

Roswitha Dickerhoff¹
 Alexander von Rücker²
 Elisabeth Kohne³

Heterozygote Hämoglobin-S-Anlage

Klinische und genetische Bedeutung der Trägerschaft

Zusammenfassung

Die Trägerschaft oder Heterozygotie für Hämoglobin S (HbS) hat keinen Krankheitswert. Sie führt nicht zu den bei der Sichelzellerkrankung bekannten Manifestationen. Bei heterozygoten Trägern findet man häufig einen klinisch bedeutungslosen Konzentrationsdefekt der Niere, bei circa vier Prozent der Träger Episoden schmerzloser Hämaturie und bei Frauen eine höhere Rate von Bakteriurie. Vereinzelt wurde über Milzinfarkte berichtet. Wachstum, Entwicklung und Lebenserwartung sind bei HbS-Trägern normal. Die Trägerschaft ist für den Betroffenen ausschließlich von genetischer Bedeutung. Der Partner einer schwangeren HbS-Trägerin sollte daher auf die HbS-Anlage und auch auf alle anderen klinisch relevanten β -Globin-Mutationen untersucht werden. Ist er ebenfalls Träger der HbS-Anlage oder einer anderen Risikoanomalie, sollte der Familie die Pränataldiagnostik angeboten werden.

Schlüsselwörter: Hämoglobinenerkrankung, Trägerschaft für HbS, Heterozygotie für HbS, genetische Beratung, pränatale Diagnostik

Summary

Heterozygosity for HbS

Sickle cell trait is not a disease and it does not cause signs and symptoms of sickle cell disease. Individuals with sickle cell trait, however, do have reduced concentration capability of the kidney, which is clinically irrelevant. Probably four per cent of sickle cell trait carriers have episodes of painless hematuria. Women with the trait have an increased incidence of bacteriuria. Splenic infarcts in sickle cell trait carriers have been reported. Individuals with sickle cell trait have normal growth and development. Having the sickle cell trait has genetic rather than clinical implications. The partner of a pregnant woman with the sickle cell trait should be tested for relevant β -globin anomalies. If he turns out to be a carrier of either HbS or any relevant β -globin abnormality, prenatal diagnosis should be offered to the family.

Key words: hemoglobinopathy, sickle cell trait, heterozygosity for HbS, genetic counseling, prenatal diagnosis

Weltweit sind Millionen von Menschen heterozygote Anlageträger des pathologischen Hämoglobin S (HbS). Die HbS-Mutation ist an verschiedenen Stellen in Afrika und auf der arabischen Halbinsel entstanden. Da sie Trägern einen selektiven Vorteil bei Infektionen mit Plasmodium falciparum, dem Erreger der Malaria tropica, verleiht (8), hat sie sich in Malaria-gebieten ausbreiten können. Auf Handelswegen ist die Mutation in den östlichen Mittelmeerraum und in den Mittleren Osten, durch den Sklavenhandel nach Nord- und Südamerika gelangt. Im Mittelmeerraum waren es die ehemaligen Malariagebiete (Sizilien, Südost-Türkei, Griechenland) in denen die Mutation heute noch endemisch ist. Aus den Mittelmeerländern, dem Mittleren Osten, Afrika und Asien sind seit den 60er-Jahren Millionen von Einwanderern nach Nord-Europa gekommen, darunter sowohl Menschen mit Hämoglobin-erkrankungen als auch Träger der Anlage (7).

Von den 7,4 Millionen Einwanderern in Deutschland kommen circa 4 Millionen aus Ländern, in denen Sichelzellerkrankungen vorkommen. Basierend auf der Prävalenz der Trägerschaft in den Herkunftsländern (Tabelle) leben schätzungsweise circa 150 000 bis 200 000 Träger der HbS-Anlage in Deutschland. HbS-Träger haben keine Anämie, keine der für Sichelzellpatienten typischen Symptome wie Schmerzkrisen, Milzsequestrationen oder ZNS-Infarkte. Sie haben, im Gegensatz zu Individuen mit einer Sichelzellerkrankung, eine normale Lebenserwartung.

Nur einige wenige klinische Manifestationen sind bedingt durch die HbS-Heterozygotie (20).

Dessen ungeachtet wird heterozygoten Trägern oft mitgeteilt, sie hätten eine Sichelzellerkrankung oder es werden bei Individuen, die als Träger erkannt wurden, eventuelle Krankheitszeichen wie Anämie, Schmerzen der verschiedensten Art, Organvergrößerungen mit der Trägerschaft ursächlich in Verbindung gebracht. Es ist nicht statthaft, die Trägerschaft als „heterozygote Sichelzellerkrankung“ zu bezeichnen.

Diagnostik

Bei Trägern der HbS-Anlage ist das rote Blutbild einschließlich der Hämoglobinkonzentration im Normbereich, es besteht keine Retikulozytose und keine Veränderung der Erythrozyten-Indices (19). Die Erythrozyten sind morphologisch unauffällig. Die HbS-Heterozygotie kann nur durch eine Hämoglobinanalyse (Elektrophorese, Löslichkeitstest, HPLC) diagnostiziert werden. Träger der HbS-Anlage haben immer < 50 Prozent HbS, meist liegt der HbS-Anteil um 40 Prozent. Niedrigere HbS-Spiegel werden gesehen bei Individuen, die zusätzlich entweder eine α -Thalassämie oder einen Eisenmangel haben. Das fetale Hämoglobin (HbF) liegt bei jungen Kindern oft oberhalb der Altersnorm, später sind die HbF-Werte normal. Das Hämoglobin A2 (HbA2) kann über 3,5 Prozent liegen (5, 19). Eine HbA2-Vermehrung darf nicht dazu verführen, eine Sichelzellerkrankung vom Typ HbS- β -Thalassämie zu diagnostizieren: Individuen mit einer Sichelzell- β -Thalassämie haben immer ein HbS > 50 Prozent und eine Mikrozytose.

Die Schwierigkeiten bei der richtigen Interpretation der Hämoglobin-

¹ Johanniter Kinderklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus von Schnakenburg), St. Augustin

² Institut für Klinische Biochemie (Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Frank Bidlingmaier) der Universität Bonn

³ Universitätskinderklinik (Direktor: Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin), Ulm

Analyse machen es zwingend notwendig, Hämoglobin-Analysen bei Verdacht auf eine Hämoglobin-Anomalie in einem dafür spezialisierten Labor durchführen zu lassen um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

Klinische Bedeutung

In der Literatur der letzten 30 Jahre finden sich Berichte über heterozygote HbS-Träger mit Krankheitszeichen, wie sie bei Sichelzellerkrankungen vorkommen können und die deshalb in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden mit der HbS-Heterozygotie (Textkasten 1). In einigen dieser Berichte wird nicht unterschieden zwischen HbS-Anlageträgern und Individuen mit der Hämoglobin-SC-

Krankheitszeichen ohne Verbindung zur Trägerschaft

Wenn bei einem HbS-Träger eine Anämie nachgewiesen wird, muss nach einer Ursache gesucht werden wie zum Beispiel Eisenmangel. In seltenen Fällen werden assoziierte hereditäre Defekte gefunden wie Pyruvat-Kinase-Mangel, eine zusätzliche Hämoglobinvariante (4) oder eine assoziierte hereditäre Spärozytose (22). Die Trägerschaft führt nicht zu Hepatosplenomegalie, Schmerzen, neurologischen Manifestationen (17, 18), Wachstumsverzögerung (2) oder eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit. Die plötzlichen Todesfälle nach extremer körperlicher Anstrengung bei amerikanischen Rekruten, die HbS-Träger waren, sind nach neueren Erkenntnis-

auftreten (10). Beiden Manifestationen liegt die Tatsache zugrunde, dass das Milieu der renalen Medulla relativ hypoxisch, azidotisch und hypertont ist und so die Polymerisierung von HbS, dass heißt die Sichelzellbildung, fördert. Die Hypostenurie macht sich klinisch nicht bemerkbar und die Inzidenz unter den HbS-Trägern ist nicht bekannt (Textkasten 2).

Eine schmerzlose Hämaturie durch Papillennekrose haben vier Prozent der HbS-Träger (21). Die Hämaturie kann spontan auftreten, aber auch provoziert werden durch körperliche Anstrengung (11). Die Therapie ist konservativ.

Milzinfarkte und Infektionen

Ähnlich wie in der renalen Medulla finden sich in der Milz-Pulpa Verhältnisse, die ein Sicheln der Erythrozyten und eine Vasookklusion begünstigen. Infarktzierung der Milz bei heterozygoten HbS-Trägern ist beschrieben worden, sowohl bei Aufenthalt in Höhen > 3 000 m als auch im Flachland (9, 12, 16). Die Therapie ist symptomatisch mit Analgetika und Flüssigkeitsgabe.

Eine Studie in Jamaika hat gezeigt, dass HbS-Trägerinnen häufiger eine Bakteriurie hatten als Nichtträgerinnen (1).

Pulmonale und ophthalmologische Manifestationen

Bei hospitalisierten männlichen Heterozygoten fand sich eine geringfügige Häufung pulmonaler Embolien bei HbS-Trägern (2,2 Prozent) gegenüber 1,5 Prozent bei Hb-Normalen (10).

Es gibt Hinweise, dass HbS-Träger, die nach stumpfem Augentrauma eine Blutung in die vordere Kammer erlitten haben, ein erhöhtes Risiko aufweisen, ein Glaukom zu entwickeln (15).

Ist ein Screening für HbS-Träger sinnvoll?

In den USA (in 48 der 50 Staaten) und in England (Regionen, in denen > 15 Prozent der Bevölkerung aus „Risikoländern“ für HbS stammt) wird im Rahmen des Neugeborenen Screenings nach Hämoglobinanomalien gesucht,

| Tabelle | | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Prävalenz des Sichelgens in den Herkunftsländern der Immigranten in Deutschland | | |
| Herkunftsland | Prävalenz (Prozent) | Zahl der Immigranten ¹ |
| Türkei (gesamt) | 2–3 | 2 107 426 |
| Türkei (Südosten, Gebiet um Adana, Iskenderun) | 10–20 | ca. 500 000 |
| Griechenland | 3–5 | 363 202 |
| Süditalien (Sizilien) | 3–13 | 400 000 |
| Mittlerer Osten | 3–5 | 254 100 |
| Nordafrika | 2–3 | 126 798 |
| Zentralafrika | 30–40 | 180 000 |

¹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 31. 12. 1997

(HbSC-)Erkrankung, einer Form der Sichelzellerkrankung, die relativ milde verläuft.

In anderen Arbeiten wird nicht durch Untersuchung einer Kontrollgruppe statistisch nachgewiesen, dass es sich bei der beschriebenen Pathologie um eine Häufung in der Gruppe der HbS-Heterozygoten handelt. Es ist auch nicht statthaft, autoptisch nachgewiesene Sichelzellen in Organen als Beweis dafür anzuführen, dass der Tod verursacht wurde durch die Trägerschaft.

Im Folgenden werden verschiedene Krankheitszeichen und Symptome, die zu unrecht oder zu recht ursächlich mit der Trägerschaft in Verbindung gebracht werden, kritisch betrachtet.

sen nicht auf die Trägerschaft, sondern auf Hitzeeinwirkung zurückzuführen (13). Das Narkoserisiko bei Heterozygoten ist nicht erhöht (3) und es gibt, bis auf gehäufte Bakteriurie, keine besonderen Probleme in der Schwangerschaft bei Trägerinnen (Textkasten 1).

Mögliche Krankheitszeichen der Trägerschaft

Renale Manifestationen

Zu den bekannten und nachweislich mit der Trägerschaft zusammenhängenden Krankheitszeichen gehört die Hypostenurie und die schmerzlose Hämaturie, die bei HbS-Trägern gehäuft

um bei Neugeborenen mit Sichelzellerkrankungen frühzeitig mit der Penizillinprophylaxe beginnen und die Eltern über Krankheitsmanifestationen unterrichten zu können. Es wird lebhaft diskutiert, ob man auch Eltern eines Kindes, das heterozygot ist für HbS, die Diagnose mitteilen soll (14). Argument gegen eine Information der Eltern ist, dass die Trägerschaft keine unmittelbare klinische Bedeutung für das Kind hat und dass sie, bei nicht qualifizierter Aufklärung über die Bedeutung der Trägerschaft, zu unbegründeter Angst um die

Textkasten 1

Krankheitszeichen, die mit der Sichelzellerkrankung, aber nicht mit der Trägerschaft für HbS in ursächlichem Zusammenhang stehen

- Anämie
- Hepatosplenomegalie
- Schmerzen
- Neurologische Manifestationen
- Anästhesiekomplikationen
- Schwangerschaftskomplikationen
- Wachstumsverzögerung
- Einschränkung der Leistungsfähigkeit

Textkasten 2

Krankheitszeichen, die nachweislich mit der Trägerschaft für das HbS assoziiert sind

- Hypostenurie (klinisch irrelevant)
- Schmerzlose Hämaturie (circa vier Prozent)
- Bakteriurie bei Trägerinnen
- Milzinfarkte (extrem selten)
- Lungenembolie (etwas häufiger als bei HbAA)
- Glaukom nach traumatischer Blutung in vorderer Kammer

Gesundheit des Kindes führen könnte. Für eine Mitteilung auch der HbS-Heterozygotie an die Eltern spricht, dass es eine für die Familie wichtige genetische Information ist. Erstens für das Kind selber, wenn auch erst später, aber auch für die Eltern, von denen ja mindestens ein Teil auch Träger sein muss.

Ausschließlich genetische Bedeutung

Aus der kritischen Betrachtung der möglichen klinischen Manifestationen der Trägerschaft für HbS und den oben erwähnten Diskussionen geht deutlich

hervor, dass die Kenntnis der Trägerschaft ausschließlich genetische Bedeutung hat. In Deutschland, wo das Neugeborenencreening Hämoglobinanomalien nicht einschließt, müssen Schwangere aus Risikoländern für klinisch relevante Hämoglobinanomalien die Zielgruppe für ein Screening sein (Afrika, Mittlerer Osten, Türkei, Griechenland, Süditalien, Asien).

Da die Trägerschaft für HbS, im Gegensatz zur β -Thalassämie-Trägerschaft (erniedrigtes mittleres Zellvolumen [MCV]), keine Blutbildveränderungen erzeugt, sollte bei jeder Schwangeren aus den erwähnten Ländern möglichst früh in der Schwangerschaft eine Hämoglobinanalyse in einem etablierten Referenzlabor durchgeführt werden (6). Ist die Schwangere Trägerin einer relevanten β -Globin-Mutation (HbS, Hämoglobin D [HbD]), sollte auch der Partner auf eine solche untersucht werden. Sind beide Partner Träger einer klinisch relevanten β -Globin-Mutation (HbS, HbD, β -Thalassämie), sollte mit den Eltern über das Risiko, ein Kind mit einer Sichelzellerkrankung zu bekommen, gesprochen und ihnen im Rahmen einer humangenetischen Beratung eine Pränataldiagnostik angeboten werden. Allen Individuen, deren Trägerschaft, auf welchem Wege auch immer, festgestellt wird, muss mitgeteilt werden, dass dieser Status nur in seltenen Fällen zu Krankheitsmanifestationen führt und die Lebenserwartung nicht verkürzt.

Zitierweise dieses Beitrags:
Dt. Ärztebl 2000; 97: A 2717–2719 [Heft 41]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Roswitha Dickerhoff
Johanniter-Kinderklinik
Arnold-Janssen-Straße 29
53757 Sankt Augustin
E-Mail: R.Dickerhoff@uni-bonn.de

Referiert

Omeprazoltest zur Diagnose der Refluxösophagitis

Therapierichtlinien empfehlen bei Patienten mit Sodbrennen oder anderen Symptomen, die auf eine Refluxkrankheit der Speiseröhre hinweisen, eine empirische antisekretorische Therapie. Eine Diagnostik wird dann nur bei den Patienten durchgeführt, die auf diese Therapie nicht ansprechen. Da insbesondere mit H_2 -Blockern bis zu 50 Prozent aller Patienten nicht vollständig beschwerdefrei werden, werden viele symptomatische Patienten einem diagnostischen Verfahren wie Endoskopie, Röntgenuntersuchungen, 24-Stunden-pH-Metrie und Omeprazoltest unterzogen.

Die Autoren vom Tucson VA Medical Center führten bei 35 Patienten mit Refluxsymptomen eine 24-Stunden-pH-Metrie und einen Omeprazoltest durch, wobei die Patienten 30 Minuten nach dem Frühstück 40 mg und 20 mg Omeprazol 30 Minuten nach dem Abendessen über eine Woche erhielten. Darüber hinaus wurde eine Speiseröhrenspiegelung vorgenommen, um sicher zu gehen, dass nur Patienten mit einer erosiven Ösophagitis an der Studie teilnahmen. Während der Studienphase wurden täglich die Refluxsymptome festgehalten. Der Omeprazoltest erwies sich mit 83 Prozent als signifikant sensitiver als die 24-Stunden-pH-Metrie, bei der eine Sensitivität von 60 Prozent ermittelt wurde.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass eine probatorisch hochdosierte PPI-Therapie der 24-Stunden-pH-Metrie bei der Diagnose der gastroösophagealen Refluxkrankheit, insbesondere bei symptomatischen Patienten mit erosiver Ösophagitis, überlegen ist. **w**

Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE et al.: The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 389–396.

Dr. R. Fass, Tucson VA Medical Center, 3601 S 6th Avenue, Tucson, AZ 85723, USA.