medische laboratoria
medina | cma | lko-lmc | akl

Nieuwsbrief medische laboratoria
Jaargang 2024 | Nr. 3

Hemoglobinopathieën

Margo Olbrecht, Apr. Klinisch Bioloog



Hemoglobinopathieën zijn een van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen die ontstaan door mutaties in genen die verantwoordelijk zijn voor de productie van hemoglobine. Deze mutaties kunnen leiden tot een tekort aan α- en/of β-ketens (thalassemie) of tot structurele veranderingen in het hemoglobine (hemoglobinevarianten, waaronder sikkelcelziekte).

INLEIDING

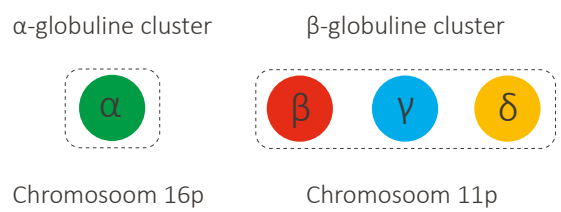
Hemoglobinopathie is een veelvoorkomende recessieve monogenetische aandoening, met ongeveer **7% dragers** wereldwijd. Oorspronkelijk kwamen ze vooral voor in het Middellandse Zeegebied, Azië en Afrika, maar door **migratie** zijn ze wereldwijd verspreid. Ze worden nu in verschillende Europese landen als endemisch beschouwd[1,2].

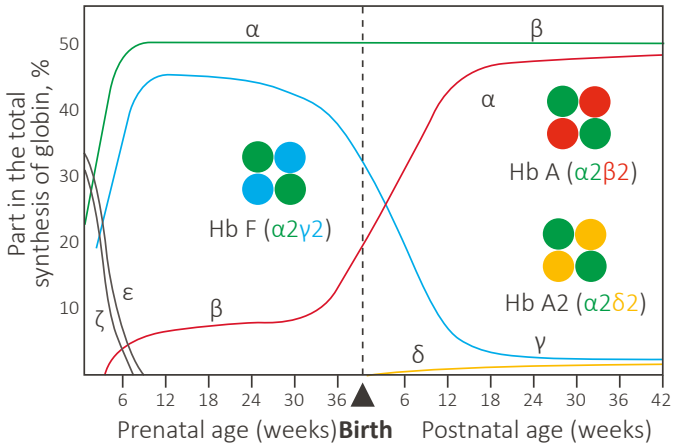
HEMOGLOBINE STRUCTUUR EN GENEN

Hemoglobine (Hb) is het meest voorkomende eiwit in het bloed en bevindt zich in rode bloedcellen (RBC), met **zuurstoftransport** als belangrijkste functie. Hb is een tetrameer eiwit, waarbij elke subunit één heemgroep bevat voor zuurstofbinding. **Mutaties** in de genen voor de synthese van globineketens van Hb veroorzaken afwijkingen. Deze genen liggen in twee multigenenclusters: chromosoom 16p bevat de α-globuline gen-cluster en chromosoom 11p de β-globuline gen-cluster. Een gen-cluster is een groep van twee of meer genen die dicht bij elkaar op een chromosoom liggen en vaak gerelateerde functies hebben, zoals het coderen van eiwitten die betrokken zijn bij eenzelfde biologisch proces. Er zijn vier types globineketens die drie fysiologische Hb-fracties vormen (HbA, HbA2 en HbF)[3].

HEMOGLOBINE SYNTHESE

De expressie van globineketens varieert tijdens het leven. Voor de geboorte worden gamma-ketens op hoge niveaus geproduceerd, maar nemen snel af na de geboorte, terwijl β-ketens toenemen. Dit wordt de hemoglobine 'switch' genoemd. De synthese van α-ketens blijft stabiel, en zeta- en epsilon-ketens worden alleen embryonaal gesynthetiseerd. Bij volwassenen is voornamelijk **HbA (96%-98%)** aanwezig, een kleine hoeveelheid **HbA2 (2%-3.5%)** en een fractie **HbF (<0.5%)**. Bij pasgeborenen overheerst HbF, met lagere niveaus van HbA en meestal is HbA2 detecteerbaar[1,3].





HEMOGLOBINOPATHIEËN

Hemoglobinopathieën (HbP) ontstaan door stoornissen in de **aanmaak** (thalassemie) of **structuur** (hemoglobinevariant) van globineketens, veroorzaakt door mutaties of deleties in α- of β-globinegenen. Er zijn ook gemengde vormen, zoals β^0/β^+-thalassemieën, HbSC-ziekte en HbE α- thalassemieën[2,4,5].

De klinische manifestaties variëren van milde microcytaire, hypochrome anemie tot ernstige, levenslange, transfusie-afhankelijke anemie met multi-orgaanbetrokkenheid. Dragers vertonen geen ernstige symptomen[1,4].

THALASSEMIE SYNDROMEN

Door een verminderde synthese van globineketens is er een **verminderde aanmaak van normaal Hb**. Heterozygote thalassemiedragers hebben milde, ijzerrefractaire, microcytaire hypochrome anemie met milde symptomen. Homozygote vormen veroorzaken ernstige hypochrome hemolytische anemieën en een complex ziektebeeld[1,2].

ALFA-THALASSEMIEËN[2,3]

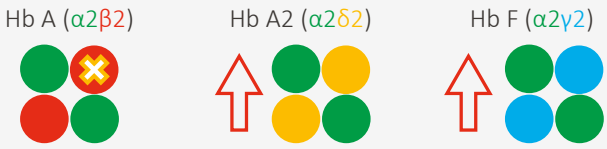
α-thalassemiesyndromen ontstaan door gedeeltelijke (α^+) of volledige (α^o) deletie (of zeldzame mutatie) in het α-globinegen. Ze komen vooral voor in Afrika, Arabische landen, en steeds vaker in Zuidoost-Azië. De ernst van de ziekte hangt af van het type en aantal gemuteerde genen.

- **Thalassemia minima** (heterozygoot α^+-thalassemie, -α/αα): milde hypochromie met een licht verlaagd of normaal Hb.
- **Thalassemia minor** (heterozygoot α^o-thalassemie, --/αα, of homozygoot α+-thalassemie, -α/-α): milde hypochrome microcytaire anemie.
- **Ziekte van HbH** (samengesteld heterozygoot α^+/α^o-thalassemie met drie inactieve α-genen, -/-α): matig hypochroom hemolytisch anemisch bloedbeeld met splenomegalie. Anemische crises worden veroorzaakt door virale infecties en oxidanten (geneesmiddelen). Complicaties omvatten hartproblemen, galstenen, onderbeen ulcers en foliumzuurdeficiëntie.
- **Hb Bart's hydrops fetalis** (homozygote α0-thalassemie, geen actieve α-genen,--/--): zeer ernstige hemolytische anemie die al in utero aanwezig is, met hydrops foetalis en ascites. Dit is fataal zonder behandeling.

BÈTA-THALASSEMIEËN[2,3]

β-thalassemiesyndromen ontstaan door onvoldoende (β^+) of afwezige (β^0) productie van β-globineketens door een mutatie in het β-globinegen. De meeste patiënten komen uit mediterrane landen, Zuidoost-Europa, Arabische landen en Azië. De ziektebeelden worden onderverdeeld in 3 groepen:

- **Thalassemia minor** (heterozygote β-thalassemie): milde microcytaire hypochrome anemie.
- **Thalassemia intermedia** (milde homozygote of gemengde heterozygote β-thalassemie): matige ernst en met een wisselende transfusie behoefte.
- **Thalassemia major** (ernstige homozygote of gemengde heterozygote β-thalassemie): ernstig ziektebeeld met transfusieafhankelijke anemie, risico op ijzeroverbelasting en multi-orgaancomplicaties.



ABNORMALE HEMOGLOBINES

Er zijn meer dan 1000 gekende hemoglobinevarianten (HbVar), slechts **één derde toont klinische symtomen**. HbS, HbE en HbC zijn de meest frequente en pathologisch belangrijke hemoglobinevarianten en worden veroorzaakt door een puntmutatie in het β-globine gen[3].

HBS EN SIKKELCELZIEKTE

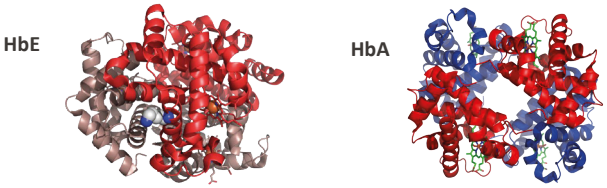
HbS komt oorspronkelijk uit Afrika en is ook te vinden in de Franse Antillen, India, Middellandse Zeegebied en Midden-Oosten[3]. Sikkelcelziekte, de ernstigste hemoglobinopathie, omvat aandoeningen met >50% HbS zoals HbSS en gemengde vormen (HbS/β-thalassemie, HbSC-ziekte, …). HbS verkort de levensduur van RBC hierdoor ontstaat acute en chronische **hemolytische anemie**. Bij zuurstofgebrek polymeriseren sikkelcellen waardoor vaso-occlusieve crises (VOC of sikkelcelcrises) ontstaan met weefselischemie, deze gaan gepaard met ernstige pijn. Herhaalde miltinfarcten leiden tot hyposplenisme en verhoogde infectiegevoeligheid[3]. Heterozygote HbS-dragers (**sikkelceltrait**) zijn meestal niet aangetast, maar kunnen onder extreme omstandigheden een crisis (zeldzaam) krijgen[2,3].

HBC-AFWIJKING EN HBC-ZIEKTE

HbC vindt zijn oorsprong in Afrika. HbC homozygositeit (HbC-ziekte), toont **milde hemolytische anemie** die vergelijkbaar is met een minder ernstige vorm van sikkelcelziekte. Heterozygote HbC dragers zijn klinisch asymptomatisch[1,3].

HBE-AFWIJKING EN HBE-ZIEKTE

HbE komt frequent voor in Zuidoost-Azië. Het ziektebeeld is vergelijkbaar met een β-thalassemie, er is onvoldoende synthese van het variant HbE. HbE homozygositeit (HbE-ziekte) toont **matige microcytaire hypochrome anemie**. Heterozygote HbE dragers zijn klinisch asymptomatisch en hebben een normaal hematologisch bloedbeeld of milde microcytaire anemie[3].



SCREENING EN DIAGNOSTIEK

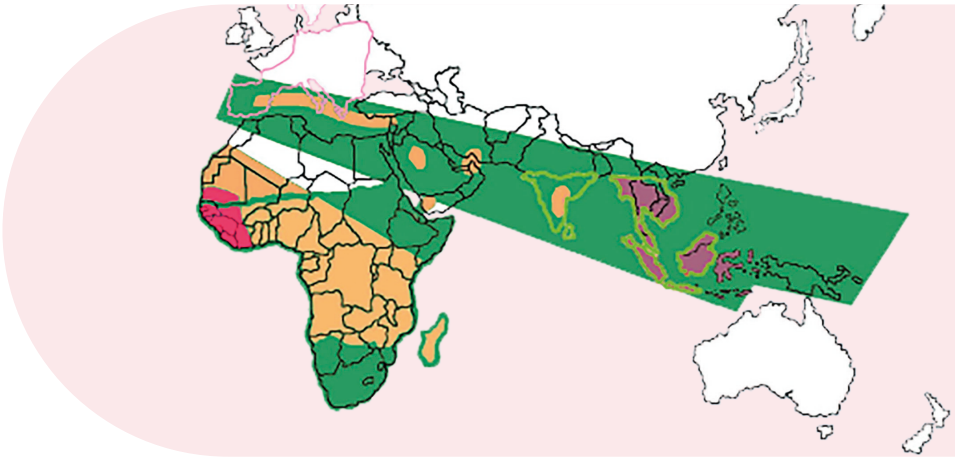
Diagnostiek naar hemoglobinopathieën is vooral geïndiceerd in volgende situaties[2]:

- Microcytaire hypochrome anemie nadat ijzergebrek is uitgesloten;
- Chronische hemolytische anemie;
- VOC van onduidelijke etiologie bij patiënten uit gebieden waar HbS en/of HbC wijdverspreid is;
- Door geneesmiddelen veroorzaakte anemie;
- Erytrocytose en/of cyanose veroorzaakt door hematologische factoren;
- Hydrops foetalis van onduidelijke etiologie;
- Preventie (testen van familieleden, diagnose van partners voor genetische counseling bij een kinderwens, fertiliteitstraject, …);
- Prenatale diagnose.

Gegeneraliseerde Hb elektroforese screening voor alle patiënten met anemie wordt niet aangeraden.

De laboratoriumtesten voor diagnose worden uitgevoerd op EDTA-volbloed:

- Perifeer bloedonderzoek (Hb, MCV, MCH, RBC, ferritine) om basisparameters zoals Hb en de RBC te evalueren.
- Klinische gegevens over etniciteit en familiale anamnese, aangezien bepaalde hemoglobinopathieën vaker voorkomen in specifieke bevolkingsgroepen.
- Screening op hemoglobinopathieën gebeurt door middel van **Hb-elektroforese**, die de verschillende hemoglobinefracties scheidt via capillaire elektroforese (CE) en HPLC. Hierbij kunnen hemoglobinevarianten zoals HbS of HbC worden opgespoord. Een verhoogd HbA2% is indicatief voor β-thalassemie, terwijl een verlaagd HbA2% kan wijzen op α-thalassemie of ijzerdeficiëntie. De ijzerstatus (ferritine, een maat voor de ijzeropslag) is daarom belangrijk bij de interpretatie van de resultaten van de hemoglobine-elektroforese, omdat ijzertekort een vertekend beeld kan geven.
- **Moleculaire analyse** (uitgevoerd op 2 EDTA tubes) wordt toegepast ter bevestiging en typering van β-thalassemie en hemoglobinevarianten, en om α-thalassemie op te sporen en te typeren.



DE PRIMAIR BETROKKEN GEBIEDEN VAN HEMOGLOBINOPATHIEËN

- Thalassemia
- HbS
- HbC
- Ovalocytosis
- HbE
- Pk deficiency

PREVENTIE EN THERAPIE

Hemoglobinopathieën worden autosomaal recessief overgeërfd. Als beide ouders drager zijn, is er **25% kans** op een **kind met homozygote hemoglobinopathie**. Dragerschap komt vooral voor in malaria-endemische gebieden, maar is door internationale migratie wereldwijd terug te vinden[1,4]. Doel van screening is het **identificeren van dragers**, risicobeoordeling op een ernstig getroffen kind en informeren over de beschikbare **preventieve** opties. Kennis over de frequentie en heterogeniteit van de hemoglobinopathieën in een doelpopulatie is hierbij cruciaal. Voor risicokoppels wordt genetische counseling, prenatale diagnostiek of pre-implantatiediagnostiek aangeraden[4].

Identificatie van thalassemie dragerschap is belangrijk om onnodige ijzersuppletie bij anemie-behandeling te voorkomen. Thalassemiedragers hebben een laag-normaal Hb met verhoogd aantal rode bloedcellen, lage MCV en MCH, en normaal ferritine. Echter is het wel essentieel om optimale niveaus van ferritine, foliumzuur en vitamine B12 te handhaven om het Hb-gehalte op peil te houden[4,5].

Behandeling van sikkelcelziekte **focust op complicatie-preventie en symptoombeheer**: pijnbestrijding (analgetica), hydratatie, bloedtransfusies, en hydroxycarbamide (hydroxyurea) voor HbF-productie (verlagen ernst en frequentie van VOC). Vanwege immuuncompromittering door een afunctionele milt zijn infectiepreventie en vaccinatie belangrijk, evenals on demand antibiotica bij koorts[6].

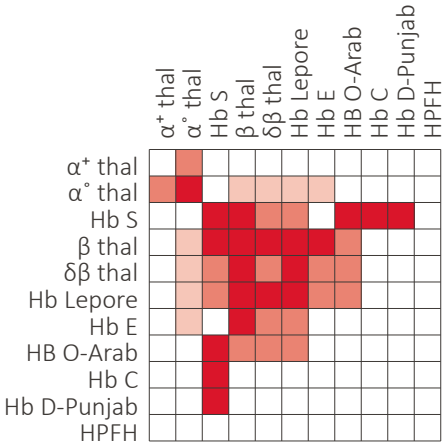
Therapie voor **thalassemie richt zich op chronische anemie, monitoring van ijzeroverbelasting en complicatiebeheer** (door behandeling of ziekte). De meeste patiënten krijgen transfusies en ijzerchelatie; slechts enkelen ondergaan curatieve therapieën[7].

Ernstige sikkelcelziekte of thalassemie major kunnen momenteel enkel curatief behandeld worden met beenmerg- of stamceltransplantatie[6,7].

CONCLUSIE

Hemoglobinopathieën zijn wereldwijd veelvoorkomende erfelijke ziekten, onderverdeeld in **thalassemie** (verlaagde Hb-synthese) en **hemoglobinevarianten** (structureel abnormaal Hb). Belangrijke vormen zijn HbS, HbE, HbC, α- en β-thalassemie. Er zijn veel subtypen en gecombineerde typen in elke groep.

De **symptomen** variëren van **milde anemie tot ernstige transfusieafhankelijke anemie en multisysteemziekte**. Supportieve behandeling omvat bloedtransfusies, ijzerchelatie, analgetica, antibiotica, en hydroxyurea; stamceltransplantatie is de enige curatieve optie. Screening met hemoglobine-elektroforese is belangrijk voor preventie.



ERNSTIG RISICO:
- verwijs het koppel door voor erfelijkheidsadvies;
- prenatale diagnose is aangeraden.

MINDER ERNSTIG RISICO:
- verwijs het koppel door voor erfelijkheidsadvies;
- verder onderzoek kan nodig zijn.

MOGELIJK VERBORGEN RISICO:

co-erfelijke αo-thalassemie-eigenschap moet worden onderzocht door middel van moleculaire analyse.

MINIMAAL RISICO

KEY POINTS

1. **HbP-screening is aangeraden bij:**
   - Zwangerschap(swens) van een koppel met migratieachtergrond.
   - Afwijkend perifeer bloedbeeld of kliniek bij patiënten met een vreemde etniciteit.

Dit om ernstige HbP bij het nageslacht te voorkomen of vroegtijdige diagnose.

2. **Ernstige HbP zijn:**
   - Sikkelcelziekte (HbS/HbS, HbS/β-thal, HbS/HbDLos Angeles, HbS/HbC, HbS/HbE, HbS/HbOArab);
   - Thalassemie major of intermedia (β-thal/β-thal, β-thal/HbE);
   - Hb Bart's Hydrops Foetalis (α^0-thal/α^0-thal) en HbH ziekte (α^0-thal/ α^+-thal).
3. **Screening bestaat uit hematologische parameters (Hb, MCV, MCHC, RBC, Ferritine) en hemoglobine elektroforese.**
   - Microcytaire hypochrome anemie bij normale ijzerstatus kan wijzen op een α- of β-thalassemie.
   - Hematologisch bloedbeeld van Hb-variant dragers (zoals HbS, HbC, HbD en HbE) kan normaal zijn.

— Margo Olbrecht, Apr. Klinisch Bioloog



Bronnenlijst

1. *Kohne E. Compendium of Hemoglobinopathies. Sebia Educational Library; 2013.*
2. *Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(31-32).*
3. *Bain BJ. Haemoglobinopathy Diagnosis.; 2020. doi:10.1002/9781119579977*
4. *Harteveld CL, Hendriks H, Ponjee G, Slomp J. Aanbeveling Hemoglobinopathie Laboratoriumdiagnostiek. Published 2022. Accessed May 22, 2024. https://www.de-vhl.nl/upload/protocollen/hematologie/20221208_HbPaanbeveling_VHL.pdf*
5. *Traeger-Synodinos J, Harteveld CL, Old JM, et al. EMQN Best Practice Guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies. European Journal of Human Genetics. 2015;23(4). doi:10.1038/ejhg.2014.131*
6. *Elendu C, Amaechi DC, Alakwe-Ojimba CE, et al. Understanding Sickle cell disease: Causes, symptoms, and treatment options. Medicine (United States). 2023;102(38). doi:10.1097/MD.0000000000035237*
7. *Kattamis A, Kwiatkowski JL, Aydinok Y. Thalassaemia. The Lancet. 2022;399(10343). doi:10.1016/S0140-6736(22)00536-0*