

Hämoglobinopathien

Grundlagen

Das Hämoglobinmolekül besteht aus dem eisenhaltigen Porphyrin (Häm) und einem Proteinanteil. An je eine Peptidkette ist ein Häm-Molekül gebunden, vier dieser Komplexe bilden das Molekül Hämoglobin. Beim Proteinanteil werden die α -, β -, γ -, δ -Ketten unterschieden, die jeweils durch verschiedene Gene kodiert sind. Es lagern sich jeweils zwei α -Ketten mit zwei β -, δ - oder γ -Ketten zusammen. Das Hämoglobin des Erwachsenen besteht zu ca. 97 % aus HbA ($\alpha\alpha/\beta\beta$), zu ca. 2,5 % aus HbA2 ($\alpha\alpha/\delta\delta$) und zu einem kleinen Teil aus HbF ($\alpha\alpha/\gamma\gamma$). Bis zum dritten Fetalmonat besteht das gesamte Hämoglobin aus HbF. Danach beginnt die Produktion von HbA, das zum Zeitpunkt der Geburt 10–30 % erreicht und danach weiter zunimmt. Bei der hereditären HbF-Persistenz wird die Synthese des fetalen HbF über die Geburt hinaus fortgesetzt. Bei den Thalassämien kommt es durch genetische Veränderungen zu einer verminderten Synthese bestimmter Globinketten. Bewirkt eine Mutation hingegen die Bildung qualitativ veränderter Globinketten, entstehen abnorme Hb-Varianten, die sich in ihren Eigenschaften (Löslichkeit, Sauerstoffaffinität, Stabilität etc.) von den unveränderten Hämoglobinen unterscheiden können. Wichtige Beispiele sind u. a. das Sichelzell-Hämoglobin (HbS), HbE, HbC und HbD. Mittlerweile sind mehr als 1000 Hb-Varianten beschrieben worden.

Formen der Hämoglobinopathien

Die bekanntesten und häufigsten Hämoglobinopathien sind die 1. β -Thalassämie und 2. die Sichelzellkrankheit.

1. β -Thalassämie

Die häufigste Thalassämie ist die β -Thalassämie, bei der die β -Kette vermindert synthetisiert wird. Sie kann u. a. als Thalassämia minor (heterozygote Form) oder major (homozygote Form) vorliegen. Die Erkrankung tritt gehäuft bei Menschen aus den Mittelmeerländern und aus Südostasien auf.

β -Thalassämia minor

Durch Hemmung der β -Globin-Ketten-Synthese wird kompensatorisch vermehrt HbA2 und evtl. HbF gebildet. Wegweisend ist eine hypochrome Mikrozytose bei normaler oder erhöhter Erythrozytenzahl. Die Hb-Werte liegen meist nicht unter 9,5 g/dl, können aber auch im Referenzbereich bleiben. Die Ferritin-Werte sind in der Regel im Referenzbereich. Klinisch imponieren die Patienten durch eine geringe Anämiesymptomatik. HbA2 ist immer erhöht, HbF ist in etwa 50 % der Fälle leicht erhöht, HbA ist erniedrigt.

β -Thalassämia major

Die Diagnose wird meist im 2. Lebenshalbjahr gestellt. Im Verlauf des ersten Lebensjahres (Beginn 4.-6. Lebensmonat) erscheinen klinische Symptome wie Blässe, Ikterus, Gedeihstörungen, Infekte und Hepatosplenomegalie. Es kommt im weiteren Verlauf zu schwerwiegenden Wachstumsstörungen, Skelettveränderungen durch gesteigerte

Erythropoese sowie Organschäden durch Häm siderose.

2. Sichelzellkrankheit

Häufigstes Vorkommen in Zentralafrika, aber auch in allen Ländern rund um das Mittelmeer. Zugrunde liegt ein genetischer Strukturdefekt der β -Kette des Hämoglobins. 25-40 % der Bevölkerung Äquatorialafrikas sind heterozygote Anomalieträger.

Heterozygote Sichelzellanlage

Sie verläuft meist asymptomatisch, lediglich bei schwerer Hypoxie und Infekten können Beschwerden auftreten. Das rote Blutbild einschließlich der Hämoglobinkonzentration ist im Normbereich. Es finden sich leichte Erhöhungen der Leberwerte und des Bilirubins, selten ist das Blutbild auffällig. Die Diagnose wird über den Nachweis des pathologischen Sichelzell-Hämoglobins gestellt. Die Träger haben oft eine zusätzliche heterozygote Anlage, wie z.B. eine alpha-Thalassämie oder Hämoglobin C.

Sichelzellkrankheit

Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst Erkrankungen, die pathophysiologisch durch das Hämoglobin S verursacht werden. (HbS-Anteil >50 %). Symptome können ab dem 3.-4. Lebensmonat auftreten. Das klinische Spektrum reicht von fast asymptomatischen Verläufen bis zu schweren Organschäden. Hauptsymptome sind chronische hämolytische Anämie, bedrohliche Infektionsanfälligkeit und Schmerzkrisen (Sichelzellkrisen). Die derzeit einzige kurative Therapiestrategie ist die allogene Stammzelltransplantation.

Indikation

1. Abklärung mikrozytärer, hypochromer Anämien insbesondere bei Patienten aus Mittelmeerländern und Südostasien
2. Abklärung hämolytischer Anämien, insbesondere in Verbindung mit schmerzhaften vaso-okklusiven Krisen bei Patienten aus der Mittelmeerregion und Afrika
3. Heterozygotenuntersuchung bei Familienangehörigen betroffener Patienten bzw. bei Kinderwunsch und Partner mit bekannter Hämoglobinopathie

Diagnostik der Hämoglobinopathien

4. Großes Blutbild
5. Quantitative Bestimmung der Hämoglobinfraktionen mittels Hämoglobin-Elektrophorese
6. Ferritin, CRP, Transferrin, löslicher Transferrinrezeptor und ggf. Retikulozyten-Hämoglobin (Ret-He)
7. u. U. kann eine molekulargenetische Abklärung notwendig sein (z. B. bei der Diagnostik der α -Thalassämien; ggf. telefonische Rücksprache erbeten). Unser Partnerlabor ist Medcover Berlin-Prenzlauer Berg MVZ.

Material

Hämoglobinelektrophorese, 1 EDTA Röhrchen

Die Analytik wird 1 mal pro Woche jeweils am Donnerstag durchgeführt.

Blutbild/Retikulozyten - Hämoglobin, 1 EDTA Röhrchen

Ferritin, CRP, Transferrin, löslicher Transferrin-Rezeptor,
1 Vollblut Röhrchen (Serum)

Molekulargenetik, 1 EDTA Röhrchen,

Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz.

Literatur

- AWMF Leitlinie 025/016 Sichelzellerkrankheit
- Leitlinie AWMF 025/017 Thalassämie