

### Messgröße:

Hämoglobin-Fraktionen - Hämoglobinopathien / strukturelle (qualitative) Hb-Varianten / Thalassämien

Ausgabe der Hämoglobinfraktionen HbA<sub>2</sub> und HbF sowie von strukturellen Hb-Varianten, falls vorhanden.

### Beschreibung, Pathophysiologie:

Hämoglobinopathien sind auf Veränderungen zurückzuführen, welche das Hämoglobinmolekül betreffen. Sie gehören zu den häufigsten genetischen Erkrankungen weltweit. Alle Hämoglobinopathien resultieren aus genetischen Mutationen in einem oder mehreren Genen, welche die Hämoglobinbildung betreffen. Die mutierten Gene können entweder für die Proteine innerhalb der Globinketten codieren oder die Regulation und Synthese der Globinketten verändern. Somit kann die abnormale Hämoglobinsynthese in zwei Kategorien eingeteilt werden und entweder qualitativ (Hb-Varianten) oder quantitativ (Thalassämien) verändert sein. Auch Kombinationen aus beiden Kategorien sind möglich.

Bei qualitativen Hämoglobinopathien findet eine normale oder zumindest annähernd normale Synthese statt. Das Hämoglobinmolekül besitzt jedoch eine veränderte Aminosäuresequenz innerhalb der Globinkette. Diese Veränderung führt zu einer strukturellen Veränderung und kann somit auch die Funktion beeinflussen bzw. verändern. Bei Thalassämien liegt keine veränderte Aminosäuresequenz vor. Ihre Regulation ist jedoch so verändert, dass eine Reduktion der betroffenen Globinkette entsteht.

Je nach Literatur ist ebenso gebräuchlich, nur die strukturellen, qualitativen Hb-Varianten den Hämoglobinopathien zuzuordnen und die Thalassämien als eigenständige Erkrankung aufzuführen.

#### Aufbau des Hämoglobins:

Hämoglobin ist das Hauptprotein der Erythrozyten. Es beansprucht etwa 88% des Erythrozytenvolumens. In erster Linie dient das Molekül als Sauerstofftransporteur, wird jedoch auch für den Abtransport von Kohlendioxid und als Puffersystem des Blutes benötigt.

Hämoglobin ist ein recht großes Molekül mit einer Molmasse von 64kDa und besteht aus 4 Untereinheiten (Tetramer). Jede Untereinheit setzt sich aus einem Porphyrin-Teil (Häm) und einem Protein-Teil (Globin) zusammen.

Das Häm-Molekül besteht aus einem Porphyrinringsystem und entspricht einer prosthetischen Gruppe. In der Mitte des Ringsystems sitzt als zentrales Metallion ein zweiwertiges Eisen. Dieses verfügt über die O<sub>2</sub>-Bindungsstelle, welche für den Sauerstofftransport wichtig ist. Als Tetramer kann das Hämoglobin somit 4 Moleküle Sauerstoff transportieren.

Der Proteinanteil, das Globin, entspricht einer Polypeptidkette. Im Laufe der Evolution sind verschiedene Globine entstanden.

#### Normales Hämoglobin:

Das normale Hämoglobinmolekül ist ein Tetramer. Es werden im Laufe der Entwicklung sechs verschiedene Globinketten gebildet, welche als alpha ( $\alpha$ )-, beta ( $\beta$ )-, gamma ( $\gamma$ )-, delta ( $\delta$ )-, epsilon ( $\epsilon$ )-, und zeta ( $\zeta$ )-Globinketten bezeichnet werden. Die Kombination aus jeweils zwei dieser Globinketten produziert sechs normale Hämoglobine (Hb). Diese heißen Hb Gower-1, Hb Gower-2, Hb Portland, HbF, HbA und HbA<sub>2</sub>. Dabei lagern sich jeweils zwei alpha- und zwei beta-like Globinketten zusammen, um das Tetramer zu bilden. Zu den alpha-like Globinketten gehören  $\alpha$ - und  $\zeta$ -Globinketten. Zu den beta-like Globinketten gehören  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, und  $\epsilon$ -Globinketten. Das alpha-like Globin Gencluster ist auf Chromosom 16 lokalisiert. Das beta-like Globin Gencluster befindet sich auf Chromosom 11. Das alpha-like Globin Gencluster beinhaltet 3 funktionale Gene.

Leistungsverzeichnis Hb  $\beta$ -Thalassämie FB-PÄ 6 HbVAR OE

Diese sind HBZ ( $\zeta$ -Globinketten), HBA<sub>1</sub> ( $\alpha_1$ -Globinketten) und HBA<sub>2</sub> ( $\alpha_2$ -Globinketten). Das beta-like Globin Gencluster beinhaltet 5 funktionale Gene. Diese sind HBE ( $\epsilon$ -Globinketten), HBG<sub>2</sub> ( $^{\epsilon}\gamma$ -Globinketten), HBG<sub>1</sub> ( $^{\gamma}\gamma$ -Globinketten), HBD ( $\delta$ -Globinketten) und HBB ( $\beta$ -Globinketten).

Die  $\gamma$ -Globingene codieren für zwei verschiedene Globinketten, welche sich in Position 136 durch eine Aminosäure unterscheiden. Es besteht keine funktionale Differenz. Auch die  $\alpha$ -Globingenloci sind doppelt vorhanden. Hier besteht zwischen den Loci aber kein Unterschied in den gebildeten  $\alpha$ -Globinketten. Ein Individuum erhält jeweils ein Cluster der fünf funktionalen Gene auf Chromosom 11 und der drei funktionalen Gene auf Chromosom 16 von jedem Elternteil. Der Genotyp bei einer normalen  $\beta$ -Globinkettensynthese wird als  $\beta/\beta$  bezeichnet. Wegen der zwei  $\alpha$ -Globingene auf Chromosom 16 wird der normale Genotyp hier als  $\alpha\alpha/\alpha\alpha$  beschrieben.

### Hämoglobinentwicklung:

Jedes Hämoglobinmolekül besteht aus 4 Globinketten (ein Paar alpha-like Globinketten und ein Paar beta-like Globinketten). Während der ersten zwei bis drei Lebensmonate eines Embryos sind nur die Zeta ( $\zeta$ )- und Epsilon ( $\epsilon$ )-Gene aktiv. Somit werden nur  $\epsilon$ - und  $\zeta$ -Globinketten gebildet, welche zusammengelagert Hb Gower-1 ( $\zeta_2\epsilon_2$ ) ergeben. Nach zwei Monaten beginnt bereits die Produktion von alpha ( $\alpha$ )- und gamma ( $\gamma$ )-Globinketten. Aus  $\alpha$ - und  $\epsilon$ -Kette entsteht Hb Gower-2 ( $\alpha_2\epsilon_2$ ), aus  $\zeta$ - und  $\gamma$ -Globinketten entsteht Hb Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ). Während der weiteren Entwicklung, nach etwa 10 Wochen, werden  $\zeta$ - und  $\epsilon$ -Gene inaktiviert. Es verbleiben  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Ketten. Diese werden hochreguliert und bilden das fetale Hämoglobin HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ). Während der ersten 6 Monate nach Geburt nimmt die  $\gamma$ -Kettenproduktion langsam ab und wird durch vermehrte Bildung von beta ( $\beta$ )-Globinketten ersetzt. Diese werden bereits ab dem zweiten Gestationsmonat aktiviert, aber zuerst nur in sehr geringen Mengen produziert.  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten bilden zusammen das adulte Hämoglobin HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ). Kurz vor der Geburt beginnt die Produktion einer weiteren Globinkette, der delta ( $\delta$ )-Globinkette, welche in Kombination mit der  $\alpha$ -Globinkette das zweite adulte Hämoglobin HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) bildet. Diese Kette wird aber nur in sehr geringer Menge produziert. Somit besteht die Hämoglobinzusammensetzung normaler Erwachsener aus viel HbA, wenig HbA<sub>2</sub> und gegebenenfalls noch etwas HbF.

Übersicht normaler Hämoglobine im Laufe der Entwicklung:

Hb Gower-1	Hb-Gower-2	Hb Portland	HbF	HbA	HbA <sub>2</sub>
$\zeta_2\epsilon_2$	$\alpha_2\epsilon_2$	$\zeta_2\gamma_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$

### Thalassämien

Thalassämien sind eine vielfältige Gruppe von genetischen Erkrankungen, welche zu einer Reduktion oder Verhinderung der Synthese einer oder mehrerer Globinketten des Hämoglobintetramers führen. Wegen der hohen Inzidenz im Mittelmeerraum wurden diese Erkrankungen als Thalassämien (Thalassic, griechisch für großes Meer/See) bezeichnet.

Durch eine vielfältige Anzahl an Mutationen innerhalb der Hämoglobingene sind auch die klinischen Erscheinungsbilder sehr unterschiedlich, von Erkrankungen ohne Krankheitssymptome hin bis zum Tod in utero. Dabei haben homozygot betroffene Individuen ein sehr viel schwereres Erkrankungsbild als heterozygot betroffene Personen mit einem verbleibenden normalen Gen.

Thalassämien existieren weltweit, jedoch finden sie sich insbesondere im „thalassämischen Gürtel“, einem Gebiet, welches sich vom mediterranen Osten über den Mittleren Osten und Indien bis nach Südostasien und südlich bis Nordafrika erstreckt. Die geographische Lokalisation deckt sich mit den Malaria-Gebieten. Die

Thalassaemia minor, die heterozygote Form der Thalassämie, scheint einen Schutz vor einer Malariainfektion zu bieten. Der Mechanismus hierfür ist nach wie vor nicht vollständig verstanden.

Je nachdem, welche Globinkette betroffen ist, werden Thalassämien z.B. als  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämien bezeichnet. Solche Mutationen existieren auch in den verbleibenden Globinkettengenen. Jedoch sind nur die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thalassämien klinisch signifikant, da sie das Haupt-Hämoglobin HbA betreffen. Dabei ist nicht nur die veränderte Produktion einer der Ketten von Bedeutung. Hauptsächlich führt die Imbalance der produzierten Ketten zu Symptomen, da die Ansammlung der ungepaarten Ketten zur Schädigung der Erythrozyten sowie ihren Vorläuferzellen führt. Dies gilt insbesondere für die  $\beta$ -Thalassämie.

### $\beta$ -Thalassämie

Als  $\beta$ -Thalassämien werden alle Erkrankungen mit reduzierter Globinkettenproduktion auf dem  $\beta$ -Globin Gencluster auf Chromosom 11 bezeichnet. Es sind hauptsächlich die  $\beta$ -Globinketten betroffen. Jedoch können auch  $\delta$ -,  $\gamma$ - und  $\epsilon$ -Ketten alleine oder in Kombination mit  $\beta$ -Globinketten betroffen sein.  $\beta$ -Thalassämien entstehen am häufigsten durch Punktmutationen.

Als  $\beta^0$ -Mutation werden verschiedene Mutationen bezeichnet, bei denen keine  $\beta$ -Ketten produziert werden. In homozygotem Stadium kann ein Individuum keine HbA, das Haupt-Hämoglobin des Erwachsenen, mehr bilden.

Als  $\beta^+$ -Mutation werden verschiedene Mutationen im  $\beta$ -Globin gen bezeichnet, bei denen eine teilweise Defizienz an  $\beta$ -Ketten und somit eine reduzierte Produktion von HbA vorhanden ist. Mutationen, welche nur zu minimalen Reduktionen in der Produktion von  $\beta$ -Ketten führen, sind klinisch nicht oder nur sehr wenig auffällig. Diese Art Mutation wird als  $\beta^{\text{silent}}$  bezeichnet. Wenn das  $\delta$ - und  $\beta$ -Globin gen fusionieren, lautet die Bezeichnung der Mutation  $\delta\beta^{\text{Lepore}}$ . Es entsteht Hb Lepore.

Klinische Syndrome:

- Stumme  $\beta$ -Thalassämie
- $\beta$ -Thalassaemia minor
- $\beta$ -Thalassaemia intermedia
- $\beta$ -Thalassaemia major

#### $\beta$ -Thalassaemia minor:

Die  $\beta$ -Thalassaemia minor wird auch als  $\beta$ -Thalassämie-Trägerschaft bezeichnet. Es handelt sich um eine heterozygote Erkrankung, mit einem mutierten und einem normalen Gen für  $\beta$ -Globinketten. Meist ist eine leichte Anämie (Hb Mann zwischen 12.4 – 14.2 g/dl, Hb Frau zwischen 10.8 und 12.8 g/dl) vorhanden. Die Erythrozyten können im Referenzbereich oder leicht erhöht sein. Die Erythrozyten sind mikrozytär und hypochrom (MCH < 26pg). Retikulozyten sind im Referenzbereich oder leicht erhöht. Es ist eine minimale ineffektive Erythropoese vorhanden. Selten ist eine Hepato- und Splenomegalie nachweisbar. In den häufigsten  $\beta$ -Thalassaemia minor Syndromen ( $\beta^0/\beta$  und  $\beta^+/\beta$ ) liegt der HbA-Wert bei 92 – 95% mit erhöhtem HbA2 zwischen 3.5 – 7%. HbF ist meist zwischen 1-5%.

#### $\beta$ -Thalassaemia major:

Die  $\beta$ -Thalassaemia major ist durch eine schwere Anämie mit regelmäßigem Transfusionsbedarf gekennzeichnet. Meist wird die Erkrankung zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 2. Lebensjahr diagnostiziert. Unbehandelt kann der Hb-Wert bis auf 3 - 4 g/dl abfallen. Die Retikulozytenzahl ist nur mild bis

moderat erhöht und ist unverhältnismäßig niedrig für die bestehende Hämolyse. HbA ist nicht vorhanden oder deutlich erniedrigt, je nach Genotyp. Es findet sich kein HbA, wenn  $\beta^0/\beta^0$  vorliegt und ein erniedrigtes HbA bei einem  $\beta^0/\beta^+$  oder  $\beta^+/ \beta^+$  Status. Somit wird HbA nur in Anwesenheit einer  $\beta^+$ -Mutation produziert und findet sich dann bei etwa 10 – 30%. Das HbF ist stark erhöht mit Werten zwischen 70% bis > 90%, je nach Genotyp und HbA-Menge. Der HbA<sub>2</sub>-Wert kann im oder oberhalb des Referenzbereiches liegen.

#### $\beta$ -Thalassaemia intermedia:

Die  $\beta$ -Thalassaemia intermedia ist durch eine schwerere Anämie gekennzeichnet. Jedoch werden im Gegensatz zu der Major-Variante keine regelmäßigen Transfusionen benötigt. Der Genotyp ist vielfältig. Es kann eine Homozygotie für Mutationen vorliegen, welche nur mit einem milden Produktionsmangel der Globinketten assoziiert sind. Es können auch compound heterozygote Mutationen vorliegen. Selten können auch rein heterozygote Fälle mit einem verbliebenen normalen Gen zu einer  $\beta$ -Thalassaemia intermedia führen, wenn die eine Mutation sehr schwerwiegend ist. Eine  $\alpha$ -Thalassämie in Kombination mit schweren  $\beta$ -Globinkettenproduktionsdefekten kann ebenfalls zu einer klinischen Symptomatik führen, welche einer  $\beta$ -Thalassaemia intermedia entspricht. Da durch den kombinierten Globinkettenmangel die Globinkettenimbalance ausgeglichener ist, werden die Erythrozyten weniger geschädigt. Auch eine Erhöhung der HbF-Produktion hilft durch Korrektur der Imbalance das Krankheitsbild zu verbessern. Durch die hohe genetische Variabilität sind die klinischen und klinisch chemischen Merkmale sehr unterschiedlich.

#### Hereditäre Persistenz von fetalem Hämoglobin (HPFH):

Bei der HPFH enthält das  $\beta$ -Globin Gencluster Mutationen, die zu einer erhöhten Produktion von HbF führen. Je nach Mutation werden bei heterozygoten Zuständen HbF-Werte zwischen 10 und 35% erreicht. Die Erythrozyten sind normozytär. Die betroffenen Individuen asymptomatisch. Homozygote Formen erkennt man daran, dass 100% HbF vorhanden ist. Betroffene Individuen sind ebenfalls asymptomatisch mit meist normalen bis leicht erhöhten Hämoglobinwerten und leicht mikrozytären hypochromen Erythrozyten.

#### $\delta\beta^0$ -Thalassämie

Auch bei der  $\delta\beta^0$ -Thalassämie enthält das  $\beta$ -Globin Gencluster Mutationen, die zu einer erhöhten Produktion von HbF führen, jedoch ist hierbei die Menge an gebildeten  $\gamma$ -Globinketten nicht ausreichend, um die Imbalance der  $\alpha$ - und nicht- $\alpha$ -Ketten untereinander auszugleichen. Heterozygote Individuen ( $\delta\beta^0/\beta$ ) haben erniedrigte HbA-Werte, normale oder erniedrigte HbA<sub>2</sub>-Werte und 5-20% HbF. Die klinische Symptomatik ähnelt der  $\beta$ -Thalassaemia minor. Homozygote Individuen ( $\delta\beta^0/\delta\beta^0$ ) haben 100% HbF, mikrozytäre hypochrome Erythrozyten sowie eine klinische Symptomatik, welche der  $\beta$ -Thalassaemia intermedia gleicht.

#### Thalassämie Hb Lepore:

Hb Lepore ( $\delta\beta^{\text{Lepore}}$ ) ist eine strukturelle Variante und entsteht durch Genfusion der  $\delta\beta$ -Globingene. Die Lepore-Globinkette enthält die ersten 22 bis 87 Aminosäuren vom N-Terminus der  $\delta$ -Globinkette. Die letzten 31 bis 97 Aminosäuren stammen vom C-Terminus der  $\beta$ -Kette, je nach Mutation. Da die Transkription der Variante vom Promoter der  $\delta$ -Globinkette kontrolliert wird, werden nur geringe Mengen gebildet. In heterozygoten Individuen ( $\delta\beta^{\text{Lepore}}/\beta$ ), finden sich erniedrigte Werte von HbA und HbA<sub>2</sub>, ein erhöhtes HbF und 5 – 15% Hb-Lepore. Die klinische Symptomatik ähnelt der  $\beta$ -Thalassaemia minor. In homozygoten Individuen ( $\delta\beta^{\text{Lepore}}/\delta\beta^{\text{Lepore}}$ ) werden keine normalen  $\delta$  oder  $\beta$ -Globinketten gebildet. Es findet sich weder HbA noch HbA<sub>2</sub>.

Dafür findet sich etwa 80% HbF und 20% Hb Lepore. Die klinische Symptomatik ähnelt der  $\beta$ -Thalassaemia major.

### $\alpha$ -Thalassämie

Bei  $\alpha$ -Thalassämien sind große Deletionen der hauptsächliche Mutationstyp. Sie betreffen die  $\alpha_1$  und/oder  $\alpha_2$  Globinketten. Je nach Mutation werden unterschiedlich erniedrigte Mengen an  $\alpha$ -Globinketten gebildet. Das  $\alpha_2$ -Globingen produziert etwa 75% der  $\alpha$ -Globinketten in gesunden Erythrozyten. Somit sind Mutationen, welche das  $\alpha_2$ -Globingen betreffen schwerwiegender als Mutationen, welche das  $\alpha_1$ -Globingen betreffen. Es werden zwei Haplotypen unterschieden. Beim  $\alpha^0$ -Thalassämie Haplotyp werden keine  $\alpha$ -Globinketten vom betroffenen Chromosom gebildet (weder  $\alpha_1$ - noch  $\alpha_2$ -Globinketten). Dies wird auch als - - angegeben. Beim  $\alpha^+$ -Thalassämie Haplotyp ist nur eine der beiden  $\alpha$ -Globinketten betroffen. Dies kann für deletionale Mutationen auch als -  $\alpha$  angegeben werden.

Klinische Syndrome:

- Stumme  $\alpha$ -Thalassämie-Träger
- $\alpha$ -Thalassaemia minor
- HbH-Krankheit
- Hb Bart hydrops fetalis

#### Stumme $\alpha$ -Thalassämie-Träger:

Stumme Träger haben meist ein fehlendes  $\alpha$ -Globingen ( $-\alpha/\alpha$ ). Die Kettenimbalance ist gering. Es finden sich keine hämatologischen Auffälligkeiten. Wegen der leicht erniedrigten  $\alpha$ -Globinkettenbildung existiert bei Geburt ein leichter Überschuss an  $\gamma$ -Globinketten. Diese lagern sich als Tetramer zusammen und bilden 1 – 2% Hb Bart. Stumme Träger können nur durch molekularbiologische Diagnostik sicher diagnostiziert werden.

#### $\alpha$ -Thalassaemia minor:

Die  $\alpha$ -Thalassaemia minor kommt meist durch Deletion zweier  $\alpha$ -Globingene zustande. Es existieren homozygote  $\alpha^+$  ( $-\alpha/-\alpha$ ) und heterozygote  $\alpha^0$  ( $--/\alpha\alpha$ ) Formen. Betroffene Individuen sind asymptomatisch und haben meist nur eine leichte Anämie (12 – 13 g/dl) mit mikrozytären hypochromen Erythrozyten. Bei Geburt existieren Werte von 5 – 15% Hb Bart. In Erwachsenen kommt normalerweise kein HbH vor.

#### HbH-Krankheit:

Die HbH-Krankheit entsteht meist durch Deletion von drei  $\alpha$ -Globingenen ( $--/-\alpha$ ). Ungepaarte  $\beta$ -Ketten bilden im Erwachsenenalter Tetramere, welche als HbH bezeichnet werden. Bei Neugeborenen sind 10 – 40% Hb Bart, HbA und HbF nachweisbar. Später, wenn die  $\beta$ -Globinkettenproduktion überwiegt, wird Hb Bart durch HbH ersetzt. Es werden Werte zwischen 1 – 40% erreicht. Weiter findet sich ein erniedrigtes HbA<sub>2</sub>, Spuren von Hb Bart und verbleibendes HbA. Die Krankheit ist durch eine milde bis moderate chronisch hämolytische Anämie mit Hämoglobinkonzentrationen zwischen 7 und 10 g/dl charakterisiert. Die Erythrozyten sind mikrozytär und hypochrom. Retikulozyten betragen zwischen 5 – 10%. Jedoch können die klinischen und klinisch chemischen Merkmale vielfältig sein. Es werden keine regulären Transfusionen benötigt. Spezielle Situationen wie Infektion oder Schwangerschaft können hämolytische Krisen auslösen.

### Hb Bart hydrops fetalis:

Hb Bart hydrops fetalis kommt durch eine homozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie (--/--) zustande. Es werden keine  $\alpha$ -Ketten gebildet, was normalerweise zum Tod in utero oder Tod kurz nach Geburt führt. Der Fötus ist schwer anämisch, was zu kardialem Versagen und Ödembildung führt. Es finden sich hauptsächlich Hb Bart und Hb Portland.

### **Strukturelle Hb-Varianten**

Bisher sind über 1000 strukturelle Hämoglobinvarianten bekannt und regelmäßig werden neue Varianten gefunden. Dabei sind Punktmutationen am häufigsten.

### Hämoglobin S:

Hämoglobin S kommt zustande, indem bei der  $\beta$ -Globinkette an Position 6 die Aminosäure Glutaminsäure durch Valin ersetzt wird. Somit liegt eine  $\beta$ -Globinkettenmutation vor. Durch die veränderte Aminosäure ändert sich die Eigenschaft der Kette. Wenn die Sauerstoffsättigung fällt verändert sich die Löslichkeit von HbS und Erythrozyten verformen sich zu Sichelzellen. Sichelzellen können zu einer Okklusion von Kapillaren und Arteriolen führen und eine Infarzierung des umgebenden Gewebes verursachen.

Sichelzellkrankheiten beschreiben eine Gruppe symptomatischer Hämoglobinopathien, welchen eine Sichelzellbildung der Erythrozyten und assoziierte hämolytische Krisen gemein sind. Betroffene Individuen können homozygot für HbS (HbSS) sein oder eine compound Heterozygotie aufweisen. Dabei liegt HbS in Kombination mit einer anderen  $\beta$ -Globinkettenmutation (z.B. HbC als HbSC) oder einer  $\beta$ -Thalassämie (HbS-beta-thal) vor. Homozygote Individuen haben dabei einen schwereren Krankheitsverlauf als compound heterozygote Individuen. Es findet sich eine chronisch hämolytische Anämie, welche normalerweise normozytär und normochrom ist. Retikulozyten liegen bei etwa 10 – 25%, passend zu der Hämolysen und der Antwort des Knochenmarks. Oft ist eine leichte Leukozytose und üblicherweise eine Thrombozytose vorhanden. Patienten mit HbSS- oder HbSC-Krankheit produzieren keine normalen  $\beta$ -Globinketten und somit existiert kein HbA. Bei HbSS ist der HbS-Wert normalerweise > 80%. Die HbF-Werte sind normalerweise zwischen 1 - 20% erhöht. Bei Neugeborenen und Patienten mit zusätzlicher HPFH sind höhere Werte für HbF zu erwarten. HbA<sub>2</sub> ist normal oder leicht erhöht zwischen 2 und 5%. Bei einer HbS- $\beta^0$ -Thalassämie finden sich noch höhere HbA<sub>2</sub>-Werte.

Heterozygote Individuen (HbAS) werden als Träger bezeichnet und sind üblicherweise klinisch asymptomatisch. Das Blutbild ist meist unauffällig. Es findet sich etwa 40% HbS und 60% HbA. HbA<sub>2</sub> ist im Referenzbereich oder leicht erhöht. HbF befindet sich im Referenzbereich. HbS-Werte, welche niedriger liegen als erwartet, können aufgrund einer gleichzeitig bestehenden  $\alpha$ -Thalassämie oder aufgrund von Eisenmangel zustande kommen. In Kombination mit einer beta-Thalassämie finden sich höhere HbS-Werte als normalerweise zu erwarten wären.

### Hämoglobin C:

Hämoglobin C kommt zustande, indem bei der  $\beta$ -Globinkette an Position 6 die Aminosäure Glutaminsäure durch Lysin ersetzt wird. Somit liegt eine  $\beta$ -Globinkettenmutation vor.

Bei Individuen mit homozygotem HbC (HbCC) findet sich eine milde bis moderate normozytäre normochrome Anämie. Ggf. kann auch eine milde mikrozytäre hypochrome Anämie vorhanden sein. Die Retikulozyten sind leicht erhöht. Wenn HbCC vorliegt, findet sich kein HbA. HbC ist dann > 90%, HbF < 7% und HbA<sub>2</sub> liegt im

Leistungsverzeichnis Hb  $\beta$ -Thalassämie FB-PÄ 6 HbVAR OE

Referenzbereich. Bei Individuen mit heterozygotem HbC (HbAC) findet sich um die 60% HbA und 30% HbC. Die Trägerschaft ist meist symptomlos. Probleme ergeben sich eventuell bei schweren Infektionen.

Hämoglobin E:

Hämoglobin E kommt zustande, indem bei der  $\beta$ -Globinkette an Position 26 die Aminosäure Glutaminsäure durch Lysin ersetzt wird. Somit liegt eine  $\beta$ -Globinkettenmutation vor. Durch die Mutation findet neben dem qualitativen Defekt auch eine verminderte Transkription statt, sodass ebenfalls ein quantitativer Defekt entsteht.

Homozygot betroffene Individuen (HbEE) zeigen eine milde Anämie mit Mikrozytose. Die Krankheit erinnert klinisch an eine  $\beta$ -Thalassaemia minor. Eine Therapie ist normalerweise nicht notwendig. Ggf. bestehen eine Splenomegalie und eine Fatigue. Heterozygote Individuen mit Trägerschaft (HbAE) sind asymptomatisch. Eine Kombination aus HbE und beta-Thalassämie verläuft schwerer als die homozygote Form (HbEE). Sie erinnert eher an eine  $\beta$ -Thalassaemia major und Betroffene benötigen reguläre Bluttransfusionen. Individuen mit HbEE haben > 90% HbE mit erniedrigtem MCV (55 – 65 fl) und normaler Retikulozytenzahl. Heterozygote Individuen (HbAE) haben ein erniedrigtes MCV um ca. 65 fl, eine leichte Erythrozytose und etwa 30 – 40% HbE.

Hämoglobin D:

In diese Gruppe fallen mindestens 16 bekannte beta-Ketten-Varianten. Individuen mit homozygotem HbD (HbDD) zeigen eine milde hämolytische Anämie und Splenomegalie. HbD liegt bei > 95% mit normalen HbA<sub>2</sub>- und HbF-Werten. Normalerweise ist keine Therapie notwendig. Individuen mit heterozygotem HbD (HbAD) sind asymptomatisch.

**Indikation:**

- Bekannte Hämoglobinopathien in der Verwandtschaft
- Herkunft aus Risikogebiet
- Auffälligkeiten im Blutbild nach Ausschluss von Vitaminmangel und anderen Ursachen

**Präanalytik:**

Probentransport und Abnahme:

Detaillierte Informationen siehe unter [Präanalytik/Entnahmesystem](#) auf der Homepage der Zentralen Einrichtung Klinische Chemie.

**Probenmaterial:**

EDTA-Vollblut

**Einflussfaktoren:**

- Patientenalter

**Störfaktoren:**

- Probenalterung
- Bluttransfusion

**Einheit:**

% des Gesamthämoglobins

## Referenzbereiche/Zielbereiche:

Für Erwachsene gilt mit Methode Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) am Analyseautomat G11 von Tosoh Bioscience:

Hämoglobin A<sub>2</sub>: 2,0 – 3,5 %

Hämoglobin F: <1%

## Methode/Messverfahren/Gerät:

Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) am Analysenautomaten G11 von Tosoh Bioscience bzw.

Akkreditiert: ja

## Analysenfrequenz:

Mo-Fr.

08:00-16:00

i. d. R. innerhalb 24 Stunden

## Literatur:

Bain BJ, Bates I, Laffan MA. Dacie and Lewis Practical Haematology. 12th Edition. Elsevier. 2016.

Dickerhoff et al. Heterozygote Hämoglobin-S-Anlage. Klinische und genetische Bedeutung der Trägerschaft. Deutsches Ärzteblatt. Jg. 97. Heft 41. 13.10.2000.

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S1-Leitlinie 025/017 „Thalassämie“. 30. Juni 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-017.html>. Abgerufen am 16.05.2021.

Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. AWMF-S2k-Leitlinie 025/016 „Sichelzellerkrankheit“. 2. Auflage vom 2. Juli 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/025-016.html>. Abgerufen am 16.05.2021.

Keohane EM, Walenga JM, Smith LJ. Rodak's Hematology Clinical Principles and Application. 5th Edition. Elsevier. Missouri. 2016. PDF-Version.

Onkopedia Leitlinien beta-Thalassämie. Stand: Oktober 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/beta-thalassaemie/@@pdf-latest?filename=beta-thalassaemie.pdf>. Abgerufen am 16.05.2021.

Onkopedia Leitlinien Sichelzellerkrankheiten. Stand: März 2021. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/sichelzellkrankheiten/@@pdf-latest?filename=sichelzellkrankheiten.pdf>. Abgerufen am 16.05.2021.

Velasco-Rodriguez D et al.  $\delta\beta$ -Thalassämie Trait. How can we discriminate it from  $\beta$ -Thalassämie trait and iron deficiency anemia. Am J Clin Pathol. 2014 Oct;142(4):567-73.

## Neueinführung ab:

01.01.2021

### Haftungsausschluss

Jegliche Informationen wurden und werden vor ihrer Veröffentlichung mit äußerster Sorgfalt überprüft. Es wird jedoch keinerlei Gewähr für die Aktualität, Korrektheit, sachliche Richtigkeit, Vollständigkeit oder Qualität der bereitgestellten Informationen übernommen. Haftungsansprüche welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern nachweislich kein vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt. Die Verwendung und Nutzung der Zusammenstellungen liegt daher alleine im Verantwortungsbereich des Nutzers/der Nutzerin, welche/r das Universitätsklinikum Ulm AöR gegenüber Ansprüchen Dritter schad- und klaglos halten wird (Haftungsfreistellung). Alle Veröffentlichungen sind freibleibend und unverbindlich. Es wird ausdrücklich vorbehalten, Teile der Veröffentlichung oder die gesamte Veröffentlichung ohne gesonderte Ankündigung zu verändern, zu ergänzen, zu löschen oder die Veröffentlichung zeitweise oder endgültig einzustellen.