

## β-Thalassämien

Bei Erwachsenen sind die Hämoglobin Moleküle normalerweise aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ - oder  $\delta$ - Globinketten aufgebaut: Hb A besteht aus  $\alpha_2\beta_2$ , Hb A<sub>2</sub> aus  $\alpha_2\delta_2$ . Die  $\alpha$ -Ketten werden von zwei Genen auf dem Chromosom 16 codiert, während die  $\delta$  und  $\beta$  Globinketten von je einem Gen auf Chromosom 11 codiert werden. Da jedes autosomale Chromosom im Zellkern doppelt vorliegt, haben Gesunde vier intakte  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ -Gene. Alle Thalassämien sind quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese.

**β-Thalassämien** beruhen auf Mutationen der zwei  $\beta$ -Gene, die zu verminderter ( $\beta^+$ -Thalassämie) oder aufgehobener ( $\beta^0$ -Thalassämie) Synthese des  $\beta$ -Globins führen. Es handelt sich meist um Punktmutationen, seltener um Deletionen. Mittlerweile sind mehr als 100 verschiedene Mutationen im  $\beta$ -Gen bekannt, die mit geographisch unterschiedlicher Häufigkeit vorkommen. Für eine bestimmte Bevölkerungsgruppe sind jeweils einige wenige Mutationen für die Erkrankung verantwortlich. So sind zum Beispiel in Sardinien über 10% der Bevölkerung Träger der Codon 39 Nonsense Mutation HBB:c.118C>T.  $\beta$ -Thalassämien sind sehr weit verbreitet im Mittelmeerraum, aber auch im Mittleren Osten, auf dem Indischem Subkontinent, in Südostasien und Afrika.

Die **heterozygoten**  $\beta$ -Thalassämien werden als Thalassämie minor bezeichnet. Da die Vererbung autosomal rezessiv erfolgt, sind diese Patienten in der Regel asymptomatisch. In einigen Fällen liegt eine Splenomegalie leichten Grades vor, sie ist aber nicht obligat. Sie weisen infolge der Hb-Synthesestörung eine leichte mikrozytäre Anämie (Hb 100-130 g/l, MCV<78fl, MCH<27pg) und eine leichte Retikulozytose auf. Das Blutbild zeigt charakteristische, aber nicht pathognomonische Veränderungen: Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie und Targetzellen. Hb A<sub>2</sub> ist erhöht (>3.5% im Alter von über 8 Monaten), oft ist auch Hb F erhöht. Die leichte Anämie ist therapeutisch nicht zu beeinflussen. Durch Infekte kann sie verstärkt werden, aber auch durch Folsäure- oder Eisenmangel. Beim Nachweis von niederen Ferritin- bzw. Folsäurekonzentrationen im Serum ist durch Substitution eine Verbesserung möglich. Bluttransfusionen sind nicht indiziert.

Die **homozygoten**  $\beta$ -Thalassämien haben je nach Art der Mutation eine unterschiedliche Klinik. Die homozygoten  $\beta^0$ -Thalassämien sowie die homozygoten schweren  $\beta^+$ -Thalassämien haben eine Thalassämie major, sind transfusionsabhängig und brauchen eine lebenslängliche Behandlung. Die Kombination von einer milden  $\beta^+$ - mit einer  $\beta^0$ -Thalassämie führt zu einer Thalassämie intermedia oder je nach genetischem Hintergrund zu einer Thalassämie major. Die klinische Ausprägung lässt sich in diesen Fällen meist nicht vorhersagen.

**Eltern, Geschwister und Partner** des Indexpatienten bedürfen dringend 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.