

Stomatozytose

Arnulf Pekrun

(Prof. Hess-Kinderklinik, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen)

Stefan Eber

(Pädiatrische Schwerpunktpraxis Hämatologie und
Onkologie/Technische Universität, München)

Stomatozytose

- Fall:

Junge, 6 Jahre , syrische Herkunft, Eltern consanguin

Anamnese:

postpartal : Hydrops, Ikterus, Phototherapie, keine Anämie

1. – 5. Jahr: keine Ödeme, einmalig Erythrozytentransfusion bei hämolytischer Krise, allgemeine Leistungseinschränkung

6. Jahr Teilsplenektomie

2 Wochen später tiefe Beinvenenthrombose, Tod bei V.a. Lungenembolie

>> Flucht der Familie nach Europa

Stomatozytose

- Fall:

Untersuchung der Mutter:

sehr milde hämolytische Anämie

Labor:	Hb	12,5 g/dl
	MCV	75 fl
	MCHC	33g/dl
	Retikulozyten	4,2%
	Haptoglobin	0,5 g/dl (n > 0,5 g/dl)
	Ferritin	52 µg/l
	Osmotische Resistenz	normal (-erhöht)

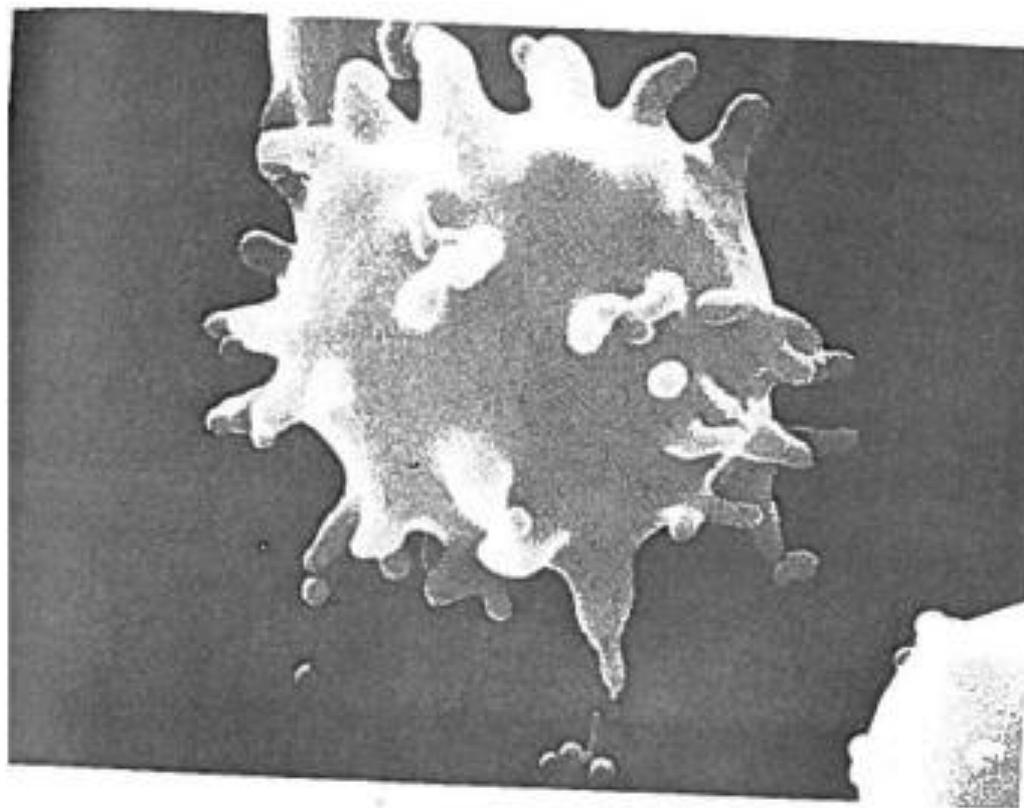
Normwerte: Pyruvatkinase, G6PDH, Hb-Elektrophorese



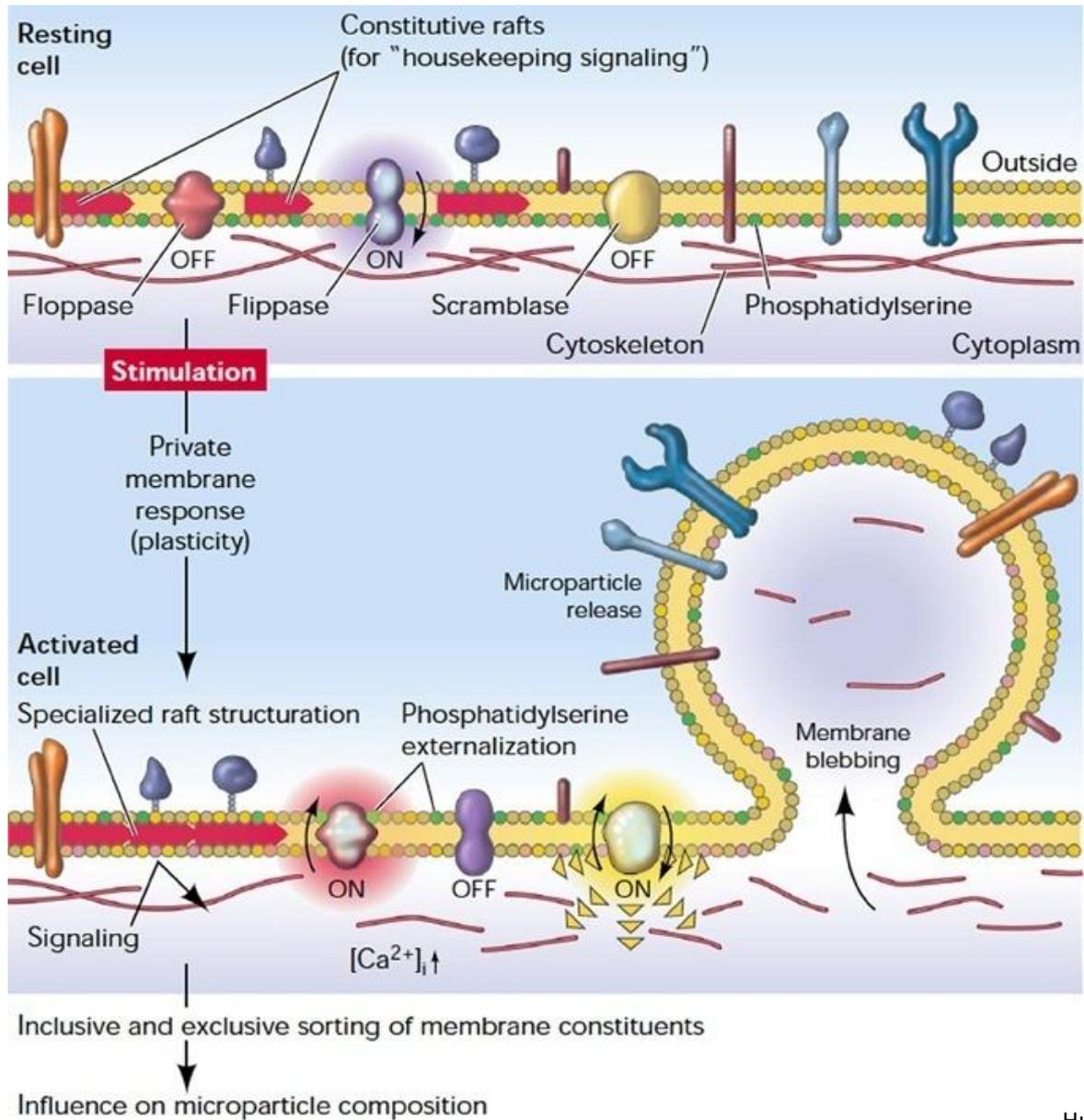
Elektrolyt-Konzentration
intrazellulär

Natrium	75 mmol/l	(n<40 mmol/l)
Kalium	35 mmol/l	(n>70 mmol/l)

>> Diagnose: **Hereditäre Stomatozytose**



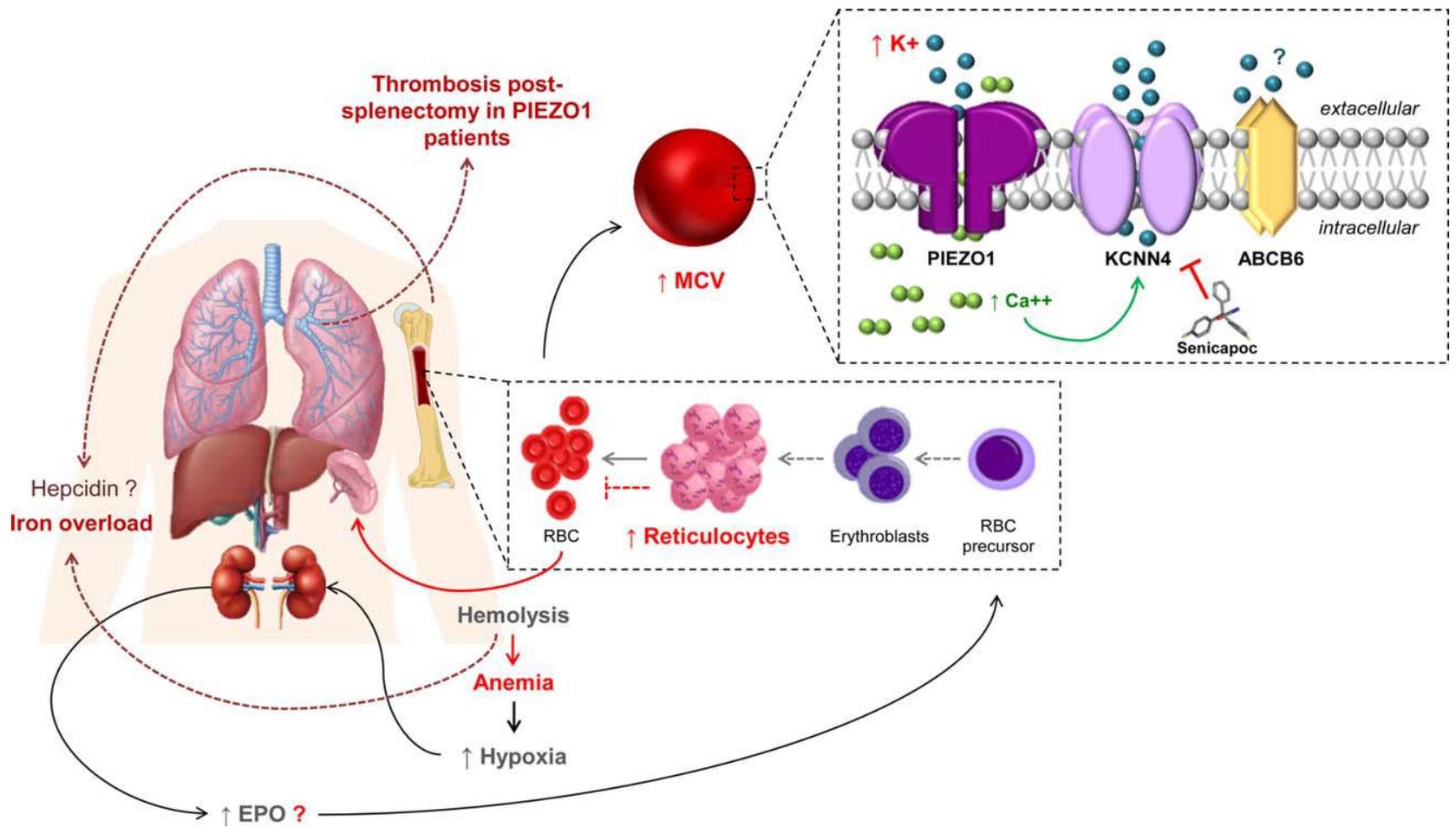
Source: Bessis M, Mandon P. La microspherulation et les formes myeliniques des globules rouges. Nouvelle Revue Francaise d'Hematologie. 1972;12: 443-454 [4].



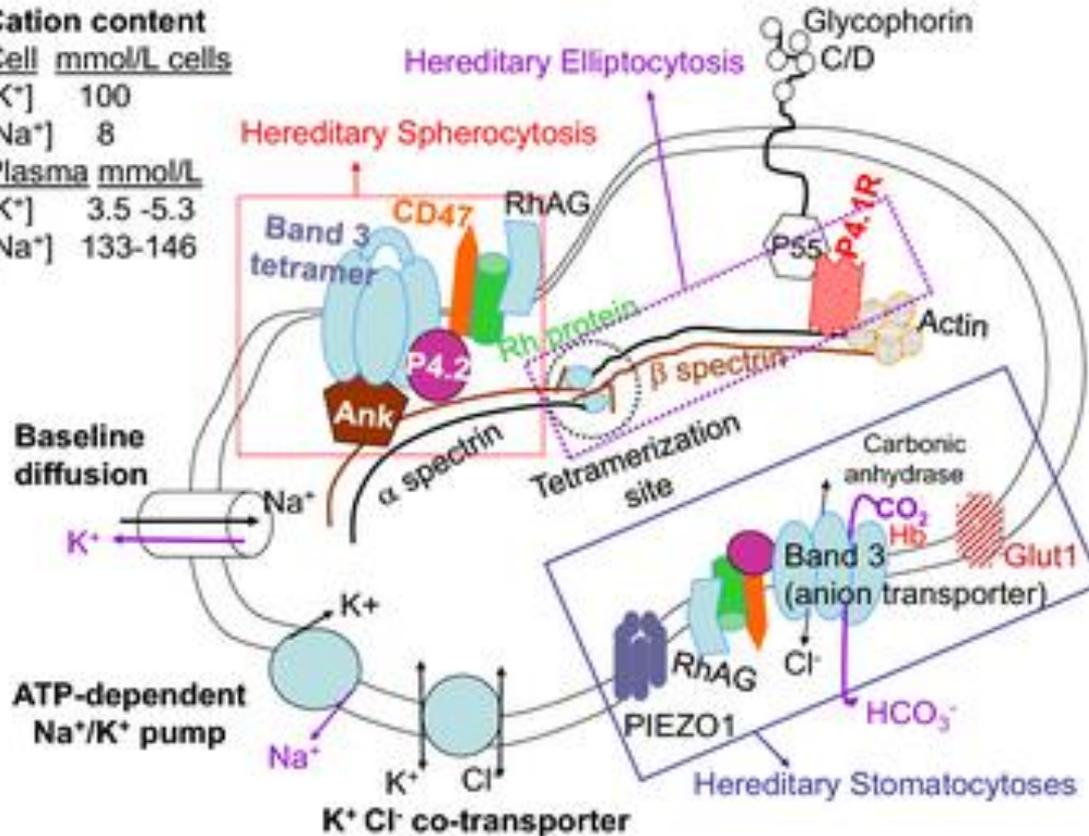
Hugel B et al. (2005):
 Membrane microparticles
 Physiology 20; 22-27

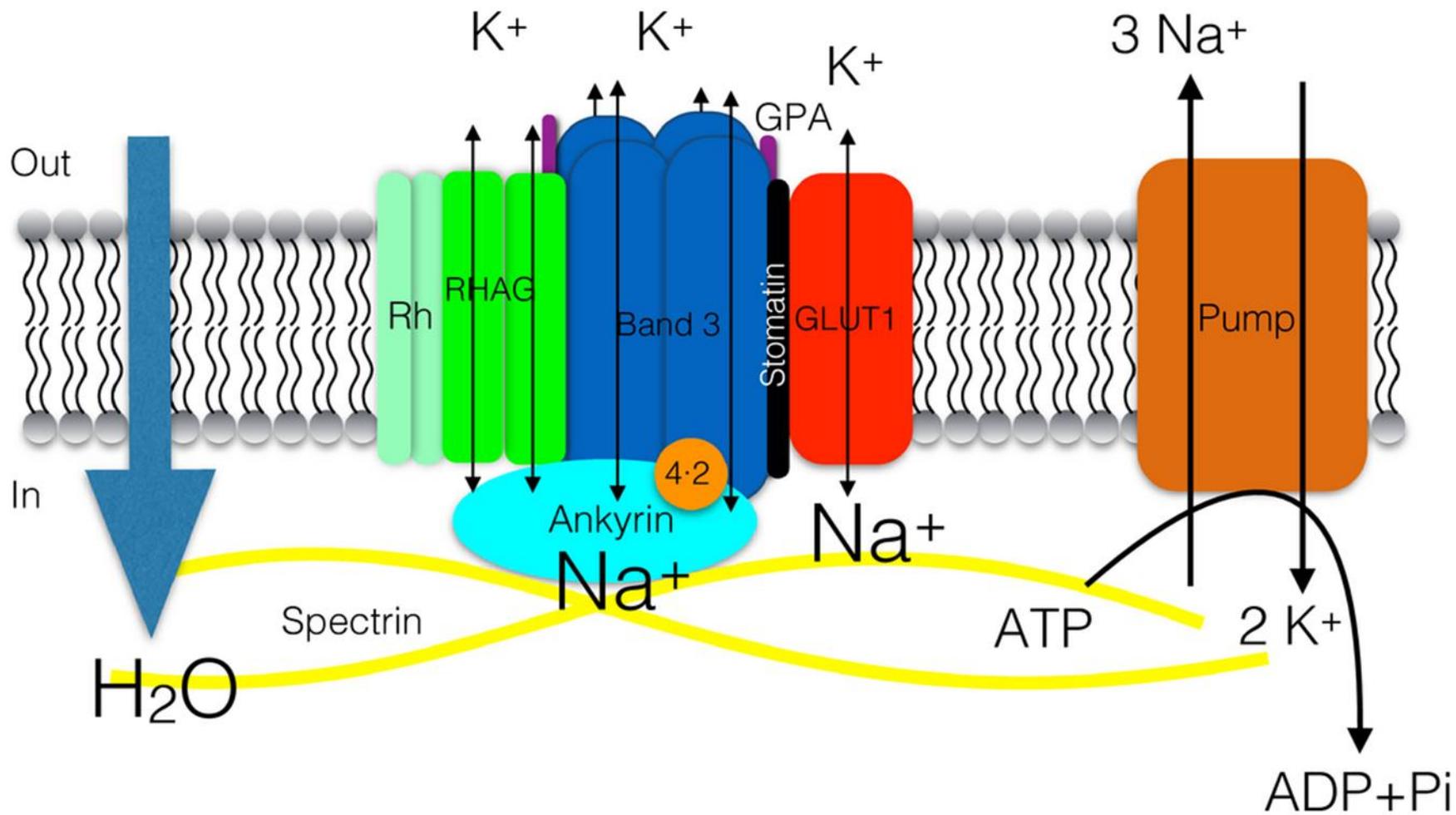
PIEZO 1-mutations





Cation content	
Cell	mmol/L cells
[K ⁺]	100
[Na ⁺]	8
Plasma mmol/L	
[K ⁺]	3.5 -5.3
[Na ⁺]	133-146





Hereditäre Stomatozytose

- primäre Defekte -

Piezo 1

Gardos-Kanal

GluT 1

Bande 3-Protein (Anionentransporter)

Stomatin

??

Hereditäre Stomatozytose

Pathophysiologie - Krankheitsbilder

- Ionenflüsse transmembranös abnorm, gesteigert
- Ca-Konzentration erhöht
- Na-/K-Flüsse nach extrazellulär unterschiedlich gesteigert:

>>> Hydrocytose („overhydrated stomatocytosis“)

Xerocytose („dehydrated stomatocytosis“)

Pseudohyperkaliämie, Kälte-induziert K-Verlust nach extrazellulär

Cryohydrozytose

Hereditäre Stomatozytose

Characteristica

- Chronische hämolytische Anämie, meist milder Verlauf
- zumeist dominanter Erbgang
- Ödeme/Aszites, insbesondere peripartal, weitere „Symptome“
- Milzvergrößerung mäßig oder fehlend
- Hämochromatose-Risiko ungewöhnlich erhöht (Hepcidin↓)
- Splenektomie mäßig oder nicht wirksam
- Post-splenektomie: sehr hohes Thromboembolie-Risiko

Hereditäre Stomatozytose

Häufigkeit

1 : 50,000 – 1 : 5,000
?

Hereditäre Stomatocytose

Diagnostik

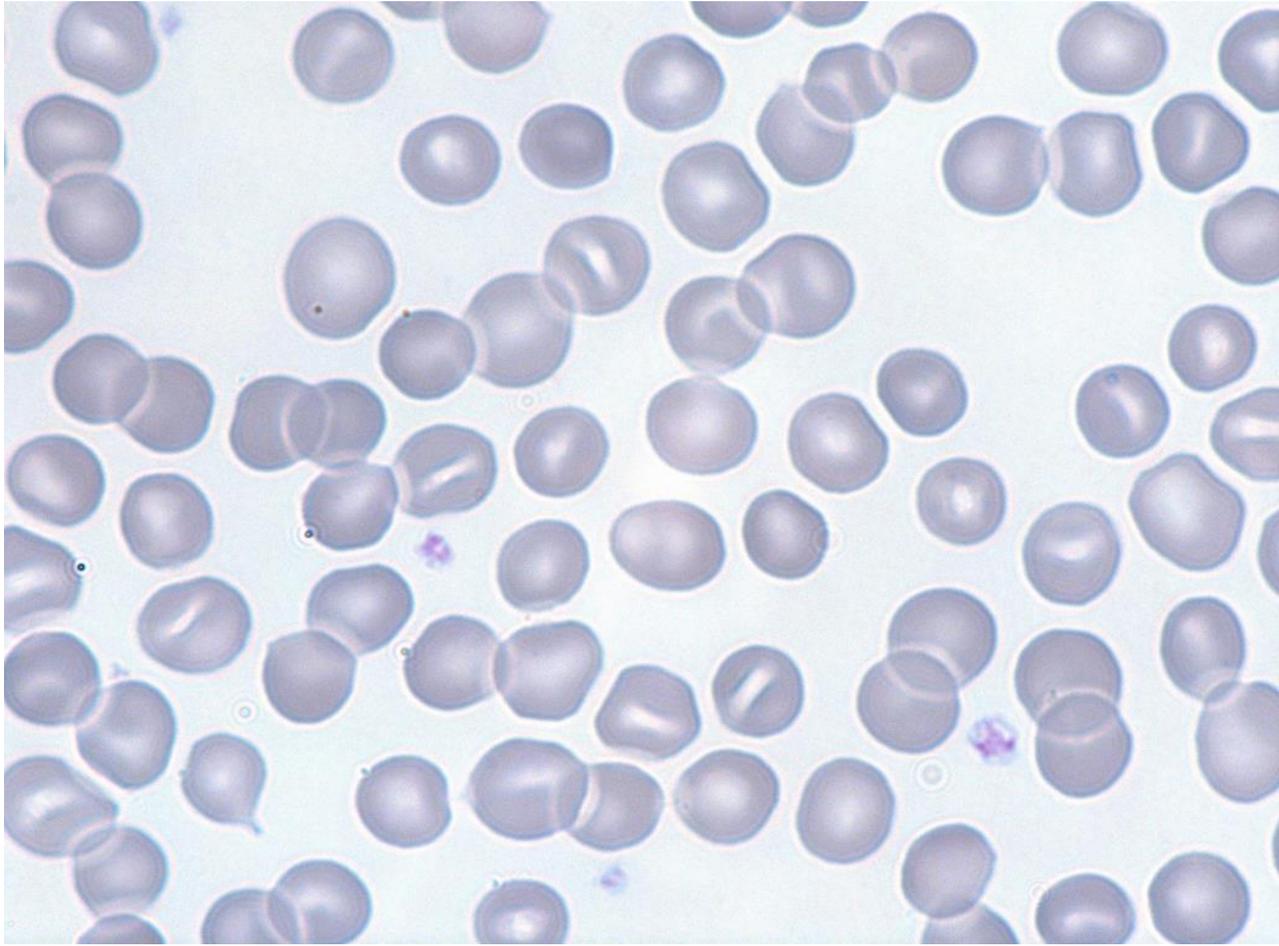
- Klinisches Bild, Anamnese, Familienanamnese
- Morphologie, Stomatocyten
- Erythrozyten-Indices: MCV, MCHC
- Intrazelluläre Elektrolytkonzentrationen
- Osmotische Resistenz?, EMA?, Ektacytometrie?
- Membranprotein-Elektrophorese: Stomatin defizient?
- Molekulargenetik (PIEZO, GluT 1, Gardos-Kanal, Bande 3)

„Ausschluß“ anderer Defekte:

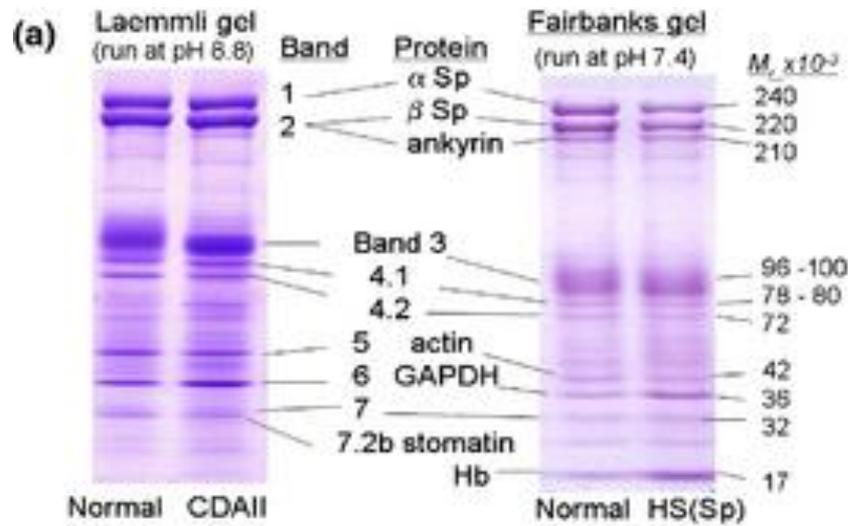
Hämoglobin-Analytik

Pyruvatkinase

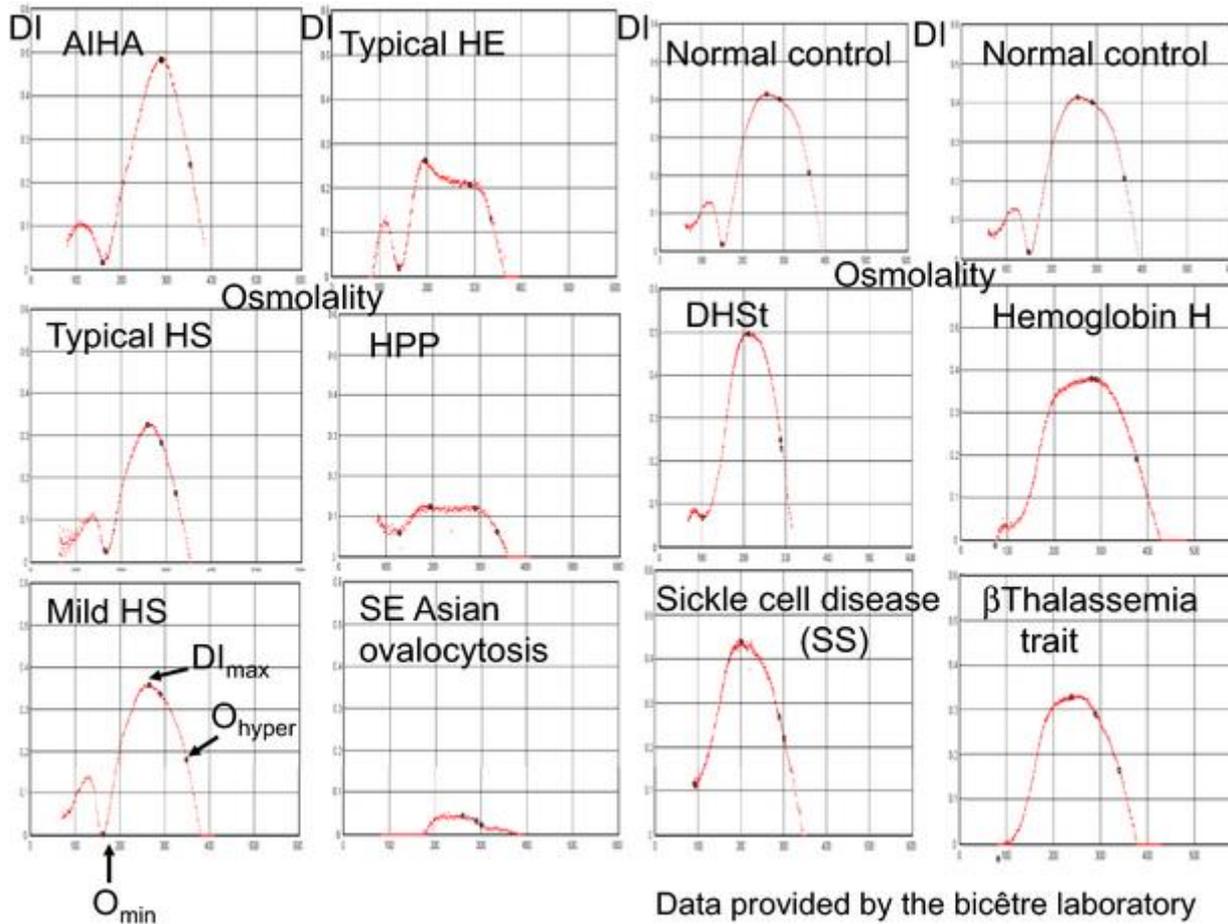
Glucose-6-phosphatdehydrogenase



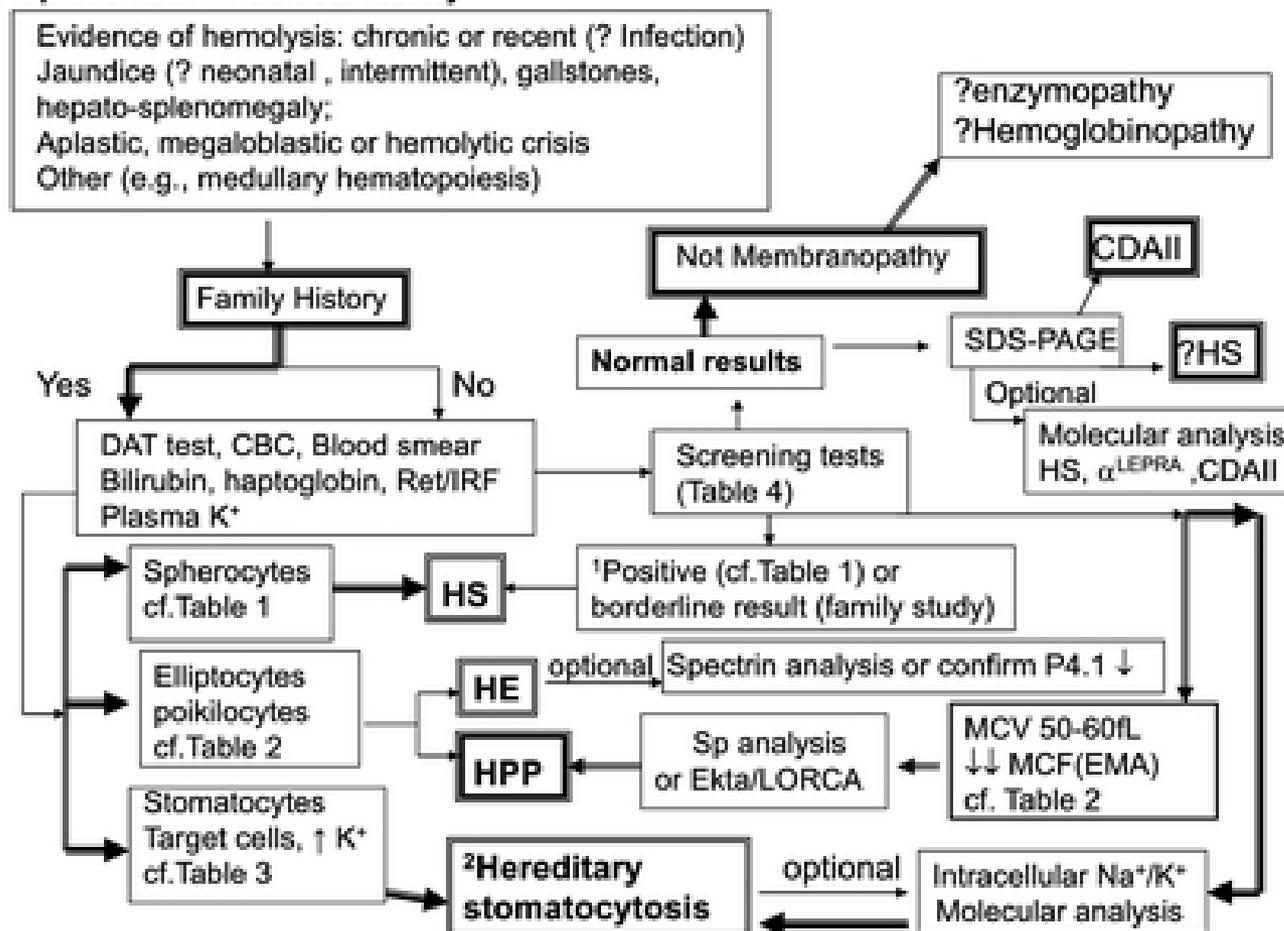
Stomatozytose - Stomatin -

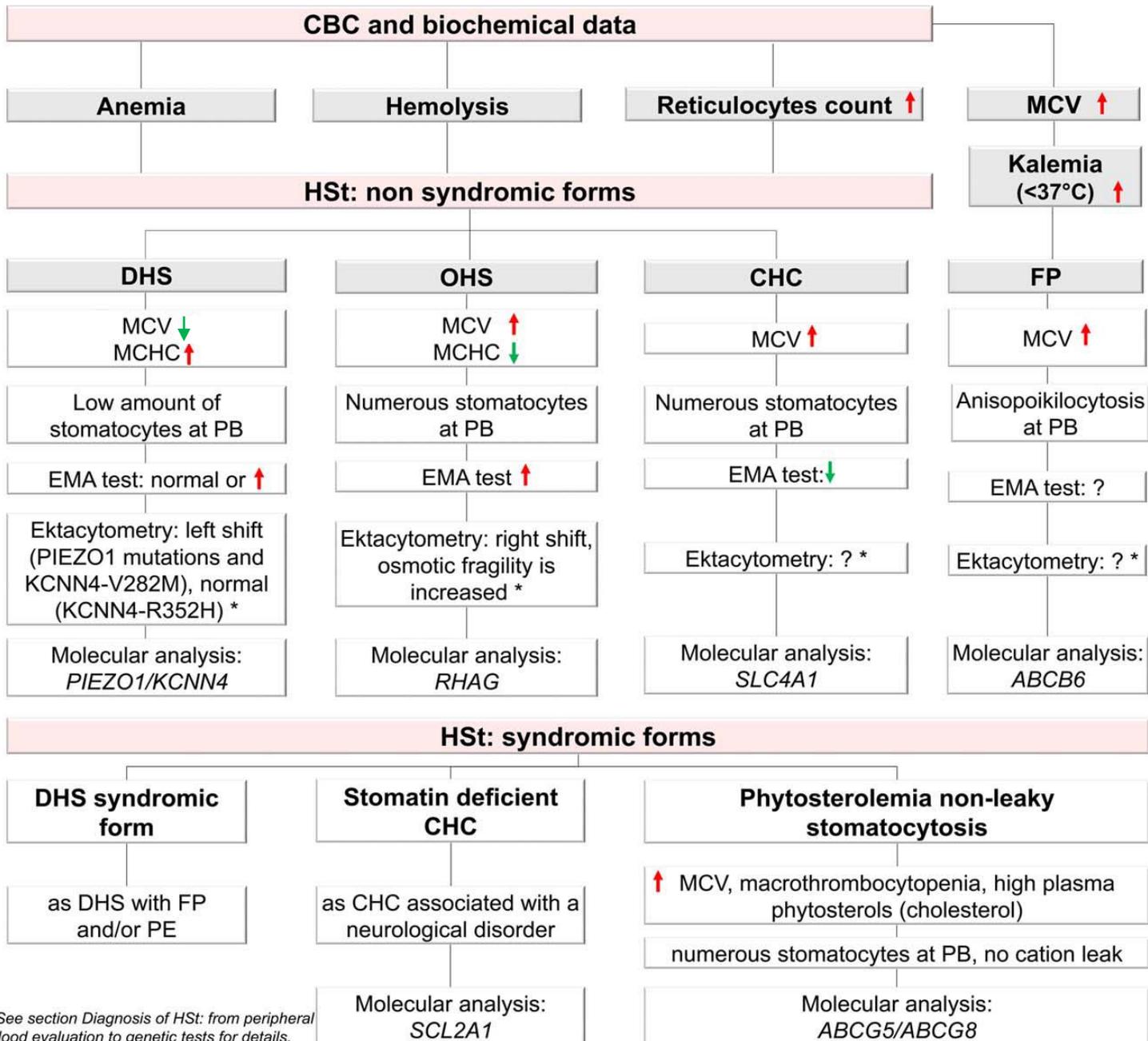


Ektacytometry



At presentation : Clinical history





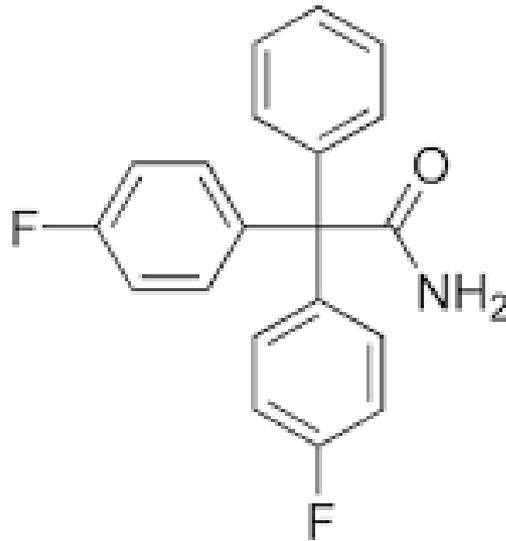
*See section Diagnosis of HSt: from peripheral blood evaluation to genetic tests for details.

Hereditäre Stomatocytose

Therapie

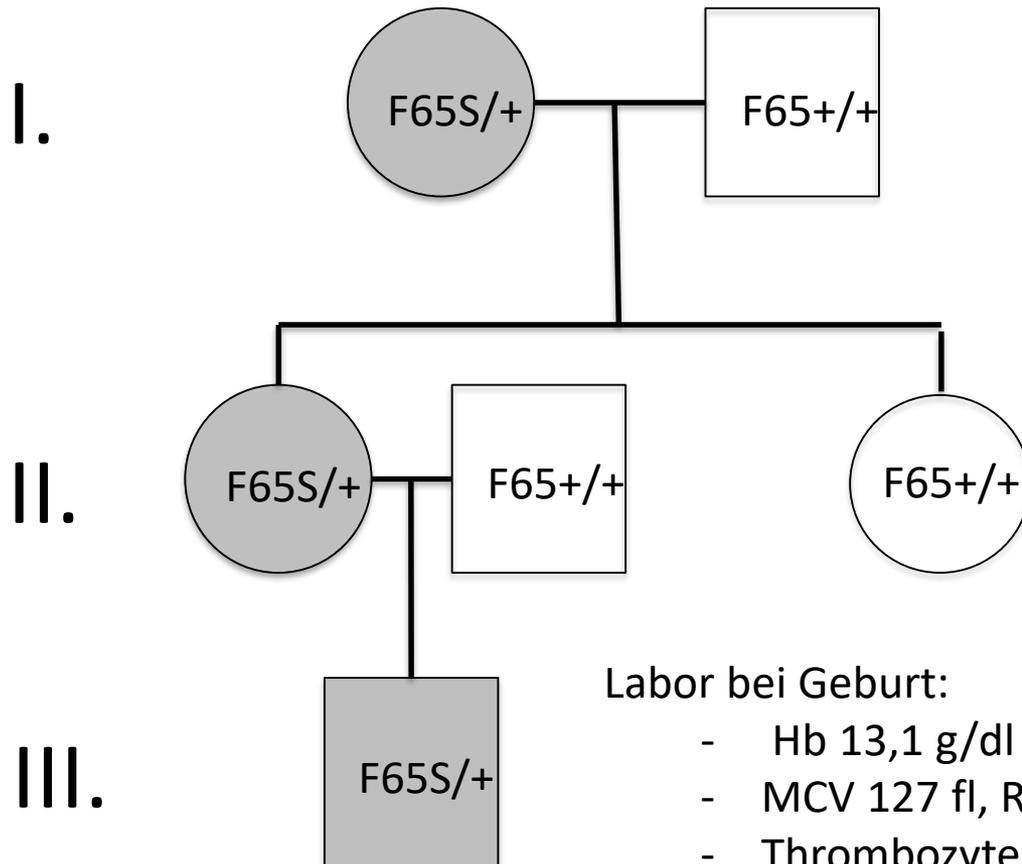
- Splenektomie kontraindiziert
- Hämochromatose-Risiko beachten
- PIEZO-Antagonisten
- Gardos-Kanal-Antagonisten (Senicapoc)

Senicapoc = Gardos-Kanalblocker



- >> Stomatozytose
- >> Sichelzellerkrankheit
- >> ??

**Autosomal dominant vererbte Hydrocytose, assoziiert mit der heterozygoten RhAG Mutation F65S:
übersehene Heterozygotie auf Grund eines Allelverlusts**



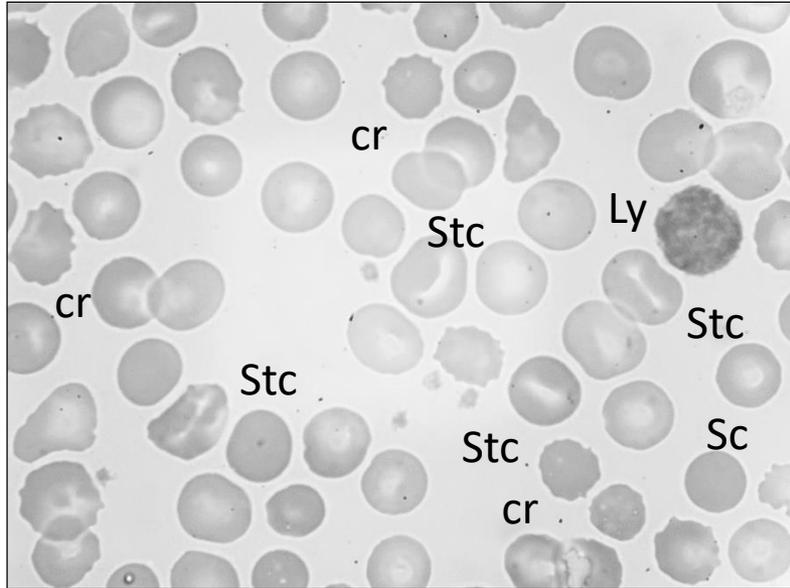
Patient III:

- Frühgeborener Säugling (SSW34).
- Nach Geburt zeigt sich eine
 - hämolytische Anämie
 - Hyperbilirubinämie mit Ikterus (Bili max. 196 $\mu\text{mol/l}$) und
 - Splenomegalie.

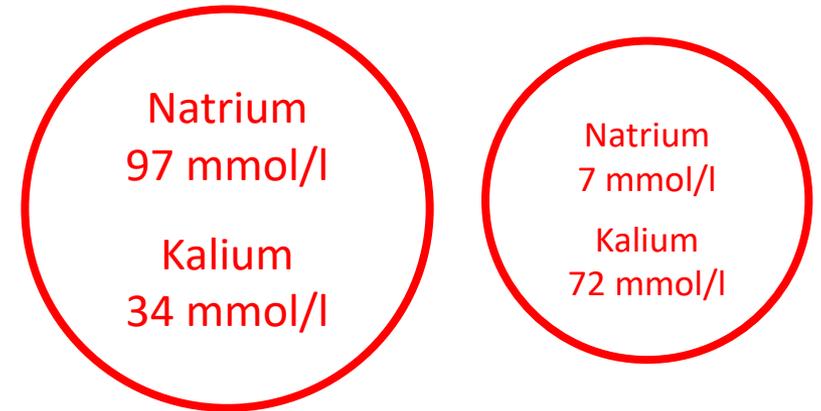
Labor bei Geburt:

- Hb 13,1 g/dl (11,0 an Tag 2)
- MCV 127 fl, Reticulozyten 11,6 % (24,4% an Tag 2).
- Thrombozyten 363 /nl.
- Im Blutausstrich zeigen sich einige Stomatozyten.
- Blutgruppe AB, Rhesus positiv (ccD.Ee), Coombs Test negativ.

Membrandefekte mit erhöhter Kationendurchlässigkeit



Intraerythrozytäre Kationenmessung



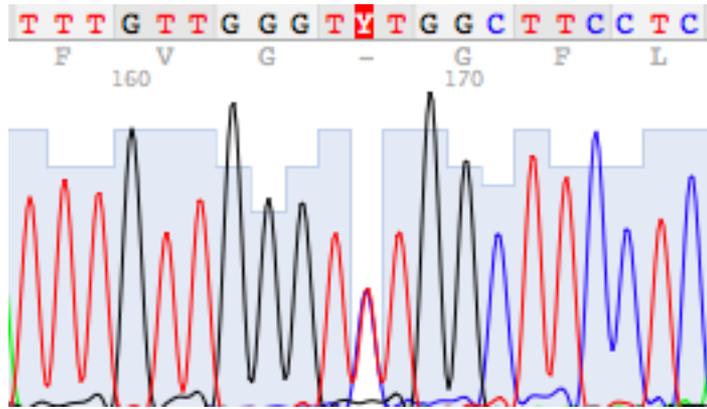
Hereditäre Stomatozytose (Fetus 32+6 SSW)

Patient

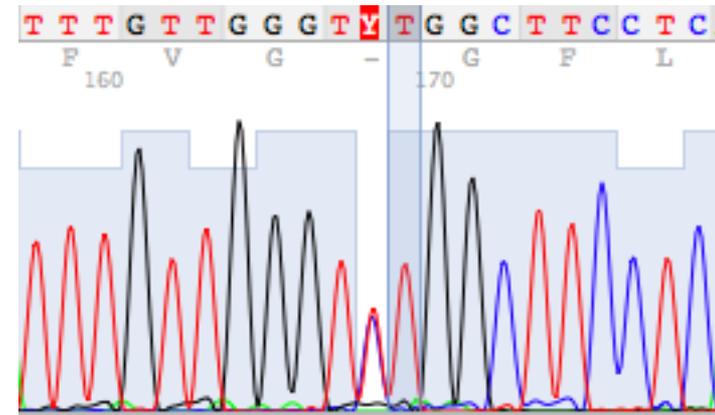
Kontrolle

- cr Crenated Cell
- Ly Lymphozyt
- Sc Sphärozyt
- Stc Stomatozyt

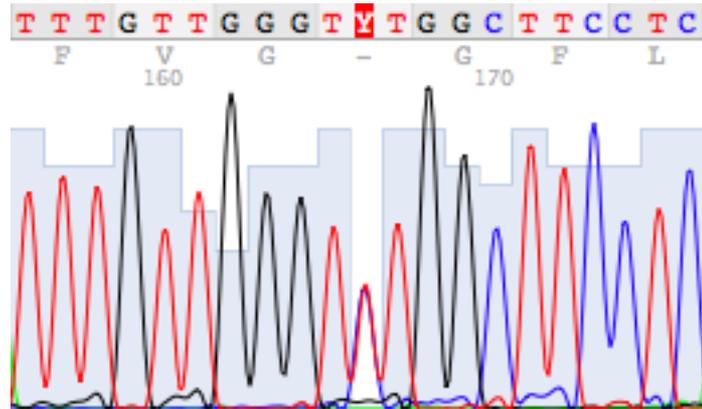
III.1
(F/S)



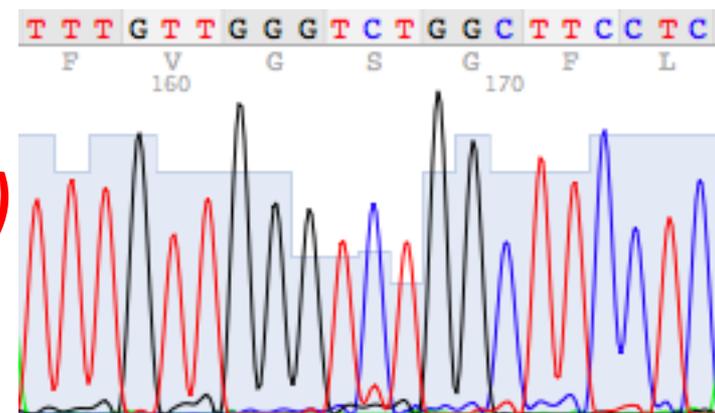
II.1
(F/S)



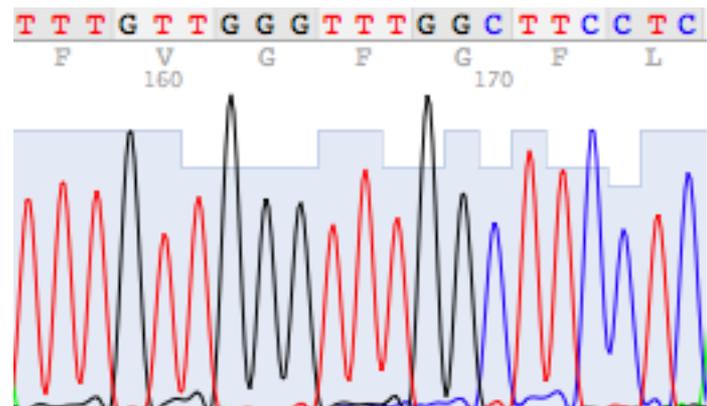
I.1
(F/S)



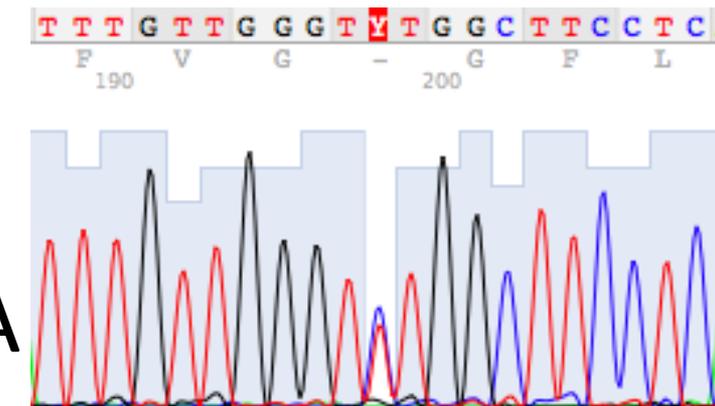
II.1
(S/S)



II.2
(F/F)



II.1
(F/S)
cDNA



Eisschnellläuferin Pechstein`s Xerozytose
oder 16000 Betroffene in Deutschland

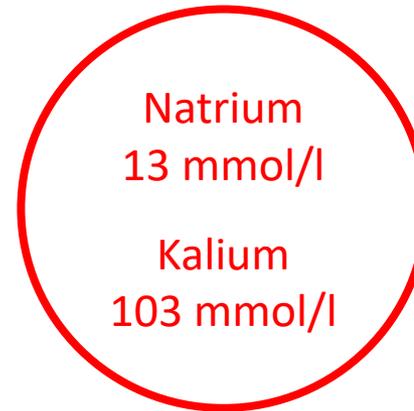
- Bei Dopingscreening wiederholte Retikulozytose 1,8 – 3,6 %
- Seit 2/2009 Sperre wegen Erythropoetin- Dopingverdachts
- „erhöhte Anteil kleiner Kugelzellen im Verhältnis zur Menge hämoglobinarmer Erythrozyten (Quotient von 6-7; norm < 4)“

Membrandefekte mit erhöhter Kationendurchlässigkeit

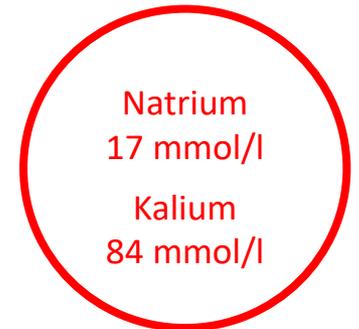
Intraerythrozytäre Kationenmessung



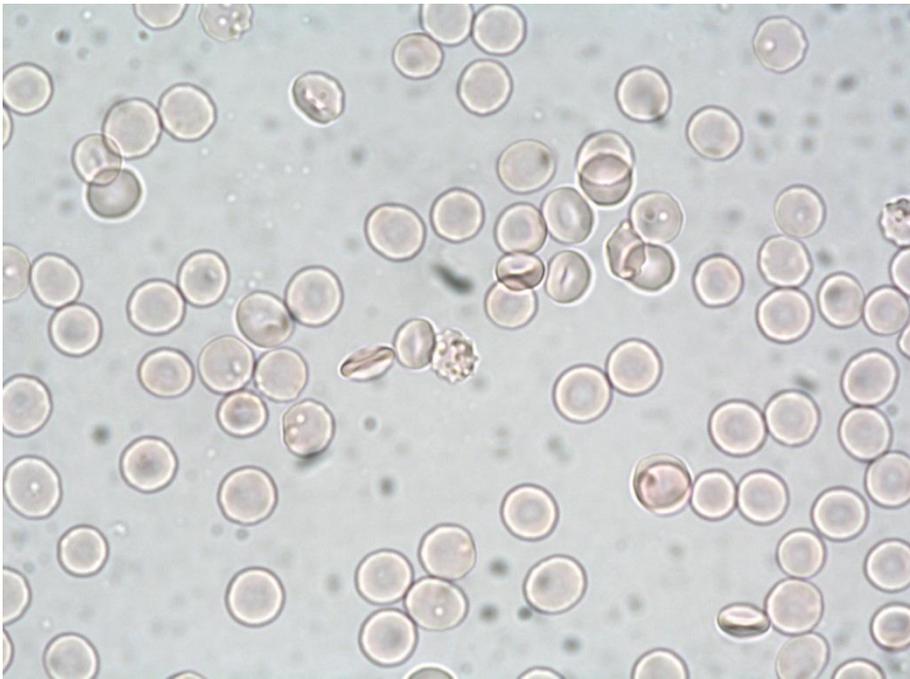
Hereditäre Xerozytose



Kontrolle



Patientin



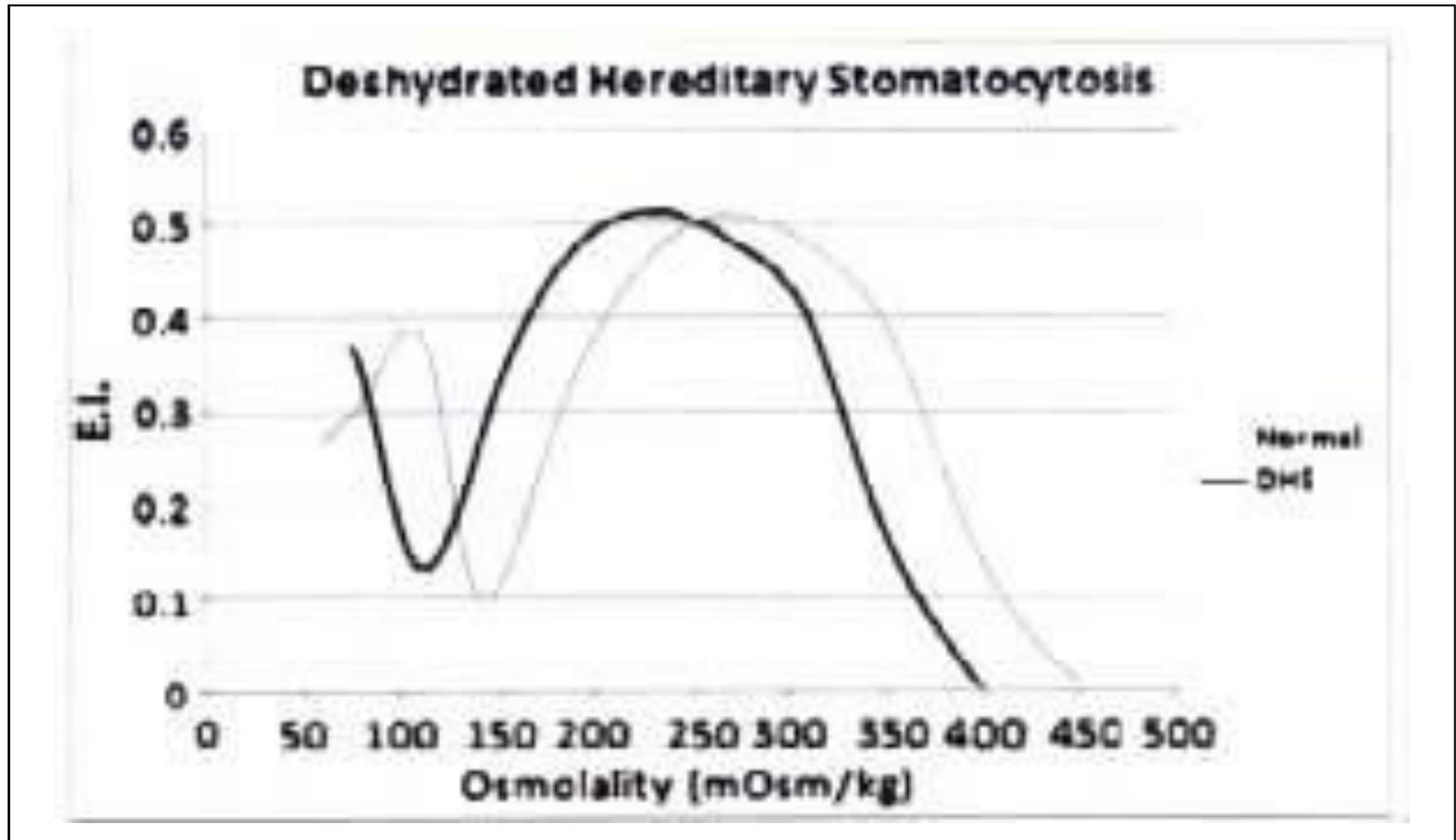
Normale runde rote Zellen

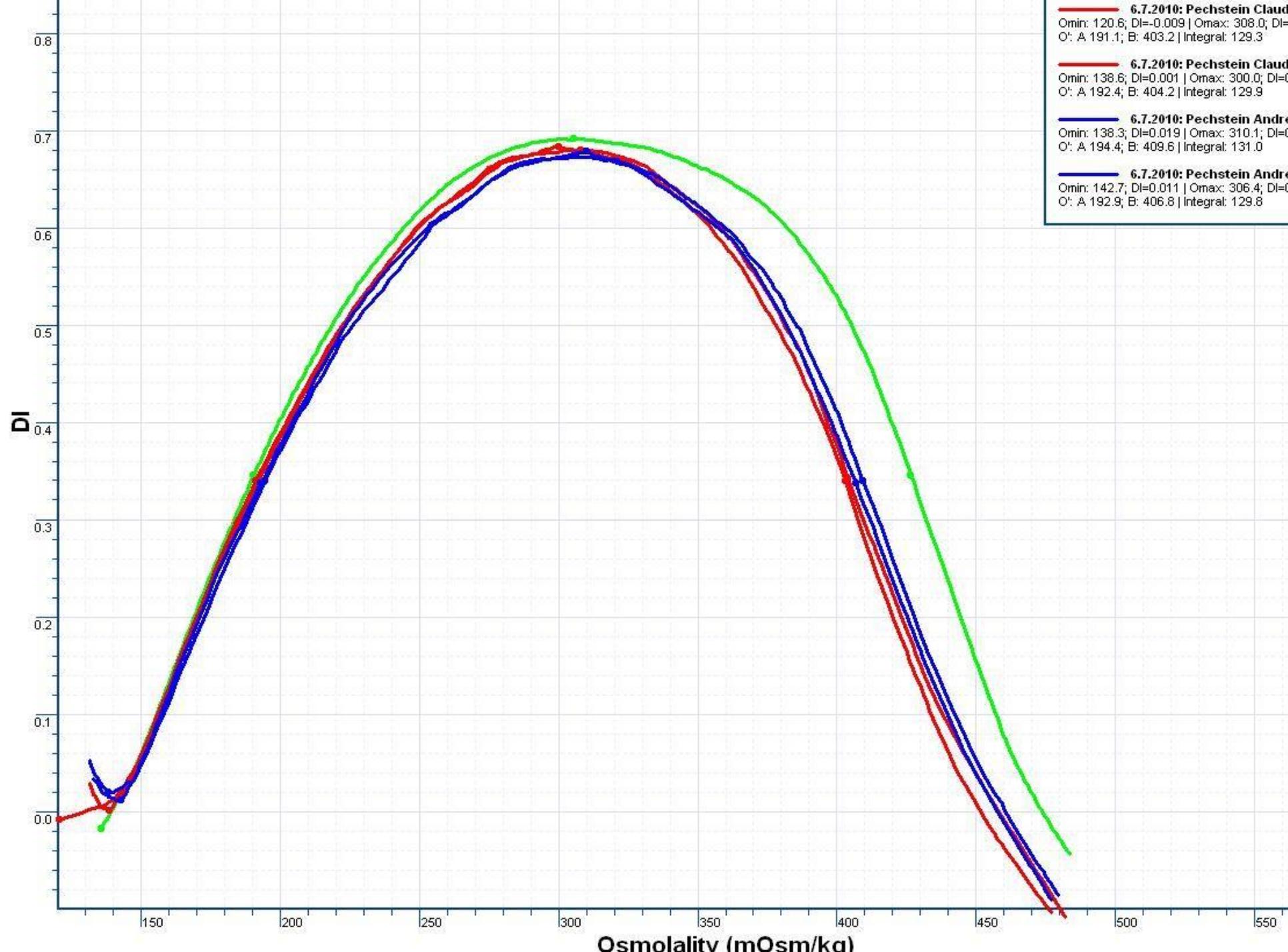
Native, suspendierte rote
Blutzellen im
Phasenkontrastmikroskop

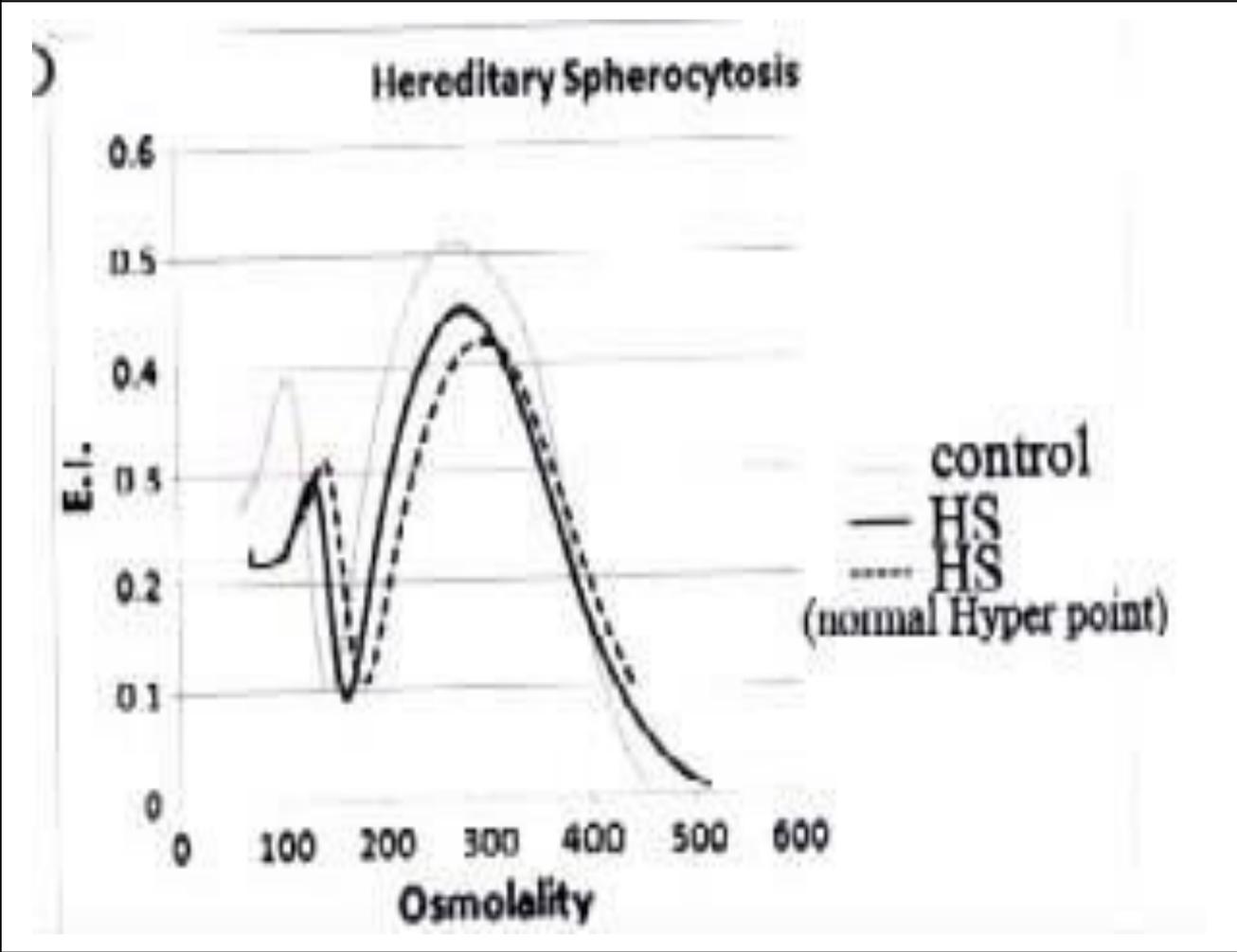


**Claudia Pechstein: hier sieben
Zellen mit für Xerozyten
typischen
Membranausstülpungen
(Budding) sowie deutlich
kleinerem Durchmesser sind
vergrössert**

Ektazytometrie bei Xerozytose (DHST)







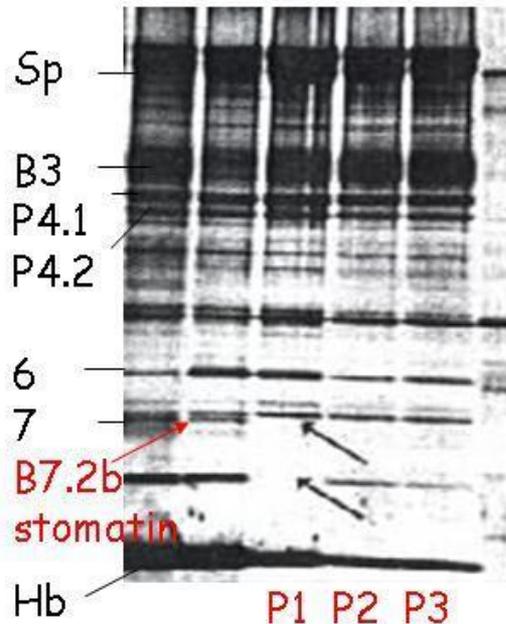
Häufigkeit von Anlageträgern für Sphärozytose /Stomatozytose/Xerozytose

- 1% Anlageträger in Deutschland (Eber et al, Ann Hematol 1992)
- Goede et al Ann. Hematol 2012: 0,2 % der Bevölkerung haben eine erhöhte Anzahl an hyperchromen Zellen und die Anlage für Sphärozytose
- Die Häufigkeit der Stomatozytose/ Xerozytose- Anlage beträgt 1/10 (der Sphärozytosen; PD. Dr. Goede , persönl. Mitteilg)
- Die Häufigkeit von Stomatozytose/Xerozytose ist gering: 20 /3000 Einsendungen im Erythrozyten-Speziallabor Würzburg (Dr. Andres)

Exercise-induced hemolysis

(I) March Haemoglobinuria

Banga et al. (1979) Lancet Nov. 17, 1048.



P1: male, 18 y

Dark red urine after 4.5 miles run (1 yr)

Bb 22 → 33 μ mole/L

Haptoglobin 0.28 → 0.19; Retics: 1.2%

P2: male, 31 y ; Na/K normal

Red urine after running for 2.5 h on road

Normal blood smear, Retics: 0.7%

P3: male 26 y; Normal hematology.

Dark red urine (squash and excess alcohol)

Hb in urine after 2.5 mile-run.

(II) **DHSt** Platt et al. (1981) J. Clin. Investigation 68: 631

Male, 21 yr old world class competitive free-style swimmer
darkened urine associated with periods of training over 12yr

Fatigue, jaundice, No anemia, hyperbilirubinemia,
moderate reticulocytosis, No hepatosplenomegaly

Mild macrocytosis, \uparrow MCHC and rare target cells, \downarrow OF test

Zusammenfassung

- Die hereditäre Stomatozytose/Xerozytose ist eine Differentialdiagnose der chronischen hämolytischen Anämie mit zumeist mildem Verlauf. Eine Sonderform ist die Sport-induzierte Hämolyse. Zugrundeliegend sind abnorme transmembranöse Ionenflüsse als Folge unterschiedlicher Proteindefekte der Erythrozytenmembran.
- Typisch für die Xerozytose ist intrauteriner Aszites.
- Die Splenektomie ist kontraindiziert wegen des sehr hohen Risikos thromboembolischer Komplikationen.
- „Neue“ medikamentöse Therapien sind in Testung.