

Anomale Hämoglobine: Erscheinungsbilder und Abklärung

Hémoglobines anormales: tableaux cliniques et diagnostic

Andreas R. Huber^a, Cornelia Ottiger^a, Lorenz Risch^b, Stefan Regenass^c, Martin Hergersberg^a, Roberto Herklotz^a

^a Zentrum für Labormedizin, Kantonsspital Aarau

^b Abteilung für Innere Medizin, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Österreich

^c Immunologisches Labor, Felix Platter-Spital Basel

Quintessenz

● Hämoglobinopathien können in Thalassämien und die Gruppe der anomalen Hämoglobine unterteilt werden. Anomale Hämoglobine zeigen eine relativ hohe Prävalenz. Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines anomalen Hämoglobins hängt von der ethnischen Herkunft ab.

● Anomale Hämoglobine fallen durch Aggregationsneigung, und Präzipitationsneigung der Erythrozyten, gestörten O₂-Transport oder aber durch ein thalassämisches Erscheinungsbild auf. Sie sind assoziiert mit chronischer und akuter Hämolyse, Anämie, Zyanose oder Polyglobulie oder können klinisch aber auch asymptomatisch verlaufen.

● Die klinisch bedeutsamste Hämoglobin-Anomalie ist das HbS, welche im homozygoten Zustand die Sichelzellerkrankheit verursacht. Ein ähnliches Zustandsbild zeigen «compound»-Heterozygoten von HbS mit anderen Hämoglobinopathien.

● Die Abklärung von seltenen Anomalien, die mit normalen Screening-Methoden nicht erfasst werden können, erfordert einen engen Kontakt des Arztes mit dem abklärenden Referenzzentrum, damit die weiteren diagnostischen Methoden gezielt und sinnbringend eingesetzt werden können.

Quintessence

● *Les hémoglobinopathies peuvent être classées dans les thalassémies et dans le groupe des hémoglobines anormales. La prévalence des hémoglobines anormales est relativement élevée. La probabilité de la présence d'une hémoglobine anormale dépend de l'origine ethnique.*

● *Les hémoglobines anormales frappent par une tendance à l'agrégation et à la précipitation des érythrocytes, un transport anormal de l'O₂ ou un tableau clinique thalassémique. Elles sont associées à une hémolyse, une anémie, une cyanose ou des polyglobulies chroniques ou aiguës, ou peuvent avoir une évolution clinique asymptomatique.*

● *L'anomalie de l'hémoglobine cliniquement la plus importante est l'HbS, cause de la drépanocytose à l'état homozygote. Les hétérozygotes «compound» présentent un état semblable d'HbS avec d'autres hémoglobinopathies.*

● *Le diagnostic des anomalies rares ne pouvant être diagnostiquées par les méthodes de screening normales impose un contact étroit entre le médecin et le centre de référence, de manière à ce que d'autres méthodes diagnostiques puissent être utilisées de manière ciblée et judicieuses.*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 941 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

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 941 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Die anomalen Hämoglobine gehören, wie die Thalassämien, zu den Hämoglobinopathien. Die Ursachen sind Genmutationen, die zu einer veränderten Globinkettensynthese des Hämoglobinmoleküls führen. Während bei den Thalassämien die Synthese der Globinketten vermindert ist, liegt den anomalen Hämoglobinen eine veränderte Aminosäuresequenz des Hämoglobinmoleküls zugrunde. Die daraus entstehenden anomalen Hämoglobine werden eingeteilt in: Hämoglobine mit herabgesetzter Löslichkeit, instabile Hämoglobine, Hämoglobine mit gestörter O₂-Transportfunktion und thalassämische Hämoglobinopathien.


Anomale Hämoglobine wie HbS, HbC und HbE werden auch in der Schweiz häufig angetroffen. HbS verursacht die Sichelzellerkrankung, die als Leitsymptom eine chronische hämolytische Anämie aufweist und Gefässverschlusskrisen auslöst. HbE und HbC zeigen eine milde Symptomatik mit einer hypochromen Anämie beziehungsweise Hämolyse. Sie führen jedoch zu schweren Krankheitsbildern, wenn sie gemeinsam mit einer Thalassämie oder mit HbS vorkommen. Andere anomale Hämoglobine werden seltener angetroffen und erzeugen nur in einzelnen Fällen klinisch relevante Krankheitsbilder, die mit einer Anämie, Hämolyse, Polyglobulie oder Zyranose einhergehen können.

Die Identifikation von Personen mit einer heterozygoten Anlage eines anomalen Hämoglobins ist bei einem Kinderwunsch wichtig, damit dem Paar rechtzeitig eine genetische Beratung angeboten werden kann.

Hämoglobine mit Aggregationsneigung

Sichelzelloxyhämoglobin (HbS)

Als Folge einer Punktmutation im β -Globin-Gen findet sich beim HbS ein Aminosäureaustausch in der β -Kette, der im homozygoten Zustand die schwere Sichelzellerkrankung (HbSS, $\alpha_2\beta_2^S$) verursacht. Der Anteil von HbS am Gesamthämoglobin beträgt 70–90%, HbF ist erhöht und HbA ist nicht nachweisbar. Heterozygote Träger (HbAS, $\alpha_2\beta^A\beta^S$) haben einen HbS-Anteil von <50% und sind klinisch meist nicht beeinträchtigt.

Der strukturelle Defekt im HbS bewirkt im deoxygenierten Zustand eine Änderung der Löslichkeit mit gleichzeitig erhöhter Aggregationsneigung des Hämoglobins. Die Erythrozyten erfahren Membranschäden und zeigen dadurch das charakteristische Bild der Sichelzellen (Abb. 1 ). Die irreversibel geschädigten Zellen werden in der Milz und im übrigen retikuloendothelialen System sequestriert (extravasale Hämolyse). Sie werden aber auch teilweise in der Blutbahn zerstört (intravasale Hämolyse) und dabei wird Hä-


moglobin frei. Sichelzellen führen zu einer erheblich gestörten Mikrozirkulation im Gewebe, so dass es in verschiedenen Organen zu Verschlüssen kommt (Milz, Niere, Lunge, Augen, Gehirn und Knochen). Es besteht eine Infektionsneigung, die durch den zunehmenden Verlust der Milzfunktion nach rezidivierenden Milzinfarkten verursacht wird. Infektionen, Kälteexpositionen, Alkoholexzesse, Verletzungen und schwere körperliche Anstrengungen begünstigen akute Sichelzellerkrisen. Die Gefässverschlüsse gehen mit heftigen Schmerzen und Störungen in den betroffenen Organen einher (Tab. 1 .

Tabelle 1. Folgen von Gefässverschlüssen bei der Sichelzellerkrankung.

| |
|---|
| <i>Direkte Folgen</i> |
| Schmerzkrisen |
| Knochenmark- oder Fettembolien (Knochenmarkinfarkt) |
| Aseptische Knochennekrose |
| Daktylitis (Infarkt im Bereich der Phalangen) |
| Niereninfarkte, Papillennekrose |
| Lungeninfarkte, pulmonale Hypertension |
| Priapismus |
| ZNS-Infarkt oder -Blutung |
| Proliferative Retinopathie |
| Beinulzera |
| <i>Indirekte Folgen</i> |
| Infektneigung als Folge der funktionellen Asplenie |
| <i>Wahrscheinliche Folgen (unklare Bedeutung)</i> |
| Fehlgeburten |
| Nierenversagen |
| Plötzlicher Tod |

Während einer hämolytischen Krise kommt es zu einem starken Hämoglobinabfall mit Ikterus und einer deutlichen Zunahme der Milz- und Lebergrösse. Eine Infektion mit Parvoviren kann –

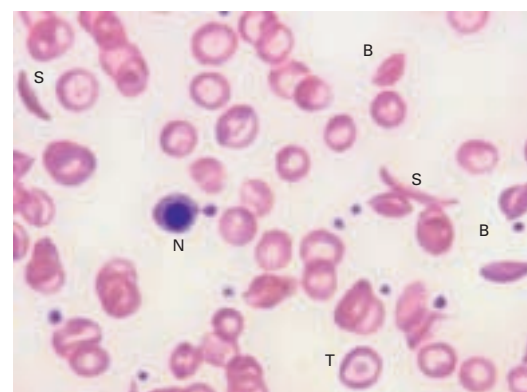


Abbildung 1.

Morphologische Veränderungen des peripheren Blutbildes eines Patienten mit Sichelzellanämie. Typisch sind Anisozytose, Sichelzellen (S), bootförmige Zellen mit zugespitzten Enden (B), Targetzellen (T), Normoblasten (N). Als Zeichen der chronischen Hämolyse können manchmal Mikrosphärozyten beobachtet werden. In supravital angefärbten Ausstrichen fällt die Retikulozytose auf. Die Erythrozyten heterozygoter Träger von HbS sind meist unauffällig.

durch einen vorübergehenden Ausfall der Erythropoese im Knochenmark – eine aplastische Krise auslösen, was an einem Abfall der peripheren Retikulozyten erkennbar ist.

Die in der afrikanischen Bevölkerung häufige Erkrankung kommt aber auch in Griechenland, der Türkei, Italien und in Indien vor. Schwerwiegende und der Sichelzellerkrankheit ähnliche Krankheitsbilder entstehen auch bei «compound»-Heterozygoten von HbS mit HbC oder mit anderen anomalen Hämoglobinen mit strukturellen Defekten in der β -Globinkette – wie HbO-Arab, HbD-Punjab, Hb-Lepore und HbE oder mit den β -Thalassämien.

Hämoglobin C (HbC)

Beim Hämoglobin C (HbC) findet sich eine Punktmutation an der gleichen Stelle wie beim HbS, jedoch mit einem anderen Aminosäureaustausch. HbC ist in der Zelle weniger gut löslich als das normale HbA und liegt in präkristallinem Zustand vor. Die eigentliche Kristallbildung wird durch Oxygenation begünstigt. Mit zunehmender Deoxygenation des Blutes in den Kapillaren «schmelzen» die während der Oxygenation entstandenen Kristalle wieder. Damit ist erklärt, warum beim Vorliegen von HbC keine Gefässverschlüsse auftreten. Die mit der Zeit beanspruchten Erythrozyten nehmen die Form von Sphärozyten an und werden in der Milz abgefangen. Die klinische Manifestation der Homozygotie für HbC ist eine leichte bis mässige hämolytische Anämie, während Anlageträger gesund sind. Durch die erhöhte Durchlässigkeit der Erythrozytenmembran kommt es zu einem Wasserverlust und dadurch zu einer Abnahme des Zellvolumens (Mikrozytose). Die erhöhte intrazelluläre Hämoglobinkonzentration (MCHC bis 380 g/l) begünstigt die Aggregation und Kristallbildung. Die Morphologie der Erythrozyten im Blutausstrich weist Mikrosphärozyten, Targetzellen und nur selten Kristallzellen auf.

Hämoglobine mit Präzipitationsneigung: die instabilen Hämoglobine

Es sind etwa 150 verschiedene instabile Hämoglobine bekannt. Sie kommen in allen ethnischen Gruppen vor und machen in Mitteleuropa etwa 20% der anomalen Hämoglobine aus. In der einheimischen Bevölkerung gehören die instabilen Hämoglobine neben den HbM-Varianten (s. später) zu den häufigsten Strukturvarianten des Hämoglobins. Klassische einheimische Beispiele sind Hb-Zürich und Hb-Köln. Die instabilen Hämoglobine werden autosomal dominant vererbt. Der Anteil an «de-novo»-Mutationen wird auf 1:1 Million Personen geschätzt.

Bei den instabilen Hämoglobinen stören die zugrunde liegende Strukturveränderung (vorwie-

gend in der β -Kette) die wichtigen Kontaktstellen zwischen Häm und Globinkette sowie zwischen den α - und β -Globinketten. Es kommt zur Instabilität des gesamten Hämoglobinmoleküls, das unter Bildung von Heinz'schen Innenkörpern präzipitiert. Diese haben einen wesentlichen Anteil an der Schädigung der Erythrozyten und verursachen eine vorzeitige Sequestrierung in der Milz. Als Folge entsteht das Krankheitsbild einer kongenitalen hämolytischen Anämie. Innenkörperhaltige Erythrozyten kommen bei Patienten mit instabilen Hämoglobinen im peripheren Blutausstrich vor allem nach Splenektomie vor. Neben dem klassischen Bild einer chronischen hämolytischen Anämie können unter Einwirkung oxidierender Substanzen (z.B. Sulfonamide bei Hb-Zürich) oder bei Fieber und Infekten akute hämolytische Krisen auftreten.

Die klinische Bedeutung von instabilen Hämoglobinen reicht von lebenslanger transfusionsbedürftiger hämolytischer Anämie (Schweregrad 1) bis hin zu den klinisch stummen Formen (Schweregrad 6). 35% aller instabilen Hämoglobine sind schwere Formen (Schweregrad 1 und 2). Sehr schwere Verlaufsformen können durch eine Splenektomie und eine Erythrozytensubstitution meist gebessert werden. Bei dauernd transfusionsbedürftigen Patienten ist eine Knochenmarktransplantation zu erwägen.

Hämoglobine mit funktionellen O₂-Transportstörungen

Varianten mit erniedrigter O₂-Affinität

Bei den sehr seltenen Varianten mit *erniedrigter O₂-Affinität* würde man aufgrund einer niedrigen O₂-Sättigung in den Geweben am ehesten eine Zyanose als Symptom erwarten. Dies wird allerdings nur selten angetroffen oder erst wenn das anomale Hämoglobin einen p₅₀-Wert >70 mm Hg (9,3 kPa) aufweist. In diesen seltenen Fällen sind die Patienten in der Regel nicht nur durch die Zyanose, sondern auch wegen einer gleichzeitig vorkommenden Anämie symptomatisch. Geringe Anämien, die ab einem p₅₀-Wert von 40 mm Hg (5,3 kPa) auftreten, werden aufgrund der noch guten Verfügbarkeit von Sauerstoff für das Gewebe weitgehend funktionell kompensiert. Verursacht eine anomale Variante keine Zyanose, so sind auch keine nennenswerten klinische Folgen zu erwarten. Eine Behandlung der Varianten mit erniedrigter O₂-Affinität ist nicht erforderlich.

Varianten mit erhöhter O₂-Affinität


Bei den Varianten mit *erhöhter O₂-Affinität* wird oft eine Polyglobulie ohne Zyanose gefunden. Die kompensatorisch vermehrte Bildung von Erythrozyten entsteht als Folge einer erhöhten Erythropoetinausschüttung durch die erschwerte Verfügbarkeit von Sauerstoff im Gewebe. Der

p_{50} -Wert ist mit 12–18 mm Hg (1,6–2,4 kPa) erniedrigt. Damit Sauerstoff (O_2) im Gewebe abgegeben werden kann, muss demnach eine ausgeprägte Gewebehypoxie vorhanden sein. Die mit der Polyglobulie verbundene erhöhte Viskosität des Blutes kann mit Kopfschmerzen und Beeinträchtigung der körperlichen Belastbarkeit einhergehen. Eine Behandlung der Patienten mit Polyglobulien mittels Phlebotomien ist selten erforderlich.

Tabelle 2. Leitsymptome und Differentialdiagnose bei gestörter O_2 -Transportfunktion des Hämoglobins.

| Leitsymptom | Krankheitsgruppen und Effekte von Redoxfarbstoffen |
|--|--|
| Zyanose | |
| – verschwindet nach Gabe von Redoxfarbstoffen | Toxische Methämoglobinämie Angeborene enzymopenische Methämoglobinämie Anomale Hämoglobine mit erhöhter Oxidierbarkeit ausser HbM-Varianten |
| – bleibt nach Gabe von Redoxfarbstoffen bestehen | Anomale Hämoglobine: HbM-Varianten (anomales Methämoglobin) und Varianten mit erniedrigter O_2 -Affinität |
| Polyglobulie | Varianten mit erhöhter O_2 -Affinität Chronische Methämoglobinämie |
| Anämie | Ein ursächlicher Zusammenhang mit einer erniedrigten O_2 -Affinität eines anomalen Hämoglobins ist gegeben, aber nicht obligat; eventuell funktionelle Anämie bei angeborenen Methämoglobinämien und bei Varianten mit erhöhter O_2 -Affinität |

Methämoglobinbildende Varianten

Das Leitsymptom bei den kongenitalen Methämoglobinämien ist die Zyanose. Diese tritt erst ab einem Methämoglobingehalt >10% auf. Die Zyanose kann zusammen mit einer Polyglobulie auftreten. Hereditäre Methämoglobinämien können als Folge eines Mangels an reduzierenden Enzymen (vor allem Methämoglobinreduktase) oder eines strukturellen Hämoglobindefektes entstehen. Bei den *HbM-Anomalien* (z.B. Hb-Boston) ist die Struktur im Bereich der Häm-Eisengruppe verändert, so dass das Hämoglobin in dreiwertiger Form (Fe^{3+}) vorliegt und mittels Redoxsubstanzen nicht oder nur schwer reduzierbar ist. Es gibt auch Hämoglobinvarianten mit Störungen der Stabilität oder der O_2 -Affinität, die eine erhöhte Oxidationsrate aufweisen. Das vermehrt gebildete Methämoglobin kann dabei analog den toxischen Methämoglobinämien und den Enzymmängeln, normal reduziert werden. Das Verhalten gegenüber Redoxfarbstoffen (z.B. Methylenblau) ermöglicht somit die Abgrenzung von HbM-Anomalien zu den Methämoglobinämien anderer Ätiologie (Tab. 2 ). Die hereditären Methämoglobinämien HbM werden autosomal dominant vererbt. Bei einer heterozygoten Anlage einer HbM-Anomalie beträgt der Anteil des anomalen Hämoglobins ca. 20–40% des Gesamthämoglobins. Da HbM nicht zum O_2 -Transport befähigt ist, steigt die Gesamtkonzentration des Hämoglobins kompensatorisch an und dadurch entsteht eine Polyglobulie. Die chro-

nische Methämoglobinämie verursacht selten eine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Patienten. Die homozygote Anlage einer HbM-Anomalie ist nicht mit dem Leben vereinbar.

Differentialdiagnose bei Zyanose, Polyglobulie und Anämie

Für die differentialdiagnostische Beurteilung einer chronisch bestehenden Zyanose ist eine Dyspnoe und eine beeinträchtigte Leistungsfähigkeit zu beachten. Deren Vorhandensein lässt eher auf eine kardiale oder pulmonale Erkrankung als auf eine Hämoglobinanomalie schliessen. Bei einer Polyglobulie sollte zuerst eine relative Polyglobulie durch eine Exsikkose von den absoluten abgegrenzt werden. Absolute Polyglobulien können – ausser bei strukturellen Hämoglobindefekten – auch bei erhöhtem Kohlenmonoxidhämoglobin (Raucher) und bei einer Erniedrigung von 2,3-Diphosphoglyzerat vorkommen. Andere Ursachen können die Höhenanpassung, eine kardiopulmonale oder renale Erkrankung, eine ektope Produktion von Erythropoetin bei Tumoren oder eine Polycythaemia vera sein.

Die Beurteilung der Schwere einer Anämie bei den Varianten mit gestörtem O_2 -Transport muss die funktionelle Auswirkung einer veränderten O_2 -Affinität oder einer verminderten O_2 -Kapazität berücksichtigen. Varianten mit erniedrigter O_2 -Affinität zeigen keine reaktive Kompensation bei einer Anämie, da sie durch die bessere O_2 -Abgabefähigkeit im Gewebe funktionell kompensiert ist. In Gegensatz bei Methämoglobinämien und Varianten mit erniedrigter O_2 -Affinität kann eine funktionelle Anämie vorliegen – trotz normaler Hämoglobinkonzentration.

Thalassämische Hämoglobinopathien

Eine thalassämische Hämoglobinopathie entsteht, wenn strukturell anomale α - oder β -Globinketten vermindert vorliegen. Durch das entstehende Ungleichgewicht zwischen den Mengen an normalen und anomalen Ketten kommt es bei diesen Hämoglobin-Varianten zum klinischen Bild einer Thalassämie. Die thalassämischen Hämoglobinopathien sind bezüglich der Pathophysiologie heterogen. Bei gewissen Hämoglobinen (HbE, Hb-Lepore) ist die Synthese der anomalen Globinketten vermindert. Bei anderen, den sogenannten hyperinstabilen Varianten, werden anomale Globinketten quantitativ normal gebildet. Der vorliegende strukturelle Defekt ist aber so ausgeprägt, dass isolierte anomale Globinketten präzipitieren, bevor sie ein Tetramer bilden können. Es entsteht so wiederum ein für die Thalassämien typischer Überschuss an freien Gegenketten.

Hämoglobin E (HbE)

Das *Hämoglobin E* (HbE) ist wahrscheinlich die am häufigsten vorkommende Hämoglobinanomalie. In Thailand, Laos, Burma, Malaysia und Kambodscha sind 20–40% der Bevölkerung davon betroffen. Ein struktureller Defekt der β -Globinkette liegt dem HbE einerseits zugrunde. Insofern handelt es sich beim HbE um eine Hämoglobinanomalie. Andererseits bewirkt eine falsche Prozessierung auf RNA-Ebene eine verminderte Bildung an β -Globinketten, wodurch eine anomale Variante im Sinne einer β^+ -Thalassämie entsteht. Klinisch manifestiert sich das homozygote HbE als hypochrome leichte Anämie mit ausgeprägter Erythrozytose, die einer Thalassaemia minor ähnelt. Die Retikulozytenzahl ist normal. Zusätzlich finden sich Targetzellen (25–75% der Erythrozyten). Anlageträger haben nur eine leichte Hypochromie. HbE wird oft in Kombination mit α - und β -Thalassämien gefunden. Das klinische Krankheitsbild einer «compound»-Heterozygotie von HbE und β -Thalassämie entspricht jenem einer Thalassaemia intermedia beziehungsweise Thalassaemia major. Im Blutbild zeigt sich eine mittelschwere bis schwere hypochrome, dyserythropoetische, hämolytische Anämie. Die Erythrozytenmorphologie (Anisozytose, Poikilozytose, Hypochromie, Targetzellen, Normoblasten) ähnelt jener einer Thalassaemia major. Die «compound»-Heterozygotie kommt in Südostasien häufiger vor als die homozygote β -Thalassämie.

Hb-Lepore


Ein weiterer Vertreter einer thalassämischen Hämoglobinopathie ist das *Hb-Lepore*, das anstelle der normalen β -Ketten eine Hybridkette aufweist, die aus der Expression eines $\delta\beta$ -Fusionsgens entsteht. Da die anomale Kette unter der Kontrolle des nur wenig aktiven Promotors des δ -Gens synthetisiert wird, wird Hb-Lepore vermindert gebildet, was sich als Thalassämie manifestiert. Eine Heterozygotie von Hb-Lepore erscheint als Thalassaemia minor, eine Homozygotie als Thalassaemia intermedia. Eine schwere Krankheit entsteht, wenn eine heterozygote Anlage von Hb-Lepore in Kombination mit einer Heterozygotie von HbS oder einer β -Thalassämie auftritt.

Hyperinstabile anomale Hämoglobine

Die *hyperinstabilen anomalen Hämoglobine* äussern sich phänotypisch als Thalassaemia intermedia. Sie weisen einen dominanten Erbgang auf. Verursacht werden diese sogenannten «dominanten» Thalassämien durch extrem instabile β -Globinketten, die nach abgeschlossener Synthese in den roten Vorstufen des Knochenmarks grösstenteils rasch denaturieren – noch bevor es zur Tetramerbildung mit den normalen α -Ketten kommen kann. Dies führt meist nicht nur zu einer Hypochromie und ineffektiven Erythro-

poese im Knochenmark, sondern auch zu einer peripheren Hämolyse. Aufgrund der ausgeprägten Instabilität können in den Erythrozyten und Erythroblasten plumpe Heinz'sche Innenkörper beobachtet werden. Ein Nachweis dieser instabilen Varianten mit den üblichen elektrophoretischen und chromatographischen Methoden gelingt nur selten, da das instabile Hämoglobin meistens schon im Knochenmark präzipitiert und dadurch nur noch ein geringer Anteil sich in den Erythrozyten des peripheren Blutes befindet. Der Unterschied zu den oben beschriebenen instabilen Varianten besteht darin, dass dort die Präzipitation erst in den Erythrozyten des peripheren Blutes erfolgt.


Diagnostische Abklärung der anomalen Hämoglobine

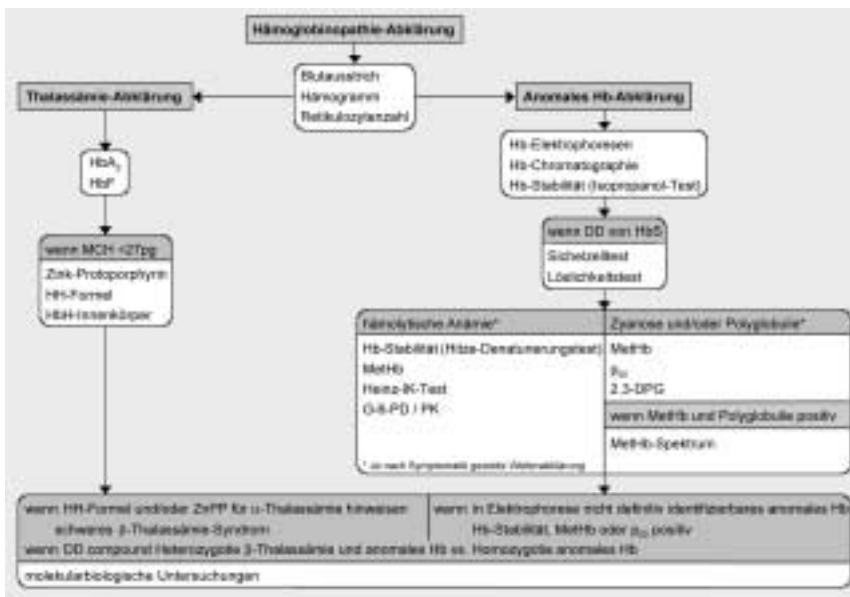
An ein anomales Hämoglobin muss bei jeder nicht geklärten hämolytischen Anämie, persistierender Polyglobulie oder Zyanose gedacht werden (Tab. 3 ). Gewisse Symptome kommen allerdings bei vielen Hämoglobinanomalien nur teilweise zum Ausdruck.

Beim Verdacht einer Hämoglobinopathie werden ein komplettes Hämogramm einschliesslich Erythrozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobin, MCH, MCV, MCHC, RDW und Retikulozytenzahl

Tabelle 3. Symptome bei den anomalen Hämoglobinen.

| Funktionsstörung | Symptome | |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------|
| | zu erwartende | nicht obligat vorhandene |
| Erhöhte Instabilität | Hämolyse | Anämie |
| Erhöhte Oxidierbarkeit | Zyanose | Polyglobulie |
| Methämoglobinämie | | |
| HbM-Anomalien | | |
| Erniedrigte O ₂ -Affinität | | Anämie und Zyanose |
| Erhöhte O ₂ -Affinität | | Polyglobulie |

sowie ein Blutausschuss angefertigt. Differentialdiagnostisch sind Thalassämien von anomalen Hämoglobinen zu trennen (Abb. 2 ). Ausser bei thalassämischen Hämoglobinopathien oder gleichzeitigem Eisenmangel kommen Hypochromie und Mikrozytose bei den anomalen Varianten selten vor. Hypochromie und Mikrozytose weisen bei ausgeschlossenen Eisenmangel deshalb eher auf eine Thalassämie hin (s. nächster Artikel). Bei den anomalen Hämoglobinen, die mit einer chronisch hämolytischen Anämie einhergehen, sind die Erythrozytenindices in der Regel normochrom und normozytär. Die Zahl der Retikulozyten ist erhöht (bis etwa 25%). Im mikroskopischen Blutbild findet man bei Patienten mit ausgeprägter Hämolyse eine Anisozytose, basophil punktierte Erythrozyten und Mikrosphärozyten.

**Abbildung 2.**

Algorithmus zur Abklärung von Hämoglobinopathien. Grauer Hintergrund: Bedingungen für die darunter aufgeführten Tests (weisser Hintergrund). Detailerklärungen sind dem Text zu entnehmen.

Die Abklärung einer Hämoglobinopathie kann nur im spezialisierten Labor durchgeführt werden. Damit eine gezielte und effiziente Diagnostik ausgeführt werden kann, sollten dem Labor die klinischen Symptome, die Verdachtsdiagnose und die Befunde des Hämogramms und des Eisenstatus mitgeteilt werden. Beim Verdacht eines instabilen Hämoglobins sollten die Blutproben sofort nach der Entnahme mit Kaliumcyanid (Spezialröhrchen sind erhältlich) versetzt werden. Für das Screening von anomalen Varianten werden elektrophoretische und chromatographische Methoden angewendet. Die Abgrenzung zwischen HbS und anderen Varianten, die sich elektrophoretisch und chromatographisch ähnlich verhalten, erfolgt durch den Löslichkeits- und Sichelzellttest. Die Stabilität des Hämoglobins wird mit dem Isopropanol-Test geprüft. Nachgewiesene seltene Varianten, die in den Screeningverfahren nachgewiesen werden können, benötigen zusätzliche molekulardiagnostische Untersuchungen, um definitiv charakterisiert zu werden. Auch die Unterscheidung zwi-

schen einer Homozygotie eines anomalen Hämoglobins oder einer «compound»-Heterozygotie mit einer β-Thalassämie kann, vor allem falls das Blutbild hypochrom und mikrozytär ist, eine molekulardiagnostische Bestätigungsuntersuchung erfordern.

Einige anomale Varianten können jedoch mit den elektrophoretischen und chromatographischen Methoden nicht entdeckt werden. Diese Varianten können mit zusätzlichen Methoden, wie der isoelektrischen Fokussierung, oft erkannt werden. Da Heinz'sche Innenkörper ständig von der Milz entfernt werden, können instabile Hämoglobine, die in sehr kleinem Anteil vorhanden sind, dem elektrophoretischen und chromatographischen Nachweis entgehen. Die Angabe von klinischen Daten, wie z.B. das Vorliegen einer unklaren chronischen Hämolyse, kann in solchen Fällen der einzige Hinweis sein, dass ein anomales Hämoglobin vorliegen könnte. Der Hitzedenaturierungstest und der Heinz'sche-Innenkörperstest sind bei instabilen Hämoglobinen positiv. Das Methämoglobin und das fetale Hämoglobin HbF sind dabei meist leicht erhöht. Für die Differentialdiagnose müssen ein Glukose-6-Phosphatdehydrogenase- und Pyruvatkinase-Mangel ausgeschlossen werden, da sie die häufigste Ursache für eine enzymopenische hämolytische Anämie sind. Wenn die durchgeführten Analysen Hinweise auf ein instabiles Hämoglobin liefern, muss die Abklärung mit molekulardiagnostischen Mitteln fortgesetzt werden.

Anomalien mit gestörter O₂-Transportfunktion können ebenfalls unauffällige Elektropherogramme und somit den Screeningtests entgehen. Bei einer spezifischen Fragestellung mit unklarer Polyglobulie und/oder Zyanose können jedoch die O₂-Affinität des Hämoglobins mittels des p₅₀-Wertes, die Methämoglobin- und 2,3-DPG-Konzentration gemessen werden. Unauffällige Resultate schliessen ein Hämoglobin mit gestörter O₂-Affinität oder eine Methämoglobinämie aus. Besteht weiterhin der Verdacht auf eine funktionelle Störung des O₂-Transportes, wird die definitive Diagnose des anomalen Hämoglobins mit molekulardiagnostischen Untersuchungen gestellt.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Andreas R. Huber
Hämoglobin-Labor
Zentrum für Labormedizin
Kantonsspital
CH-5001 Aarau
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.