

**Rückfragen bitte an:**

**OÄ Dr. Monika Grünberger, MSc, MBA**

**Telefon: +43 7242 415-2757**

## Genetische Abklärung von Hämoglobinopathien

**Unsere genetische Diagnostik umfasst:**

- $\beta$ -Thalassämien: 22 Mutationen des  $\beta$ -Globin-Genkomplex (Mittelmeer-Varianten, Varianten aus Indien und dem Mittleren Osten, Südostasien-Variante) (OMIM-Nummer: #613985)
- $\alpha$ -Thalassämien: 21 Mutationen des  $\alpha$ -Globin-Genkomplex (OMIM-Nummer: #604131)
- Sichelzellerkrankung: Mutation des  $\beta$ -Globin-Genkomplex (OMIM-Nummer: #603903)
- HbC-Syndrom: Mutation des  $\beta$ -Globin-Genkomplex

**Indikationen:**

- Abklärung von Hämoglobinopathien
- Hypochrome mikrozytäre Anämie (NACH Ausschluss von Eisenmangel!)
- Chronisch-hämolytische Anämie – Coombs-negativ, unklare Genese
- Gefäßverengungen mit ungeklärter Krankheitsursache, vor allem, wenn Patienten aus Regionen kommen, die besonders für die Verbreitung von HbS und HbC bekannt sind
- Hydrops fetalis Syndrom mit ungeklärter Krankheitsursache
- Präventive Fragestellungen: Pränatale Diagnostik und Partnerscreening während der Schwangerschaft bzw. bei Kinderwunsch

**Nachweismethode:** PCR, spezifische Hybridisierung mit DNA-Stip-Technologie

**Probenmaterial:** ca. 5 mL EDTA-Blut (1 Röhrchen) – möglichst gekühlt bei 4-8°C - NICHT GEFROREN!  
Sämtliche Untersuchungen werden im Rahmen der Stufendiagnostik bei Bedarf ZUSÄTZLICH zur herkömmlichen Hämoglobinelektrophorese (ca. 5 mL EDTA-Blut), welche mittels Kapillarelektrophorese durchgeführt wird, angeboten.

**Benötigte Unterlagen:**

- Auftrag zur Hämoglobinopathiediagnostik mit Angabe von:
  - Geographischer Herkunft des Patienten bzw. seiner Familie
  - Anamnese/Familienanamnese
  - Erhalt einer Bluttransfusion JA/NEIN + Datum der letzten Bluttransfusion
  - Milzexstirpation JA/NEIN
- Einverständniserklärung des Patienten zur Durchführung einer genetischen Untersuchung nach §69 des Gentechnikgesetzes

Hämoglobinopathien sind eine heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen, die ihre Ursache in einer Hämoglobinbildungsstörung haben. Die beiden Hauptgruppen bilden die Thalassämie-Syndrome und die Hämoglobinanomalien (Hämoglobin-Strukturvarianten).

Thalassämien zeichnen sich durch eine verminderte oder fehlende Produktion (quantitativer Defekt) einer oder mehrerer Globinketten aus. Je nach betroffener Kette wird zwischen einer alpha- bzw. beta-Thalassämie unterschieden.

Zu den wichtigsten und klinisch bedeutsamsten anormalen Hämoglobinen (qualitativer Defekt) zählen HbS, HbC und HbE. Sie sind charakterisiert durch eine Aminosäuresubstitution in der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Globinkette, die molekulare Ursache sind vorwiegend Punktmutationen.

Zusätzlich gibt es natürlich noch Kombinations- und Interaktionsformen, wie die HbS- $\beta$ -Thalassämien, die HbSC-Krankheit oder die HbE- $\alpha$ -Thalassämien.

### Alpha-Thalassämien

Alpha-Thalassämien sind Erkrankungen hervorgerufen durch eine reduzierte oder fehlende Synthese der  $\alpha$ -Globinketten des normalen Hämoglobins. Die molekulare Basis sind partielle ( $\alpha^+$ ) oder totale ( $\alpha^0$ ) Deletionen seltener Mutationen eines oder mehrerer der vier  $\alpha$ -Globine ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Je nach Anzahl der vom Aktivitätsverlust betroffenen Gene gibt es vier  $\alpha$ -thalassämische Krankheitsbilder, die sich bereits perinatal manifestieren: heterozygote, compound heterozygote und homozygote  $\alpha$ -Thalassämien, welche sich nach ihrem klinischen Schweregrad in Thalassämia minima, Thalassämia minor, HbH-Krankheit und Hydrops fetalis einteilen lassen.

Die  $\alpha$ -Thalassämien kamen ursprünglich vor allem in Afrika, Arabien und in hoher Frequenz in Südostasien vor, sind aber inzwischen weltweit verbreitet. Beeinträchtigungen der Hämoglobinproduktion führen vor allem zu Anämie (leicht bis lebensbedrohlich), Mikrozytose und Hypochromie.

### Beta-Thalassämien

Beta-Thalassämien sind Erkrankungen bedingt durch eine reduzierte ( $\beta^+$ ) oder fehlende ( $\beta^0$ ) Synthese der  $\beta$ -Globinketten des normalen Hämoglobins. Die molekulare Ursache sind  $\beta$ -Globingen-Mutationen, vorwiegend Punktmutationen. Je nach Genotyp und Erbstatus unterscheidet man heterozygote, compound heterozygote und homozygote  $\beta$ -Thalassämien, welche sich nach ihrem klinischen Schweregrad in Thalassämia minor, major und intermedia gliedern lassen.

Die meisten Patienten stammen aus dem Mittelmeerlandern, aus Südosteuropa, Arabien und Asien. Die hämatologischen Veränderungen – milde bis schwere hypochrome, mikrozytäre Anämie – manifestieren sich frühestens ab dem 3. bis 6. Lebensjahr.

### Sichelzellkrankheit

Der Begriff Sichelzellkrankheit umfasst den Formenkreis der durch das pathologische HbS (Anomalie der  $\beta$ -Globinkette) hervorgerufenen Hämoglobinopathien mit einem HbS-Anteil von  $> 50\%$ . Dazu zählen die homozygote HbS-Hämoglobinopathie, die HbS- $\beta$ -Thalassämie sowie die Sichelzell-HbS-Krankheit.

Hauptverbreitungsgebiete sind Afrika, Indien, Arabien, die südlichen Mittelmeerlande und die Türkei. Die Symptomatik beginnt im ersten Lebensjahr mit chronisch-hämolytischer Anämie und Entwicklungsstörungen. Schwere Anämien werden als aplastische Krisen nach Virusinfektionen gesehen. Das Hauptproblem sind die Schmerzkrisen (Sichelzellkrisen), hervorgerufen durch Gefäßverschlüsse, die zu Infarkten in fast allen Organen führen.

### HbC-Syndrome

HbC-Syndrome beruhen auf dem Vorhandensein von HbC, einer Anomalie (Mutation) der  $\beta$ -Globinkette. HbC weist eine gestörte intrazelluläre Löslichkeit auf und geht mit erhöhter Neigung zur Zellaggregation einher. Unterschieden werden die HbC-Heterozygotie, die keine hämatologischen Veränderungen zeigt, und die HbC-Homozygotie (HbC-Krankheit), bei der sich eine leichte bis mittelschwere hämolytische Anämie findet.

HbC kommt vor allem in Afrika vor.