

Die Sichelzellerkrankung in der Schweiz

Teil 1: Pathophysiologie, Klinik

Markus Schmutz^a, Oliver Speer^a, Ayse Hulya Ozsahin^b, Gabriele Martin^b

^a Erythrozytenlabor, Abt. Immunologie, Hämatologie und Knochenmarkstransplantation, Kinderspital Zürich,

^b Unité d'onco-hématologie pédiatrique, Département de l'enfant et de l'adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève



Quintessenz

- In den letzten zehn Jahren hat in der Schweiz aufgrund von Adoptionen und der Immigration die Anzahl von Patienten mit Sichelzellanämie zugenommen.
- Die Erkrankung entsteht durch eine Mutation im Genom der Beta-Kette des Hämoglobins, die zur Aneinanderlagerung von desoxygeniertem Hämoglobin, zur Hämolyse und zur Störung der NO-Homöostase der kleinen Gefässe führt.
- Träger einer heterozygoten Sichelzellanämie sind bis auf eine milde, oft nur grenzwertige Anämie asymptomatisch.
- Patienten mit homozygoter Sichelzellanämie oder Compound-Hämoglobinopathie S/Thalassämia minor leiden an rezidivierenden schmerzhaften vaso-okklusiven Krisen der Extremitäten oder der Abdominalorgane.
- Schwere, eventuell lebensbedrohliche vaso-okklusive Krisen können durch Verschlüsse im Stromgebiet der Lunge, der Milz oder im Sinne eines «Stroke» im Gehirn entstehen.
- Das Infektionsrisiko mit bekapselten bakteriellen Erregern ist bei eingeschränkter Milzfunktion lebenslang erhöht.

Summary

Sickle cell disease in Switzerland.

Part 1: Pathophysiology, clinical findings

- *As a result of migration to Central Europe and child adoption, a growing number of patients with sickle cell disease have been seen in Switzerland during the last decade.*
- *In sickle cell disease, a point mutation in the genome of the beta globin chain causes polymerisation of deoxygenised haemoglobin, haemolysis, and finally a disturbance of small vessel NO metabolism.*
- *This results in recurrent peripheral vaso-occlusions in patients with homozygous sickle cell disease and compound haemoglobinopathy, while heterozygous patients are asymptomatic except for borderline anaemia.*
- *In the arteries of the brain and the vessels of the spleen and lungs, severe life-threatening vaso-occlusive events may cause stroke, chest syndrome and splenic sequestration.*
- *Patients carry a lifelong risk of infection with capsulated bacteria, due to functional hyposplenism developing as early as the first years of life.*

Einleitung

Bereits 1949 beschrieb Linus Pauling in seiner bahnbrechenden Arbeit, wie sich das elektrische Ladungsverhalten des Sichelzellhämoglobins HbS vom normalen adulten Hämoglobin HbA unter-

scheidet [1]. So konnte vor fast 60 Jahren die klinische Präsentation der Erkrankung mit vaso-okklusiven Krisen (VOK) durch die veränderten biophysikalischen Eigenschaften der roten Blutzellen erklärt werden.

War diese bis in die 1980er Jahre in der Schweiz eine Rarität, so kommen wir nun durch die Migrationsbewegungen der vergangenen Jahrzehnte, aber auch durch Adoptionen mehr und mehr in Kontakt mit dieser Erkrankung. Im Hinblick auf das sehr frühe Auftreten von Symptomen im Kindesalter sowie auf die bei Migranten in den Herkunftsländern oft ungenügende Aufklärung und Grundversorgung sind es vor allem Internisten, Allgemeinärzte und Pädiater, die von Patienten mit Sichelzellerkrankung aufgesucht werden.

Epidemiologie, Auftreten und Verbreitung der Sichelzellanämie in der Schweiz

Durch die Einwirkung der Malaria haben sich in der Menschheitsgeschichte mehrere Mutationen in den Alpha- bzw. Betaketten des Hämoglobins selektiert. Die Sichelzellmutation HbS des Beta-Globins entwickelte sich vermutlich mehrere Male in Afrika und im indoeuropäischen Raum. Ihre hohe Prävalenz in der schwarzafrikanischen Bevölkerung beruht wohl auf der besseren Überlebensrate der Heterozygoten, da diese besser gegen letale Verläufe einer Malariainfektion, insbesondere als Kleinkinder gegen eine zerebrale Malaria, geschützt sind. Das Auftreten der Sichelzellerkrankung in Nord-, Zentral- und Südamerika

Abkürzungen

Ec	Erythrozyten
Hb	Hämoglobin
HbA	Hämoglobin A
HbF	Hämoglobin F
HbS	Hämoglobin S
HU	Hydroxyurea
KMT	Knochenmarkstransplantation
NO	Stickstoffmonoxid
SCD	Sichelzellerkrankung
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
VOK	Vaso-okklusive Krise

rührt von der Verschleppung der Schwarzafrikaner her. Hämoglobinopathien finden sich auch unter den Einwohnern des europäischen Mittelmeerraums, da erst in den 1960er Jahren die Malaria in Europa ausgerottet werden konnte. Das gleichzeitige Auftreten von Thalassämien und Sichelzellerkrankung hat zur Kombinationen aus Thalassämia minor (heterozygote Thalassämie) und heterozygoter Sichelzellanämie geführt. Diese sogenannten «Compound»-Hämoglobinopathien (dazu gehören auch Kombinationen zwischen HbS und heterozygotem HbC und HbD) weisen ähnliche klinische Verläufe wie die homozygote Sichelzellerkrankung (SCD) auf.

In den letzten zehn Jahren hat aufgrund der zunehmenden Immigration insbesondere von schwarzafrikanischen Patienten auch in der Schweiz die Häufigkeit der SCD zugenommen. Standen im Kinderspital Zürich 1994 gerade fünf Patienten und im Hôpital des Enfants des HUG Genf zwölf Patienten mit Sichelzellerkrankung in Betreuung, so sind es aktuell 36 in Zürich und 25 in Genf betreute Kinder (Abb. 1 [6]).

Pathophysiologie

Beim Sichelzellanämie HbS kommt es durch eine Punktmutation im Kodon 6 des Beta-Globin-Gens auf Chromosom 11 zu einem Austausch der hydrophilen Aminosäure Glutamin durch hydrophobes Valin. Aufgrund der hydrophoben Interaktionen im desoxygenierten Zustand des HbS formen die Hämoglobinmoleküle jetzt Polymerketten, welche auch mit der Erythrozyten(Ec)-Membran interagieren und zur Entstehung von Sichelzellen führen. Diese sind mechanisch weniger belast- und verformbar, es kommt zur Vaso-

okklusion und zur Hämolyse (Abb. 2A [6]). Der heterozygote HbS-Träger hat genügend HbA, welches der Polymerkettenbildung im desoxygenierten Zustand entgegenwirkt [2, 3].

Neu wurde in den letzten Jahren beschrieben, wie die ständig hämolysierenden Ec mit dem Stickstoffmonoxid-(NO-)Stoffwechsel des Gefässendothels interferieren. Verschiedene Prozesse, insbesondere die NO-Bindung des nach Hämolyse freien HbS und freie Arginase im Plasma können zum starken Abfall der NO-Konzentration in den Gefässen führen. Da das im Endothel synthetisierte NO an der glatten Gefässmuskulatur als ein potenter physiologischer Gefässdilator und als Hemmer der Thrombozytenaktivierung wirkt, kann es durch die tiefen NO-Konzentrationen beim SCD-Patienten zu einer biochemisch induzierten Vasokonstriktion und zu einer schnelleren Thrombozytenaktivierung kommen (Abb. 2B [6]) [2, 4].

Labordiagnose

Die Diagnose einer Sichelzellanämie im Labor kann durch eine Hb-Gel-Elektrophorese, durch eine isoelektrische Fokussierung, durch die heute übliche Untersuchung mittels High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) oder mittels molekularer Mutationsanalyse gestellt werden. Bei Homozygoten sind im Unterschied zu Heterozygoten praktisch nur noch HbS und kein HbA mehr nachweisbar. Insbesondere die Diagnose einer Compound-Hämoglobinopathie erfordert eine Untersuchung durch ein erfahrenes Labor, eventuell kann hier sogar eine DNA-Sequenzierung des Beta-Globin-Gens notwendig sein. Üblicherweise sollten Neugeborene von Eltern mit bekannter Heterozygotie für HbS oder mit einer möglichen Compound-Hämoglobinopathie-Konstellation im Alter von drei bis sechs Monaten untersucht werden, damit frühzeitig eine antibiotische Prophylaxe eingeleitet werden kann [3, 5].

Klinische Präsentation, Komplikationen

Während Patienten mit einer heterozygoten Sichelzellanämie neben einer geringgradigen Anämie meist asymptomatisch sind, leiden SCD-Patienten (homozygote Sichelzellanämie oder Compound-Hämoglobinopathie, S-beta-Thalassämie, -SC oder -SD) an einer lebenslangen chronischen hämolytischen Anämie. Zusätzlich ist die Krankheit durch drei immer wieder auftretende Krankheitszustände gekennzeichnet: Schmerzkrisen infolge von Vaso-okklusion, schwere Infektionen sowie, oft begleitend, eine plötzliche Zunahme der Anämie und entsprechende klinische Symptome. Die im folgenden beschriebenen klinischen Symptome der SCD können Patienten jeden Lebensalters betreffen; allerdings sind gewisse Komplikationen relativ typisch für eine bestimmte Altersgruppe.

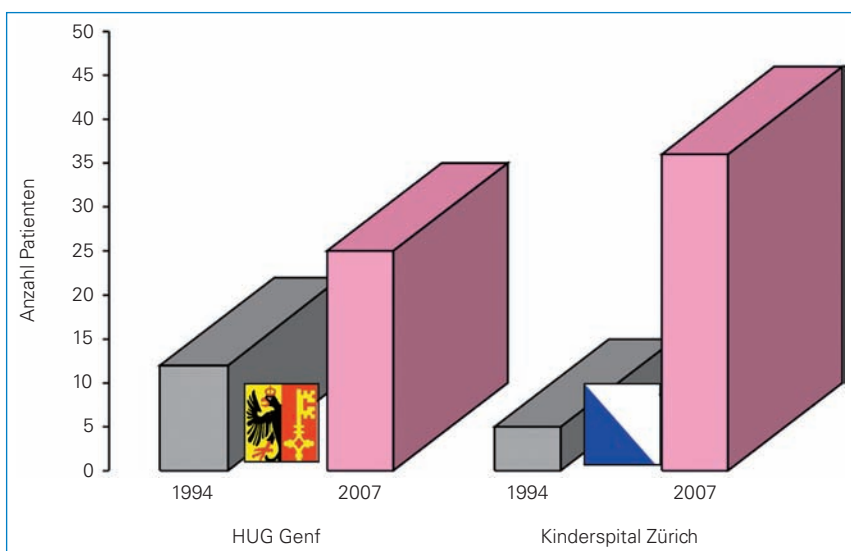


Abbildung 1

Patienten mit Sichelzellerkrankung in der Schweiz: Anzahl der 1994 und 2007 in der pädiatrischen Hämatologie des HUG Genf und des Kinderspitals Zürich behandelten Kinder.

Alterspezifische Präsentation der SCD

Kinder im Alter von bis zu sechs Monaten sind durch den noch bestehenden hohen Anteil an Hämoglobin F geschützt und in der Regel symptomfrei. Ab dem sechsten, selten auch schon ab

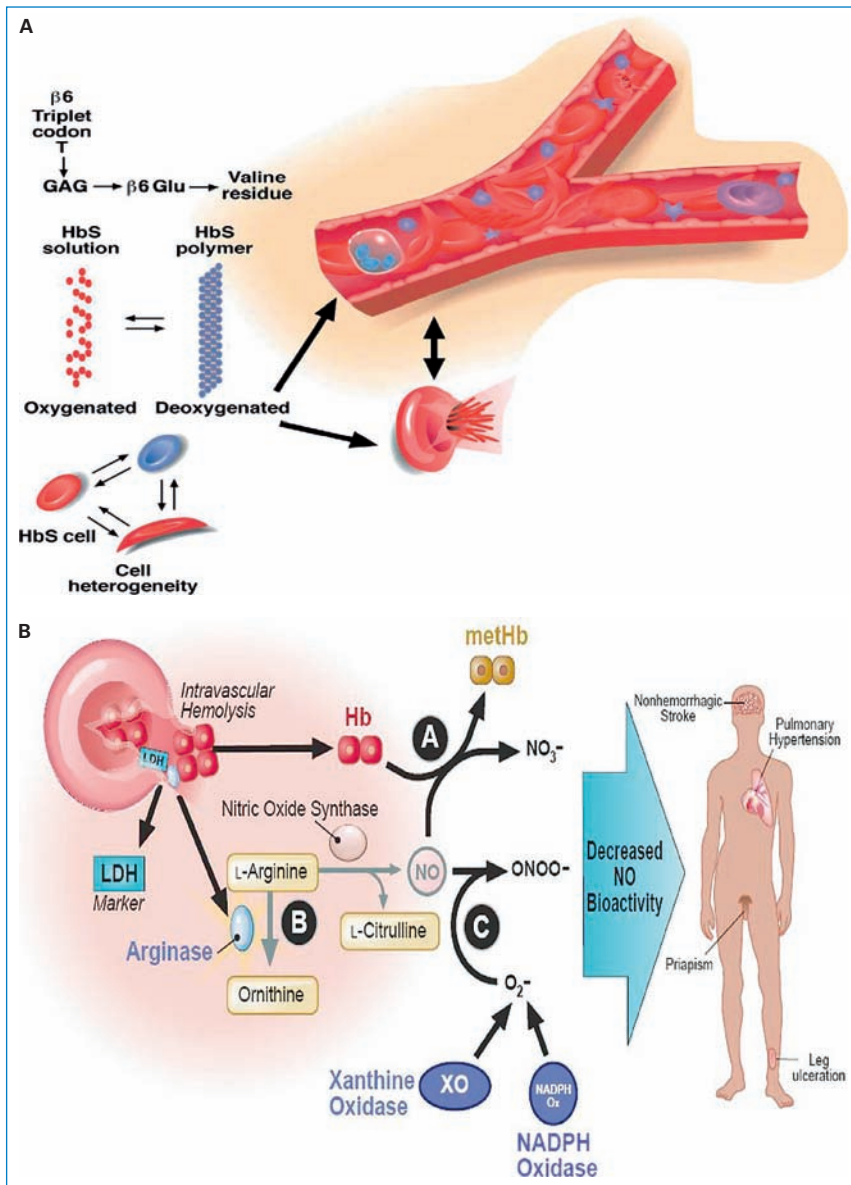


Abbildung 2

Pathophysiologie der Sichelzellanämie.

- A Beim Sichelzell-Hämoglobin HbS kommt es durch eine Punktmutation im Kodon 6 des Beta-Globin-Gens auf Chromosom 11 zu einem Austausch der hydrophilen Aminosäure Glutamin durch hydrophobes Valin. Im deoxygenierten Zustand des HbS formen die Hämoglobin-Moleküle jetzt Polymerketten, welche zur Entstehung von Sichelzellen führen. Diese sind mechanisch weniger belastbar, und es kommt zur Vasokonklusion und zur Hämolyse. (Abdruck mit Genehmigung von Autor und Verlag) [2].
- B Ursachen und Auswirkungen der durch die Hämolyse reduzierten endothelialen NO-Bioaktivität. Durch die Hämolyse gelangen freies Hämoglobin und Arginase ins Plasma. Freies Hämoglobin bindet NO etwa 1000 Mal stärker als intrazelluläres Hämoglobin. Arginase verbraucht das zur NO-Synthese notwendige Arginin. Zusätzlich kommt es durch erhöhte Xanthinoxidase- und NADPH-Oxidase-Plasma-Spiegel (diese werden von nekrotischen Hepatozyten freigesetzt) zu hohen Konzentrationen an Sauerstoffradikalen im Plasma: Sauerstoffradikale reagieren mit NO zu Nitrit und Nitrat. Die Summe dieser Mechanismen führt zu einem starken Abfall der NO-Konzentration. Die erniedrigte Konzentration des Vasodilators NO in den Gefässen führt zu einer Vasokonstriktion, welche klinisch einen zerebralen Infarkt, pulmonale Hypertension, Priapismus oder Ulcerationen der Beine zur Folge haben kann. (Abdruck mit Genehmigung von Autor und Verlag) [16].

dem dritten Lebensmonat bis etwa zum fünften Lebensjahr zeigen die Patienten neben der chronischen Anämie das sehr krankheitstypische und mitunter zur Diagnose führende Hand-Fuss-Syndrom (Abb. 3 [6]). In diesem Alter kann es ebenfalls zu ersten schweren Infektionen, zur gefürchteten Milzsequestration sowie zum akuten Thoraxsyndrom (Chest-Syndrom) kommen. Nach dem fünften Lebensjahr bis hin zur Adoleszenz ist der Krankheitsverlauf durch schmerzhafte Gefässverschlusskrisen in Abdomen, Becken, Thorax, Wirbelsäule und Extremitäten sowie durch ZNS-Infarkte gekennzeichnet. Nach dem fünfzehnten Lebensjahr werden die akuten Krisen seltener, die Patienten leiden aber mehr und mehr unter den Folgen ihrer chronischen Erkrankung und den daraus resultierenden Organschäden. Neben Funktionseinschränkungen in den Gelenken infolge aseptischer Knochennekrosen (meist Hüftkopfnekrosen), Ulcus cruris und Cholelithiasis sowie dem Auftreten eines Priapismus sind die eher bei Erwachsenen gesehenen Komplikationen wie Retinopathie, Niereninsuffizienz, pulmonal-arterielle Hypertension mit konsekutiver Herzinsuffizienz zu nennen. Die mittlere Lebenserwartung eines SCD-Patienten in den USA betrug bisher 45 Jahre (Frauen: 48 Jahre, Männer: 42 Jahre). Patienten mit Hämoglobin-SC haben eine mittlere Lebenserwartung von 65 Jahren (Frauen: 68 Jahre, Männer: 60 Jahre) [3].

Chronische hämolytische Anämie

Es handelt sich um eine meist normo- oder mikrozytäre Anämie mit Hämoglobinwerten zwischen 50 und 90 g/L sowie deutlicher Retikulozytose und Ikterus. Folge dieser chronischen Hämolyse ist eine frühzeitige Cholelithiasis, die wiederum durch Cholezystitis und Choledocholithiasis kompliziert werden kann.

Hand-Fuss-Syndrom

Das Hand-Fuss-Syndrom beschreibt eine schmerzhafte Schwellung im Bereich der Hand- und Fussrücken infolge von Gefässverschlusskrisen in peripheren Knochen. Es tritt am häufigsten zwischen dem 6. und dem 18. Lebensmonat auf. Die Schwellung betrifft hauptsächlich die Region über den Mittelhandknochen und Mittelfusssknochen, was eine erhebliche Funktionseinschränkung mit sich bringt. Die Haut ist gespannt, glänzend, eventuell gerötet, warm und druckschmerzhaft (Abb. 3 [6]). Das Kind kann Fieber haben. Die Röntgenaufnahme ist meist normal und zeigt unter Umständen erst nach ein bis zwei Wochen eine subperiostale Reaktion (subperiostale Flüssigkeitsansammlung). Das Auftreten eines Hand-Fuss-Syndroms vor dem zwölften Lebensmonat wird als Zeichen einer schlechten Prognose gewertet [3].

Schwere Infektionen

Die Milz wird durch rezidivierende Gefässverschlusskrisen rasch funktionsunfähig; entweder

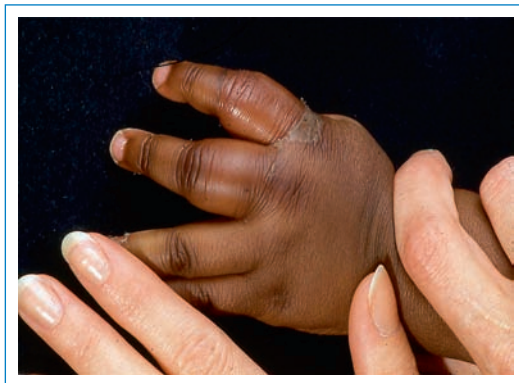


Abbildung 3
Hand eines 18 Monate alten Säuglings mit der klinischen Erstmanifestation einer Sichelzellerkrankung (Hand-Fuss-Syndrom).

kommt es durch ein akutes Kreislaufschock-Ereignis zur «Milzsequestration» (siehe unten) oder durch mehrfache kleinere Verschlüsse zur Milzatrophy. Im Alter von zwölf Monaten weisen 30% und mit sechs Jahren 90% der Kinder eine funktionelle Asplenie auf (Abb. 4 [6]). Aus diesem Grund besteht ein hohes Risiko für Infektionen mit bekapselten Bakterien. Ein Kind mit SCD hatte bisher ein 400fach erhöhtes Infektionsrisiko für eine *Streptococcus-pneumoniae*-Sepsis. Eine kürzlich erschienene Publikation konnte aber zeigen, dass der Einsatz neuer konjugierter Pneumokokken-Impfstoffe zusammen mit einer konsequenten Penicillinprophylaxe zu einem eindrücklichen 90%-Rückgang dieser Infektionen bei Kleinkindern geführt hat [6]. Andere häufig angegriffene Keime sind *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* Typ B, *Salmonella sp.*, *Escherichia coli* und *Klebsiella sp.* Die Unterscheidung einer Knochenkrise von einer Osteomyelitis ist schwierig: Radiologische Untersuchungen sind initial wenig hilfreich, um zwischen einer, aller-

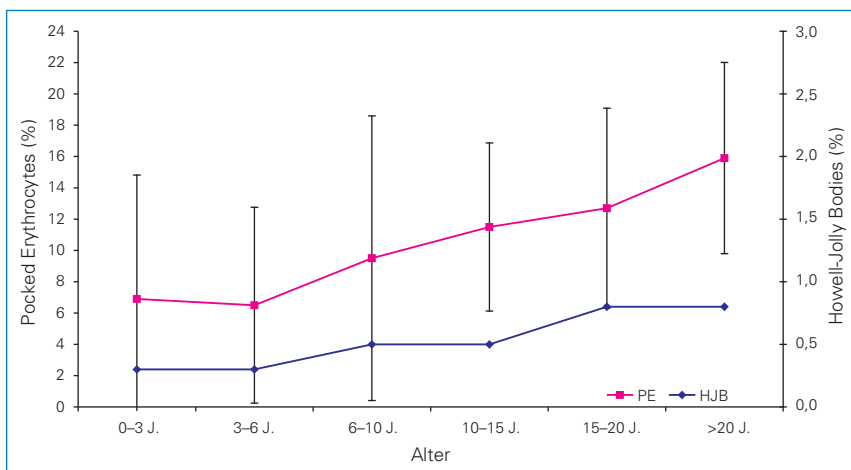


Abbildung 4
Untersuchungen zur Milzfunktion bei Kindern (n = 34) mit Sichelzellerkrankung (SCD): Erhöhte Resultate für Howell-Jolly-Körper (HJB) (Mittelwerte) und Pocked-Red-Cells (Pocked-Erythrocytes = PE) (Mittelwert und Standardabweichung) sind Surrogatmarker für eine gestörte phagozytäre Funktion der Milz; bei Patienten mit SCD nehmen diese ab dem ersten Lebensjahr kontinuierlich zu und entsprechen mit zehn Jahren etwa dem bei Patienten mit Asplenie/nach Splenektomie erhobenen Befund [17].

dings selteneren Osteomyelitis, einem Knocheninfarkt mit Knochennekrose sowie einer gewöhnlichen peripheren Schmerzkrise zu unterscheiden. Als wichtiger differentialdiagnostischer Hinweis gelten positive Blutkulturen und der Erregernachweis in Gelenk- oder subperiostalen Ergüssen [5].

SCD-Pat zeigt kein erhöhtes Risiko für virale Infekte. Eine schwere Anämie kann jedoch bei Infektionen mit Parvovirus B19 (selten auch durch andere Viren) auftreten. Das Parvovirus B19 befällt vorzugsweise die Erythroblasten, was zu einer transitorischen aplastischen Anämie führt.

Akutes Chest-Syndrom

Husten und Fieber (70–90% der Fälle), Thoraxschmerz (30%), Tachypnoe (50%) und Hypoxie sind die typischen Symptome dieser oft lebensbedrohlichen Komplikation. Röntgenologisch findet man initial in den unteren Lungenlappen Infiltrate, die schwer von einer Pneumonie zu unterscheiden sind. Auslösende Faktoren sind Infektionen (Viren, Mykoplasmen, Chlamydien, Pneumokokken), Hypoventilation (durch Knochenkrisen im Bereich der Rippen und des Sternums oder bei Bettlägrigkeit) und Fettembolien (nekrotisches Knochenmark nach Infarkten in den langen Röhrenknochen). 50% aller akuten Thoraxsyndrome entwickeln sich während einer stationären Behandlung (meist um den zweiten und dritten Tag der Hospitalisation) eines SCD-Patienten infolge einer schweren vasookklusiven Krise. Bei der Behandlung sind neben einer breiten antibiotischen Abdeckung eine eher zurückhaltende Flüssigkeitszufuhr, aber eine baldige Transfusion (evtl. Austauschtransfusion), Analgetika sowie Physiotherapie essentiell (siehe Teil 2, SMF 34) [3, 5].

Abdominalkrisen

Starke Bauchschmerzen können durch Vasookklusion in intraabdominalen und retroperitonealen Organen, aber auch durch Knochenkrisen im Bereich der Wirbelsäule, Gallensteine oder durch Infarkte der Mesenterialgefäße ausgelöst werden. Typisch sind über mehrere Stunden zunehmende diffuse Bauchschmerzen, eventuell mit Entwicklung eines paralytischen Ileus mit massiv aufgeweiteten Darmschlingen auf der Abdomenübersichtsaufnahme. Es scheint, dass die Appendizitis bei SCD-Patienten seltener auftritt als beim Gesunden. Die Therapie ist symptomatisch, eine Indikation zur Laparotomie sollte immer äusserst zurückhaltend gestellt werden.

Neurologische Komplikationen

Das Risiko eines Patienten mit SCD, bis zum 20. Lebensjahr einen Hirninfarkt zu erleiden, ist hoch: Etwa 10% aller Kinder erleiden unbehandelt einen Stroke, und schon Kleinkinder ab drei Jahren haben ein deutlich erhöhtes Risiko. Daneben gibt es sogenannte stumme Infarkte (silent stroke) mit ischämischen Mikroläsionen, die nur im MRI sicht-

bar sind. Diese betreffen bis zu 20% der Kinder mit Sichelzellanämie bis zum vierzehnten Lebensjahr und führen in vielen Fällen zu einer psychomotorischen Entwicklungsverzögerung [3, 5]. Ein hämorrhagischer Stroke tritt eher bei Jugendlichen und Erwachsenen auf. Klinische Hinweise auf einen möglichen Hirninfarkt sind Kopfschmerz, Erbrechen, Sprach- oder Sehstörungen, fokale motorische Ausfälle, Konvulsionen und Hemiparese. Das Risiko eines Zweitinfarktes ist sehr hoch (60–90%). Für alle Kinder mit SCD wird heute die Überwachung der Blutflussgeschwindigkeiten in den grossen Hirnarterien durch regelmässige transkraniale Doppler-Ultraschalluntersuchung (TCD) empfohlen [7]. Begonnen werden sollte im Alter von drei Jahren. Empfohlen werden jährliche Kontrollen sowie häufigere engmaschige Kontrollen, falls erhöhte Flussgeschwindigkeiten gefunden werden. Die TCD-Resultate werden wie folgt angegeben und definiert (die Geschwindigkeiten werden hier als «time-averaged mean of the maximum velocity» ausgedrückt):

Normal	<170 cm/s
Conditional («Grauzone»)	170–199 cm/s
Pathologisch	≥ 200 cm/s

Hochrisikopatienten für einen primären Stroke können durch Doppler-Ultraschalluntersuchungen erkannt und rechtzeitig einer Therapie zugeführt werden (siehe Teil 2).

Milzsequestration

Ein plötzliches Anschwellen der Milz, oft verbunden mit akuten Oberbauchschmerzen, Blässe und schlechtem Allgemeinzustand sowie einem akuten Hämoglobinabfall (um mehr als 20–30 g/L), ist der typische Hinweis auf eine sogenannte Milzsequestration. Beim Verschluss eines grossen Milzgefässes kommt es dabei zur Sequestration einer grossen Blutmenge und zu einer schweren

akuten Anämie. Ein Verkennen des lebensbedrohlichen Krankheitsbildes kann zu einem hypovolämischen Schock und zu einem Multiorganversagen führen.

Pulmonale Hypertension

Bei Kindern eine Ausnahme, ist das Auftreten einer pulmonalen Hypertension im Erwachsenenalter häufig und schränkt die Lebenserwartung der SCD-Patienten deutlich ein. Etwa ein Drittel der erwachsenen SCD-Patienten zeigt echokardiographisch und klinisch Zeichen eines erhöhten pulmonalen Widerstandes (definiert durch eine Tricuspidal-Regurgitation von über 2,5 m/s, welche einem pulmonalen arteriellen Druck von über 30 mm entspricht). Klinisch kommt es später zu tieferen O₂-Sättigungen und zum Absinken der basalen Hb-Werte. Das Risiko für eine pulmonale Hypertension scheint erhöht bei Patienten mit gehäuften Transfusionen, korreliert jedoch nicht mit der Anzahl akuter Chest-Syndrom-Episoden oder den individuellen basalen HbF-Werten. Nur etwa zwei Drittel der erwachsenen Patienten sind 3½ Jahre nach echokardiographischer Diagnose noch am Leben [3, 4].

Andere Komplikationen des erwachsenen SCD-Patienten (Priapismus, Retinopathie)

Priapismus: Es wird geschätzt, dass rund drei Viertel der Männer mit SCD ab Pubertät unter unerwünschten, schmerzhaften und evtl. stundenlangen Erektionen leiden, die zu Impotenz oder Ischämieschäden führen können.

Retinopathie: 50% der erwachsenen Patienten mit SCD oder Compound-Hämoglobinopathie S/C entwickeln eine proliferative Retinopathie, die unbehandelt zur Erblindung führen kann: Deshalb müssen alle Patienten spätestens ab dem zehnten Lebensjahr in ein- bis zweijährigen Abständen ophthalmologisch beurteilt werden [3, 5].

Korrespondenz:

PD Dr. M. Schmutzger Liner
Pädiatrische Hämatologie/
Onkologie FMH, FAMH
Leitender Arzt Hämatologie
Universitäts-Kinderklinik Zürich
Steinwiesstr. 75
CH-8032 Zürich
markus.schmutzger@kispi.uzh.ch

Literatur

Siehe zweiter Teil (SMF 34/2008).