

Thalassämie-Syndrome und diagnostisches Vorgehen

Der den Thalassämien zugrundeliegende Gendefekt führt zu einer mehr oder minder ausgeprägten Syntheseverminderung einer in der Struktur unveränderten Globinkette (α -, β oder γ) mit defizitärer und/ oder überschießender Synthese einzelner Komponenten. Die größte Bedeutung haben α - und β -Thalassämien, da α - und β -Ketten die Hauptkomponenten des Hämoglobins beim Erwachsenen darstellen. Bei den **häufigen heterozygoten** Formen finden sich typischerweise eine leichte mikrozytäre, hypochrome eisenrefraktäre Anämie meist ohne Krankheitswert. Eine Diagnose ist aus differenzialdiagnostischen Gründen und ggf. bei Familienplanung dennoch anzustreben (Indikationen zur Labordiagnostik s. LaborInfo 203).

Im **Unterschied zur Eisenmangelanämie** ist die Erythrozytenzahl im Vergleich zum Hämoglobin-Wert ungewöhnlich hoch und es findet sich keine Anisozytose (unauffällige RDW).

Bei den **seltenen homozygoten** Formen handelt es sich um schwere Krankheitsbilder mit ausgeprägter hypochromer hämolytischer Anämie.

Bei den β -Thalassämien führt die **Hämoglobinelektrophorese** zur sicheren Diagnose. α -Thalassämien werden mittels **molekulargenetischer Untersuchung** diagnostiziert.

1. β -Thalassämie-Syndrome

sind bei Personen mit Migrationshintergrund am häufigsten.

Je nach Mutation resultiert ein partieller oder totaler Synthesedefekt. Bei der **heterozygoten β -Thalassaemia minor** findet sich eine kompensatorisch vermehrte Synthese von **HbA2**. Die Diagnose ist ab dem 4. bis 5. Lebensmonat mittels Blutbild und Hämoglobinelektrophorese mit **folgender Laborkonstellation sicher zu stellen**:

• HbA2 erhöht	> 3,5 % (meist 4-6 %, max. 8 %),
• MCH erniedrigt	< 27 pg (meist niedriger)
• HbF in 30 % erhöht	1-3 % selten bis 15 % (gilt für Erwachsene)
• MCV meist auch erniedrigt	< 75 fl
• Hämoglobin leicht vermindert	i. d. R. aber nicht < 9 g/dl.
• Ferritin nicht vermindert	außer bei gleichzeitigem Eisenmangel
• RDW < 16	außer bei gleichzeitigem Eisenmangel

In seltenen Fällen kann ein Eisenmangel vorübergehend zu einem „falsch“ normalen HbA2-Anteil führen. Bei Persistenz des auffälligen Blutbildes nach Ausgleich des Eisenmangels ist die Hb-Elektrophorese zu wiederholen. In der Schwangerschaft sollte bei Eisenmangelanämie und zusätzlichem V. a. Thalassämie eine molekulargenetische Untersuchung zur raschen Diagnostik durchgeführt werden.

Hämoglobin-Komponenten des Erwachsenen:

- ca. 97 % **HbA** = 2 α - und 2 β -Ketten
- ca. 3 % **HbA2** = 2 α - und 2 δ -Ketten
- < 0,5 % **HbF** = 2 α - und 2 γ -Ketten

Neugeborene haben 70-90 % HbF, nach ca. einem Jahr Erwachsenenwerte.

Indikation zur Diagnose:

- mikrozytäre, hypochrome Anämie nach Ausschluss eines Eisenmangels
- familiäre Disposition bzw. entsprechendes Herkunftsland 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 die Patienten vor der Blutentnahme Erythrozytenkonzentrate erhalten (dies ist bei Anforderung einer Hb-Elektrophorese unbedingt zu vermerken!).

Die seltene **β -Thalassaemia major** manifestiert sich schon im frühen Kindesalter mit einem schweren Krankheitsbild: Blässe, Ikterus, Hepato-Splenomegalie, Infektneigung, Wachstumsstörungen etc. Die Patienten sind lebenslang transfusionspflichtig.

Typische Laborwerte:

• Hb	< 8 g/dl
• MCH	< 22 pg
• MCV	50-60 fl
• Retikulozytose, Normoblasten, ausgeprägte Poikilozytose im Blutbild	
• Ferritin	erhöht
• Hämolyse-Parameter	positiv
• 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 Patienten zeigen im Blutbild und der Hb-Elektrophorese ein der Thalassaemia major entsprechendes Bild, haben aber einen fehlenden oder geringeren Transfusionsbedarf. Neben der Hb-Elektrophorese sollte eine Hb-Genotypisierung durchgeführt werden

2. α -Thalassämie-Syndrome

Auch diese werden zunehmend häufiger bei Menschen mit Migrationshintergrund diagnostiziert. Anders als bei der β -Thalassämie (ein Gen, zwei Allele) kodieren hier zwei Gene (vier Allele) für die α -Globinketten. Man unterscheidet heterozygote von homozygoten Formen und totale von partiellen Synthesedefekten. Es resultieren im Wesentlichen vier α -thalassämische Krankheitsbilder:

- α -Thalassaemia minima
- α -Thalassaemia minor
- HbH-Krankheit
- HbBart's Hydrops fetalis-Syndrom

Da die α -Globinkette in allen drei Hämoglobinkomponenten (HbA, HbF, HbA2) vorkommt, ergibt sich 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 oder HbBart's 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 und unauffälliger Hämoglobinelektrophorese. Eine **Klärung ist mittels molekulargenetischer Untersuchungen 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. Die Krankheit ist ohne Therapie nicht mit dem Leben vereinbar.

Eine detailliertere Beschreibung der Thalassämie-Syndrome finden Sie in unserer Laborzeitschrift Ausgabe 53, März 2017.