



Molekulare Grundlagen und klinische Präsentation kongenitaler Erythrozytosen und der Polycythaemia vera im Kindes- und Jugendalter

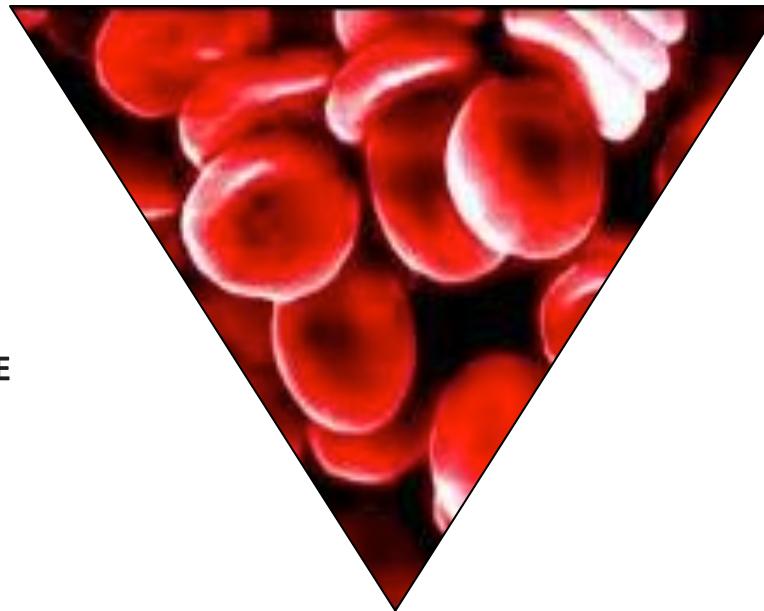
Prof. Dr. Holger Cario
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Ulm

„Scheinbare“ Erythrozytose

= Erythrozytenmasse (\uparrow)
+ Plasmavolumen (\downarrow)

Relative Erythrozytose

= Plasmavolumen \downarrow



HÄMATOLOGIE
ULM

Absolute Erythrozytose

= Erythrozytenmasse \uparrow

Eero Mäntyranta

geb. 20.11.37



finnischer Skilangläufer

Weltmeister über 30 km 1962, 1966
je 1x Silber bei WM 1962 u. 1966,
1x Bronze bei WM 1966



Olympische Erfolge

1960 in Squaw Valley Gold mit der 4 x 10 km Staffel

1964 in Innsbruck Gold über 15 km
Gold über 30 km
Silber mit der 4 x 10 km Staffel

1968 in Grenoble Silber über 15 km
Bronze über 30 km
Bronze mit der 4 x 10 km Staffel

Eero Mäntyranta

geb. 20.11.37



finnischer Skilangläufer

Weltmeister über 30 km 1962, 1966
je 1x Silber bei WM 1962 u. 1966,
1x Bronze bei WM 1966



Olympische Erfolge

1960 in Squaw Valley Gold mit der 4 x 10 km Staffel

1964 in Innsbruck Gold über 15 km
Gold über 30 km
Silber mit der 4 x 10 km Staffel

1968 in Grenoble Silber über 15 km
Bronze über 30 km
Bronze mit der 4 x 10 km Staffel



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Eero Mäntyranta

geb. 20.11.37



finnischer Skilangläufer

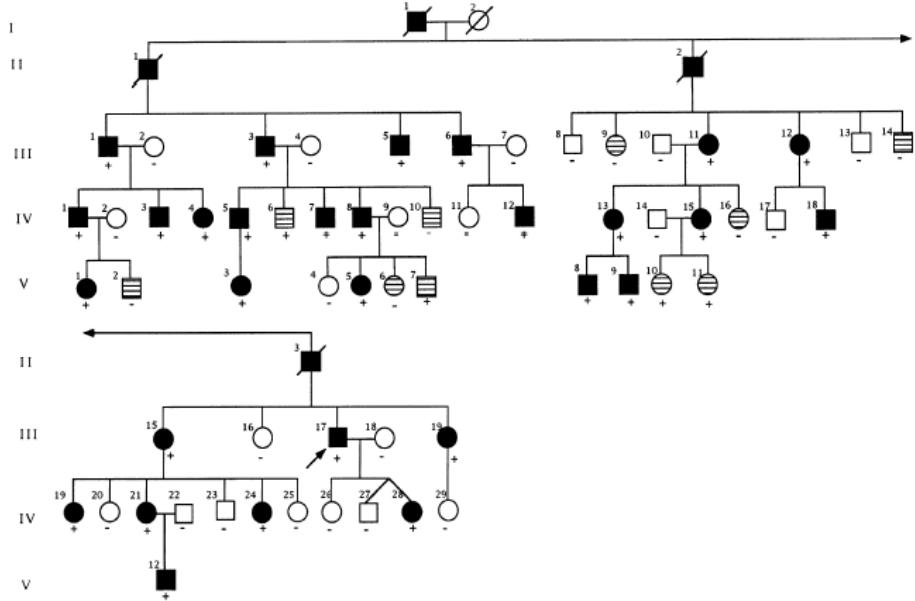
Weltmeister über 30 km 1962, 1966
je 1x Silber bei WM 1962 u. 1966,
1x Bronze bei WM 1966

Olympische Erfolge

1960 in Squaw Valley Gold mit der 4 x 10 km Staffel

1964 in Innsbruck Gold über 15 km
Gold über 30 km
Silber mit der 4 x 10 km Staffel

1968 in Grenoble Silber über 15 km
Bronze über 30 km
Bronze mit der 4 x 10 km Staffel

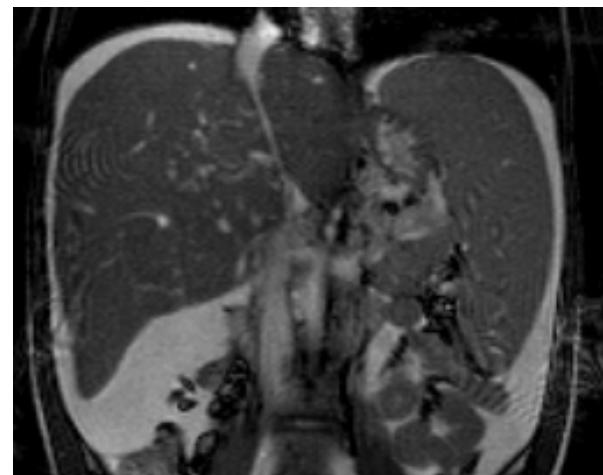


Alter 11 Jahre

Symptome bei Diagnose Hepatosplenomegalie, Aszites

Blutbild

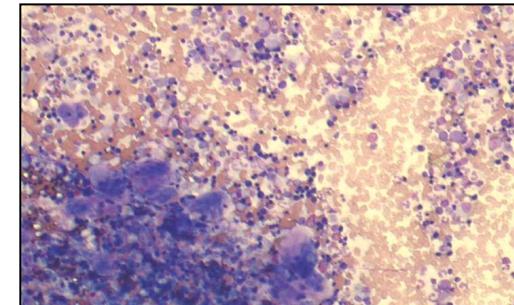
Hämoglobin	18	g/dl
Hämatokrit	64	%
Erythrozyten	8,4	Mio./µl
MCV	76	fL
MCH	21,5	pg
Retikulozyten	24	%o
Leukozyten	22.200	/µl
Thrombozyten	597.000	/µl
Serum-EPO	10,6	mU/ml



- Budd-Chiari-Syndrom

Alter 11 Jahre

Knochenmark



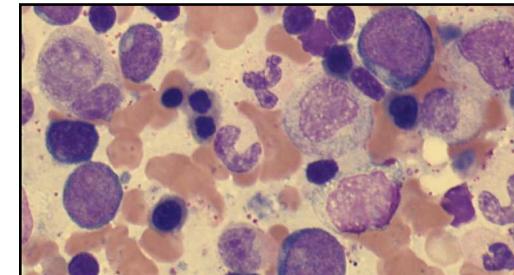
Symptome bei Diagnose Hepatosplenomegalie, Aszites

Aspirationszytologie

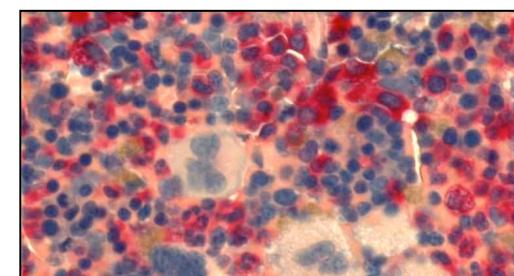
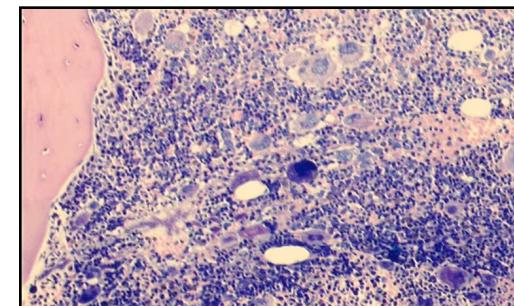
Blutbild

Hämoglobin	18	g/dl
Hämatokrit	64	%
Erythrozyten	8,4	Mio./µl
MCV	76	fL
MCH	21,5	pg
Retikulozyten	24	%o
Leukozyten	22.200	/µl
Thrombozyten	597.000	/µl
Serum-EPO	10,6	mU/ml

Knochenmark



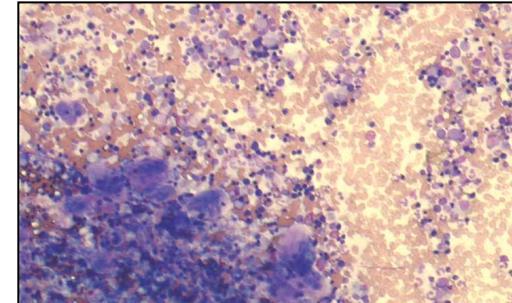
Histologie



Alter 11 Jahre

Symptome bei Diagnose Hepatosplenomegalie, Aszites

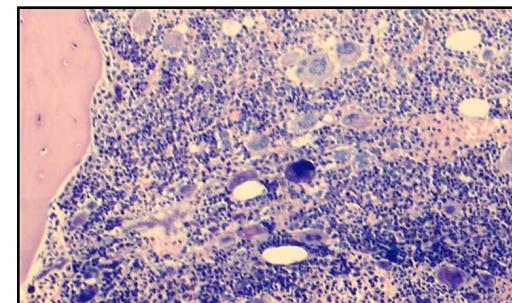
Knochenmark
Aspirationszytologie



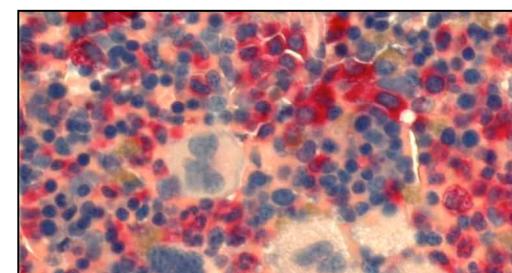
Blutbild

Hämoglobin	18	g/dl
Hämatokrit	64	%
Erythrozyten	8,4	Mio./µl
MCV	76	fL
MCH	21,5	pg
Retikulozyten	24	%o
Leukozyten	22.200	/µl
Thrombozyten	597.000	/µl
Serum-EPO	10,6	mU/ml

Knochenmark
Histologie



- Lebertransplantation
- Hydroxycarbamid-Therapie



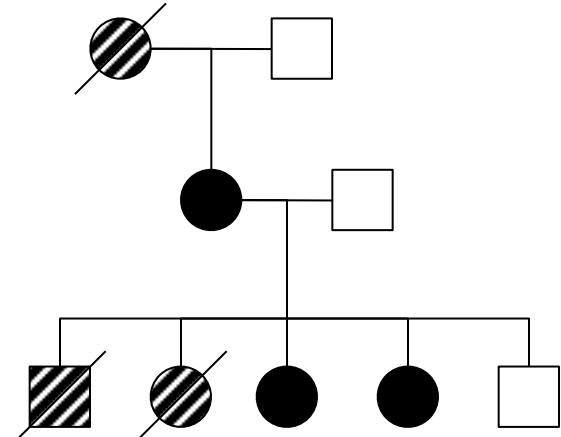
Anna

Frühgeborenes 26 SSW

rez. pulmonale Infekte als Kleinkind, stabil ab 7 J.

Familiäre Erythrozytose:

2008: VHL-Analyse: wt



Kleines Blutbild	
Leukozyten [Giga/l]	7.9
Erythrozyten [Tera/l]	6.4 ⁺
Hämoglobin [g/dl]	19.0 ⁺
Hämatokrit [l/l]	0.55 ⁺
MCV [fl]	85.0
MCH [pg]	29.6
MCHC [g/dl]	34.8
Thrombozyten [Giga/l]	244 ⁻
Erythropoietin [mIU/ml]	13.1

Anna

Frühgeborenes 26 SSW

rez. pulmonale Infekte als Kleinkind, stabil ab 7 J.

Familiäre Erythrozytose:

2008: VHL-Analyse: wt

2012 Pulmonale Hypertension

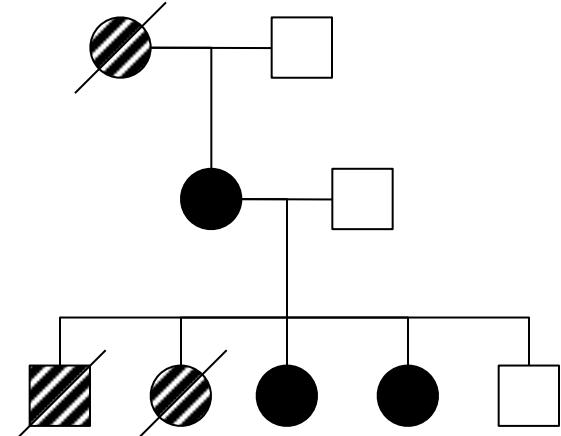
→Sildenafil

KM vereinbar mit PV

JAK2 wt

ASS

Aderlass ?



Kleines Blutbild	
Leukozyten [Giga/l]	7.9
Erythrozyten [Tera/l]	6.4 ⁺
Hämoglobin [g/dl]	19.0 ⁺
Hämatokrit [%]	0.55 ⁺
MCV [fl]	85.0
MCH [pg]	29.6
MCHC [g/dl]	34.8
Thrombozyten [Giga/l]	244-
Erythropoietin [mIU/ml]	13.1

Anna

Frühgeborenes 26 SSW

rez. pulmonale Infekte als Kleinkind, stabil ab 7 J.

Familiäre Erythrozytose:

2008: VHL-Analyse: wt

2012 Pulmonale Hypertension

→Sildenafil

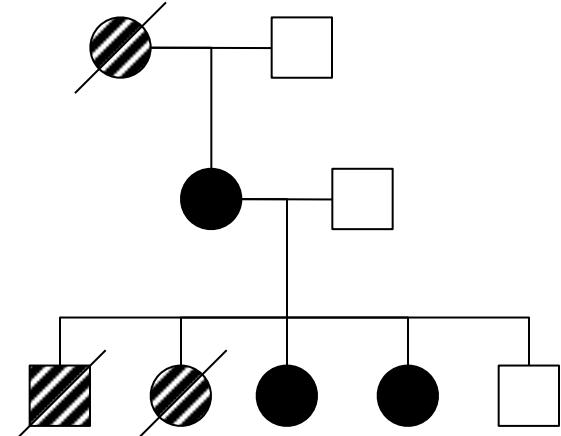
KM vereinbar mit PV

JAK2 wt

ASS

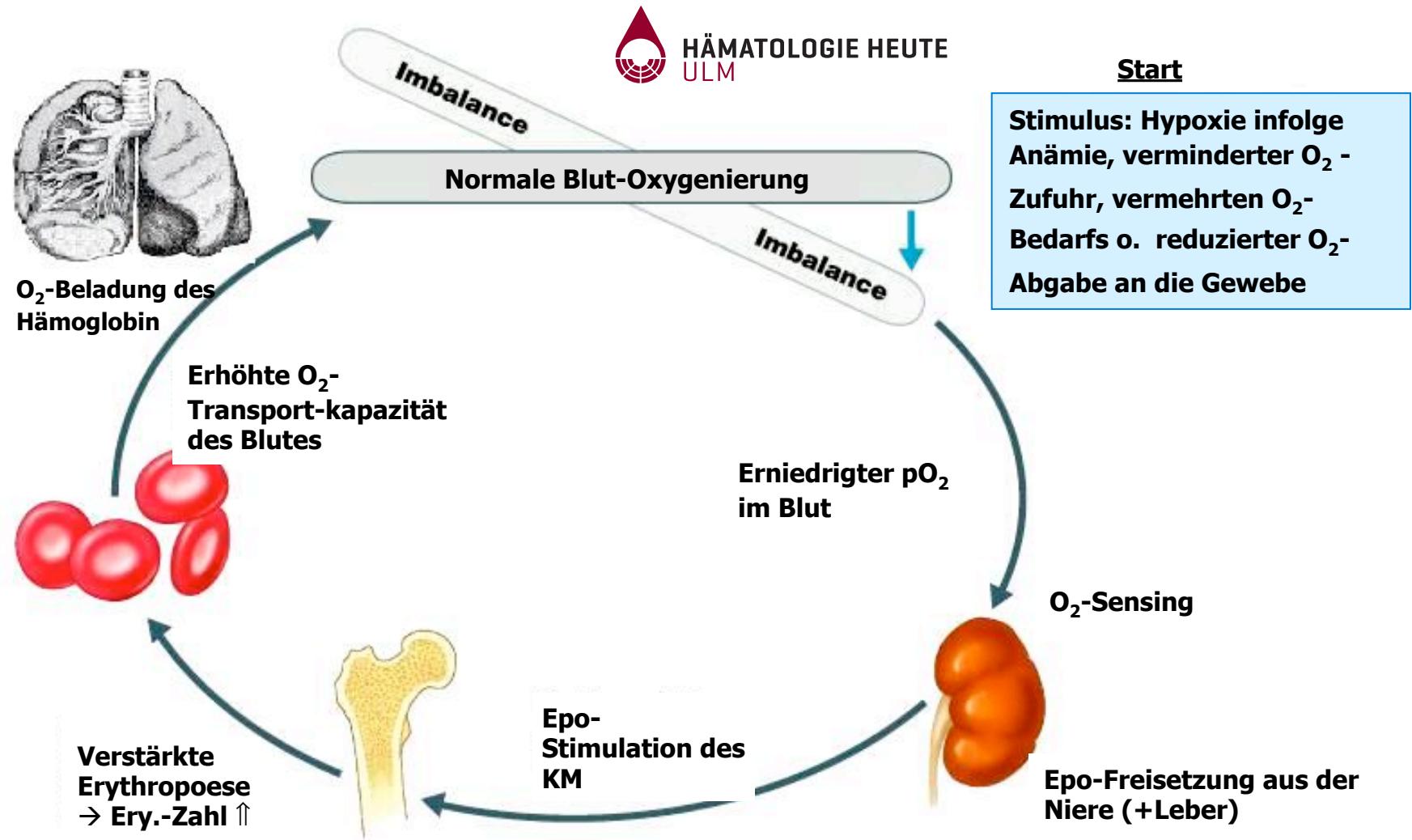
Aderlass ?

Weitere genetische Analyse:



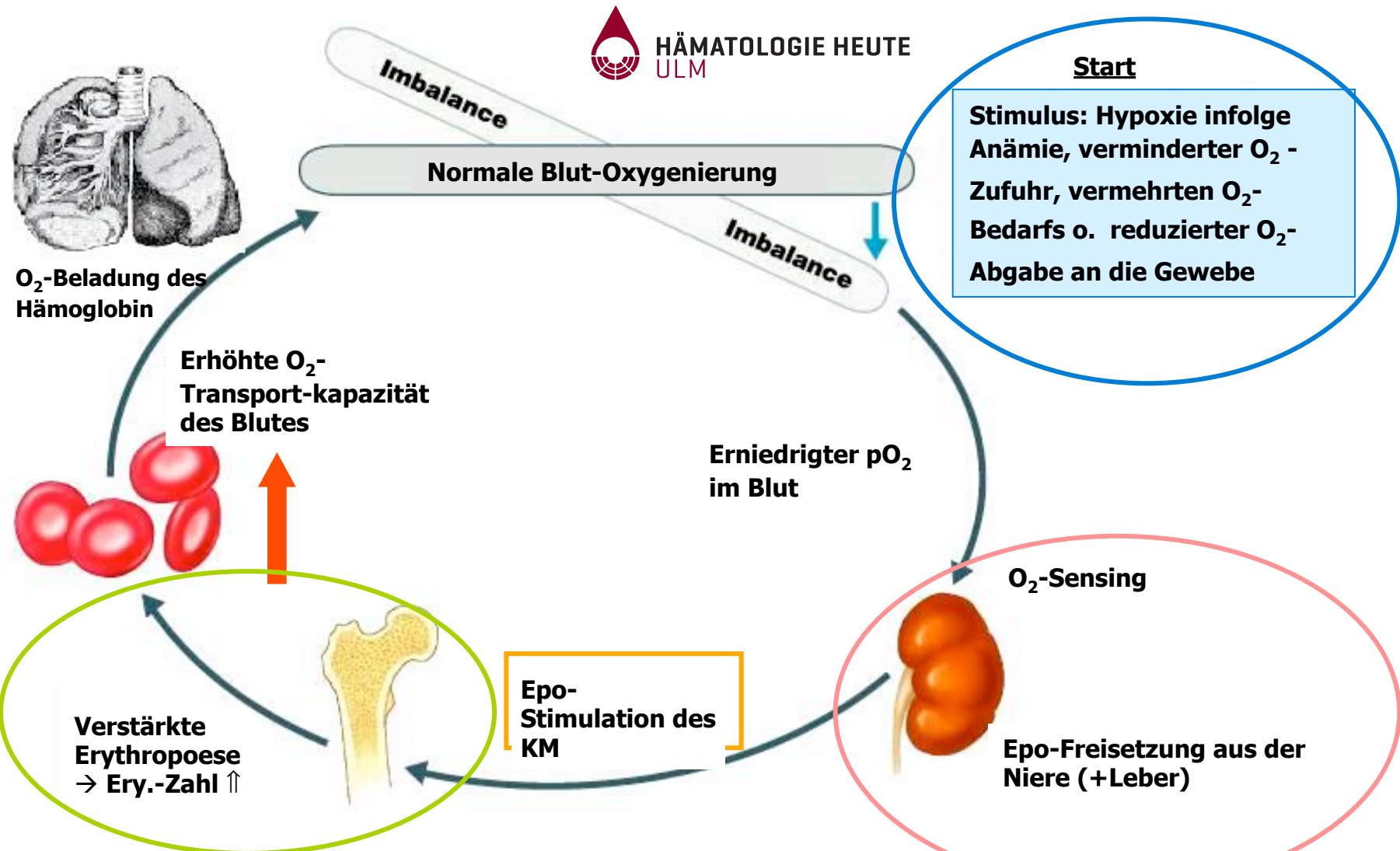
Kleines Blutbild	
Leukozyten [Giga/l]	7.9
Erythrozyten [Tera/l]	6.4 ⁺
Hämoglobin [g/dl]	19.0 ⁺
Hämatokrit [%]	0.55 ⁺
MCV [fl]	85.0
MCH [pg]	29.6
MCHC [g/dl]	34.8
Thrombozyten [Giga/l]	244 ⁻
Erythropoietin [mIU/ml]	13.1

Regulation der Erythropoese



Nach: http://academic.pgcc.edu/~aimholtz/AandP/206_ONLINE/Blood/blood2.html <http://links.nephron.com/issues/anemia>

Regulation der Erythropoese und absolute Erythrozytose

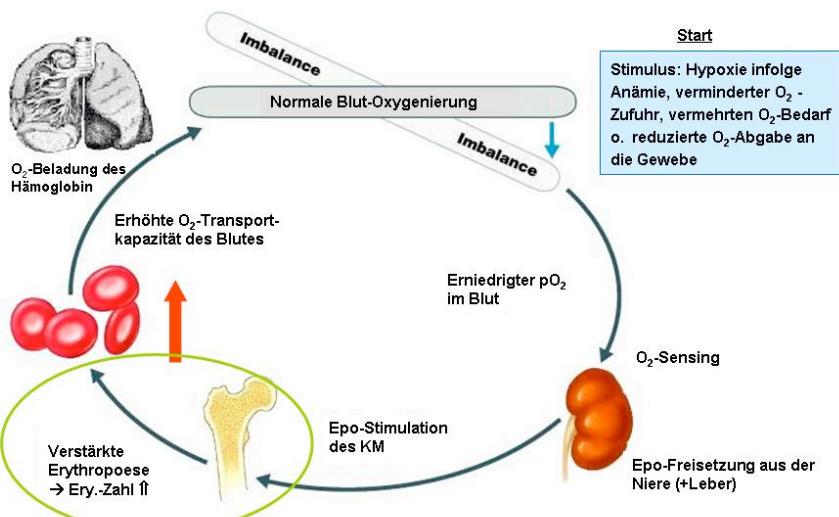


Nach: http://academic.pgcc.edu/~aimholtz/AandP/206_ONLINE/Blood/blood2.html <http://links.nephron.com/issues/anemia>

Absolute Erythrozytose

Primäre Erythrozytose

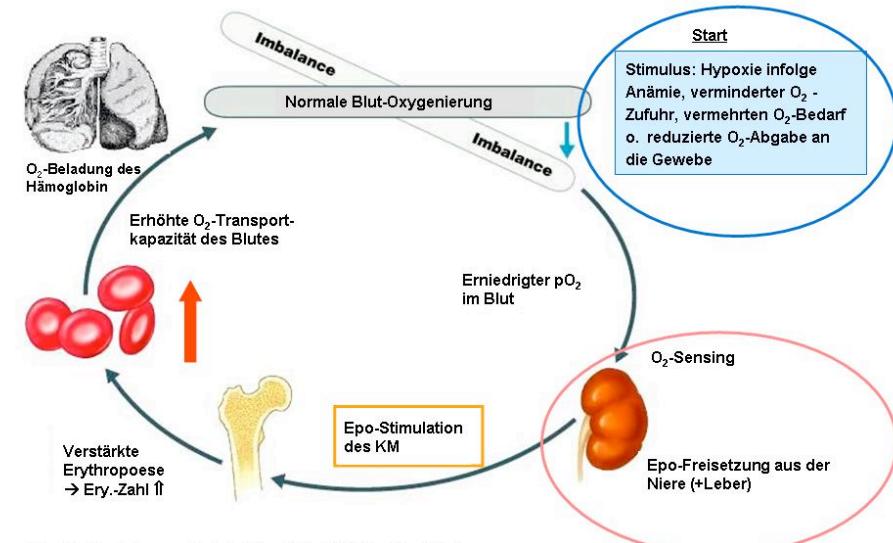
= Epo-unabhängig, intrinsischer Defekt in erythroiden Vorläuferzellen



Nach: http://academic.pgcc.edu/~airnholtz/AandP/206_ONLINE/Blood/blood2.html
<http://links.nephron.com/issues/anemia>

Sekundäre Erythrozytose

= Epo-abhängig, normale Epo-Sensitivität der erythroiden Vorläuferzellen



Nach: http://academic.pgcc.edu/~airnholtz/AandP/206_ONLINE/Blood/blood2.html
<http://links.nephron.com/issues/anemia>

Absolute Erythrozytose

Primäre Erythrozytose

= Epo-unabhängig, intrinsischer Defekt in erythroiden Vorläuferzellen

Kongenital

- Erythropoietin-Rezeptor-Mutationen
(syn. Familiäre Erythrozytose Typ 1, PFCP)

Sekundäre Erythrozytose

= Epo-abhängig, normale Epo-Sensitivität der erythroiden Vorläuferzellen

Erworben

- Polycythaemia vera



Sekundäre Erythrozytose

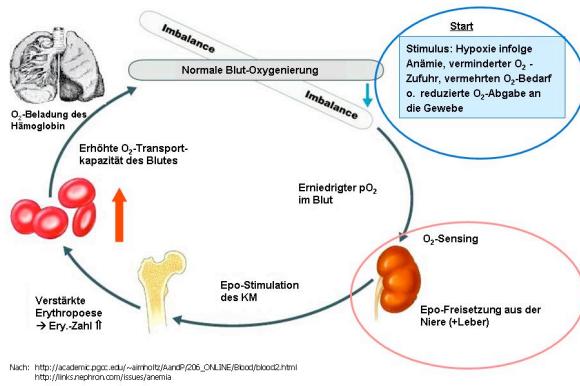
Kongenital

Erworben



Sekundäre Erythrozytose

Erworben

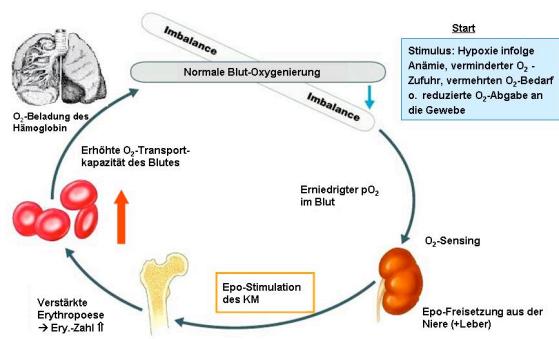


- Physiologische Epo-Erhöhung
 - pulmonale (z.B. COLD, CF)
 - kardiale (zyanotische Vitien)
 - renale (polyzyst. Nieren-dysplasie, Gefäßanomalien)
- Ursachen
 - Autonome Epo-Synthese
 - Niere: Wilms-Tm., RCC
 - Leber: Hepatom, HCC
 - ZNS: z.B. Hämangioblastome
 - Endokrine Tm.
 - Uterus-Tm.

Sekundäre Erythrozytose

Erworben

- Physiologische Epo-Erhöhung
 - pulmonale (z.B. COLD, CF)
 - kardiale (zyanotische Vitien)
 - renale (polyzyst. Nieren-
dysplasie, Gefäßanomalien)
- Ursachen
- Autonome Epo-Synthese
 - Niere: Wilms-Tm., RCC
 - Leber: Hepatom, HCC
 - ZNS: z.B. Hämangioblastome
 - Endokrine Tm.
 - Uterus-Tm.

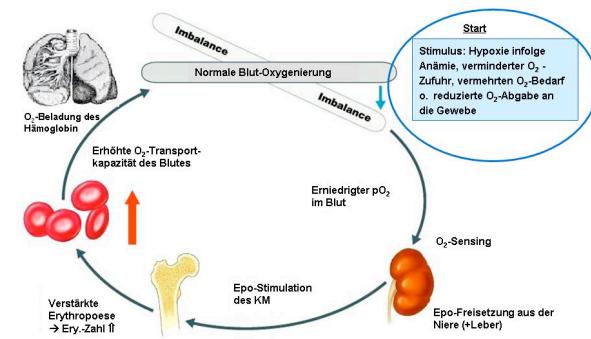


Nach: http://academic.psu.edu/~simonitz/kunP/206_ONLINE/Blood/Blood2.html
<http://links.nephron.com/issues/anemia>



Kongenital

- Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität
- 2,3-Disphosphoglycerat- Mangel
- O₂-Sensing - Defekt
 1. VHL- Mutation
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 2,
Chuvash-Polyzythämie)
 2. EGLN1- Mutation (PHD2)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 3)
 3. EPAS1- Mutation (HIF2a)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 4)

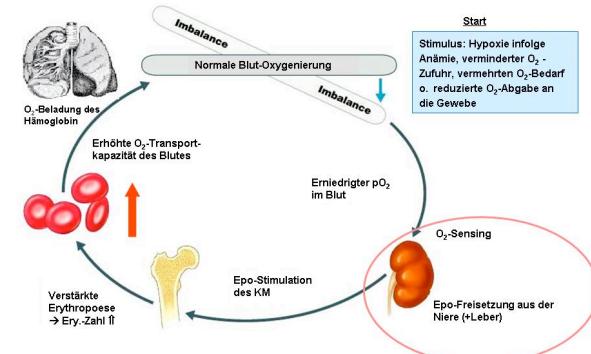


Nach: http://academic.psu.edu/~airmots/AudP/206_ONLINE/Blood/child2.html
<http://links.nephron.com/issues/anemia>



Kongenital

- Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität
- 2,3-Disphosphoglycerat- Mangel
- O₂-Sensing - Defekt
 1. VHL- Mutation
 - (syn. Fam. Erythrozytose Typ 2, Chuvash-Polyzythämie)
 2. EGLN1- Mutation (PHD2)
 - (syn. Fam. Erythrozytose Typ 3)
 3. EPAS1- Mutation (HIF2a)
 - (syn. Fam. Erythrozytose Typ 4)



Nach: http://academic.psu.edu/carmiento/AudP/206_ONLINE/Blood/cloud2.html
<http://links.reaktion.com/issues/anemia>

Eero Mäntyranta

geb. 20.11.37



finnischer Skilangläufer

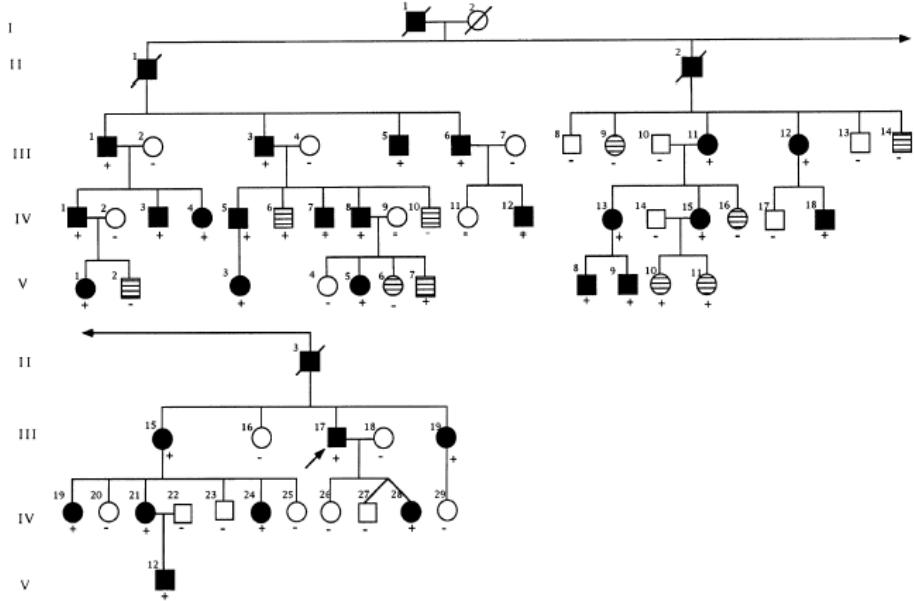
Weltmeister über 30 km 1962, 1966
je 1x Silber bei WM 1962 u. 1966,
1x Bronze bei WM 1966

Olympische Erfolge

1960 in Squaw Valley Gold mit der 4 x 10 km Staffel

1964 in Innsbruck Gold über 15 km
Gold über 30 km
Silber mit der 4 x 10 km Staffel

1968 in Grenoble Silber über 15 km
Bronze über 30 km
Bronze mit der 4 x 10 km Staffel



Eero Mäntyranta

geb. 20.11.37



finnischer Skilangläufer

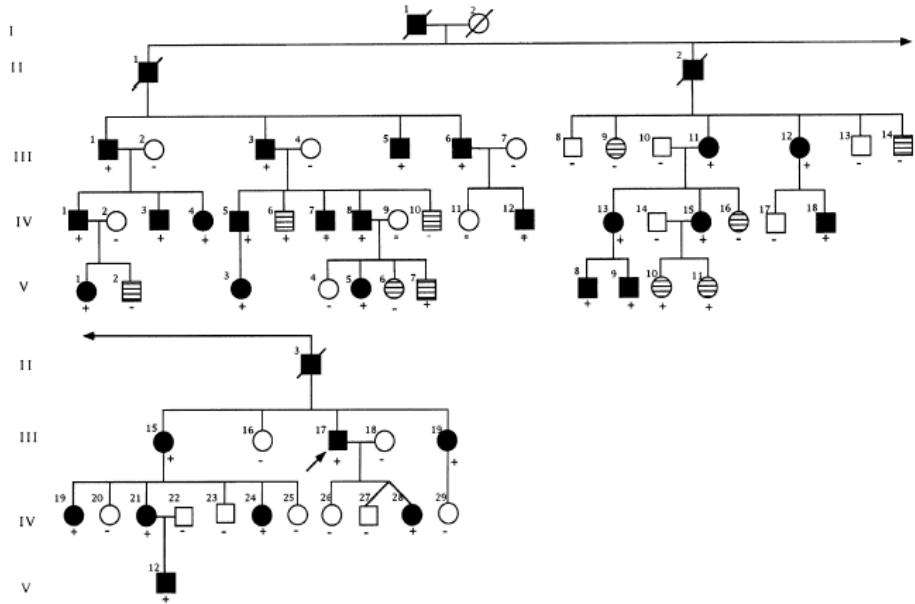
Weltmeister über 30 km 1962, 1966
je 1x Silber bei WM 1962 u. 1966,
1x Bronze bei WM 1966

Olympische Erfolge

1960 in Squaw Valley Gold mit der 4 x 10 km Staffel

1964 in Innsbruck Gold über 15 km
Gold über 30 km
Silber mit der 4 x 10 km Staffel

1968 in Grenoble Silber über 15 km
Bronze über 30 km
Bronze mit der 4 x 10 km Staffel



Absolute Erythrozytose

Primäre Erythrozytose

= Epo-unabhängig, intrinsischer Defekt
in erythroiden Vorläuferzellen

Kongenital

- Erythropoietin-Rezeptor-Mutationen
(syn. Familiäre Erythrozytose Typ 1, PFCP)

Sekundäre Erythrozytose

= Epo-abhängig, normale Epo-
Sensitivität der erythroiden
Vorläuferzellen

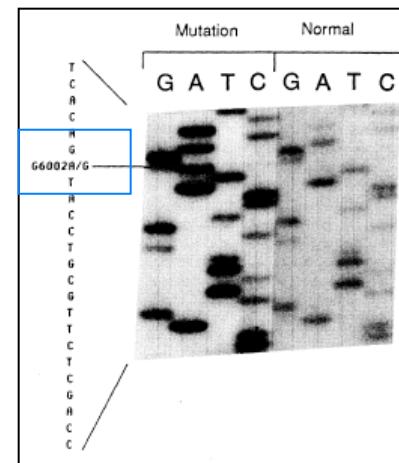
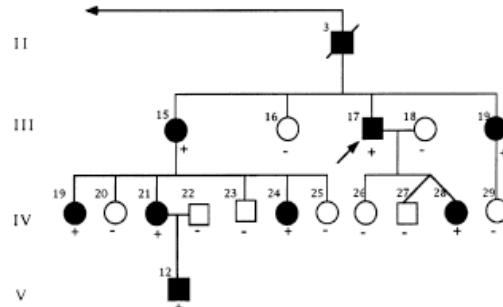
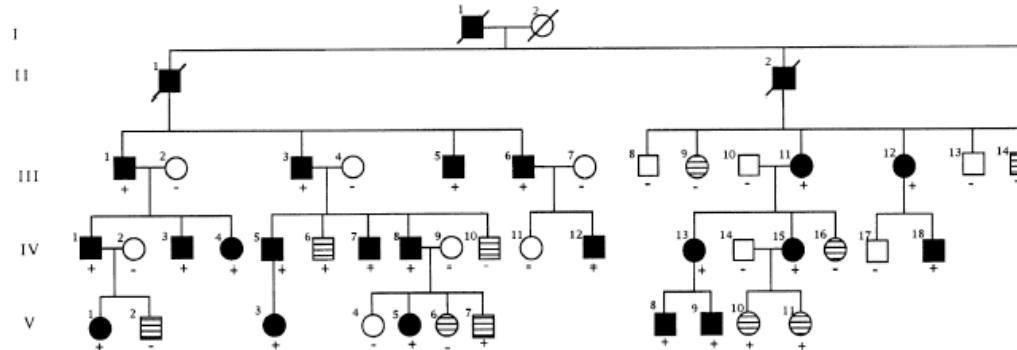
Erworben

- Polycythaemia vera



Primäre familiäre und kongenitale Polycythaemia

Familiäre Erythrozytose Typ 1



EPOR 1452G → A (Trp439ter)

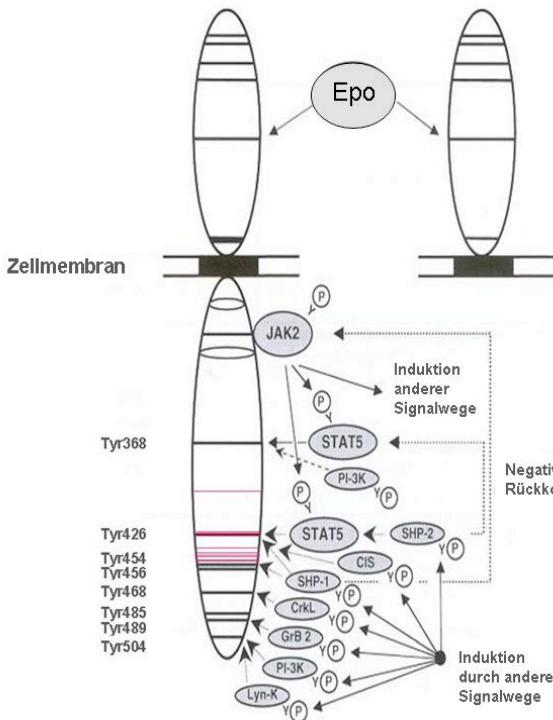
de la Chapelle A, Traskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. PNAS 1993; 90: 4495-9

Primäre familiäre und kongenitale Polycythaemia

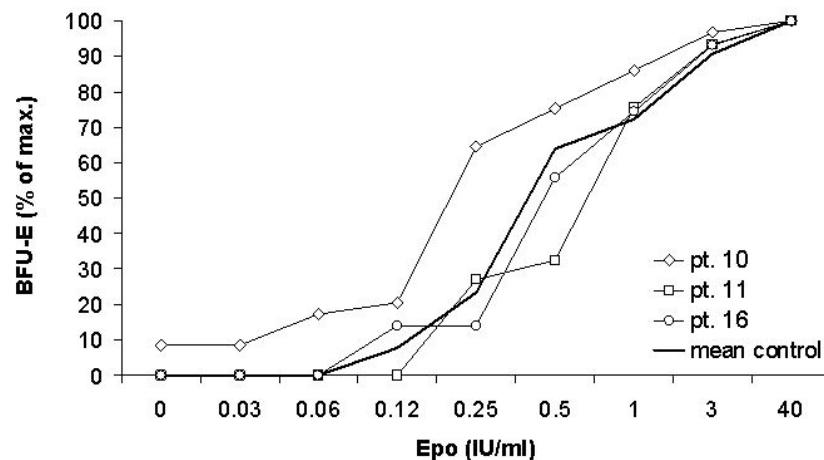
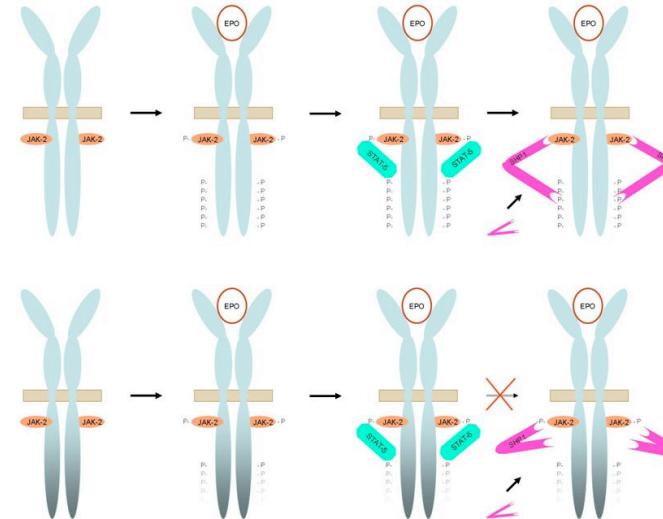
Familiäre Erythrozytose Typ 1



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM



EpoR – Hypersensitivität gegenüber Epo



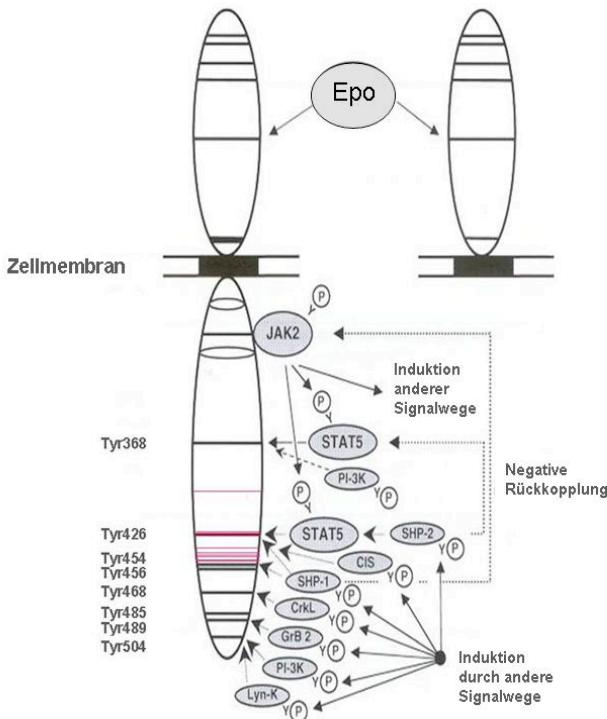
Rives S, et al. Haematologica 2007

Primäre familiäre und kongenitale Polycythaemia

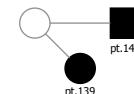
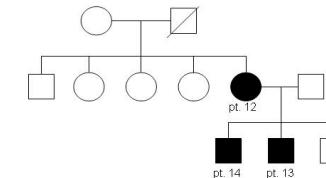
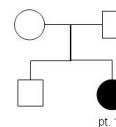
Familiäre Erythrozytose Typ 1



HÄMATOLOGIE
ULM



	Pt. 10	Pt. 12	Pt. 13	Pt. 14	Pt. 139	Pt. 140
Age [years]	5	40	14	22	9	
Gender [m/f]	f	f	m	m	f	m
Hemoglobin [g/dl]	16.1	12.9	22.8	19.7	17.9	18
Hematocrit [%]	50	41	66	57	52	52
MCV [fl]	84	73	82	85	76	
Leukocytes [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	7.9	7	5.8	5.4	9.6	5.9
Platelets [$\times 10^3/\mu\text{l}$]	315	200	156	130	232	160
Erythropoietin [mU/ml]	< 1	2.3	< 7.8	n.d.	6.6	9.6



EPOR c.1317G>A

EPOR p.Trp439ter

- 70 aa

c.1278C>G

p.Tyr426ter

- 83 aa

c.1316G>A

p.Trp439ter

- 70 aa

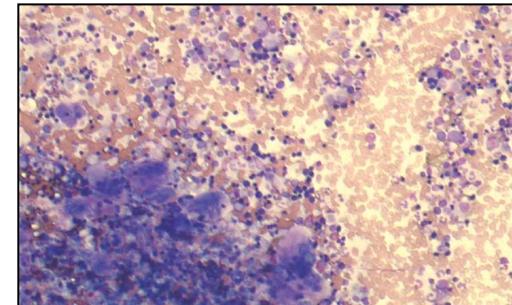
Primäre familiäre und kongenitale Polycythaemie

Mutation	Amino Acid Truncation	Reference
G5881T	110	Arcasoy, 2002
Deletion 5938-5941	58	Petersen, 2004
G5959T	84	Kralovics, 1997
C5964G	83	Kralovics, 1998, Cario, 2006
Insertion T 5967	65	Kralovics, 1997
Tandem duplication 5968-5975	79	Watowich, 1999
Insertion G 5974	64	Sokol, 1995
Deletion 5985-5991	59	Kralovics, 1997, Arcasoy, 1995
C5986T	74	Furukawa, 1997
G6002A	70	de la Chapelle, 1993 and Percy, 1998
G6003A	70	Cario, 2006

Alter 11 Jahre

Symptome bei Diagnose Hepatosplenomegalie, Aszites

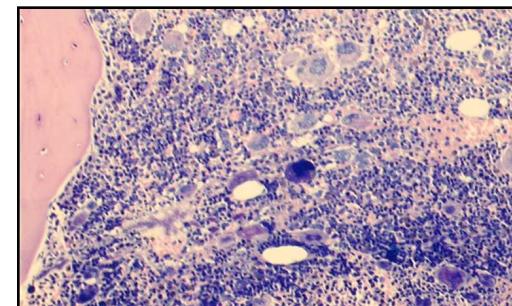
Knochenmark
Aspirationszytologie



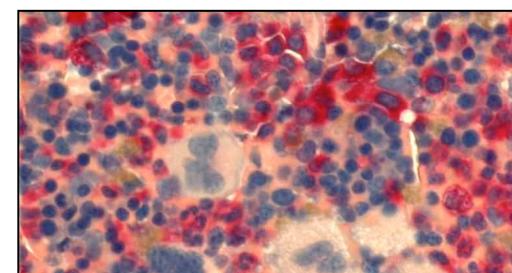
Blutbild

Hämoglobin	18	g/dl
Hämatokrit	64	%
Erythrozyten	8,4	Mio./µl
MCV	76	fL
MCH	21,5	pg
Retikulozyten	24	%o
Leukozyten	22.200	/µl
Thrombozyten	597.000	/µl
Serum-EPO	10,6	mU/ml

Knochenmark
Histologie



- Lebertransplantation
- Hydroxycarbamid-Therapie



Absolute Erythrozytose

Primäre Erythrozytose

= Epo-unabhängig, intrinsischer Defekt in erythroiden Vorläuferzellen

Kongenital

- Erythropoietin-Rezeptor-Mutationen
(syn. Familiäre Erythrozytose Typ 1, PFCP)

Sekundäre Erythrozytose

= Epo-abhängig, normale Epo-Sensitivität der erythroiden Vorläuferzellen

Erworben

- Polycythaemia vera



Polycythaemia vera

Pathogenese

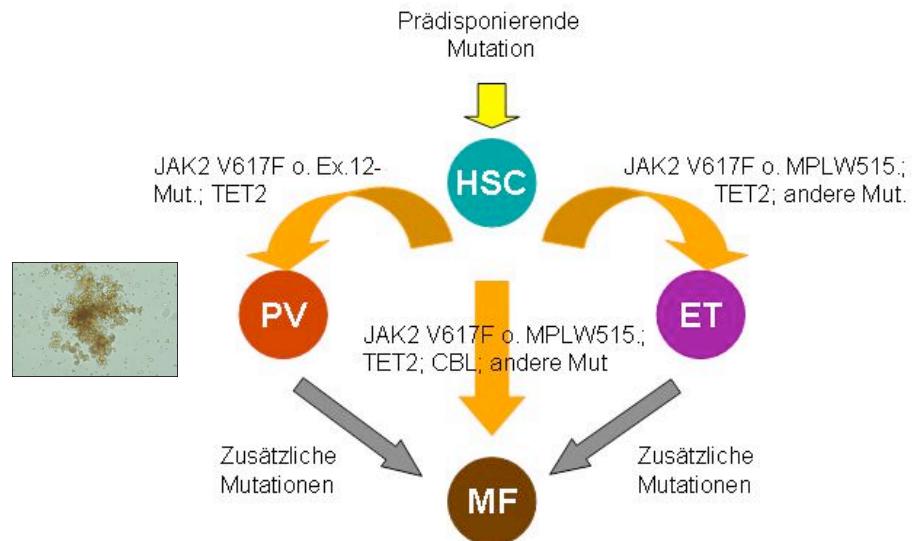
Ph-negative, chronisch-myeloproliferative

Erkrankung / Neoplasie

klonale Expansion aller Zellreihen,

Dominanz der Erythropoese

Bildung Epo-unabhängiger Kolonien

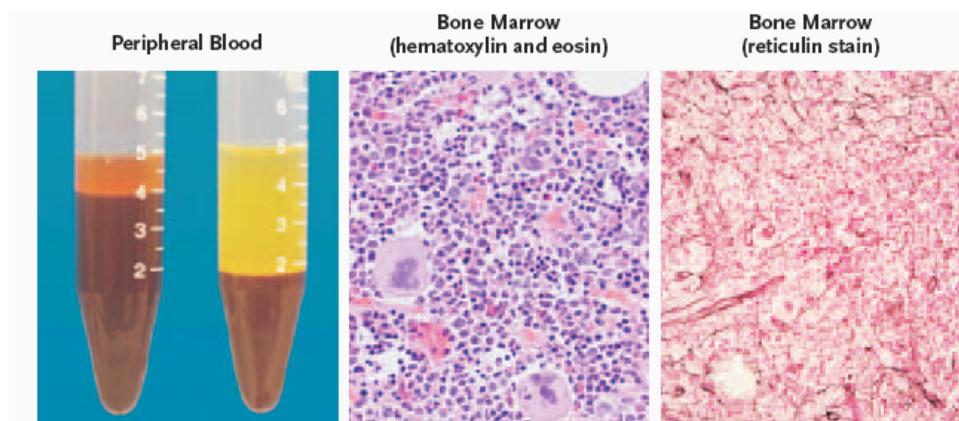


Somatische JAK2 Mutationen > 90%

prädisponierender JAK2 - Haplotyp

Seltener TET2 - Mutationen

zytogenetische Aberrationen (Chr. 9, 20)



Epidemiologie



Inzidenz in Deutschland:

ca. 20 / 1 Mio. Einwohner p.a.

Medianes Manifestationsalter 60 J.

5 % der Patienten < 40 J.

0,1 % der Patienten < 20 J.

Komplikationen

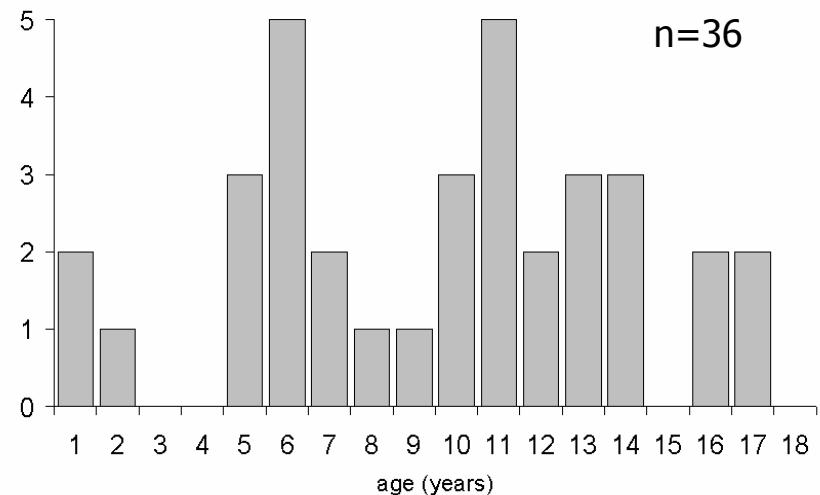
Thromboembolische Kompl. 20-40%

Mediane Überlebenszeit 12 J.

OMF - Entwicklung ~ 25%

Leukämie 5-10 (20)%

Alter bei Diagnosestellung



- PV nach ALL (2x) o. NHL bei drei von 36 Patienten

Epidemiologie

Inzidenz in Deutschland:

ca. 20 / 1 Mio. Einwohner p.a.

Medianes Manifestationsalter 60 J.

5 % der Patienten < 40 J.

0,1 % der Patienten < 20 J.

Komplikationen

Thromboembolische Kompl. 20-40%

Mediane Überlebenszeit 12 J.

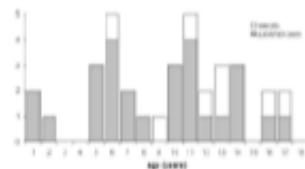
OMF - Entwicklung ~ 25%

Leukämie 5-10 (20)%

Thrombohämorrhagische Komplikationen / Symptome	vor / bei Diagnosestellung	Im Verlauf
Budd-Chiari-Syndrom	5	2
Gangrän	1	
ZNS-Infarkt (thrombotisch)		1
ZNS-Infarkt (hämorrhagisch)		1
Lungenembolie (V.a.)	1	
Gastrointestinale Blutung		1
Blutung nach Zahnxtraktion	1	1
Epistaxis	2	
Symptome		
Kopfschmerz	11	1
Hypertension	1	2
Übelkeit	3	1
Synkope	3	
Schwäche	3	1
Schwindel	2	1
Pruritus	3	
Sehstörungen	2	
Arthralgien	1	
Tinnitus	1	

Cario H, et al. Ann Hematol 2009

Polycythaemia vera



	Pt. 1	Pt. 2	Pt. 3	Pt. 4	Pt. 5	Pt. 6	Pt. 7	Pt. 8	Pt. 9
Age at onset (yrs.)	9	6	11	13	16	13	12	17	11 (9)*
Gender	m	m	f	f	f	f	f	m	f
Haemoglobin (g/dl)	21.1	18.2	18	15.9	15.5	16.5	19.5	19.4	15.1
Haematocrit (%)	73	60	64	49	59	53	63	60	45
Erythrocytes	9.2	9.14	8.4		6.4	6.8	10.2	6.9	5.8
MCV (fl)	71	66	76	76	93	77	62	87	78
MCH (pg)	23	20	21.5		24	24		28	26
Reticulocytes (%)	1.5	1.1	2.4	1.3	1.2	0.8	1.9		1.1
Leucocytes ($\times 10^9/l$)	8.6	8.8	22.2	10.3	5.0	12.8	8.2	8.3	11.4
Platelets ($\times 10^9/l$)	580	494	597	938	361	866	480	682	1480
Erythropoietin (mU/ml)	< 5	< 2.5	10.6	4.3	< 3	< 2.5	3.1	1.8	

Clinical data

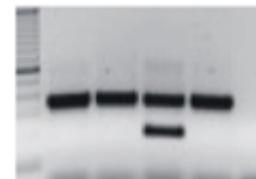
Clinical symptoms at 1st presentation	appendicitis plethora	enteritis	BCS	headache	pruritus tinnitus dizziness	migraine	headache syncope, later BCS	lassitude weight loss abd. pain
---------------------------------------	--------------------------	-----------	-----	----------	-----------------------------------	----------	-----------------------------------	---------------------------------------

Polycythaemia vera



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Im Kindes- und Jugendalter



Pt. 1 Pt. 2 Pt. 3 Pt. 4 Pt. 5 Pt. 6 Pt. 7 Pt. 8 Pt. 9

JAK2 V617F

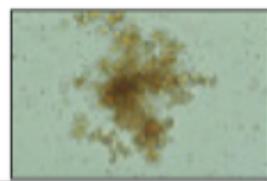
 + + + + - + - + +



Pt. 1 Pt. 2 Pt. 3 Pt. 4 Pt. 5 Pt. 6 Pt. 7 Pt. 8 Pt. 9

JAK2 exon 12

 - - - - H538-K539delinsI - N542-E543del - -



Pt. 1 Pt. 2 Pt. 3 Pt. 4 Pt. 5 Pt. 6 Pt. 7 Pt. 8 Pt. 9

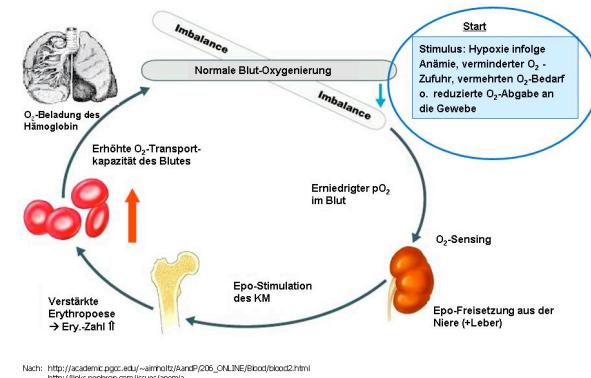
EEC formation

 n.d. + + + + +. + + +



Kongenital

- Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität
- 2,3-Disphosphoglycerat- Mangel
- O₂-Sensing - Defekt
 1. VHL- Mutation
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 2,
Chuvash-Polyzythämie)
 2. EGLN1- Mutation (PHD2)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 3)
 3. EPAS1- Mutation (HIF2a)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 4)



Nach: http://academic.psu.edu/~airmots/AudP/206_ONLINE/Blood/child2.html
<http://links.nephron.com/issues/anemia>

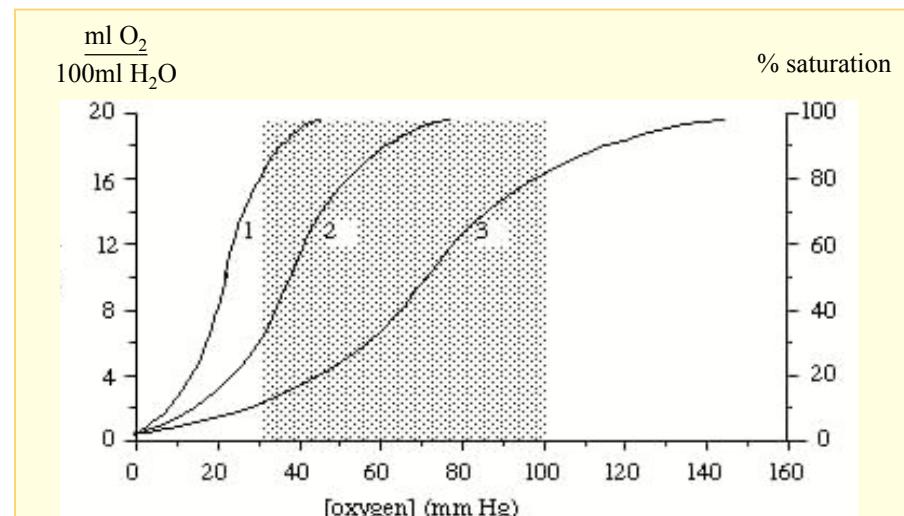
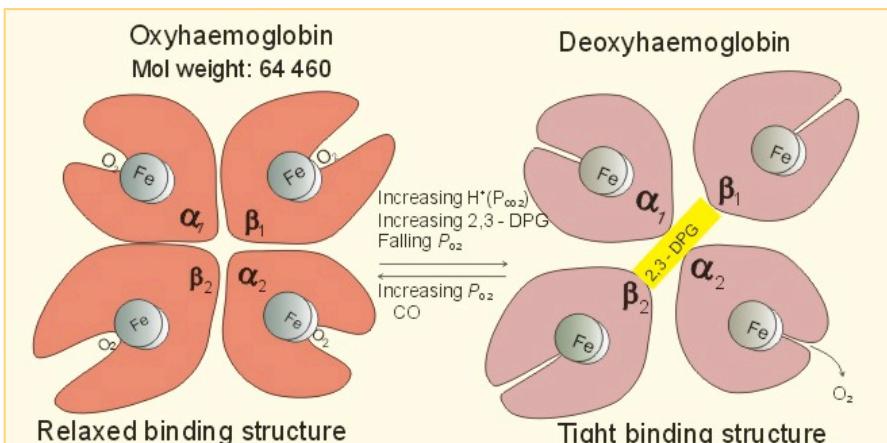
Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität

- Charache, S., et al. J Clin Invest 1966 → Hb Chesapeake
- > 200 Hb-Varianten mit erhöhter O₂-Affinität, 1/3 assoziiert mit Erythrozytose :



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

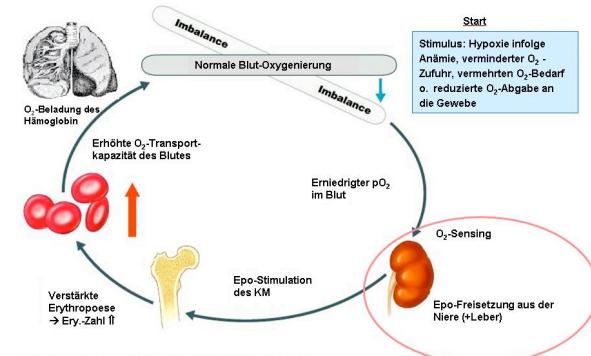
- Mutationen i.B. der α_1/β_2 -Interaktion
→ Wechsel der Quartärstruktur
- Mut. i.B. 2,3-DPG-Bindungsstelle
- Mut. in C-Terminus d. β -Globins
→ Störung des Bohr-Effekts
- Mut. mit Störung d. Häm-Bindung



	1	2	3
P50	NIEDRIG	mittel	HOCH
O ₂ – Affinität	HOCH	mittel	NIEDRIG
O ₂ – Aufnahme in der Lunge	erhöht	mittel	erniedrigt
O ₂ – Freisetzung in den Geweben	erniedrigt	mittel	erhöht

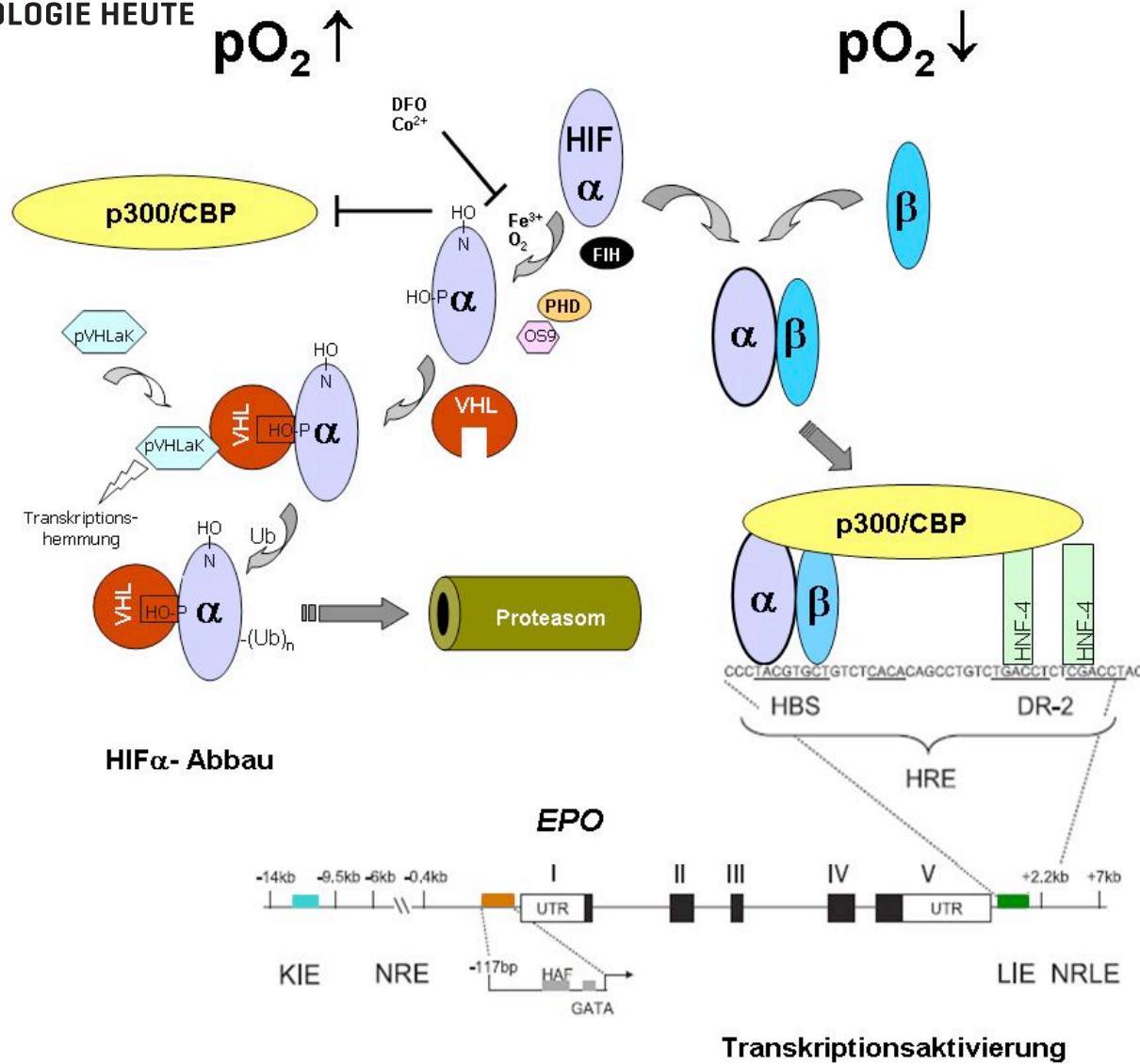
Kongenital

- Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität
- 2,3-Disphosphoglycerat- Mangel
- O₂-Sensing - Defekt
 1. VHL- Mutation
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 2,
Chuvash-Polyzythämie)
 2. EGLN1- Mutation (PHD2)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 3)
 3. EPAS1- Mutation (HIF2a)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 4)

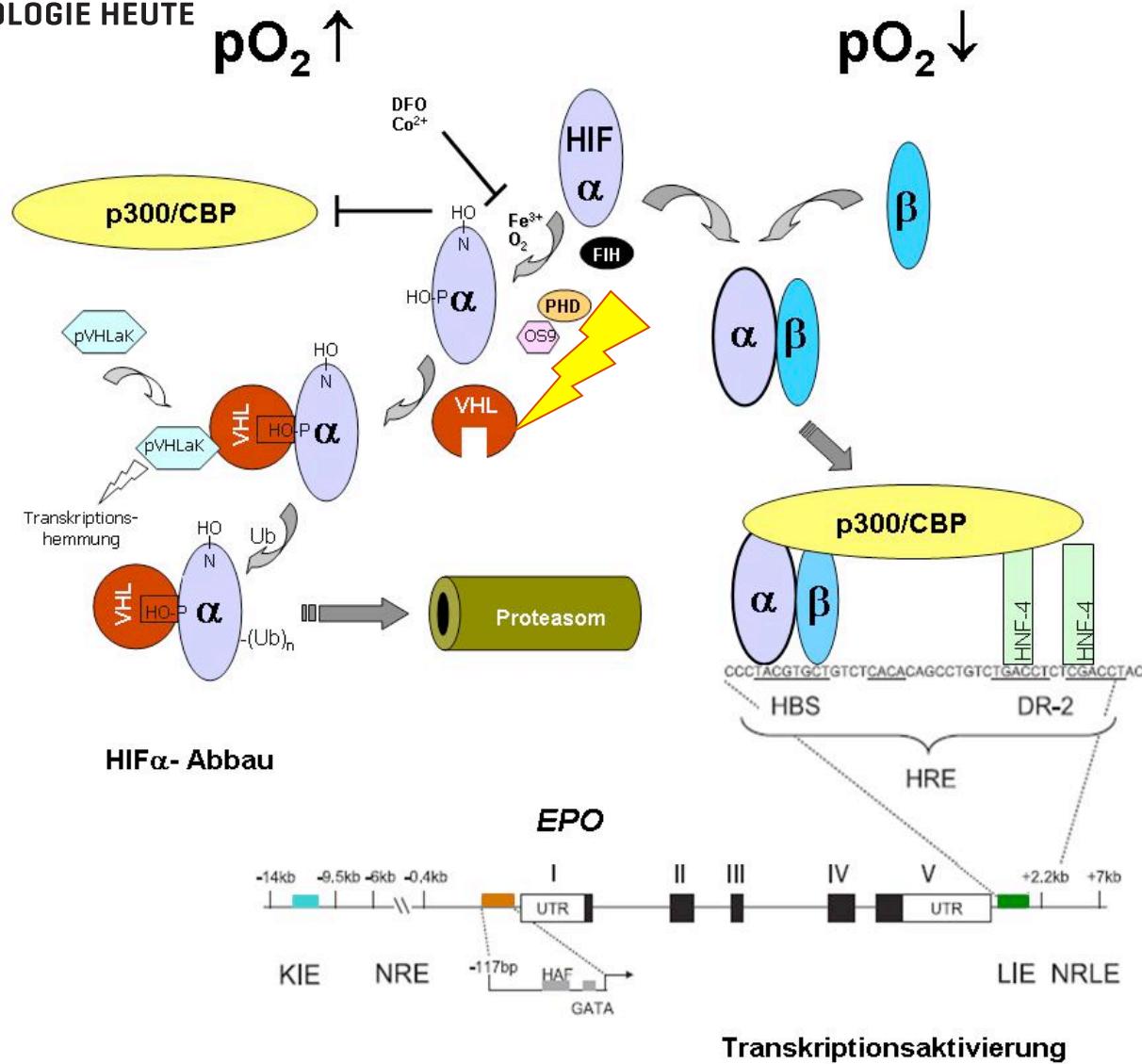


Nach: http://academic.psu.edu/camhoto/AudP/206_ONLINE/Blood/cloud2.html
<http://links.retriever.com/issues/anemia>

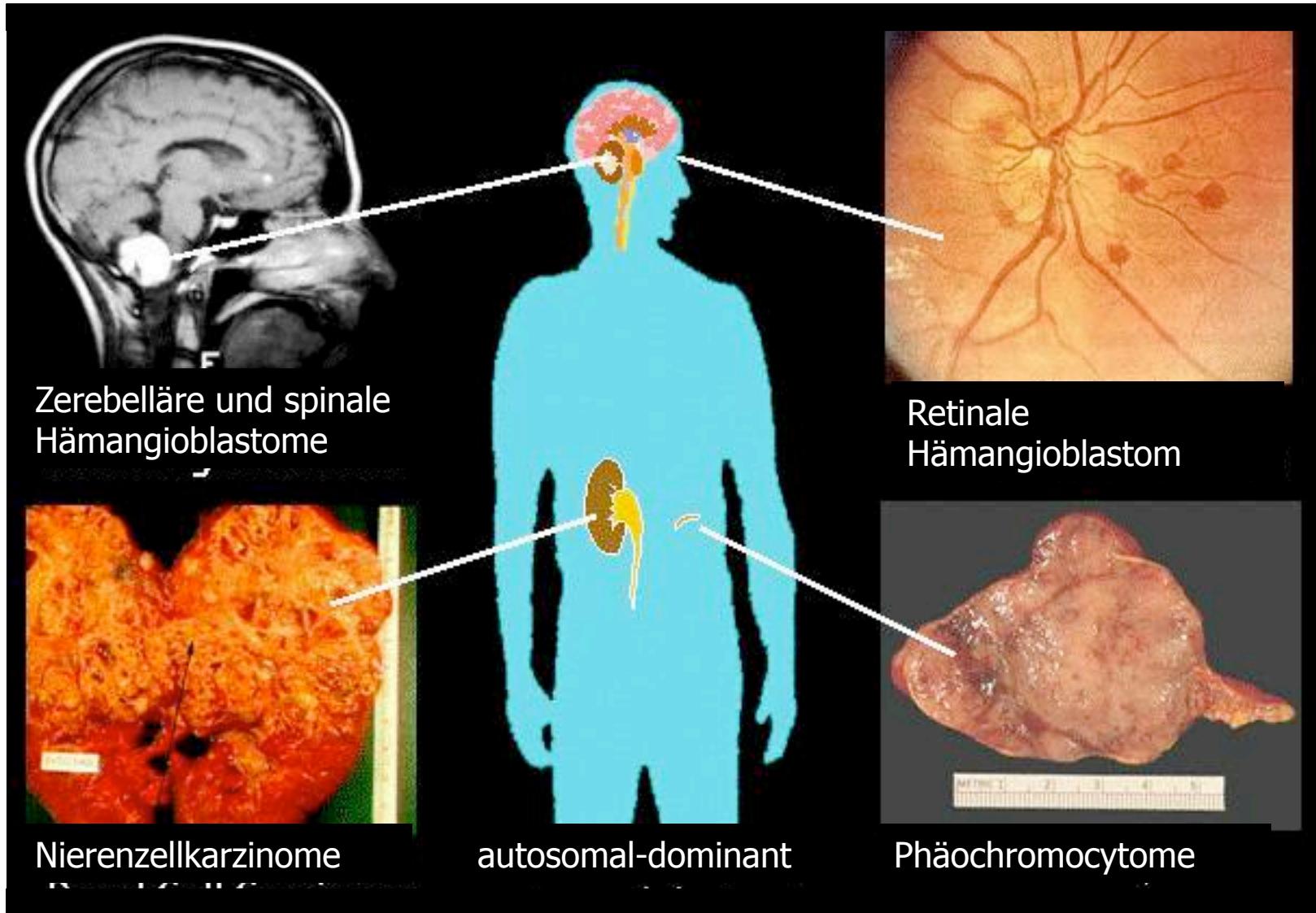
O_2 –abhängige HIF- und EPO- Regulation



O₂ –abhängige HIF- und EPO- Regulation



Von Hippel-Lindau - Syndrom



Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

Polyakova LA.

Familial erythrocytosis among inhabitants of the Chuvash ASSR.

Problemi gematologii i perlivaniya krovi 1974; 10: 30-36

Sergeyeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, et al.

Congenital polycythemia in Chuvashia.

Blood 1997; 89: 2148-54



Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

Polyakova LA.

Familial erythrocytosis among inhabitants of the Chuvash ASSR.

Problemi gematologii i perlivaniya krovi 1974; 10: 30-36

Sergeyeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, et al.

Congenital polycythemia in Chuvashia.

Blood 1997; 89: 2148-54

Morbidität

Thrombose	26 %
Blutung	33 %
Magenulkus	30 %
Belastungsdyspnoe	56 %
Varizen	74 %
MRI- Hinweise auf Insult	45 %
Wirbelkörper-Hämangiome	55 %



Gordeuk VR, et al. Blood 2004

Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

Polyakova LA.

Familial erythrocytosis among inhabitants of the Chuvash ASSR.

Problemi gematologii i perlivaniya krovi 1974; 10: 30-36

Sergeyeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, et al.

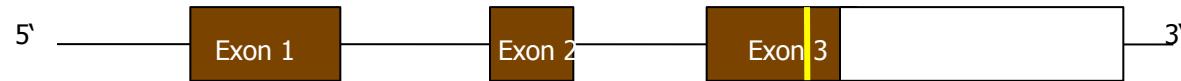
Congenital polycythemia in Chuvashia.

Blood 1997; 89: 2148-54

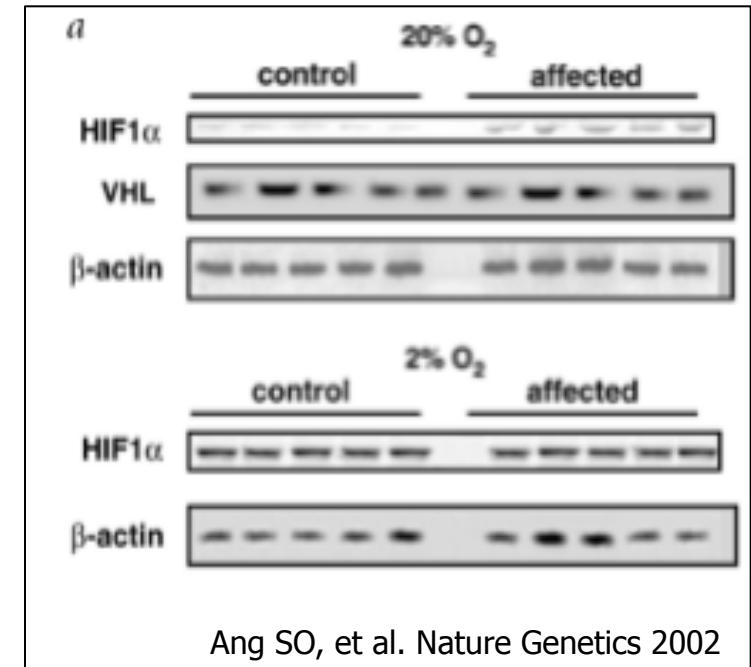
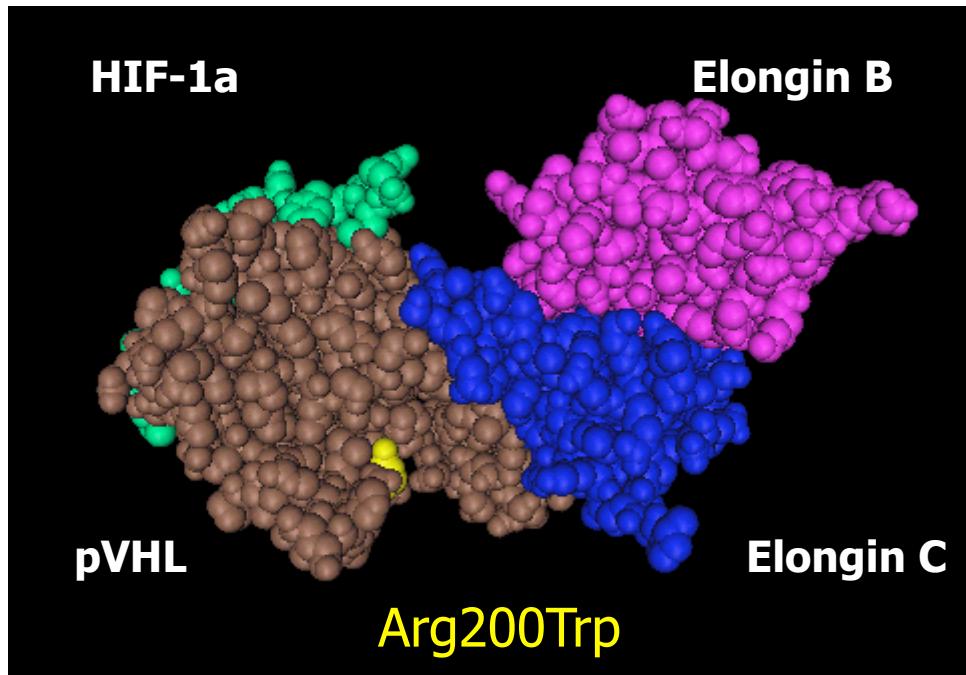
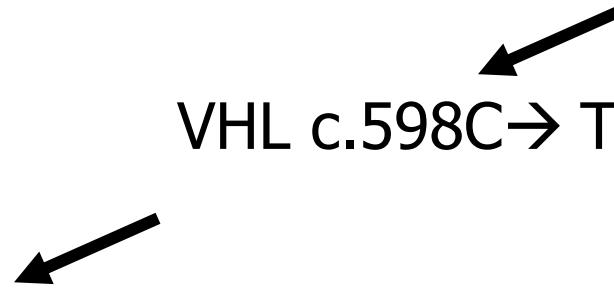
Ang SO, Chen H, Hirota K, et al.
Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia.
Nature Genetics 2002; 32(4): 614-621



Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)



VHL c.598C → T



Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

Polyakova LA.

Familial erythrocytosis among inhabitants of the Chuvash ASSR.

Problemi gematologii i perlivaniya krovi 1974; 10: 30-36

Sergeyeva A, Gordeuk VR, Tokarev YN, et al.

Congenital polycythemia in Chuvashia.

Blood 1997; 89: 2148-54



Ang SO, Chen H, Hirota K, et al.

Disruption of oxygen homeostasis underlies congenital Chuvash polycythemia.

Nature Genetics 2002; 32(4): 614-621

Liu E, Percy MJ, Amos CI, et al.

The worldwide distribution of the VHL 598C>T mutation indicates a single founding event.

Blood 2004; 103: 1937-1940



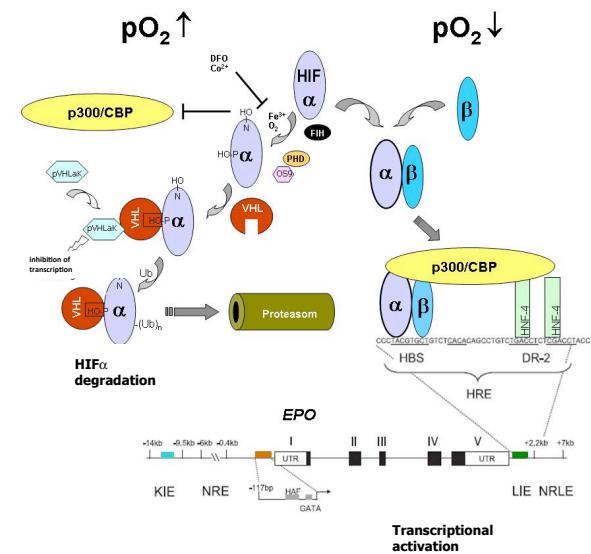
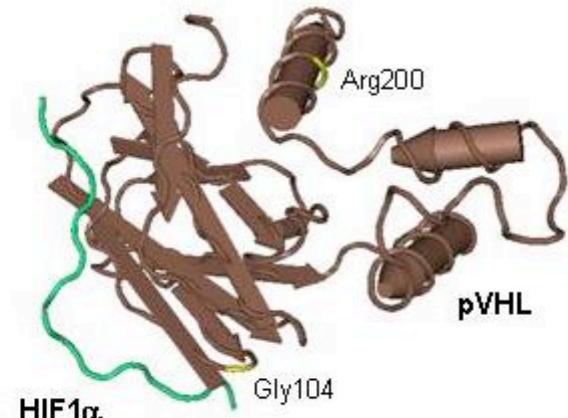
Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

- 96 Patienten untersucht



Ergebnis:

- ↳ 6 Patienten homozygot für VHL p.Arg200Trp (2 Familien, 2 andere Fälle)
- ↳ 3 Patienten heterozygot für VHL p.Arg200Trp
 - 1x normale mRNA-Expression des Wildtyp-Allels
 - 2x dominante mRNA-Expression des mutierten Allels (Geschwister)
- ↳ Ein Patient mit VHL p.Arg200Trp, aber „non-Chuvash“ VHL-Haplotyp
- ↳ Ein Patient mit heterozygoter Mutation VHL p.Gly104Val



Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

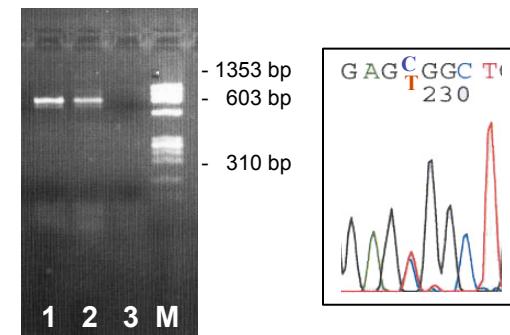
- 96 Patienten untersucht



Ergebnis:

- ↳ 6 Patienten homozygot für VHL p.Arg200Trp (2 Familien, 2 andere Fälle)
- ↳ 3 Patienten heterozygot für VHL p.Arg200Trp
 - 1x normale mRNA-Expression des Wildtyp-Allels
 - 2x dominante mRNA-Expression des mutierten Allels (Geschwister)
- ↳ Ein Patient mit VHL p.Arg200Trp, aber „non-Chuvash“ VHL-Haplotyp
- ↳ Ein Patient mit heterozygoter Mutation VHL p.Gly104Val

RT-PCR Exon 1-3



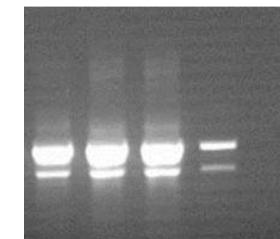
Chuvash-Polyzythämie (Familiäre Erythrozytose Typ 2)

- 96 Patienten untersucht

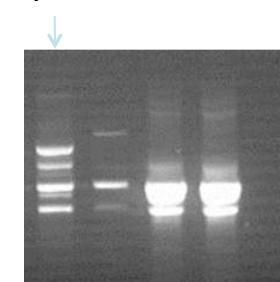


Ergebnis:

- ↳ 6 Patienten homozygot für VHL p.Arg200Trp (2 Familien, 2 andere Fälle)
- ↳ 3 Patienten heterozygot für VHL p.Arg200Trp
 - 1x normale mRNA-Expression des Wildtyp-Allels
 - 2x dominante mRNA-Expression des mutierten Allels (Geschwister)
- ↳ Ein Patient mit VHL p.Arg200Trp, aber „non-Chuvash“ VHL-Haplotyp
- ↳ Ein Patient mit heterozygoter Mutation VHL p.Gly104Val



VHL c.
598T

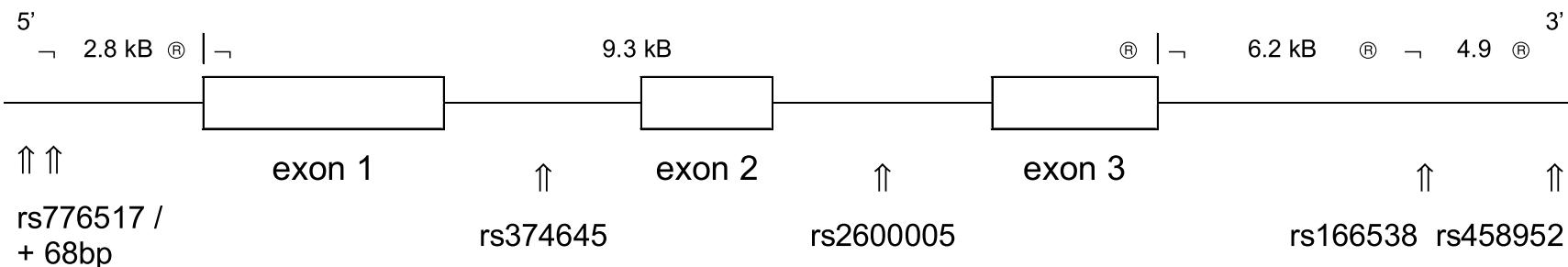


VHL c.
598C

VHL mutations	Amino acid change	Clinical comments	References
Homozygotes			
C571G/C571G	His191Asp		Pastore 2003
C598T/C598T	Arg200Trp		Ang, 2002, Percy 2003 Perrotta 2006, Pastore 2003, Cario 2005, Bento 2005
Compound Heterozygotes		 HÄMATOLOGIE HEUTE ULM	
C235T/C562G	Arg79Cys/Leu 188Val		Bento 2005
G388C/C598T	Val130Leu/Arg200Trp		Pastore 2003
G430C/C598T	Gly144Arg/Arg200Trp		Percy 2005
C562G/C598T	Leu188Val/Arg200Trp		Pastore 2003
C574T/C598T	Pro192Ser/Arg200Trp		Pastore 2003
C574A/C598T	Pro192Thr/Arg200Trp		Percy 2007
Heterozygotes			
G311T/wild type	Gly104VAL		Cario 2005
G376T/wild type	Asp126Tyr	Some features of VHL syndrome	Pastore 2003
G430A/wild type	Gly144Arg	Mother and sister with mutation unaffected	Randi 2005
A523G/wild type	Try175Cys	Ataxia telangiectasia	Gento 2005
C562G/wild type	Leu188Val		Percy 2007
C598T/wild type	Arg200Trp		Percy 2003, Cario 2005, Perrotta 2006

By courtesy of MF McMullin, 2011

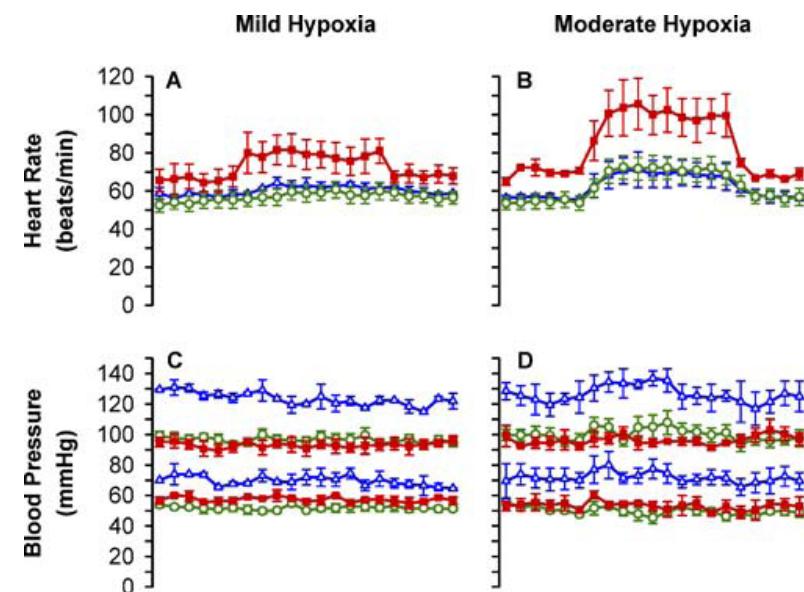
VHL-Gen Haplotyp - Analyse



Patients	vHL-gene mutation	Haplotype					
		rs776517	rs776517 + 68bp	rs374645	rs2600005	rs166538	rs458952
#02	C598T/C598T	G	C	T	A	C	A
#03	C598T/C598T	G	C	T	A	C	A
#15	C598T/C598T	G	C	T	A	C	A
#46	C598T/C598T	A	A	C	G	C	G
#20	C598T/wt	G/A	C/A	T/C	A/G	C/T	A/G
#09	G311T/wt	A	A	C	G	C/T	G
n=16	wt/wt	A	A	C	G (#26: A/G)	T (n=10) C/T (n=6)	G (#26: A/G)

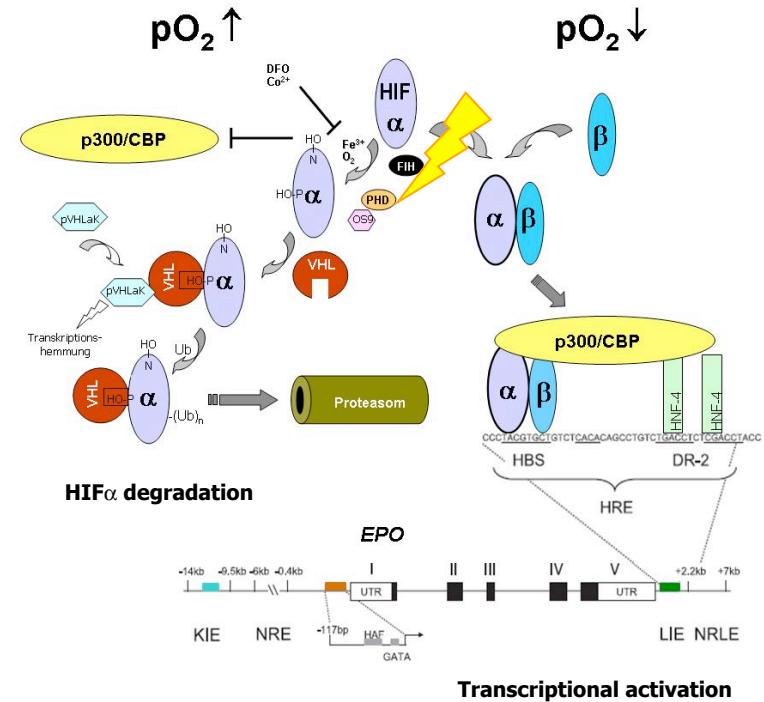
Mutation of von Hippel–Lindau Tumour Suppressor and Human Cardiopulmonary Physiology

The image consists of two side-by-side fluorescence microscopy panels, labeled A and B. Both panels show a cross-section of brain tissue. Panel A, titled "Mild Hypoxia", shows relatively normal cellular structure. Panel B, titled "Moderate Hypoxia", shows significant cellular degeneration and loss of tissue architecture. A color calibration bar is visible in the top right corner of panel B.



Kongenital

- Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität
- 2,3-Disphosphoglycerat- Mangel
- O₂-Sensing - Defekt
 - 1. VHL- Mutation
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 2, Chuvash-Polyzythämie)
 - 2. EGLN1- Mutation (PHD2)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 3)
 - 3. EPAS1- Mutation (HIF2a)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 4)

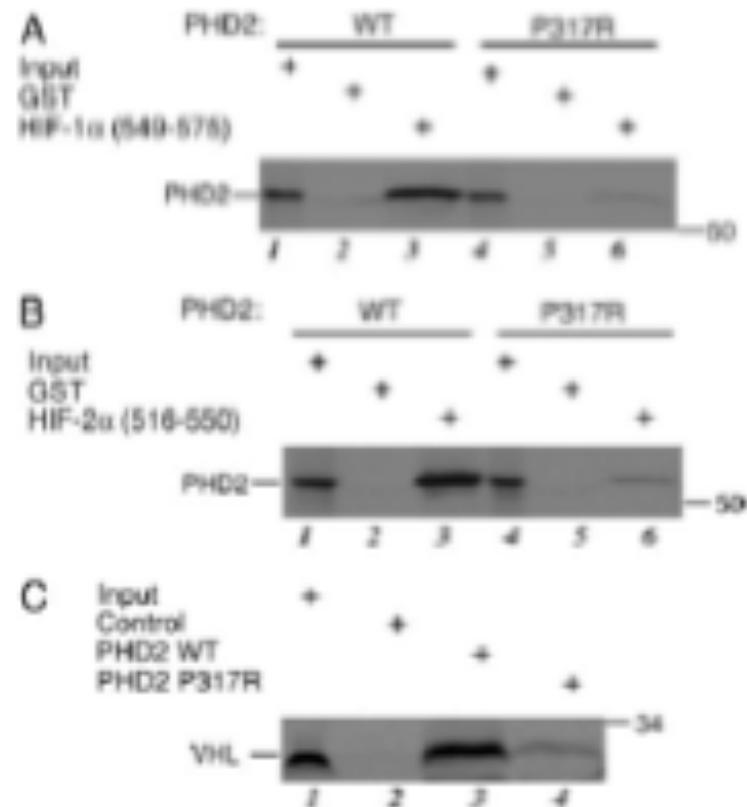


EGLN1 - Mutation (Familiäre Erythrozytose Typ 3)



Heterozygote Mutation EGLN1 c.950C→G = PHD2 Pro317Arg

- Aminosäure-Austausch im aktiven Zentrum der PHD2
- Reduzierte HIF-Bindung und HIF-Hydroxylase-Aktivität
- Gestörte Hemmung eines HRE-Reportergens
- Epo “normal”



Percy MJ, et al. PNAS 2006

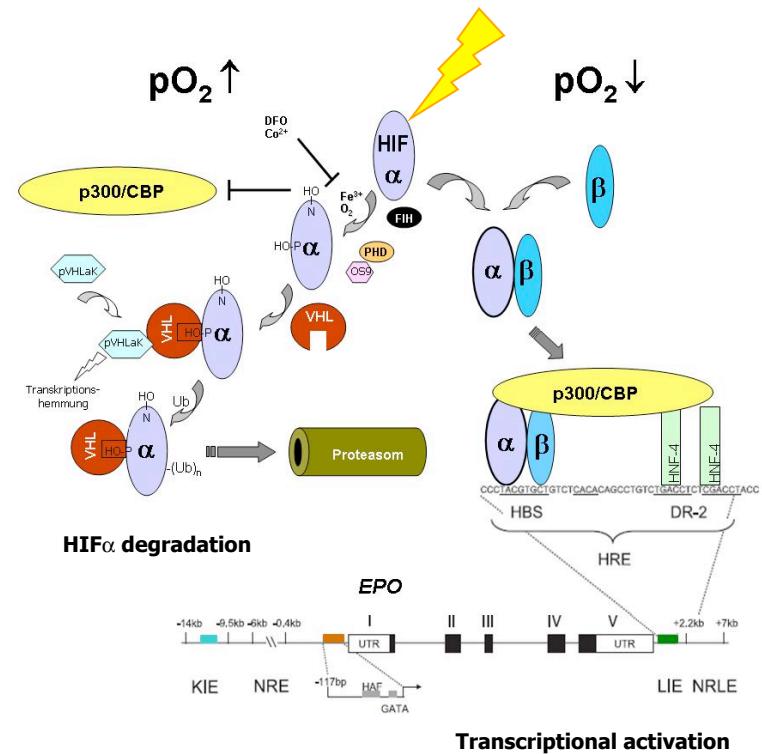
PHD2 mutation	Amino acid change	Clinical events	Reference
P200Q	Pro200Gln	 HÄMATOLOGIE HEUTE ULM	Ladroue, 2011
606delG	Met202IlefsX71	Inflammatory arthromyalgia, visual symptoms, hypertension	Al-Sheikh 2007
C609G	Asn203Lys	JAK2 exon 12 547insL +154F547dup8	Albiero 2009
	Lys204Glu Asp254His	Cardiac disease	Database Ladroue 2011
840_841insA	Arg281ThrfsX3 Gly285Arg	Tinnitus	Al-Sheikh 2007 Database
A872T	Lys291Ile Pro304Leu		Albiero 2009 Database
C950G	Pro317Arg	Superficial thrombophlebitis	Percy 2006
	Val338serfX18	TIA	Database
G1112A	Arg371His	Sagittal sinus thrombosis	Percy 2007
A1121G	His374Arg	Hypertension paraganglioma	Ladroue 2008
C1129T	Gln377X		Al-Sheikh 2007
A1267G	Arg398X Lys423Glu		Ladroue, 2011 Albiero 2009

By courtesy of MF McMullin, 2011



Kongenital

- Hämoglobinvarianten mit erhöhter O₂-Affinität
- 2,3-Disphosphoglycerat- Mangel
- O₂-Sensing - Defekt
 1. VHL- Mutation
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 2,
Chuvash-Polyzythämie)
 2. EGLN1- Mutation (PHD2)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 3)
 3. EPAS1- Mutation (HIF2a)
(syn. Fam. Erythrozytose Typ 4)



Anna

Frühgeborenes 26 SSW

rez. pulmonale Infekte als Kleinkind, stabil ab 7 J.

Familiäre Erythrozytose:

2008: VHL-Analyse: wt

2012 Pulmonale Hypertension

→Sildenafil

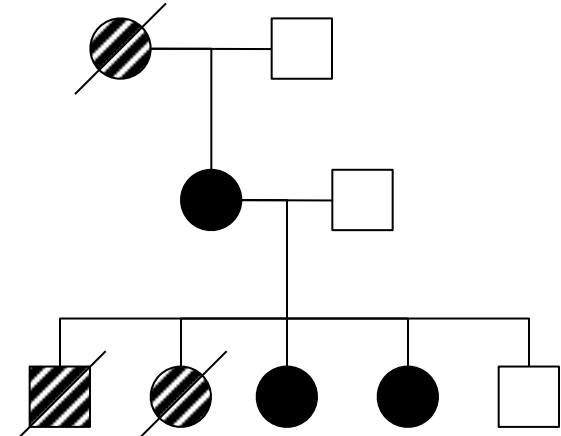
KM vereinbar mit PV

JAK2 wt

ASS

Aderlass ?

Weitere genetische Analyse:



Kleines Blutbild	
Leukozyten [Giga/l]	7.9
Erythrozyten [Tera/l]	6.4 ⁺
Hämoglobin [g/dl]	19.0 ⁺
Hämatokrit [%]	0.55 ⁺
MCV [fl]	85.0
MCH [pg]	29.6
MCHC [g/dl]	34.8
Thrombozyten [Giga/l]	244 ⁻
Erythropoietin [mIU/ml]	13.1

Anna

Frühgeborenes 26 SSW

rez. pulmonale Infekte als Kleinkind, stabil ab 7 J.

Familiäre Erythrozytose:

2008: VHL-Analyse: wt

2012 Pulmonale Hypertension

→Sildenafil

KM vereinbar mit PV

JAK2 wt

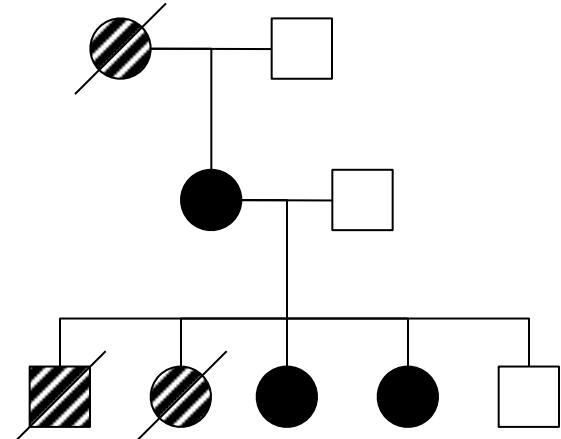
ASS

Aderlass ?

Weitere genetische Analyse:

EPAS1 c.609G>C → EPAS1 p.Gly537Arg

EPAS1 = HIF2-alpha



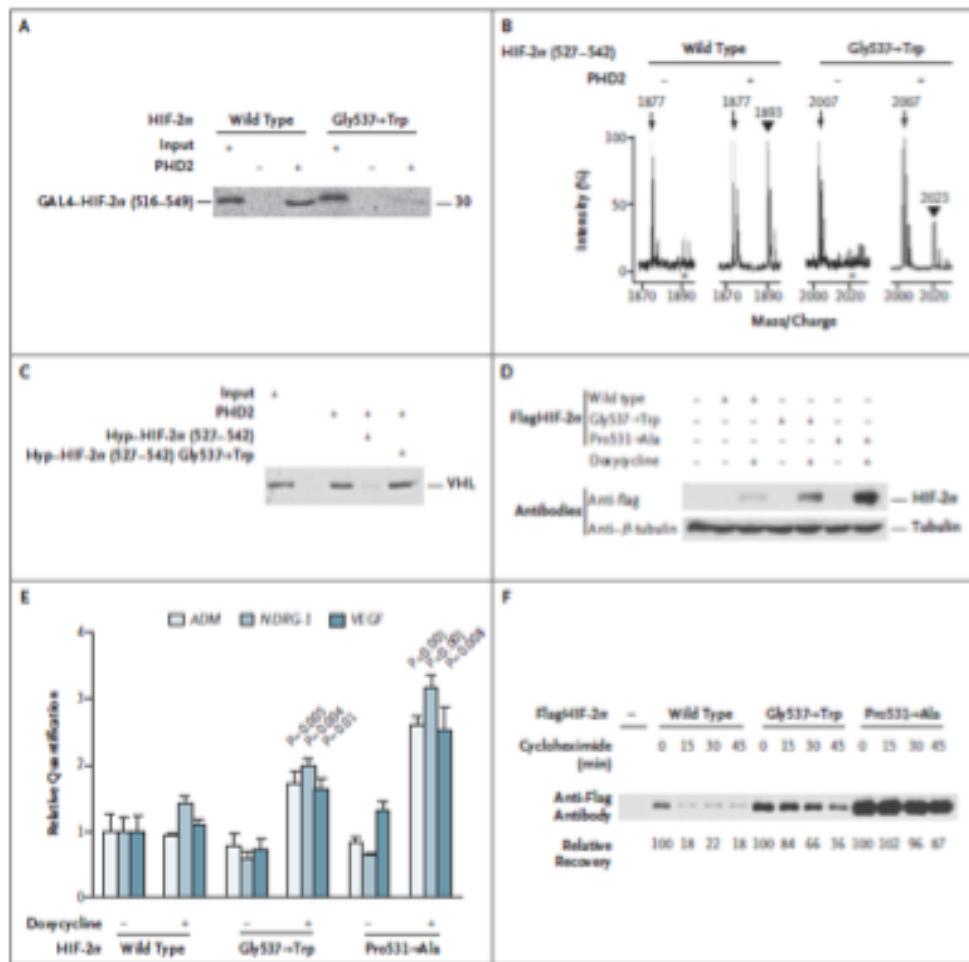
Kleines Blutbild	
Leukozyten [Giga/l]	7.9
Erythrozyten [Tera/l]	6.4 ⁺
Hämoglobin [g/dl]	19.0 ⁺
Hämatokrit [l/l]	0.55 ⁺
MCV [fl]	85.0
MCH [pg]	29.6
MCHC [g/dl]	34.8
Thrombozyten [Giga/l]	244 ⁻
Erythropoietin [mIU/ml]	13.1

EPAS1 - Mutation (Familiäre Erythrozytose Typ 4)



Heterozygote Mutation EPAS1 c.1609G→T = **HIF2a** Gly537Trp

- AS-Austausch nahe Pro531
- Reduzierte PHD2-Bindung und Prolin-Hydroxylierung
- Reduzierte VHL-Bindung an Hyp-HIF2a
- Erhöhte HIF2a-Stabilität
- Epo erhöht

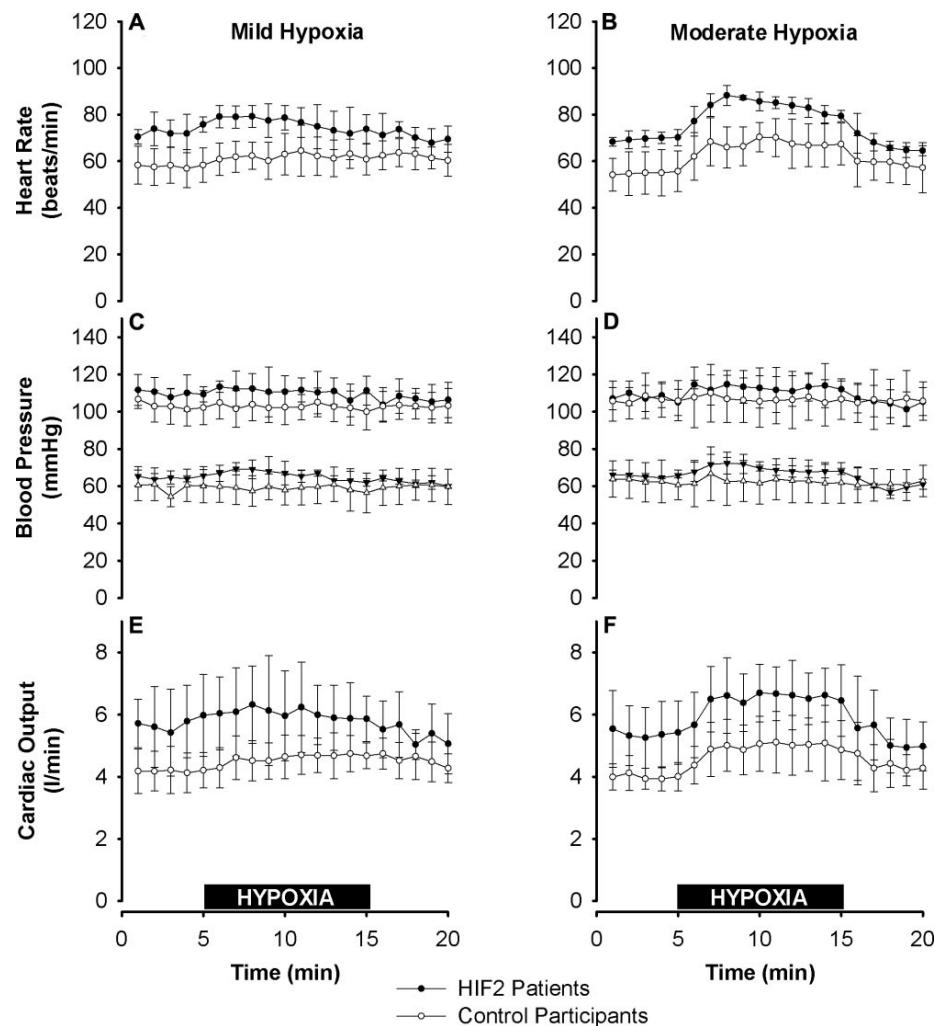
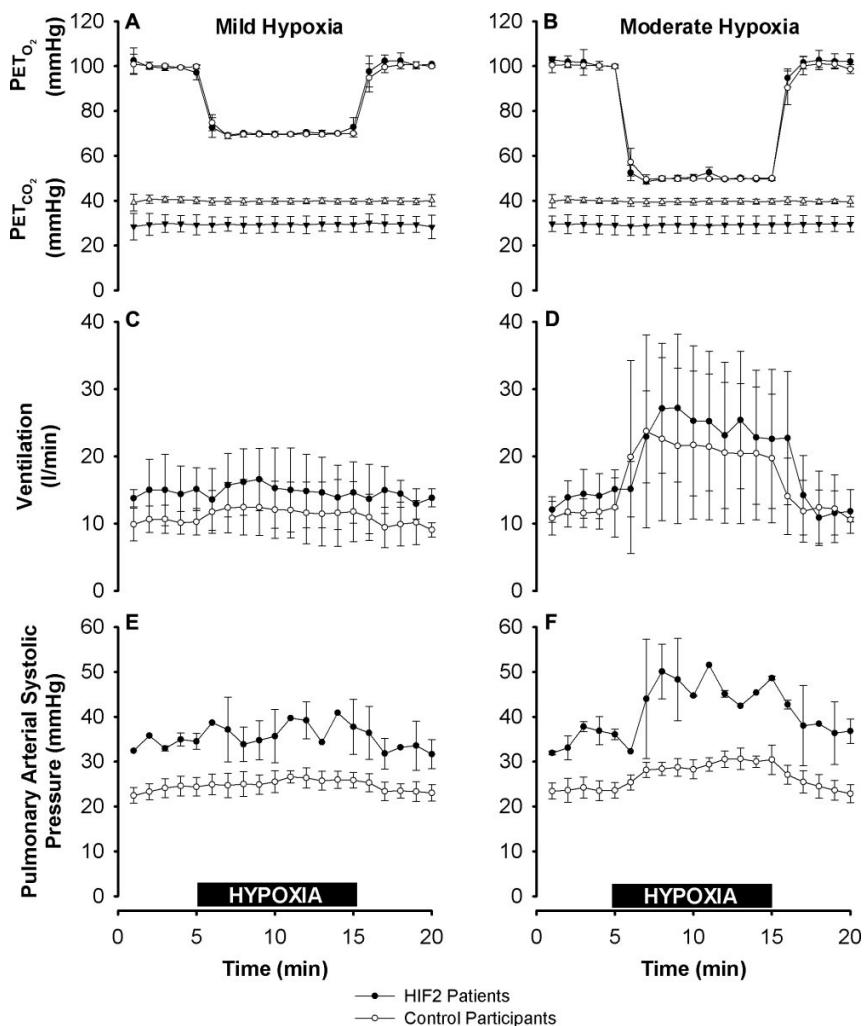


Percy MJ, et al. NEJM 2008

Formenti F, et al.

FASEB J 2011;25: 2001-11

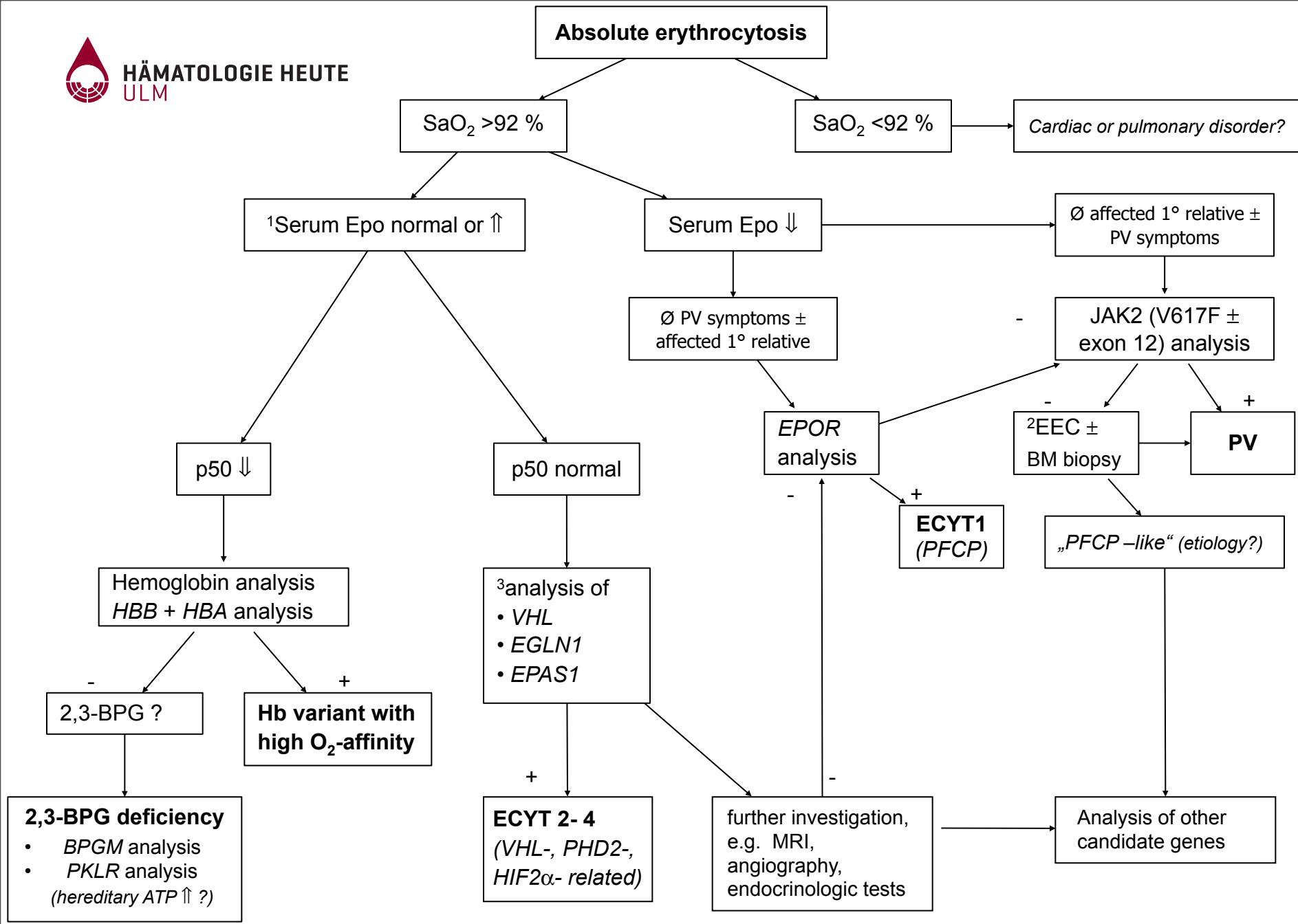
Cardiopulmonary function in two human disorders of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway: von Hippel-Lindau disease and HIF-2 α gain-of-function mutation

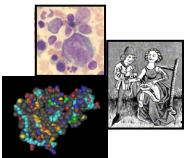


EPAS1 - Mutation (Familiäre Erythrozytose Typ 4)

MUTATION	CODON	AMINO ACID EXCHANGE	NUMBER OF CASES
c.1601C>T	Pro-534	Leucine	1 ^A
c.1603A>G	Met-535	Valine	1 ^B
c.1604T>C	Met-535	Threonine	1
c.1605G>A	Met-535	Isoleucine	1 ^C
c.1609G>A	Gly-537	Arginine	6 ^{B,D,E}
c.1609G>T	Gly-537	Tryptophan	2 ^F
c.1617C>G	Asp-539	Glutamic acid	1 ^G
c.1620C>G	Phe-540	Leucine	1

A – Furlow et al, JBC 2009;284:9050; B – Percy et al, Blood 2008;111:5400; C – Martini et al, Haematologica 2008;97:1086; D – Gale et al, Blood 2008;112:919;
 E – Perrotta & Della Ragione, NEJM 2008;358:1966; F – Percy et al, NEJM 2008;358:162; G – van Wijk et al Haematologica 2009;95:829





HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Danke !

K. Schwarz, Ulm

U. Pannicke, Ulm

E. Kohne, Ulm

K.-M. Debatin, Ulm

C. Niemeyer, Freiburg

H. L. Pahl, Freiburg

M.F. McMullin, Belfast

S. Hermouet, Nantes



VHL

N. Jorch, Bielefeld

U. Kyank, Rostock

P.E. Petrides, München

D.T. Schneider, Dortmund

R. Uhle, Magdeburg

EPOR

B. Bellosillo, Barcelona

J. Estella, Barcelona

A. Neusuess, Kiel

K. Frenzel, Leipzig

C. Bento, Coimbra

L. Ribeiro, Coimbra

S. Rives, Barcelona

L. Florensa, Barcelona

PV

D. Pospisilova, Olomouc

M. Minkov, Wien

J.M. Herter, Freiburg

H. Reinhard, St. Augustin

V. Komrska, Prag



Hämatologische Parameter und JAK2 mutation

