



## **$\alpha$ -Thalassämien**

Bei Erwachsenen sind die Hämoglobin Moleküle normalerweise aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ - oder  $\delta$ - Globinketten aufgebaut: Hb A besteht aus  $\alpha_2\beta_2$ , Hb A<sub>2</sub> aus  $\alpha_2\delta_2$ . Beim Föten dominiert das Hb F, welches aus  $\alpha_2\gamma_2$  besteht. Die  $\alpha$ -Ketten werden von zwei Genen auf dem Chromosom 16 codiert, während die Globinketten  $\delta$  und  $\beta$  von je einem Gen auf Chromosom 11 codiert werden. Da jedes autosomale Chromosom im Zellkern doppelt vorliegt, haben Gesunde vier intakte  $\alpha$ - und zwei  $\delta$ - respektive  $\beta$ -Gene. Alle Thalassämien sind quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese.

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

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

Die Diagnose von  $\alpha$ -Thalassämien wird durch den molekulargenetischen Nachweis von Mutationen gesichert. Die DNA-Analyse ist bei Adulten mit normaler Hb-Zusammensetzung, normalem Eisenstatus sowie MCV<78fl und MCH<27pg 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  $\alpha$ -Thalassämie: unmittelbar nach der Geburt zeigen Träger in aller Regel Hb H ( $\beta_4$ ) und Hb Bart's ( $\gamma_4$ ). Die schweren intrauterinen Formen von  $\alpha$ -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.

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

Tabelle 1: Zusammenstellung der  $\alpha$ -Thalassämien. Bei den  $\alpha^+$ -Thalassämien liegt meist eine Deletion  $-\alpha^{3,7}$ ,  $-\alpha^{4,2}$  oder seltener eine Triplikation  $\alpha\alpha\alpha$  vor. Bei den  $\alpha^0$ -Thalassämien sind die häufigsten Deletionen  $-\text{MED}$ ,  $-\text{SEA}$ ,  $-(\alpha)^{20,5}$ ,  $-\text{FIL}$  und  $-\text{THAI}$ .