

Was sind Hämoglobinopathien?

Als Hämoglobinopathien bezeichnet man erbliche Störungen der Bildung des Blutfarbstoffes Hämoglobin. Das aus vier Globinketten bestehende Hämoglobin-Molekül ist zuständig für den Sauerstofftransport im Blut. Häufige Formen der Hämoglobinopathien sind die Thalassämien (griechisch für Mittelmeeranämie) und die Sichelzellanämie. Des Weiteren gibt es eine Vielzahl seltenerer Hämoglobinopathien wie beispielsweise die HbE-, HbC- und HbD-Krankheit. Thalassämien werden meist autosomal-rezessiv vererbt und zählen zu den häufigsten monogen bedingten Erkrankungen weltweit. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Thalassämie-Formen: die α -Thalassämie, die durch eine verminderte Produktion der α -Globinketten gekennzeichnet ist, und die β -Thalassämie, bei welcher die Produktion der β -Globinketten gestört ist. Die Ausprägung des jeweiligen Krankheitsbildes ist sehr variabel und abhängig von der Anzahl der betroffenen Genkopien sowie der Art der Mutation (es sind bereits mehr als 1000 versch. Mutationen beschrieben). Die leichteren Formen der Thalassämien sind in der Regel klinisch unauffällig und weisen nur eine leichte Anämie auf. Die schwereren Formen sind transfusionsbedürftig. Eine β -Thalassämie major kann nur durch eine Knochenmarksspende geheilt werden. Die schwerste Form der α -Thalassämie, die Hb Bart-Krankheit, ist mit dem Leben nicht vereinbar. Ein betroffener Embryo verstirbt bereits im Mutterleib.

Was ist eine Anämie?

Anämie ist definiert durch eine verminderte Konzentration des Hämoglobins im Blut, welche zu einer verringerten Sauerstoff-Transportkapazität führt. Die Anämie, im Volksmund auch bekannt als Blutarmut, ist ein Symptom, das stets einer kausalen Abklärung bedarf. Typische Anzeichen sind Müdigkeit, Blässe und genereller Leistungsabfall. Die Anämie kann zu einer Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff führen und somit die klinischen Symptome der betroffenen Patienten verursachen. Die häufigste Ursache für eine Anämie ist der Eisenmangel, der für den Großteil aller Anämiefälle verantwortlich ist und durch Eisensubstitution behandelbar ist.

Wie hoch ist das Risiko für eine Thalassämie?

Die Häufigkeit (sog. Prävalenz) der Thalassämien ist abhängig von der ethnischen Herkunft. Personen, deren Vorfahren aus mediterranen und arabischen Ländern oder aus bestimmten Ländern Asiens und Afrikas kommen, haben ein bedeutend höheres Risiko, Anlageträger zu sein.

Die Angabe der ethnischen Herkunft auf dem Anforderungsschein ist daher von großer Bedeutung. Insgesamt sind etwa 4,5% aller Menschen Anlageträger für eine Thalassämie oder eine andere Hämoglobin-Anomalie.



Abbildung: Hauptverbreitungsgebiet der β -Thalassämie major (schraffiert). Betroffen sind in erster Linie Malaria- bzw. ehemalige Malariaverbreitungsgebiete. Thalassämie-Anlageträger besitzen einen partiellen Schutz gegenüber einer Malariainfektion. Daher besitzen die Thalassämie-Anlagen in diesen Gebieten einen gewissen Selektionsvorteil. Die Abbildung wurde uns freundlicherweise von der Thalassämiehilfe ohne Grenzen e. V. zur Verfügung gestellt (www.thogde.org).

Wie wird eine Thalassämie diagnostiziert?

Bei Verdacht auf eine Anämie werden zunächst labordiagnostische Untersuchungen an einer Blutprobe durchgeführt. Weisen diese Untersuchungen auf eine Thalassämie hin, erfolgt eine Hämoglobin-Elektrophorese, welche die Zusammensetzung verschiedener Hämoglobinarten darstellt. Diese Methode ist häufig ausreichend, um eine Thalassämie oder eine Sichelzellanämie nachzuweisen. Bestimmte Formen der Thalassämie (z. B. α -Thalassämie minima und minor) können mit dieser Methode jedoch nicht nachgewiesen werden. In diesem Fall wird eine molekulargenetische Analyse durchgeführt.

Was ist der Nutzen einer molekularen Diagnostik?

Nicht alle Thalassämie-Formen können mit den Standardlabortechniken eindeutig identifiziert werden. Komplexere Formen oder die milden Formen der α -Thalassämie bedürfen einer molekulardiagnostischen Abklärung. Weiterhin sind genetische Untersuchungen bei präventiven Fragestellungen angezeigt. Diese umfassen die Pränataldiagnostik, sowie Ermittlung einer Anlageträgerschaft bei Verwandten bzw. Nachkommen von Patienten mit einer bekannten Thalassämie. Die genaue Art der Mutation gibt häufig Hinweise über die zu erwartende Ausprägung der Erkrankung. Bei der Familienplanung ist der genetische Status beider Partner, auch wenn diese klinisch unauffällige Thalassämie-Anlagen tragen, wichtig zur Berechnung des Risikos für die Nachkommen.

Es wird empfohlen, eine molekulargenetische Untersuchung in Verbindung mit einem genetischen Beratungsgespräch durchzuführen. Im Rahmen eines solchen Gesprächs kann das Risiko für Ratsuchende und deren Angehörige berechnet werden. Dabei werden ferner die Möglichkeiten und Grenzen, Nutzen und Risiken einer molekulargenetischen Diagnostik erläutert, damit auf dieser Grundlage eine individuell angepasste Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer Diagnostik getroffen werden kann. Es gilt das „Recht auf Nichtwissen“, d. h. dass die Inanspruchnahme einer genetischen Testung der individuellen Entscheidung unterliegt.

- α -Thalassämie minima ($\alpha\alpha/-\alpha$): klinisch meist unauffällig
- α -Thalassämie minor ($\alpha\alpha/--$): klinisch meist unauffällig
- HbH-Krankheit ($-\alpha/--$): teilweise transfusionsbedürftig
- Hb Bart-Krankheit ($--/--$): Hydrops fetalis (lethal)

Infobox: Beziehung genetischer Veränderungen und klinischer Ausprägung der Erkrankung am Beispiel der α -Thalassämie. Die Anzahl funktioneller HBA-Genkopien ist hier als α -Symbol angegeben. Eine gesunde Person besitzt vier intakte HBA-Genkopien.

Welche Methoden kommen für die molekulargenetischen Untersuchungen zum Einsatz?

Thalassämien können durch größere Deletionen, die zu einem kompletten Genverlust führen oder durch Punktmutationen verursacht werden. Es kommen daher zwei verschiedene Methoden zum Einsatz: die MLPA



(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) für den Nachweis von Deletionen in den Globingenregionen und die DNA-Sequenzierung für den Nachweis von Punktmutationen in Exons und Introns der entsprechenden Gene. Die α -Thalassämie wird in der Regel durch größere Deletionen verursacht, während der β -Thalassämie meist Punktmutationen zu Grunde liegen.

In Deutschland gibt es eine große Vielfalt der Mutationen in den Thalassämie-Genen. Dies ist typisch für Einwanderungsländer mit Populationen aus unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Die am IMD durchgeführten Methoden tragen dieser Tatsache Rechnung und sind in der Lage, vielfältigste Veränderungen nachzuweisen und somit ein breites Spektrum an Hämoglobinopathien abzudecken. Neben den Thalassämien werden durch diese Methoden auch Hämoglobin-Strukturanomalien wie HbS, HbE, HbC, HbD oder die seltene $\delta\beta$ -Thalassämie nachgewiesen.

Welche Auswirkungen hat ein positiver Befund?

Eine eindeutige Diagnose ist zentral für das richtige therapeutische Vorgehen. Bei den leichten Formen der Thalassämien, die meist keiner Behandlung bedürfen, hat der Befund neben der differentialdiagnostischen Abklärung (z. B. einer Anämie) vor allem eine Bedeutung für die Familienplanung. Sind die Mutationen beider Partner bekannt, kann die Wahrscheinlichkeit berechnet werden, mit der das Kind diese erben wird, und evtl. eine pränatale Diagnostik erfolgen. Je nach Konstellation der vererbten Allele kommt es zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung bis hin zum Hydrops fetalis, der intrauterin zum Tod des Kindes führt.

Was bedeutet ein negatives Untersuchungsergebnis?

Bei einem negativen Untersuchungsbefund wurde keine Mutation bzw. Deletion in den analysierten Genen gefunden. Eine Thalassämie kann unter diesen Umständen nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, da Mutationen in seltenen Fällen in nicht-analysierten Genbereichen bzw. in anderen, bisher unbekanntem Genen liegen.

Literatur

Kohne und Kleihauer: Hämoglobinopathien – eine Langzeitstudie über vier Jahrzehnte. Dtsch Ärztebl Int 2010; 107(5):65-71.

Wichtige Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

- **Probenmaterial**

5-10 ml EDTA-Blut

- **Versand**

Fahrdienst oder normaler Postweg (bei Raumtemperatur)

- **Untersuchungsdauer**

Ca. 2 Wochen

- **Kosten**

Gesetzliche Krankenkasse: Überweisungsschein Muster 10 (Indikation, gewünschte Untersuchung) idealerweise mit unserem Anforderungsschein ‚Humangenetik‘.

Humangenetische Untersuchungen werden nach Kapitel 11/EBM abgerechnet und belasten nicht das Laborbudget des einsendenden Arztes (Befreiungsziffer 32010).

Private Krankenkasse: Formloser Untersuchungsauftrag, z. B. unser Anforderungsschein ‚Humangenetik‘. Abrechnung erfolgt nach GOÄ/Kapitel M und N. Wir empfehlen die Einholung einer Kostenübernahmeerklärung.

- **Unterlagen**

Zusätzlich zum Auftrags-/Überweisungsschein benötigen wir eine vollständig ausgefüllte Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (separat oder Teil des Anforderungsscheines ‚Humangenetik‘). Vordrucke sind erhältlich über unsere Praxisbetreuung (Tel. 030-77001-460) oder unsere Webpage www.imd-berlin.de.

- **Qualitätssicherung**

Die Abteilung für Humangenetik des IMD folgt den Richtlinien und Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und nimmt regelmäßig und mit Erfolg an externen qualitätssichernden Maßnahmen (EMQN, DGKL) teil.

- **Ansprechpartner für medizinisch-technische Fragen**

Dr. phil. nat. Nikola Holtkamp, Tel. 030-77001-189

email: nholtkamp@imd-berlin.de

Homepage: www.humangenetik.imd-berlin.de

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR

Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz)

Tel (030) 77 001 322, Fax (030) 77 001 332

Info@IMD-Berlin.de, www.IMD-Berlin.de



Medizinisches Labor Potsdam MVZ GbR

Friedrich-Ebert-Straße 33, 14469 Potsdam

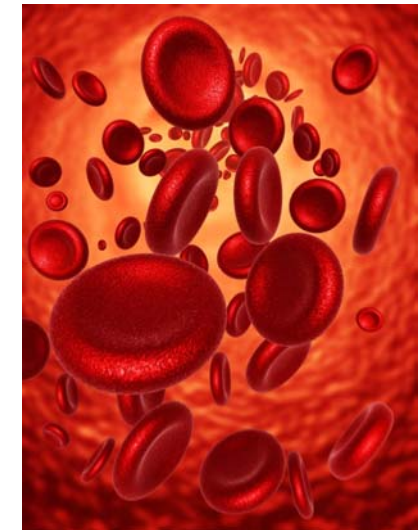
Tel (0331) 28095 0, Fax (0331) 28095 99

info@imd-potsdam.de, www.medlab-pdm.de



Thalassämien und andere Hämoglobinopathien

Sequenzanalysen und MLPA



α -Thalassämie

β -Thalassämie

Sichelzellanämie