HEMOGLOBINOPATHIEËN

Trefwoorden:
Hemoglobinopathie
Abnormale hemoglobines
ß-thalassemie

Auteurs: Dr. J. Dierick [1], Dr. P. Mareen [2], Dr. A. Sijs [3], Apr. H. Vanhouteghem[4], Apr. K. Demey
Kritisch gelezen: Prof. dr. F. Van Gompel [5]

SAMENVATTING

We belichten in dit artikel de kliniek en diagnose van de voornaamste hemoglobinopathieën en demonstreren in tabelvorm enkele gevallen uit de praktijk.
Hemoglobinopathieën worden onderverdeeld in kwalitatieve en kwantitatieve vormen. De belangrijkste kwalitatieve hemoglobinopathieën zijn de abnormale hemoglobines HbS, HbC, HbD en HbE. De voornaamste kwantitatieve hemoglobinopathie is de ß-thalassemie.
Hemoglobinopathieën komen in ons land in hoofdzaak voor bij de allochtone bevolking. Het gaat bijna steeds om de heterozygote vorm.
Bij een hemoglobinopathie is er een normaal of gedaald hemoglobine en hematocriet, een normaal of gestegen aantal RBC en een gedaald MCV.
Door middel van hemoglobine-elektroforese kunnen abnormale hemoglobines worden aangetoond. Wanneer de hemoglobine-elektroforese een verhoogd HbA_2-gehalte aantoont wijst dit in de richting van een ß-thalassemie.

[1] Dr. Jan Dierick. Klinisch bioloog AZ Maria Middelares Gent, redactielid Folia Diagnostica.
[2] Dr. Peter Mareen. Huisarts, redactielid Folia Diagnostica.
[3] Dr. Annick Sijs. Klinisch bioloog AZ Maria Middelares Gent.
[4] Apr. Hilde Vanhouteghem, Apr. Koen Demey. Klinisch biologen AZ Maria Middelares Gent.

1 INLEIDING

Hemoglobinopathieën zijn erfelijke aandoeningen die frequent voorkomen in tropische & subtropische regio's en in het Middellandse-Zeegebied. Als gevolg van migratie en gemengde huwelijken komen ze ook bij ons voor. Het gaat bijna steeds om heterozygote patiënten*. Uitzonderlijk worden hemoglobinopathieën aangetroffen in de autochtone bevolking. In Brussel waar neonatale screening naar hemoglobinopathieën wordt georganiseerd bleek 45% van de neonaten minstens één ouder te hebben afkomstig uit een risicogebied (1). 1,5% tot 2,5% van de gescreende baby's was er drager van een abnormaal hemoglobine. Het ging voornamelijk om HbS, Hb Bart's*, HbC, HbD en HbE. 1/2000 leed aan sikkelcelziekte (homozygoot voor Hb S) (2,3,4). Daarnaast worden in de grote groep migranten in België jaarlijks ongeveer 200 nieuwe dragers van ß-thalassemie geboren.

* Een heterozygoot is een individu dat twee verschillende allelen heeft voor een bepaald genetisch bepaald kenmerk. Een homozygoot individu bezit een paar identieke allelen op een bepaalde locus.

* Hb Bart's: ernstigste vorm van alfa-thalassemie, niet verenigbaar met het leven. Aangezien de moeder van zo'n foetus kan lijden aan ecclampsie, ante- en post-partum bloedingen en psychische belasting als gevolg van het dragen van een niet leefbaar kind is prenatale diagnose hier van groot belang zodat de mogelijkheid van zwangerschapsonderbreking kan geboden worden.

Met het oog op de preventie van de geboorte van homozygote kinderen is het belangrijk om risicokoppels op te sporen en hun screening aan te bieden. De risico-inschatting gebeurt op basis van etnische achtergrond, medische voorgeschiedenis en laboratoriumonderzoek (5).

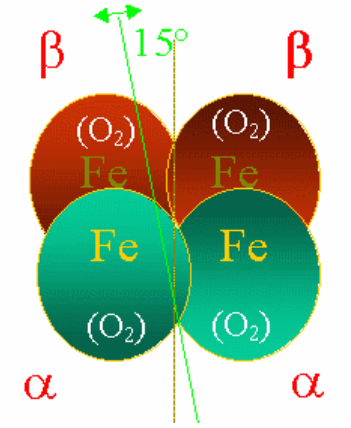
We belichten in dit artikel de kliniek en diagnose van de voornaamste hemoglobinopathieën en bespreken (in tabelvorm) enkele gevallen uit de praktijk.

2 DE STRUCTUUR VAN HEMOGLOBINE

Hemoglobine ("haem-o-globine") bestaat uit een tetrameer van 4 globine-polypeptideketens: een paar α-ketens en een paar non- α-ketens. Elke globineketen bevat een haemmolecule die een complex vormt met een ijzeratoom (Fe^{2+}). Elke haemmolecule kan een reversibele binding aangaan met een zuurstofmolecule (figuur 1).
Het voornaamste volwassen hemoglobine, HbA, heeft de volgende structuur:

- Hb A: 2 alfa & 2 beta ketens - 95% van het totale Hb
- Hb A_2: 2 alfa & 2 delta ketens - 3% van het totale Hb
- Hb F: 2 alfa & 2 gamma ketens - 2% van het totale Hb

Hemoglobinopathieën zijn een gevolg van veranderingen in de genetische code voor de opbouw van de globines.



Figuur 1. Hb A, het voornaamste volwassen hemoglobine bestaat uit 2 α-ketens en 2 β-ketens. Elke globineketen bevat een haemmolecule die een complex vormt met een ijzeratoom. Dit complex gaat een reversibele binding aan met een zuurstofmolecule. Door een kanteling van 15° in de as van het globine komt de zuurstofmolecule vrij.

3 WAT ZIJN HEMOGLOBINOPATHIEËN?

De aangeboren hemoglobinopathieën kunnen in twee groepen worden ingedeeld.

- Kwalitatieve of structurele hemoglobinopathieën: Deze groep wordt gekenmerkt door een gewijzigde structuur van het globine : varianten van het ß-globine zijn hierbij de belangrijkste en men onderscheidt onder meer HbS, HbC, HbD en HbE als voornaamste abnormale hemoglobines. Daarnaast zijn er honderden andere hemoglobinevarianten.
- Kwantitatieve hemoglobinopathieën of thalassemieën: deze worden gekenmerkt door een verminderde synthese van één of meerdere globines. De ß-thalassemie, een gevolg van verminderde synthese van het ß-globine, is zowel klinisch als epidemiologisch de belangrijkste met jaarlijks 200.000 homozygote borelingen wereldwijd (1).

3 KLINIEK VAN DE VOORNAAMSTE HEMOGLOBINOPATHIEEN

3. 1 Kwalitatieve hemoglobinopathieën

- HbS (sikkelhemoglobine)
Het HbS-gen komt vooral voor bij de bevolking in tropisch Afrika met Nigeria als zwarte vlek (tot 40%), minder in India en het Midden-Oosten. In Kongo is 25%

van de bevolking heterozygoot voor de aandoening (6). Homozygote expressie leidt tot sikkelcelziekte bestaande uit chronische hemolyse als gevolg van de verminderde levensduur van de erytrocyten. De gevolgen zijn anemie en hemolytische crises – er kan zich ook een aplastische crisis voordoen (de hemolytische icterus is zeer mild). Daarnaast zijn er vaso-occlusieve verschijnselen door het sikkelen (figuur 2) van de erytrocyten: dactylitis, priapisme, miltinfarcten, renale papilaire necrose, beenulcera, CVA, acute chest syndrome… De ziekte is levensbedreigend. Infecties zijn de voornaamste oorzaak van overlijden bij 1- tot 3-jarigen (osteomyelitis, salmonella en S. pneumoniae). Op 20-jarige leeftijd is 85% van de zieken nog in leven (8). Heterozygoten kunnen onder bepaalde (anoxemische) omstandigheden symptomen ontwikkelen (bv. bij narcose) maar zijn vooral vanuit het perspectief van genetische counseling van belang (5,7).

Figuur 2. rode bloedcellen en meerdere sikkelcellen

- Hb C en Hb D

Homozygoten kunnen een milde hemolytische anemie en splenomegalie vertonen met microcytose van de erytrocyten; heterozygoten zijn doorgaans symptoomvrij tenzij in specifieke situaties (zie hoger). De prognose van homozygote HbC- en HbD-ziekte is uitstekend.

- Hb E

Patiënten met homozygote expressie van het HbE-gen vertonen een uitgesproken microcytose van de erytrocyten (MCV 55 tot 65 fl) en morfologische veranderingen van de erytrocyten met weinig of geen anemie. Verder kan er een lichte splenomegalie voorkomen. Heterozygoten vertonen een microcytose (MCV 65 fl), lichte erytrocytose en target erytrocyten (8).

3. 2 Kwantitatieve hemoglobinopathieën

- ß-thalassemie

Als gevolg van mutaties ontstaat er bij ß-thalassemie een deficiënte ß-globineproductie. De klinische ernst van deze hemolytische anemie correleert met de graad van onevenwicht in alfa- en non-alfa-globineproductie. Het klinisch beeld omvat splenomegalie, botmisvorming en anemie.

- ß-thalassaemia minor is de heterozygote toestand en is klinisch de minst ernstige vorm die compatibel is met een normale levensverwachting.
- ß-thalassaemia major is de homozygote vorm met een slechte prognose. De doodsoorzaken bij kinderen zijn infecties en cachexie. Agressieve bloedtransfusietherapie veroorzaakt progressieve orgaanschade door ijzerstapeling en ten slotte overlijden bij adolescenten of jonge volwassenen.
- ß-thalassaemia intermedia houdt qua ernst het midden tussen beide vormen en kan het gevolg zijn van verschillende genotypen (1,6).

4 DIAGNOSE

- Perifeer bloedonderzoek (PBO): Van belang zijn hemoglobine, rode bloedcellen (RBC) en Mean Corpuscular Volume (MCV). Bij een hemoglobinopathie is er een gedaald MCV (dus kleinere RBC, mycrocytair), een normaal of gedaald hemoglobine en hematocriet en een normaal of gestegen aantal RBC. Vindt men deze afwijkingen

dan is een bepaling van serumijzer, ferritine en transferrineverzadiging aangewezen. Een daling van deze parameters wijst op ijzergebrek; indien het serumijzer, ferritine en transferrineverzadiging normaal of verhoogd zijn wordt een hemoglobine-elektroforese aangevraagd.

- Hemoglobine-elektroforese: met deze techniek worden de verschillende types hemoglobine op basis van hun elektrische lading van elkaar gescheiden. Normale RBC bevatten alleen Hb A_1 (95-98%), Hb A_2 (2-3%) en Hb F (< 2%). Aanwezigheid van een abnormaal hemoglobine wijst op een structurele hemoglobinopathie (Hb S, C, D, E of andere). Een verhoogd HbA_2-gehalte wijst in de richting van een ß-thalassemie; veel heterozygoten hebben ook een licht gestegen Hb F (9,5).

Figuur 3 toont een beslisboom voor de diagnose van hemoglobinopathieën.

MCV
gedaald (< 80 fl)
Hb en Hct
normaal of gedaald
RBC
normaal of gestegen

Fe, ferritine,
transferrineverzadiging

gedaald
normaal of gestegen

ijzergebrek
hemoglobine-elektroforese + HbA_2% +
HbF%

proeftherapie ijzer
abnormale Hb HbA_2 >
3.5%

respons OK geen of weinig
respons
kwalitatieve (structurele) ß--
thalassemie
verder
hemoglobinopathie
ijzertherapie

Figuur 3. Beslisboom voor de diagnose van hemoglobinopathieën
Opmerking: Gezonde dragers van alfa-thalassemie kunnen een milde hypochrome & microcytaire anemie hebben, met normale Hb A2 spiegels! (alleen met zekerheid te bepalen door DNA analyse.)

5 CASUISTIEK

Tabel 1 Resultaten van RBC, Hb, MCV, serumijzer, ferritine en hemoglobine-elektroforese bij 5 patiënten met een hemoglobinopathie en één patiënt met ijzerdeficiëntie.

Herkomst van de patiënt	Nigeria	Kongo	Marokko	Itali
RBC (4,5-5,9 x 10^6 / mm^3	5,0	5,92	6,3	5,13
MCV (ref 80-100 fl)	79	78	58	66
Hb (12-16 g/dl)	14,0	14,6	11,5	12,1
Abnormale hemoglobines	HbS 33,7%	HbS 28,8%	-	Hb Lep
HbA_2 % (ref 1,5-3,5%)	2,9%	3,1%	6,4%	2%
Hb F (ref 0,2-0,8%)	0,5%	0,2%	0%	0%
Serumijzer (53-167 mcg/dl)	120	90	107	90
Ferritine (35-350 ng/ml)	160	155	170	140
Diagnose	HbS hetero zygoot	HbS hetero zygoot	ß-thalassemie	Hb Lep

Literatuur

1 Hansen et al. Screening for hemoglobinopathies in medical practice: audit of gynecologists, pediatricians and generalists in Brussels. Rev Med Brux 2001; 22 (2): 67-72.
2 Gulbis et al. Prevention of hemoglobinopathies in Brussels: a necessity? Rev Med Brux 2001; 22 (3): 133-140.
3 Tshilolo L et al. Neonatal screening for hemoglobinopathies in the Brussels region. Rev Med Brux 1997; 18 (2): 70-73.
4 Gulbis et al. Newborn screening for hemoglobinopathies: the Brussels experience. J Med Screen 1999; 6(1): 11-15.

* Hb Lepore komt wereldwijd voor met de hoogste prevalentie in Midden en Oost-Europa en berust op een fusie van δβ–ketens. De kliniek bij homozygoten and heterozygoten is vergelijkbaar met die van ß-thallasemie.

5 Scheir P, Temmerman M. Bèta-thalassemie en zwangerschap. Tijdschr voor geneeskunde 2000; 56 (1): 41-47
6 Clarke GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and Thalassaemias: review and update. Clin Chem 2000; 46 (8): 1284-1290.
7 Lukens JN, Lee R. The abnormal hemoglobins: general principles. In: Wintrobes clinical hematology 1993 volume 1: 1023-1053. Hemoglobinopathies S, C, D, E, and O and associated diseases. In: Wintrobes clinical hematology 1993 volume 1: 1061-1101. The thalassemias and related disorders. In: Wintrobes clinical hematology 1993 volume 1: 1102-1145.
8 Hemoglobinopathies. http://www.med.unr.edu/medlib/pathsyl/hgbthal/sld006.htm
9 Hemoglobin electrophoresis http://www.ehendrick.org/healthy/00050620.html

Aanbevolen literatuur

10 Weatherall D J. CLINICAL REVIEW / Fortnightly review: The thalassaemias
BMJ 1997; 314: 1675. Vrij toegankelijk via http://bmj.com
11 Weatherall D J. CLINICAL REVIEW / ABC of clinical haematology: The hereditary anaemias. BMJ 1997; 314: 492. Vrij toegankelijk via http://bmj.com