



Labornachrichten Januar 2014

Genetische Defekte des Hämoglobins

Teil 2: α -Thalassämien und seltene Thalassämieformen

α -Thalassämien

α -Thalassämien sind in Europa seltener als β -Thalassämien und werden durch eine quantitativen Störung der α -Globinketten-Synthese verursacht. Besonders häufig treten sie in afrikanischen und asiatischen Ländern auf, in denen die Malaria endemisch ist; Merkmalsträger besitzen eine relative Resistenz gegen Malaria.

Nicht gepaarte β - und γ -Ketten können im Gegensatz zu den α -Ketten lösliche Tetramere bilden. Die Überschuss-hämoglobine der nicht betroffenen Ketten, insbesondere der β -Globinketten (α/β -Imbalanz), führen zur Schädigung der Erythrozytenmembran und zur hämolytischen Anämie.

Auf molekularer Basis findet man partielle (α^+)- oder vollständige (α^0)-Deletionen. Der Schweregrad des Krankheitsbildes ist abhängig von der Anzahl der Deletionen der α -Globin-Gene. Da die α -Globinketten durch zwei fast identische Gene kodiert werden, stehen auf Grund des diploiden menschlichen Chromosomensatzes vier α -Globingene zur Verfügung. Abhängig von der Anzahl der noch funktionierenden Gene umfasst das klinische Bild ein weites klinisches Spektrum, da ein klinischer Phänotyp meist erst bei Inaktivierung von drei Kopien sichtbar wird.

Neben den asymptomatischen Formen mit der Deletion von nur einem α -Globin-Gen (α -Thalassaemia minima) und der α -Thalassaemia minor mit Deletion von zwei α -Globin-Genen gibt es die HbH-Krankheit. Bei dieser nach Ausfall von drei α -Globin-Genen nur noch ein funktionelles α -Globin-Gen vorhanden ist und bei der sich eine unterschiedlich stark

ausgeprägte hypochrome, mikrozytäre Anämie und der Nachweis von Hämoglobin H (HbH), einem Tetramer aus vier β -Globinketten (β_4), nachweisen lässt, und schließlich die α -Thalassaemia major (Hb-Bart's-Hydrops fetalis, vier γ -Globinketten (γ_4)) bei einer Inaktivierung aller vier α -Globingene.

α -Thalassaemia major (Hb-Bart's-Hydrops fetalis)

Die α -Thalassaemia major ($--/--$) weist einen vollständigen Verlust aller vier α -Globin-Gene auf, die Patienten sterben ohne Therapie spätestens kurz nach der Geburt. Bis dahin kann der klinische Verlauf variieren. Unterschiedliche Anteile der normal funktionierenden embryonalen Hämoglobine *Gower I* und *Gower II* und Hb *Portland* könnten für diese Unterschiede verantwortlich sein. Kinder mit homozygoter α -Thalassämie und fehlenden intrauterinen Transfusionen weisen fast immer schwerste neurologische Folgeschäden und Fehlbildungen der Gliedmaßen auf. Therapeutisch sind bereits Infusionen intrauterin und nach der Geburt erforderlich, einzige Möglichkeit der kurativen Behandlung ist eine Stammzelltransplantation.

α -Thalassaemia intermedia (HbH-Krankheit)

Die HbH-Krankheit (compound heterozygote α^0/α^+ -Thalassämie mit Ausfall von drei α -Globin-Genen, ($--/-\alpha$)) ist durch eine mikrozytäre, hämolytische Anämie unterschiedlicher Ausprägung gekennzeichnet, die stark von der Art der Mutation abhängig ist. Das instabile Tetramer HbH zerfällt, durch den Zerfall der Erythrozyten und ihrem Abbau in der Milz resultiert eine meist ausgeprägte Hämolyse mit Splenomegalie.

Da beim Neugeborenen der Switch auf die β -Ketten Produktion noch nicht komplett vollzogen ist, lässt sich hier durch ein Überschuss an γ -Ketten auch die Bildung von Hb-Bart nachweisen.

Der Verlauf einer α -Thalassaemia intermedia kann sehr unterschiedlich sein; manche Betroffene benötigen passagere Transfusionen, wenn es im Rahmen einer Infektion zu einem Hb-Abfall kommt; andere Komplikationen sind kardiale Auffälligkeiten, Gallensteine und Geschwüre an den Unterschenkeln. In der Regel ist eine regelmäßige Folsäuresubstitution indiziert.

α -Thalassaemia minor

Wie die β -Thalassaemia minor zeichnet sich die α -Thalassaemia minor (Anordnung der α -Globingene(- α / α) oder (- $\alpha\alpha$)) durch eine milde, nicht behandlungsbedürftige hypochrome, mikrozytäre Anämie aus.

α -Thalassaemia minima

Die heterozygote α^+ -Thalassämie (- $\alpha\alpha$) ist klinisch unauffällig und erkennbar an grenzwertigen Hämoglobinwerten mit leichter Hypochromasie.

Hb Constant-Spring (HbCS)

Es handelt sich um eine bei südostasiatischen Patienten vorkommende α -Kettenvariante, die vermindert gebildet wird; Betroffene haben eine milde mikrozytäre, hypochrome Anämie, in der Hb-Elektrophorese ist Hb-Bart's und Hb-Constant-Spring nachweisbar, HbA2 ist erniedrigt.

Andere seltene Thalassämieformen

δ -Thalassämien

Bei δ -Thalassämien werden δ -Ketten vermindert gebildet; bei Heterozygoten ist HbA2 vermindert, bei Homozygoten fehlt es vollständig. Da HbA2 nur einen geringen Anteil hat, kommt der δ -Thalassämie keine klinische Bedeutung zu.

γ -Thalassämien

Da γ -Ketten Bestandteil von HbF sind und nur in der Fetalperiode von Bedeutung sind, ist klinisch nur eine passagere Anämie beim Neugeborenen zu beobachten.

δ - β -Thalassämie

Eine weitere Form ist die δ - β -Thalassämie (F-Thalassämie), die durch eine Deletion charakterisiert ist, die die Gene für δ - (HBD) und β -Globin (HBB) umfasst. Die δ - β -Thalassämie

zeichnet sich auf dem betroffenen Chromosom durch eine fehlende Synthese von δ - und β -Globinketten bei meist persistierender Synthese von γ -Globinketten aus. Heterozygote Formen haben eine klassische Thalassaemia minor-Konstellation mit einer HbF-Erhöhung von über 10 %. Man findet ein vermindertes MCV und MCH; wegen der gleichzeitigen Verminderung der δ -Ketten ist HbA2 ($\alpha\delta\beta$) meist normal.

Homozygote Formen haben 100 % HbF durch verstärkte γ -Kettenbildung, das klinische Bild entspricht einer Thalassämie intermedia. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

Hereditäre HbF-Persistenz (HPFH)

Molekulare Ursache für die HPFH sind Defekte im γ - δ - β -Genkomplex. Infolgedessen kann man HbF auch noch im Erwachsenenalter nachweisen. Bei Neugeborenen sind ca. 70 % des zirkulierenden Hämoglobins HbF und ca. 30 % HbA. Erwachsenenverhältnisse werden nach ca. 1½ Jahren erreicht. Klinisch sind die Betroffenen unauffällig, man findet eine mikrozytäre, hypochrome Anämie. HbF-Erhöhlungen finden sich auch bei anderen Erkrankungen wie der δ - β - oder β -Thalassämie.

Hämoglobinopathie Lepore

Die Hämoglobinopathie Lepore ähnelt einer β -Thalassämie. Durch den Austausch der normalen β -Globinkette durch ein δ - β -Fusionsprodukt haben Homozygote und Heterozygote eine der β -Thalassämie major und minor vergleichbare Symptomatik.

Bei Heterozygoten ist durch den schnelleren Abbau allenfalls eine leichte Milzvergrößerung festzustellen. Die Hb-Elektrophorese zeigt eine Hb-Zusammensetzung von 8-15% Hb Lepore, 1-8% HbF und HbA2 Normbereich.

Patienten mit Homozygotie für Hb Lepore oder mit der Kombination Hb Lepore/ β^0 -Thalassämie haben eine der Thalassämie major vergleichbares klinisches Bild. In der Hb-Elektrophorese lässt sich eine Hämoglobinzusammensetzung von 8-30% Hb Lepore, 70-92% HbF und nicht nachweisbaren HbA feststellen. Teil 3 folgt im April 2014. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978129 oder Herr Dr. Schröer unter 0211-4978182 zur Verfügung.

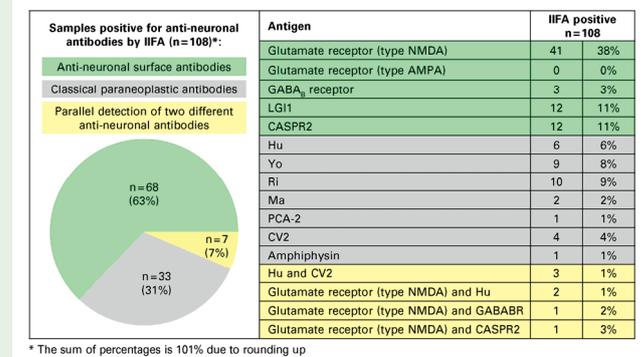
Onkoneurale Antikörper

Als Paraneoplastische Syndrome (PNS) werden verschiedene Begleitsymptome eines Karzinoms bezeichnet, die weder durch den Tumor noch durch seine Metastasen bedingt sind. Patienten mit PNS bilden als immunologische Antwort auf den Tumor Antikörper gegen neuronale Proteine, die im Rahmen der Entdifferenzierung der Tumorzellen von diesen gebildet und vom Immunsystem außerhalb des Nervensystems als unphysiologisch wahrgenommen werden.

Unter PNS-definierenden Antikörpern versteht man solche neuronalen Antikörper, die mit einem hohen Grad an Wahrscheinlichkeit mit dem Auftreten einer neoplastischen Erkrankung assoziiert sind. Fast alle Organe können betroffen sein; es finden sich charakteristische Antikörper, die eine gezielte Tumorsuche empfehlen lassen. Die verwendete Nomenklatur dieser Antikörper ist verwirrend; entweder werden die ersten Buchstaben des Indexpatienten (z. B. Hu für Hull, Yo für Young oder Ma für Margret), oder die Abkürzungen entsprechend der angefärbten Strukturen in der immunhistochemischen Färbung (z. B. ANNA (antinukleäre neuronale Antikörper) oder PCA (Purkinje Cell Antibody)) verwendet.

Paraneoplastische Syndrome werden relativ selten bei Tumorerkrankungen beobachtet. Die neurologische Symptomatik kann jedoch schon viele Monate der Entdeckung des Tumors vorausgehen. Da neben der Tumorentfernung auch immunsuppressive Maßnahmen in Frage kommen, hat der

Nachweis von PNS-Antikörpern immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über die Häufigkeit des Vorkommens der bisher bekannten onkoneuralen Antikörper.



Häufigkeit Antineuronaler Antikörper, mit freundlicher Genehmigung der Fa. Euroimmun
Bei unklarer neurologischer Symptomatik empfehlen wir als Eingangsuntersuchungen auch im Hinblick einer möglichst sinnvollen und kostenoptimierten Diagnostik folgendes Vorgehen:

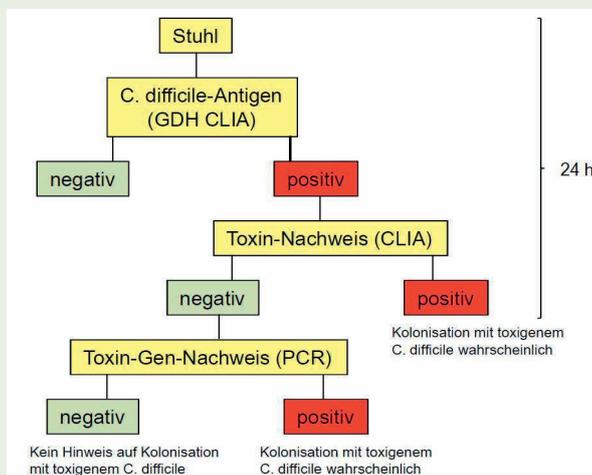
Screening mit Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ri, Anti-Ma (Ma1, Ma2/Ta), Anti-Amphiphysin, Anti-CV2, GAD-Antikörper, Kaliumkanal-Ak (LGI1- und CASPR2-Ak, Differenzierung wenn positiv), Glutamatrezeptoren-Ak (NMDA-Rezeptor-Ak), und nur bei besonderer Fragestellungen GABA-B-Rezeptor-Ak sowie die seltenen AMPA-Rezeptor-Ak.

Auf Wunsch können Sie von uns ausführlichere Informationen zu diesem Thema erhalten. Für weitere Fragen steht Ihnen Herr Dr. Schauseil unter 0211-4978129 zur Verfügung.

| Antikörper | Syndrom | Häufigste assoziierte Tumore |
|---|---|---|
| Anti-GAD | Stiff-man-Syndrom | Mamma-, Kolon-, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) |
| Neuronenkerne-Ak Typ 1 (ANNA-1, Anti-Hu) | Enzephalomyelitis, Sensorische Neuropathie, Limbische Enzephalitis, | kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), Neuroblastom |
| Neuronenkerne-Ak Typ 2 (ANNA-2, Anti-Ri) | Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, Kleinhirndegeneration | Mammakarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) |
| Purkinje-Zellen-Antikörper Yo (PCA-1-Ak, Anti-Yo) | Subakute Kleinhirndegeneration | Ovarial-, Mammakarzinom |
| CV2 -Ak (Collapsin Response Mediator-Protein, CRMP5-Ak) | Limbische Enzephalitis, Polyneuropathie, Kleinhirndegeneration | kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), Thymom |
| Anti-Amphiphysin | Stiff-man-Syndrom, Enzephalitis | Mamma-, Ovarial-, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) |
| Anti-Ma (Ma1, Ma2/Ta) | Rhombenzephalitis, Limbische Enzephalitis, Kleinhirndegeneration | Mammakarzinom |
| Kalium-Kanal-Autoantikörper (VGKC) Typ Anti-LGI1 | Limbische Enzephalitis, Neuromyotonie | Ovarialteratom, Thymom, selten kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) |
| Kalium-Kanal-Autoantikörper (VGKC) Typ Anti-CASPR2 | Morvan-Syndrom | Thymom, Uteruskarzinom |
| Anti-Glutamat-Rezeptor Typ NMDA | Limbische Enzephalitis, Gedächtnisstörungen | Bis zu 50% Ovarialteratome, seltener männliche Keimzelltumore |
| Anti-Glutamat-Rezeptor Typ AMPA | Limbische Enzephalitis, atypische Psychosen | Bronchial- und Mammakarzinom, Thymom |
| Anti-GABA-B-Rezeptoren | Limbische Enzephalitis, oft mit GAD-Ak | kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC), Thymom |

Neue Clostridium difficile Stufendiagnostik

C. difficile hat sich in den letzten Jahren zu einem bedeutsamen Erreger toxinvermittelter, enteraler Infektionen entwickelt - nicht nur im Krankenhaus, sondern zunehmend auch in der ambulanten Umgebung. Daraus resultieren große Anforderungen an Therapie und Hygiene, aber auch an die Diagnostik. Lange Zeit wurde der Toxinachweis (EIA) aus nativem Stuhl als Gold-Standard angesehen. Dieser wurde früher zusammen mit einer anaeroben Kultur zur Anzucht von C. difficile angesetzt. Aufgrund der geringen Sensitivität der Immunoassays und der Instabilität der Toxine sowie der langen kulturellen Anzucht (mind. 48 h) wurden nun neue Algorithmen in der Diagnostik von C. difficile (s. Diagramm) entwickelt.



Ziel dabei ist es C. difficile schnell nachzuweisen, um dessen Übertragung auf hospitalisierte Patienten zu vermeiden. Als Screening-Test wird der direkte Nachweis des C. difficile Antigens Glutamat-Dehydrogenase (GDH) per Chemilumineszenz Immunoassay (CLIA) durchgeführt. Bei positivem Ergebnis erfolgt unmittelbar der klassische Toxinachweis mittels CLIA im Reflex-Testing. Erst die spezifischen Krankheitssymptome und der Nachweis der Toxine A und B ermöglichen die Diagnose einer durch C. difficile assoziierten Diarrhoe (CDAD). Damit kann das Zeitintervall bis zur Diagnose auf ca. 24 h verkürzt werden.

Bei positivem GDH aber negativem Toxinachweis kann entweder ein apathogener Stamm vorliegen, oder das relativ instabile Toxin in der Stuhlprobe bereits abgebaut sein. In solchen Fällen wird der Toxin-Gennachweis mittels PCR angeschlossen. Die Realtime-PCR liefert schnell sensitive und spe-

zifische Ergebnisse, da der verwendete Test die DNA der Toxin A- und B-Gene nachweist und somit nur toxische Stämme detektiert. Die neue Stufendiagnostik ermöglicht eine schnelle spezifische Behandlung von CDAD-Patienten und die Einleitung von Hygienemaßnahmen. Bei speziellen Fragestellungen (Typisierung) wird auf Wunsch auch weiterhin eine kulturelle Anzucht angeboten. Für Rückfragen steht Ihnen Herr Dr. Gehrt unter 0211-4978-221 zur Verfügung.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Das Neue Jahr wird vermutlich im Gesundheitssektor eine Reihe von Neuerungen bringen – sowohl für ambulante als auch stationäre Patienten, die wir zusammen mit Ihnen betreuen dürfen. Wir hoffen, dass wir diese - wie in der Vergangenheit - mit Ihnen gemeinsam optimal umsetzen können. Für Anregungen und Fragen steht Ihnen die gesamte Ärzteschaft unseres Laboratoriums jederzeit gerne zur Verfügung.

Mit kollegialen Grüßen

Ihr Stephan Schauseil

LABOR DÜSSELDORF

MEDIZINISCHE LABORATORIEN DÜSSELDORF

Nordstraße 44 • 40477 Düsseldorf

Telefon (0211) 4978-0, Fax: (0211) 4930612

Email: info@labor-duesseldorf.de

www.labor-duesseldorf.de

ärztliche apparate-gemeinschaft

Zimmerstraße 19 • 40215 Düsseldorf

Telefon (0211) 933800, Fax (0211) 9338033

Email: info@apparategemeinschaft.de

www.apparategemeinschaft.de

○ Ich bin an der Einrichtung der LabApp interessiert.

○ Ich möchte den Newsletter per E-Mail erhalten.

○ Ich bitte um Zusendung des neuen Kompendiums

Absender: