

## Neuropathologische Befunde bei Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie\*

W. Müller, W. Féaux de Lacroix und G. Hübner

Pathologisches Institut der Universität zu Köln (Direktor Prof. Dr. R. Fischer)

Eingegangen am 24. Oktober 1974

### Neuropathologic Findings in Sickle Cell $\beta$ -Thalassemia

*Summary.* The neuropathologic findings on a case of sickle cell anemia in a Sicilian worker in Germany are reported. Based on hemoglobin electrophoresis, sickle cell  $\beta$ -thalassemia could be detected, in which repeated vascular occlusions by sickled erythrocytes are characteristic. These occlusions are accompanied by painful "crises". Histological examination of cerebral cortex and white matter showed necroses of nerve cells with glia reaction of different states. Lipidic material in varying amounts could be demonstrated in the occluded capillaries and smaller vessels. The origin of the sickling phenomenon is discussed on the basis of experimental findings. Special and professional risks of sickle cell traits are emphasized.

*Key words:* Hemoglobinopathy — Hemolytic Anemia — Oxygen Deficit — Cerebral Vessel Occlusions — Electronmicroscopy — Genetic Disorders.

*Zusammenfassung.* Es wird über neuropathologische Befunde bei einer Sichelzell-Erkrankung einer sizilianischen Gastarbeiterin berichtet. Nach der Hämoglobin-Elektrophorese hatte eine Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie vorgelegen, für die wiederholte Gefäßverschlüsse durch gesichelte Erythrocyten unter dem klinischen Bilde von schmerzhaften „Krisen“ charakteristisch sind. Histologisch fanden sich in Rinde und Mark verschieden alte Ganglienzell-Nekrosen mit gliöser Reaktion. In den mit Drepanocyten verlegten Capillaren und kleineren Gefäßen ließ sich in unterschiedlicher Menge Lipid nachweisen. Das Zustandekommen des Sichelungsphänomens wird unter Berücksichtigung experimenteller Befunde diskutiert. Auf die besondere, auch berufliche Gefährdung der Sichelzell-Merkmalsträger wird hingewiesen.

*Schlüsselwörter:* Hämoglobinopathie — Hämolytische Anämie — Sauerstoffmangel — Cerebrale Gefäßverschlüsse — Elektronenmikroskopie — Erbkrankheiten.

Nach neueren Ermittlungen (Lit. s. Nowicki *et al.*, 1972) ist die Thalassämie in der deutschen Bevölkerung wahrscheinlich verbreiteter als bisher angenommen. Bei der genealogischen Analyse einer großen Thalassämie-Sippe stießen diese Autoren auf eine Vorfahrin, die vermutlich Südländerin war, so daß das „Thalassämie-Gen“ möglicherweise von einem Anlieger des Mittelmeerraumes, dem klassischen Verbreitungsgebiet in Europa, stammte. Besonders unter Sizilianern, Griechen und Türken findet sich ein hoher Bevölkerungsanteil, der von diesem Defekt bei der Synthese der  $\beta$ -Ketten des Hämoglobins betroffen ist. Die zunehmende Durchmischung der deutschen Bevölkerung mit Mittelmeeranliegern macht es wahrscheinlich, daß auch hier nicht nur die Frequenz heterozygoter Erbmals-träger der Thalassämie, sondern auch in gleicher Weise eine genetisch determinierte anomale Variante des Hämoglobins (in die Position 6 der  $\beta$ -Kette ist Valyl anstelle von Glutamyl eingebaut [Ingram, 1956]) das Sichelzell-Hämoglobin zunimmt, dessen Reservoir ebenfalls in den mediterranen Randgebieten zu suchen ist. Beide Anlagen betreffen also die Synthese der  $\beta$ -Ketten und führen bei Kom-

\* Herrn Prof. Dr. W. Scheid zum 65. Geburtstag gewidmet.

bination über ein als Interaktion bezeichnetes Phänomen, wie bei der homocyto-ten Sichelzell-Anämie, zu einem hohen Gehalt der Erythrocyten an Sichelzell-Hämoglobin. Bei Weißen stellt diese Anämie die häufigste Form der Sichelzell-Krankheiten (Mikrorepanocyten-Krankheit) dar (Orsini *et al.*, 1968), deren Lebenserwartung mangels einer kausalen Therapie z. Z. noch gering ist (Betke u. Heilmeyer, 1970), wie auch der im folgenden mitgeteilte Fall einer jungen Sizilianerin zeigt.

### Vorgeschichte und klinische Befunde<sup>1</sup>

Catena M. (17 Jahre) war wiederholt wegen plötzlich aufgetretener und mehrere Tage anhaltender Schmerzen in den Beinen behandelt worden. Während eines Aufenthaltes in der hiesigen Univ.-Kinderklinik wurde eine hypochrome Anämie mit Anisocytose und zahlreichen Targetzellen festgestellt. Eine Reticulocytose von 70 Promille und eine Erhöhung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten lenkten den Verdacht auf eine Thalassämie. Die Hämoglobin-Elektrophorese ergab bei der Patientin mit 98,4% HbS und 1,6% HbF eine Sichelzell- $\beta$  Thalassämie, bei der Mutter eine heterozygote Anlage einer  $\beta$ -Thalassämie (HbA2: 4%) und beim Vater mit 31,2% HbS eine heterozygote Anlage der Sichelzell-Anämie. 3 Tage vor dem Tode klagte die Patientin bei unauffälligem Liquorbefund über starke Hinterkopfschmerzen ohne Nackensteifigkeit. Das EEG zeigte über den occipitalen Hirnarealen eine starke Dysrhythmie. Es bestanden Durchfälle mit bakteriologisch nachgewiesenem *Salmonella typhimurium*-Befall und ein feinfleckiges maculöses Hautexanthum. Bei deutlicher Leber- und Milzvergrößerung fand sich eine hypochrome Anämie (3,1 Mio Erythrocyten, HbE 28 Gamma). Die Patientin verstarb mit zunehmender Verschlechterung unter den Zeichen des Herz- und Kreislaufversagens.

*Pathologisch-anatomische Befunde.* Es wurde ein Rechtsherzversagen bei einer Lungenembolie festgestellt, die ihren Ausgang von einer Beinvenenthrombose genommen hatte. Die makroskopischen und mikroskopischen Obduktionsbefunde mit Ausnahme des Gehirns sind bereits von Féaux de Lacroix *et al.* (1973) ausführlich mitgeteilt worden. Histologisch fielen insbesondere in Milz, Leber und Knochenmark sichelförmig verformte Erythrocyten auf. Im Knochenmark wurden neben einer erythropoetischen Hyperplasie kleinere Blutungen und aseptische Nekrosen gefunden. Interstitielle und perivaskuläre Narben im Myokard sowie herdförmig hyalinisierte Glomerula mit Atrophie der zugehörigen Tubuli in den Nieren mußten als Folge wiederholter kleiner Gefäßverschlüsse gedeutet werden.

Die Schädelsektion ergab eine nicht raumfordernde, flächenhafte subdurale Blutung im Bereich des Kleinhirns. Es bestand eine Cyanose der weichen Häute. Das Hirngewicht betrug 1190 g. Die weitere Zerlegung nach Formalin-Fixierung erbrachte keinerlei herdförmige Veränderungen. Das Hirn erschien im ganzen sehr blaß und wies normal weite Ventrikel auf.

Die feingewebliche Untersuchung zeigt in den zum Teil stark gestauten Blutgefäßen Aggregate von sichelförmigen Erythrocyten. Besonders deutlich tritt dieses Phänomen in den Randgebieten der Aggregate, in denen die Zueinanderordnung der gesichelten roten Blutkörperchen lockerer wird, zu Tage (Abb.1). Elektronenmikroskopisch sind in den sichelförmigen Erythrocyten überwiegend parallel ausgerichtete gebündelte Fasern zu erkennen (Abb.2). Mitunter treten aber nur einzelne schmale Filamente in Erscheinung. Gelegentlich läßt der Verlauf der Faserbündel eine stumpfwinklige Richtungsänderung erkennen. Im gesamten Hirn bestehen die Zeichen eines nicht sehr ausgeprägten, aber deutlichen Ödems. Im Rindenband des Großhirns, bevorzugt in den occipitalen Anteilen, sind bereits bei schwächerer Vergrößerung zahlreiche kleine, meist offenbar perivaskuläre Ganglienzellunterschiede zu erkennen (Abb.3). Diese Herdchen sind unterschiedlichen Alters; neben frischeren, fast reaktionslosen, finden sich ältere mit Proliferationserscheinungen der Glia im Randgebiet oder mit schon myelinisierten Glianarben. Die oralen Stammganglien sind so gut wie frei von den beschriebenen Veränderungen. Im Kleinhirn treten vereinzelt perivaskuläre Ausfallsherde in Erscheinung, die bevorzugt in der Purkinje-Zellschicht lokalisiert sind (Abb.4). Je nach Alter des Herdes ist die Bergmann-Glia mehr oder weniger proliferiert. In der Haubenregion der Brücke fällt eine größere Glianarbe auf. Außer diesen Herden in den Grauateilen sind

<sup>1</sup> Ausführliche Angaben finden sich bei Féaux de Lacroix *et al.*, 1973.

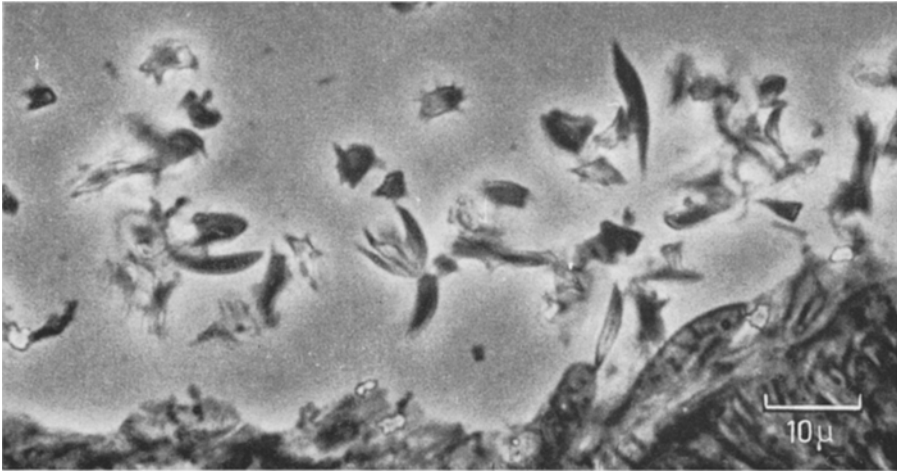


Abb.1. Gefäßinhalt mit gesichelten Erythrocyten H.-E.-Phasenkontrast

jedoch auch vereinzelte perivaskuläre Entmarkungsbezirke in der weißen Substanz des Großhirns anzutreffen. Vereinzelt treten kleinere Gefäße durch Rundzellinfiltrate hervor. In den weichen Häuten sind spärlich Lymphocyten und Makrophagen zu beobachten. Die Ventrikelwände weisen eine geringgradige Ependymitis granularis auf. Die Plexus choriodei sind unauffällig. Die Färbung mit Sudan-Schwarz an Gefrierschnitten zeigt in unregelmäßiger Anordnung eine Ausfüllung von Capillaren und größeren Gefäßen mit Lipoid (Abb.5). Diese Lipoideinlagerungen sind, wie aus dem Färbungsbild hervorgeht, von verschiedener Konzentration. Zum Teil handelt es sich um intensiv anfärbbare Ansammlungen von Fettsubstanzen, zum Teil bemerkt man einen diffusen Übergang in noch ungefärbte Gefäßinhalte.

### Besprechung

Bei der 17jährigen Sizilianerin, die häufig wegen flüchtiger Schmerzattacken in den Extremitäten stationär behandelt worden war, hatte die Hämoglobinelektrophorese bei den Eltern den Verdacht auf das Vorliegen einer Sichelzellanämie bestätigt. Jede Herabsetzung der  $O_2$ -Spannung führt auf molekularer Ebene zu einer Verformung des anomalen Hämoglobins, das sich schließlich in der Ausbildung der sichelförmigen Erythrocyten äußert. In unserem Falle wurde die massive Sichelzellbildung wahrscheinlich durch die akute Gastroenteritis mit nachfolgender Dehydrierung (McCormick, 1961) ausgelöst. Zum Tode hatte eine terminale Lungenembolie geführt. Die Bizarrheit der krankhaft veränderten roten Blutkörperchen konnte in jüngster Zeit mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops in eindrucksvoller Weise vor Augen geführt werden (Bessis, 1974). Gleichzeitig mit dieser sichelartigen Verformung verlieren die Erythrocyten ihre normale Elastizität, d. h. sie werden zu starren, lädierbaren Gebilden. Bei diesen Vorgängen kommt nach neueren, experimentellen Untersuchungen offenbar Prostaglandin  $E_2$  eine wesentliche, induzierende Rolle zu (Willis *et al.*, 1972; Johnson *et al.*, 1973; Shine u. Lal, 1973). Dessen Aufnahme in die genetisch defekten Erythrocyten soll mit einer Membranschädigung verbunden sein, als deren Folge ein erhöhter Calcium-Einstrom resultiert, der sehr wahrscheinlich als Ursache für die verstärkte Rigidität verantwortlich zu machen ist. Diese Verletzbarkeit kann zu einer Hämolyse

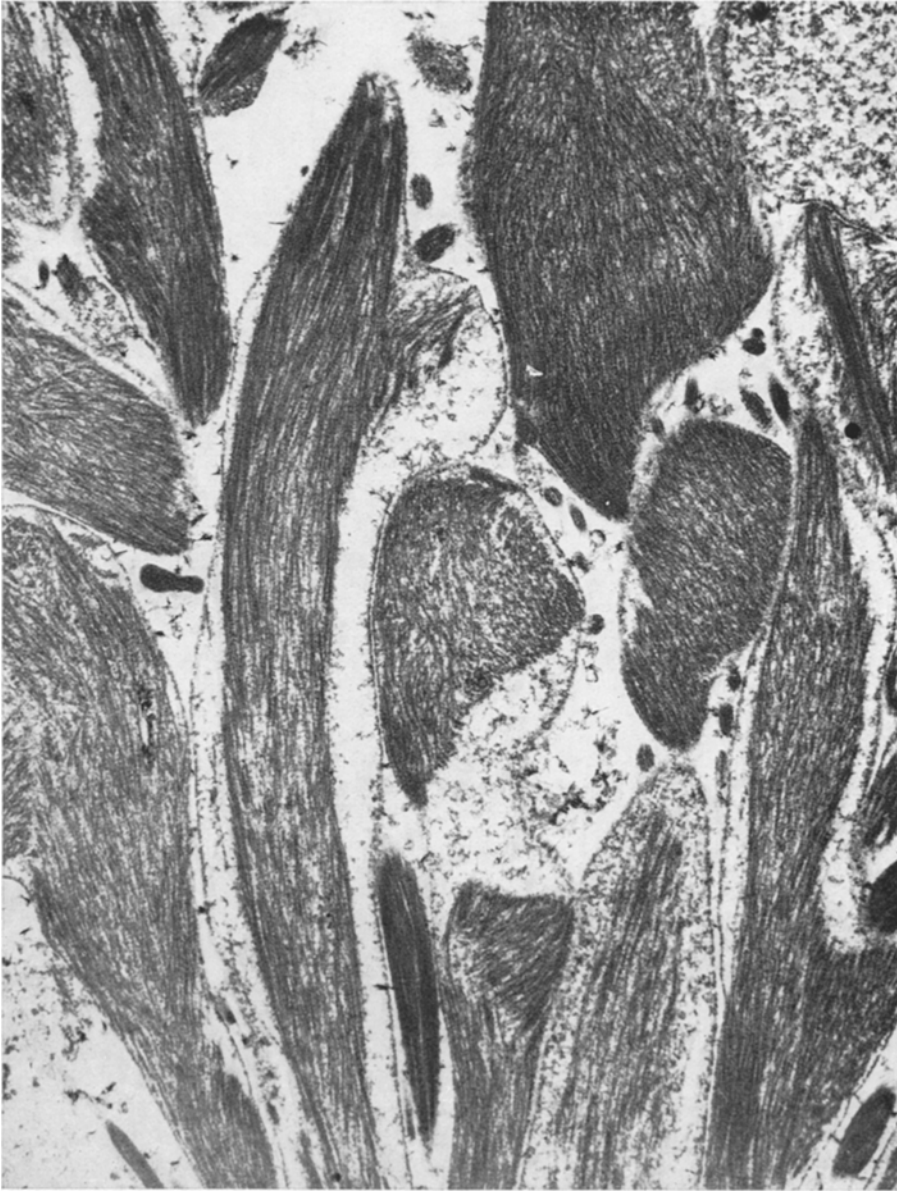


Abb.2. Mehrere verformte Erythrocyten mit stabförmig gebündelten Präcipitaten (Sichelzell-Hämoglobin). Vergr. 12000  $\times$

führen, mit der gleichzeitig eine Viscositätserhöhung des Blutes eintritt. Die weitere Folge ist eine Stase mit Agglomeration der Sichelzellen in Capillaren, terminalen Arteriolen und Venolen. Bei einer derartigen Phase der Erkrankung stellen sich klinisch häufig sog. schmerzhafte Krisen ein, als deren Ursache die Geweßsanoxie anzusehen ist. Morphologisch finden wir als Substrat dieser ischä-

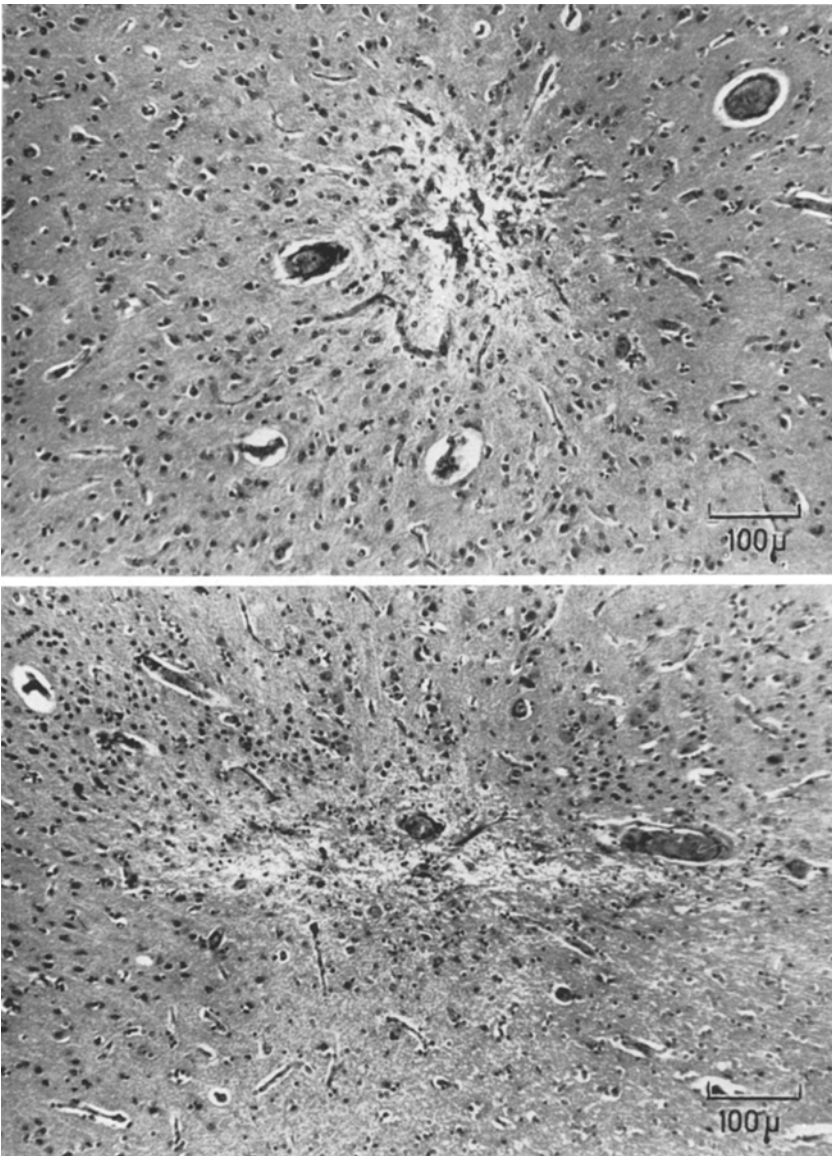


Abb.3. Perivaskuläre herdförmige Nekrosen mit Glia-Reaktion in der Rinde des Occipital-Hirnes. PAS-Hämalaun

mischen Veränderungen Zelluntergänge, deren Ausmaß von der Dauer und der Größe der verschlossenen Gefäße abhängt.

Wie auch im vorliegenden Falle wurde wiederholt über den Nachweis von Fettsubstanzen in den Blutgefäßen bei Sichelzell-Anämie berichtet (Lit. s. Song, 1971). Es ist nicht auszuschließen, daß die Ansammlung größerer Fettmengen in den Gefäßen die Ischämie auslösende Wirkung der Sichelzellenagglomeration noch zu-

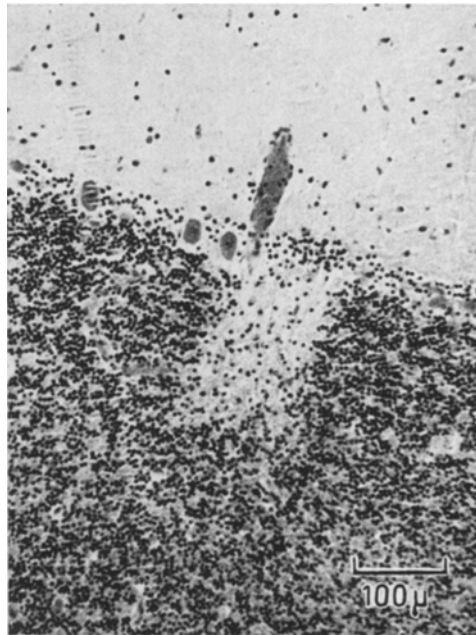


Abb.4. Nekrose in Purkinje- und Körnerzellschicht mit Proliferation der Bergmann-Glia. H.-E.

sätzlich im Sinne einer Fettembolie unterstützen kann. Die Herkunft dieser Fettsubstanzen ist noch ungeklärt. Gegen eine Herkunft aus dem Knochenmark, wie von einigen Autoren angenommen worden war, spricht die färberische Eigenschaft dieser Lipide, die nach Wertham *et al.* (s. Song *l.c.*) gegen das Vorliegen von Neutralfetten spricht. Nicht ausgeschlossen ist ihre Freisetzung aus den hämolytisch geschädigten Erythrocyten. Man wird in unserem Falle spekulativ unterstellen dürfen, daß bei der massiven Agglomeration von Sichelzellen und deren hämolytischem Zerfall Phospholipid in solcher Menge frei wird, daß es färberisch erfaßbar ist.

Je nach dem Verteilungsmuster der cerebralen Gefäßverschlüsse kann sich eine Palette verschiedener klinischer Ereignisse darbieten. So wird im Rahmen derartiger Krisen über Meningismus, Krampfanfälle, Lähmungen oder komatöse Zustände berichtet (Greer u. Schotland, 1962; Baird *et al.*, 1964). Zu welcher Variabilität von klinischen Diagnosen die Sichelzell-Anämie Anlaß geben kann, zeigt sehr eindringlich ein Fall, über den Kampmeier 1936 berichtete. Es handelt sich um einen 10jährigen Negerjungen, bei dessen verschiedenen Klinikaufenthalten die neurologische Diagnose von epidemischer Encephalitis, zu idiopathischer Epilepsie, zu Hypolykämie, zu latenter Sichelzell-Anämie und schließlich zu einem Hirntumor geführt hatte. Die Diagnose eines Hirntumors war gestellt worden, nachdem es bei dem Patienten zu einer Hirnblutung mit Hemiplegie gekommen war. Bei unserer Patientin hatte wahrscheinlich eine akute Gastroenteritis mit nachfolgender Dehydrierung die massive Sichelzellbildung ausgelöst. Als unmittelbare Todesursache konnte eine Lungenembolie nachgewiesen werden.

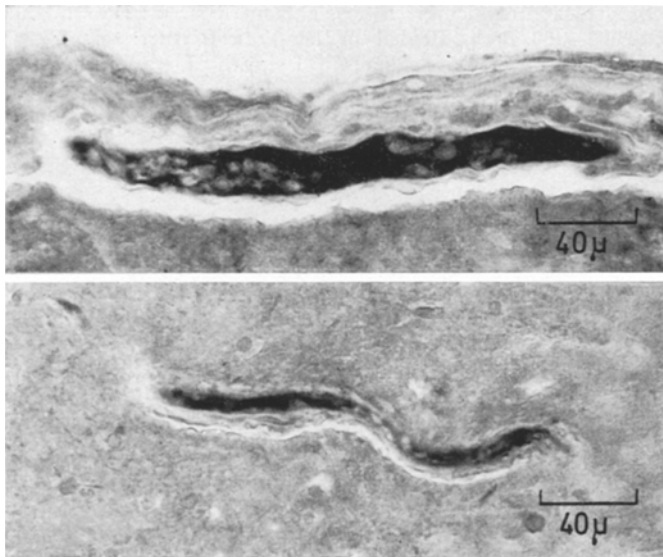


Abb.5. Intravasculäre Lipoidniederschläge in den weichen Häuten (oben) und im Rindengrau (unten). Gefrierschnitt, Sudan-Schwarz

Bei der zunehmenden Durchmischung unserer Bevölkerung mit Trägern des Sichelzell-Stigmas sollte man bei jeder unklaren, akuten cerebralen Erkrankung die Möglichkeit einer derartigen Hämoglobinopathie in Betracht ziehen. Dies gilt besonders für Patienten, bei denen es möglicherweise während ihrer beruflichen Tätigkeit zu einer Acidose oder Erniedrigung der  $O_2$ -Spannung kommen kann (Rotter *et al.*, 1956; Greenberg u. Kass, 1956; Barreras u. Diggs, 1964). Von Jones *et al.* (1970) wurde über den plötzlichen Tod von 4 Soldaten während einer Übung in 1250 m Höhe berichtet. Bei den vorher als unauffällig und gesund bekannten Männern hatte die durch körperliche Anstrengung hervorgerufene Hypoxie, Acidose und Anschoppung endogener reduzierender Substanzen offenbar bereits in dieser Höhe die tödliche Sichelzell-Krise ausgelöst.

Schließlich möchten wir noch darauf hinweisen, daß es bei einer Sichelzell-Anämie auch zu sekundären Verschlüssen größerer Gefäße kommen kann, die zu diagnostischen Irrtümern und erheblichen Komplikationen im Krankheitsverlauf führen können. Stockman *et al.* (1972) fanden in den Angiogrammen von Sichelzell-Anämie-Patienten Stenosen und komplette Verschlüsse aller größeren Hirngefäße einschließlich der Carotiden mit zum Teil deutlich ausgeprägter Erweiterung der Kollateralen, wobei die Ursache in dem durch die Sichelzell-Anämie verursachten Ausfall der Vasa vasorum zu suchen ist.

### Literatur

- Barreras, L., Diggs, L. W.: Bicarbonates, pH and percentage of sickled cells in venous blood of patients in sickle cell crisis. *Amer. J. med. Sci.* **247**, 710—718 (1964)  
 Bessis, M.: *Corpuscles. Atlas of red blood cell shapes.* Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974

- Betke, K., Heilmeyer, L.: Anämien bei Hämoglobinopathien. In: Hdb. d. Inneren Med. II. Bd./2. Teil, S. 396—409. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Féaux de Lacroix, W., Hübner, G., Schliep, G., Heinisch, H.-M., Fischer, R.: Sichelzell- $\beta$ -Thalassämie. *Med. Welt* **24**, 753—757 (1973)
- Greenberg, M. S., Kass, E. H.: Alkali in the treatment of painful crises in patients with sickle cell anemia. *J. clin. Invest.* **35**, 707—708 (1956)
- Greer, M., Schotland, D.: Abnormal hemoglobin as cause of neurologic disease. *Neurology (Minneap.)* **12**, 114—123 (1962)
- Ingram, V. M.: A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anaemia haemoglobin. *Nature (Lond.)* **178**, 792—794 (1956)
- Johnson, M., Rabinowitz, I., Willis, A. L.: Detection of prostaglandin induction of erythrocyte sickling. *Clin. Chem.* **19**, 23 (1973)
- Jones, S. R., Binder, R. A., Donowho, E. M., Jr.: Sudden death in sickle-cell trait. *New Engl. J. Med.* **282**, 323—325 (1970)
- McCormick, W. F.: Abnormal hemoglobins. II. The pathology of sickle cell trait. *Amer. J. med. Sci.* **241**, 329—335 (1961)
- Nowicki, L., Becker, H., Behnken, L., Martin, H., Sprenger, A.: Zur Diagnostik der Thalassaemia minor. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 273—277 (1972)
- Orsini, A., Coignet, J., VoVan, L., Perrimond, H.: Les anomalies de l'hémoglobino-synthèse dans la thalasso drépanocytose. *Pédiatrie* **23**, 383—396 (1968)
- Rotter, R., Lüttgens, W. F., Peterson, W. L.: Splenic infarction in sicklemia during airplane flight: pathogenesis, hemoglobin analysis and clinical features of six cases. *Ann. intern. Med.* **44**, 257—270 (1956)
- Shine, J., Lal, S.: Prostaglandin  $E_3$  and sickling. *New Engl. J. Med.* **289**, 1040 (1973)
- Song, J.: Pathology of sickle cell disease. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1971
- Stockman, J. A., Nigro, M. A., Mishkin, M. M., Oski, F. A.: Occlusion of large cerebral vessels in sickle-cell anemia. *New Engl. J. Med.* **287**, 846—849 (1972)

Prof. Dr. Dr. W. Müller  
 Path. Inst. d. Univers.  
 D-5000 Köln 41  
 Joseph-Stelzmann-Str. 9  
 Bundesrepublik Deutschland

Dr. W. Féaux de Lacroix  
 Path. Inst. d. Univers.  
 D-5000 Köln 41  
 Joseph-Stelzmann-Str. 9  
 Bundesrepublik Deutschland

Prof. Dr. G. Hübner  
 Path. Inst. d. Univers.  
 D-8000 München 15  
 Postfach  
 Bundesrepublik Deutschland