

---

# Die $\alpha$ (alpha)-Thalassämien- Informationen für Patienten

---

Erstellung	Prof. Dr. med. Roswitha Dickerhoff	Gültigkeitsbeginn	01.05.2013	Die Alpha Thalassämien
Prüfung	Prof. Dr. med. R. Dickerhoff	Version	1	Datei: Titelblatt_Die Alpha Thalassämien.doc
Freigabe		Letzte Bearbeitung		© 2013 www.kinderblutkrankheiten.de

# Die $\alpha$ (alpha) - Thalassämien

## Was ist eine Thalassämie?

Der Name „Thalassämie“ kommt vom griechischen Wort  $\theta\alpha\lambda\alpha\sigma\sigma\alpha$  (Meer) und  $\alpha\acute{\iota}\mu\alpha$  (Blut). 1925 wurde von einem Arzt in Detroit (USA) eine schwere angeborene Anämie bei einem Kind italienischer Einwanderer beschrieben und Thalassämie (Mittelmeeranämie) genannt. Man dachte damals, diese Erkrankung gäbe es nur im Mittelmeerraum. Heute wissen wir, dass es die  $\beta$  Thalassämien ursprünglich nicht nur im östlichen Mittelmeerraum, sondern auch im ganzen Mittleren Osten und in Süd-Ost-Asien, die  $\alpha$  - Thalassämien vor allem in Süd-Ost-Asien, aber auch im Mittleren Osten, im östlichen Mittelmeerraum und in Afrika gibt. Durch die Migration der letzten Jahrzehnte gibt es die Thalassämien heute in allen Ländern der Erde.

Die Thalassämien sind erbliche Erkrankungen des roten Blutfarbstoffes (Hämoglobin, kurz Hb), der aus einem Eiweiß-Anteil und den Sauerstoff-Trägern, dem Häm, besteht. Jedes der 4 Häm-Moleküle ist von einer Eiweißkette umgeben (Abb. 1). Der Eiweiß-Anteil des Hämoglobins besteht aus 4 sog. Ketten, die nach dem griechischen Alphabet benannt sind:  $\alpha$  (alpha),  $\beta$  (beta),  $\gamma$  (gamma) bzw.  $\delta$  (delta) Ketten. Normalerweise werden von allen Ketten so viele gebildet, dass gerade genug da sind, um Paare zu bilden: je 2  $\alpha$  - Ketten kombinieren sich mit je 2 der anderen Ketten.

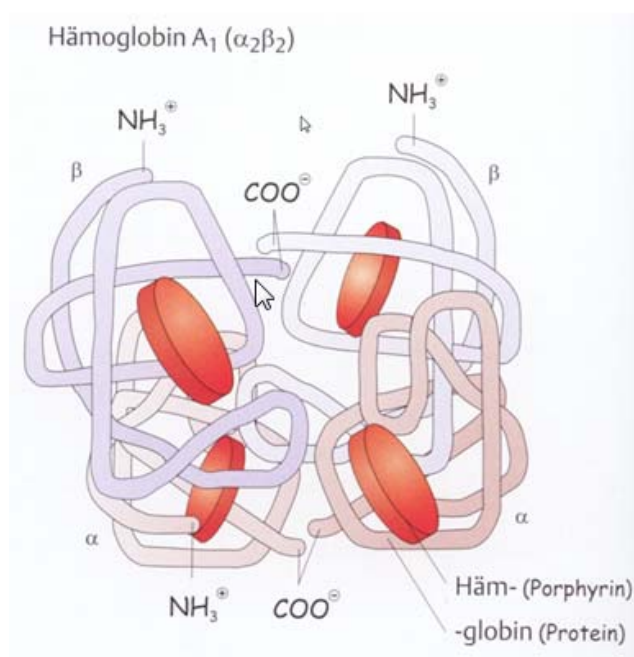


Abbildung 1

Der gesunde Mensch hat 3 verschiedene Hämoglobine: HbA1 ( $\alpha_2 \beta_2$ ) (Abb. 1), HbA2 ( $\alpha_2 \delta_2$ ) und HbF ( $\alpha_2 \gamma_2$ ). Das HbF heißt „fetales Hämoglobin“ weil es der rote Blutfarbstoff ist, der bei Kindern vor der Geburt (Feten) überwiegt. Nach der Geburt wird fast kein HbF mehr gebildet, dafür umso mehr HbA (das A steht für adult = Erwachsener). Eine dieser 4 Ketten, am häufigsten sind es die  $\beta$ - bzw.  $\alpha$  - Kette, ist bei den Thalassämien vermindert bzw. wird überhaupt nicht gebildet. Die überschüssigen Ketten schädigen die roten Blutkörperchen so, dass sie winzig klein sind und entweder, bei der  $\beta$  Thalassämie, schon im Knochenmark, oder, bei der  $\alpha$  - Thalassämie), erst in der Blutbahn, zerstört werden. Bei der  $\alpha$  - Thalassämie werden zu wenig oder gar keine  $\alpha$  - Ketten gebildet, je nachdem, wieviele Gene für die  $\alpha$  - Ketten noch vorhanden sind.

### **Was sind Gene und Chromosomen?**

Wie wir aussehen, ob wir groß oder klein sind, wie unsere Organe funktionieren, ob wir gesundes Blut haben - diese Information steckt in den Genen, die sich auf den Chromosomen befinden. Chromosomen sind lange Ketten aus Desoxyribonuclein - Säure (DNA), die paarweise (jeweils ein Chromosom vom Vater und eins von der Mutter) vorkommen und unser gesamtes Erbgut enthalten.

Jeder Mensch hat ausser den Geschlechtschromosomen X bzw. Y, die festlegen, ob man weiblich oder männlich ist, 23 Chromosomen-Paare für die restliche Information.

Damit genügend  $\alpha$  - Ketten für das Hämoglobin hergestellt werden können benötigen wir je 2  $\alpha$  - Gene auf jedem Chromosom Nr. 16, d.h. es gibt im Ganzen 4  $\alpha$  - Gene. Diese  $\alpha$  - Gene können zerstört oder verändert sein - man nennt eine Gen-Zerstörung "Deletion", die Veränderung "Punktmutation". Die meisten  $\alpha$  - Thalassämien entstehen durch Deletion von  $\alpha$  - Genen (Abb. 2).

### **Wieviele $\alpha$ - Thalassämien gibt es?**

Es gibt 5 verschiedene  $\alpha$  - Thalassämien. Wenn eines der 4  $\alpha$  - Gene fehlt macht sich das kaum bemerkbar (silent carrier) - es sind ja noch 3 aktive Gene übrig. Diese

Form der  $\alpha$ -Thalassämie nennt man **"heterozygote  $\alpha^+$  (alpha plus) Thalassämie" oder Thalassämia Minima**. Heterozygot bedeutet, dass man diese Gen-Veränderung nur von einem Elternteil geerbt hat. Das "Plus" bzw. "Minima" sagt, dass diese Genveränderung nicht schlimm ist. Wenn auf jedem Chromosom 16 ein  $\alpha$ -Gen fehlt, nennt man diese Form **homozygote  $\alpha^+$  Thalassämie oder Thalassämia Minor**, d.h. auf dem Chromosom 16 von Vater **und** Mutter fehlt ein  $\alpha$ -Gen. Dieses Kind hat statt 4 nur noch 2  $\alpha$ -Gene, aber auch das macht einen nicht krank: man hat fast immer einen normalen Hämoglobinwert, nur sind die roten Blutkörperchen deutlich kleiner als normal. **In Afrika gibt es fast ausschließlich nur diese beiden Formen der  $\alpha^+$ -Thalassämie. Ca. 20% aller Menschen in Zentralafrika haben eine dieser beiden  $\alpha$ -Thalassämie-Formen, die nicht krank machen.**

Wenn beide  $\alpha$ -Gene auf einem Chromosom 16 fehlen entsteht die **heterozygote  $\alpha^0$  Thalassämie**, die zwar auch wie eine Thalassämia Minor (keine Anämie, aber kleine rote Blutkörperchen) aussieht, aber für die nächste Generation große Schwierigkeiten machen kann. Deshalb heißt diese Form der  $\alpha$ -Thalassämie auch **heterozygote  $\alpha^0$  (alpha Null) Thalassämie**. Wenn nämlich ein Kind von beiden Eltern eine  $\alpha^0$  Thalassämie erbt und **eine homozygote  $\alpha^0$  Thalassämie** hat, hat es einen sog. **Hydrops fetalis**: es kann überhaupt keine  $\alpha$ -Ketten bilden, d.h. schon in der frühen Schwangerschaft hat das neue Baby (der Fet) eine schwere Anämie, entwickelt Wasseransammlungen im ganzen Körper (Hydrops) und stirbt in den ersten 4-5 Monaten der Schwangerschaft. Nicht nur das Kind ist gefährdet - auch die Mutter hat schwere Komplikationen in einer solchen Schwangerschaft. **Die  $\alpha^0$  Thalassämie gibt es vor allem in Süd-Ost-Asien, aber auch in der Türkei und im Mittleren Osten. In diesen Ländern gibt es aber auch die  $\alpha^+$  Thalassämie.**

Bei der **Kombination einer heterozygoten  $\alpha^+$  mit einer heterozygoten  $\alpha^0$  Thalassämie** (das betroffene Kind hat nur 1 statt 4  $\alpha$ -Gene) entsteht die **Hämoglobin H - Krankheit**. Wenn jemand nur 1 einziges  $\alpha$ -Gen hat, werden nur sehr wenige  $\alpha$ -Ketten gebildet und die vielen  $\beta$ -Ketten, die keine Partner finden, tun sich als 4er Gruppe zusammen. Diese aus 4  $\beta$ -Ketten bestehenden Gebilde nennt man HbH. Sie können Sauerstoff binden, ihn aber nicht wieder abgeben und sie führen dazu, dass die roten Blutkörperchen, die sehr klein sind, vorzeitig in der Milz zerstört werden (Hämolyse). Die HbH-Krankheit geht mit einer mäßig starken Anämie

[www.kinderblutkrankheiten.de](http://www.kinderblutkrankheiten.de)

einher, die Milz ist meist vergrößert aber man braucht, bis auf einige Ausnahmen, keine Transfusionen. Mit der Hämoglobin H Krankheit kann man ein weitgehend normales Leben führen. Die HbH-Krankheit gibt es in Süd-Ost Asien, aber auch in der Türkei und in den Ländern des Mittleren Ostens.

Bei allen Träger der  $\alpha^0$  Thalassämie und allen, die eine HbH-Krankheit haben müssen die Partner auf  $\alpha^0$  Thalassämie untersucht werden. **Sind beide Eltern Träger der  $\alpha^0$  Thalassämie, sollte Pränatale Diagnostik gemacht werden**, um schon in der frühen Schwangerschaft herausfinden zu können, ob das Risiko eines Hydrops fetalis besteht. In einer solchen Situation sollte die Schwangerschaft so früh wie möglich abgebrochen werden.

Abbildung 2

Anordnung der $\alpha$ – Globingene	Genotyp	Diagnose	Klinik
5' $\alpha 2$ $\alpha 1$ / $\alpha 2$ $\alpha 1$ 3' 	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Normal	
	$-\alpha/\alpha\alpha$	$\alpha^+$ <u>Thalassämie</u> (heterozygot)	<u>Silent carrier</u> (Afrika, Mittelmeer, S-O-Asien)
	$--/\alpha\alpha$	$\alpha^0$ <u>Thalassämie</u> (heterozygot)	<u>Thalassämia Minor</u> (S-Ost-Asien, <u>Mittelm</u> )
	$-\alpha/-\alpha$	$\alpha^+$ <u>Thalassämie</u> (homozygot)	<u>Thalassämia Minor</u> (Afrika, Asien)
	$--/-\alpha$	$\alpha^0/\alpha^+$ <u>Thalassämie</u> (gemischt heterozygot)	<u>HbH-Krankheit</u>
	$--/--$	$\alpha^0$ <u>Thalassämie</u> (homozygot)	<u>Hb Barts Hydrops fetalis</u>

Mai 2013

Roswitha Dickerhoff

Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf