

# Philippinische Familie mit kombinierter $\alpha$ - und $\beta$ -Thalassämie

Alexander Krafft<sup>a</sup>, Fabrizio Dutly<sup>b</sup>, Christian Breymann<sup>a</sup>, Hannes Frischknecht<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Klinik für Geburtshilfe, Universitätsspital Zürich, <sup>b</sup>IMD, Institut für medizinische und molekulare Diagnostik, Zürich

Die verschiedenen Varianten der Thalassämie sind die häufigsten monogenen Erkrankungen weltweit. Weitverbreitet sind sie im Mittelmeerraum, in Afrika, im mittleren Osten, auf dem indischen Subkontinent, in China und Südostasien [1]. Aufgrund von verstärkter Migration sind Hämoglobinopathie-Varianten auch in der Schweiz mittlerweile keine Seltenheit mehr.

Wir beschreiben den Fall eines philippinischen Paares mit kombinierter  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thalassämie, bei dem während der Schwangerschaft ein Hydrops fetalis diagnostiziert wurde. Aufgrund der Ultraschalldiagnostik wurde aus einer Chordozentese mittels isoelektrischer Fokussierung die Diagnose eines Hb-Bart's-Hydrops-fetalis gestellt. Die DNA-Analyse ergab eine «compound» heterozygote  $\alpha^0$ -Thalassämie major kombiniert mit heterozygoter  $\beta^0$ -Thalassämie.

## Fallbericht

Die 35jährige, philippinische VI-Gravida und II-Para wurde in der 25. Schwangerschaftswoche in unsere Klinik zugewiesen. In der Anamnese fanden sich zwei Spontanaborte mit jeweils nachfolgender Curettage. Die dritte und vierte Schwangerschaften konnten ausgetragen werden – jeweils am Termin wurde ein gesundes Mädchen geboren. Die fünfte Schwangerschaft endete mit einem induzierten Abort bei ausgeprägter Spina bifida. In dieser Schwangerschaft wurde eine Amniozentese mit unauffälligem Karyotyp (46, XY) wegen einer Nackentransparenz von 6 mm im Ersttrimester-Screening durchgeführt.

Die jetzige Zuweisung in unsere Klinik erfolgte wegen vorzeitigem Blasensprungs, vorzeitiger Kontraktionen und Hydrops fetalis im Ultraschall. Es wurde eine i.v.-Tokolyse mit Betasympatikomimetika begonnen und aufgrund des vorzeitigen Blasensprungs eine prophylaktische Antibiotikatherapie mit Erythromycin per os durchgeführt.

Im Ultraschall wurde ein ausgeprägter Hydrops fetalis mit Hautödem im Bereich des Kopfes, Pleuraerguss und massivem Aszites bestätigt. Die Biometrie zeigte einen wachstumsretardierten Feten, abgesehen von einem Abdomendurchmesser über der 95. Perzentile aufgrund des Aszites. Die Plazenta war ebenfalls hydro-pisch. Aufgrund der im Doppler-Ultraschall deut-

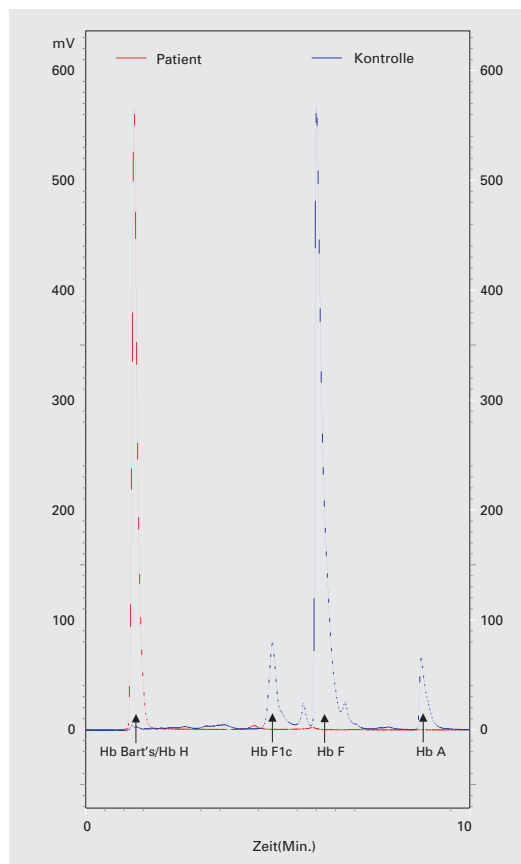
lich erhöhten maximalen Flussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri media (PSV-MCA) wurde eine fetale Anämie vermutet. Die serologischen Abklärungen auf allfällige zugrunde liegende Infektionen (z.B. Parvovirusinfektion) fielen alle negativ aus. Parallel dazu wurde die Familienabklärung auf Hämoglobinopathien vervollständigt, da bei der Patientin 1998 aufgrund der Hb-Zusammensetzung und des Hämatogramms die Diagnose einer heterozygoten  $\beta$ -Thalassämie gestellt worden war. Bei der obligaten Abklärung des Ehemanns wurde damals eine normale Hb-Zusammensetzung diagnostiziert. Allerdings wurde seinerzeit kein Hämatogramm erstellt (Tab.1 ↻).

**Tabelle 1: Blutwerte der Patientin und des Ehemannes bei Erstkonsultation 1998 und in dieser Schwangerschaft 2003.**

	1998		2003	
	Patientin	Ehemann	Patientin	Ehemann
Hb (g/L)	121	ND	110	132
Hk (%)	38,3	ND	35,3	43,6
Ec (10 <sup>6</sup> / $\mu$ L)	5,40	ND	5,12	6,44
MCV (fl)	71,0	ND	71,5	67,7
MCH (pg)	22,4	ND	22,1	20,4
Hb A <sub>2</sub> (%)	6,3	2,5	6,3	2,2
HbF (%)	0,5	0,0	1,8	0,8

Aufgrund der jetzigen Ultraschallbefunde wurde eine Chordozentese durchgeführt, die eine schwere fetale Anämie ergab (Hb 49 g/l, MCV 99,6 fl, hypochrome Erythrozyten 94,4%). Isoelektrische Fokussierung und Ionentauscher High-Performance-Liquid-Chromatography (HPLC) [2] zeigten ausschliesslich Hb-Bart's ( $\gamma$ 4) und Spuren von Hb H ( $\beta$ 4) (Abb. 1) In der «reversed phase»-HPLC konnte zudem eine Spur von Epsilon-Globinketten nachgewiesen werden.

Bei beiden Ehepartnern wurde die klassische Thalassämie-Diagnostik wiederholt. Bei der Patientin wurde das Vorliegen einer  $\beta$ -Thalassämie minor bestätigt, beim Ehemann war das Hämatogramm hinweisend auf eine  $\alpha^0$ -Thalassämie. Die Daten der jetzigen Untersuchung des Ehepaars sind ebenfalls in Tabelle 1 aufgeführt. Zur Komplettierung und Präzisierung der Diagnose wurde sowohl beim Kind als auch bei den Eltern der  $\alpha$ -Genotyp sowie bei der Mutter der  $\beta$ -Genotyp bestimmt. Bei der Mutter konnte



**Abbildung 1.** Kationentauscher HPLC-Poly-CAT-A. Blau ein normales Neugeborenes, rot der betroffene Fetus.

mittels GAP-PCR [3] die 30 bis 34 Kilobasen (kb) lange  $\alpha$ -(FIL)-Deletion, beim Ehemann die ungefähr 20 kb lange  $\alpha$ -(SEA)-Deletion sowie beim Feten beide Deletionen zusammen nachgewiesen werden.

Sowohl die Mutter als auch der Fetus waren heterozygote Träger der auf den Philippinen häufigen ca. 45 kb langen Deletion des  $\beta$ -Gens. Diese wurde ebenfalls mittels PCR nachgewiesen [4]. Diese Deletion umfasst das gesamte  $\beta$ -Gen und führt zu einer  $\beta^0$ -Thalassämie. Für den Feten bedeutet das Vorliegen dieser zusätzlichen heterozygoten  $\beta$ -Gen-Deletion eine Verstärkung der Anämie.

Vor dem Hintergrund der nun vorliegenden Daten konnte beim Feten die Diagnose eines  $\alpha^0$ -Thalassämie-Hydrops-fetalis gestellt werden. Aufgrund der infausten Prognose entschieden sich die Eltern zur Geburtseinleitung bei 27 + 4 Schwangerschaftswochen. Die Patientin entwickelte ein Mirror-Syndrom (eine Form des HELLP-Syndroms) und eine vaginale Blutung. Es wurde die Verdachtsdiagnose auf vorzeitige Plazentalösung gestellt und eine notfallmässige Sectio durchgeführt. Ein 1640 g schwerer hydro-

pischer Knabe wurde geboren, der nach 20 Minuten verstarb. In der Folge musste bei Atonie des Uterus und massiver Blutung die Hysterektomie durchgeführt werden. Insgesamt kam es zur Transfusion von 8 Erythrozytenkonzentraten, 6 «fresh-frozen»-Plasma und 24 Thrombozytenkonzentraten. Am 9. postoperativen Tag konnte die Patientin nach Hause entlassen werden (Hb 8,2 g/dL).

## Diskussion

Aufgrund der Anamnese der Patientin kann retrospektiv spekuliert werden, dass bereits bei den ersten beiden Schwangerschaften eine  $\alpha^0$ -Konstellation vorgelegen haben dürfte.

Die Kombination der beiden Deletionen  $\alpha$ -(FIL) und  $\alpha$ -(SEA) führt sehr früh in der Schwangerschaft zu einer für den Feten fatalen Anämie, da bei der  $\alpha$ -(FIL)-Deletion auch das embryonale  $\alpha$ -Gen Äquivalent, das Epsilon-Gen, nicht exprimiert wird. Bei einer Homozygotie für  $\alpha$ -(SEA) jedoch überlebt der Fetus in der Regel bis zum Geburtstermin, da zwei funktionelle Epsilon-Gene für die fehlenden  $\alpha$ -Gene kompensieren. Auch bei der vorliegenden Schwangerschaft bestätigte das frühzeitige Einsetzen von Komplikationen diesen Sachverhalt. Die für die  $\alpha$ -(FIL)-Deletion homozygote Feten zeigen entsprechend noch früher Zeichen einer schwersten Anämie. Spontanaborte werden als «Frühereignisse» deshalb zur «Normalität» gezählt, gerade auch weil diese für die Mutter noch keine Komplikationen bewirken.

Die frühzeitige Erfassung einer  $\alpha^0$ -Konstellation ist auch für die Gesundheit der Mutter von Bedeutung, wie der vorliegende Fall zeigt. Für den Feten ist diese Konstellation in jedem Fall entweder noch intrauterin oder kurz nach der Geburt letal. Eine umfassende Betreuung der Mutter in einem erfahrenen Zentrum kann lebensentscheidend sein.

Für die Diagnostik zeigt das vorliegende Beispiel eindrücklich, dass, falls bei einem Partner eine  $\beta$ -Thalassämie diagnostiziert wird, der andere zwingend mittels Hämoglobinchromatographie und Hämatogramm abgeklärt werden muss. Kann bei diesem eine normale Hämoglobin-Zusammensetzung nachgewiesen werden, besteht noch kein Grund zur Entwarnung! In diesem Fall ist die Abklärung auf  $\alpha$ -Thalassämie mittels GAP-PCR [3] und gegebenenfalls Sequenzierung beider  $\alpha$ -Gene [5] beider Ehepartner dringend indiziert. Gleichzeitig vorliegende, je heterozygote  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thalassämien sind insbesondere im südostasiatischen Raum, wo beide Formen je nach Region gehäuft auftreten können, nicht selten [6].

Korrespondenz:  
Dr. med. Alexander Krafft  
Universitätsspital  
Klinik für Geburtshilfe  
Frauenklinikstrasse 10  
CH-8091 Zürich  
[Alexander.krafft@fhk.usz.ch](mailto:Alexander.krafft@fhk.usz.ch)

#### Literatur

- 1 Weatherall D. 2003 William Allan Award address. The thalassaemias: the role of molecular genetics in an evolving global health problem. *Am J Hum Genet* 2004;74:385-92.
- 2 Bisse E, Wieland H. High-performance liquid chromatographic separation of human haemoglobins. Simultaneous quantitation of foetal and glycated haemoglobins. *J Chromatogr* 1988;434:95-110.
- 3 Liu YT, Old JM, Miles K, Fisher CA, Weatherall DJ, Clegg JB. Rapid detection of alpha-thalassaemia deletions and alpha-globin gene triplication by multiplex polymerase chain reactions. *Br J Haematol* 2000;108:295-9.
- 4 Ko TM, Caviles AP Jr, Hwa HL, Liu CW, Hsu PM, Chung YP. Prevalence and molecular characterization of beta-thalassaemia in Filipinos. *Ann Hematol* 1998;77:257-60.
- 5 Hartevelde KL, Heister AJ, Giordano PC, Losekoot M, Bernini LF. Rapid detection of point mutations and polymorphisms of the alpha-globin genes by DGGE and SSCA. *Hum Mutat* 1996;7:114-22.
- 6 Law HY, Chee MK, Tan GP, Ng IS. The simultaneous presence of alpha- and beta-thalassaemia alleles: a pitfall of thalassaemia screening. *Community Genet* 2003;6:14-21.