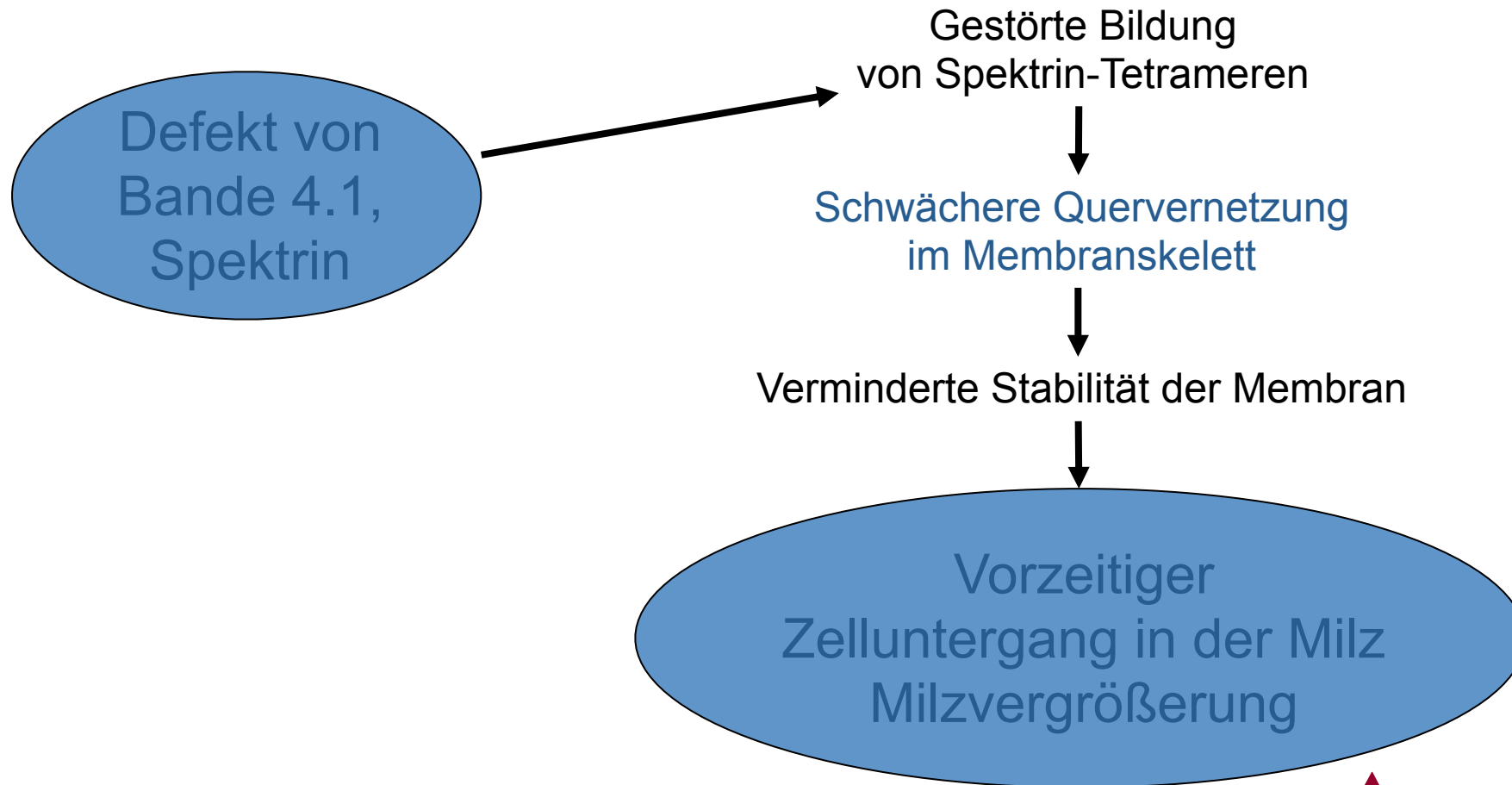
P

P

N

Hereditäre Elliptozytose

Pathogenese



Erythrozytenmembrandefekte Diagnostik

Erythrozytenmorphologie: Blutausstrich, Glutaraldehydfixation

Eosinmaleimid-Bindung, Osmotische Resistenz, Kryohämolyse, Glycerolysis-Test,
(>>Sphärozytose)

Kalium/Natrium in den Erythrozyten
(>> Stomatozytose, Xerozytose)

Membranproteinuntersuchungen: SDS-Gel-Elektrophorese, Spectrin-Nativgelelektrophorese

Hitzestabilitäts-Test
(>> Pyropoikilozytose)

Gen-Analyse

Hämolytische Anämie
als Folge angeborener Erythrozytenmembrandefekte
Therapie

- Glucocorticoide
- Splenektomie

Kontraindikationen: Stomatozytose, Xerozytose

- Möglichst erst nach dem 5. Lebensjahr
- Strenge Indikationsstellung wegen des hohen **Infektionsrisikos auch in späteren Jahren**
- Impfung gegen Pneumokokken, Meningokokken und Hämophilus
- Mehrjährige Penicillin-“Prophylaxe“
- Subtotale Splenektomie bedenken!

Komplikationen nach Splenektomie

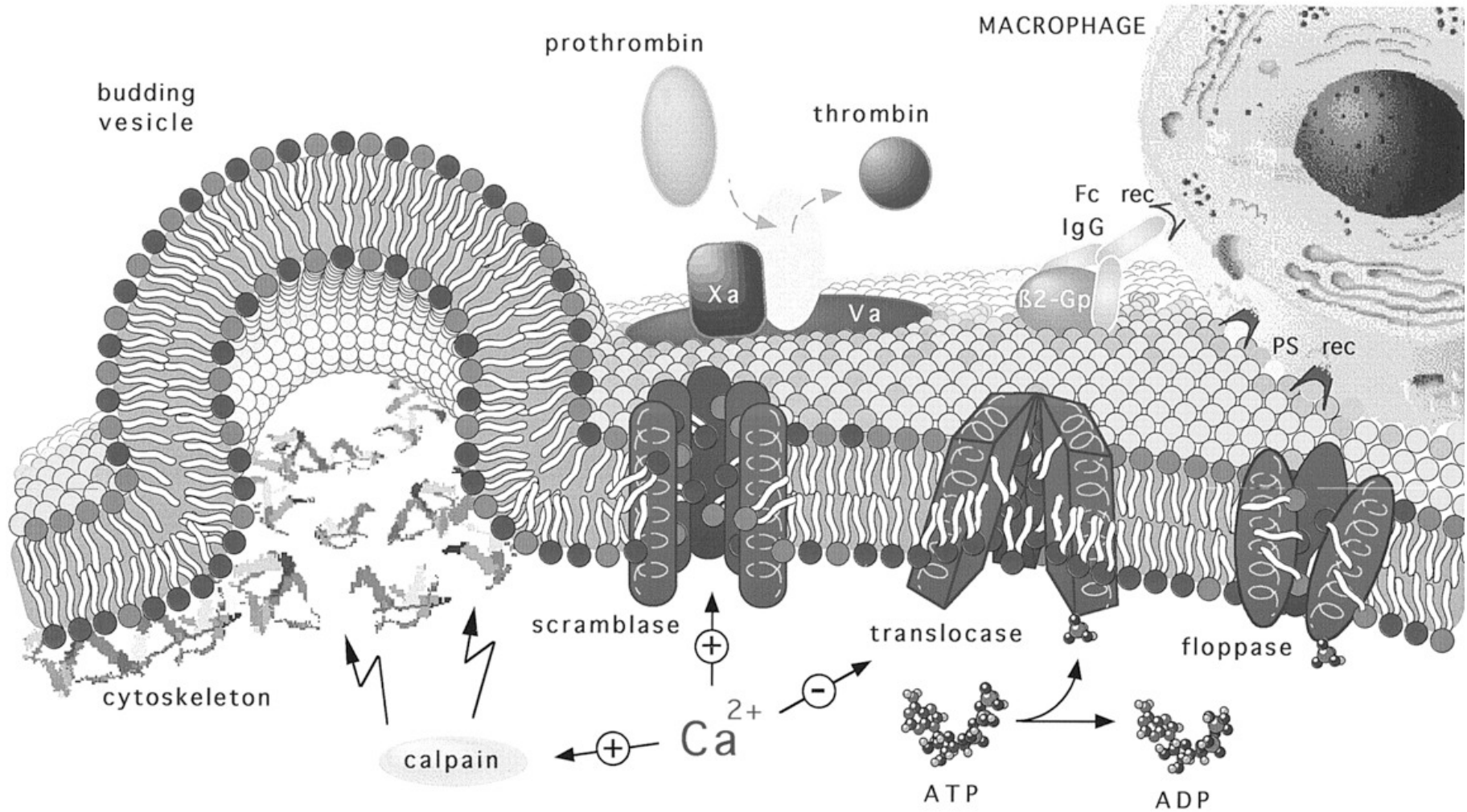
- Sepsis (OPSI)
- Thromboembolien
- erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Herzinfarkte?

(selten)

- Blutungen
- Wundinfektionen
- Ileus
- Pneumonie

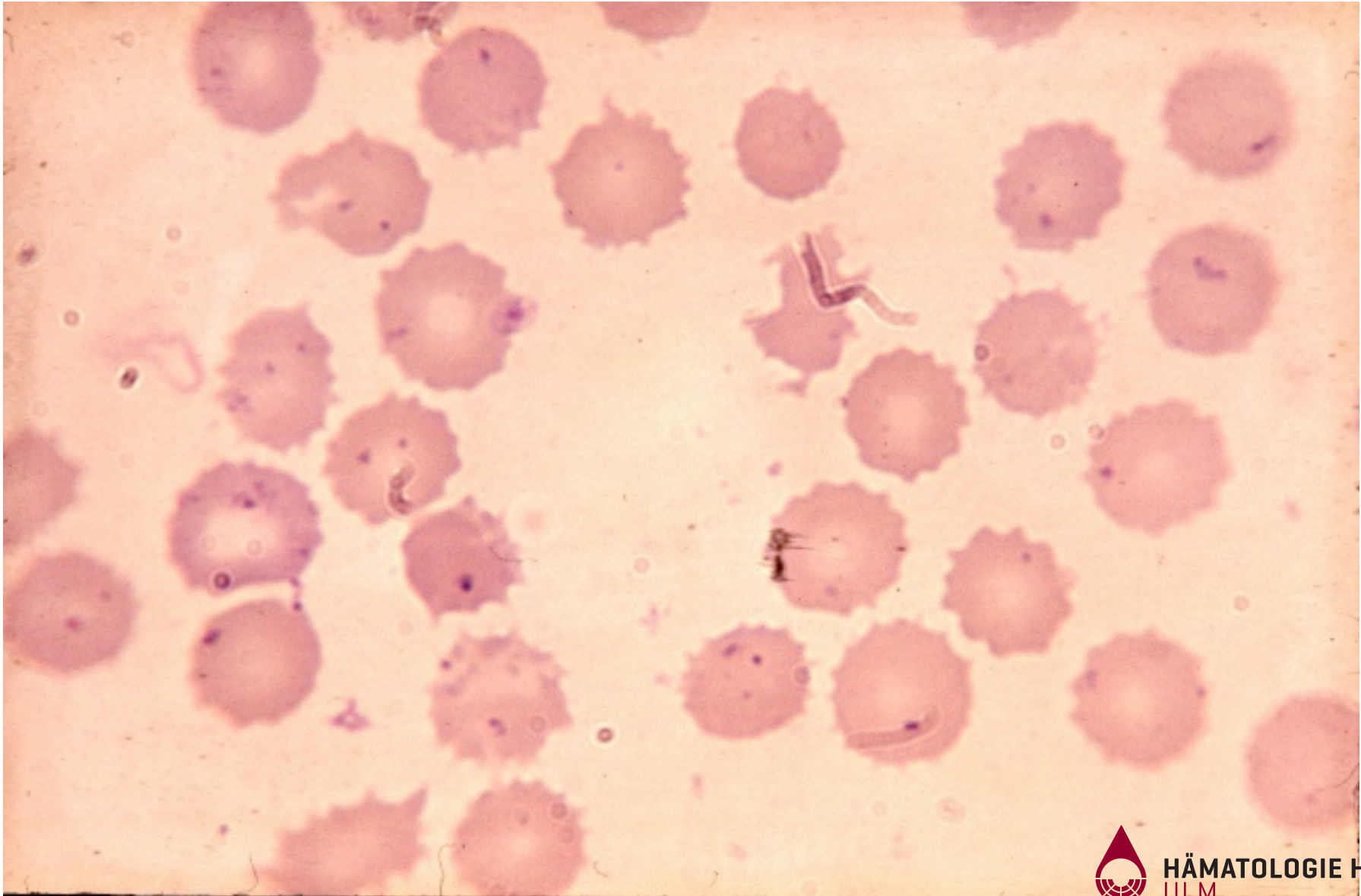


Lipidasymmetrie

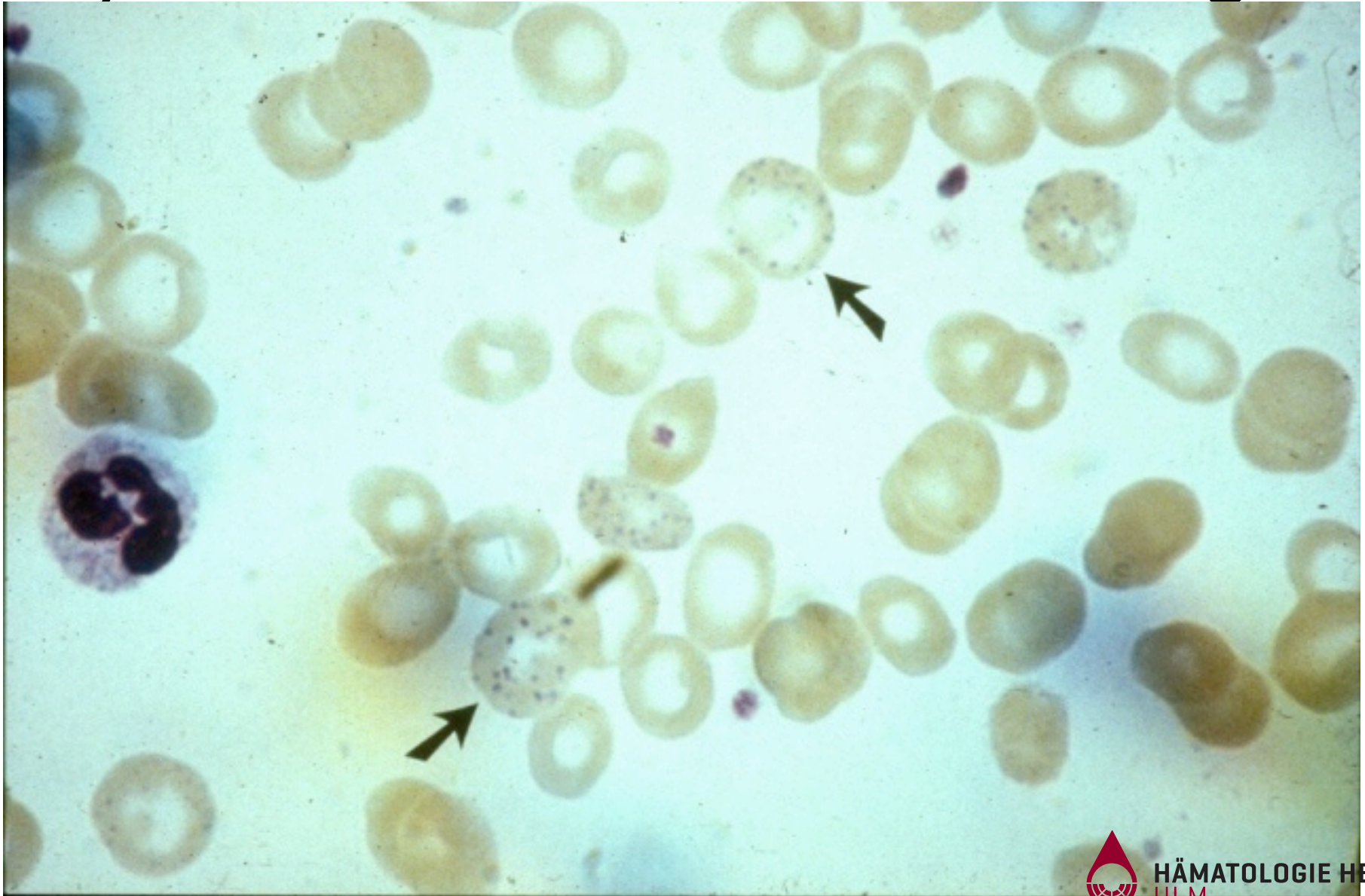


**Zwaal R F , and
Schroit A J
Blood
1997;89:1121-11
32**

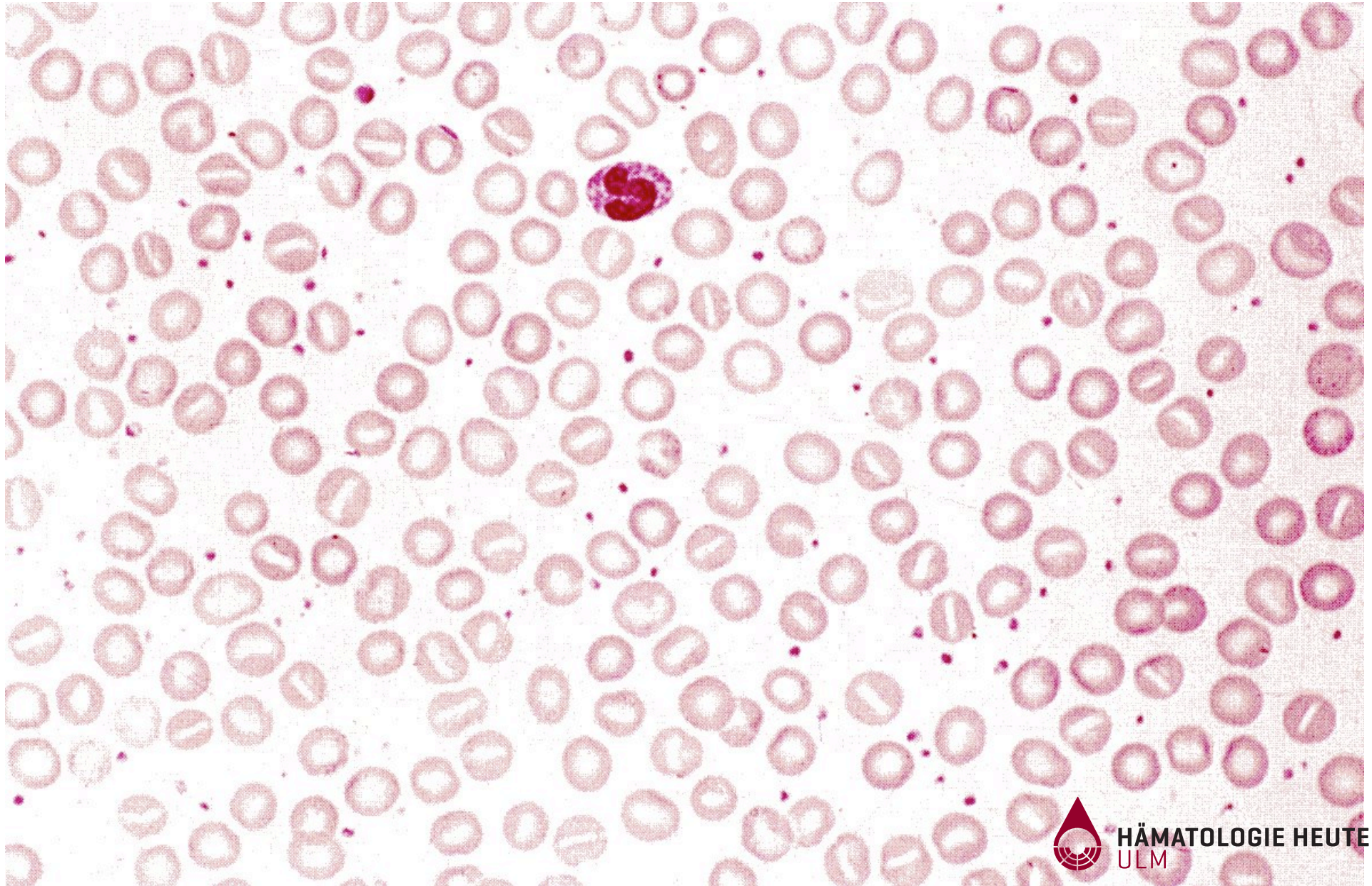
Pyruvat Kinase Mangel



Pyrimidin 5' - Nukleotidase-Mangel

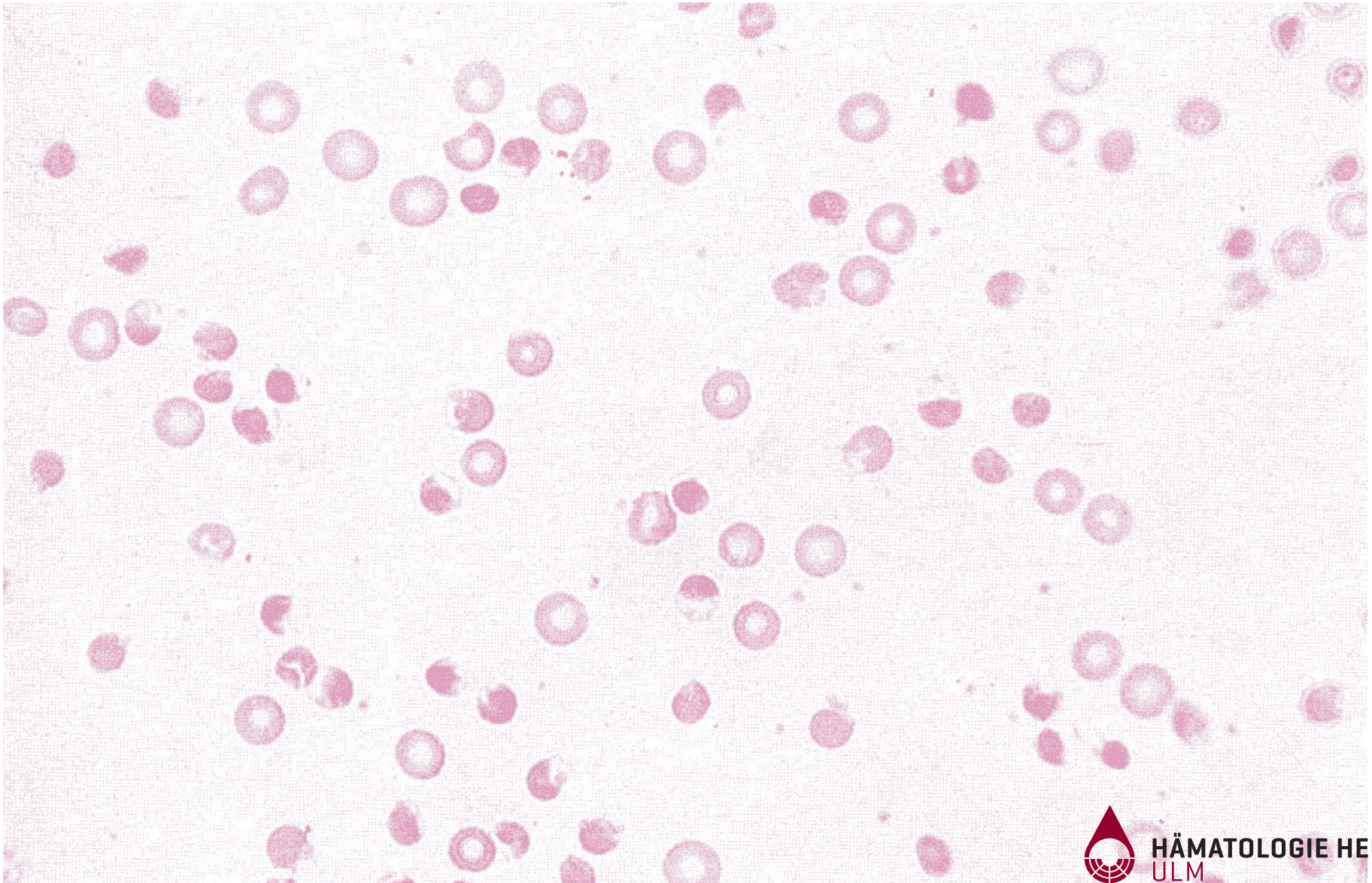


Hereditäre Stomatozytose

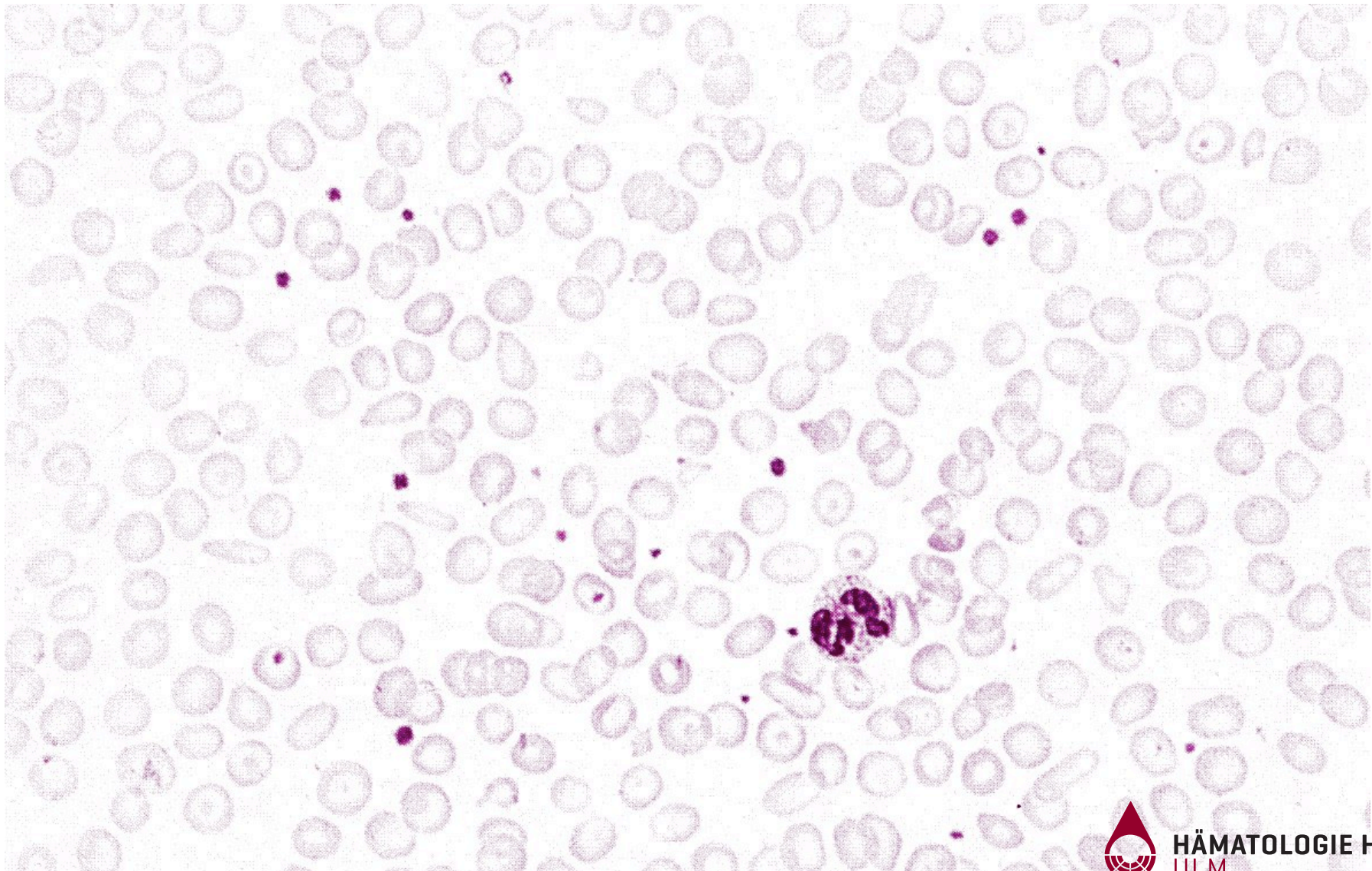


HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel

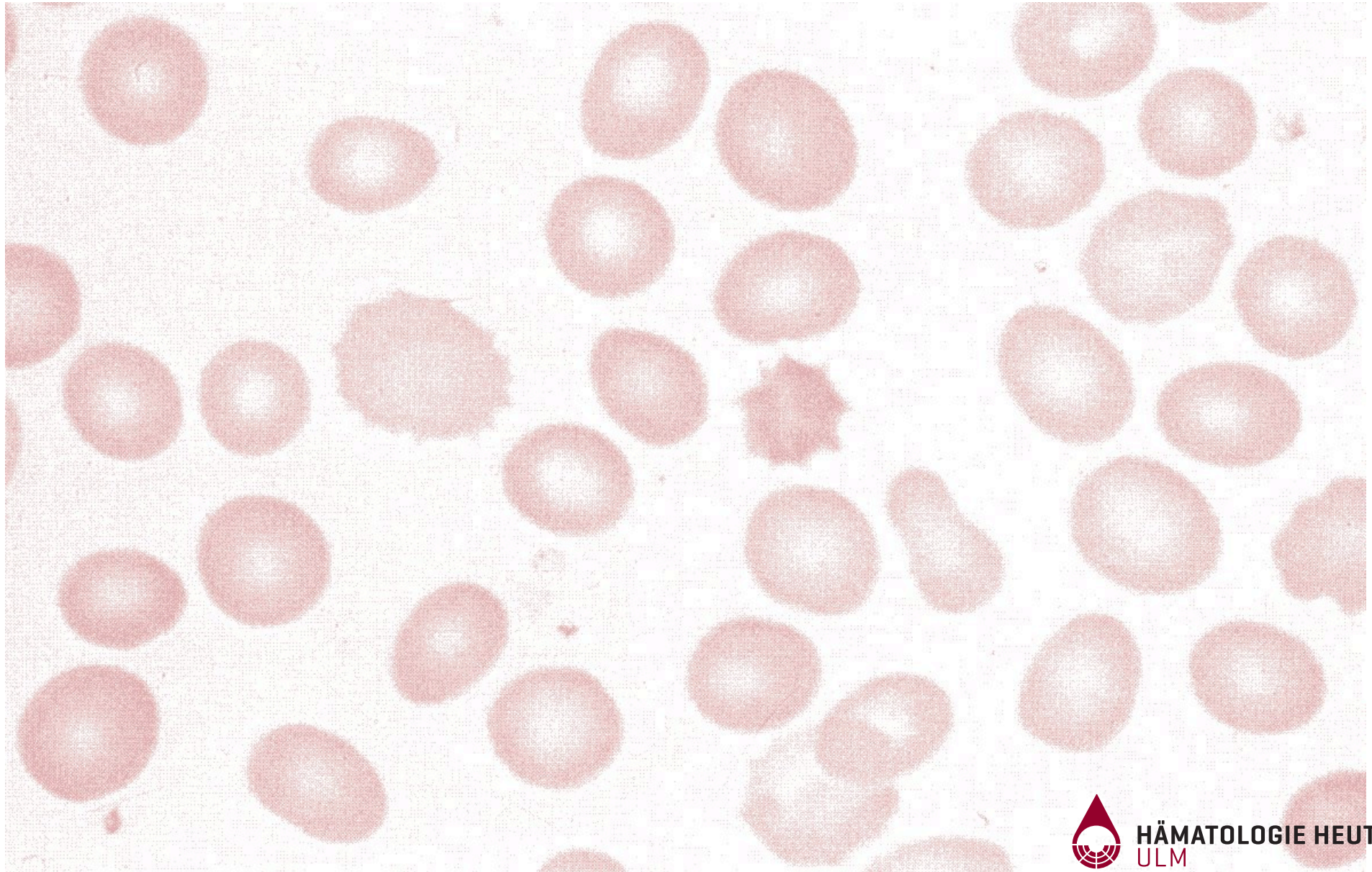


HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Pyruvatkinase-Mangel



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Sichelzellanämie

