

## Kurzinformation $\alpha$ -Thalassämien

Alle humanen Hämoglobine sind aus zwei  $\alpha$ - und zwei nicht- $\alpha$ -Ketten ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) aufgebaut. Die  $\alpha$ -Ketten werden von zwei Genpaaren, die übrigen Globinketten von je einem Genpaar codiert. Die  $\alpha$ -Globingene finden sich auf Chromosom 16.

$\alpha$ -**Thalassämien** beruhen auf Mutationen, meist grösseren Deletionen, der vier  $\alpha$ -Gene, die zu verminderter, aufgehobener oder aber erhöhter Synthese von  $\alpha$ -Globin führen. Punktmutationen sind selten.

$\alpha^0$ -Thalassämien sind im ganzen «Malariagürtel» verbreitet. Die  $\alpha^0$ -Thalassämien sind sehr häufig im Orient (Inzidenz 3-10%), jedoch relativ selten im Mittelmeerraum (bis 2%).  $\alpha^+$ -Mutationen sind die häufigsten genetischen Defekte überhaupt: im Orient, in Afrika, aber auch in gewissen Regionen Italiens (Sardinien, Sizilien) zeigen sie eine Inzidenz bis 30%. Die zuverlässige Identifizierung von Trägern hat durch die Zuwanderung von Menschen aus diesen Gebieten in unsere Regionen an Bedeutung zugenommen.

Das klinische Bild ist abhängig von der Anzahl der betroffenen Gene:

1. Die Deletion beider  $\alpha$ -Gene auf beiden Chromosomen (--/--) führt zur **homozygoten  $\alpha^0$ -Thalassämie (major)**. Sie ist nicht mit dem Leben vereinbar, die Folge ist der intrauterine oder perinatale Tod (**Hydrops fetalis**).
2. Die Deletion von 3 der 4 Gene (--/ $\alpha$ ) verursacht die **HbH-Krankheit**, die sich als mittlere bis schwere hämolytische Anämie äussert, aber nur selten der Blut-transfusionen bedarf.
3. Die Deletion von 2 der 4 Gene führt zur heterozygoten  **$\alpha^0$ -Thalassämie**, wenn beide auf dem gleichen Chromosom liegen (--/ $\alpha\alpha$  cis-type). Ist nur eines der beiden Gene pro Chromosom inaktiviert ( $-\alpha$ / $\alpha$  trans-type), liegt eine homozygote  **$\alpha^+$ -Thalassämie** vor.
4. Die Deletion von 1 der 4 Gene ( $-\alpha$ / $\alpha\alpha$ ) oder aber die  $\alpha$  Gen-Triplikation ( $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha\alpha$ ) resultiert in einer heterozygoten  **$\alpha^+$ -Thalassämie**.

Die heterozygote  $\alpha^0$ - sowie die  $\alpha^+$ -Thalassämien wirken sich kaum klinisch aus, können sich aber bei hämatologischen und perinatal chromatographischen Untersuchungen in pathologischen Befunden zeigen (siehe Tabelle).

Die **schweren Formen** von hypochromer, mikrozytärer Anämie sind durch die Hämoglobin-Analyse mittels Chromatographie (HPLC) an den pathologischen Hämoglobinen HbH ( $\beta_4$ ) und Hb Bart $\zeta$  ( $\gamma_4$ ) sowie HbH Innenkörpern respektive an einer schweren intrauterinen Anämie erkennbar.

Beim Neugeborenen bzw. Säugling ist eine abnorme Zusammensetzung des Hämoglobins ein starker Hinweis auf eine **milde Form** der  $\alpha$ -Thalassämie: bei Geburt zeigen Träger in aller Regel HbH und Hb Bart $\zeta$ . Die Untersuchung muss in den ersten zwei Lebensmonaten erfolgen, da die pathologischen Hb später nicht mehr nachweisbar sind. Beim älteren Individuum ergibt sich der Verdacht auf  $\alpha$ -Thalassämie durch anderweitig nicht erklärbare Hypochromie, evt. Mikrozytose, evt. milde Anämie und Retikulozytose.

Die konventionelle Diagnostik (Hämatogramm, HPLC) beider Eltern eines Indexpatienten kann Hinweise auf das Vorliegen einer  $\alpha$ -Thalassämie ergeben, **gesichert** wird die **Diagnose  $\alpha$ -Thalassämie durch DNA-Analyse**. Diese ist bei normaler Hb-Zusammensetzung, normalem Eisenstatus sowie MCV <78 fl und MCH <27 pg angezeigt. Sie erfolgt für die häufigen 8 unten beschriebenen Mutationen mittels GAP-PCR oder für die seltenen durch Sequenzierung.

Wird bei einem Patienten eine  $\alpha^0$ -Thalassämie oder eine Triplikation  $\alpha\alpha\alpha$  nachgewiesen, ist eine entsprechende **Familienabklärung** dringend zu empfehlen. Bei **Kinderwunsch** von Patienten mit nachgewiesener  $\alpha$ -Thalassämie (alle Formen) ist die **Untersuchung des Ehepartners** mittels Hämatogramm und HPLC indiziert. Liegt bei beiden Partnern eine heterozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie oder aber eine Kombination von  $\beta$ -Thalassämie oder einer Hb Variante mit  $\alpha^0$ -Thalassämie vor, ist eine genetische Beratung unumgänglich.



## Nomenklatur der häufigsten Mutationen

 $-\alpha/$  und  $\alpha\alpha\alpha/$  oder  $\alpha^+$  -3.7 und anti -3.7, -4.2 $--/$  oder  $\alpha^0$  --MED, --SEA, --20.5, --FIL, --THAI

Bezeichnung (Genstruktur)	Klinik	Hämatologie (fakultative Befunde)	Hb-Zusammensetzung (fakultative Befunde)
$\alpha^0$ Thal homozygot (--/--)	Hydrops foetalis, schwere hämolytische Anämie, perinatal letal	schwere Anämie MCH tief MCV tief Reti hoch Erythroblastose	kein HbA, HbF, HbA <sub>2</sub> , nur Hb Bart $\phi$ /HbH
HbH-Krankheit (--/- $\alpha$ )	mittlere bis schwere hämolytische Anämie, selten Transfusionsbedarf	Anämie MCH tief MCV tief Reti hoch HbH Innenkörper	(HbA <sub>2</sub> tief) HbF normal Hb Bart $\phi$ /HbH nachweisbar
$\alpha^+$ Thal homozygot (- $\alpha$ /- $\alpha$ )	keine	(leichte Anämie) MCH tief MCV tief (Reti leicht erhöht)	(HbA <sub>2</sub> tief) HbF normal kein HbH Bei Geburt 5-10% Hb Bart $\phi$
$\alpha^0$ Thal heterozygot (--/ $\alpha\alpha$ )	keine	(leichte Anämie) MCH tief MCV tief (Reti leicht erhöht)	(HbA <sub>2</sub> tief) HbF normal kein HbH Bei Geburt 5-10% Hb Bart $\phi$
$\alpha^+$ Thal heterozygot (- $\alpha$ / $\alpha\alpha$ oder $\alpha\alpha$ / $\alpha\alpha\alpha$ )	keine	normal	HbA <sub>2</sub> normal HbF normal kein HbH Bei Geburt 1-2% Hb Bart $\phi$