

Hb Lepore und HbE

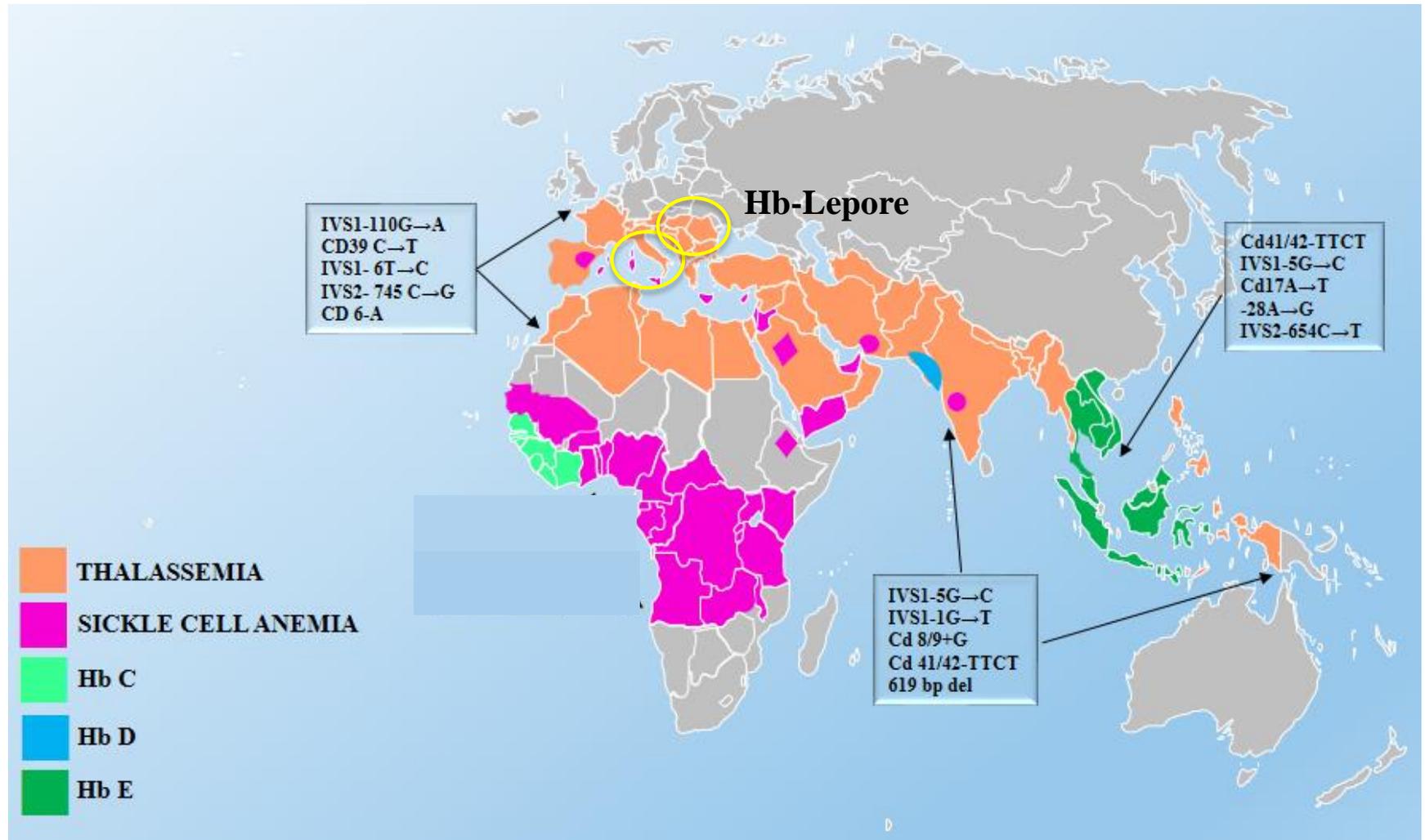
Die „vermeintlichen“ Exoten....

Prof. M. Schmutzger

Paediatrische Hämatologie FMH, FAMH

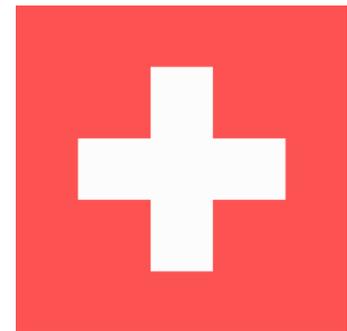
April 2018

Verbreitung



Migration und Haemoglobinopathie in der Schweiz

Schweiz CH	7,8 Mio 30% Migrationshintergrund	15.7% Aus Risk- Areas	0.6% Hb-Pathie-Carrier	2012: >300 Kinder mit SCD in CH
-----------------------	--------------------------------------	-----------------------------	---------------------------	------------------------------------



Migration und Haemoglobinopathie in der Schweiz

Schweiz CH	7,8 Mio 30% Migrationshintergrund	15.7% Aus Risk- Areas	0.6% Hb-Pathie-Carrier	2012: >300 Kinder mit SCD in CH
-----------------------	--------------------------------------	-----------------------------	---------------------------	------------------------------------



Hämoglobin E

Verbreitet (bis 30%) in Südostasien, Nordindien, Bangladesh

Hb-Strukturvariante

- Codon 26 β -Globingen, GAG-AAG, Austausch Glutamin-Lysin

Thalassämie?

- Splice-site-mutation, geringere β -Globin-mRNA, instabileres Molekül
- Beeinträchtigte Interaktion α - β Globin-Ketten
- Vermehrte Hämolyse v.a. bei oxidativem Stress

Heterozygote HbEA: Normal, oft keine Anämie oder Mikrozytose, 10-30% HbE +A2

Homozygote HbEE: Milde Anämie, HbE +A2 > 90%, Verlauf Thal.minor

Compound HbE/ β^+ oder β^0 : HbF 10-50% , HbE+A2 25-80%; Verlauf wie Thalassämia intermedia oder (seltener) maior

Hämoglobin-Lepore

Italien und Südosteuropa, weniger häufig, 147 References, ca 200 Cases in Literatur

Hb-Strukturvariante

Verursacht durch $\delta\beta$ Globingen Fusion durch „misalignment“ der homologen Chromosomen während Meiose

Thalassämie ?

Stabile Hb in allen Formen, keine Ausfälle, kaum Heinz-Bodies

Aber: $\delta\beta$ Globin-Kette (Fusionsprodukt) deutlich reduzierte Syntheserate!

Heterozygote Hb Lepore, Thal. minor (Hb Lepore 10%, HbF 1-10%, Rest HbA)

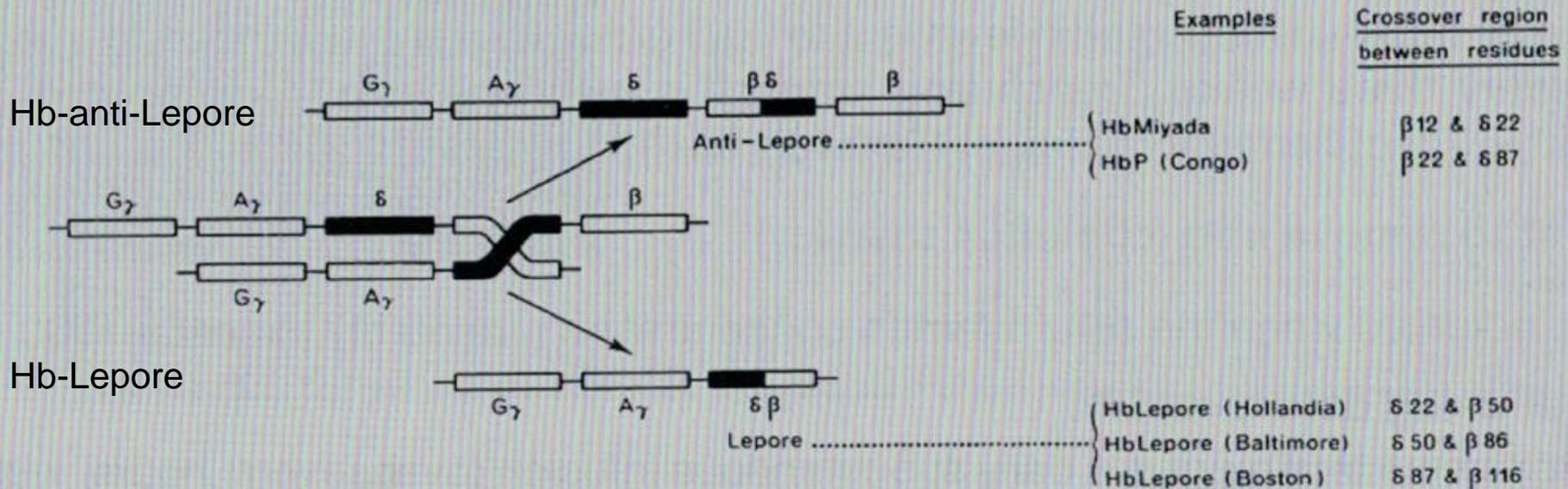
Homozygote Hb Lepore: Meist Thal. maior (10-30% Hb Lepore, Rest HbF, kein HbA)

Compound Hb Lepore/ β^+ oder β^0 : Thal. Intermedia/major (HbF > 90%, Lepore 5-10%)

Hb Lepore

- Boston/Washington (Süditalien)
- Baltimore (Südosteuropa, Balkan)
- Hollandia (Bangladesh, Papua)

Hb-Lepore: Fusion des $\delta\beta$ Globingens, reduzierte Syntheserate



Leandro und Tiziana Hb-Lepore Thalassämie

Familie Sp. aus Süditalien

E. *1969

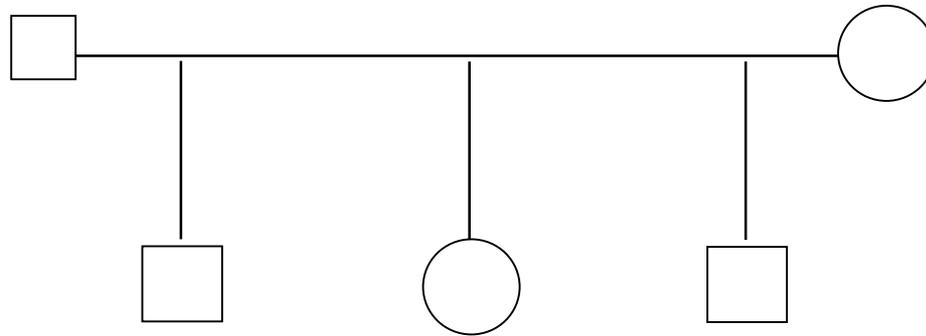
Heteroz. β^0 Thalassaemie IVS-1

Xmn I Polymorphismus HbF 2%

M. *1967

Heteroz. Hb-Lepore-Boston 9%

Xmn I Polymorphismus, HbF 5,6%



Familie Sp. aus Süditalien

E. *1969

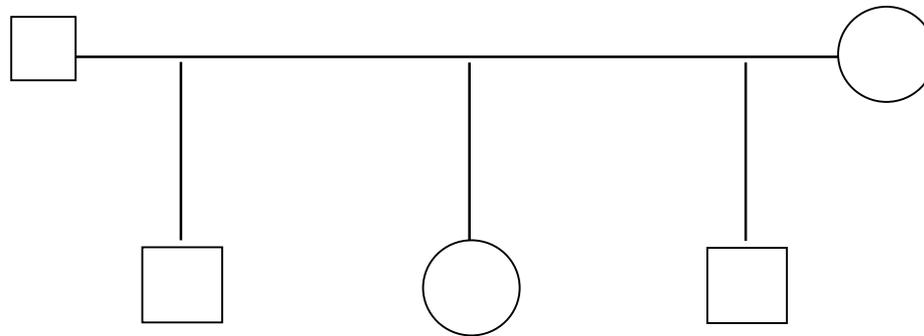
Heteroz. β° Thalassaemie IVS-1

Xmn I Polymorphismus HbF 2%

M. *1967

Heteroz. Hb-Lepore-Boston 9%

Xmn I Polymorphismus, HbF 5,6%



Leandro, *28.6.95

Tiziana, geb. 2.10.99

Stefano, *12.9.03

Hb-Lepore/ β° Thal. IVS-1

4,7% Hb-Lepore, 94,6% HbF

Xmn I Polymorphismus

Thalassämia maior

Leandro, geb. 28.6.95

Diagnose Hb Lepore / β^0 Thalassaemie bei Anaemieabklärung mit 1 3/4j.

- Mit 3 1/2j Versuch mit EPO, damals beginnende Knochendeformitäten
- Erste Transfusion mit 4 1/2, bei viralem Infekt, ab 4 1/2 chron. Transfusionen 4 wö.
- Entwicklungsrückstand, gravierende Teilleistungsschwächen

SZT (Cordblood/Knochenmark) vom jüngsten Bruder 26.9.03 (8 1/4j)

- Konditionierung Bu 14 mg/kg, ATG 10 mg/kg, Endoxan 200 mg/kg
- Hämosiderose Ferritin max 2858 ng/l, Deferiprone, Desferasirox 2003-10 (?)

Aktuell knapp 15j nach SZT gesund, arbeitsfähig, Koch

- Baseles Hb 134 g/l, Hb-Lepore 6-10% HbF 5-10%, Rest HbA, Ferritin 700 ng/l
- Normales Testosteron LH, FSH, TSH und FT4

Familie Sp. aus Süditalien

E. *1969

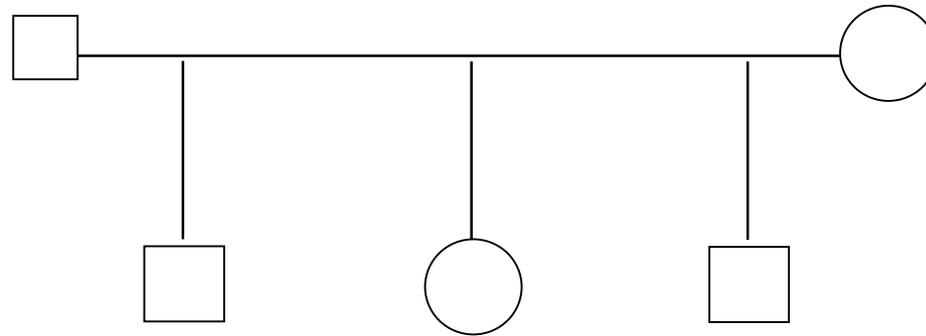
Heteroz. β^0 Thalassaemie IVS-1

Xmn I Polymorphismus HbF 2%

M. *1967

Heteroz. Hb-Lepore-Boston 9%

Xmn I Polymorphismus, HbF 5,6%



Leandro, *28.6.95

Hb-Lepore/ β^0 Thal. IVS-1

4,7% Hb-Lepore, 94,6% HbF

Xmn I Polymorphismus

Thalassämia maior

Tiziana, geb. 2.10.99

Stefano, *12.9.03

Heteroz. Hb-Lepore 7%

Xmn I Polymorphismus

Hb 109 g/l (12 Mte)

Familie Sp. aus Süditalien

E. *1969

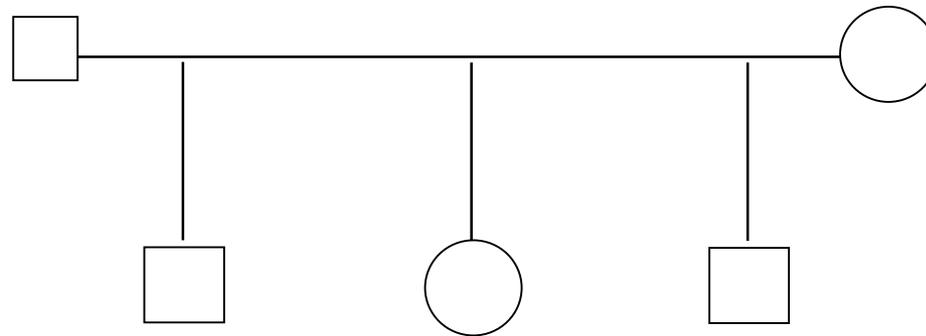
Heteroz. β^0 Thalassaemie IVS-1

Xmn I Polymorphismus HbF 2%

M. *1967

Heteroz. Hb-Lepore-Boston 9%

Xmn I Polymorphismus, HbF 5,6%



Leandro, *28.6.95

Hb-Lepore/ β^0 Thal. IVS-1

4,7% Hb-Lepore, 94,6% HbF

Xmn I Polymorphismus

Thalassämia maior

Tiziana, geb. 2.10.99

Hb-Lepore/ β^0 Thal. IVS-1

5% Hb-Lepore, 94% HbF

Xmn I Polymorphismus

α 3.7/ α FIL

Thalassämia intermedia

Stefano, *12.9.03

Heteroz. Hb-Lepore 7%

Xmn I Polymorphismus

Hb 109 g/l (12 Mte)

Tiziana 2.10.99, Thal. intermedia, Komplikationen

Diagnose Compound Hb-Lepore / β^0 Thalassämie nach Geburt (FA)

- Vorschulalter, Kontrollen bei KA, angeblich gutes Wachstum Hb 75-90 g/l
- Persistierend hohes HbF >90%, Hb Lepore 4-6%, kein HbA

Erste Transfusion 7j bei Hb 60-65 g/l, schlechtere Schulleistungen/Apathie

- Subtotale Splenektomie und Cholecystectomy (Cholelithiasis) Juli 2007
- Nur weiter unregelmässige Transfusionstherapie (Wunsch der Familie /Pat.)

Eisenüberladung, Knochenveränderungen

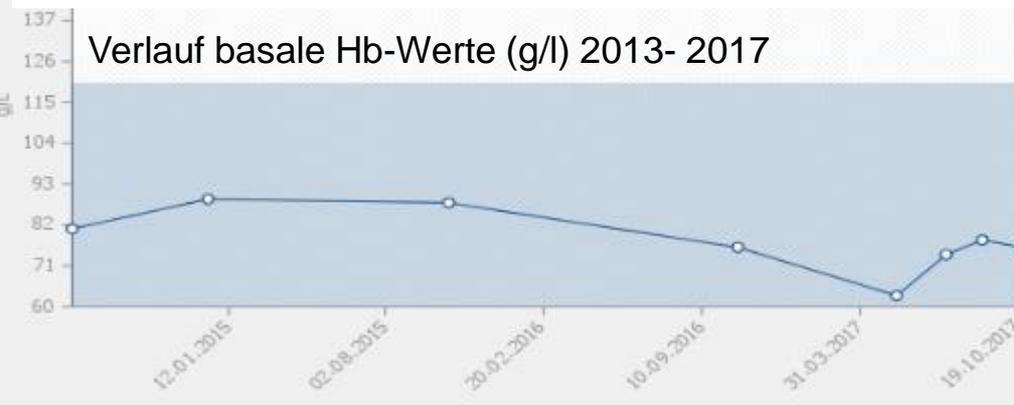
- Mässige Eisenüberladung, Ferritin 250-500 ng/l, (T2* bisher nicht möglich)
- Verzögerte Knochenreifung, Osteoporose
- Beginnende Dysosteosen: Wirbelkörper, Rippen, Finger, Schädel

Tiziana *1999

Hb-Lepore/ β^0 Thalassämie

Endokrinopathie

- Hypophyseninsuffizienz, ED 05/ 2010
- Verspätete Pubertät, Hypomenorrhoe
- Grenzwertiger Kleinwuchs, GH-Mangel (Therapie seit 09/2012)
- TSH-Mangel (Substitution seit 06/ 2013)
- Vereinzelt Hypoglykämien, zentrale Dysregulation?

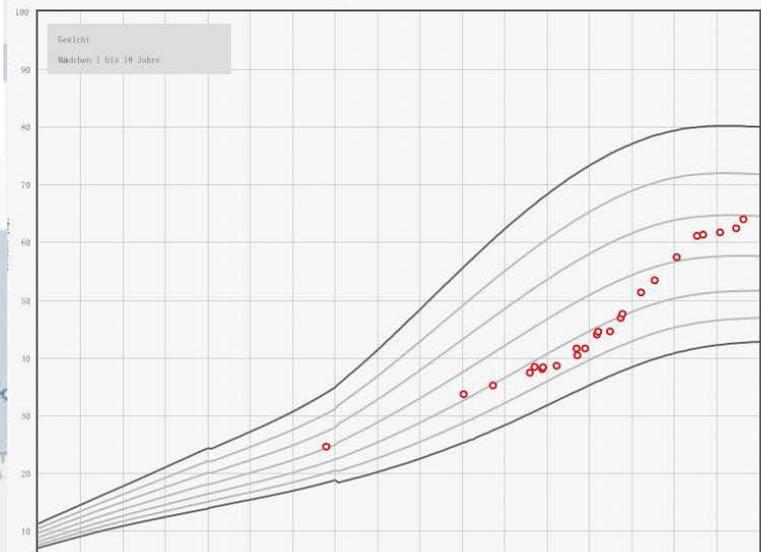
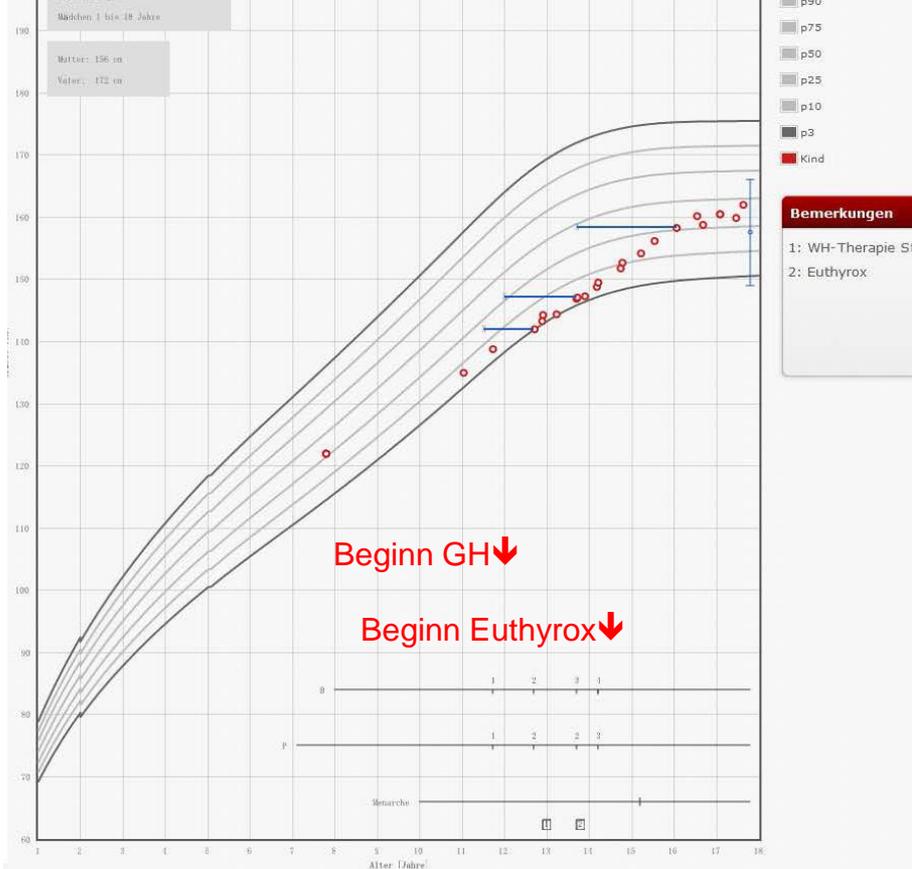


Tiziana *1999

Hb-Lepore/ β^0 Thalassämie

Endokrinopathie

- Hypophyseninsuffizienz, ED 05/ 2010
- Verspätete Pubertät, Hypomenorrhoe
- Grenzwertiger Kleinwuchs, GH-Mangel (Therapie seit 09/2012)
- TSH-Mangel (Substitution seit 06/ 2013)
- Vereinzelt Hypoglykämien, zentrale Dysregulation?



Molecular and clinical analysis of haemoglobin Lepore in Campania, a region of Southern Italy

Ricchi P, Hematology 2017

	Age at first diagnosis	SEX	Second allele associated	Aplotype Beta/HbS	Aplotype Lepore	Hb F	Hb Lepore	Variant	Phenotype
1 ^a	10m	M	CD39	II	I	87	11.0		TM
2	5m	F	CD39	II	N.A.	n.a	n.a.		TM
3	12m	F	CD39	IX	I	86	12.0		TM
4 ^a	n.a.	M	CD39	II	V	88	10.0		TM
5	1y 5m	F	CD39	N.A.	N.A.	89	9.0		TM
6	6m	F	CD39	II	I	90	8.0		TM
7	1y 5m	F	CD39	II	I	88	9.0		TM
8	6m	F	CD39	N.A.	N.A.	87	11.0		TM
9	5y	M	CD39	II	I	89	8,8		TM
10+	n.a.	M	CD39	II	I	89	9.0		TM
11-	3y	M	CD39	II	I	87	10.0		TM
12	4y	F	IVSI-110	I	I	80	10.0		TM
13	5y	F	IVSI-110	N.A.	N.A.	88	9,8		TM
14	7m	F	IVSI-110	N.A.	N.A.	88	9,7		TM
15	4y	M	IVSI-110	N.A.	N.A.	65	8.0		TM
16	2y 7m	M	IVSI-110	N.A.	N.A.	85	7,8		TM
17 ^a	n.a.	M	IVSI-110	N.A.	N.A.	87	11.0		TM
18	1y 6m	M	Hb Lepore	-	I/I	88	12.0		TM
19	1y	M	Hb Lepore	-	I/I	84	15.0		TM
20	11m	F	Hb Lepore	-	N.A.	85	14.0		TM
21	1y 6m	M	Hb Lepore	-	V/V	89	10.0		TM
22 ^a	n.a.	M	Hb Lepore	-	V/V	87	13.0		TM
23-	3y	M	Hb Lepore	-	I/I	85	14.0		TI
24	3y	F	-87	VIII	I	73	10,3		TI
25	10y	F	-87	VIII	I	89	9.0		TI
26	1y	F	IVSI-6	VI	I	51	9.0	-	TI
27	5y	M	IVSI-6	VI	I	48	12.0	-	TI

HbE und Lepore; Schmutge 4-2018

Chanita

HbE- Thalassämie

Familie D.

* 1961 aus Thailand

Hb 119 g/l HbA₂ 5,6%, HbF 1,8%

Heterozygot IVS II- 1

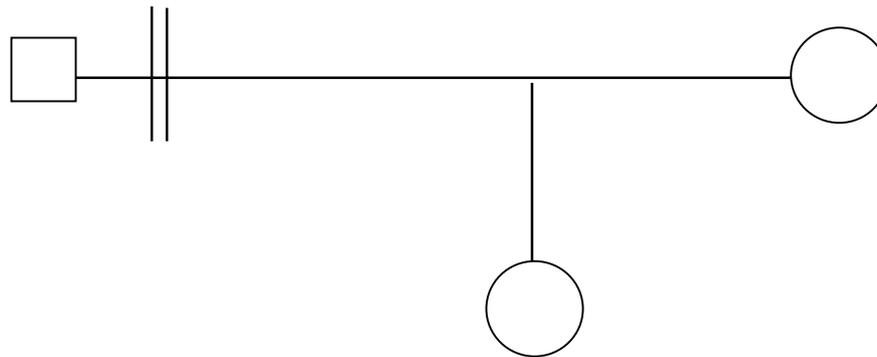
Thalassämia minor

*1970 aus Thailand

Hb 103 g/l, MCV 61 fl, HbF 2,6%

Homozygot β E26 K

Homozygote Hb-pathie E



Chanita, *11.8.2000, Geburt in CH

Compound Heterozygotie HbE/ IVS II-1

Hb 80 g/l, ca 31% HbE, HbF 39%

Unauffällige Neonatal und Säuglingsperiode

Chanita 11.8.2000

Compound Heterozygotie Hb E/Beta 0-Thalassämie

- St. n. hämolytisch/aplastischer Krise bei Parvovirus B19-Infekt im 09/04
- St. n. transfusionsbedürftiger Anämie bei E. coli-HWI im 07/05
- Initial unregelmässige Transfusionen,
- Subtotale Splenektomie 04/07 bei Hypersplenismus 2006-07 Hb um 55 g/l,
- Seit März 2008 Transfusion 8-10 wöchentlich, ca 75-85 ml/kg/Jahr
- Ileocoecale Invagination, pneum. Reposition 8/2011 nach Thailandaufenthalt

- 2011 Status unauffällig. Normale Gonadotropine, Pubertät B1-2., Mens seit 2013

Verlauf, Transfusionen, Eisenüberladung

Ec-Transfusion

seit März 2008 8-10 wöchentlich, ca 75-85 ml/kg/Jahr

Prätransfusionelles Hb ca 65-70 g/ l gut vertragen, etwas Kopfweg

Gute Schülerin, deutliche sportliche Einschränkung, keine Dauerleistung

MRI Herz (nativ und T2*) 2012 und 2015

Linksventrikuläre Funktion: EF 58% (2012) 70% (2015)

Eisenstatus Organ T2*, Herz 30,89 mSek., Leber 2,36 mSek

Milz wieder nachgewachsen, 10,2 x 8,5 x 10,3 cm

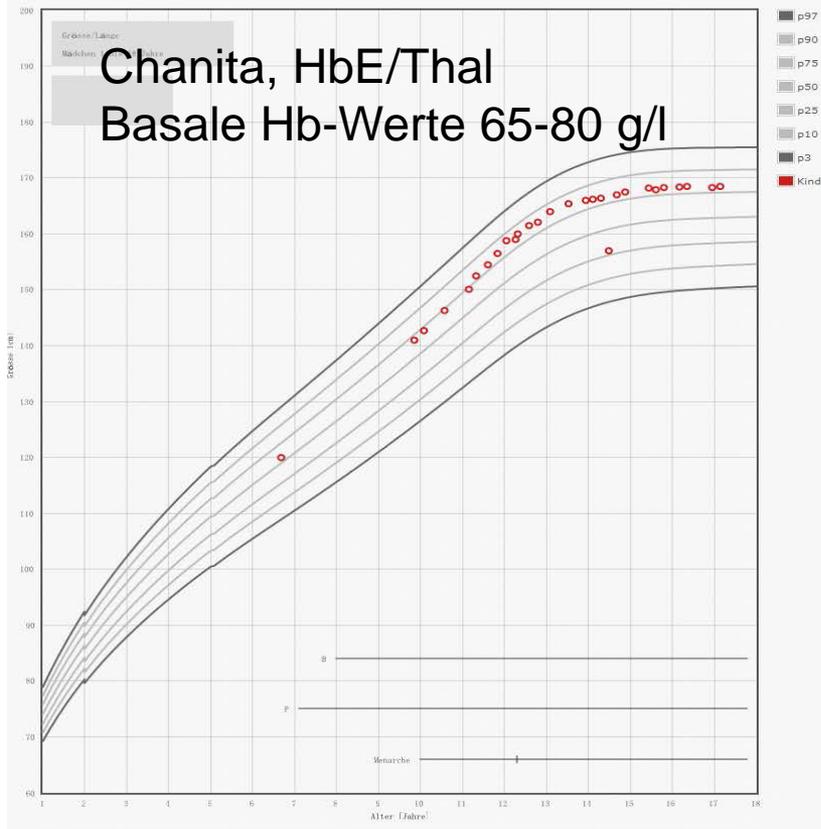
Zeichen linksventrikulären Dilatation bei (2015) normaler Auswurfsfraktion.

Keine Eisenbelastung Herz, deutlich aber in der Leber (Ferritin dabei um 500)

Fe-Chelation (Desferasirox) seit 2015 , Ferritin jetzt 300-500 ng/l

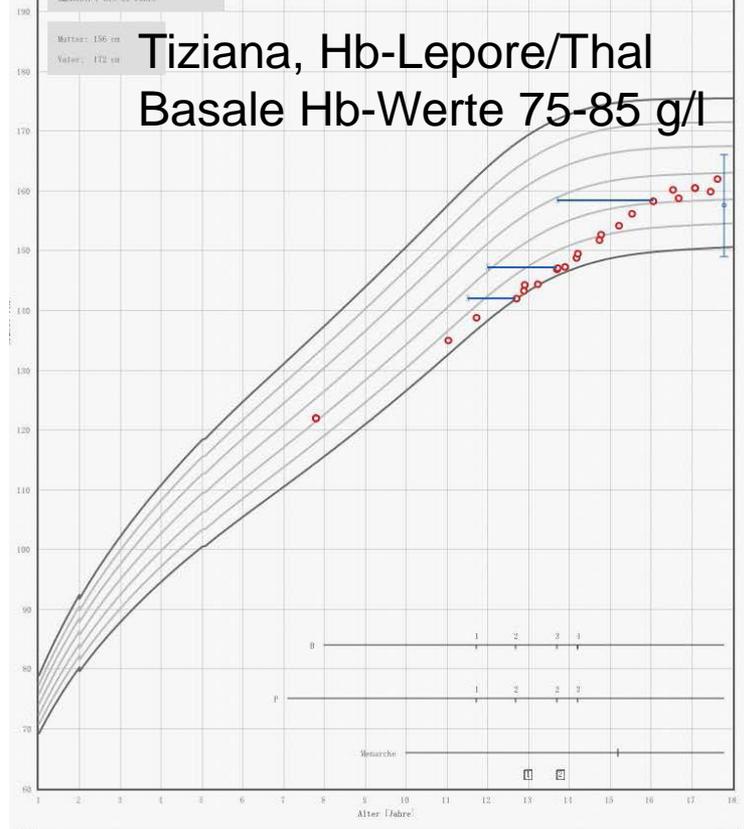
Chanita, HbE/Thal

Basale Hb-Werte 65-80 g/l



Tiziana, Hb-Lepore/Thal

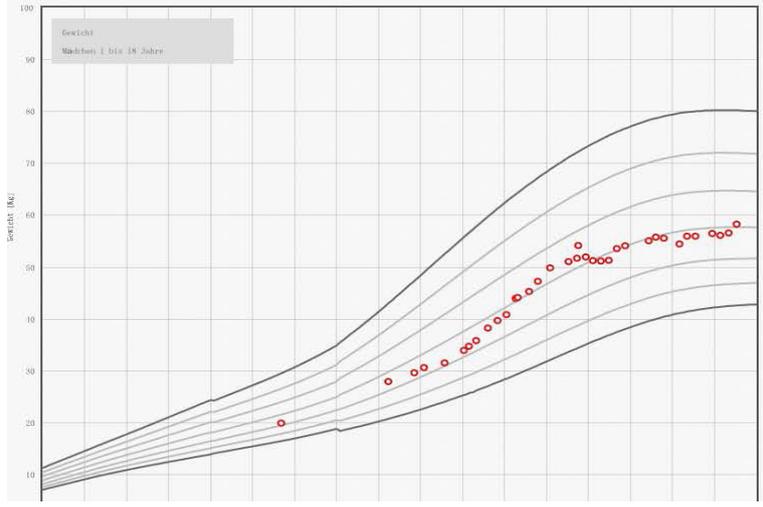
Basale Hb-Werte 75-85 g/l



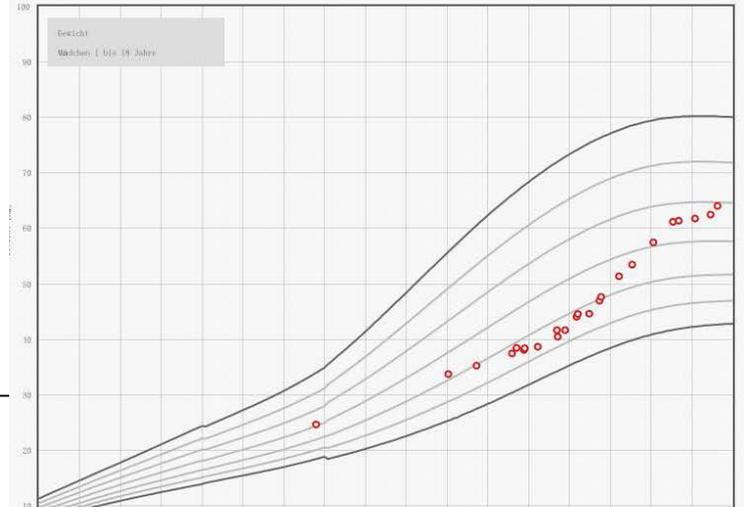
Bemerkungen

- 1: WH-Therapie Start
- 2: Euthyrox

Gewicht



Gewicht



Thalassämie und HbE in Kambodscha





Thalassämie und HbE in Kambodscha



Thalassaemie- Abklärungen in den Kantha Bopha Spitälern in Phnom Penh und Siem Reap, Kambodscha



Still Unclear Prevalence of Thalassaemia in Cambodia

Carnley, Hemoglobin, 2005

- 260 children, (hetero/homozygotes): 29%, Beta thal. minor in 1%; no HbE/Thal

Wieringa (Pasteur Institute Phnom Penh), Nutrients 2016

- Adults/children, n=415, 27% heterozygote HbE, 8% Homozygote HbE, no HbE/Thal
- Beta thalassaemia minor only in 2% (?); Compound HbE/Thal ??

Bias depending on cohort (city/countryside; outpatients...)?

Unclear prevalence of Thalassaemia maior/intermedia in Cambodia

Kantha Bopha (Phnom Penh, Siem Reap) 2010 (Masterthesis UZH, F. Stoller)

- Hospitalisierte Patienten (n=2777), Mikrozyt. Anämie 24%, davon 38% Fe-Mangel

Thalassaemia in Cambodia

Study from Kantha Bopha (2010-2011)

Hospitalised children, n=153

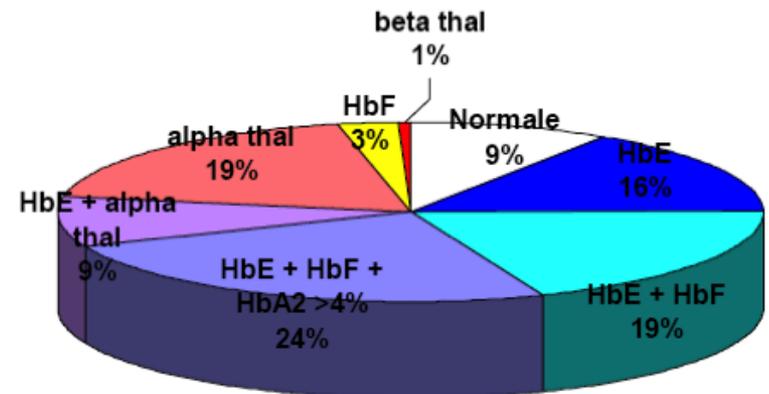
No anaemia (n=76)

- Normal Chromatography in 75%
- HbE (homo/heteroz) in 24%
- Compound HbE/Thal. in 1%
- alpha Thal. (≥ 2 gene deleted) 1%

Anaemia, normal ferritin (n=77)

- Median Hb 5,9 g/l
- HbE (homo/heterozygote) in 55%
- alpha Thal. (≥ 2 gene deleted) 20%
- **Compound HbE/Thalassaemia n=18 (22%!)**

Children with anaemia, normal ferritin (n=77)



HbE und Thalassaemie in Kambodscha

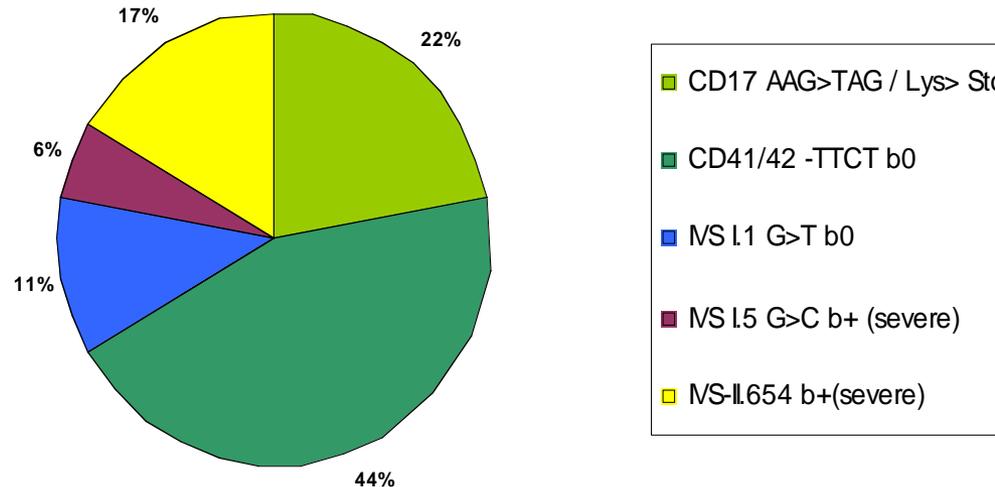
Hospitalisierte Kinder mit HbE or Compound HbE/ Thalassaemie

	n	Zusätzlich alpha Thalass.	Hb g/l Median, range
Heterzygote HbE	10	4	6.8 ± 2.3 (2.7 - 10.7)
Homozygote HbE	1	0	6,4
Compound Thalassaemia/ HbE	18 Davon 8x Hb< 5g/l	0	5.4 ± 1.0 (2.9 - 7.1)

HbE/ Thalassaemia

Assoziierte β - Globin Mutation auf 2. Allel

CD= codon

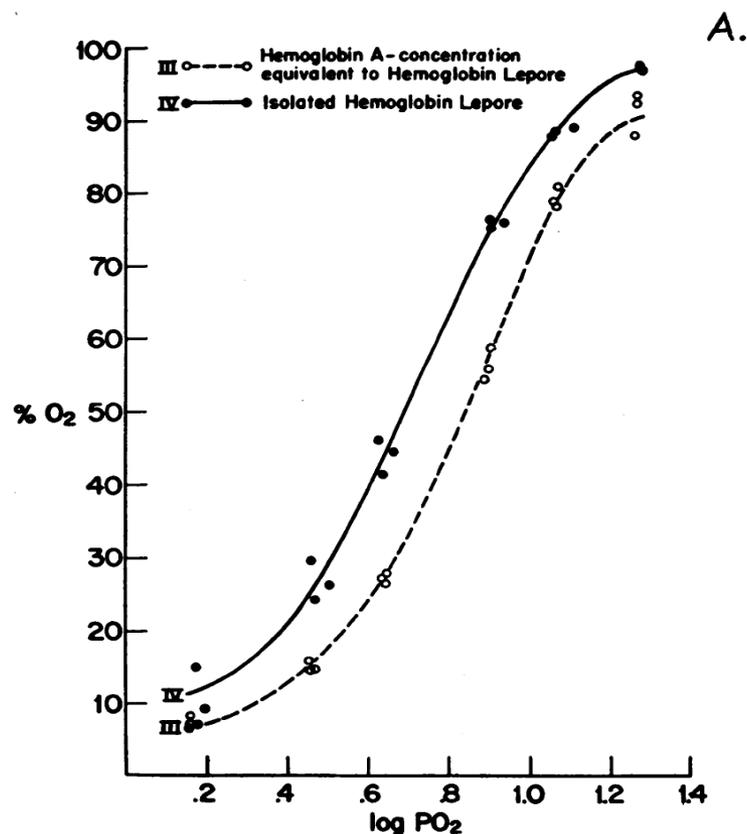


Stoller et al, Masterthesis UZH 2011

Oxygen Equilibria of Hemoglobin A₂ and Hemoglobin Lepore*

GRACE G. EDDISON,† ROBIN W. BRIEHL,‡ AND HELEN M. RANNEY

(From the Departments of Medicine and Physiology of the Albert Einstein College of Medicine and the Bronx Municipal Hospital Center, New York, N. Y.)



„A significant increase in oxygen affinity was demonstrated in isolated hemoglobin Lepore as compared with isolated hemogl. A.

The expected and observed effect of this increased affinity on unfractionated hemoglobin from a Lepore heterozygote was so slight as to be within experimental error.“

Adaptation to anemia in hemoglobin E- β thalassemia

Angela Allen,^{1,2} Christopher Fisher,³ Anuja Premawardhena,⁴ Timothy Peto,¹ Stephen Allen,² Mahinda Arambepola,⁵ Vivekanandan Thayalsutha,⁶ Nancy Olivieri,⁶ and David Weatherall¹

Table 1. Basic data for patients with HbE β thalassemia, controls and related diseases

	n	Hb (g/dl)	P ₅₀ (mmHg)	2,3-BPG (μ mol/gHb)
HbE β thalassemia				
Mild	36	5.6 (3.7-8.8)	28.2 (22.6-31.2)	22.7 (9.39-44.4)
Severe	20	4.9 (3.2-7.4)	27.8 (25.1-30.2)	27.2 (7.9-48.2)
Total	56	5.4 (3.2-8.8)	27.9 (22.6-31.2)	24.0 (7.9-48.2)
Hb E $\delta\beta$ thalassemia	1	10.3	24.7	21.9
β thalassemia intermedia	2	4.0 5.4	21.8 22.0	19.9 27.7
$\beta/\delta\beta$ thalassemia	3	8.0 9.96.9	21.9 19.5 22.5	17.0 14.7 11.9
Hb S β thalassemia	1	7.5	26.9	33.1
Sickle cell anemia	2	9.5 8.1	30.3 30.7	44.2 28.9
Hb SE disease	1	9.5	26.9	15.0
Hb SD disease	1	9.1	30.6	20.8
Healthy controls	30	14.0 (10.6-16.3)	25.6 (24.1-27.2)	13.2 (8.8-19.6)

Zusammenfassung

Hb Lepore

- Eher seltenere Thalassämieform (Italien, Südosteuropa)
- Hb Lepore oder Hb Lepore / Thalassaemie zeigen normale-erhöhte O₂ Affinität
- Hb-Lepore /Thalassämie und Homozygoten Hb-Lepore verläuft meist als Th. maior

HbE/ Thalssämie

- Meist mildere Thalassämia intermedia, praevalent in Südostasien (Kambodscha u.a.)
- Klinisch besser toleriert (trotz „instabilerem“ Hb!) wegen tiefer O₂ Affinität des Hb
- Aufgrund des milden Verlaufes ist die Prävalenz in Ostasien unklar und sicher unterschätzt

PS: Compound Hb-Lepore / HbE exists ! (Edison, Hemoglobin 2005)

Acknowledgment

Kambodscha

Denis Laurent

Beat Richner



Kantha Bopha
Foundation

Zürich

Manuela Albisetti

Monica Ceresetti

Sabine Kroiss

Oliver Speer

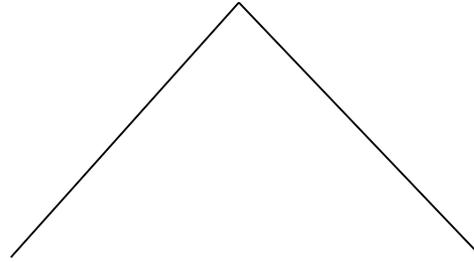
Fabienne Stoller

Karin Zurbriggen



KINDERSPITAL ZÜRICH 

Beta Globin Gene



Abnormal Haemoglobins

-**Structural variants**

-513 known variants

-Most known:
HbS /HbC /**HbE**

Thalassaemias

-**Reduced beta-globin synthesis**

-240 known variants

-Mild to severe presentation