



Hämoglobin

Referenzbereich

Männer	140–180 g/L
Frauen	120–160 g/L

Hämoglobinformen bei normalen Erwachsenen:

	Menge	Struktur
Hb A ₁	96–98%	α2β2
Hb A ₂	1.5–3.2%	α2δ2
Hb F	0.5–0.8%	α2γ2

Farbe des Hämoglobins

Das Oxyhämoglobin absorbiert das Licht im Bereich 650–750 nm deutlich weniger stark als das Desoxyhämoglobin. Deshalb ist das sauerstoffreiche, arterielle Blut hellrot, das venöse dunkelrot.

Hämoglobinbestimmung mit Hämatologieautomaten

Die Hämoglobinkonzentration kann dank seiner Farbe mit Hilfe eines Photometers gemessen werden.

Dazu muss das Hämoglobin zuerst aus den Erythrozyten freigesetzt werden, indem diese vollständig lysiert werden.

Wichtig: Wenn die Lyse-Lösung im Hämatologiegerät leer oder nicht mehr gut ist, wird die Mess-Lösung durch die mangelhaft lysierten Erythrozyten trübe, was zu falsch hohen Hb-Werten führt.

Das gelöste Hämoglobin wird durch weitere Zusätze in der Lyse-Lösung so stabilisiert, dass es seine Farbe nicht mehr verändern kann. Früher verwendete man dazu Kaliumzyanid. Heute werden aus Umweltschutzüberlegungen Zyanid-freie Lyse-Reagenzien wie SLS oder Biolyse verwendet.

Einleitung

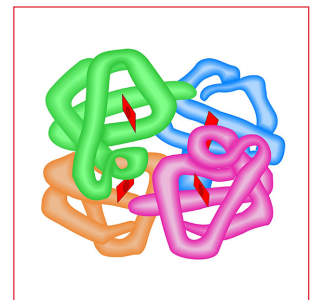
Hämoglobinopathien sind Störungen in der Hämoglobinbildung. Sie gehören zu den häufigsten monogenen Erbkrankheiten weltweit. Besondere Verbreitungsgebiete sind die Mittelmeerländer, der nahe Osten, Teile Asiens und Westafrika. Die Migration lässt den Hämoglobinopathien heute aber auch in unseren Breiten eine zunehmende Bedeutung zukommen. Zudem gibt es Varianten z.B. mit Störung der O₂ Transportfunktion, welche in allen Ethnien vorkommen. Abklärungen erfolgen in der Regel bei mikrozytär-hypochromen Anämien ohne Eisenmangel, chronisch hämolytischen Anämien, Gefäßverschlusskrisen ungeklärter Aetiologie, bekannter familiärer Hämoglobinopathie oder bei Kinderwunsch mit einem Partner mit bekannter Hämoglobinopathie.

Es wird unterschieden zwischen quantitativen Störungen mit verminderter Bildung normaler Globinketten (Thalassämien) und qualitativen Störungen, bei welchen strukturell abnorme Hämoglobine gebildet werden (z.B. HbS der Sichelzellerkrankheit oder HbC). Mischformen sind ebenfalls häufig.

Unser Ringversuchspräparat 2015-03 H3A stammt von einem 48-jährigen Patienten mit einer Compound-Heterozygotie für HbS / HbC (HbSC).

Normale Hämoglobine

Hämoglobin ist das Protein, mit dessen Hilfe die Erythrozyten den Sauerstoff von der Lunge ins Gewebe transportieren. In einem normalen Erythrozyten befinden sich 640 Millionen Hämoglobinmoleküle die dem Blut seine rote Farbe verleihen.

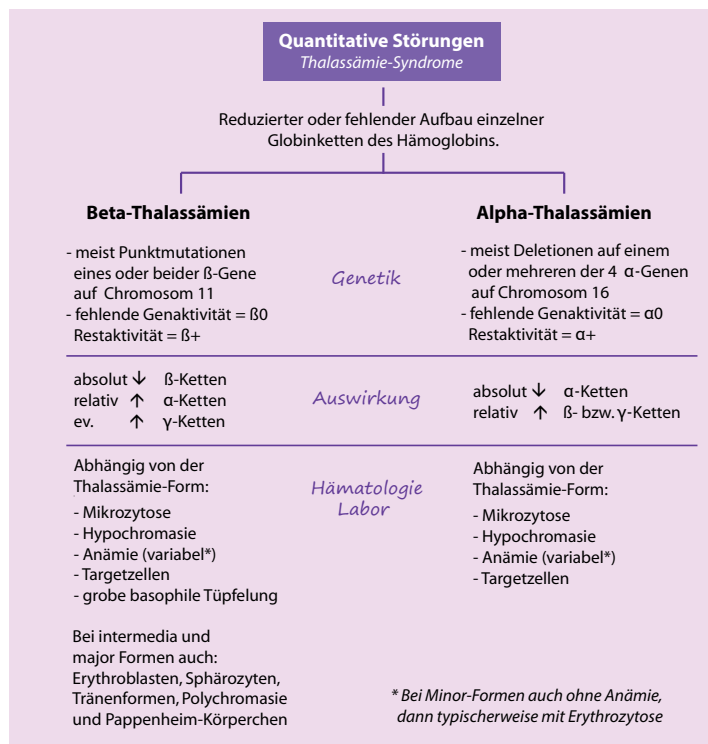


Aufgebaut ist das Hämoglobin aus vier Proteinketten die jeweils ein Häm enthalten. Dieses Häm ist ein scheibenförmiges organisches Molekül, das in der Mitte ein Eisenion (Fe²⁺) besitzt. Auf der einen Seite ist das Eisen mit dem Protein verbunden, auf der anderen Seite kann es den Sauerstoff binden.

Von den Proteinuntereinheiten produziert der Mensch verschiedene Typen, welche mit griechischen Buchstaben (α,β,γ,δ) bezeichnet werden. Bei normalen erwachsenen Menschen besteht das Hämoglobin hauptsächlich aus Hb A, einer Kombination von zwei Alpha- und zwei Beta-Ketten.

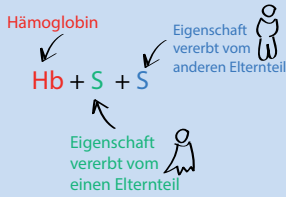
Hämoglobin das keinen Sauerstoff enthält, bezeichnet man als Desoxyhämoglobin. Sobald es ein Molekül Sauerstoff bindet, macht es eine kleine Strukturveränderung die bewirkt, dass die anderen drei Stellen den Sauerstoff leichter binden können. Man bezeichnet das Hämoglobin dann als Oxyhämoglobin.

Thalassämie-Syndrome





Hämoglobinanomalien Vererbung und Schreibweise



Normal	HbA _{1A}
Heterozygotie	HbAS
Homozygotie	HbSS
Compound Heterozygotie	HbSC (z.B.)

Heterozygotie
Der Defekt wird von einem Elternteil vererbt.

Homozygotie
Beide Elternteile vererben den selben Defekt am selben Gen.

Compound-Heterozygotie
Beide Elternteile vererben verschiedene Defekte, welche aber den selben Genort betreffen.

Diagnostik der Hämoglobinopathien

- Komplettes Hämatogramm (spez. Ec, Hb, Ec-Indizes, RDW)
- Differentialblutbild, Ec-Morphologie
- Hämoglobinchromatographie
- evt. DNA-Analyse

Die Hämatogrammwerte bei Eisenmangelanämien und Hämoglobinopathien können sehr ähnlich ausfallen. Die mikroskopische Blutbild-Differenzierung mit Beurteilung der Erythrozytenmorphologie gibt hier häufig wertvolle Hinweise auf die möglich Ursache und erlaubt so eine gezielte Verordnung weiterführender Labordiagnostik.

Impressum
Autorin: Annette Steiger
Fotografie: Dr. Roman Fried

Fachliche Beratung
K. Schreiber, Dr. J. Goede, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Zürich

© 2015 Verein für medizinische Qualitätskontrolle www.mqzh.ch

Qualitative Störungen
Abnorme Hämoglobine

Aufbau von strukturell abnormem Hämoglobin

klinisch relevante Formen
sind vor allem Anomalien an der Häm-Region oder Kontaktstellen der Globinketten

Genetik
Mutation im Alpha oder Beta-Globincluster mit Bildung von Globinketten mit abnormer Aminosäure-Sequenz

Einteilung und Beispiele

Die abnormen Hämoglobine lassen sich in vier Gruppen einteilen:

	1 Aggregationsneigung z.B. Sichelzellerkrankheit (HbS), HbC	2 gestörte Hb-Synthese z.B. HbE häufig mit Thalassämie kombiniert	3 gestörter O ₂ -Transportfunktion z.B. HbM	4 instabile Hämoglobine ca. 150 Varianten z.B. Hb Köln Hb Zürich Albisrieden
Hämatologie Labor & Klinik	- hämolytische Anämie - Sphärozyten - Sichelzellen bei homozygotem HbS - Schmerzkrisen - Gefässverschlüsse	- Mikrozytose - Hypochromasie - Anämie (variabel) - Ec-Zahl hoch - Targetzellen	- Erythrozytosen - Methämoglobinvermehrung - Zyanose	- variabel - Mikrozytose - Hypochromasie - Anämie - Heinzkörper möglich - Hämolysen durch Virusinfekte oder Medikamente

Zur Zeit kennt man rund 500 abnorme Hämoglobine. Viele von Ihnen verursachen keine klinisch fassbare Erkrankung. Die klinisch relevanten Formen lassen sich in 4 verschiedene Gruppen einteilen (siehe Tabelle oben). Die Formen der Gruppe 3 und 4 können bereits bei einer Heterozygotie schwere Erkrankungen verursachen und homozygote Träger sind je nach Veränderung nicht überlebensfähig. Die häufigsten abnormen Hämoglobine sind HbS, HbC und HbE.

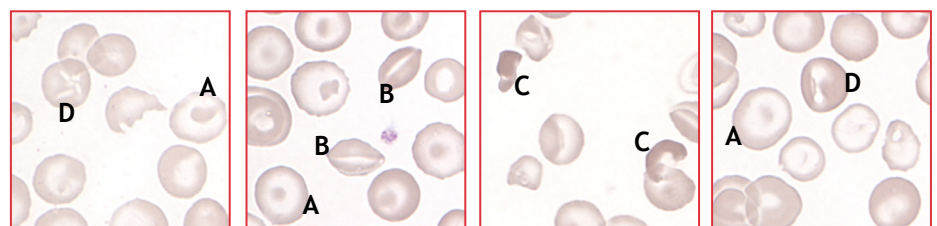
Hämoglobin SC Erkrankung

Die Patienten haben eine Kombination von zwei abnormalen Hämoglobin-Ketten. Die eine Hälfte der Beta-Ketten enthält die Sichelzell-Mutation, die andere Hälfte die Hämoglobin-C Mutation.

Bei der homozygoten Sichelzell-Erkrankung (Hb SS) ist die 6. Aminosäure der Beta-Kette des Hämoglobins Valin statt Glutaminsäure. Diese kleine Veränderung bewirkt, dass die Hämoglobinmoleküle in der Deoxy-Form aneinanderkleben und Polymere bilden können.

Bei der homozygoten Hämoglobin-C Erkrankung (Hb CC) ist die 6. Aminosäure der Beta-Kette des Hämoglobins Lysin statt Glutaminsäure. Die Patienten haben meist eine leichte Mikrozytose und eine leichte Anämie, mit zunehmendem Alter auch eine leichte Splenomegalie, sind aber oft asymptomatisch.

Im Blutbild findet man weder typische Sichelzellen, noch HbC-Kristalle wie bei der HbC Krankheit. Morphologische Auffälligkeiten der Erythrozyten entstehen aber durch ein veränderte Erythrozytenoberflächen / Volumen-Ratio. So sieht man häufig Targetzellen, bizarr gefaltete Erythrozytenformen und längliche Stomatozyten, welche optisch einem gefalteten Pitta-Brot ähneln. Auch SC-Poikilozyten können vorkommen, sie sind unregelmässig geformt, dunkel gefärbt (Hämoglobin-Konglomerate) und enthalten kristallines Material (hellere Einschlüsse). Vereinzelt können HbS-bedingt Bootformen auftreten.



Bilder von MQ 2015-3 H3A:
A: Targetzellen, B: längliche Stomatozyten (Pitta-Brot-Formen), C: SC-Poikilozyt, D: bizarr gefaltete Ec