

# Hämoglobinopathien: Pathophysiologie und Klassifizierung

## Les hémoglobinopathies: pathophysiologie et classification

Andreas R. Huber<sup>a</sup>, Cornelia Ottiger<sup>a</sup>, Lorenz Risch<sup>b</sup>, Stefan Regenass<sup>c</sup>, Martin Hergersberg<sup>a</sup>, Roberto Herklotz<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital, 5001 Aarau

<sup>b</sup> Abteilung für Innere Medizin, Akademisches Lehrkrankenhaus, 6800 Feldkirch, Österreich

<sup>c</sup> Immunologisches Labor, Felix Platter-Spital, 4012 Basel

### Quintessenz

Hämoglobinopathien zählen zu den häufigsten monogenen Erbkrankheiten. Der Erbgang ist in der Regel autosomal rezessiv. In der Schweiz haben Hämoglobinopathien vor allem auch bedingt durch die Migration eine recht hohe Prävalenz.

- Sie können in Thalassämien und in die Gruppe der anomalen Hämoglobine unterteilt werden. Anomale Hämoglobine beruhen auf qualitativ-strukturellen Veränderungen des Hämoglobins, während Thalassämien auf einer quantitativen Beeinträchtigung der Globinkettensynthese beruhen.

- Die Pathophysiologie der anomalen Hämoglobine ermöglicht ihre Einteilung in Hämoglobine mit herabgesetzter Löslichkeit (HbS, HbC), instabile Hämoglobine (Hb-Köln, Hb-Zürich), Hämoglobine mit gestörter O<sub>2</sub>-Transportfunktion und thalassämische Hämoglobinopathien (HbE, Hb-Lepore und hyperinstabile Varianten). Die vielfältige, veränderte Physiologie erklärt die heterogenen klinischen Erscheinungsformen der anomalen Hämoglobine (Anämie, Hämolyse, Zyanose, Polyglobulie in unterschiedlicher Ausprägung).

- Thalassämien werden – je nach beeinträchtigter Globinkettensynthese – in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Thalassämien eingeteilt. Eine weitere Charakterisierung erfolgt aufgrund der zugrunde liegenden genetischen Defekte. Die  $\alpha$ -Thalassämien werden nach der Anzahl betroffener Gene auf einem Chromosom in  $\alpha^+$ - und  $\alpha^0$ -Thalassämien unterteilt. Je nach Ausmass der Restaktivität eines einzelnen  $\beta$ -Gens werden bei den  $\beta$ -Thalassämien die  $\beta^+$ - und  $\beta^0$ -Formen erkannt.

- Die klinische Manifestation der Thalassämien korreliert mit der Menge an reduziert synthetisierter Globinkette und mit der Stabilität der übrigbleibenden Globinketten. Der Phänotyp einer  $\beta$ -Thalassämie wird zudem durch die Syntheseleistung von nicht betroffenen Genen des  $\beta$ -Globinclusters den Phänotyp weitermodifizieren. Ihnen gemeinsam ist eine Hypochromie und Mikrozytose des roten Blutbildes, die von einer Anämie variierender Schwere begleitet werden kann.



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 914 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

### Quintessence

- *Les hémoglobinopathies comptent parmi les maladies monogéniques les plus fréquentes. La transmission se fait généralement sur le mode autosomal récessif.*

- *Elles peuvent être divisées en thalassémies et en un groupe comprenant les hémoglobines anormales. Les hémoglobines anormales sont caractérisées par des changements qualitatifs de la structure de l'hémoglobine alors que les thalassémies consistent en une diminution quantitative de la synthèse des chaînes de globine.*

- *La physiopathologie des hémoglobines anormales peut être divisées en hémoglobines à solubilité diminuée (HbS, HbC), hémoglobines instables (Hb Köln, Hb Zürich), hémoglobines dont la fonction de transport d'O<sub>2</sub> est perturbée et les hémoglobinopathies thalassémiques (HbE, Hb Lepore et les variantes hyperinstables). Les aspects multiples des altérations physiologiques expliquent les tableaux cliniques hétérogènes des hémoglobines anormales (anémie, hémolyse, cyanose, polyglobulie d'intensité variables).*

- *Les thalassémies sont classées d'après le type de la chaîne de globine dont la synthèse est diminuée en thalassémies  $\alpha$  ou  $\beta$ . Une caractérisation supplémentaire est possible compte tenu des défauts génétiques. Les thalassémies  $\alpha$  sont divisées selon le nombre de gènes affectés sur un chromosome en thalassémies  $\alpha^+$  et thalassémies  $\alpha^0$ . Selon le degré d'activité restant du gène  $\beta$  on distingue les thalassémies  $\beta^+$  et  $\beta^0$ .*

- *Les manifestations cliniques des thalassémies sont corrélées avec l'importance de la réduction de la synthèse de la chaîne de globine et avec la stabilité de la chaîne de globine restante. Le phénotype d'une thalassémie  $\beta$  est de plus caractérisé par la capacité de synthèse des gènes  $\beta$  phénotypiques non affectés. Les thalassémies présentent aussi une hypochromie et une microcytose qui peuvent s'accompagner d'une anémie de degré variable.*

Dem Pionier und meinem Förderer Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Marti gewidmet zum 40jährigen Jubiläum des Hämoglobin-Labors Aarau.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 914 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)


## Einleitung

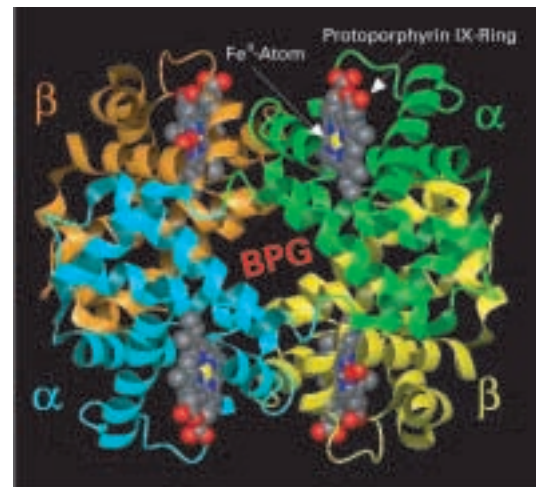
Die Hämoglobinopathien sind eine heterogene Gruppe von genetischen Erkrankungen, welche die Globingene des Hämoglobinmoleküls betreffen. Weltweit, und migrationsbedingt auch in der Schweiz, gehören sie zu den häufigsten monogenen Erbkrankheiten. Die Hämoglobinopathien werden in anomale Hämoglobine und Thalassämien unterteilt. Thalassämien sind klinisch gekennzeichnet durch eine hypochrome Anämie unterschiedlicher Ausprägung, welche hauptsächlich durch eine ineffektive Erythropoese bedingt ist. Je nach Typ der Thalassämie kann zusätzlich eine Hämolyse auftreten. Anomale Hämoglobine können sehr vielfältig in Erscheinung treten. Sie können sich als hämolytische oder hypochrome Anämien, Polyglobulien oder Zyanose manifestieren. Das häufige HbS verursacht die Sichelzellerkrankung, welche mit einer chronischen hämolytischen Hämolyse und schmerzhaften Gefässverschlusskrisen einhergeht.

Ein Grundriss in der Biochemie des Hämoglobins und der veränderten physiologischen Eigenschaften von anomalen Hämoglobinen ermöglicht das Verständnis ihrer Klassifikation nach der klinischen Manifestation. Der Schlüssel für das Verständnis der Thalassämien, welche in der Schweiz die zweithäufigste Ursache von mikrozytären, hypochromen Anämien darstellen, ist die Genetik der Globinkettensynthese sowie die Ontogenese der Blutbildung. Auf diesen aufbauend lassen sich die Pathophysiologie der Thalassämien am besten beschreiben. Dieser Beitrag fasst die nötigen Grundkenntnisse zusammen, aus welchen sich effiziente Strategien für die Diagnostik der Hämoglobinopathien ableiten lassen. In einem zweiten Beitrag werden die klinischen Erscheinungsbilder und die Diagnostik der wichtigsten anomalen Hämoglobine erläutert. In einem dritten abschliessenden Artikel wird auf Klinik und Diagnostik der Thalassämien eingegangen.

## Biochemie des Hämoglobins

### Das normale Hämoglobin

Das Hämoglobinmolekül ist aus einem heterotetrameren Proteingrundgerüst aufgebaut, das aus zwei Paaren von ungleichen Globinketten zusammengesetzt ist. Jede der vier Globinketten trägt in einer zentralen Kavität eine sauerstoffbindende Hämgruppe, die aus einem Protoporphyrin IX und einem zweiwertigen Eisenatom besteht (Abb. 1 ). Die Zusammensetzung des Hämoglobins im Blut ist nicht einheitlich, sondern besteht aus mehreren Hämoglobinen, die sich in der Struktur des Globinanteils unterscheiden. Die Hauptkomponente des adulten Hämoglobins ist HbA, dessen Tetramer aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Globinketten besteht (Struktur:  $\alpha_2\beta_2$ ) und




**Abbildung 1.**

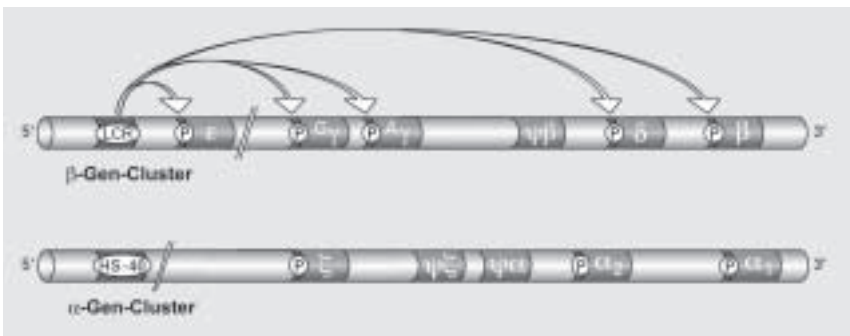
Das Hämoglobin, dargestellt in der Deoxyform mit je zwei  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten. Jede Kette trägt eine  $O_2$ -bindende Hämgruppe, die aus dem Protoporphyrin IX und einem zentral eingelagerten zweiwertigen Eisen (gelbe Kugel) besteht. Im Zentrum des Heterotetramers befindet sich das 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG), welches bevorzugt an das Deoxyhämoglobin bindet. 2,3-DPG führt zur Stabilisierung der Deoxyform.

einen Anteil von mehr als 90% an Gesamthämoglobin ausmacht. Als Nebenkomponenten gibt es die diagnostisch wichtigen HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) und HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), die anstelle der  $\beta$ -Ketten jeweils zwei  $\delta$ - bzw.  $\gamma$ -Globinketten besitzen. Neben den genetisch determinierten Varianten entstehen nach posttranslationaler Modifikation weitere Hämoglobine. Der bedeutendste Vertreter ist das in der Diabetesdiagnostik bekannte HbA<sub>1c</sub>, welches erst sekundär in den Erythrozyten nach Bindung eines Glukosemoleküls an HbA entsteht.

### Die Globingene

Die Gene der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten liegen auf getrennten chromosomalen Loci. Die  $\alpha$ -Globinketten werden von zwei hoch homologen und eng gekoppelten Genen, vom  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -Gen, kodiert. Sie sind auf dem Chromosom 16 innerhalb des sogenannten  $\alpha$ -Gen-Clusters lokalisiert. Obwohl beide identische Proteine kodieren, dominiert quantitativ die Expression des  $\alpha_2$ -Gens über jener des  $\alpha_1$ -Gens in einem Verhältnis von etwa 2,5 zu 1. Die  $\beta$ -Globinketten sowie die anderen Non- $\alpha$ -Globinketten, nämlich die  $\delta$ - und die  $\gamma$ -Ketten, werden im  $\beta$ -Gen-Cluster (Abb. 2 ) des Chromosoms 11 kodiert. Die von den  $\zeta$ - und  $\epsilon$ -Genen exprimierten Ketten stellen die embryonalen Varianten der  $\alpha$ - bzw. der  $\beta$ -Globinketten dar, während die  $\gamma$ -Ketten die fetale Variante der  $\beta$ -Globine sind.

Die Anordnung der kodierenden Gene auf den Chromosomen entspricht der Reihenfolge der Genexpression während der Ontogenese (Abb. 3). Bei einer gestörten Aktivität des  $\beta$ -Glo-




**Abbildung 2.**

Organisation des  $\alpha$ - und des  $\beta$ -Gen-Clusters. Zu den steuernden DNA-Sequenzen gehören die vor dem jeweiligen Globingen liegenden Promotoren (P) und eine für den ganzen Gen-Cluster übergeordnete aktivierende Kontrollregion (LCR und HS-40). Neben den kodierenden Globingenen gibt es Pseudogene, die den aktiven Genen in der Basensequenz sehr ähnlich sind, aber keine Promotoren besitzen und so kein Protein exprimieren können. Die zeitlich gestaffelte Genexpression während der Ontogenese wird von der Wechselwirkung zwischen den jeweiligen Genpromotoren und den übergeordneten Kontrollregionen gesteuert (am Beispiel des  $\beta$ -Gen-Clusters gezeigt).

bingens findet eine Reaktivierung der ontogenetisch vorgeschalteten Gene auf dem  $\beta$ -Globincluster statt. Klinisch wird dies besonders deutlich bei gleichzeitiger Deletion der  $\beta$ - und  $\delta$ -Globinkettengene, die zur postnatalen Persistenz der fetalen  $\gamma$ -Ketten und so zu einer erhöhten Synthese von HbF führen.


### Ontogenese der Hämoglobine

Etwa 14 Tage nach Konzeption beginnt im Dottersack die Bildung des ersten Hämoglobins, das Hb Gower 1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ). Ab der 5. Gestationswoche wird dieses vom fetalen Hämoglobin HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) ersetzt. Gleichzeitig lässt die Hämoglobinbildung im Dottersack nach und beginnt die hepato-lie-nale Hämatopoese. Nach der zwölften Gestationswoche und bis zum perinatalen Wechsel zu HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) stellt HbF im Fötus das wichtigste Hämoglobin dar. Bei der Geburt beträgt der Anteil an HbF 70 bis 90% und HbA etwa 20%. Die Produktion von HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) setzt ebenfalls erst kurz vor der Geburt ein. Mit dem Wechsel vom fetalen Hämoglobin HbF zu den adulten Hämoglobinen HbA und HbA<sub>2</sub> geht auch eine Änderung im Ort der Blutbildung einher. Kurz nach der Geburt übernimmt die medulläre Hämatopoese, die bereits ab etwa Mitte Schwangerschaft beginnt, die Blutbildung von der Leber und Milz vollständig. Ab dem sechsten Lebensmonat sind bezüglich Hämoglobinzusammensetzung adulte Verhältnisse erreicht (Abb. 3 .

### Der Sauerstofftransport

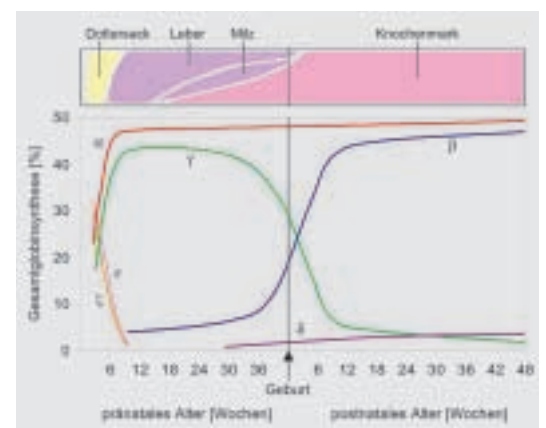
Bei Hämoglobinopathien wird oftmals eine funktionelle Störung des O<sub>2</sub>-Transportes beobachtet. Die O<sub>2</sub>-Menge, die in den Lungen vom Blut aufgenommen und in den Geweben an die Zellen abgegeben wird, hängt von der O<sub>2</sub>-Kapazität und

O<sub>2</sub>-Affinität des Blutes ab. Die O<sub>2</sub>-Kapazität des Blutes entspricht fast ausschliesslich der Hämoglobinkonzentration. Das Deoxyhämoglobin ist zur O<sub>2</sub>-Aufnahme und zum O<sub>2</sub>-Transport als Oxyhämoglobin nur dann befähigt, wenn das Eisenatom in zweiwertiger Form (Fe<sup>2+</sup>) vorliegt. Im Methämoglobin liegt das Eisen dreiwertig vor (Fe<sup>3+</sup>). Durch die Oxidation des Eisenatoms wird die O<sub>2</sub>-Bindungsstelle durch ein Wassermolekül besetzt, was die Anlagerung von O<sub>2</sub> verunmöglicht und so eine verminderte O<sub>2</sub>-Kapazität des Blutes zur Folge hat. Normalerweise oxidiert ein kleiner Anteil des Hämoglobins fortlaufend zu Methämoglobin. Zahlreiche Enzyme und Substanzen reduzieren das entstehende Methämoglobin (Fe<sup>3+</sup>) wiederum zum zweiwertigen Hämoglobin (Fe<sup>2+</sup>). Die O<sub>2</sub>-Kapazität des Blutes ist ebenfalls erniedrigt, wenn Liganden wie CO oder Zyanid die O<sub>2</sub>-Bindungsstelle des Hämoglobins besetzen und die Anlagerung von O<sub>2</sub> behindern. Bei Rauchern beträgt der Anteil an Carboxyhämoglobin am Gesamthämoglobin bis zu 5% (bei Nichtrauchern <1%). Um eine normale O<sub>2</sub>-Kapazität aufrechtzuerhalten, kommt es deshalb bei Rauchern zu einer reaktiven Erhöhung der Hämoglobinkonzentration.

Als O<sub>2</sub>-Affinität des Blutes wird die sigmoide Beziehung zwischen dem O<sub>2</sub>-Partialdruck (pO<sub>2</sub>) und der O<sub>2</sub>-Sättigung des Hämoglobinmoleküls bezeichnet. Sie gibt an, wieviel Prozent des Hämoglobins bei einem bestimmten O<sub>2</sub>-Angebot beladen ist. Als Mass für die O<sub>2</sub>-Affinität wird der O<sub>2</sub>-Druck, bei welchem das Hämoglobin zu 50% mit O<sub>2</sub> gesättigt ist (p<sub>50</sub>-Wert, Halbsättigungsdruck), verwendet (Abb. 4 .

### Die Hämoglobinopathien: allgemeine Aspekte

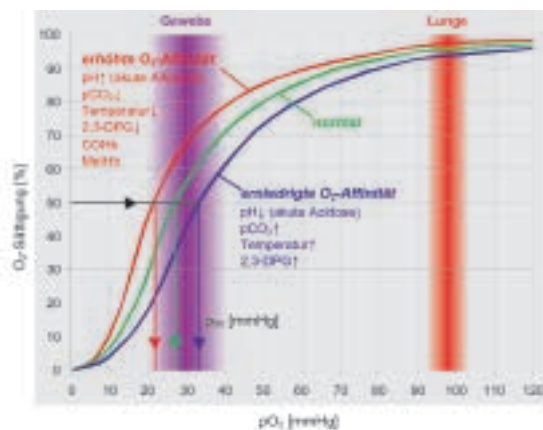
Anhand der zugrundeliegenden molekularen Defekte lassen sich die Hämoglobinopathien in anomale Hämoglobine und Thalassämien unterteilen. Bei den *anormalen Hämoglobinen* (Synonym: anomale Varianten) liegen qualitative



**Abbildung 3.**

Ontogenetische Synthese der einzelnen Globinketten.





**Abbildung 4.**

Die O<sub>2</sub>-Bindungskurve. Ihre Lage wird durch pH, Temperatur, pCO<sub>2</sub> und 2,3-DPG beeinflusst. Sie hängt auch vom Hämoglobintyp (HbA, HbF oder anomales Hämoglobin) ab. Die Verlagerung der Kurve nach links führt zu einer erhöhten, eine Verlagerung nach rechts zu einer erniedrigten O<sub>2</sub>-Affinität. Eine Veränderung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve kann massgebliche Konsequenzen für die O<sub>2</sub>-Abgabe im Gewebe (die O<sub>2</sub>-Sättigung des Hämoglobins variiert je nach Lage der Kurve stark) haben. An der O<sub>2</sub>-Aufnahme in den Lungen ändert eine Verlagerung der Kurve wenig. Auf der pO<sub>2</sub>-Achse sind die p<sub>50</sub> bei normaler (grüner senkrechter Pfeil), erhöhter (roter Pfeil) und erniedrigter (blauer Pfeil) O<sub>2</sub>-Affinität angezeigt. Mit der Messung des p<sub>50</sub>-Wertes kann eine Hämoglobin-Variante mit veränderter O<sub>2</sub>-Affinität erkannt werden.

strukturelle Veränderungen des Hämoglobinmoleküls vor. Die *Thalassämien* gehen dagegen mit einer quantitativ verminderten Synthese von normalen Globinketten einher. Es gibt jedoch Überschneidungen zwischen beiden Gruppen. Eine anomale Variante kann zusätzlich vermindert synthetisiert werden und manifestiert sich deshalb als Thalassämie. Solche Formen werden auch als thalassämische Hämoglobinopathien bezeichnet.

#### Populationsgenetik

Etwa 3% der Weltbevölkerung sind Anlageträger für ein pathologisches Hämoglobin. Die Sichelzellerkrankheit (HbS homozygot) und die Thalassämien, zusammen mit dem Glukose-6-Phosphatdehydrogenase-Mangel (G-6-PD-Mangel), stellen die häufigsten monogenen Erbkrankheiten dar. Ihre ursprünglichen Verbreitungsgebiete reichen, in Form eines Gürtels, von Afrika und dem Mittelmeerraum über den Mittleren Osten bis zum indischen Subkontinent. Die ebenfalls wichtigen anomalen Varianten HbC und HbE finden sich besonders häufig in Westafrika bzw. in Südostasien (Tab. 1 [↔](#)). Die aussergewöhnliche Häufigkeit dieser Erkrankungen beruht auf einem Selektionsvorteil in Malariaendemiegebieten.

In Mitteleuropa wird die Prävalenz der Hämoglobinopathien von 3 bis 4% in der Bevölkerung fremden Ursprungs angenommen. Für die

Schweiz schätzt man 50 000 Betroffene, wobei 200 bis 300 eine schwergradige Hämoglobinopathie aufweisen. Die seltenen, klinisch jedoch relevanten Anomalien, wie z.B. die instabilen Hämoglobine und die Varianten mit Störungen der O<sub>2</sub>-Transportfunktion, kommen mit unterschiedlicher Häufigkeit in allen Ethnien vor. Besonders bei den HbM-Anomalien und den instabilen Varianten sind de novo Mutationen häufig.

#### Vererbung der Hämoglobinopathien

Anomale Hämoglobine werden autosomal rezessiv vererbt. Ausgenommen sind die instabilen Hämoglobine, die HbM-Anomalien und seltene Thalassämien, die dominant vererbt werden. Eine Homozygotie einer Hämoglobinopathie (HbXX, wobei X die anomale Variante oder Thalassämie bezeichnet) liegt dann vor, wenn beide elterlichen Chromosomen von demselben genetischen Defekt betroffen sind. Ist nur ein Chromosom betroffen, handelt es sich um eine Heterozygotie oder Anlage (HbAX, wobei A das normale Hämoglobin darstellt). Anlageträger sind in der Regel symptomlos. Man spricht von gemischter oder «compound»-Heterozygotie, wenn derselbe Genlocus zwei verschiedene Mutationen (HbXY) auf beiden Chromosomen aufweist. Von den mutierten Allelen wird jeweils nur eines auf die Nachkommen vererbt. Eine doppelte Heterozygotie ist dadurch charakterisiert, dass die nicht homologen α- und β-Genloci von je einer Mutation betroffen sind. Diese werden unabhängig voneinander vererbt.

#### Pathophysiologie der anomalen Hämoglobine


Die anomalen Hämoglobine sind auf eine veränderte Aminosäuresequenz der α- oder der β-Globinkette zurückzuführen, die durch eine Mutation im α- oder im β-Globincluster zustande kommt. Oft führen sie zu keiner Veränderung der Struktur oder Funktion des Hämoglobins und haben keine klinische Relevanz. Anomale Hämoglobine können jedoch eine Krankheit verursachen, wenn die Kontaktstellen zwischen den Globinketten oder die Hämregion betroffen sind

**Tabelle 1. Prävalenz von Anlageträgern für Hämoglobinopathien in der Weltbevölkerung.**

Art der Anomalie	geographische Verteilung	Zahl Träger Mio.	%
α- und β-Thalassämien	Asien	90	2,6
	Europa	6–08	0,7–1,0
	andere Gebiete	3	0,2
HbS	Afrika	50	7,2
	andere Gebiete	10	0,2
HbE	Südostasien	30–50	3,1–4,8
HbC	Westafrika	8–10	3,5–4,3

(Abb. 1). Sie können eine Störung der O<sub>2</sub>-Transportfunktion, der Löslichkeit oder der Stabilität verursachen. Wenn ein anomales Hämoglobin vermindert synthetisiert wird, manifestiert es sich wie eine Thalassämie.

#### Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten

Die anomalen Hämoglobine lassen sich nach denen pathophysiologischer Eigenschaften und der daraus entstehenden Krankheitsbilder unterteilen (Tab. 2 )

**Tabelle 2. Klinische Klassifizierung der anomalen Hämoglobine mit entsprechenden Leitsymptomen.**

Varietengruppe	Leitsymptome
<b>Varianten mit Aggregationsneigung</b>	
HbS (Sichelzellohämoglobin)	Gefässverschlüsse mit chronischer hämolytischer Anämie
HbC	chronische hämolytische Anämie
<b>Varianten mit Präzipitationsneigung</b>	
Instabile Hämoglobine	chronische hämolytische Innenkörperanämie
<b>Varianten mit gestörter O<sub>2</sub>-Transportfunktion</b>	
Varianten mit hoher O <sub>2</sub> -Affinität	familiäre Polyglobulie
Varianten mit niedriger O <sub>2</sub> -Affinität	familiäre Zyanose und Anämie
Methämoglobinbildende Varianten	familiäre Zyanose und Polyglobulie
<b>Varianten mit Phänotyp einer Thalassämie</b>	
Thalassämische Hämoglobinopathien	hypochrome Anämie und ineffektive Erythropoese

#### Hämoglobin-Varianten mit Aggregationsneigung

Hämoglobine, die eine *verringerte Löslichkeit* zeigen, neigen zur Aggregation in den Erythrozyten. Die dadurch beeinträchtigte Flexibilität der Erythrozytenmembran führt bei der Sichelzellerkrankheit (Homozygotie von HbS) zum Verschluss von Kapillaren und zu einer verkürzten Lebenszeit der Erythrozyten. Klinisch präsentiert sich dies als Gefässverschlusskrisen zusammen mit einer chronischen hämolytischen Anämie. HbC gehört ebenfalls zu den Hämoglobinen mit einer verringerten Löslichkeit. Die HbC-Krankheit zeigt jedoch einen wesentlich milderen Verlauf.

#### Hämoglobin-Varianten mit Präzipitationsneigung

Die *instabilen Hämoglobine* denaturieren und präzipitieren spontan oder unter dem Einfluss von physikalischen oder chemischen Agentien und bilden dadurch intraerythrozytäre *Innenkörper (Heinzkörper)*. Das klassische Krankheitsbild ist eine kongenitale hämolytische Anämie, die in ihrer Ausprägung sehr variabel sein kann.

#### Hämoglobin-Varianten mit gestörter O<sub>2</sub>-Transportfunktion

Eine veränderte O<sub>2</sub>-Affinität oder eine vermehrte Oxidation des Häms sind die Ursachen eines funktionell gestörten Hämoglobins. Eine *erhöhte O<sub>2</sub>-Affinität* äussert sich klinisch als Polyglobulie.

Bei Patienten mit einer *erniedrigten O<sub>2</sub>-Affinität* findet man in ausgeprägten Fällen eine Zyanose oder eine Anämie. Bei Hämoglobin-Varianten, die zur *Methämoglobinbildung* neigen, ist die normale O<sub>2</sub>-Bindung beeinträchtigt. Wichtige Vertreter dieser Gruppe sind die HbM-Varianten mit dem typisch klinischen Symptom der Zyanose.

#### Hämoglobin-Varianten mit dem Phänotyp einer Thalassämie


Zu dieser Gruppe gehören alle anomalen Hämoglobine, die entweder eine verminderte Produktion oder eine extreme Instabilität der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Globinketten aufweisen. Sie äussern sich klinisch wie eine Thalassämie. Zu den *thalassämischen Hämoglobinopathien* gehören anomale Varianten wie Hb-Lepore, HbE und die hyperinstabilen Varianten. Die zuletzt erwähnten stellen die sogenannten «dominanten» Thalassämien dar.

#### Pathophysiologie der Thalassämie-Syndrome

Je nachdem, ob der zugrundeliegende molekulare Defekt die genetische Expression der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Ketten beeinträchtigt, wird zwischen  *$\alpha$ -Thalassämien* und  *$\beta$ -Thalassämien* unterschieden. Der Mangel entweder an  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Ketten wirkt sich in einer verminderten Bildung von heterotetrameren normalen  $\alpha_2\beta_2$ -Hämoglobinmolekülen aus. Dies hat einen erniedrigten Hämoglobingehalt und ein kleineres Zellvolumen des einzelnen Erythrozyten zur Folge. Es bildet sich eine hypochrome (MCH↓), mikrozytäre (MCV↓) Anämie aus, die charakteristisch für eine Thalassämie ist. Die ungepaarten, überschüssig gebliebenen Gegenketten präzipitieren und schädigen die Zellen der erythrozytären Vorstufen im Knochenmark oder die peripheren Erythrozyten. Es kommt zu einer ineffektiven Erythropoese und zum vorzeitigen Untergang der Erythrozyten. Die Pathophysiologie der hämatologischen Veränderungen hängt somit von der verminderten Synthese der einen Globinkette und mit der Stabilität der im Überschuss vorhandenen Gegenketten ab. Die Schwere der klinischen Manifestation korreliert mit dem Ausmass des Ungleichgewichtes zwischen der Menge an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globinketten.

Die häufig verwendeten Begriffe wie Thalassaemia major, intermedia und minor bei den  $\beta$ -Thalassämien sowie Thalassaemia minima, minor, HbH-Krankheit und Hb-Bart's-Hydrops fetalis bei den  $\alpha$ -Thalassämien sind klinische Begriffe. Trotz häufiger Übereinstimmung korreliert die klinische Bezeichnung nur bedingt mit dem zugrundeliegenden Genotyp.

### Die $\beta$ -Thalassämien und andere Non- $\alpha$ -Thalassämien

Bei völlig fehlender Genaktivität eines Allels spricht man von einer  $\beta^0$ -Thalassämie, während die  $\beta^+$ -Thalassämie durch eine Restaktivität des  $\beta$ -Gens charakterisiert ist. Je nachdem, ob der  $\beta^0$ - bzw.  $\beta^+$ -thalassämische Defekt ein oder beide Chromosomen betrifft, kommt es zu verschiedenen klinischen Manifestationen (Tab. 3 ). Eine  $\beta^+$ -Thalassämie mit einer grösseren Restaktivität kann so mild sein, dass es kaum zu hämatologischen Veränderungen kommt. Solche werden deshalb auch als  $\beta^+$ -Thalassämien oder «silent»  $\beta$ -Thalassämien bezeichnet. Die Bedeutung dieser unauffälligen Thalassämien liegt darin, dass sie als «compound»-Heterozygoten mit einem zweiten Defekt bei den Nachkommen eine Thalassaemia intermedia ergeben.

Als Folge der verminderten  $\beta$ -Globinkettensynthese bleibt ein Überschuss an  $\alpha$ -Globinketten übrig. Die freien  $\alpha$ -Globinketten können sich nicht zu einer  $\alpha_4$ -homotetrameren Struktur zusammenlagern. Sie denaturieren und präzipitieren schon in den erythrozytären Vorstufen des Knochenmarks und führen zu einer ineffektiven Erythropoese, die bei homozygoten oder «compound» heterozygoten  $\beta$ -Thalassämien das Krankheitsbild einer schweren  $\beta$ -Thalassämie prägt. Die reifen Erythrozyten neigen zusätzlich zur Hämolyse. Bei heterozygoten  $\beta$ -Thalassämien kann der Überschuss an  $\alpha$ -Globinketten weitgehend proteolytisch abgebaut werden, und es kommt zu keiner klinisch relevanten Dyserythropoese.

Die gestörte Aktivität des  $\beta$ -Globingens führt zur Reaktivierung von den ontogenetisch vorgeschalteten Genen des  $\beta$ -Globinclusters, nämlich von den  $\delta$ - und  $\gamma$ -Globingenen. Die Produktionszunahme dieser Ketten, unter vermehrter Bildung von HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) und HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ), trägt zur Neutralisierung der überschüssigen  $\alpha$ -Ketten bei. Die erhöhten HbA<sub>2</sub>- und HbF-Fractionen sind als Kompensation anzusehen, wobei ihnen eine wichtige diagnostische Bedeutung zukommt. Mit wenigen Ausnahmen ist bei heterozygoten  $\beta$ -Thalassämien das HbA<sub>2</sub> immer, das HbF nur fakultativ erhöht. Bei homozygoten oder compound heterozygoten  $\beta$ -Thalassämien

kommt es zu einer beträchtlichen Steigerung der Bildung von HbF (bis >90% des gesamten Hämoglobins).

$\beta$ -Thalassämien werden in der Regel durch Punktmutationen im  $\beta$ -Gen verursacht. Deletionen sind eher die Ausnahme, wobei sie sich über mehrere Gene des  $\beta$ -Globinclusters ausdehnen können. Von klinischer Bedeutung sind die  $\delta\beta$ -Thalassämien, bei denen sowohl das  $\beta$ - als auch das  $\delta$ -Globingen fehlen. Kompensatorisch kommt es bei diesen Non- $\alpha$ -Thalassämien zu einer alleinigen Erhöhung des HbF (>5%). Das *Hb-Lepore* stellt eine Sonderform einer Non- $\alpha$ -Thalassämie dar, da es zur Gruppe der thalassämischen Hämoglobinopathien gehört. Es ist ein anomales Hämoglobin, das aus der Fusion des  $\beta$ - und des  $\delta$ -Globingens hervorgeht. Hämatologisch entspricht es einer  $\beta^+$ -Thalassämie. Das HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) steigt bei  $\delta\beta$ -Thalassämien und Hb-Lepore nicht an, da das  $\delta$ -Globingen selber vom genetischen Defekt betroffen ist. Das besonders häufig vorkommende *HbE* ist ein weiteres anomales Hämoglobin mit Phänotyp einer  $\beta^+$ -Thalassämie, da es einen strukturellen Defekt der  $\beta$ -Globinkette aufweist und gleichzeitig vermindert synthetisiert wird.

### Die $\alpha$ -Thalassämien

Auf dem Chromosom 16 gibt es je ein  $\alpha_1$ - und ein  $\alpha_2$ -Gen. Ist von einem Chromosom nur ein Gen inaktiviert, wird von einer  $\alpha^+$ -Thalassämie, sind beide betroffen, von einer  $\alpha^0$ -Thalassämie gesprochen. Die  $\alpha^+$ - und  $\alpha^0$ -Defekte können molekulargenetisch in heterozygote, compound heterozygote oder homozygote Formen eingeteilt werden. Das Ausmass der Synthesestörung der  $\alpha$ -Globinketten korreliert mit der Anzahl nicht-aktiver  $\alpha$ -Gene auf beiden Chromosomen. Klinisch zeigt sich ein Kontinuum von Krankheitsbildern, die von völlig asymptomatischen, über mittelschwere bis hin zu schwersten letalen Formen reichen. Der Aktivitätsverlust aller vier  $\alpha$ -Gene ist mit dem Leben nicht vereinbar. Bei den  $\alpha$ -Thalassämien findet nämlich keine kompensatorische Kettenproduktion durch ontogenetisch vorgeschaltete Gene statt, die das völlige Fehlen der  $\alpha$ -Ketten zum Teil ersetzen könnten.

**Tabelle 3. Phänotyp von verschiedenen Genotypen von  $\beta$ -Thalassämien.**


Genotyp	Ec-Indizes		Hb-Muster		Diagnose	Klinik
	MCH pg	MCV fl	HbF %	HbA <sub>2</sub> %		
$\beta/\beta^{++}$	23–29	70–90	<1,5	>3,2	heterozygote $\beta^{++}$ -Thalassämie	«silent» $\beta$ -Thalassämie
$\beta/\beta^+$	19–25	55–75	<5,0	>3,6	heterozygote $\beta^+$ -Thalassämie	Thalassaemia minor
$\beta/\beta^0$					heterozygote $\beta^0$ -Thalassämie	
$\beta^+/\beta^{++}$	17–23	55–70	10–20	var.	«compound»- $\beta^{++}/\beta^+$ -Thalassämie	Thalassaemia intermedia
$\beta^+/\beta^+$	14–23	50–70	<50	var.	homozygote $\beta^+$ -Thalassämie	Thalassaemia major/intermedia
$\beta^0/\beta^0$	14–20	50–60	>50	var.	homozygote $\beta^0$ -Thalassämie	Thalassaemia major
$\beta^+/\beta^0$					«compound»- $\beta^+/\beta^0$ -Thalassämie	


**Tabelle 4. Haplotypen der  $\alpha$ -Thalassämien. Je nach betroffenem Gen weisen deletionale und nicht deletionale  $\alpha^+$ -Thalassämien unterschiedliche Restaktivitäten des  $\alpha$ -Genkomplexes eines Chromosoms auf. Für jeden Haplotyp sind die am häufigsten vorkommenden  $\alpha$ -Thalassämien aufgeführt.**

Nomenklatur	Haplotyp	Restaktivität	Beispiele	Vorkommen
$\alpha^+$ -Thalassämie	$-\alpha$	30–70%	$-\alpha^{3.7}$ $-\alpha^{4.2}$	Weltweit Asien
	$\alpha^T\alpha$	30%	$\alpha^{CS}\alpha$ $\alpha^{Hphl}\alpha$ $\alpha^{Ncol}\alpha$	Südostasien Mittelmeer, Nahost Mittelmeer
	$\alpha\alpha^T$	70%		
$\alpha^0$ -Thalassämie	–	0%	– MED	Mittelmeer
			– $(\alpha)^{20.5}$	Mittelmeer
			– SEA	Südostasien
			– FIL – THAI	Südostasien Südostasien
Normal	$\alpha\alpha$	100%		

Das Ungleichgewicht in der Syntheserate zwischen  $\alpha$ - und Non- $\alpha$ -Globinketten führt bei den  $\alpha$ -Thalassämien zu einem Überschuss an  $\beta$ - und bei Kleinkindern auch an  $\gamma$ -Ketten. Diese können relativ stabile  $\beta_4$ - oder  $\gamma_4$ -Homotetramere bilden, die in den roten Vorstufen des Knochenmarkes und in jungen Erythrozyten noch lösliche Strukturen in Form von HbH ( $\beta_4$ ) und Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) bilden. Mit zunehmender Alterung der Erythrozyten oder unter dem Einfluss oxidativer Agentien neigt vor allem HbH zur Präzipitation, was zur Schädigung und vorzeitigen Elimination der Erythrozyten führt. Bei den  $\alpha$ -Thalassämien steht deswegen nicht eine ineffektive Erythropoese, sondern eine periphere Hämolyse im Vordergrund, deren Ausprägung wiederum von der Anzahl inaktiver  $\alpha$ -Gene abhängt. Diagnostisch ist der Nachweis von in vitro ausgelösten feinen Präzipitaten, den sogenannten HbH-Innenkörpern, hinweisend für eine  $\alpha$ -Thalassämie.

Die häufigsten molekulargenetischen Defekte bei den  $\alpha$ -Thalassämien sind Deletionen (90–95% aller  $\alpha$ -Thalassämien). Ist nur eines der beiden Gene eines Chromosoms betroffen, entspricht

dies einer  $\alpha^+$ -Thalassämie, mit dem Haplotyp  $-\alpha$ , anstelle des normalen  $\alpha$ . Bei einer  $\alpha^0$ -Deletion fehlen beide Gene, und dies ergibt den  $-\alpha$ -Haplotyp. Kleine Mutationen verursachen die selteneren nicht deletionalen  $\alpha^+$ -Thalassämien mit einer funktionellen Inaktivierung entweder des  $\alpha_1$ - oder des  $\alpha_2$ -Gens ( $\alpha\alpha^T$  bzw.  $\alpha^T\alpha$ ). Da 70% der gebildeten  $\alpha$ -Ketten auf die Expression des  $\alpha_2$ -Gens zurückzuführen sind, führt der Aktivitätsverlust im  $\alpha_2$ -Gen zu ausgeprägteren hämatologischen Konsequenzen als eine Mutation im  $\alpha_1$ -Gen (Tab. 4 ). Die weltweit häufigste  $\alpha$ -Thalassämie ist eine  $\alpha^+$ -Deletion mit einem Verlust von 3700 Basenpaaren im  $\alpha$ -Gen-Cluster (Haplotyp:  $-\alpha^{3.7}$ ).

Aus der Kombination der Haplotypen ergeben sich je nach Anzahl abwesender  $\alpha$ -Gene unterschiedlich ausgeprägte Krankheitsbilder (Tab. 5 ).

**Tabelle 5. Genotyp, Diagnose und Klinik von  $\alpha$ -Thalassämien aus der Kombination von den Haplotypen  $\alpha\alpha$ ,  $-\alpha$ , und  $-\alpha$ . Ähnliche Kombinationen entstehen auch beim Ersetzen des deletionalen Haplotyp  $-\alpha$  mit dem nicht deletionalen  $\alpha^T\alpha$ -Haplotyp. Eine «compound»-Heterozygotie von einer  $\alpha^0$ -Deletion und z.B. einer nicht deletionalen  $\alpha^{CS}\alpha$ -Thalassämie führt zu einer sehr schweren HbH-Krankheit, die mit einer verminderten  $\alpha$ -Genaktivität von nur noch 15% einhergeht.**

Genotyp	Diagnose	Klinik
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$		normal
$-\alpha/\alpha\alpha$	heterozygote $\alpha^+$ -Thalassämie	Thalassaemia minima
$-\alpha/-\alpha$	homozygote $\alpha^+$ -Thalassämie	Thalassaemia minor
$-\alpha/\alpha^T\alpha$	heterozygote $\alpha^0$ -Thalassämie	Thalassaemia minor
$-\alpha/-\alpha$	compound heterozygote	HbH-Krankheit
$-\alpha/\alpha^T\alpha$	$\alpha^0/\alpha^+$ -Thalassämie	HbH-Krankheit (schwer)
$-\alpha/-\alpha$	homozygote $\alpha^0$ -Thalassämie	Hydrops fetalis

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Andreas R. Huber  
Hämoglobin-Labor  
Zentrum für Labormedizin  
Kantonsspital  
CH-5001 Aarau  
[andreas.huber@ksa.ch](mailto:andreas.huber@ksa.ch)

#### Literatur

- 1 Kleihauer E, Kohne E, Kulozik AE. Anomale Hämoglobine und Thalassämie Syndrome: Grundlagen und Klinik. Ecomed, Landsberg 1996.
- 2 Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassaemia Syndromes. 4th edition. Blackwell Scientific Publications, Oxford 2001.

- 3 Traeger-Synodinos J, Old JM, Petrou M, Galanello R. Best Practice Guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies. European Molecular Genetics Quality Network. Manchester 2002.