



Jeroen S. Goede<sup>1</sup>

# Erythrozytäre Membranopathien

**In Mitteleuropa ist die hereditäre Sphärozytose (HS) mit einer geschätzten Prävalenz von 1:2000 bis 1:2500 die häufigste hämolytische Anämie überhaupt. Die HS ist eine sehr heterogene Gruppe von hereditären hämolytischen Erkrankungen mit Störung der erythrozytären Verformbarkeit. Diese wird durch Mutationen von Genen, welche Proteine der erythrozytären Membran kodieren, ausgelöst und führt zu einem beschleunigten Abbau der Erythrozyten in Milz, Leber, Knochenmark und/oder Lunge.**

Am häufigsten sind die Membranproteine Ankyrin, Spektrin und Bande 3, seltener das Protein 4.2 und der Rhesus-Komplex betroffen. Bei etwa zwei Drittel der Patienten ist der Erbgang autosomal dominant und nur bei 15–20% autosomal rezessiv oder compound-heterozygot. Bei den restlichen 15% der Erkrankungen ist die Familienanamnese und -abklärung vollständig unauffällig, und die Entstehung basiert auf Neumutationen. Je nach betroffenem Protein und Mutationstyp reicht das klinische Spektrum von einer schweren, lebenslangen transfusionsbedürftigen hämolytischen Anämie bis hin zum vollständig asymptomatischen Befund mit nur intermittierender, jeweils gut kompensierter hämolytischer Aktivität. Gerade die milden HS-Formen werden meist erst im Erwachsenenalter als Zufallsbefund diagnostiziert. In diesen milden Fällen wird die Abklärung häufig auf dem Boden einer leicht vergrösserten Milz oder einer für das Lebensalter atypisch früh festgestellten Cholelithiasis begonnen.

## Klinische Präsentation

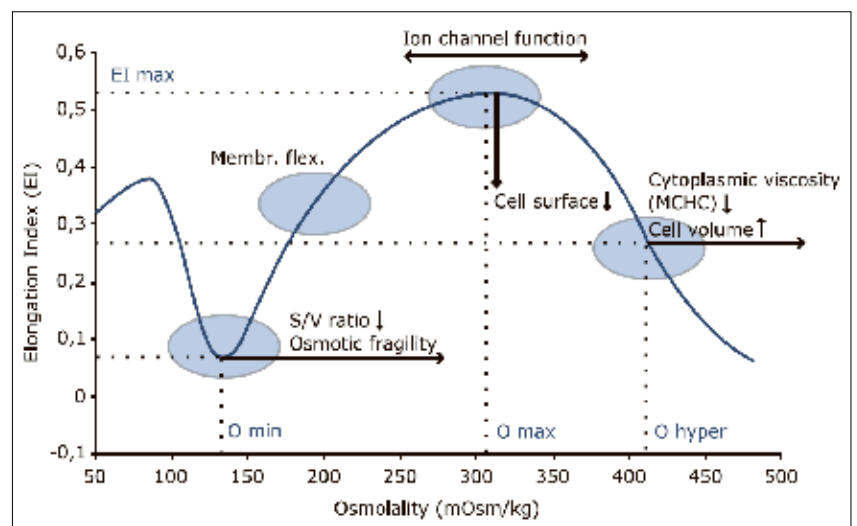
Das klinische Bild wird durch die Splenomegalie (Ausmass sehr variabel) mit oft nur intermittierendem Ikterus (Erhöhung des indirekten Bilirubins), der Anämie mit erhöhter Retikulozytenzahl bei negativem Coombs-Test sowie der meist positiven Familienanamnese geprägt. Die mittlere zelluläre Häoglobinkonzentration (MCHC) ist typischerweise hochnormal oder erhöht. Klinische Komplikationen sind das frühe Auftreten von Cholelithiasis als Folge der chronischen Hämolyse sowie die aplastische Krise, am häufigsten nach Erstinfektion mit Parvovirus B19. Die aplastische Krise ist durch einen passageren Stopp der Erythropoese mit dadurch sehr tiefer Retikulozyten-

zahl und unvermindert fortlaufender hämolytischer Aktivität gekennzeichnet. Dies führt teilweise zu einer vorübergehenden transfusionsbedürftigen Anämie. Hämolytische Schübe treten typischerweise im Kontext von Infektionen auf. Durch den konstant erhöhten Bedarf an Vitamin B12 und Folsäure zeigen HS-Patienten ein erhöhtes Risiko für megaloblastäre Krisen.

## Diagnostische Aufarbeitung

In der Diagnostik finden sich im peripheren Blutbild bei milden Formen oft nur diskrete Veränderungen. Ein hochnormales oder erhöhtes MCHC in Kombination mit einer (intermittierenden) Retikulozytose sollte bei negativem Coombs-Test immer an eine HS denken lassen. Erst der Nachweis einer verminderten Verformbarkeit der Erythrozyten erlaubt die definitive Diagnose einer hereditären erythrozytären Membranopathie. Wobei dadurch die Art der Membranopathie noch nicht definitiv geklärt werden kann (HS, hereditäre Stomatocytose, Kryohydrozytose, Ovalozytose, Pyropoikilozytose). Im Rahmen einer etwas größeren Beurteilung (milde Formen werden ver-

passt), kann die Abklärung mit einer einfachen osmotischen Resistenzprüfung erfolgen. Diese Untersuchung wird an frischem Blut und erneut nach 24-stündiger Lagerung bei 36°C durchgeführt. Da diese Untersuchung nur groborientierende Hinweise für eine HS gibt, zeitlich aufwendig ist und in der Analysenliste unzureichend vergütet wird, gibt es in der Schweiz immer weniger Laboratorien, welche diese Analyse noch regulär anbieten. Für Patient/innen mit Indikation für eine therapeutische Splenektomie ist eine alleinige Stützung der Diagnose durch eine osmotische Resistenzprüfung ungenügend. Dies weil dadurch Erkrankungen aus dem stomatozytären Formenkreis nicht von der HS unterschieden werden können und eine Splenektomie bei hereditärer Stomatocytose als kontraindiziert gilt (begrenzte Wirksamkeit, je nach Form Häufung thromboembolischer Komplikationen). Die eindeutige Klassifikation als HS bedarf in diesen Fällen spezialisierter Zusatzabklärungen. Flowzytometrisch kann die Eosin-5-Maleimid-Bindung (EMA-Test) untersucht werden. Ein pathologisches Resultat belegt eine Minde-



<sup>1</sup> Chefarzt Hämatologie, Kantonsspital Winterthur

Kurvenverlauf einer unauffälligen Ektazytometrie

rung von Bande3-Molekülen an der erythrozytären Membran, ein sehr typischer Befund für die HS, der durch den Verlust von Membranfragmenten zustande kommt. Generell als Goldstandard anerkannt ist jedoch die Ektazytometrie. Mit dieser Untersuchung wird die erythrozytäre Verformbarkeit (Elongationsindex DI) bei sich kontinuierlich verändernder Osmolalität dynamisch gemessen (Abbildung 1). Mit der erhaltenen Kurve lässt sich eine HS eindeutig von stomatozytären Störungen abgrenzen. Deswegen sollte diese Analyse spätestens vor der Planung einer therapeutischen Splenektomie zur Bestätigung der HS-Diagnose erfolgen. HS-Patienten zeigen im Vergleich zur Normalprobe eine Minderung der erythrozytären Verformbarkeit im gesamten Spektrum der Untersuchung mit Rechtsverschiebung von Omin, Minderung von EImax und Linksverschiebung von Ohyper (Abbildung 2). Bei weiterem Interesse kann mittels Sodium-Dodecyl-Sulfat-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (SDS-PAGE) das betroffene Protein identifiziert und anschliessend sequenziert werden. Die SDS-PAGE und PCR-Diagnostik werden jedoch nur bei wissenschaftlichem Interesse oder völlig unklarem Befund durchgeführt.

### Therapeutische Möglichkeiten

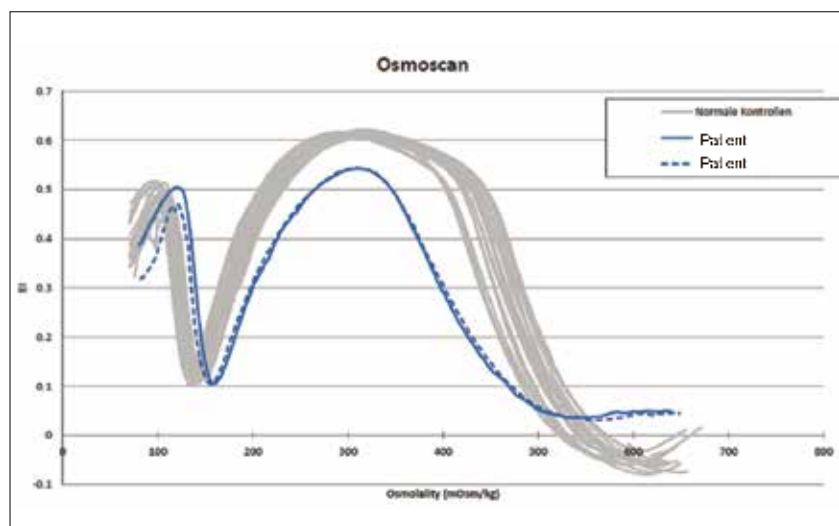
Eine kausale Therapie der HS gibt es nicht. Die effektivste Therapie nach Sicherung der HS-Diagnose besteht aus der Splenektomie. Mit dieser Interven-

tion wird das Organ mit der höchsten Wechselwirkung zwischen Erythrozyten und Gefässen und somit der Hauptpool der hämolytischen Aktivität entfernt. Bei symptomatischer Cholelithiasis sollte zusätzlich die Cholezystektomie erfolgen. Bei milden Formen ist die Splenektomie jedoch nicht erforderlich. Die Indikation zur Splenektomie wird individuell gestellt und ist normalerweise bei chronischer Anämie oder wiederholten hämolytischen Schüben gegeben. Bei asymptomatischem Verlauf sind klinische Verlaufskontrollen in ca. ein bis zweijährlichen Abständen empfohlen. Anlässlich dieser Kontrollen werden die hämolytische Aktivität beurteilt (Blutbild, Retikulozyten, LDH, HbA1c, Milzgrösse) und die wesentlichen Substrate der Blutbildung überprüft (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Vitamin B12, Folsäure). Bei chronischer hämolytischer Aktivität ist eine regelmässige Vitamin-B12- und Folsäuresubstitution indiziert (z.B. während 3 Monaten pro Jahr). Bei splenektomierten Patienten ist eine Überprüfung der Impfungen mit Besprechung zum Vorgehen im Falle von Fieber oder Verletzungen, insbesondere nach Tierbissen, notwendig (rascher Zugang zu Antibiotika).

Korrespondenz  
jeroen.goede@ksw.ch

## Membranopathies érythrocytaires

Les membranopathies érythrocytaires héréditaires sont extrêmement hétérogènes aussi bien dans leurs effets cliniques que concernant leurs causes moléculaires. Les formes légères, n'étant associées qu'à une activité hémolytique intermittente, sont généralement diagnostiquées à l'âge adulte, et sont donc particulièrement sous-diagnostiquées. Souvent, ce sont les bilans effectués pour une hypertrophie de la rate de cause inconnue ou pour une cholélithiasis survenant à un âge anormalement jeune qui conduisent au diagnostic. Dans le bilan, il convient de distinguer la sphérocytose héréditaire de la stomatocytose héréditaire, cinq à dix fois moins fréquente que la première. La distinction est particulièrement importante avant d'envisager une splénectomie thérapeutique, car celle-ci ne réduit qu'en partie l'activité hémolytique dans le cadre de la stomatocytose héréditaire, et peut provoquer une thrombophilie majeure.



Kurvenverlauf einer Ektazytometrie bei hereditärer Sphärozytose