

Neues zur hereditären Sphärozytose

Kompetenzzentrum Kugelzellanämie:
Prof. Dr. Stefan Eber, Facharzt für Kinder-und
Jugendmedizin, Schwerpunktpraxis für
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie
München.

Tel: 0897140975

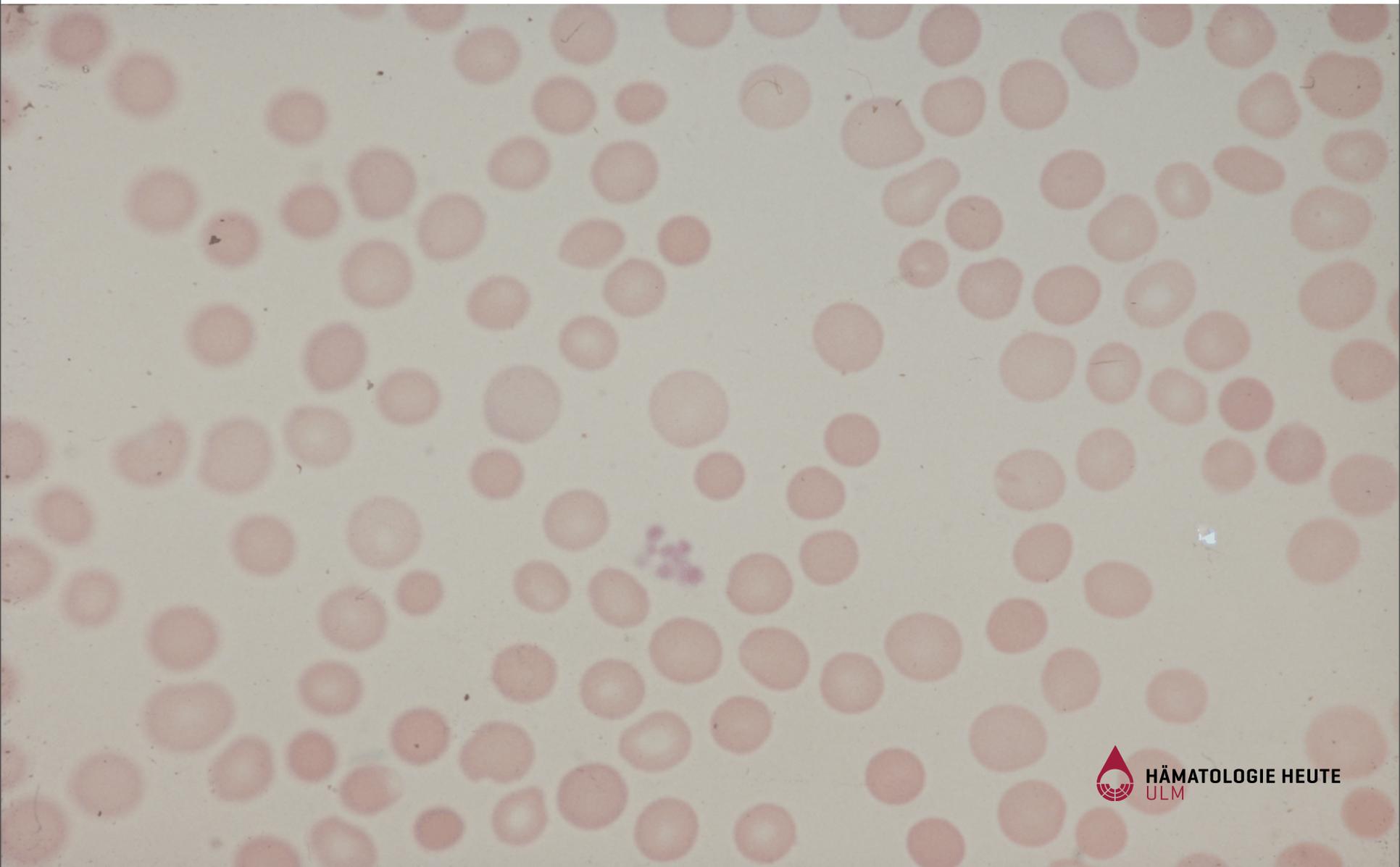
Mail: praxis@kid-z.de

PD Dr. Gerhard Stöhr, Klinik für Allgemein-
und Viszeralchirurgie des Marienhospital
Bottrop

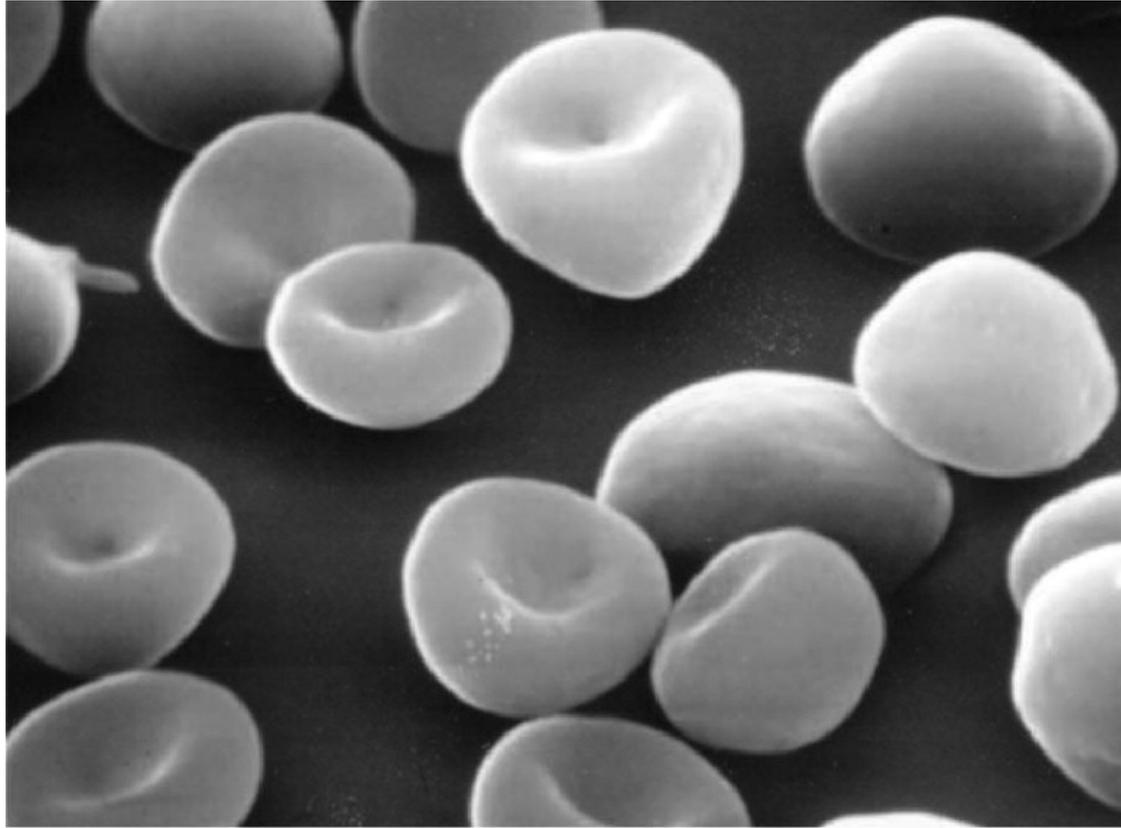
Neues zur hereditären Sphärozytose

- Algorithmus
- Wichtige Pathophysiologie
- Neue diagnostische Tests
- Klinische Symptomatik
- Neues zur Therapie

Anomale Morphologie bei hereditärer Sphärozytose

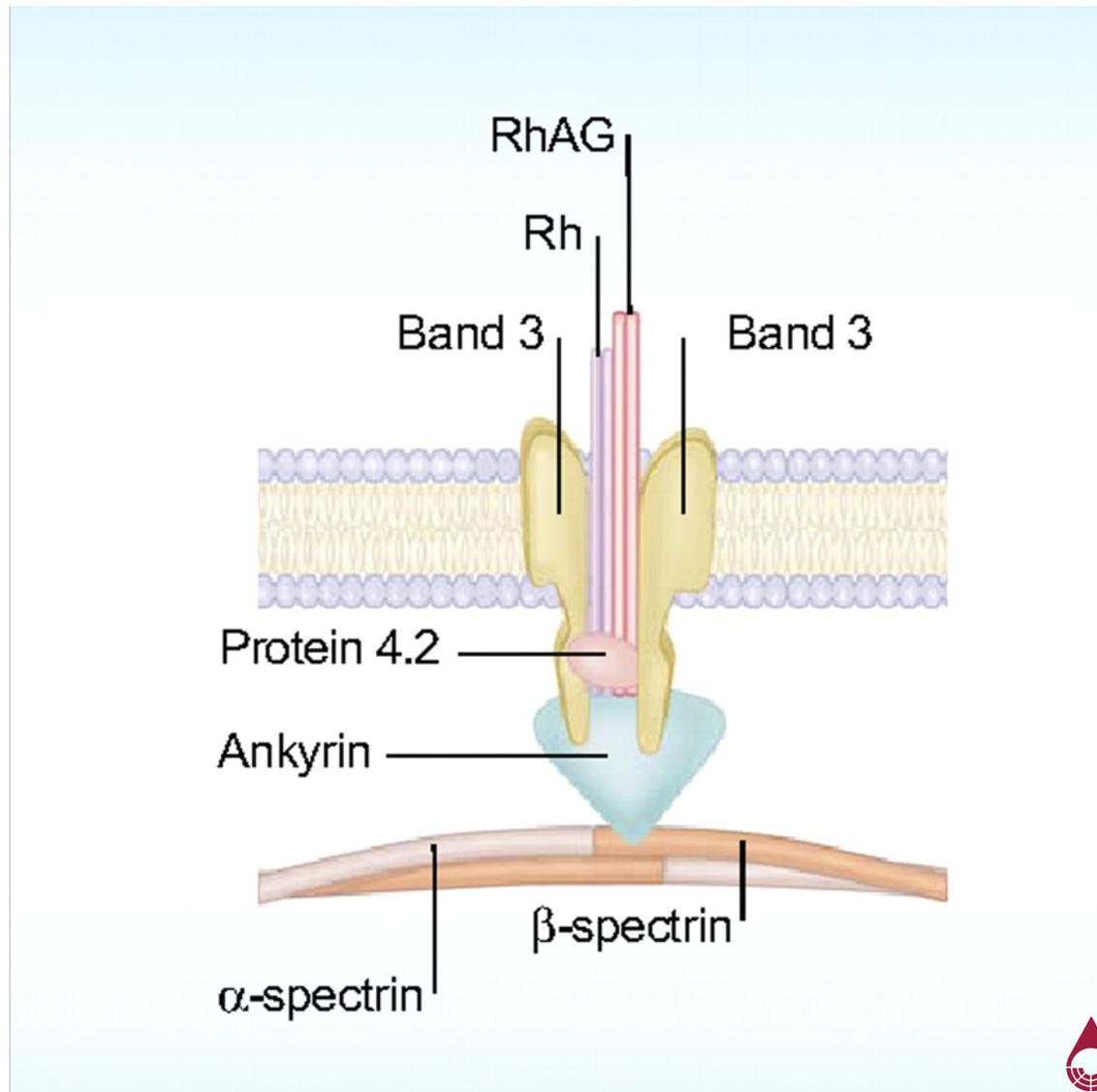


Morphologie der Erythrozyten bei hereditärer Sphärozytose

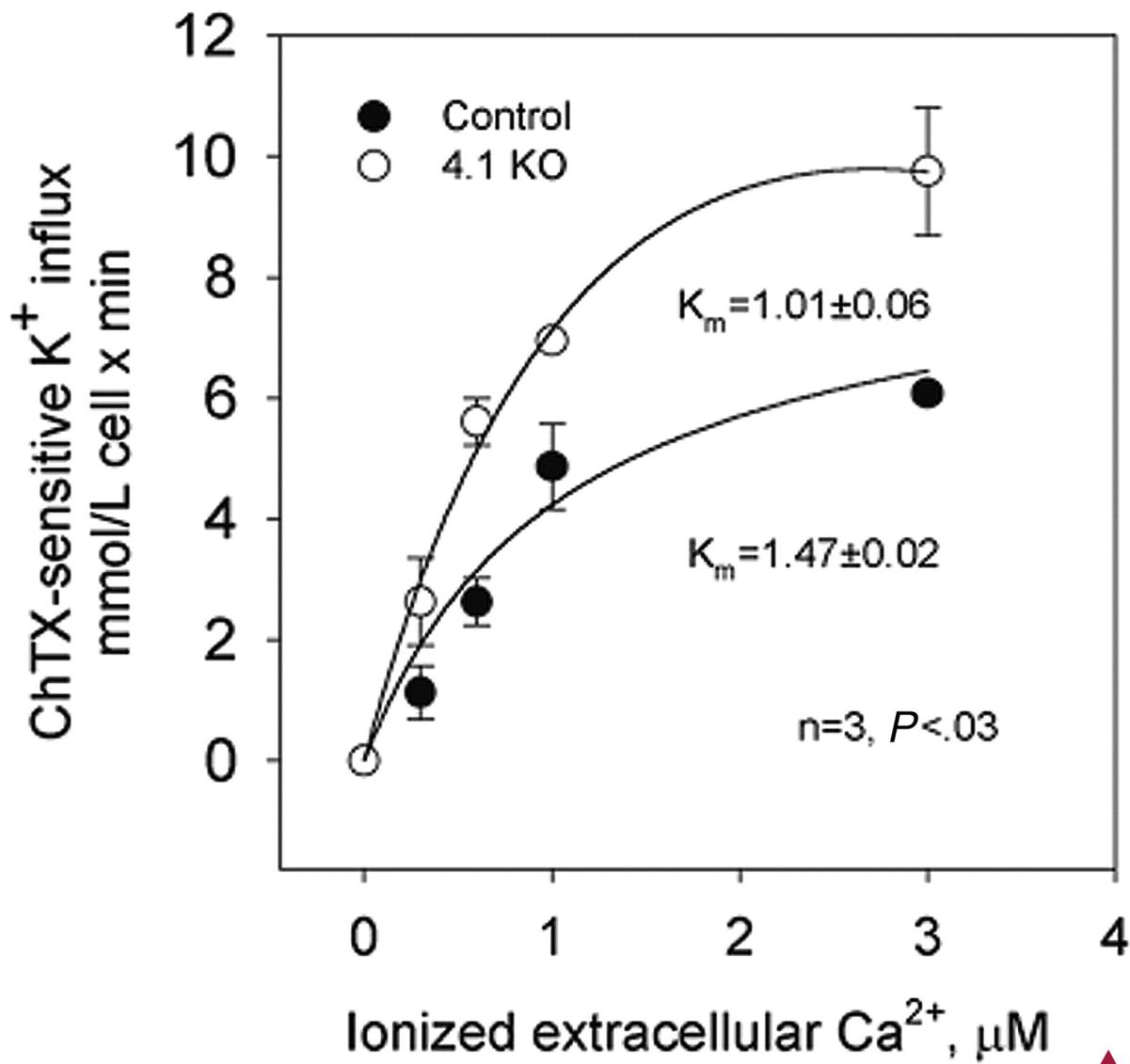


Mohandas N , and Gallagher P G Blood 2008;112:3939-3948

Membrandeffekte bei HS beeinflussen “vertikale Interaktionen” von Membranskelett und Lipiddoppelschicht



Mohandas N , and Gallagher P G Blood 2008;112:3939-3948



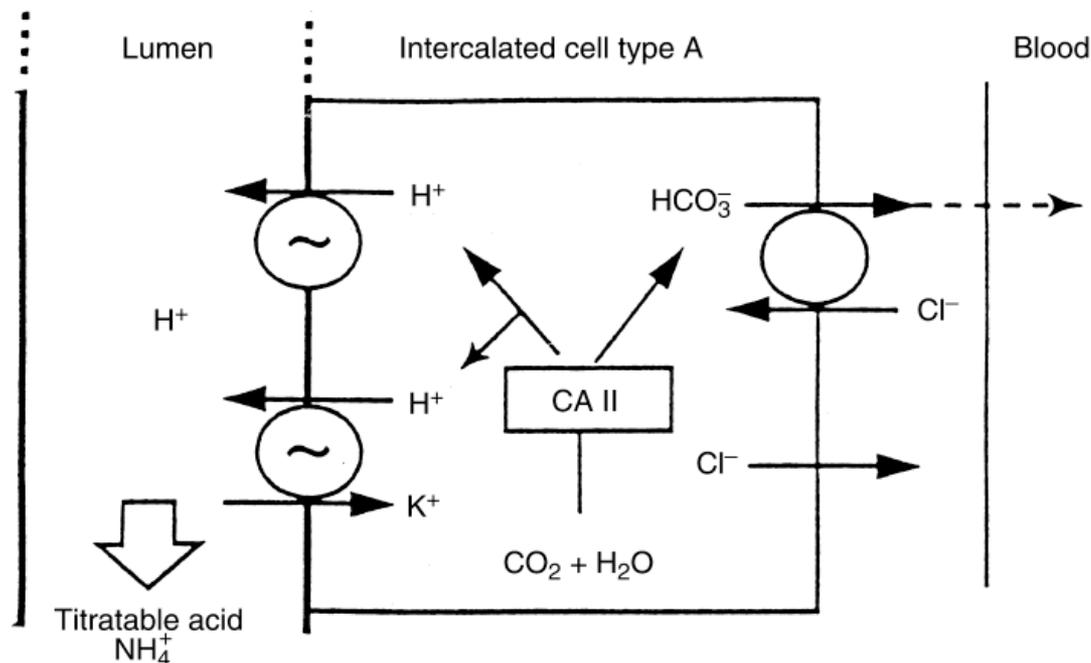
Auswirkung der Hemmung des Gardos-Kanals auf die Hämolyserate bei 4.1-/- Mäusen

	Basis	Clotrimazol f. 11d	p
Anzahl Mäuse	14	5	
HCT%	34± 4	33± 4.6	NS
Hb g/dl	11.5± 0.5	10.9± 0.4	NS
MCHC g/dl	32.9± 0.5	34.5± 0.8	<0.05
MCHC >37	6± 2.6	14.6± 0.9	<0.05
Retic.%	19.5± 1.8	28± 8	<0.05

Die Anzahl der dichten Zellen nimmt zu, aber Hb bleibt konstant.
Franceschi et al., Blood 2005.

Renal tubuläre Azidose (1)

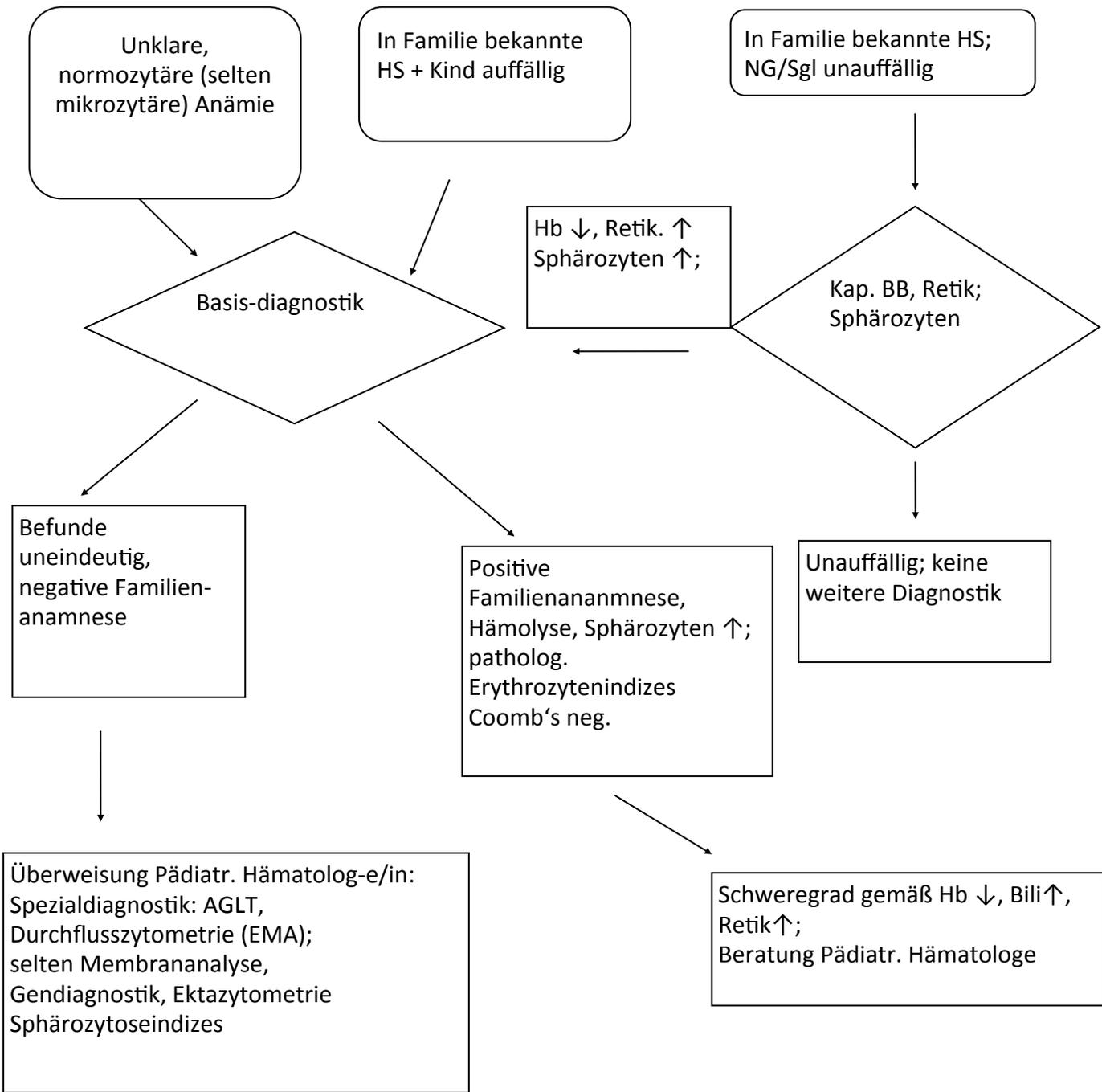
- Charakterisiert durch gestörte Harnansäuerung
- Folgen: metabolische Azidose, Nierensteine und Gedeihstörung
- Mutationen des Band-3-Gens mit RTA assoziiert (basolateraler $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Kanal)



Defekt des durch Band-3 kodierten basolateralen $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Austauschers bei RTA; Wrong et al., 2002

Renal tubuläre Azidose (2)

- Band-3-Gen kodiert für
 - erythrozytäres Band-3-Protein als auch für
 - $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ -Exchanger renaler Tubuluszellen
 - Beide Anionen-Exchanger bis auf wenige Aminosäuren identisch
- Band-3-Mutationen können sowohl zu RTA als auch zu HS führen
- in seltenen Fällen auch mit beiden Erkrankungen assoziiert



Stufenplan zur Diagnostik der Sphärozytose (HS).

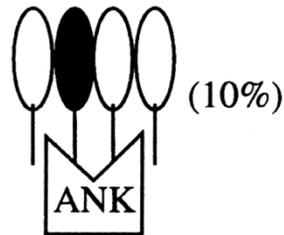
Bewertung der diagnostischen Tests

- AGLT = Acidified glycerol lysis Test: hohe Spezifität, Sensitivität: 80 und 95 %
- EMA = Eosin 5` Maleimid Bindungstest: verminderte Bindung des Fluoreszenzfarbstoff- Bindung bei hereditärer Sphärozytose. Sensitivität 90 - 95 %, Spezifität 95 - 99 %.
- Die Kombination beider Tests lässt die Diagnose der Sphärozytose in 99 % zu
- Die herkömmliche Bestimmung der osmotischen Fragilität mit verdünnten Salzlösungen hat ausgedient (Zanella 2011)

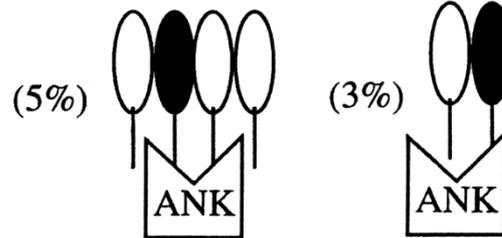
Immobile

($\tau = \infty$)

Normal RBC



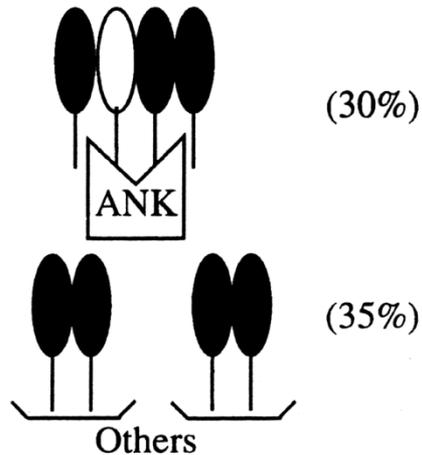
HS^{ank} RBC



Normal RBC

Slowly rotating

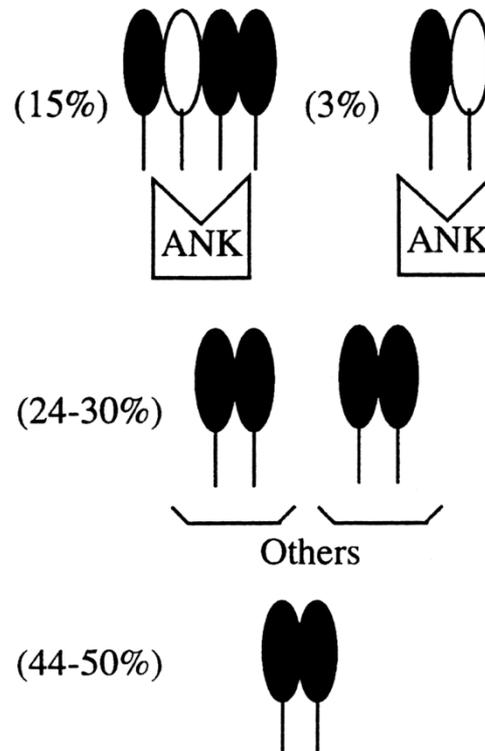
($\tau \sim 2$ ms)



HS^{ank} RBC

Rapidly rotating

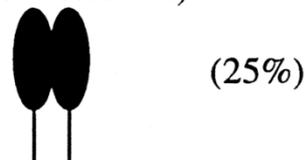
($\tau \sim 0.25$ to 1 ms)



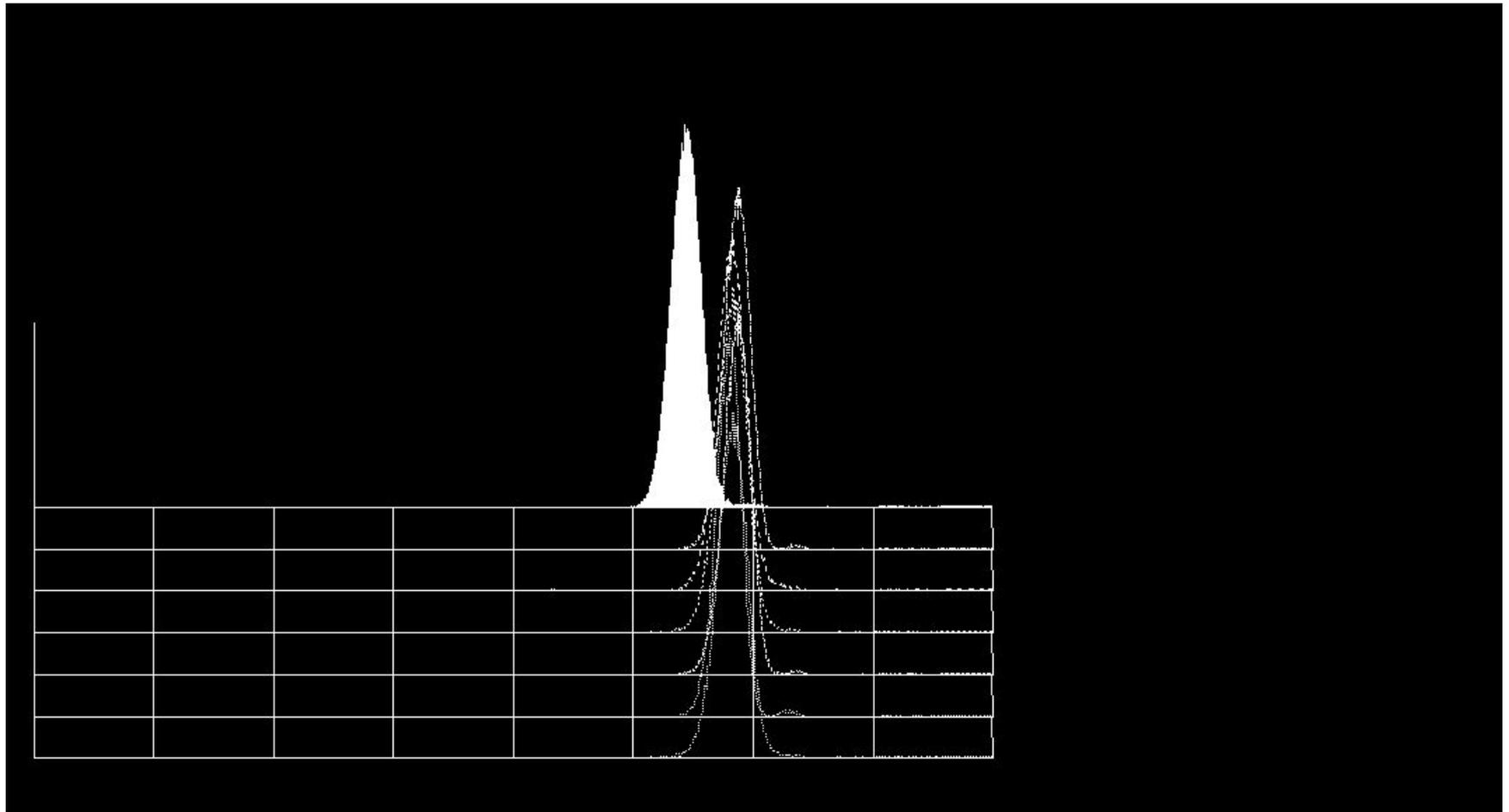
Normal RBC

Rapidly rotating

($\tau < 0.25$ ms)



Eosinmaleimid-Test (EMA) on patient with HS



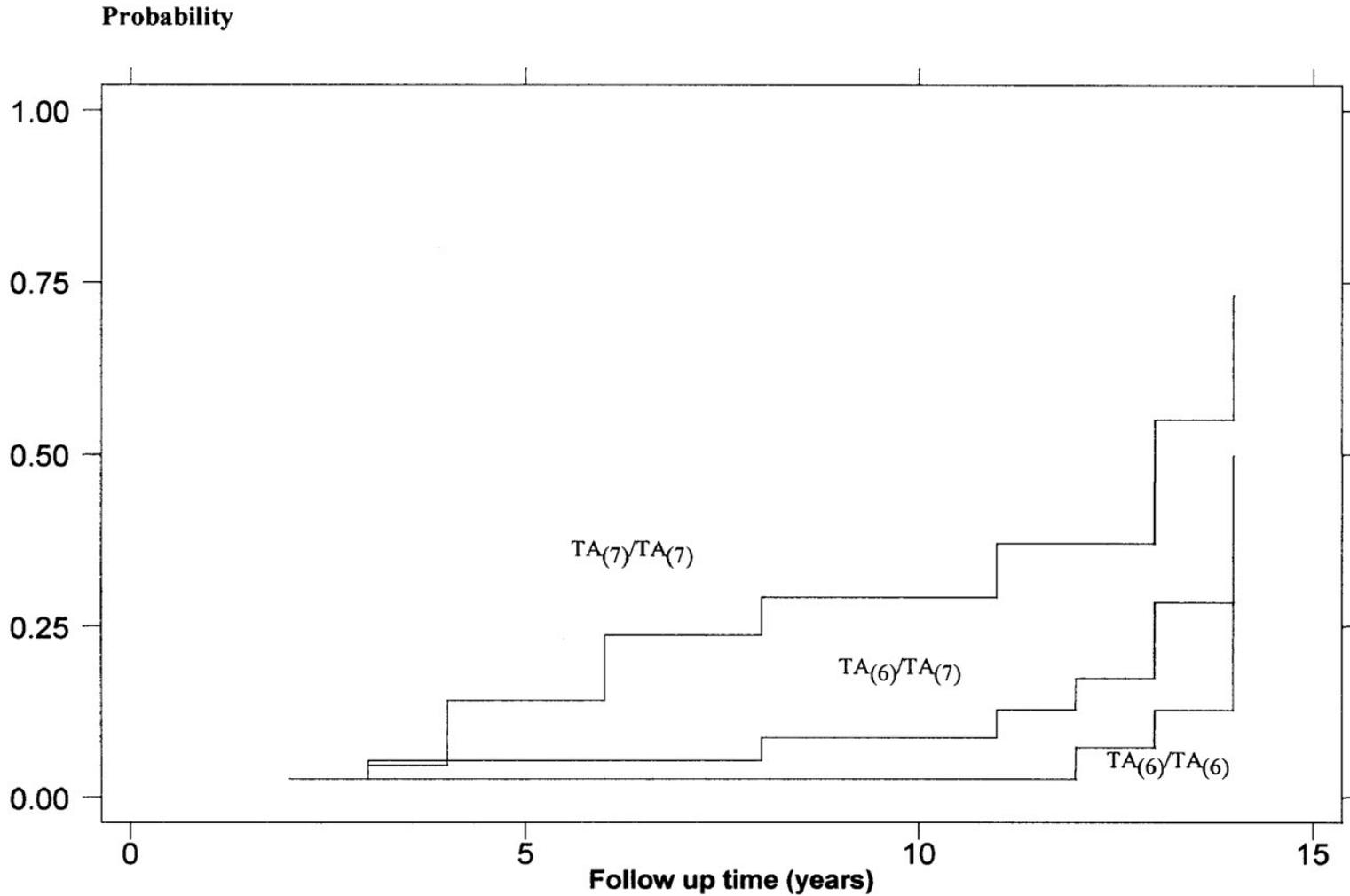
Andres O, Erythrozytenlabor Würzburg

Sensitivität von AGLT und EMA im Erythrozytenlabor Würzburg

Dr. Oliver Andres, Prof. Stefan Eber

- Seit 5/2010: 298 Einsendeproben mit V. a. Membrandefekt
 - Davon 51 gesicherte Sphärozytosen (AGLT und EMA patholog)
 - 8 x Stomatozytose, Xerozytose, Südostasiatische Ovalozytose
 - EMA abhängig vom MCV: daher Normierung auf das MCV nötig (Dr. Andres, unveröffentl.)
- 22 Neugeborenenene davon 6 x Sphärozytose durch verkürzte AGLT T1/2 und MCV- korrigierten EMA

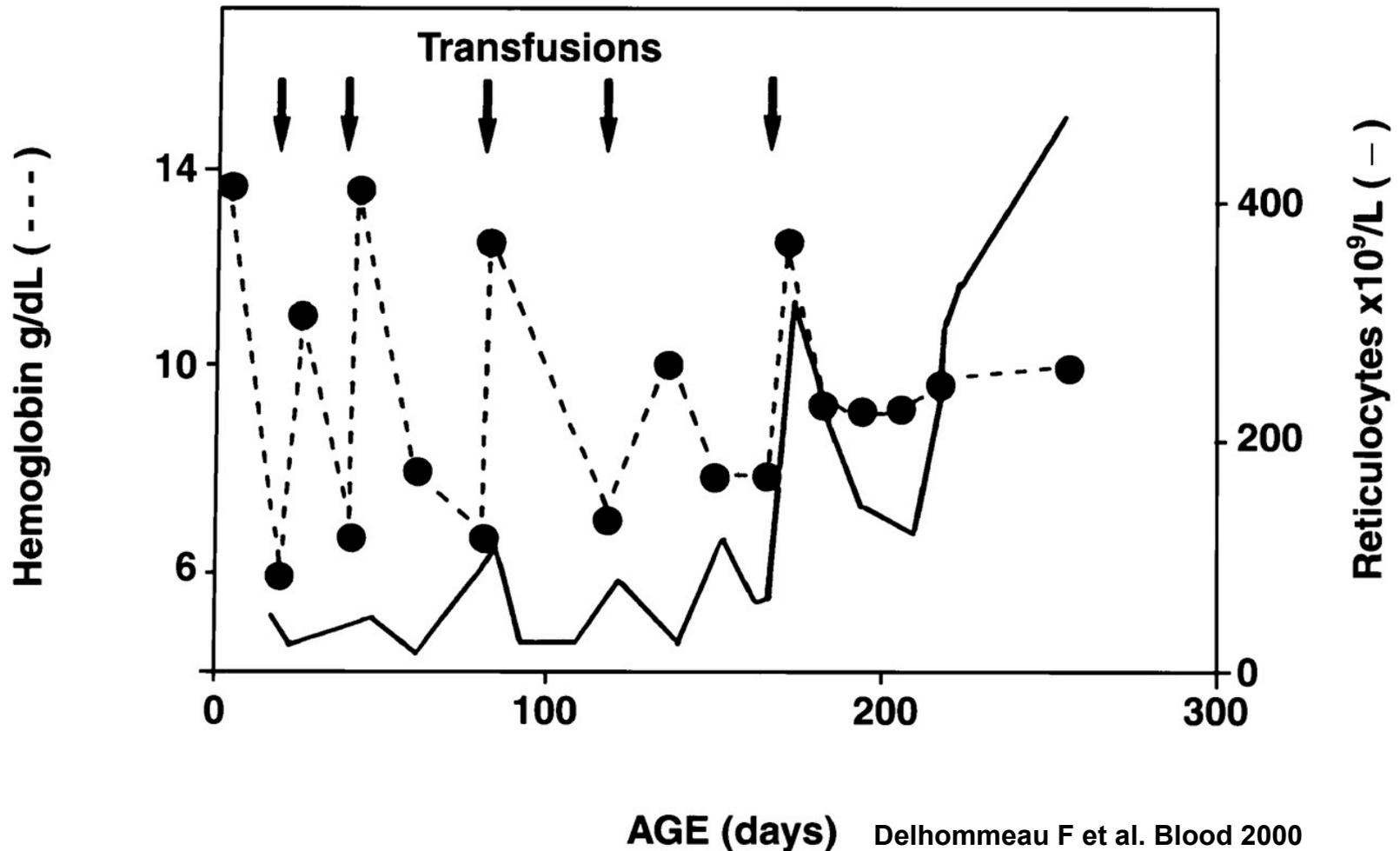
Hereditäre Sphärozytose und M. Meulengracht



Kaplan-Meier probabilities of forming gallstones for 103 patients with HS. Patients are categorized on the basis of their UGT1A1 genotype.

del Giudice E M et al. Blood 1999;94:2259-2262

Sphärozytose mit ineffektiver Erythropoese bei 10-15% der Neugeborenen

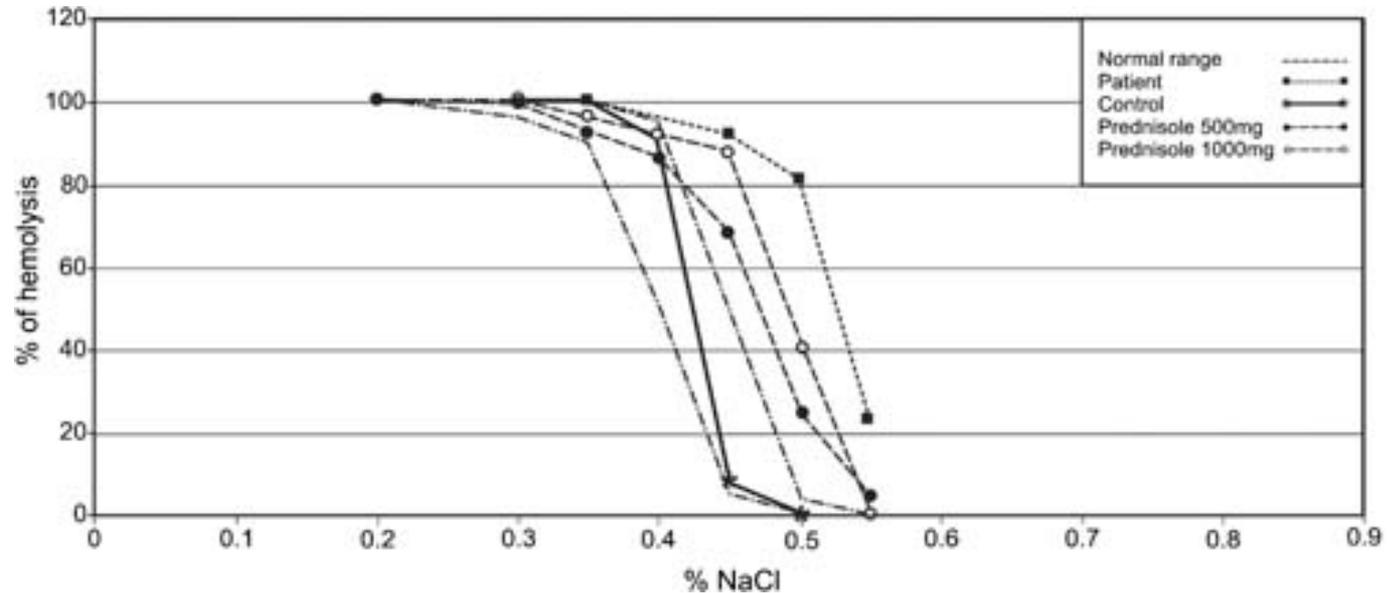


13/16 Neugeborenen Retik ↑ u. Hb ↑ unter Epo 1000 IU/Kg /Woche f. 9 Monate; (Tchernia et al., 2000)

Grundprinzipien der Therapie bei hämolytischen Anämien

- Immer Transfusion bei schweren akuten Hämolysen (Hb < 40 g/L, reduzierter Allgemeinzustand, und/oder kardiale Insuffizienz)
- Bei hohem Fieber oder kardiopulmonaler Vorerkrankung gelten höhere Transfusionsgrenzen
- Eisengaben obsolet bei hämolytischen Anämien
- Bei hämolytischen Krisen od. verzögert einsetzender Epoese kann hochdosiertes Predniso(lo)n wirken; z.B. . Rektodelt 100 mg Supp, ggf nach 1-2 Tagen erneut). ([Ballin et al; A, Pediatr Blood Cancer. 2011](#)),
 - erfahrungsgemäß besteht jedoch nur selten Notwendigkeit, eine hämolytische Krise zu therapieren (Sam Lux, Harvard medical school)
- Bei Kontakt zu Ringelröteln kann die frühe s.c. Gabe von Immunglobulin (0,2 g/kg) die schwere aplastische Krise verhindern

Steroid therapy may be effective in augmenting hemoglobin levels during hemolytic crises in children with hereditary



Erstbeschreibung der Effekte einer Steroidgabe zur Behandlung der Anämie bei HS durch Coleman et al., 1956

Fallbeispiel I: Neugeborenes mit Ankyrin-Nonsense-Mutation 1

- 4 Wochen alt, männlich: Blässe und Tachypnoe
- Blutbild: Hb 5-1 g/dl, Erys 1.9/pl, MCV 75.8fl, MCHC 36 g/dl, Retis 13,4%
- Sphärozyten im peripheren Blutausstrich
- Verminderte osmotische Resistenz der Erys



Typisch für Sphärozytose!

Fallbeispiel I: Neugeborenes mit Ankyrin-Nonsense-Mutation 2

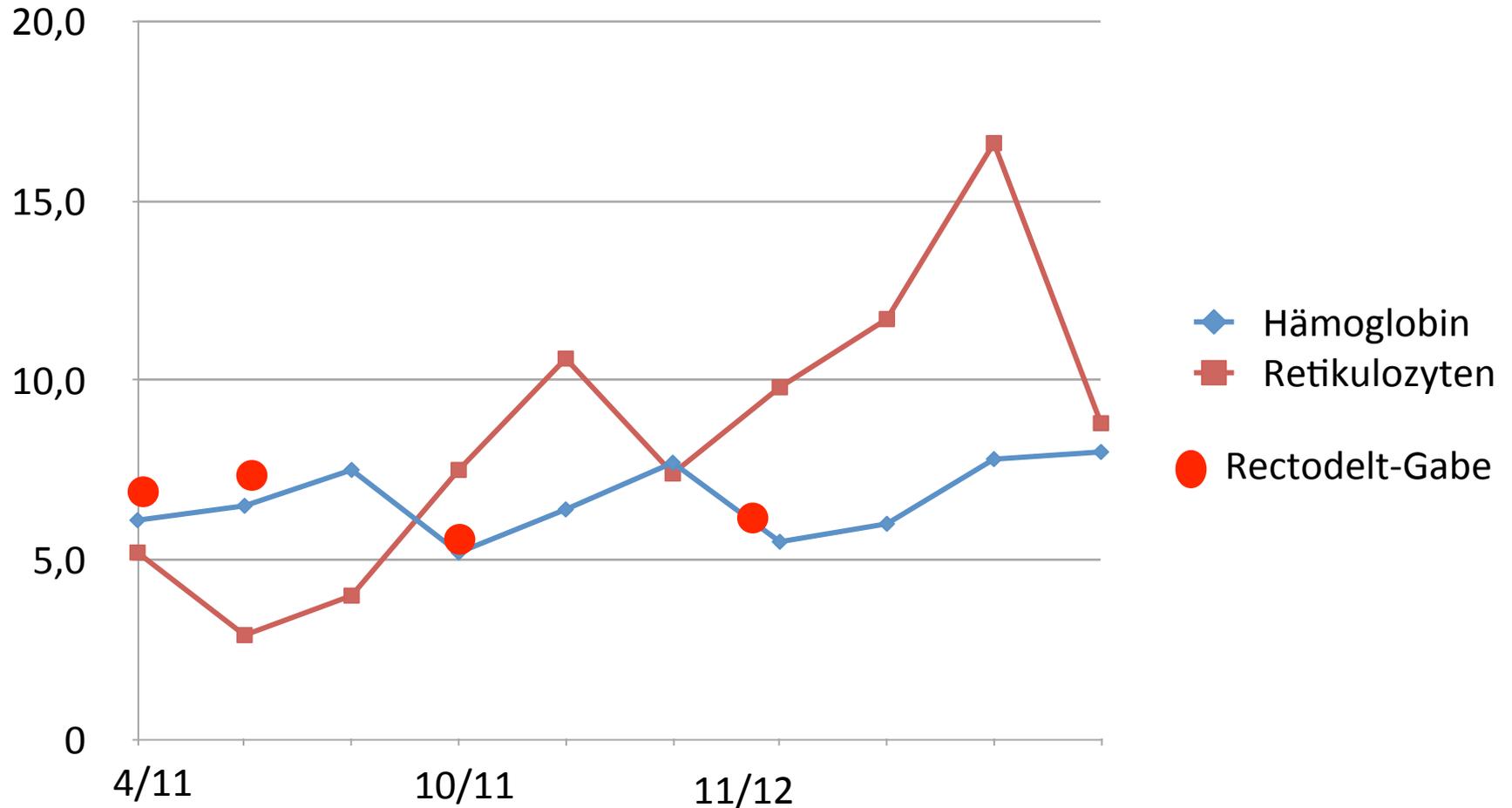
- Genetik: Heterozygote de novo Mutation E9X in Exon 1 des ANK1-Gens (GAA>TAA)

 Bruch der Aminosäurekette

- Therapie: Transfusion, nach 6 Monaten kein Bedarf mehr

Fallbeispiel I: Neugeborenes mit Ankyrin-Nonsense-Mutation

-Einfluss von Rectodelt auf Hb und Retikulozyten bei Sphärozytose-



Fallbeispiel II: Einfluss von Immunglobulinen auf Hb bei Ringelrötelnkontakt

- 7-Jährige mit milder Sphärozytose, Hb 12.6 g/dl, Retis 2.5% (2/08), Parvovirus IgG neg
- 7/08 Kontakt mit Ringelröteln
 - ➔ Gabe von Immunglobulinen (5 ml Vivaglobin®s.c.)
 - 11/08 erneute Immunglobulingabe
 - darunter keine Blässe, kein Anhalt für aplastische Krise
- Laborbefund 6/09: Hb 10.0 g/dl, Retis 1,3%, Parvovirus B19 IgG-Ak 4.0, IgM-Ak 13.3

Immunglobulingabe verhinderte aplastische Krise



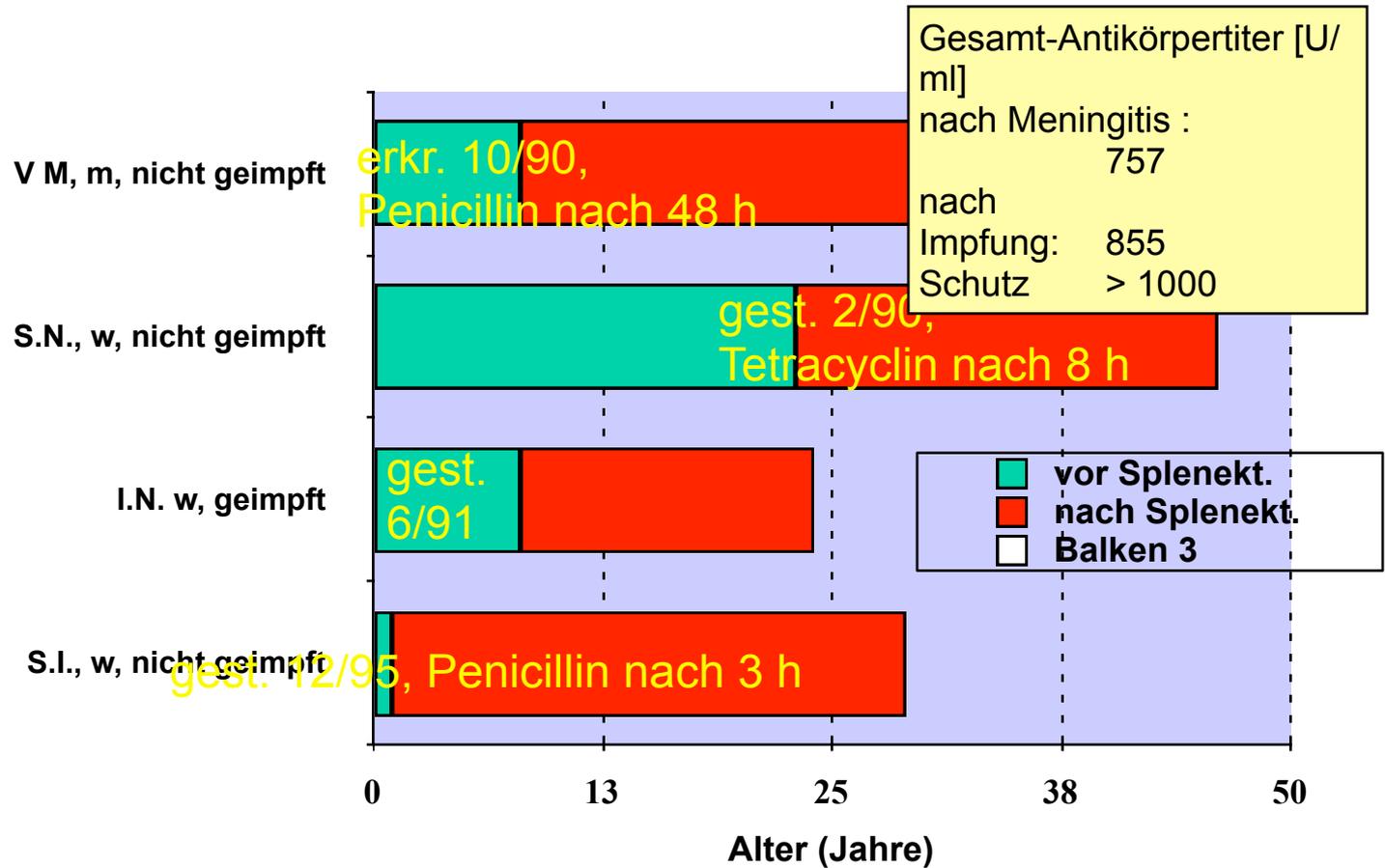
bei Kontakt mit Ringelröteln Gabe von s.c. Immunglobulinen

Gefahren der Asplenie

- Lebenslang bis 100x erhöhte Infektionsgefahr
humoral - Phagozytose
(kapseltragende Bakterien: Meningokokken, Pneumokokken, HiB)
- OPSI-Syndrom
(Postsplenektomie-Sepsis, Inzidenz: ca. 2%, Letalität: 50%)
- Thrombose-/Thrombembolie
- pulmonaler Hypertonus?
- Empfehlung der lebenslangen „Antibiotikaprophylaxe“
(Compliance, Resistenzentwicklung, AB-Nebenwirkungen)

Späte Pneumokokken-Sepsis und Meningitis nach Splenektomie bei Sphärozytose

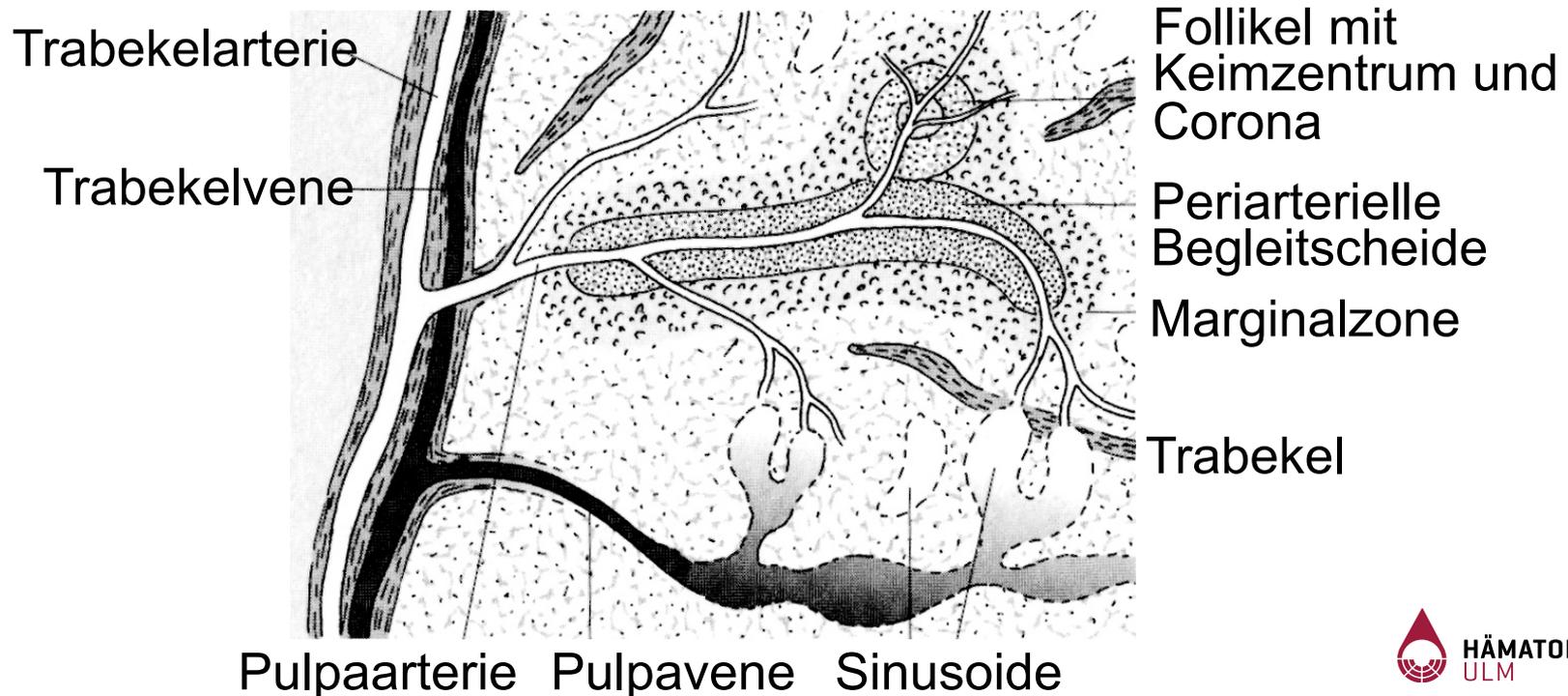
Splenektomie bei Sphärozytose



2,5 % Sepsis bei 162 splenektomierten Angehörigen von Sphärozytose-Patienten

Aufbau und Funktionen der Milz

- Rote Pulpa: Clearancefunktion (Zellen + Erreger)
- Weisse Pulpa: humorale Protein- Immunreaktion
- Marginalzone (Reifung bis 5. Lebensjahr):
Polysaccharid- Antikörper- Produktion



Häufigkeit cerebraler Insulte/Myokardinfarkte bei Sphärozytose nach Splenektomie

Patienten	Risikojahre*	Anzahl der Insulte (Anzahl Patienten)
ohne Milz: 144	2472	32 (22)
mit Milz: 88	1836	4 (3)

Risikofaktor:

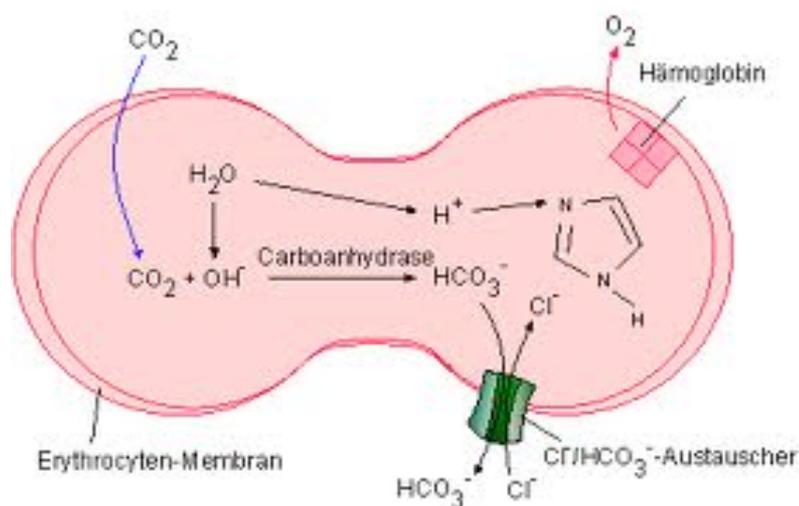
5,9

X

* Risikojahre = Jahre nach dem 40. LJ

Near total Splenektomie

eine neue Therapie der hereditären Sphärozytose (HS)



Indikation zur nahezu vollständigen Splenektomie abhängig vom Schweregrad

Schwere und sehr schwere Sphärozytose

alle Patienten

Mittelschwere Sphärozytose

bei mehreren hämolytischen Krisen (Hb↓ auf ca 80 G/L); bei > 2 Transfusionen jenseits der Neugeborenenzeit; oder ausgeprägter Leistungsminderung

Leichte Sphärozytose

in der Regel im Kindes- und Jugendalter nicht erforderlich

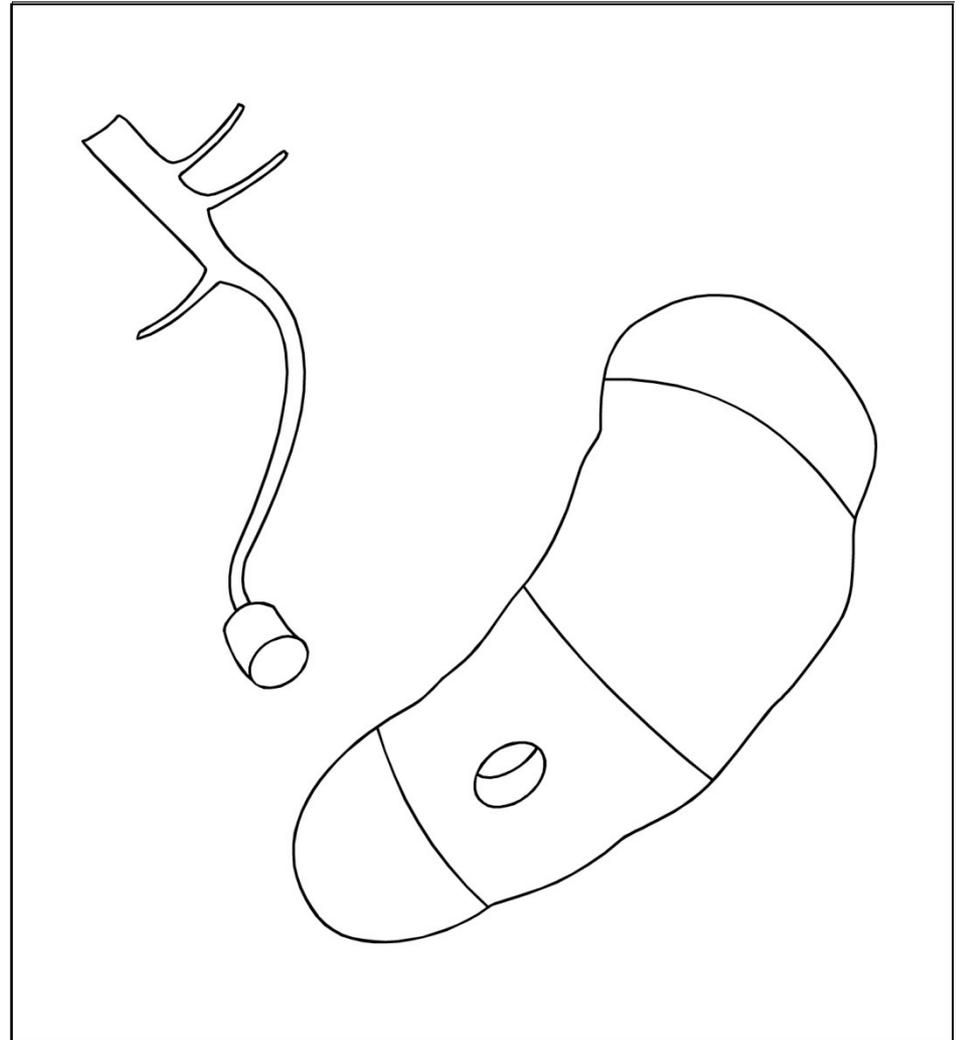
Anforderungen an das OP-Verfahren

„near total splenectomy“

- kein höheres Risiko als „Standardtherapie“
- effektive Reduktion der Hämolyse
- langfristiger OP-Erfolg

OP-Verfahren

- Restmilzgröße: 10 cm³
- Erhalt der regulären Perfusion
- ausreichender venöser Rückstrom











Patienten

Schweregrad der HS	I	n	II	n	III	n	gesamt
Hb (g/dl)	> 10,5	10	8 – 10,5	14	< 8	6	30
Geschlecht (m/w)	5/5	10	7/7	14	5/1	6	17/13
Alter bei OP [J]	13 (5-21)	10	6,5 (4-16)	14	5,5 (3-9)	6	7,5 (3-21)
Körpergröße [cm]	150,5 (112-173)	8	123 (104-185)	13	116,5 (105,5-148)	6	124 (104-185)
Körpergewicht [kg]	45 (19,5-71)	8	23 (18-72)	13	22 (17,6-41)	6	23 (17,6-72)
Gallensteine ja/nein (%)	5/5 (50/50)	10	8/6 (57/43)	14	2/4 (33/67)	6	15/15 (50/50)
Transfusionen ja/nein (%)	6/4 (60/40)	10	9/5 (64/36)	14	5/1 (83/17)	6	20/10 (67/33)

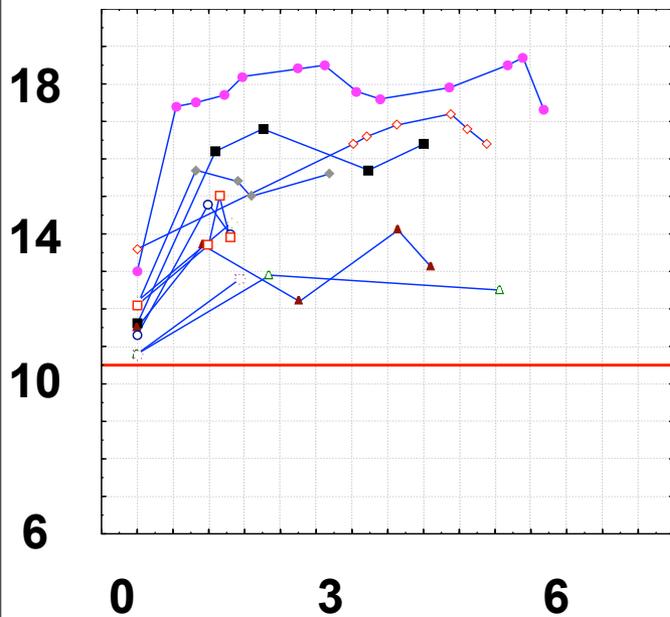
Parenchymresektion

Schweregrad der HS	I	n	II	n	III	n	gesamt	n
Hb (g/dl)	>10,5	10	8-10,5	14	< 8	6		30
Restmilzgröße [cm ³]	10 (6-10)	10	10 (6-12)	14	10 (9-10)	6	10 (6-12)	30
Milzresektat [g]	490 (160-1511)	9	460 (309-750)	13	672 (286-980)	6	480 (160-1511)	28
Resektionsausmaß [%]	98 (94-99)	9	98 (96-99)	13	99 (97-99)	6	98 (94-99)	28

Hb-Verlauf postoperativ

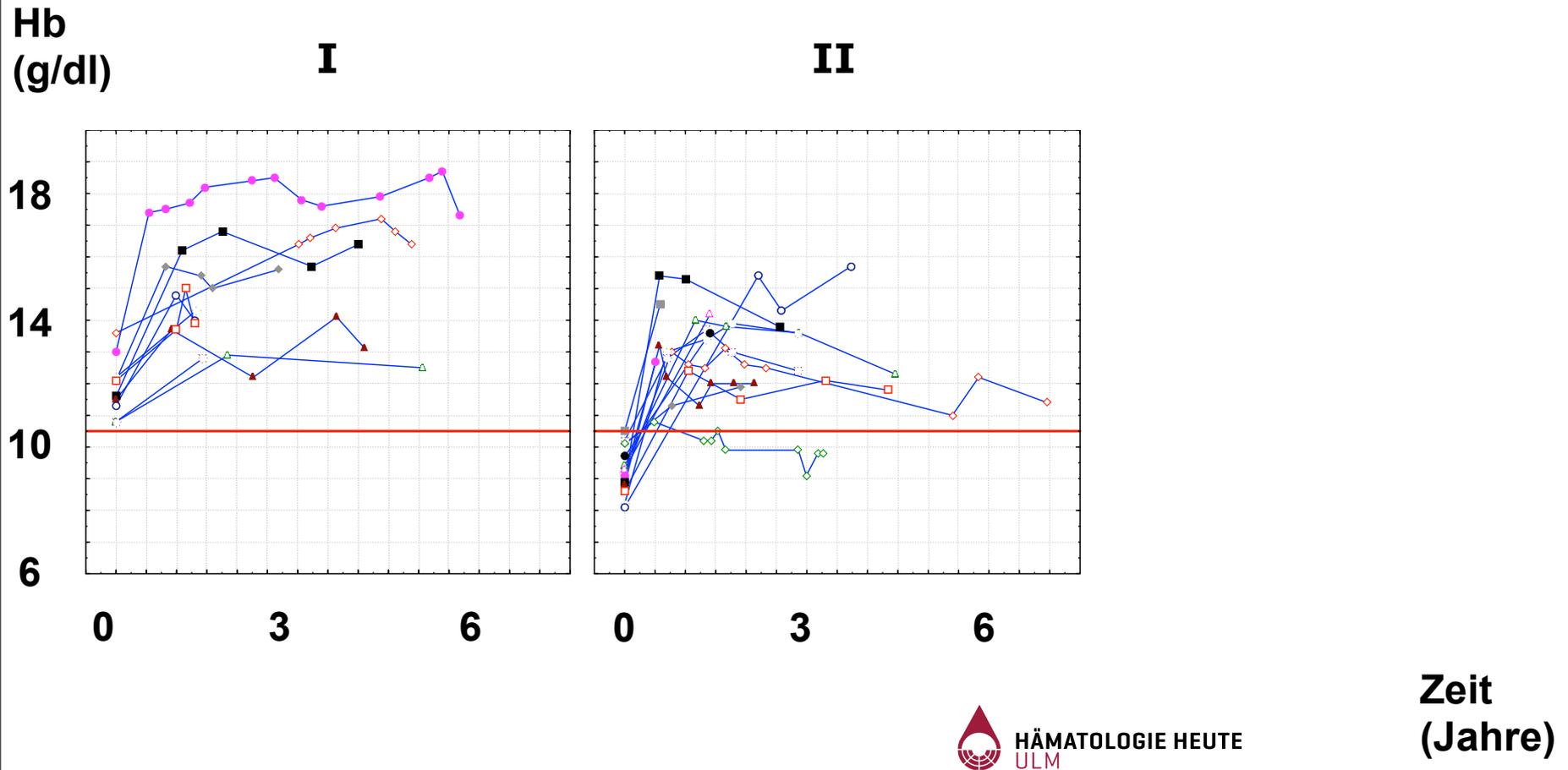
Hb
(g/dl)

I

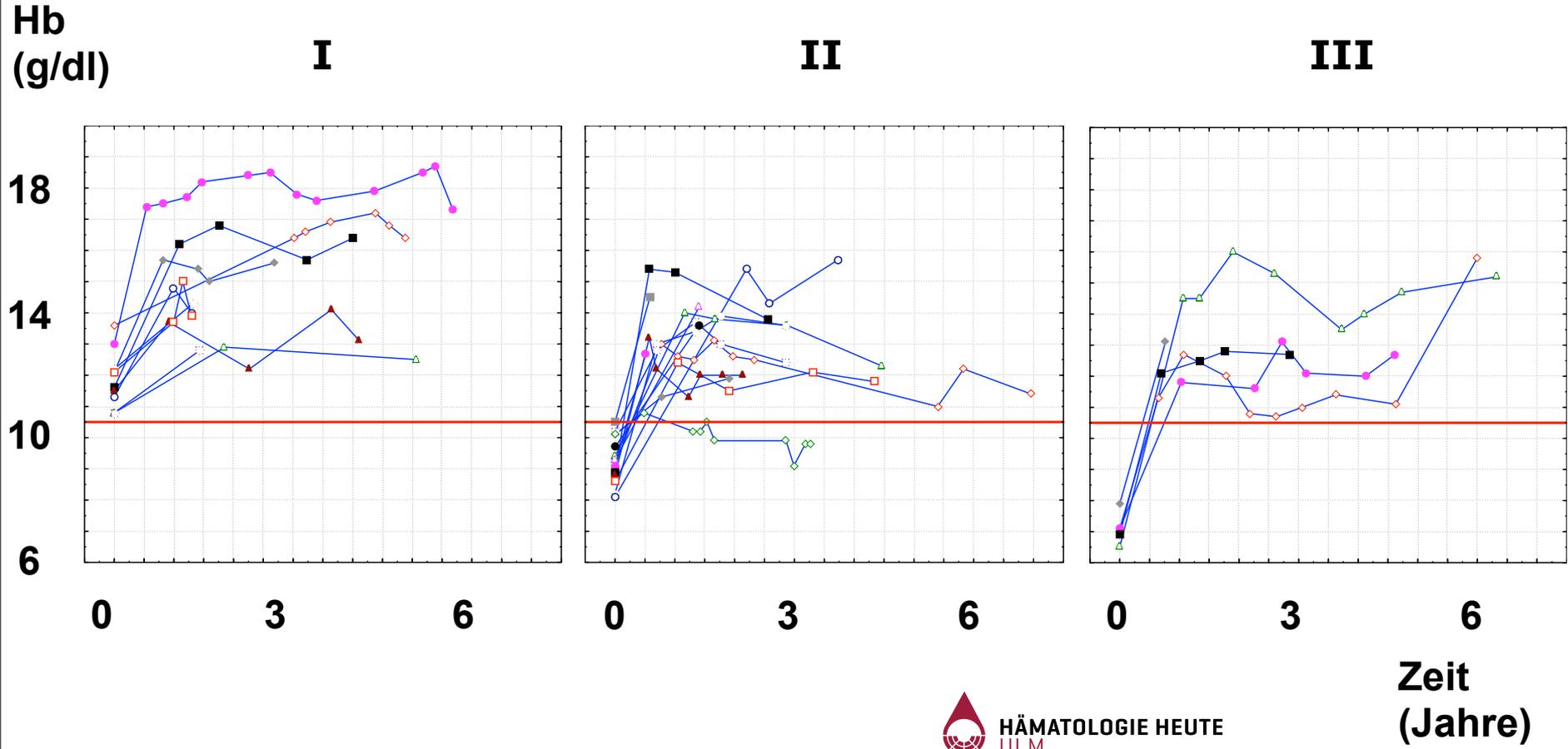


Zeit
(Jahre)

Hb-Verlauf postoperativ getrennt nach HS-Schweregraden



Hb-Verlauf postoperativ getrennt nach HS-Schweregraden

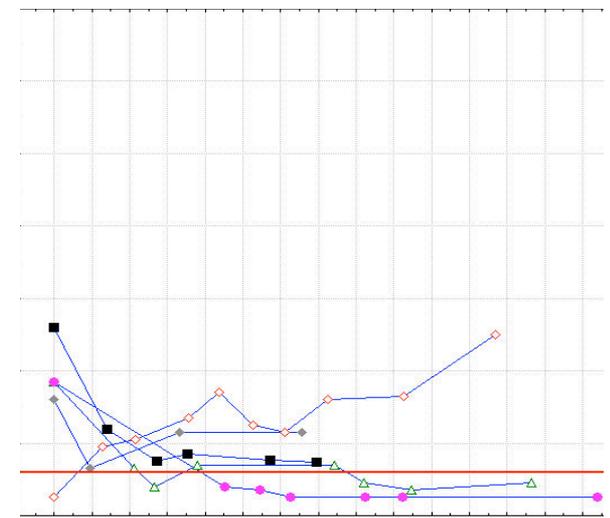
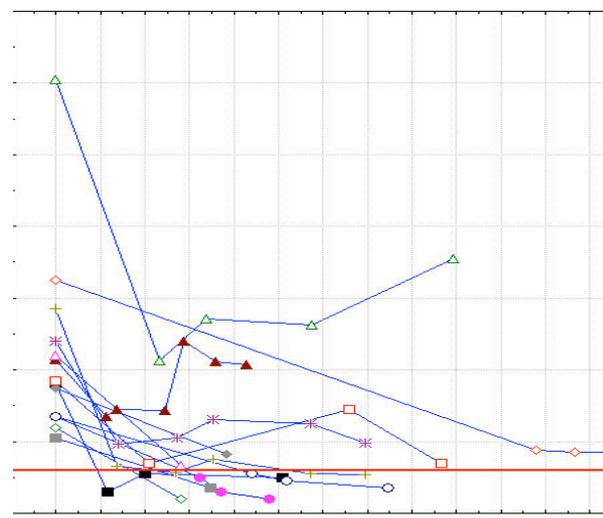
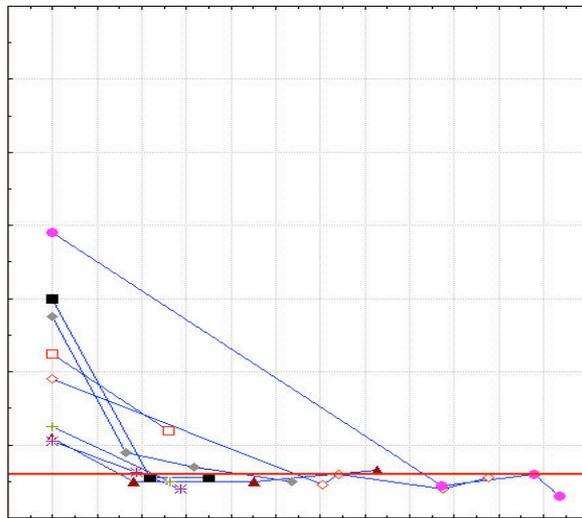


Bilirubin-Verlauf postoperativ

I

II

III



0

3

6

0

3

6

0

3

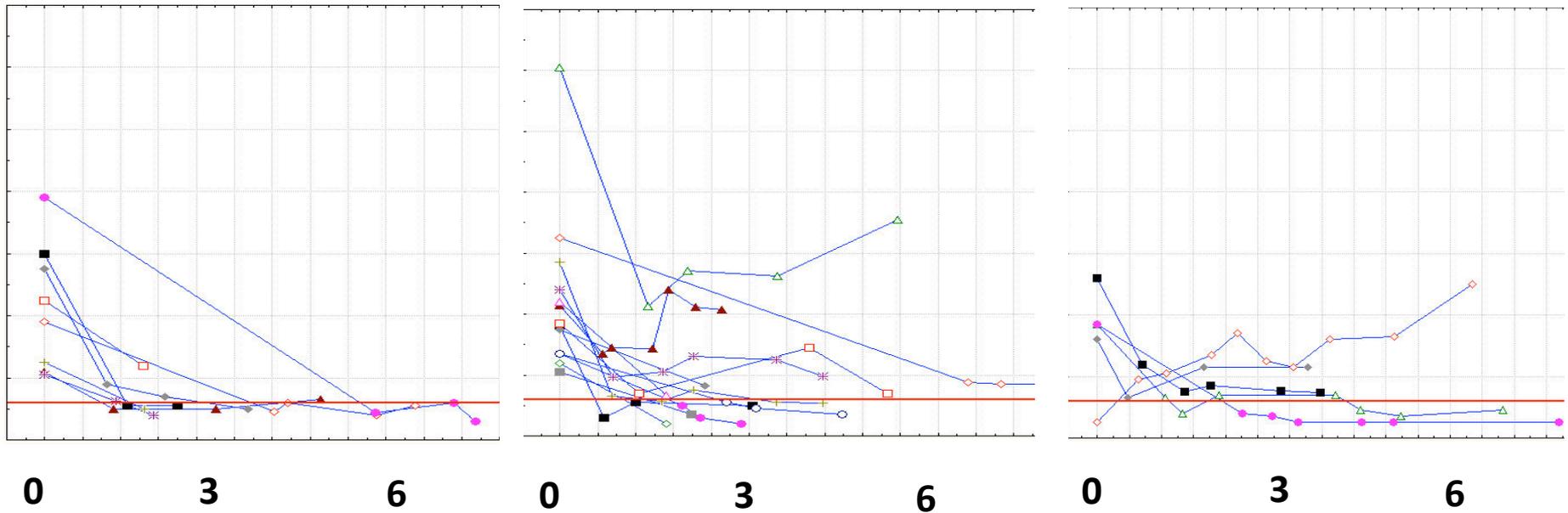
6

Bilirubin-Verlauf postoperativ getrennt nach HS-Schweregraden

I

II

III



0

3

6

0

3

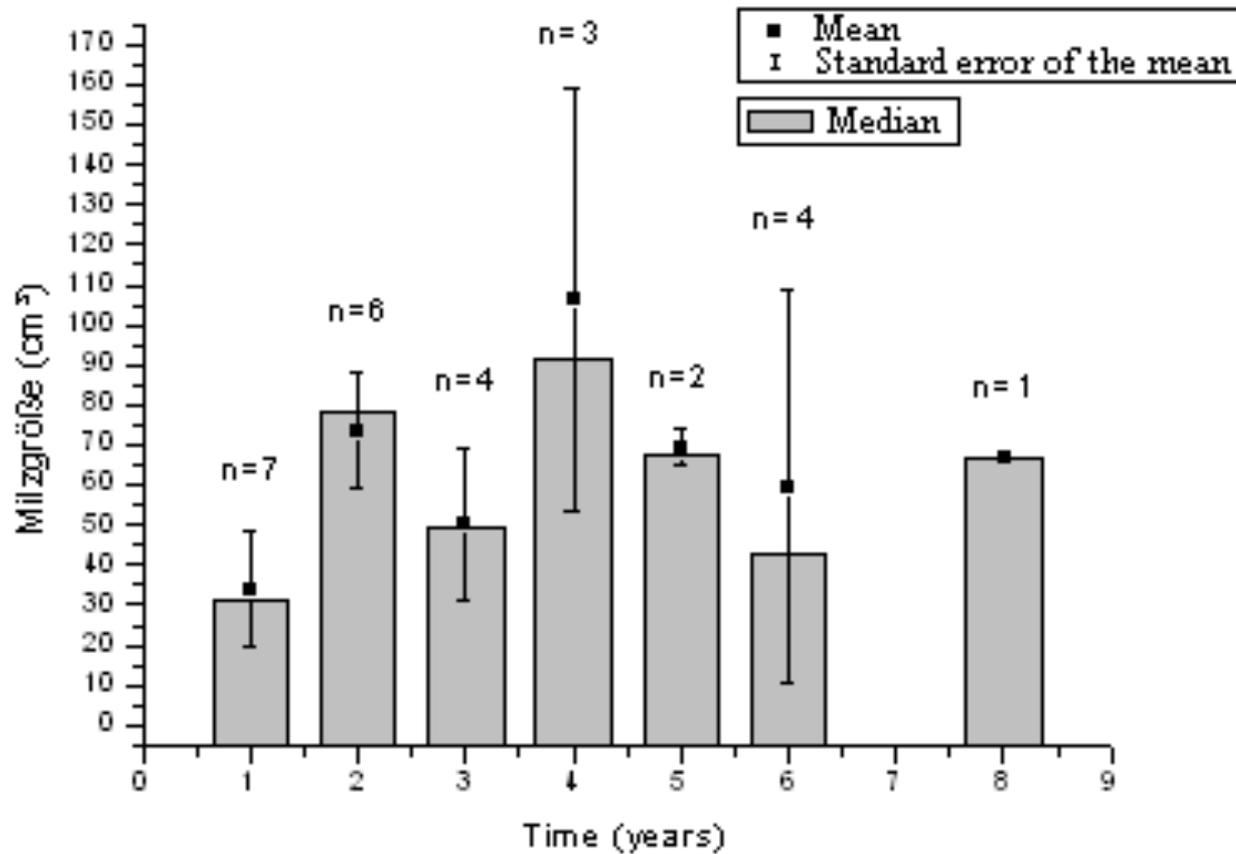
6

0

3

6

Milzwachstum post OP



Comparison to type of surgery

Surgery at HS	Near-total splenectomy n = 30	Total splenectomy n = 19	p*
Age at surgery [years]	9.2 (3 - 21)	11.4 (3 - 22)	n.s.+
Hemoglobin [g/dL]	13.4 (9.8 - 17.3)	15.1 (12.4 - 17.2)	= .001
Total bilirubin [µmol/L]	27.4# (6.8 - 121)	17.5 (8.6 - 54.7)	= .132
Platelets [x 10 ⁹ /L]	518 (299 - 1372)	537 (357 - 719)	n.s.+

Comparison of postoperative hematological findings according to type of surgery.
Mean (range). * = t-test, + = not significant, # n = 26.

Erfolg der teilweisen Milzentfernung bei hereditärer Sphärozytose

	Tchernia; 2001	Roessingh; 2002	Stöhr, Eber; 2006	Wood et al., 2011
Operation	subtotal; Erhalt eines Lappenteils (30 ml)	Erhalt eines Lappens (1/4 d. Milzvolumens)	subtotal:10 ml Restvolumen	Total, minimal-invasiv (laparoskopisch)
Patienten-zahl (Alter)	40 (1- 15 J.)	5 (1-7 J.)	30 (3- 21 J)	103
postoperativ transfund. Patienten	5 (aplast. Krise)	2	Keine	unbekannt
Nachresektion (Jahre)	3 (3-6 J.)	2 (3-4 J.)	0	4 (3,9%)
Nachbeobachtung	14 Jahre	6 Jahre	3,6 Jahre	4 Monate - 8 Jahre

Zusammenfassung (1)

- near total Splenektomie sicheres OP-Verfahren
- senkt effektiv die Hämolyse
- keine hämolytischen Krisen
- im Vergleich zu anderen milzerhaltenden Techniken langfristiger OP-Erfolg – Rezidivhämolyse möglich
- nach 2. Lebensjahr Standard-OP bei schwerer HS

Zusammenfassung (2)

- AGLT und Eosin-5'-Maleimid-Bindungstest sind Goldstandard in der Diagnostik der HS.
- Bei erythrozytärer Hypoplasie in den ersten Lebensmonaten von Kindern mit HS kann in manchen Fällen Erythropoietin sinnvoll sein.
- Band-3-Mutationen können sowohl zu renal tubulärer Azidose als auch zu HS führen.
- in seltenen Fällen auch mit beiden Erkrankungen

Zusammenfassung (3)

- Der erhöhte Ausstrom von Kalium (Gardos Channel) hat einen protektiven Effekt bei Patienten mit Sphärozytose (De Franceschi et al., 2005).
- Eine Splenektomie ist möglicherweise mit später erhöhter Atherosklerose- und Schlaganfallrate assoziiert.
- M. Meulengracht hat eine entscheidende Stellung bei der Entwicklung neonataler Hyperbilirubinämie und der Bildung von Gallensteinen in HS und anderen hämolytischen Anämien
- Laparoskopische und subtotale Splenektomien werden in der Therapie der HS und anderen Erkrankungen immer häufiger angewandt.

Arbeitstreffen der APOH (ambulant
tätige niedergelassene und
ermächtigte Onkologen und
Hämatologen
am 19.04.

um 17.30 Uhr, hier im Saal,
Bitte nicht vergessen!
Gäste willkommen!