

## Hämoglobinopathie S/Sichelzellanämie

Der **Sichelzellanämie** liegt eine qualitative Hämoglobinanomalie zugrunde, die durch eine Punktmutation im Codon 7 des  $\beta$ -Globin-Gens entsteht: HBB:c.20A>T. Daraus resultiert eine Substitution von Glutamin zu Valin an Position 7 der  $\beta$ -Globinkette: HBB:p.Glu7Val. Der Strukturdefekt führt unter Sauerstoffentzug zur Polymerisation des Sichelzellohämoglobins Hb S mit entsprechender Verformung der Erythrozyten und dadurch veränderten rheologischen Eigenschaften. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Die Erkrankung kommt vor allem bei Schwarzafrikanern (Genfrequenz 10%), in Mittel- und Südamerika, aber auch in Indien und im Mittelmeerraum vor (Genfrequenz 2%).

**Heterozygote** Träger (Hb A/Hb S) sind klinisch unauffällig. Das Hämatogramm ist normal, Sichelzellen im Ausstrich sind nur in deoxygeniertem Blut sichtbar. Das Hämoglobin setzt sich aus 35-45% Hb S zusammen, Hb A<sub>2</sub> ist meist leicht erhöht (3-5%), Hb F liegt im Normbereich, der Rest besteht aus Hb A.

Bei **Homozygoten** (Hb S/Hb S) manifestiert sich die Krankheit Sichelzellanämie oft schon im ersten Lebensjahr als chronisch-hämolytische Anämie mit schmerzhaften Krisen, verursacht durch Gefässverschlüsse, Mikrozirkulationsstörungen und Infarkte in verschiedenen Organen. Krisen werden meist durch Infekte, Dehydrierung und Sauerstoffmangel ausgelöst. Die klinische Symptomatik ist vielfältig: kolikartige Bauchschmerzen, Splenomegalie, akute Milzsequestration, akute Thoraxschmerzen, Lungeninfiltrate, arthralgische Schübe, Knochennekrosen, Gehirnthrombosen, Epilepsie, Hirnnervenlähmung, chronische Ulcera im Bereich der Knöchel. Die Infektanfälligkeit ist infolge der funktionslosen Milz erhöht. Vor allem virale Infekte, zum Beispiel durch Parvoviren, können zu akuten aplastischen Krisen führen.

Im Blutausstrich finden sich Aniso-, Poikilozytose und Targetzellen; Sichelzellen werden *in vitro* nur in deoxygeniertem Blut erkannt. Das Hämoglobin setzt sich aus 60-98% Hb S und 2-3% Hb A<sub>2</sub> zusammen, der Rest besteht aus Hb F. Hb A ist nicht nachweisbar.

Die **Kombination Hb S mit  $\beta^0$ -Thalassämie** (Compound Heterozygotie Hb S/ $\beta^0$ -Thal) führt zu klinisch ebenso schwerem Verlauf wie die Sichelzellanämie. Kombinationen mit anderen Hämoglobinopathien, z.B. Hb S/Hb C, Hb S/Hb D, Hb S/Hb Lepore zeigen eher mildere Verläufe.

**Eltern, Geschwister und Partner** des Indexpatienten bedürfen einer **Laboruntersuchung** (Hämatogramm, Hämoglobin-Chromatographie, molekulare Analytik). Bei einer auffälligen Konstellation ist eine genetische Beratung mit Informationen bezüglich einer **Pränatalen Diagnostik** indiziert. Damit eine Pränatale Diagnostik reibungslos durchgeführt werden kann, sollten beide Eltern vor der Schwangerschaft molekulargenetisch abgeklärt worden sein.