

Aus dem Labor Bio-Analytica:

# Thalassämieabklärung in Praxis und Labor

**Mutationen der Hämoglobingene, welche zu Thalassämien und anderen Hämoglobinopathien führen, sind häufig und kommen insgesamt bei bis zu 7 Prozent der Weltbevölkerung vor. Durch die Migration werden sie auch in Mitteleuropa zunehmend relevant, einerseits als symptomatische Erkrankungen, viel häufiger jedoch als asymptomatisches Trägertum, welches bei entsprechender Konstellation bei den Nachkommen zu einer klinisch manifesten Thalassämie führen kann.**

Sabine Nann-Rütti und  
Michael Trummler



## Genetischer Hintergrund

Das Hämoglobin besitzt jeweils 2 Alpha- und 2 Beta-Ketten. Das Gen für die Beta-Ketten befindet sich auf dem Chromosom 11. Alpha-Gene gibt es jeweils 2 auf jedem Chromosom 16. Eine Thalassämie entsteht durch eine Mutation im Hämoglobingen. Diese Mutationen führen dazu, dass die entsprechenden Alpha- oder Beta-Ketten des Hämoglobins fehlen oder vermindert gebildet werden. Bei der Beta-Thalassämie können entsprechend

1 oder 2 Ketten fehlen, bei der Alpha-Thalassämie 1, 2, oder 3 (wenn 4 Ketten fehlen, ist dies nicht mit dem Leben vereinbar, es kommt während der Fetalperiode zu einem Hydrops fetalis).

Es gibt zahlreiche verschiedene Mutationen; somit ist die Genetik der Thalassämien mit den entsprechenden klinischen Auswirkungen sehr kompliziert. Grundsätzlich führen Mutationen im Beta-Gen, die meistens Punktmutationen sind, zum Fehlen einer ganzen (beta0) oder partiellen (beta+ oder beta++) Kette. Im Alpha-Gen liegen mehrheitlich Deletionen vor, die zum Fehlen einer (alfa plus) oder zweier (alfa null) ganzer Ketten führen. Vereinfacht heisst das: Je mehr normale Alpha- oder Beta-Ketten fehlen, desto ausgeprägter fällt das klinische Bild aus. Im Detail ergeben sich Konstellationen wie in der Tabelle aufgezeigt.

## Vorkommen

Der sogenannte Thalassämie-Gürtel erstreckt sich vom Mittelmeerraum über den ganzen Süden von Asien bis Südostasien sowie Nord-, Mittel- und Westafrika. Dabei ist die Häufigkeit spezieller Mutationen von Region zu Region sehr unterschiedlich, weshalb es wichtig ist, bei der Untersuchung jeweils das Herkunftsland des Patienten anzugeben.

## Wann an eine Thalassämie denken?

- Entsprechende Ethnie (Herkunftsland etc.)
- Mikrozytose und:
  - erhöhte Erythrozytenzahl
  - normales MCHC (bei Eisenmangel typischerweise erniedrigt)
  - normales Ferritin (ohne Akutphasenreaktion).

## Diagnostik im Labor

Als erster Schritt wird ein Blutbild mit Blutaussstrich und Retikulozytenmessung durchgeführt. Bei Mikrozytose oder gar mikrozytärer Anämie muss wie üblich mittels Ferritin (und CRP zum Aus-



Der sogenannte Thalassämie-Gürtel erstreckt sich vom Mittelmeerraum über den ganzen Süden von Asien bis Südostasien sowie Nord-, Mittel- und Westafrika.

schluss einer Akutphasenreaktion) eine Eisenmangelanämie ausgeschlossen werden. Ist eine solche ausgeschlossen, erfolgt bei entsprechender ethnischer Herkunft mit Verdacht auf eine Thalassämie eine Hämoglobinopathieabklärung im spezialisierten Labor. In der Regel wird heute mittels HPLC (= Cation exchange High Performance Liquid Chromatography) der Anteil der verschiedenen normalen (HbA, HbA2, HbF) und vieler anomaler Hämoglobine (wie HbE, HbS, HbC etc.) gemessen. Zusätzlich erfolgen verschiedene weitere Untersuchungen, wie zum Beispiel eine Brilliantkresylfärbung zur Darstellung von HbH-Zellen, ein Sichelzelltest und weitere.

Bei der Beta-Thalassaemia minor ist in der HPLC das HbA2 kompensatorisch anstelle des erniedrigten HbA leicht erhöht; allerdings kann bei Eisenmangel das HbA2 falsch normal sein, da die kompensatorische Überproduktion von HbA2 durch den Eisenmangel gehemmt wird. Deshalb soll bei normaler HPLC und Persistenz der Mikrozytose nach Korrektur des Eisenmangels die Diagnostik wiederholt werden.

Während mittels HPLC eine Beta-Thalassämie sowie viele Hämoglobinopathien diagnostiziert werden können, ist die

Diagnose einer Alpha-Thalassämie meistens nicht möglich. Dazu braucht es zusätzliche genetische Untersuchungen, wobei in einem ersten Schritt mittels Multiplex-PCR die häufigsten Mutationen gesucht werden; bei negativem Befund können dann weitere Sequenzierungen seltener Mutationen je nach Indikation erfolgen. Wichtig für den behandelnden Arzt ist, dass es für die genetischen Untersuchungen im Rahmen der Hämoglobinopathien aufgrund der heutigen rechtlichen Bestimmungen eine unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung des Patienten braucht, die jeweils mit der entsprechenden Laborverordnung mitgesandt werden muss (entsprechende Formulare finden Sie auf der Website der schweizerischen Gesellschaft für Genetik: [www.sgm.ch/](http://www.sgm.ch/)).

## Konsequenzen der Diagnose Thalassämie

### Klinische Symptome

Die «Silent»-Thalassämie und die Thalassaemia minor sind meist asymptomatisch, sodass hier auch von Thalassämieträgern (engl. Thalassaemia trait) gesprochen wird. Bei der Thalassaemia intermedia und der Thalassaemia major kommt es je nach Ausprägungsgrad zu

Genotyp	Diagnose	Klinik	Blutbildveränderungen
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Normal	–	
$-\alpha/\alpha\alpha$	Alpha-plus-Thalassämie (heterozygot)	Inapparente Form/Thalassaemia minima	Keine oder MCV leicht ↓
$--/\alpha\alpha$	Alpha-null-Thalassämie (heterozygot)	Thalassaemia minor	Leichte Anämie, MCV ↓, MCH ↓, MCHC normal, Ec-Zahl hoch
$-\alpha/-\alpha$	Alpha-plus-Thalassämie (homozygot)	Thalassaemia minor	Wie bei Alpha-null-Thalassämie (heterozygot)
$--/-\alpha$	Alpha-null-/Alfa-plus-Thalassämie (compound heterozygot)	HbH-Krankheit (meist Bild einer Thalassaemia intermedia)	Mittelschwere Anämie (Hb 60–100g/l), MCV ↓, MCH ↓, MCHC ↓, Poikilo-Anisozytose, Target cells, HbH-Zellen
$--/--$	Alpha-null-Thalassämie (homozygot)	Hydrops fetalis	
$\beta/\beta$	normal		
$\beta/\beta^{++}$	$\beta^{++}$ -Thalassämie (heterozygot)	«Silent»-Thalassämie (praktisch stumm oder stumm)	Keine (stumme Thalassämie) oder MCV leicht ↓ (praktisch stumme Thalassämie)
$\beta/\beta^+, \beta/\beta^\circ$	$\beta^+$ oder $\beta^\circ$ -Thalassämie (heterozygot)	Thalassaemia minor	Cf. oben
$\beta^{++}/\beta^+, \beta^+/\beta^\circ$	Compound heterozygote $\beta^{++}/\beta^+$ oder $\beta^+/\beta^\circ$ -Thalassämie	Thalassaemia intermedia ( $\beta^{++}/\beta^+$ )/major ( $\beta^+/\beta^\circ$ )	Cf. oben
$\beta^+/\beta^+, \beta^\circ/\beta^\circ$	$\beta^+$ oder $\beta^\circ$ -Thalassämie (homozygot)	Thalassaemia major ( $\beta^+/\beta^+$ , $\beta^\circ/\beta^\circ$ ; z.T. auch Thalassämie intermedia)	Schwere Anämie (Hb 30–50g/l), MCV ↓↓, MCH ↓, MCHC ↓, Anisopoikilozytose, Target cells, basophile Punktierung etc.

## Thalassämieabklärung in Praxis und Labor

mehr oder weniger schweren Folgen der ineffektiven Erythropoese und Hämolyse wie An-ämiesymptome, Hepatosplenomegalie, Eisenüberladung mit entsprechenden Folgen (u.a. Herzinsuffizienz), Knochen deformitäten und -frakturen, Osteoporose, erhöhter Infektionsgefahr und Gallensteinen.

### Thalassämie und Schwangerschaft

Klinisch wichtig ist, dass eine Schwangerschaft die typischen Veränderungen bei einer Thalassaemia minor maskieren kann: Die Anämie wird ausgeprägter, bis

mittelschwer, die Mikrozytose ist weniger ausgeprägt oder nicht mehr vorhanden, da das MCV während der Schwangerschaft kontinuierlich ansteigt. So kann eine Thalassaemia minor während der Schwangerschaft schwieriger zu diagnostizieren sein, aber für Mutter und Kind wegen einer zunehmenden Anämie plötzlich klinisch relevant werden.

### Thalassämie und Kinderwunsch

Bei Paaren, bei denen noch Kinderwunsch besteht, hilft die Diagnosestellung mit Kenntnis der verschiedenen Mu-

tationen zur Abschätzung des Risikos für die Nachkommen, Träger einer klinisch relevanten Genkombination zu werden. Ist ein Thalassämie-Trägertum beim einen Elternteil bekannt, sollte beim andern Elternteil eine Blutbildbestimmung erfolgen. Ist das Blutbild unauffällig, kann auf weitere Abklärungen verzichtet werden. Es wird jedoch empfohlen, das Paar bezüglich Vererbung und möglicher klinischer Konsequenzen für die Nachkommen zu beraten. Ist die Frau bereits schwanger, sollten Abklärung und Beratung umgehend erfolgen.

Ist die Ursache der Mikrozytose klar, kann dies auch die eine oder andere unnötige beziehungsweise auch gefährliche Eisensubstitution ersparen. ♦

### Korrespondenzadresse:

Dres. med. S. Nann-Rüti und M. Trummler  
Medisupport, c/o Bioanalytica AG  
St. Annastrasse 36, 6000 Luzern  
E-Mail: snann@medisupport.ch,  
mtrummler@medisupport.ch

## Über uns



Medisupport, das Schweizer Netzwerk Regionaler Laboratorien, ist eine Allianz von dreizehn hauptsächlich medizinischen Laboratorien in der Deutsch- und Westschweiz. Unser im Jahr 2008 gegründetes Labornetzwerk ist einer der führenden Anbieter im Schweizer Labormarkt.

Die Laboratorien der Medisupport teilen die gleiche Philosophie und Qualitätsansprüche an ihre Dienstleistungen. Gleichzeitig bewahren sie den regionalen Charakter und somit die Nähe zum Arzt, damit sie besser auf seine individuelle Bedürfnisse eingehen können.

Als Netzwerk von Laboratorien nutzen wir Synergien, die wir Ihnen weitergeben: ein komplettes Analysespektrum, höhere Analysefrequenzen sowie einzigartige Zusatzdienstleistungen und Fachpartnerschaften mit ausgewählten Partnern. Sie profitieren zudem von modernen Technologien wie zum Beispiel der Befundübermittlung auf Ihr iPhone oder von der elektronischen Auftrags erfassung.

Unsere 10 Kernpunkte:

1. Föderation regionaler Schweizer Laboratorien
2. Operativ aktive Eigentümer
3. Pluridisziplinäre Wissenschaftler
4. Gemeinsame wissenschaftliche Weiterentwicklungen
5. Auf Nähe zum Kunden basierende Logistik
6. Regionale Kulturen und lokale Sensibilitäten
7. Auf lokale Bedürfnisse massgeschneiderte Dienstleistungen
8. Direkter Kontakt zu unseren wissenschaftlichen Experten
9. Gesamtes Analysespektrum an unseren Standorten
10. Ausbildungsstätten für alle Anspruchsgruppen.

Entscheiden Sie sich für eine gewinnbringende Partnerschaft mit einem unserer Laboratorien in Ihrer Nähe!  
[www.medisupport.ch](http://www.medisupport.ch)