

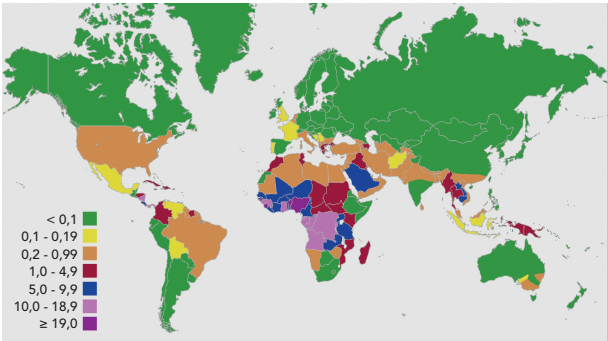


MGZ

Medizinisch Genetisches Zentrum



DIE GENETIK DER THALASSÄMIEN



Neugeborene mit einer krankhaften Hämoglobinstörung,
pro 1000 Lebendgeburten

www.ironhealthalliance.com

■ HÄMOGLOBINOPATHIEN SIND HÄUFIG!

Etwa 3-7 % der Weltbevölkerung sind Anlageträger für eine Hämoglobinopathie. Damit gehören die Hämoglobinopathien zu den weltweit häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen. Am häufigsten ist dabei die Anlageträgerschaft für eine Thalassämie. Risikopopulationen für die Thalassämien sind die Bevölkerung aus dem Mittelmeerraum, dem mittleren und fernen Osten, Zentralasien, Indien, Afrika und der Karibik.

Diese Verteilung ist durch den Selektionsvorteil (Malariaresistenz) begründet. Durch Migration verteilen sich die Anlageträger jedoch zunehmend auch bis nach Nordamerika. In Deutschland wird die Anzahl der Anlageträger auf 0,5-1% geschätzt, 5% der in Deutschland lebenden Immigranten sind Anlageträger oder selbst betroffen.

■ ÜBERSICHT: GENETIK DER THALASSÄMIEN

Die Thalassämien folgen fast immer einem autosomal rezessiven Erbgang. Ursächlich sind in den meisten Fällen Deletionen oder Punktmutationen in einem (oder beiden) der Globin-Gencluster auf Chromosom 11 (insgesamt 2 β -Globin-Allele) und Chromosom 16 (insgesamt 4 α -Globin-Allele, 2 auf jedem Chromosom 16). Dabei bestimmt sowohl die Anzahl der deletierten bzw. mutierten Allele, als auch die Art der zugrunde liegenden Mutation(en) maßgeblich das klinische Erscheinungsbild und den Erbgang. So ist beispielsweise im Falle bestimmter Mutationen im HBB-Gen ein dominanter Erbgang beschrieben. Aber auch das Vorliegen von Duplikationen im Bereich der Globin-Cluster, Mutationen der anderen Gene innerhalb der Cluster und Mutationen in Genen außerhalb der Cluster können das klinische Bild beeinflussen (Genotyp-Phänotyp-Korrelation).

■ DIE KLINIK DER α -THALASSÄMIEN

Es werden zwei klinisch relevante Formen voneinander unterschieden:

- ▶ Hb Bart-Syndrom: alle 4 Allele sind deletiert oder inaktiviert. Es handelt sich um eine schwere, letale Erkrankung (Hydrops fetalis).
- ▶ HbH-Krankheit: 3 der 4 Allele sind deletiert oder inaktiviert. Die Patienten haben (in variabler Ausprägung) eine hypochrome, hämolytische Anämie, eine Hepatosplenomegalie, einen milden Ikterus und bisweilen Knochenveränderungen.

α^0 - und α^+ - Allele:

- ▶ α^0 -Allel: 2 Allele auf dem selben Chromosom sind deletiert oder inaktiviert. Betroffene haben ein mikrozytäres Blutbild mit normalen HbA₂- und HbF- Anteilen.
- ▶ α^+ -Allel: ein Allel ist deletiert oder funktionslos, das andere Allel ist unbeeinträchtigt.

Genotyp	Diagnose	Klinik
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Keine	keine
$-\alpha/\alpha\alpha$	Heterozygote α^+ -Thalassämie	Anlageträgerschaft, keine Symptome
$-\alpha/-\alpha$	Homozygote α^+ -Thalassämie	Anlageträgerschaft, meistens keine Symptome
$--/\alpha\alpha$	Heterozygote α^0 -Thalassämie	Anlageträgerschaft, meistens keine Symptome
$--/-\alpha$	Compound heterozygote α^0/α^+ -Thalassämie	Sehr variable Klinik, HbH-Krankheit
$--/--$	Homozygote α^0 -Thalassämie	Hb Bart-Syndrom, Hydrops fetalis



■ DIE KLINIK DER β -THALASSÄMIEN

Bei der β -Thalassämie ist die Synthese der β -Kette des Hämoglobins gestört. Folglich kommt es zu einer Reduktion des HbA mit mikrozytärer, hypochromer Anämie. Das HbF ist kompensatorisch erhöht. Im Blutausstrich lassen sich kernhaltige Erythrozyten nachweisen. Je nach Klinik werden β -Thalassämie major (homozygote Defekte), Thalassämia intermedia und Thalassämia minor (heterozygote Defekte) voneinander abgegrenzt.

- ▶ β -Thalassämie major/homozygote Form der β -Thalassämie: Symptome: Schwere Anämie, Ikterus, Hepatosplenomegalie, Gedeihstörung, Knochenmarksexpansion mit Knochenhypertrophie, Eisenüberladung mit multiplen Organmanifestationen möglich, Behandlungsnotwendigkeit (regelmäßige Transfusionen, ggf. Knochenmarkstransplantation), Erkrankungsalter < 2 Jahre
- ▶ β -Thalassämie minor/heterozygote Form der β -Thalassämie: Keine Symptome, Anlagetragerschaft

■ INTERMEDIAFORMEN DER THALASSÄMIEN

Intermedia-Thalassämie ist ein Sammelbegriff für unterschiedliche Formen der Thalassämie, die klinisch milder verlaufen als die β -Thalassämie major, z.B:

- ▶ Homozygote β -Thalassämie mit hoher Restaktivität oder HPFH-Mutation (persistierende HbF-Produktion)
- ▶ Kombination einer heterozygoten β -Thalassämie mit einer anderen Hb-Anomalie oder mit triplizierter α -Globinkette
- ▶ Dominante β -Thalassämien
- ▶ Die HbH-Erkrankung

■ DIAGNOSTIK

Die Basisdiagnostik umfasst ein Blutbild (inklusive Retikulozyten) und eine Hämoglobin-Elektrophorese. Während Anlageträger der β -Thalassämie in der Regel eine Mikrozytose und Veränderungen in der Hb-Elektrophorese haben, können im Falle einer α -Thalassämie-Anlagetragerschaft Blutbild und Hb-Elektrophorese auch vollkommen normal sein. Ein gleichzeitig bestehender Eisenmangel schließt das Vorliegen einer Thalassämie nicht grundsätzlich aus. Die molekulargenetische Untersuchung sichert die Diagnose und ermöglicht eine Risikoabschätzung bei Kinderwunsch.

■ GENETISCHE BERATUNG UND KONSEQUENZEN

Die genetische Beratung kann Menschen mit einer Hämoglobinerkrankung in der Familie oder mit einer Anlageträgerschaft wichtige Informationen zur Vererbung und den genetischen Hintergründen der Erkrankung liefern. Es kann ggf. eine prädiktive (vorhersagende) Testung des Partners indiziert sein. Das Wissen über die zugrunde liegende molekulargenetische Ursache ermöglicht eine präzise Risikoeinschätzung. Ggf. kann sich das Paar für eine pränatale Diagnostik oder eine Präimplantationsdiagnostik entscheiden.

■ VORGEHEN IN DER PRAXIS

- ▶ Alle Personen mit mikrozytärem Blutbild und auffälliger Hb-Elektrophorese sollten über das mögliche Vorliegen einer Thalassämie-Anlageträgerschaft aufgeklärt werden. Dies ist insbesondere bei Migrationshintergrund und Kinderwunsch oder Kinderwunsch der Verwandten ersten Grades relevant. Eine molekulargenetische Diagnostik sowie ein genetisches Beratungsgespräch sollten angeboten werden.
- ▶ Jeder Frau mit unklarem Hydrops fetalis in einer Schwangerschaft sollte eine molekulargenetische Diagnostik und ein genetisches Beratungsgespräch angeboten werden.
- ▶ Falls Sie eine genetische Untersuchung in die Wege leiten wollen, dann schicken Sie uns bitte eine Blutprobe (2 Röhrchen EDTA-Blut), einen Laborschein mit der Ausnahmekennziffer 32010 (belastet nicht das Laborbudget) oder eine Kostenübernahmeerklärung und einen unterschriebenen Anforderungsschein mit Einverständniserklärung nach Gendiagnostikgesetz (Download des Formulars unter www.mgz-muenchen.de möglich) zu.

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder
Priv.-Doz. Dr. med. Angela Abicht
Fachärztinnen für Humangenetik

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de