



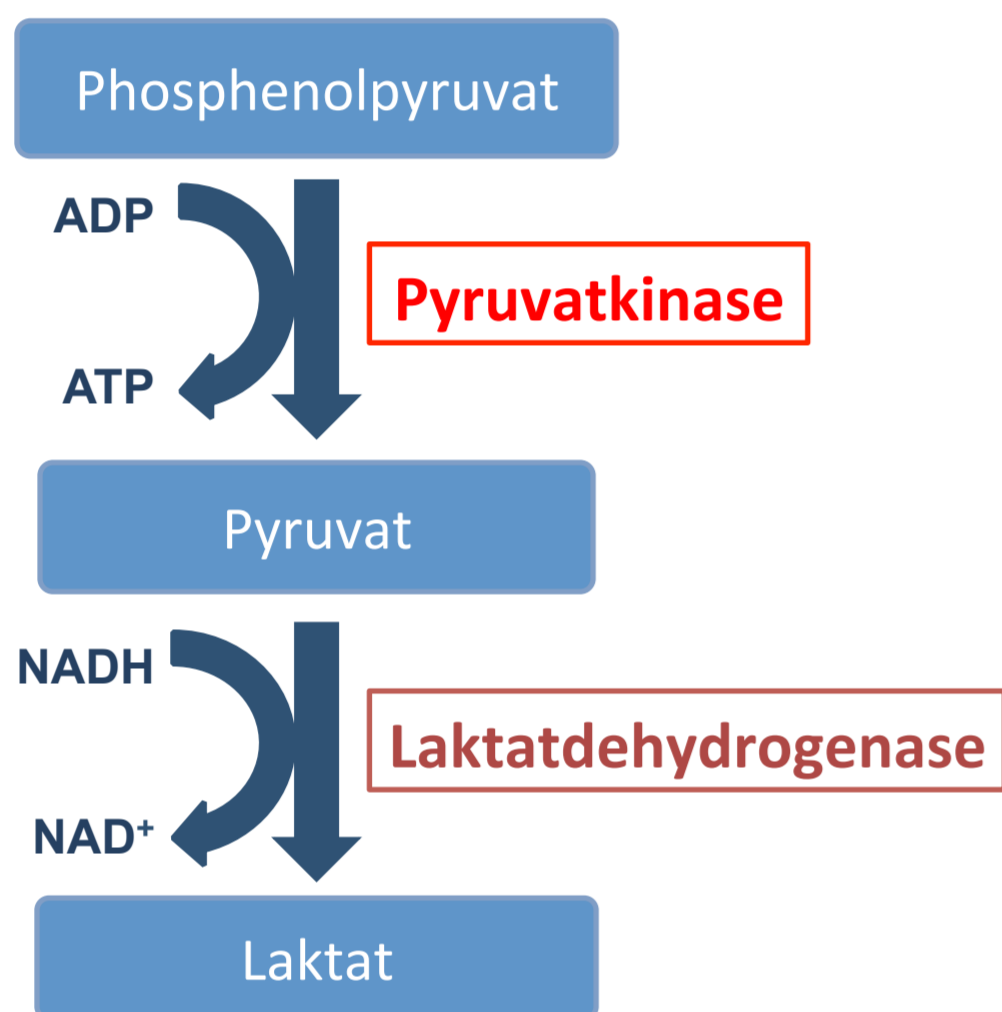
# Studie zum natürlichen Verlauf des Pyruvatkinase-Mangels in Deutschland: Patientenaufkommen und erste Ergebnisse

Loewecke F<sup>1</sup>, Andres O<sup>2</sup>, Kunz J<sup>3</sup>, Cario H<sup>4</sup>, Grosse R<sup>5</sup>, M. Wlodarski<sup>6</sup>, Bröckelmann M<sup>7</sup>, Neufeld E<sup>8</sup>, Falcone J<sup>8</sup>, Grace RF<sup>8</sup>, Meinhold T<sup>1</sup>, Eber S<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Schwerpunktpraxis Pädiatrische Hämatologie und Technische Universität München, Universitätskliniken <sup>2</sup>Würzburg, <sup>3</sup>Heidelberg, <sup>4</sup>Ulm, <sup>5</sup>Hamburg-Eppendorf, <sup>6</sup>Freiburg, <sup>7</sup>Ev. Krankenhaus Bielefeld, <sup>8</sup>Boston Children's Hospital

Das Pyruvatekinase-Monomer besitzt drei große Domänen, eine funktionelle katalytische Bindestelle und eine Bindestelle für Fructose-1,6-Diphosphat (F1,6DP). Die Pfeile repräsentieren  $\beta$ -Faltblattstrukturen, die Schleifen stellen  $\alpha$ -Helix Motive dar. Es gibt vier PK-Isoenzyme. Die gestörte Kinetik der Substratbindung bestimmt das Ausmaß der Hämolyse.<sup>1</sup>

## Pathophysiologie

Der Pyruvatkinase-Mangel (Pyruvate Kinase Deficiency (PKD)) ist in Mitteleuropa die häufigste Ursache einer chronischen hämolytischen Anämie in Folge eines Erythrozyten-Enzymdefekts (Prävalenz von 1:20.000). Betroffen ist nur das erythrozytäre Isoenzym PKLR.



Im Rahmen der anaeroben Glykolyse überträgt die Pyruvatkinase eine Phosphoryl-Gruppe von Phosphoenolpyruvat auf ADP und stellt damit einen der wichtigsten energiegewinnenden Schritte zur ATP-Herstellung in den Erythrozyten dar.

Der PK-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt und das Krankheitsbild manifestiert sich bei homozygoten und compound-heterozygoten Patienten.<sup>2</sup> Mutationen im *PKLR*-Gen bewirken einen ATP-Mangel in den Erythrozyten. Der ATP-Mangel stört die Funktion der Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase und bewirkt einen gestörten Kationen-Gradienten über die Zellmembran der Erythrozyten und den Verlust von Kalium und H<sub>2</sub>O. Durch die resultierende Instabilität ihrer Zellmembran verändert sich die Form der roten Blutkörperchen und sie werden vermehrt im RES von Milz, Leber und Knochenmark abgebaut. Die Folge ist eine chronische nichtsphärozytäre hämolytische Anämie. Trotz der teils schweren hämolytischen Anämie, wird diese von den Patienten meist sehr gut toleriert, da 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG) erhöht ist. Dadurch nimmt die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins ab und die Sauerstoffabgabe im peripheren Gewebe ist erleichtert.

## Klinik

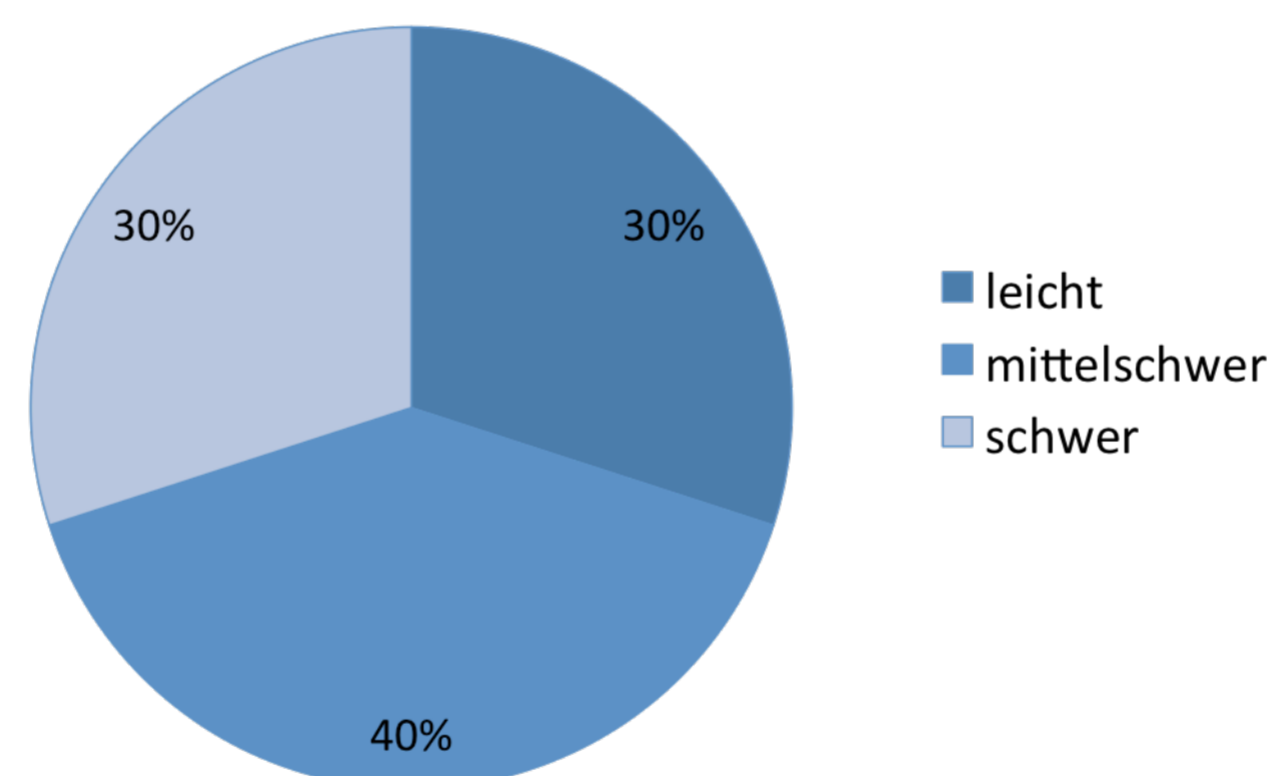
Die betroffenen Patienten leiden an Symptomen von Anämie (Blässe, Müdigkeit, Dyspnoe, Gedeihstörungen im Kindesalter) und Symptomen der Hämolyse mit Hyperbilirubinämie (Gallensteine, Ikterus).

## Diagnostik

Die Diagnose wird mittels Enzym-Testung (Referenzlabore in Würzburg und Ulm), ggf. ergänzt durch eine Gen-Analyse, gestellt. Die Enzym-Testung sollte vor Transfusionen erfolgen. Zudem muss die die PK-Aktivität mit der Retikulozytenzahl korreliert werden, da Retikulozyten einen circa 16fach höheren PK-Gehalt haben und Patient mit PKD erhöhte Retikulozytenwerte aufweisen.<sup>3</sup> Hilfreich ist zudem der Nachweis der Heterozygotie beider Eltern des Patienten.

Schweregrad	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Hb [g/dl]	> 11,5	≥ 9 bis <11,5	< 9,0
Klinik	Wenig	Mäßig	Schwer
Transfusionen [n/Jahr]	0 – 1	0 – 1	≥ 3

Verteilung der Schweregrade bei PKD im Patientenkollektiv n=10



## Ziele der Studie

- Langzeitverlauf bei PKD: klinische Beschwerden, Ausmaß der Anämie, Eisenüberladung bei splenektomierten und nicht-splenektomierten Patienten
- Ermittlung der Inzidenz der Splenektomie als Therapie der PKD
- Rekrutierung für eine künftige spezifische molekulare Therapiestudie
- Korrelation von Genotyp und Phänotyp

## Derzeit ableitbare Erkenntnisse

- Es lohnt auch bei leichten hämolytischen Anämien, nach einem Pyruvatkinase-mangel zu suchen.
- Der Goldstandard der Diagnostik ist die Enzym-Testung, deren Sensitivität der Gen-Analyse überlegen ist.
- Der Schweregrad der hämolytischen Anämie bestimmt Notwendigkeit zur Austauschtransfusion.

Insgesamt wurden 12 Patienten evaluiert. Die Studienteilnehmer stammen aus Deutschland, Russland, Afghanistan, Türkei, Albanien und Somalia. 10 Patienten haben einen nachgewiesenen genetischen Defekt und wurden in die Studie aufgenommen.

## PKD-Schweregrade

Gegenwärtig weisen drei Patienten eine leichte, vier eine mittelschwere und drei eine schwere hämolytische Anämie auf. Im Steady-State haben alle Patienten mit leichtem und mittelschwerem Verlauf einen Hb von ≥ 9 g/dl. Für die Diagnosestellung und die Bestimmung des Schweregrades ist es unerlässlich, die PK-Restaktivität auf die aktuelle Retikulozytenzahl zu beziehen. Bei schwerem PKD kann die unnormierte, nicht auf die Retikulozytenzahl bezogene PK-Restaktivität scheinbar normal sein.

## Transfusionsbedarf

Vier Patienten benötigten wiederholte Transfusionen.

## Splenomegalie

Von fünf Patienten mit Splenomegalie wurden zwei splenektomiert; ein Patient benötigt auch weiterhin Transfusionen. Bei einem Patient mit schwerer Hämochromatose und Hypothyreose wird das Eisen mit Deferasirox ausgeschleust.

## Cholezystolithiasis

Bei vier Patienten wurden Gallensteine festgestellt (zweimal Cholezystektomie). Ein Patient erlitt einen Verschlussikterus mit wiederholter Pankreatitis.

## Alltagsaktivität & Lebensqualität

Patienten mit einer leichten Anämie gaben weder eine Einschränkung der Lebensqualität noch eine eingeschränkte Alltagsaktivität an. Bei mittelschwerer und schwerer Anämie zeigt sich zwar eine eingeschränkte Alltagsaktivität, jedoch keine verminderte Lebensqualität.

## Icterus gravis neonatorum

Fünf der Patienten zeigten einen Icterus gravis neonatorum. Drei Patienten benötigten als Neugeborenes eine Austauschtransfusion; ein weiteres Neugeborenes wurde transfundiert. Diejenigen Patienten, die als Neugeborene eine Austauschtransfusion erhielten, werden auch zum jetzigen Zeitpunkt noch regelmäßig transfundiert (s.o.).

## Quellen:

- <sup>1</sup>Zanella A, Bianchi P. Red cell pyruvate kinase deficiency: from genetics to clinical manifestations. *Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:57–81.
- <sup>2</sup>Eber SW (2003). Disorders of erythrocyte glycolysis and nucleotide metabolism. In: Handin RI, Lux SE, Stosel TP (Hrsg.) *Blood: Principles and Practice of Hematology* (2nd ed). Lippincott, Philadelphia: 1887-1920.
- <sup>3</sup>Pekrun A, Lakomek M, Eber S, Konrad H, Schröter W. Diagnosis of pyruvate kinase deficiency in the presence of an elevated reticulocyte count. *Dtsch Med Wochenschr.* 1995 Nov 24;120(47):1620-4.