



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Sideroblastische Anämien

Hämatologie Heute, 20.04.2018

Joachim Kunz
Heidelberg

Blutausstrich



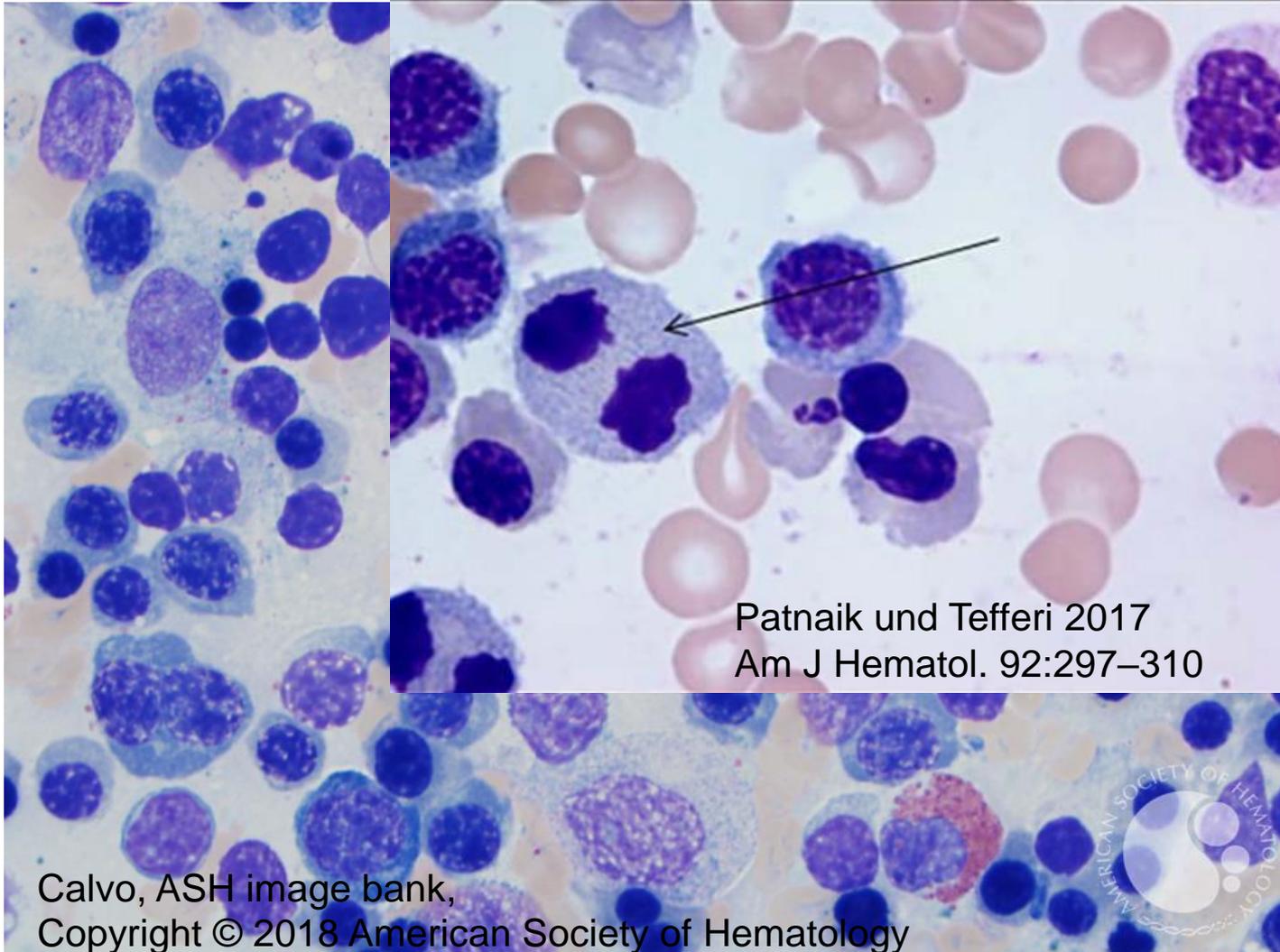
Anämie

Anisozytose

Poikilozytose

Pappenheim-Körperchen

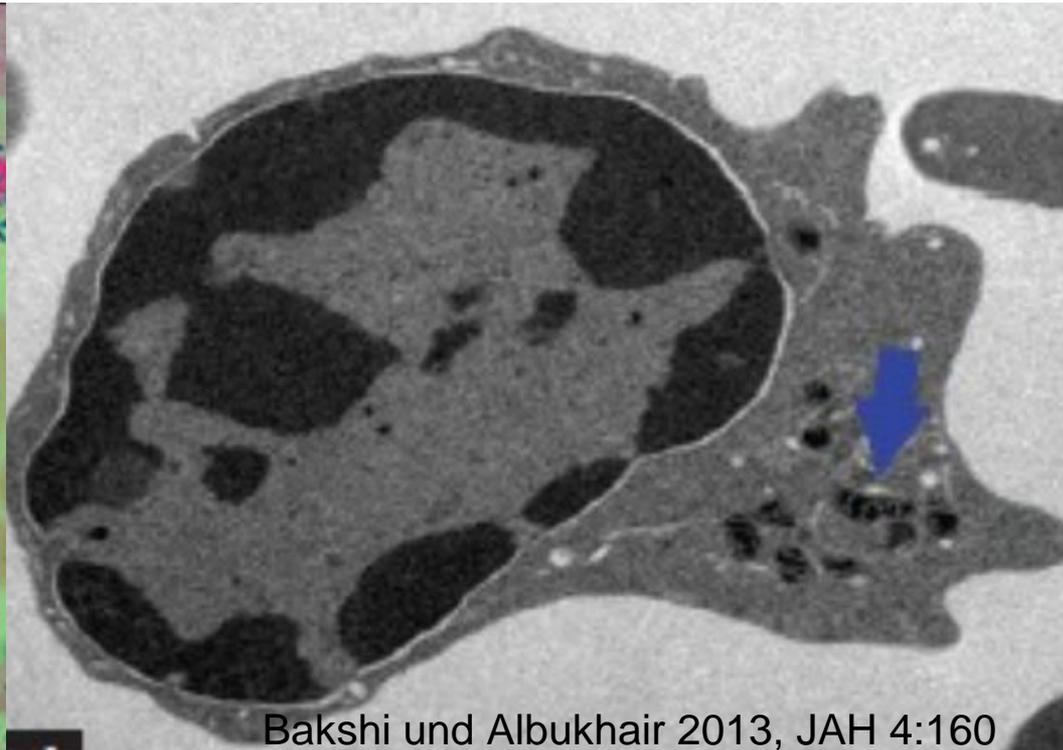
Knochenmark



ineffektive,
gesteigerte,
dysplastische
Erythropoese

Patnaik und Tefferi 2017
Am J Hematol. 92:297–310

Knochenmark: Eisenfärbung



Bakshi und Albukhair 2013, JAH 4:160

Ringsideroblasten
durch

Mitochondriale
Eisenspeicherung



Definition

WHO: Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten (RARS, MDS-RS)

...increase in erythroid precursors with erythroid lineage dysplasia...The BM biopsy is **Ineffektive Erythropoese** similar, usually with marked erythroid proliferation.

...15% or more **Ringsideroblasten** are ring sideroblasts, as defined by 5 or more iron granules encircling one third or more of the nucleus.

Granulocytes and megakaryocytes show no significant dysplasia (<10%).
Myeloblasts **Nur rote Reihe betroffen**

Haemosiderin-laden macrophages **Systemische Eisenüberladung**

Non-neoplastic causes **Viele Ursachen, ein Phänotyp** toxins (lead and benzene), drugs (isoniacid), zinc administration, copper deficiency and congenital sideroblastic anaemia, must be excluded.



Angeborene Sideroblastische Anämien

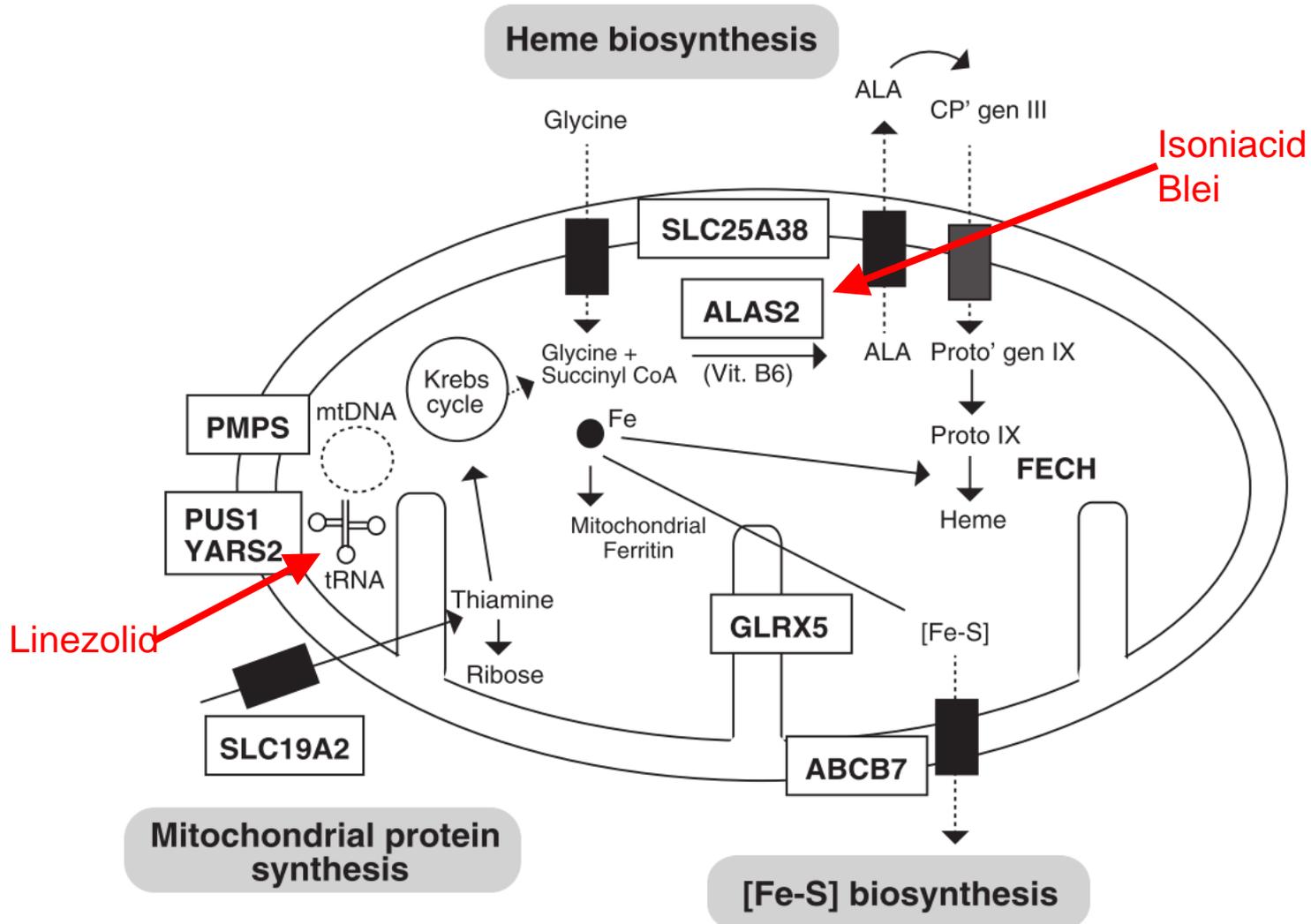
	Betroffenes Gen	Klinik
Nicht syndromale CSA		
XLSA (OMIM 300751)	ALAS2	Mikrozytäre Anämie, Eisenüberladung
Autosomal rezessive SA (OMIM 205950)	SLC25A38 GLRX5	Mikrozytäre Anämie, Eisenüberladung
Syndromale CSA		
XLSA/A (OMIM 301310)	ABCB7	Moderate mikrozytäre Anämie, nicht progrediente Ataxie
MLASA1 (OMIM 600462)	PUS1	Myopathie, Laktatazidose, Anämie
MLASA2 (OMIM 613561)	YARS2	Myopathie, Laktatazidose, Anämie
Thiaminresponsive megaloblastäre Anämie (OMIM 249270)	SLC19A2	Makrozytäre Anämie, Diabetes mellitus, Taubheit
Pearson Syndrom (OMIM 557000)	Deletion der mtDNA	Panzytopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz
SIFD (OMIM 616084)	TRNT1	Sideroblastische Anämie, B-Zelldefizienz, periodisches Fieber, Entwicklungsverzögerung
(OMIM 300403)	NDUFB11	Sideroblastische Anämie, z.T. mit Myopathie u.a.



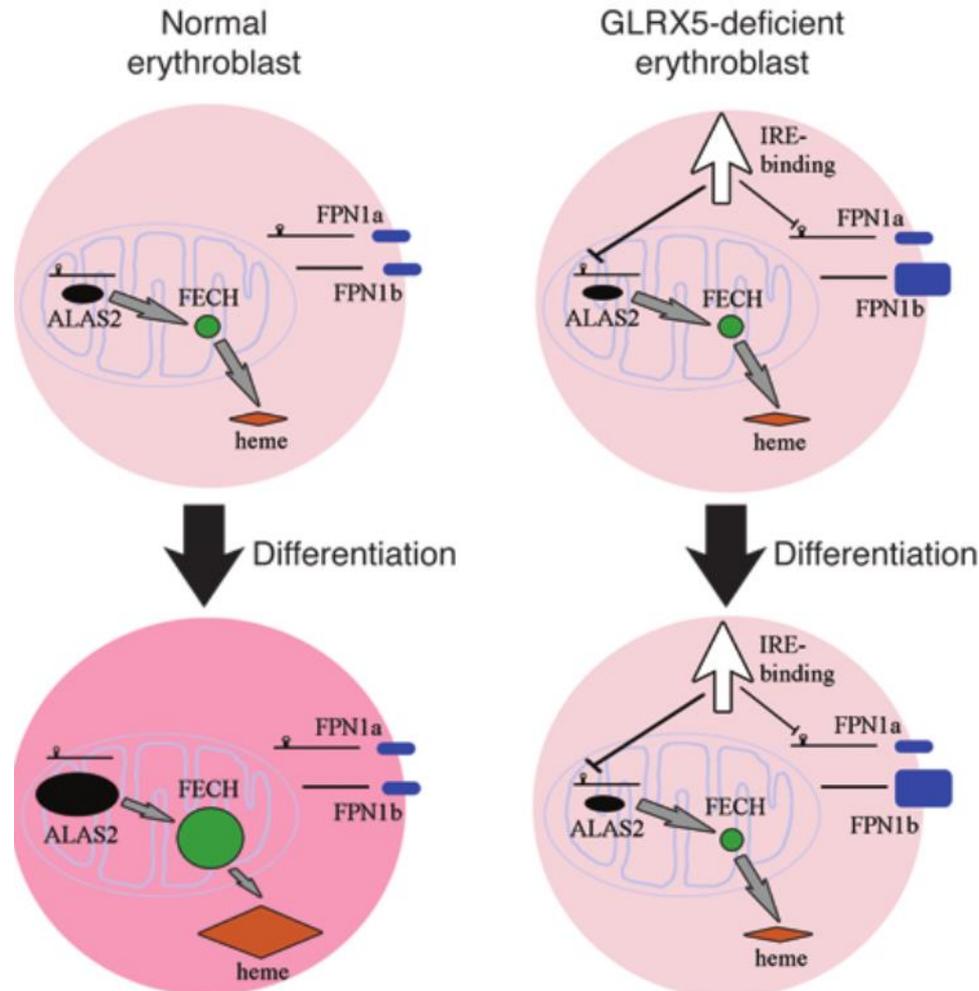
Erworbene Sideroblastische Anämien

	Betroffenes Gen	Klinik
MDS mit Ringsideroblasten		
RARS	SF3B1 in 90% (somatisch)	Indolente Dysplasie der Erythropoese
RCMD-RS	SF3B1 (in 60%) / andere Mutationen von Genen des Spleißapparats	Mehrliniendysplasie, ungünstiger Verlauf
RARS-T	SF3B1 + JAK2/ MPL/ CALR	Anämie + Thrombozytose
Toxisch bedingte SA		
Bleivergiftung		
Zinkvergiftung		
Kupfermangel		
Ethanolabusus		
Medikamente: Isoniazid, Linezolid, Chloramphenicol, Penicillamin		

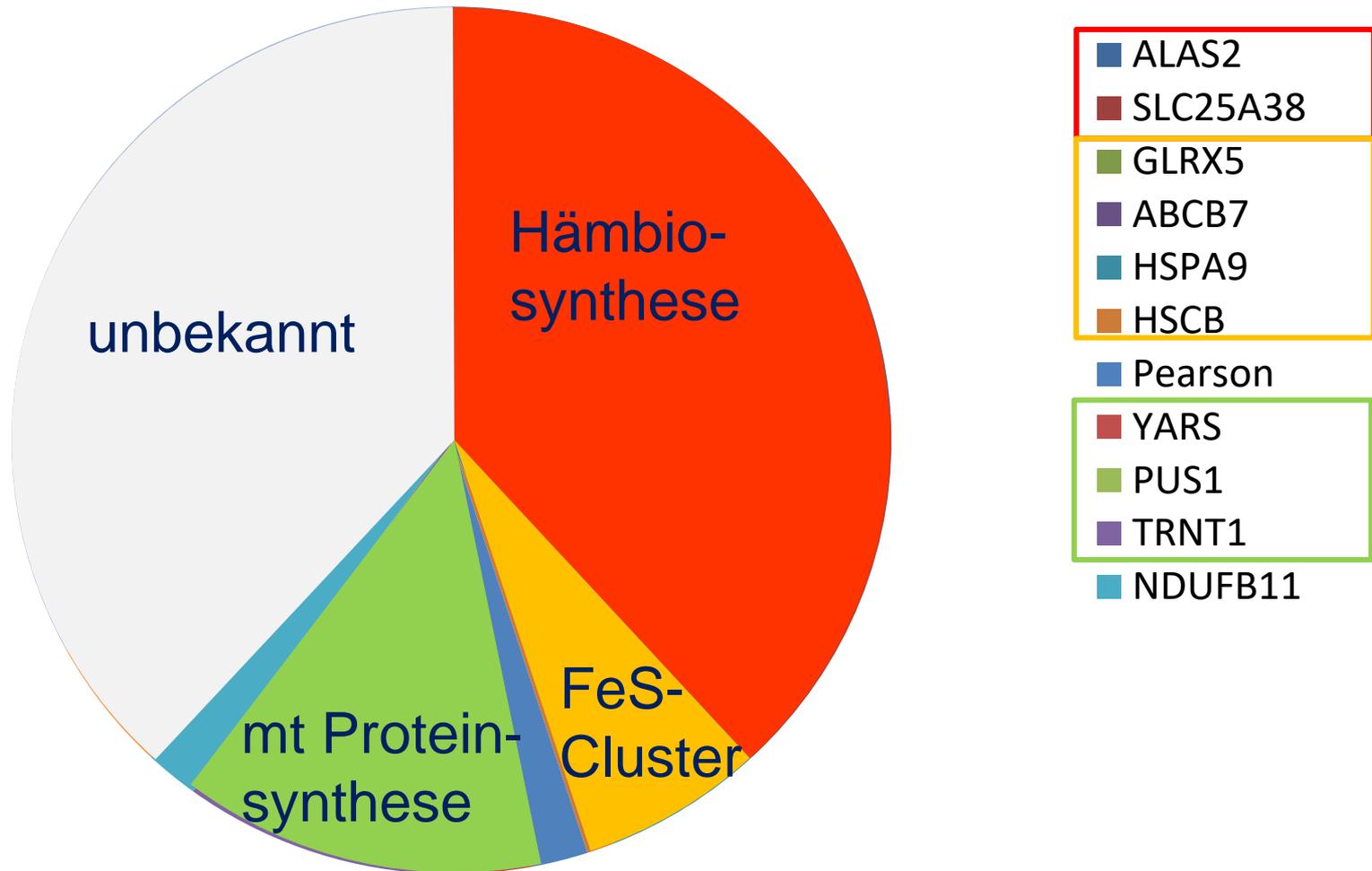
Pathophysiologie



Defekte der FeS-Biosynthese führen zu Defekten der Hämbiosynthese



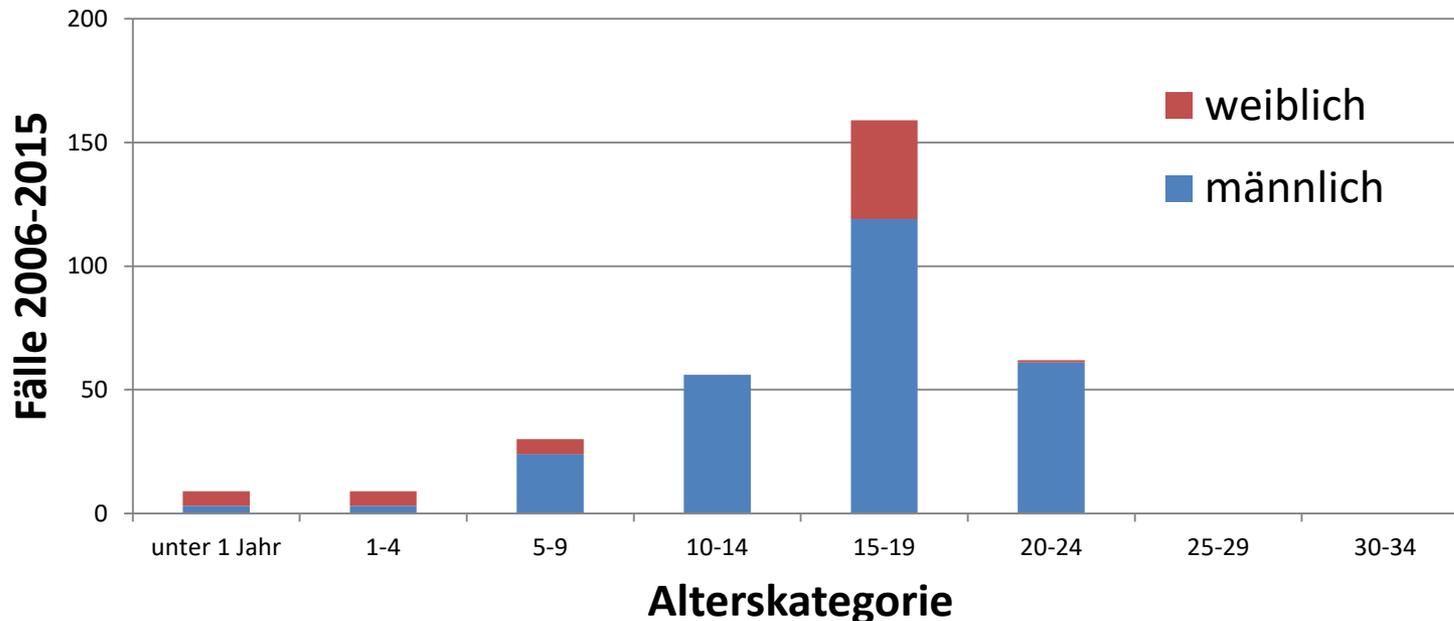
Genetik der kongenitalen sideroblastischen Anämie





Angeborene sideroblastische Anämien sind selten: DRG-Daten

Alters- und Geschlechtsverteilung CSA



- CSA sind um eine Größenordnung seltener als Sphärozytose
- XLSA ist die häufigste CSA

Fallbeispiel 1:

FG 32+0 SSW, ♂, Ösophagusatresie, Duodenalatresie, Pankreas anulare, Hypospadias glandis

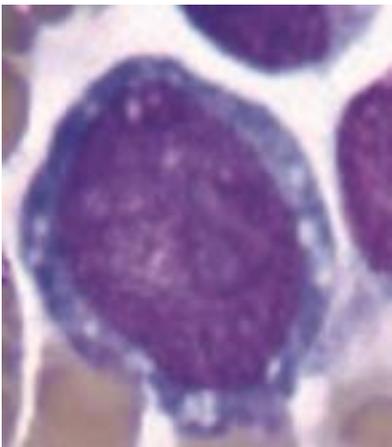
Bei Geburt: Hb 11,1 g/dl, MCV 111 fl

Im Alter von 7 Monaten: Hb 4,2 g/dl, MCV 102 fl, Retis 7‰, Seg 300/μl

Kein Eisenmangel, kein Vitaminmangel, kein CMV, kein Parvo B19...

Laktat 21 mg/dl (N<16), keine Azidose

KM: lebhafte und ausreifende Erythro- und Granulopoese, ...rote Vorläufer vakuolisiert, ... Ringsideroblasten.



Transfusionen/Chelattherapie,
Kein Ansprechen auf Pyridoxin
Transiente Remissionen im Alter von 2, 4 und 7 Jahren (Zusammenhang mit Chelattherapie?),
aktuell transfusionsbedürftig

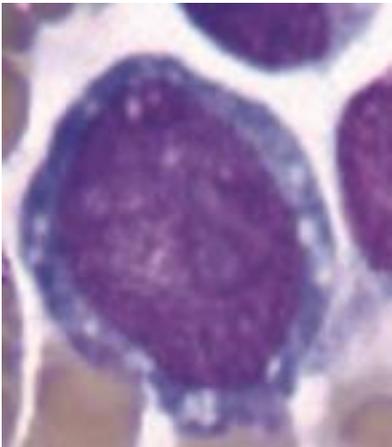
Fallbeispiel 2: Bruder von 1

Reif geboren, ♂, keine Fehlbildungen

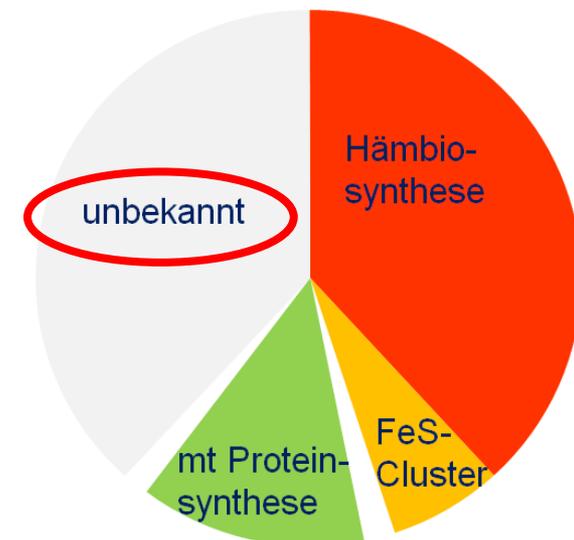
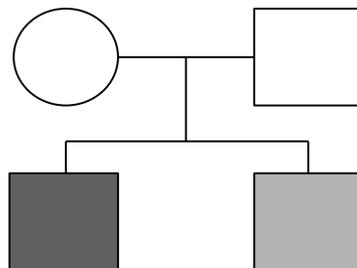
Im Alter von 2 Monaten: Hb 7 g/dl, MCV 97 fl, Retis 23‰, Seg 1200/ μ l

Kein Eisenmangel, kein Vitaminmangel, kein CMV, kein Parvo B19...

KM: lebhaft und ausreifende Erythro- und Granulopoese, ...rote Vorläufer vakuolisiert, ... Ringsideroblasten.



Transfusionen im Alter von 2 und 15 Monaten
Remission seitdem





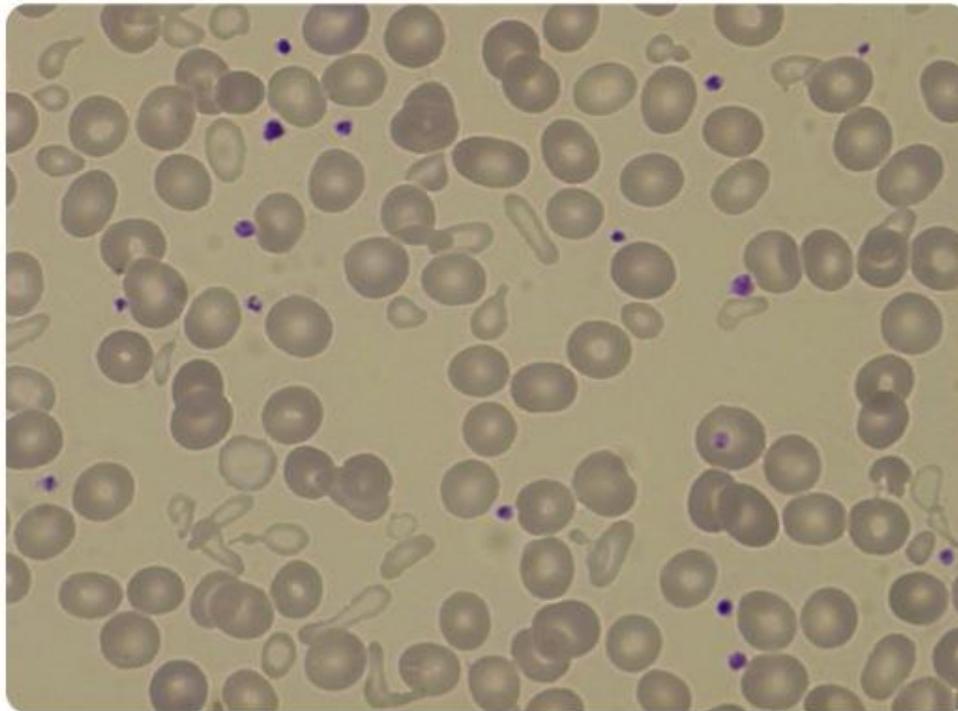
Fallbeispiel 3:

42 Jahre, weiblich,

seit 18 Jahren bekannte mikrozytäre Anämie ohne Symptome

Hb 9,6 g/dl, MCV 73 fl, RDW 27%

Ferritin 465 µg/l, Lebereisen 19 mg/g dw



KM: 35% Ringsideroblasten
ALAS2: D263N het.
HUMARA-assay: skewed X-
inactivation (90/10)

Pyridoxin p.o.:
Hb ↑ 11.4 g/dl
RDW ↓

Aderlässe!

Garçon L , and Kannengiesser C Blood 2014;123:808



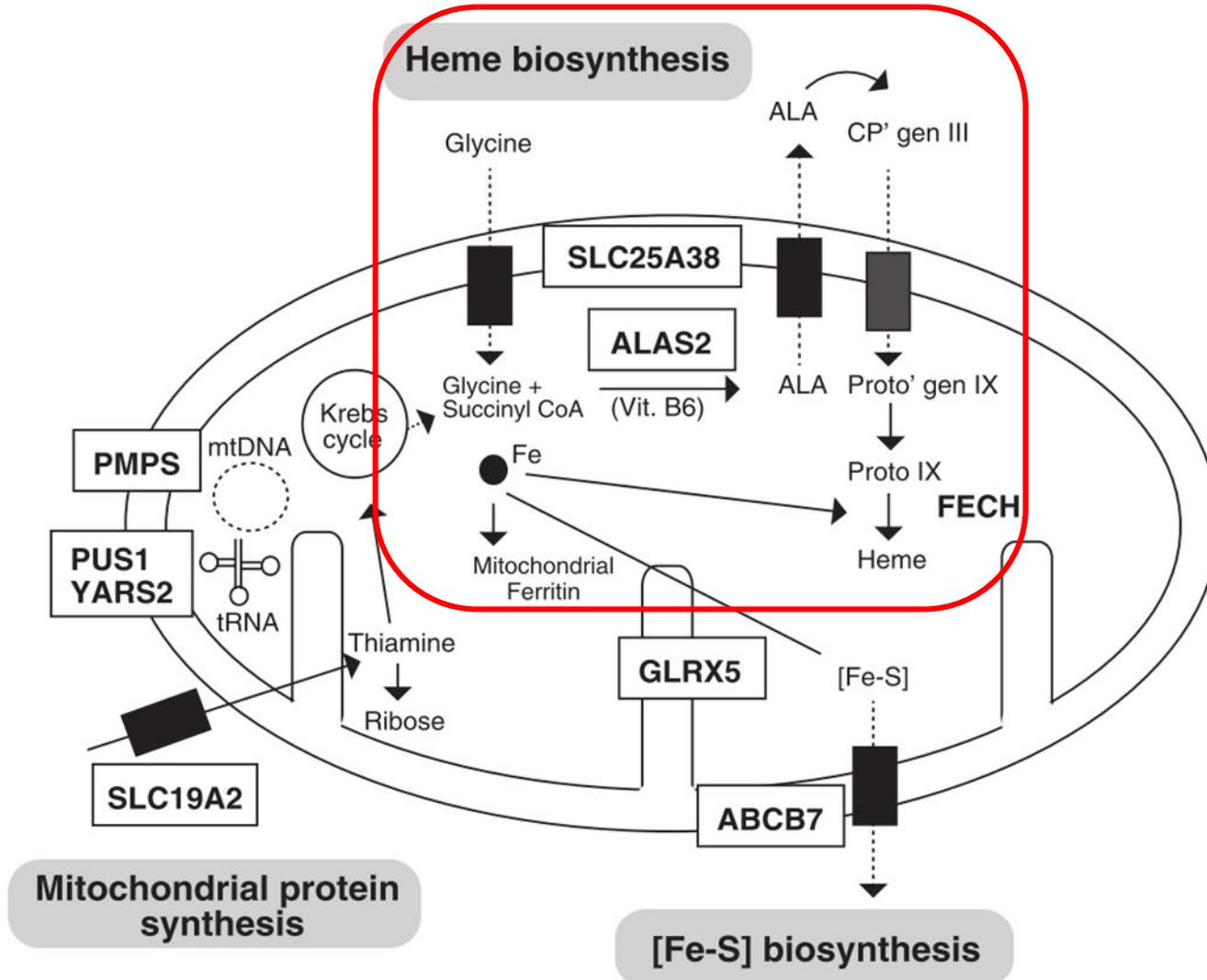
XLSA

61 Mutationen in *ALAS2*/ 120 Familien beschrieben:

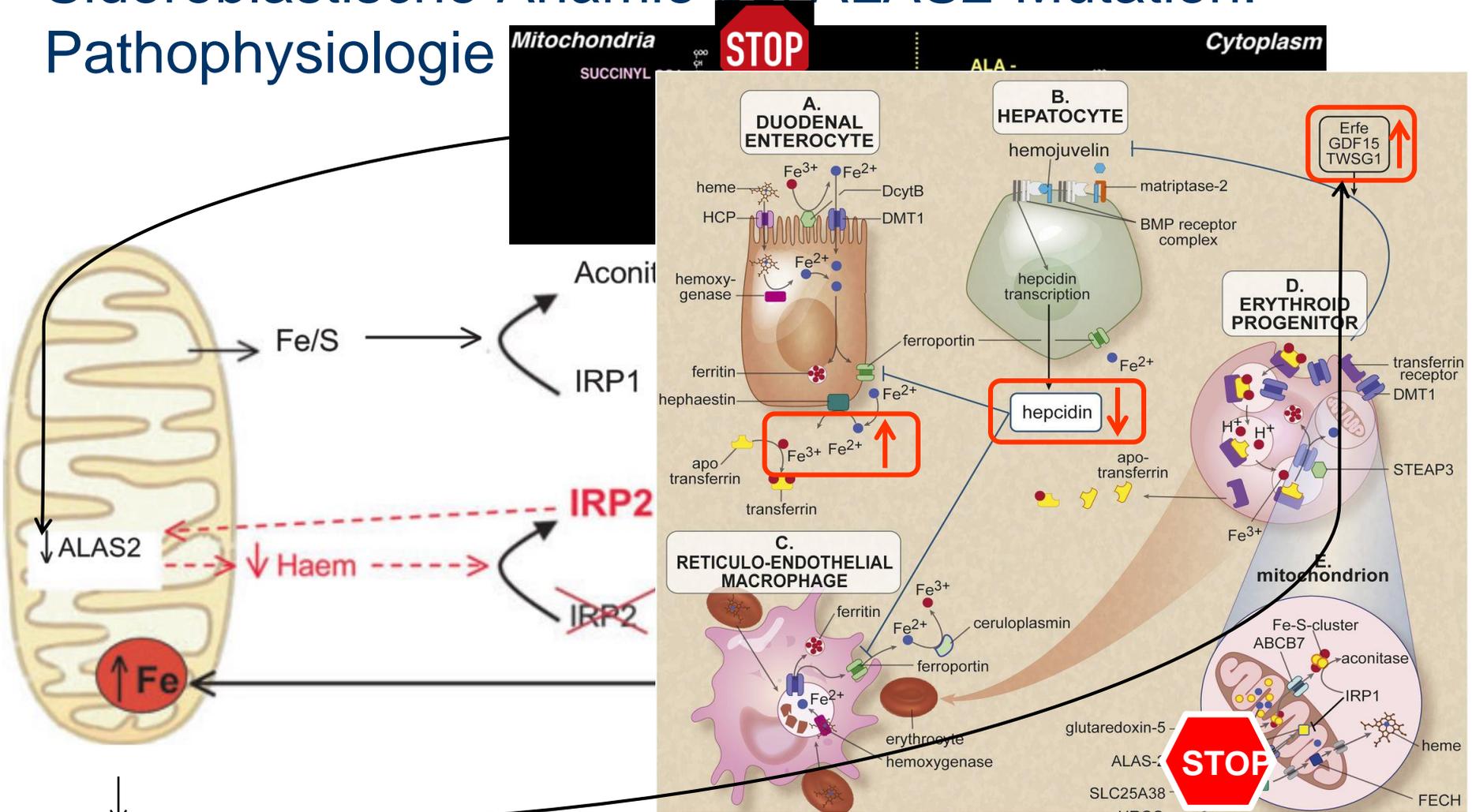
- mikrozytäre Anämie mit Eisenüberladung, KM:Ringsideroblasten
- Diagnose bei Männern in den ersten 20 Lebensjahren, Frauen meist asymptomatisch
- (meist) pyridoxinresponsiv (cave: bessere Antwort auf Pyridoxin wenn nicht eisenüberladen)



Sideroblastische Anämie bei ALAS2-Mutation: Pathophysiologie



Sideroblastische Anämie bei ALAS2-Mutation: Pathophysiologie



Ineffektive Erythropoese → Erythroferron ↑ → Hepcidin ↓ → Lebereisen ↑

Anämie mit Ringsideroblasten



Störungen der Hämbiosynthese und der FeS-Synthese führen zu sideroblastischer Anämie mit Eisenüberladung.



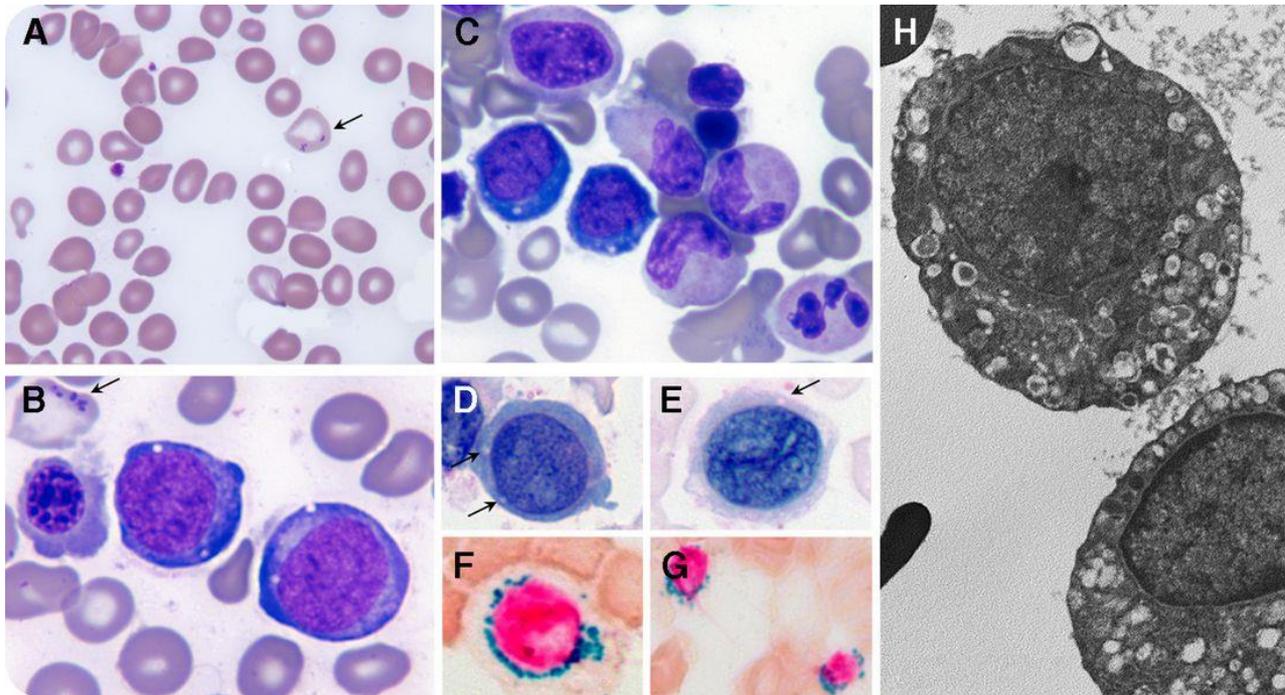
Fallbeispiel 4:

♀, zweimalig remittierter Transfusionsbedarf im Kleinkindalter, mit 17 Jahren jetzt Muskelschmerzen und reduzierte Belastbarkeit

Hb 10 g/dl, MCV 80 fl, Leukos 3,2 /nl. Anisopoikilozytose, Pappenheim-Körperchen.

KM: Ringsideroblasten, cytoplasmatische Vakuolen

Laktat erhöht; Normwerte für Cu, Zn, Pb

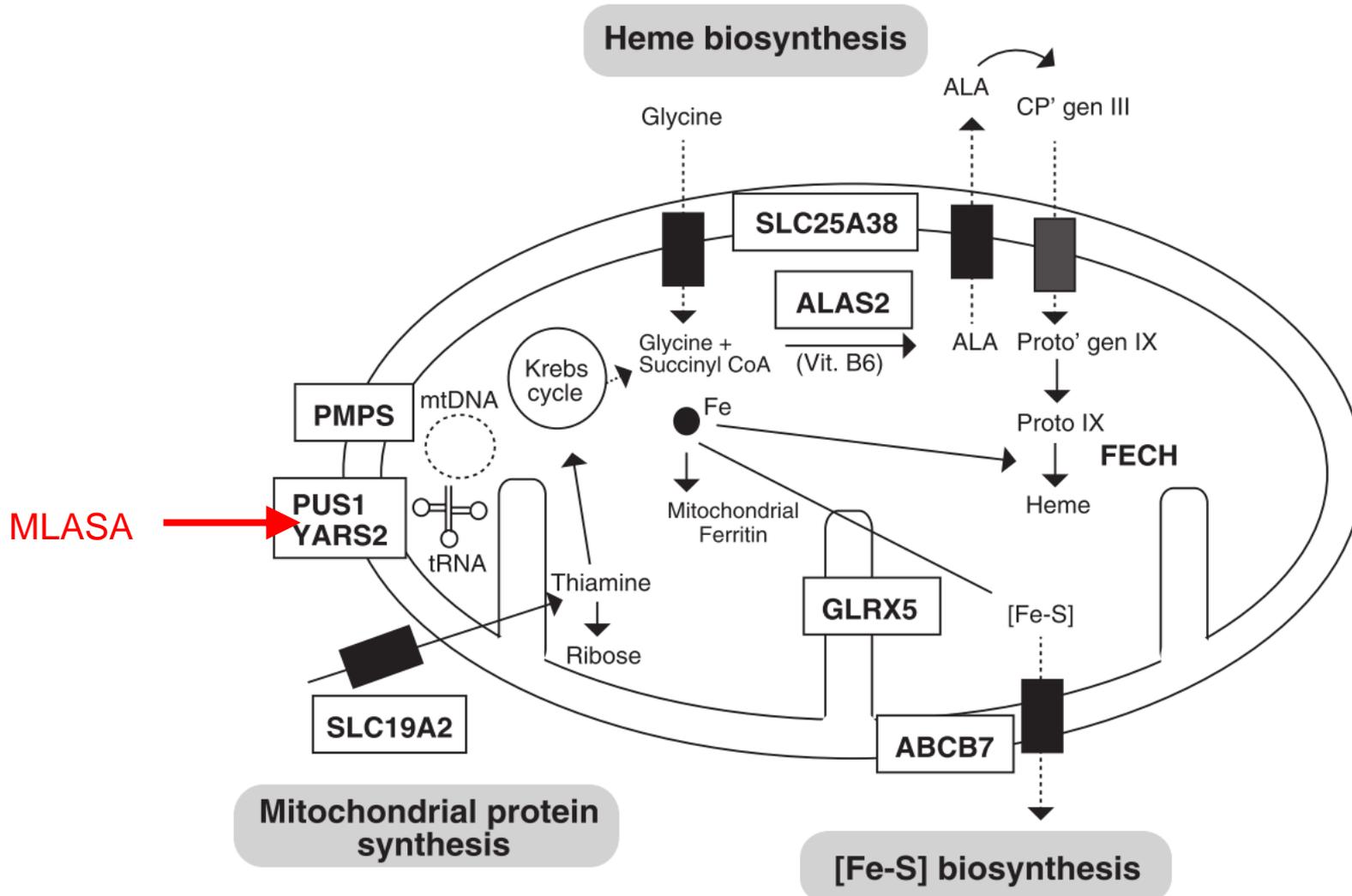


Klinische Diagnose:
Myopathie,
Laktatazidose,
sideroblastische
Anämie (MLASA)

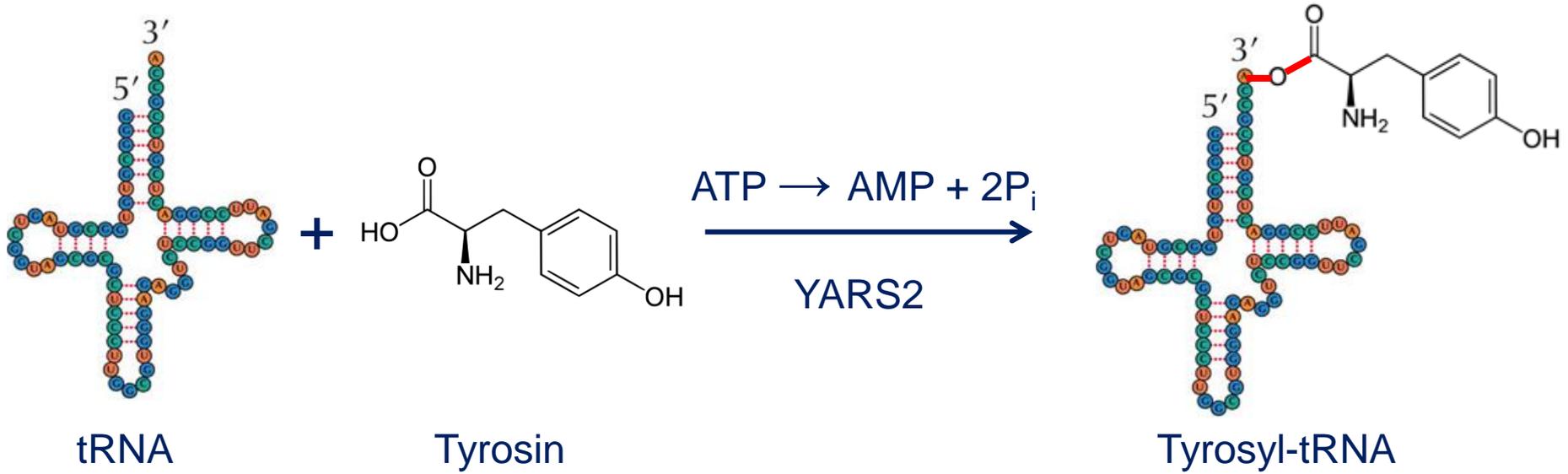
Genetik:
Gemischt heterozygot
für zwei Mutationen in
YARS2 (mt Tyrosyl-
tRNA-Synthetase)



Pathophysiologie



YARS2 = mitochondriale tyrosyl-tRNA Synthetase





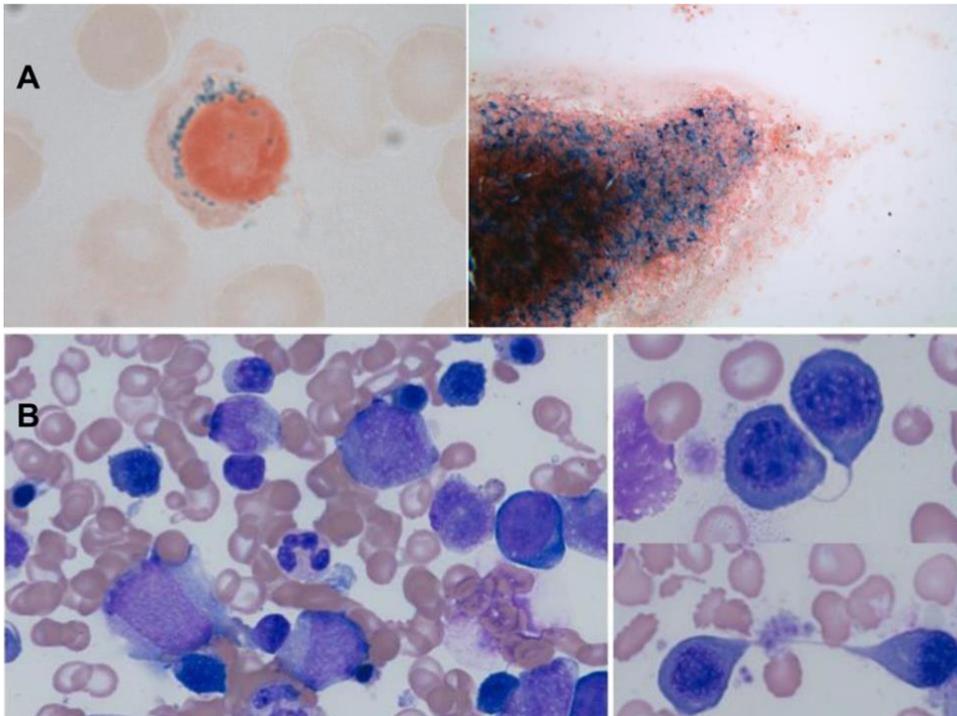
Störungen der mitochondrialen Translation führen zu Mitochondriopathiesyndromen, bei denen die sideroblastische Anämie nicht im Vordergrund stehen muss.



Fallbeispiel 5:

♀, Fieber, Erbrechen und Blässe im Alter von 2 Monaten

Hb 7 g/dl, MCV 62 fl, Polychromasie, kernhaltige Erythroblasten im peripheren Blut; >50% Ringsideroblasten im KM



Wiseman et al. 2013, Blood 122: 112-123

Im Verlauf:
Dauerhafte Transfusions-
bedürftigkeit

periodisch rekurrendes
Fieber mit Hyperferritinämie
ohne Erregernachweis

Hypogammaglobulinämie mit
fallender B-Lymphozytenzahl

Entwicklungsverzögerung mit
eingeschränkter
Kommunikationsfähigkeit



Syndromale Congenitale Sideroblastische Anämie: SIFD

Clinical feature	Case no.											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Mikrozytäre SA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
B-Lymphopenie	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Recurrent infl Fieber	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Entwicklungsverzögerung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sensorineural deafness	+	+	-	-	-	+	-	+	+	-	-	-
Ataxia/cerebellar signs	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-
Seizures	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Neuroimaging abnormalities	Cerebral atrophy	Cerebral atrophy	Cerebral atrophy; decreased cerebellar perfusion		Communicating hydrocephalus; macrocephaly	-	-	Cerebral atrophy; abnormal enhancement of external capsule and thalamus	Delayed white matter myelination	-	-	-
Nephrocalcinosis	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Aminoaciduria ± hyperalaninemia	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-
RP	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
Cardiomyopathy (diagnosed during life)	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
Splenomegaly	-	-	+/-	-	+	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-
Lactic acidosis	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Brittle hair	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Other features	Ichthyotic skin changes; abnormal high amplitude slow activity on EEG	Increased urinary TCA intermediates	Renal tubular Fanconi syndrome	Malabsorption; small bowel villous atrophy; avascular necrosis (hip)	Pancreatic insufficiency			Hypercalciuria	Torticollis	Hypertension	Nonspecific metabolic myopathy on muscle biopsy	



SIFD: Anämie ist das kleinste Problem ?

Bader-Meunier B et al.: Inherited Immunodeficiency: A New Association With Early-Onset Childhood Panniculitis. Pediatrics. 2018 Apr;141(Suppl 5):S496-S500.

Giannelou A, et al. Aberrant tRNA processing causes an autoinflammatory syndrome responsive to TNF inhibitors. Ann Rheum Dis. 2018 Apr;77(4):612-619.

Barton C et al. SIFD as a novel cause of severe fetal hydrops and neonatal anaemia with iron loading and marked extramedullary haemopoiesis. J Clin Pathol. 2018 Mar;71(3):275-278.

Frans G et al. Homozygous N-terminal missense mutation in TRNT1 leads to progressive B-cell immunodeficiency in adulthood. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jan;139(1):360-363

Hull S et al. Expanding the Phenotype of TRNT1-Related Immunodeficiency to Include Childhood Cataract and Inner Retinal Dysfunction. JAMA Ophthalmol. 2016 Sep 1;134(9):1049-53.

Wedatilake Y et al. TRNT1 deficiency: clinical, biochemical and molecular genetic features. Orphanet J Rare Dis. 2016 Jul 2;11(1):90.

de Jesus AA et al. Newly recognized Mendelian disorders with rheumatic manifestations. Curr Opin Rheumatol. 2015 Sep;27(5):511-9.

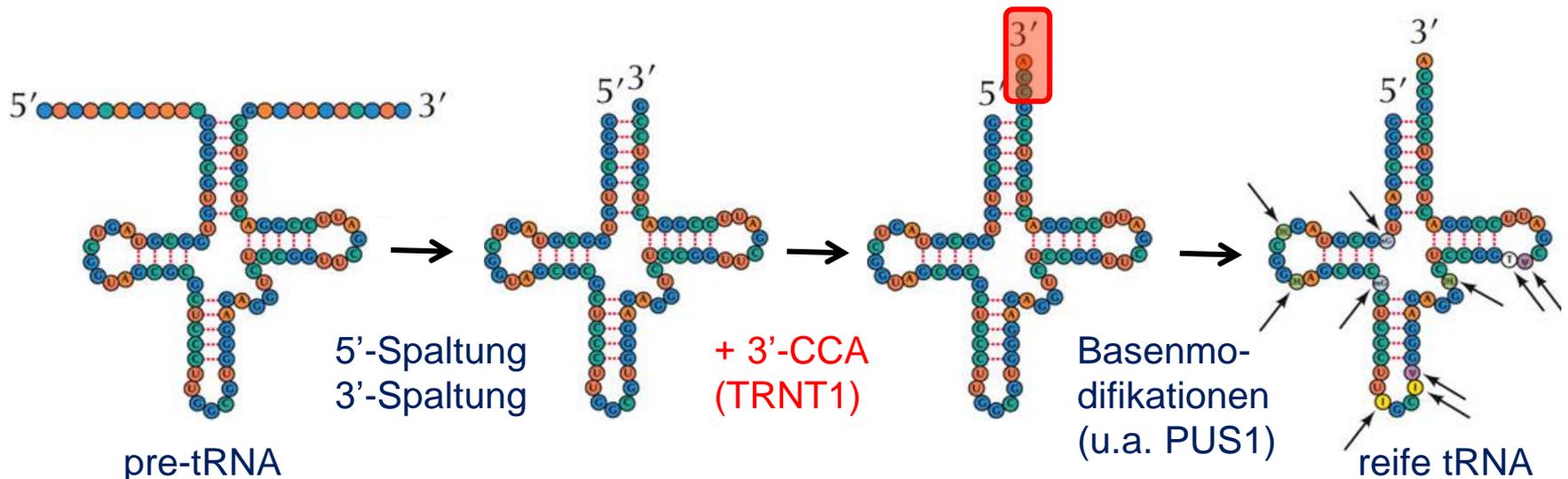
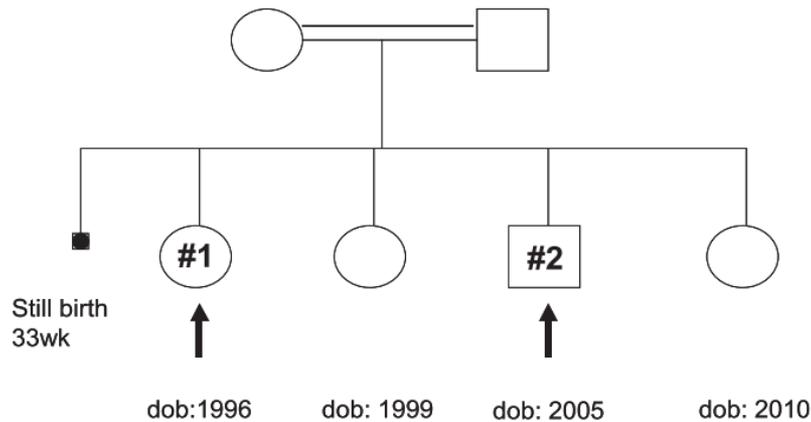


SIFD wird durch Mutationen in TRNT1 verursacht

SNP-Array und Kopplungsanalyse an 6 Patienten + 10 Elternteilen:

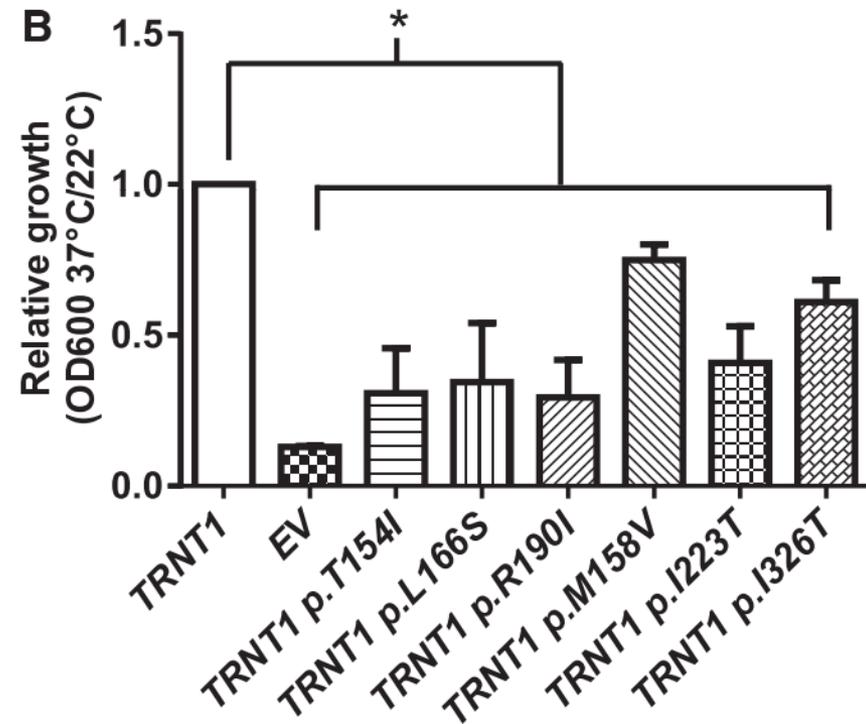
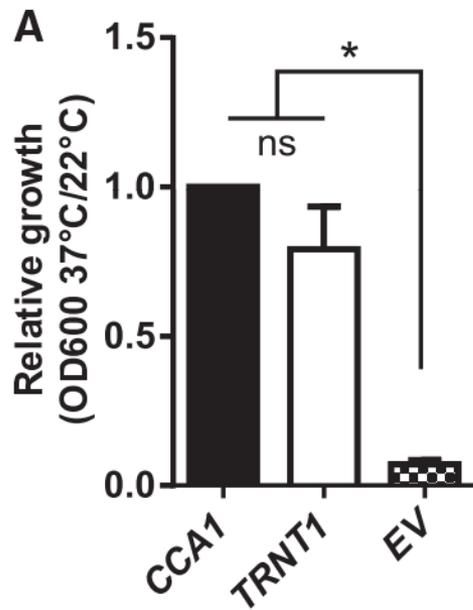
SIFD ist gekoppelt mit einer 1,04 Mb Region auf Chromosom 3p26.1, die 4 Gene, darunter TRNT1, enthält.

Chakraborty et al. 2014, Blood 124: 2867-71



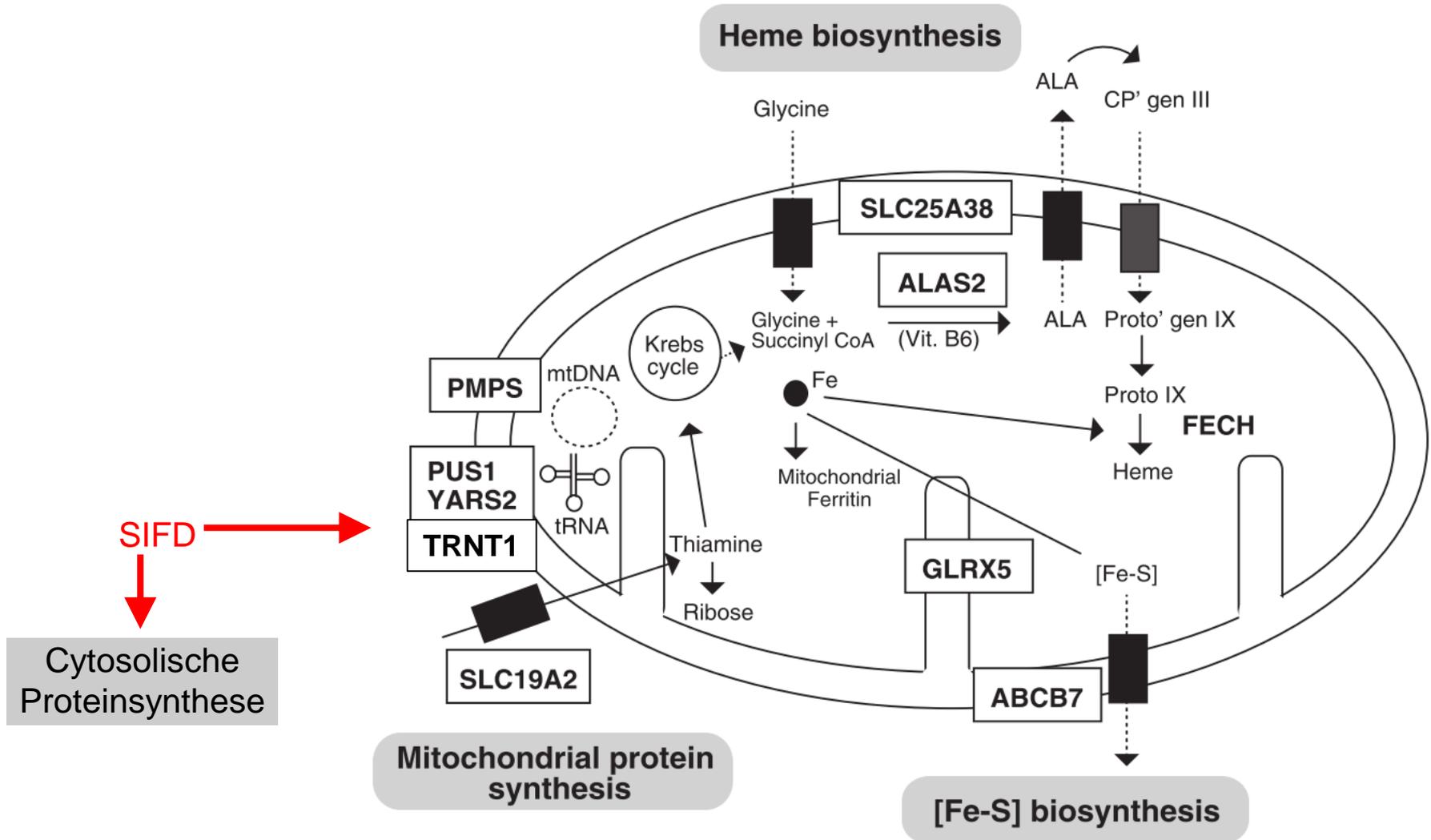


TRNT1 kann den Verlust von CCA1 in Hefe komplementieren, mutiertes TRNT1 nur teilweise





Pathophysiologie





Mikro- oder makrozytär?

mikrozytär

- Hämsynthese
- FeS-Cluster-Synthese

TRNT1

wegen der kombinierten
Störung mitochondrialer
und cytosolischer
Translation
(=Globinsynthese)?

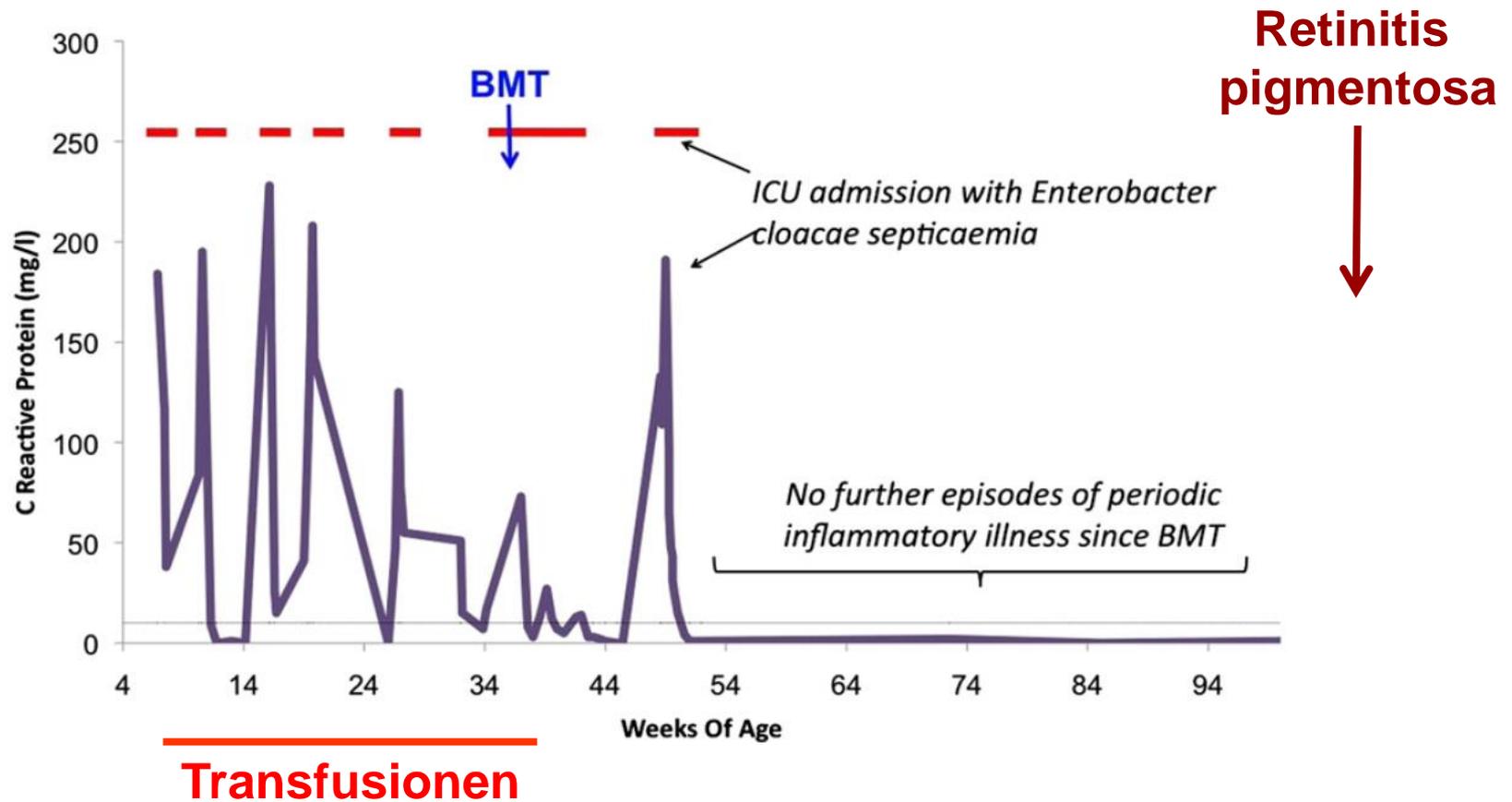
Makro/normozytär

=syndromal

- Mitochondriale
Proteinsynthese:
PUS1, YARS2,...
- Pearson
- Thiaminresponsive
megaloblastäre
Anämie
- (erworbene)



Allogene SZT bei SIFD





Congenitale sideroblastische Anämie: Therapie

- Pyridoxin für XLSA
- Transfusionen
- Chelattherapie bei Eisenüberladung
- (TNF-Inhibitoren bei SIFD)
- Allogene SZT (Mouhab Ayas et al. 2001, BJH 113, 938 ff.)



Erworbene sideroblastische Anämie

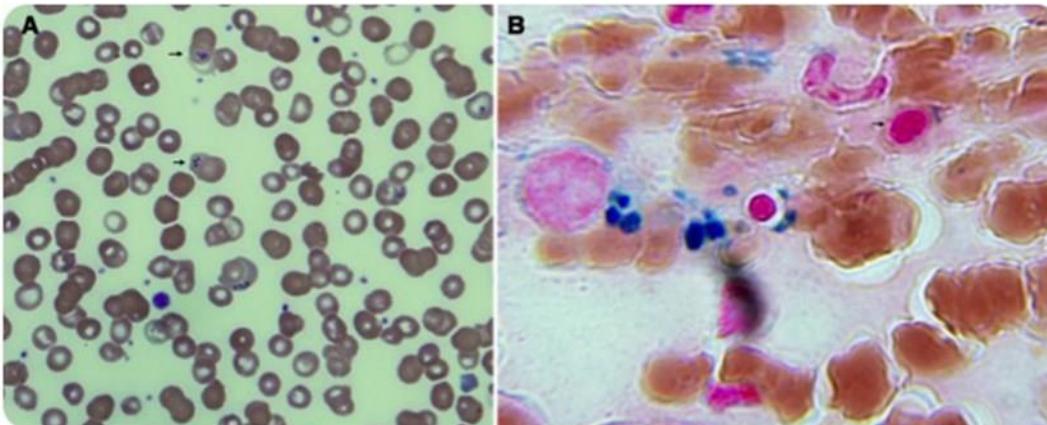
52 Jahre, weiblich, African-American

Allergische Rhinitis, Alkoholabusus

Präsynkope

Hb 3.7 g/dl, MCV 82 fl, Pappenheim-Körperchen, Anisozytose

KM: hyperzellulär, Dyserythropoese, Ringsideroblasten, kein Eisenmangel



Cu 515 µg/l (N 810-1990)

Coeruloplasmin 16 mg/dl
(N 20-60)

Zn 186 µg/dl (N 60-130)

Sheqwara J , and Alkhatib Y Blood 2013;122:311-311





Sideroblastische Anämie durch Cu-Mangel unter Zn-Intoxikation

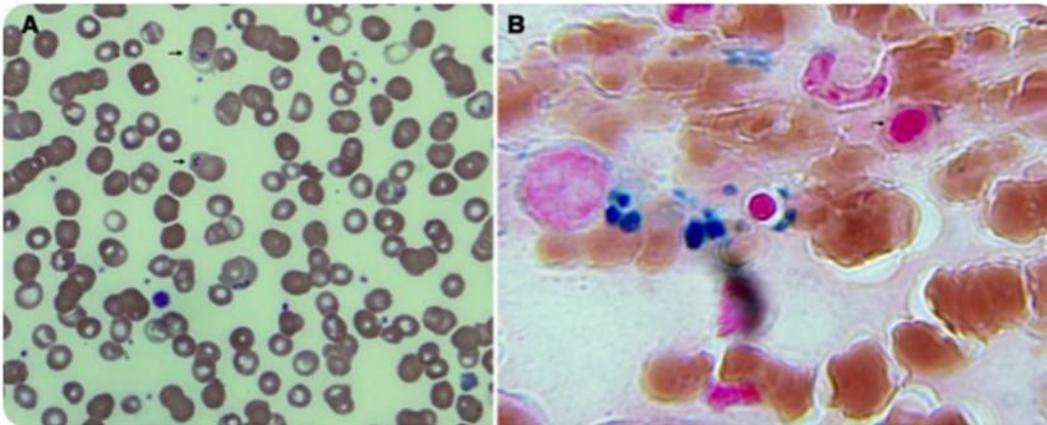
52 Jahre, weiblich, African-American

Allergische Rhinitis, Alkoholabusus

Präsynkope

Hb 3.7 g/dl, MCV 82 fl, Pappenheim-Körperchen, Anisozytose

KM: hyperzellulär, Dyserythropoese, Ringsideroblasten, kein Eisenmangel



Cu 515 µg/l (N 810-1990)

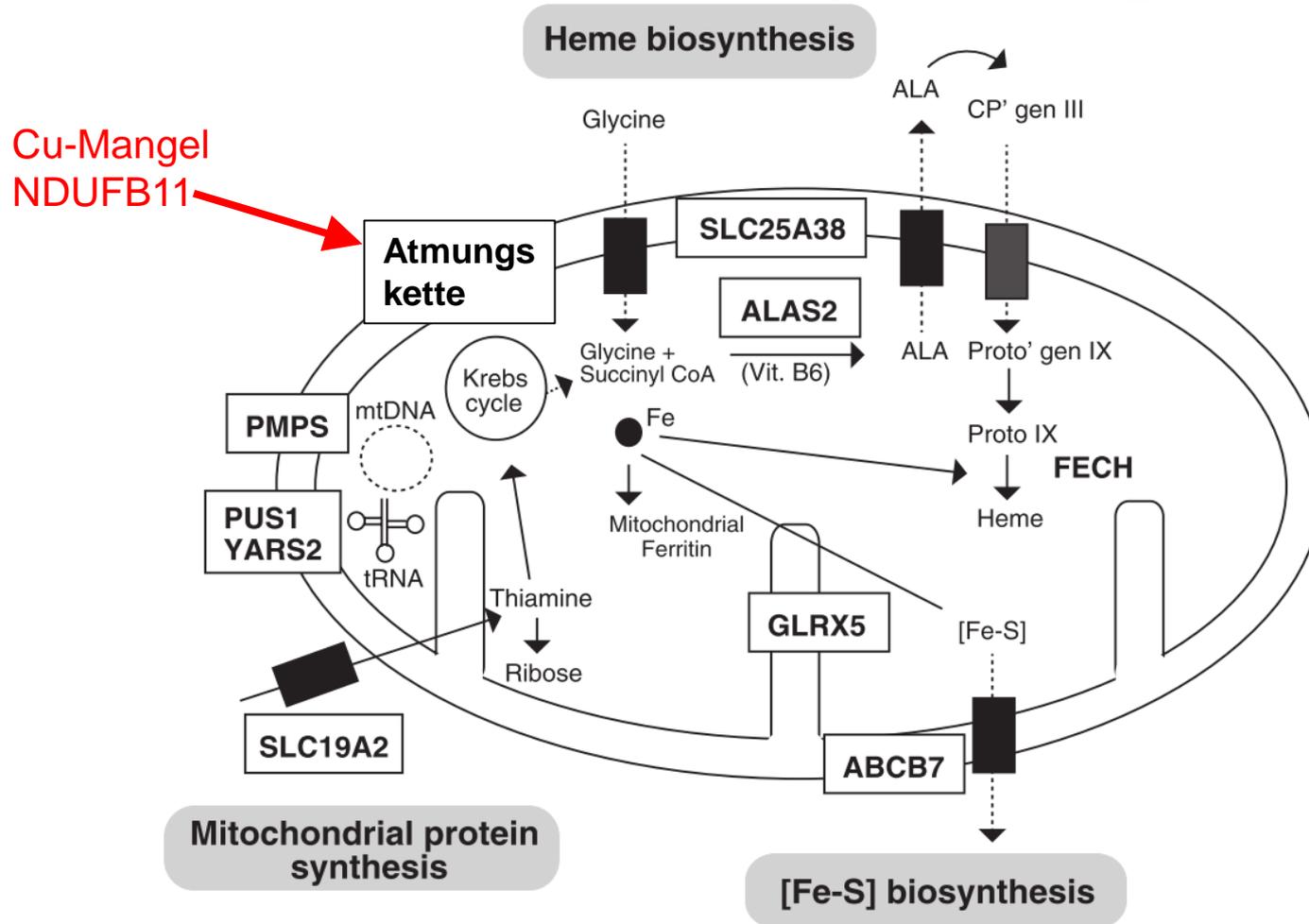
Coeruloplasmin 16 mg/dl
(N 20-60)

Zn 186 µg/dl (N 60-130)

Selbstmedikation mit Zink
wurde beendet, unter
Kupfersupplementation
vollständige hämatologische
Erholung innert 4 Wochen



Pathophysiologie



Fujiwara und Harigae 2013, Pediatrics International 55: 675-679

Gregg et al. 2002, Blood 100: 1493-5

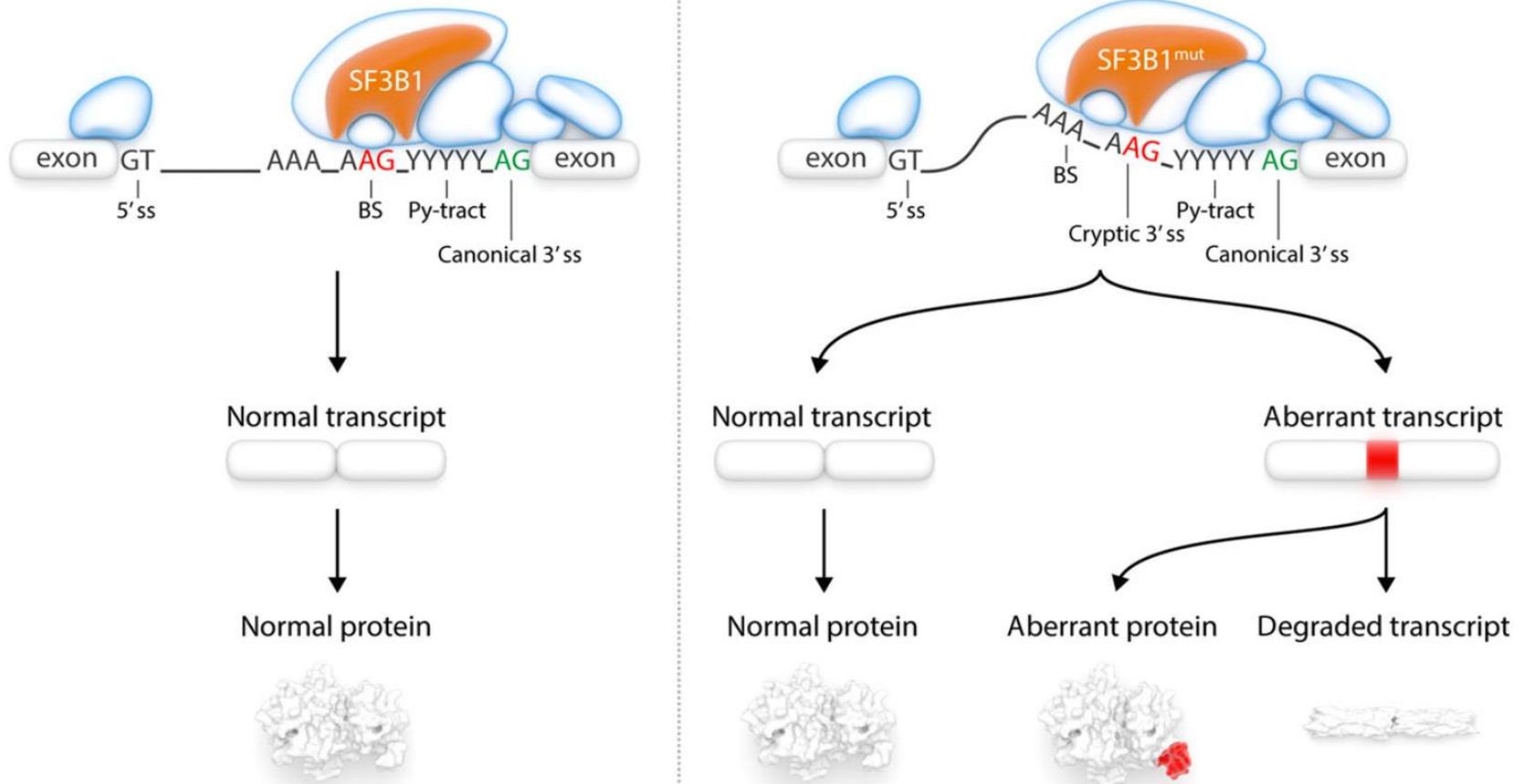
Lichtenstein et al. 2016, Blood. 28(15):1913-1917



Bei unklarer sideroblastischer Anämie
müssen medikamentöse / toxische
Ursachen gesucht werden.



Mutationen in SF3B1 sind eng korreliert mit RS und finden sich in 80% der RARS / MDS-RS





SF3B1-Verlust in MDS führt zu einer breiten Deregulation der Genexpression

Table 3. Pathway analysis (IPA) of the significant differentially expressed genes between *SF3B1* mutant and wild type obtained using edgeR

<i>Ingenuity canonical pathways</i>	<i>P-value</i>	<i>Ratio</i>	<i>Molecules</i>
Lymphotoxin β receptor signaling	0.00074131	9.68E - 02	NFKBID, BCL2L1, CASP3, RELB, CXCL1 and TRAF1
Agranulocyte adhesion and diapedesis	0.001071519	5.73E - 02	CXCL3, PODXL2, CCL4, CLDN19, CXCL14, CXCL1, CCL3L1/CCL3L3, MMP2, CXCL2, MYH7B and CCL4L1/CCL4L2
Heme biosynthesis II		0.001096478	1.67E - 01 FECH, ALAS2, CPOX and HMBS
Hepatic fibrosis/hepatic stellate cell activation	0.00162181	5.81E - 02	CXCL3, LEPR, IL6R, MMP2, LBP, IL6, MYH7B, AGTR1 and PGF
Communication between innate and adaptive immune cells	0.001995262	6.25E - 02	CCL4, TLR7, CCL3L1/CCL3L3, CD83, IGHG1, IGHA1 and IL6
Colorectal cancer metastasis signaling	0.003467369	4.48E - 02	BCL2L1, ADCY9, CDH1, JUN, CASP3, PTGER3, DIRAS3, IL6R, TLR7, MMP2, IL6 and PGF
IL-17A signaling in fibroblasts	0.004570882	1E - 01	NFKBID, JUN, IL6 and NFKBIZ
Toll-like receptor signaling	0.004570882	7.81E - 02	JUN, TLR7, TNFAIP3, LBP and TRAF1
Differential regulation of cytokine production in macrophages and T-helper cells by IL-17A and IL-17F	0.004786301	1.67E - 01	CCL4, CXCL1 and IL6
Granulocyte adhesion and diapedesis	0.007762471	4.95E - 02	CXCL3, CCL4, CLDN19, CXCL14, CXCL1, CCL3L1/CCL3L3, MMP2, CXCL2 and CCL4L1/CCL4L2
Airway pathology in chronic obstructive pulmonary disease	0.009772372	1.82E - 01	CXCL3 and MMP2
TNFR2 signaling	0.016595869	8.82E - 02	JUN, TNFAIP3 and TRAF1
Heme biosynthesis from uroporphyrinogen-III I	0.018620871	1.82E - 01	FECH and CPOX
Aryl hydrocarbon receptor signaling	0.024547089	4.09E - 02	TGM2, CCNE1, GSTM2, ALDH1A1, JUN, NQO2 and IL6
NRF2-mediated oxidative stress response	0.025118864	4.1E - 02	GSR, JUN, GSTM2, NQO2, DNAJC6, JUND, FOSL1 and ABCC4
Role of IL-17A in psoriasis	0.025703958	1.43E - 01	CXCL3 and CXCL1
G α 12/13 signaling	0.028840315	4.72E - 02	BTK, CDH7, CDH1, JUN, MEF2D and CDH11
Tetrapyrrole biosynthesis II	0.029512092	1.43E - 01	ALAS2 and HMBS
CDK5 signaling	0.033884416	5.15E - 02	FOSB, PPP1CC, ADCY9, PPM1J and EGR1
CD40 signaling	0.033884416	5.63E - 02	JUN, TNFAIP3, MAPKAPK2 and TRAF1
Mitotic roles of polo-like kinase	0.041686938	5.41E - 02	PLK3, PPM1J, ANAPC13 and CCNB1
Adenine and adenosine salvage III	0.042657952	1.18E - 01	PNP and ADAT3
Tryptophan degradation to 2-amino-3-carboxymuconate semialdehyde	0.046773514	1.11E - 01	HAAO and KYNU
T-helper cell differentiation	0.047863009	5.56E - 02	STAT4, IL6R, IL6 and RORC

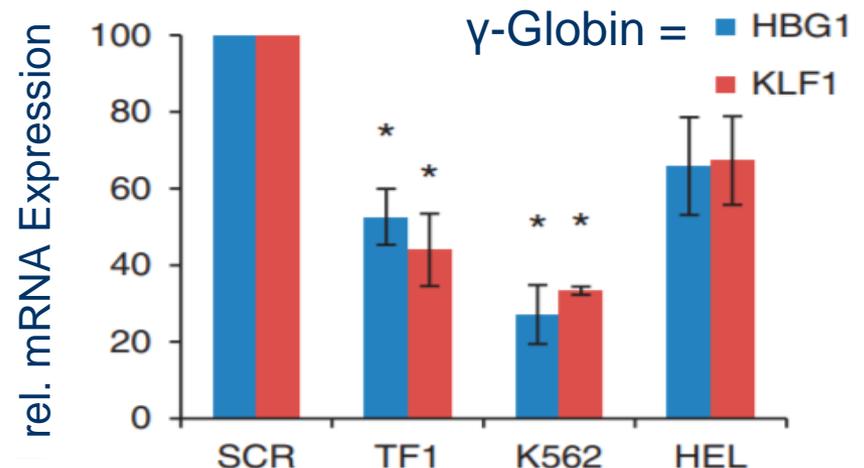
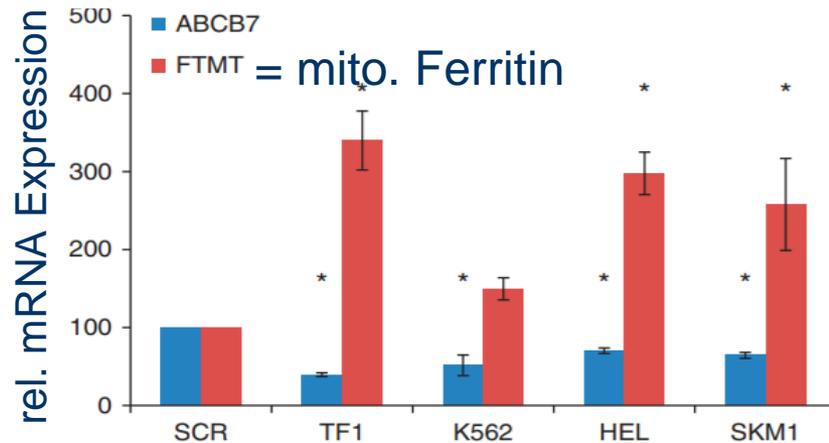


SF3B1-Verlust in myeloischen Zellen führt zu „sideroblastischer“ Genexpression und stört die erythroide Differenzierung

Hypothese:

SF3B1-Verlust

- Ringsideroblasten durch verringerte Expression von ABCB7/ALAS2/FECH
- Gestörte erythroide Differenzierung
- „neoplastische“ Charakteristika durch geänderte Exon usage





Klonale sideroblastische Anämien im Rahmen von Myelodysplasien haben erworbene Defekte der Hämbiosynthese.



Vorschlag zur Diagnostik bei sideroblastischer Anämie

Sideroblastische Anämie? Blutbild/ -ausstrich, Knochenmark: MCV, Pappenheimkörperchen, Ringsideroblasten, (Mehrlinien)dysplasie? Eisenstatus?

Erworben? Medikamente? Zink? Kupfer? Blei? „MDS-Genetik“/SF3B1-Mutation?

Hinweise auf Syndrom? Myopathie u.a.? Laktat?

Genetik (Panel/Exom ?)



Zusammenfassung

Sideroblastische Anämien

- sind selten
- sind definiert über den Nachweis von Ringsideroblasten im Knochenmark
- werden verursacht durch Störungen der Hämsynthese, der FeS-Cluster-Synthese oder durch Störungen der mitochondrialen Proteinsynthese
- Können zu einer systemischen Eisenüberladung führen
- können erworben sein durch toxische Einflüsse und durch klonale Mutationen (MDS)
- können genetisch bedingt sein- jedoch erklären die bisher charakterisierten beteiligten Gene nur einen Teil der Erkrankungen
- können von weiteren Symptomen einer Mitochondriopathie begleitet sein (und sind dann meist makrozytär)



**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!**