



α -Thalassämien

Bei Erwachsenen sind die Hämoglobin Moleküle normalerweise aus zwei α - und zwei β - oder δ -Globinketten aufgebaut: Hb A besteht aus $\alpha_2\beta_2$, Hb A₂ aus $\alpha_2\delta_2$. Beim Fötus dominiert das Hb F, welches aus $\alpha_2\gamma_2$ besteht. Die α -Ketten werden von zwei Genen auf dem Chromosom 16 codiert, während die Globinketten δ und β von je einem Gen auf Chromosom 11 codiert werden. Da jedes autosomale Chromosom im Zellkern doppelt vorliegt, haben Gesunde vier intakte α - und zwei δ - respektive β -Gene. Alle Thalassämien sind quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese.

α -Thalassämien beruhen auf Mutationen der insgesamt vier α -Gene, die zu verminderter, aufgehobener oder aber erhöhter Synthese von α -Globin führen. Bei diesen Mutationen handelt es sich meist um Deletionen und seltener um Punktmutationen. α -Thalassämien sind im gesamten «Malariagürtel» verbreitet. Die α^0 -Thalassämien sind sehr häufig im Orient (Inzidenz 3-10%), jedoch relativ selten im Mittelmeerraum (bis 2%). α^+ -Thalassämien 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 α -Gene (siehe Tabelle 1):

- ($\alpha\alpha/\alpha\alpha$): normal
- ($-\alpha/\alpha\alpha$) oder ($\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$): Die Deletion von 1 der 4 α -Gene oder aber eine α -Gen-Triplikation resultiert in einer **heterozygoten α^+ -Thalassämie**. Die heterozygote α^0 - sowie die α^+ -Thalassämien wirken sich kaum klinisch aus, können sich aber bei hämatologischen und perinatal chromatographischen Untersuchungen in pathologischen Befunden zeigen.
- ($--/\alpha\alpha$) oder ($-\alpha/-\alpha$): Die Deletion von 2 der 4 α -Gene führt zur **heterozygoten α^0 -Thalassämie**, wenn die deletierten α -Gene auf dem gleichen Chromosom liegen. Ist jeweils eines der beiden α -Gene pro Chromosom inaktiviert, liegt eine **homozygote α^+ -Thalassämie** vor.
- ($--/-\alpha$): Die Deletion von 3 der 4 α -Gene verursacht die **Hb H-Krankheit**, die sich als mittlere bis schwere hämolytische Anämie äussert, aber nur selten der Bluttransfusionen bedarf.
- ($--/--$): Die Deletion beider α -Gene auf beiden Chromosomen 16 führt zu einer **homozygoten α^0 -Thalassämie (major)**. Sie ist nicht mit dem Leben vereinbar, die Folge ist der intrauterine oder perinatale Tod (**Hydrops fetalis**).

Die Diagnose von α -Thalassämien wird durch den molekulargenetischen Nachweis von Mutationen gesichert. Die DNA-Analyse ist bei Adulten mit normaler Hb-Zusammensetzung, normalem Eisenstatus sowie $MCV < 78$ fl und $MCH < 27$ pg angezeigt. Sie erfolgt für die häufigsten Deletionen mittels GAP-PCR oder für die seltenen Mutationen durch Sequenzierung respektive MLPA Analyse. Beim Neugeborenen bzw. Säugling ist eine abnorme Zusammensetzung des Hämoglobins ein starker Hinweis auf eine milde Form der α -Thalassämie: unmittelbar nach der Geburt zeigen Träger in aller Regel Hb H (β_4) und Hb Bart's (γ_4). Die schweren intrauterinen Formen von α -Thalassämien sind durch das Vorhandensein von Hämoglobin Hb H, Hb Bart's sowie Hb H Innenkörpern erkennbar. Sie zeigen schon intrauterin



eine schwere hypochrome, mikrozytäre Anämie. Auch in diesem Fall muss die Diagnose durch den molekulargenetischen Nachweis der Mutation gesichert werden.

Eltern, Geschwister und Partner des Indexpatienten bedürfen dringend einer **Laboruntersuchung** (Hämatogramm, Hämoglobin-Chromatographie, molekulare Analytik). Bei einer auffälligen Konstellation ist eine genetische Beratung mit Informationen bezüglich einer **Pränatalen Diagnostik** indiziert. Damit eine Pränatale Diagnostik reibungslos durchgeführt werden kann, sollten beide Eltern vor der Schwangerschaft molekulargenetisch abgeklärt worden sein.

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

Tabelle 1: Zusammenstellung der α -Thalassämien. Bei den α^+ -Thalassämien liegt meist eine Deletion $-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$ oder seltener eine Triplikation $\alpha\alpha\alpha$ vor. Bei den α^0 -Thalassämien sind die häufigsten Deletionen $--_{MED}$, $--_{SEA}$, $-(\alpha)^{20.5}$, $--_{FIL}$ und $--_{THAI}$.