



Thalassämie-Syndrome und diagnostisches Vorgehen

Der den Thalassämien zugrundeliegende Gendefekt in den Hämoglobin-Genen *HBA1*, *HBA2* und *HBB* führt zu einer mehr oder minder ausgeprägten Syntheseverminderung einer in der Struktur unveränderten Globinkette. Klinische Bedeutung haben α - und β -Thalassämien, da jeweils zwei α - und β -Ketten das Haupthämoglobin des Erwachsenen, HbA ($\alpha_2\beta_2$) bilden. Bei den **häufigen heterozygoten** Formen findet sich typischerweise eine leichte hypochrom-mikrozytäre, eisenrefraktäre Anämie meist ohne Krankheitswert. Eine entsprechende Diagnostik kann u. a. aus differenzialdiagnostischen Gründen und zur Familienplanung indiziert sein (Indikationen zur Labordiagnostik s. LaborInfo 203).

Da sich eine **Eisenmangelanämie** klinisch ähnlich den heterozygoten Thalassämien präsentieren kann, sollte - sofern möglich - zunächst eine entsprechende Eisenstoffwechseldiagnostik erfolgen. Bei bestehendem Eisenmangel soll dieser vor einer weiteren Diagnostik ausgeglichen werden. Bei den **seltenen homozygoten** Formen handelt es sich um schwere Krankheitsbilder mit ausgeprägter hypochrom-mikrozytärer Anämie mit begleitender Hämolyse. Bei den β -Thalassämien ist eine Diagnose über die **Hämoglobinelektrophorese** möglich. α -Thalassämien können durch eine **molekulargenetische Untersuchung** diagnostiziert werden.

1. β -Thalassämie-Syndrome

Je nach Mutation resultiert ein partieller (β^+) oder totaler (β^0) Synthesedefekt der β -Globinkette. Bei der **heterozygoten β -Thalassaemia minor** führt die verminderte β -Kettensynthese als Folge komplexer Regulationsmechanismen zu einer **HbA2-Erhöhung**, die diagnostisch verwertbar ist. Die Diagnose kann ab dem 4. bis 5. Lebensmonat mittels Blutbild und Hämoglobinelektrophorese bei folgender Laborkonstellation gestellt werden:

• HbA2 erhöht (%)	> 3,5 % (meist 4-6 %, max. 8 %)
• MCH erniedrigt	< 27 pg (meist niedriger)
• HbF erhöht (bei ca. 1/3)	1-3 %; selten bis 15 %
• MCV erniedrigt	< 75 fl
• ggf. leichte Anämie	i. d. R. aber nicht < 9 g/dl.
• Ferritin nicht vermindert	außer bei gleichzeitigem Eisenmangel

Sollte eine weitere Abklärung bei bestehendem Eisenmangel oder z. B. eine Bestätigung der Diagnose indiziert sein, ist eine molekulargenetische Untersuchung möglich.

Hämoglobin-Komponenten des Erwachsenen

- ca. 97 % **HbA** ($\alpha_2\beta_2$)
- ca. 3 % **HbA2** ($\alpha_2\delta_2$)
- < 0,5 % **HbF** ($\alpha_2\gamma_2$)

Neugeborene haben 70-90 % HbF, nach ca. zwei Jahren werden Erwachsenenwerte erreicht.

Indikationen zur Diagnose

- Hypochrom-mikrozytäre Anämie, möglichst nach Ausschluss eines Eisenmangels
- Familiäre Disposition bzw. Wurzeln in Endemiegebieten und Kinderwunsch

Erforderliches Material:

- EDTA-Blut: **Blutbild** und **Hämoglobinelektrophorese**
- Serum: **Ferritin, ggf. CRP, ggf. Haptoglobin**
- falls **Molekulargenetik** erforderlich:
 - EDTA-Blut
 - Einwilligung nach Gendiagnostikgesetz

Die Diagnostik wird verfälscht, wenn in den letzten Monaten vor der Blutentnahme Erythrozytenkonzentrate transfundiert wurden (bitte bei der Anforderung vermerken).





Die seltene **β -Thalassaemia major** ist ein schweres Krankheitsbild und manifestiert sich schon im frühen Kindesalter u. a. mit ausgeprägter Anämie, Ikterus, Hepato-Splenomegalie, Infektneigung und Wachstumsstörungen. Die Betroffenen bleiben ohne allogene Stammzelltransplantation oder Gentherapie lebenslang transfusionspflichtig.

Typische Laborwerte bei unbehandelter **β -Thalassaemia major**:

• Hb	< 8 g/dl
• MCH	< 22 pg
• MCV	50-60 fl
• Retikulozytose, Normoblasten, ausgeprägte Poikilozytose im Blutbild	
• Ferritin	erhöht
• Hämolyse-Parameter	auffällig
• Hb-Elektrophorese	HbA fehlt, HbF 20-80 %

Eine molekulargenetische Untersuchung zur genauen Bestimmung des Gendefektes sollte angeschlossen werden.

Bei der ebenfalls seltenen **β -Thalassaemia intermedia** handelt es sich um eine klinische Diagnose. Die Betroffenen können ein der Thalassaemia major entsprechendes Bild zeigen, haben aber einen fehlenden oder geringeren Transfusionsbedarf. Bei entsprechendem Verdacht sollte zur weiteren Abklärung eine Hb-Genotypisierung durchgeführt werden.

2. **α -Thalassämie-Syndrome**

Anders als bei der β -Thalassämie (zwei *HBB*-Genkopien) kodieren hier physiologischerweise vier hochhomologe Gene (jeweils zwei Kopien *HBA1* + *HBA2*) für die α -Globinketten. Je nach Anzahl der aktiven HBA-Gene unterscheidet man klinisch im Wesentlichen vier α -thalassämische Krankheitsbilder:

- α -Thalassaemia minima (3 aktive HBA-Gene)
- α -Thalassaemia minor (2 aktive HBA-Gene)
- HbH-Krankheit (1 aktives HBA-Gen)
- Hb-Bart's Hydrops fetalis-Syndrom (keine aktiven HBA-Gene)

Da die α -Globinkette an der Bildung der drei Hämoglobinkomponenten HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbF ($\alpha_2\gamma_2$) und HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) beteiligt ist, ergibt sich bei einer α -Thalassämie prozentual keine Verschiebung der Hb-Anteile, weshalb **bei der häufigen α -Thalassaemia minima und minor die Hb-Elektrophorese unauffällig ist**. Bei den seltenen schweren Formen können sogenannte pathologische „Überschuss-Hämoglobine“ in Form von HbH (β -Tetramer, β_4) oder v. a. bei Kindern Hb-Bart's (γ_4) in der Hb-Elektrophorese auffallen. Die minor- und minima-Formen zeigen meist ein leicht verändertes Blutbild mit evtl. geringer Anämie (hypochrom und oft mikrozytär) bei hochnormalen bis leicht erhöhten Erythrozytenzahlen bei unauffälliger Hämoglobinelektrophorese. Eine **Klärung ist mittels molekulargenetischer Untersuchungen (Hb-Genotypisierung) möglich**.

Die seltene HbH-Krankheit manifestiert sich mit krisenhaften Anämien, z. B. im Rahmen von Infektionen. Beim HbBart's Hydrops fetalis-Syndrom kommt es schon intrauterin zur schweren hämolytischen Anämie. Das Syndrom ist ohne häufig bereits intrauterin begonnene Therapie nicht mit dem Leben vereinbar.

