

Stufendiagnostik bei Verdacht auf eine Hämoglobinopathie

Bei den Hämoglobinopathien handelt es sich um angeborene Störungen der Synthese der Hämoglobinketten. Das Hämoglobinmolekül besteht aus vier Polypeptidketten mit jeweils einer Hämgruppe. Gesunde Erwachsene haben drei verschiedene Hämoglobine:

- ca. 97 % HbA (je 2 α - und 2 β -Ketten; $\alpha_2\beta_2$)
- ca. 3 % HbA2 ($\alpha_2\delta_2$)
- < 0,5 % HbF ($\alpha_2\gamma_2$)

Neugeborene weisen 70-90 % HbF auf, Erwachsenenwerte werden nach ca. zwei Jahren erreicht. Man unterscheidet:

1. **Thalassämie-Syndrome:**
Synthesemangel einer intakten Hämoglobinkette
2. **Anomale Hämoglobine:**
Strukturveränderung in einer Hämoglobinkette (z. B. HbS)

Überlappungssyndrome, bei denen veränderte Globinketten vermindert produziert werden (z. B. HbE, Hb Constant Spring), kommen vor.

Da durch Zuwanderung die Zahl der Anlageträger und Erkrankten in Deutschland in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat, muss bei der Differenzialdiagnose z. B. von Anämien zunehmend auch an Hämoglobinopathien gedacht werden. Bei asymptomatischen Trägern ist die Diagnose aus differenzialdiagnostischen Gründen sowie bei familiärer Disposition und Familienplanung möglich.

Mögliche Indikationen zur Abklärung einer Hämoglobinopathie

(V. a. angeborene Störung)

- Hypochrom-mikrozytäre Anämie, möglichst nach Ausschluss eines Eisenmangels bzw. Persistenz nach abgeschlossener Eisensubstitution
- familiäre Disposition und Kinderwunsch
- chronisch-hämolytische Anämien unklarer Ursache
- Gefäßverschlüsse bei Patienten aus Gebieten mit hoher Prävalenz an HbS und HbC (Westafrika)
- medikamentös induzierte Anämien
- Erythrozytosen unklarer Genese
- Hydrops fetalis ungeklärter Genese

Stufendiagnostik:

1. Blutbild

Insbesondere bei den Thalassämien findet sich eine Hypochromasie (MCH↓) und Mikrozytose (MCV↓). Im Gegensatz zur Eisenmangelanämie oder Anemia of chronic disease (ACD) kann die Erythrozytenzahl oft ungewöhnlich hoch und die RDW (Erythrozytenverteilungsbreite) unauffällig sein.

Stufendiagnostik

Stufe 1:

- Blutbild
- Ferritin
- ggf. CRP und lösl. Transferrinrezeptor
- Hämoglobinelektrophorese
- ggf. Hämolyseparameter

Material:

- EDTA-Blut
- Serum

Stufe 2:

- Molekulargenetik

Material:

- EDTA-Blut und
Einwilligungserklärung nach
Gendiagnostikgesetz

Für eine molekulargenetische Abklärung (Stufe 2) wird i.d.R. eine erneute Blutentnahme empfohlen. Die Untersuchung kann aber bei Bedarf auch aus dem 1. EDTA-Blut durchgeführt werden, wenn eine Einwilligungserklärung nachgereicht wird (sinnvoll z. B. zur Vermeidung einer 2. Blutentnahme bei Kindern).



2. Ausschluss Eisenmangel:

Erniedrigtes Ferritin beweist einen Eisenmangel. Bleibt das Blutbild auch nach abgeschlossener Eisensubstitution auffällig, sollte eine zusätzliche Hämoglobinopathie ausgeschlossen werden.

Zu beachten ist, dass Ferritin als Akute-Phase-Protein bei entzündlichen Erkrankungen falsch normal oder erhöht gemessen werden kann (begleitende CRP-Bestimmung).

3. Hämoglobinelektrophorese

Durch elektrophoretische Auftrennung der Hämoglobinfractionen (im Labor 28 mittels Kapillarelektrophorese) können viele Hämoglobinopathien (β -Thalassämie, HbS, HbC, HbE, HbD) diagnostiziert werden.

4. Gegebenenfalls Hämolysparameter (Haptoglobin, LDH,

Retikulozyten, Bilirubin), da einige Hämoglobinopathien eine Hämolyse verursachen.

5. Molekulargenetische Abklärung

Bei typischen Blutbildveränderungen und unauffälliger Hb-Elektrophorese ist an eine α -Thalassämie zu denken, bei unklarer pathologischer Hb-Elektrophorese an Kombinationsformen (z. B. HbS/ β -Thalassämie etc.) oder seltene Hb-Anomalien. Hier ist eine genetische Diagnostik mittels Sequenzierung und Copy-number-variation (CNV)-Analyse, letztere für den Nachweis von Deletionen bzw. Triplikationen, anzuschließen.

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

