

## Molekulargenetik der Hämoglobinopathien - Thalassämie, Sichelzellerkrankheiten und andere

### Einleitung

Hämoglobin-Gene bilden eine Multi-Gen-Familie, die sich auf verschiedenen Chromosomen in Gen-Clustern zusammengefounden haben. Sie sind sehr mutationsfreudig und zeigen eine enorme Vielfalt an Kombinationen und Mutationsformen auf. Über 280 Thalassämie-Mutationen im  $\beta$ -Globin-Gen, ca. 100 Thalassämie-Mutationen im  $\alpha$ -Globin-Gen und über 1000 Mutationen für strukturelle Hämoglobinvarianten sind bekannt.

Endemisch sind Thalassämien und Hämoglobinopathien, wie z.B. Sichelzellerkrankheit, in ehemaligen und aktuellen Malariagebieten verbreitet.

Diese Erkrankungen sind auch im klinischen Alltag in Deutschland angekommen und betroffene Familien und Individuen bedürfen einer nach internationalem Standard durchgeführten Betreuung und Beratung.

Neben klinischen Aspekten der Diagnostik zur Behandlung und Prognose der meist im Kindesalter zu diagnostizierenden schweren Erkrankungen der Sichelzellerkrankheit und  $\beta$ -Thalassaemia intermedia/major sind reproduktionsmedizinische Aspekte im Rahmen von Familienplanung bedeutsam.



### Blick in die internationalen Leitlinien

In Deutschland gibt es aktuell Leitlinien zur Sichelzellerkrankheit<sup>1</sup> und zur Thalassämie<sup>2</sup>. In Hinblick auf präventive Maßnahmen gibt es hierzulande jedoch keine allgemeinverbindlichen Empfehlungen. Hier kann man sich an internationalen Leitlinien und Empfehlungen<sup>3</sup> orientieren. Mit der aktuellen Einwanderungswelle wird diese Thematik neu bewertet werden müssen.

Sicher ist, dass die Molekulargenetik der Hämoglobin-Gene komplex ist, sie erfordert Expertise und einen engen Kontakt mit klinisch tätigen Kollegen. Labor Berlin bietet

dafür eine hervorragende Plattform der interdisziplinären Zusammenarbeit, u.a. mit der Klinik für Pädiatrie, der Charité und der Vivantes GmbH.

### Stufendiagnostik der Thalassämien und Sichelzellerkrankheiten

Mit der Basis-Hämoglobinopathie-Diagnostik (in der Leitlinie auch Hämoglobinanalyse genannt) - siehe hierzu *Diagnostik Bulletin 03* - kann nur eine mehr oder weniger eindeutige, vorläufige Diagnose gestellt werden.

Die Indikation zur molekulargenetischen Abklärung lässt sich wie folgt einteilen:

1. **Schwere Erkrankung** aus der Basisdiagnostik wahrscheinlich, d.h. Verdacht auf (V.a.) Thalassaemia intermedia oder major, V.a. Sichelzellerkrankheit
2. In der Basisdiagnostik **nicht eindeutige Befunde**, oder diskrepant zur Klinik, d.h. V.a. HbH-Krankheit, V.a. silent carrier der  $\beta$ -Thalassämie, unklare HbF-Erhöhung mit V.a. auf  $\delta\beta$ -Thalassämie, hereditäre Persistenz fetalen Hämoglobins - HPFH, V.a. abnorme Hämoglobinvarianten, z.B. mit veränderter Sauerstoffaffinität, Methämoglobinämie und ähnliches.
3. **Im Rahmen der Familienplanung** bei unter anderem V.a.  $\alpha^0$ -Thalassämie, V.a.  $\beta$ -Thalassämie heterozygot mit Wunsch nach Pränataldiagnostik und V.a. reproduktionsmedizinisch relevante abnorme Hämoglobinvarianten, z.B. HbC, HbD, HbE; (siehe auch EMQM<sup>3</sup>)

### Molekulargenetische Analysemethoden

Es stehen Methoden zur umfassenden Abklärung von Hämoglobinopathien zur Verfügung. Eingesetzt werden GAP-PCR, MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) und/oder Sequenzierung. Diese werden nach Indikation, fachärztlich geprüft, stufenweise durchgeführt.



## $\alpha$ -Globin-Gen-Cluster:

Ansatz wöchentlich, nachfolgende Diagnostik wöchentlich



**$\alpha$  -Thalassämie:** eingangs GAP-PCR (häufige Deletionen -3.7kB, -4.2kB, --MED, --SEA, --THAI, --20.5kB, --FIL), nachfolgend MLPA für weitere Deletionen und Sequenzierung für Punktmutationen

**$\alpha$  -Hämoglobinvarianten:** Sequenzierung

## $\beta$ -Globin-Gen-Cluster:

Ansatz wöchentlich, nachfolgende Diagnostik 2-wöchentlich



**$\beta$ -Thalassämie und  $\beta$ -Hämoglobinvarianten:** eingangs Sequenzierung, nachfolgend MLPA

**HPFH:** eingangs Sequenzierung und MLPA

Da es sich bei Hämoglobinopathien und Thalassämien um genetische Erkrankungen handelt, unterliegt ihre Diagnostik dem Gendiagnostikgesetz. Eine fachgerechte Aufklärung, Beratung und schriftliche Einwilligung des Patienten ist deshalb unbedingte Voraussetzung für die Durchführung der Untersuchungen. Wir unterstützen Sie gerne bei Fragen zu diesem Thema.

## Weitere Informationen:

**Dr. Claudia Frömmel**

**Fachbereich Labormedizin und**

**Molekulardiagnostische Plattform**

**Tel.: +49 (30) 40 50 26 - 206**

**claudia.froemmel@laborberlin.com**



## Das Wichtigste auf einen Blick

- Die Prävalenz der Hämoglobinopathien und Thalassämien nimmt zu.
- Neben den klinischen Aspekten werden Aspekte der Familienplanung bedeutsam.
- Die labormedizinische Diagnostik der Anämien erfolgt als Stufendiagnostik.
- Molekulargenetik ist ein wichtiger Baustein der Hämoglobinopathiediagnostik und ist erforderlich bei schweren Verlaufsformen, unklaren Fällen und im Rahmen der Familienplanung.

## Literatur

- |   |  |   |
|---|--|---|
| <p>1) Leitlinie AWMF 025/016<br/>Sichelzellerkrankung auf<br/><a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016L_S2k_Sichelzellerkrankung_2014-12.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-016L_S2k_Sichelzellerkrankung_2014-12.pdf</a></p> | <p>2) Leitlinie AWMF 025/017<br/>Thalassämie auf<br/><a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-17L_S1_Thalassaemie_2016-07.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-17L_S1_Thalassaemie_2016-07.pdf</a></p> | <p>3) EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. J Traeger-Synodinos, Eur J Hum Genet. 2015 Apr; 23(4):560</p> |
|---|--|---|

## Impressum

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH, Sylter Straße 2, 13353 Berlin  
Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail [bulletin@laborberlin.com](mailto:bulletin@laborberlin.com)  
Verantwortlicher im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert  
Redaktion: Claudia Frömmel  
Veröffentlicht: Berlin, 09.11.2016