

Hemoglobinopathieën

Hemoglobinopathieën zijn aangeboren afwijkingen ter hoogte van de aanmaak van het hemoglobine. Het kan enerzijds gaan om een afwezigheid of verminderde aanwezigheid van de normale hemoglobines (thalassemieën). Het kan anderzijds gaan om een afwijkende of variante hemoglobineketen (vb hemoglobine S). (1)

Een hemoglobinemolecule bestaat uit 4 heemgroepen en 4 globineketens. De globineketens bestaan steeds uit 2 identieke paren. Het menselijk DNA bevat minstens 6 verschillende genen voor de aanmaak van globineketens. Elk van die genen codeert voor één van de globineketens; α , β , γ en δ zijn de belangrijkste. (1)

Hemoglobine A (HbA) bestaat uit 2 α en 2 β ketens, Hemoglobine F (HbF) bestaat uit 2 α en 2 γ ketens en Hemoglobine A2 (HbA2) bestaat uit 2 α en 2 δ ketens. Een pasgeborene heeft 70-80% HbF (foetaal hemoglobine). Tegen de leeftijd van 1 jaar is de aanmaak van HbF tot het volwassen niveau gedaald, namelijk hoogstens 1%, terwijl 96-98% van het hemoglobine uit HbA bestaat. Het overige hemoglobine bestaat uit HbA2 (1.5 – 3.5%). (1)

Thalassemieën

Thalassemie is een verzamelnaam voor een erfelijke anemie veroorzaakt door een verminderde synthese van één of meer globineketens. α -thalassemie wijst op verlaagde synthese van de α keten, β -thalassemie wijst op de verlaagde synthese van de β keten. Dit zijn de meest voorkomende en belangrijkste thalassemieën, maar ook combinaties zijn mogelijk (vb. $\delta\beta$ -thalassemie). (1)

β -thalassemie

Elk individu heeft normaal 2 genen (1 afkomstig van elke ouder) die coderen voor β -globineketens. Indien 1 van de 2 afwijkt (afwijkingen zijn meestal puntmutaties, zeldzaam deleties) spreekt men van een heterozygote β -thalassemie of thalassemia minor. Het kan gaan om een verminderde synthese (β^+) of geen synthese (β^0) van de β -keten (2). Deze personen vertonen een milde anemie, soms is er milde splenomegalie. Indien beide genen afwijken spreekt men van een homozygote β -thalassemie of thalassemia major. Deze personen vertonen ernstige anemie, hepatosplenomegalie, uitbreiding van de hematopoïetische botten en hebben weinig of geen HbA. Ze zijn transfusiedependent. (2)

β -thalassemie komt in alle ethniciteiten voor, maar het is wel heel zeldzaam in het Noordeuropees kaukasische ras en kent een hoge prevalentie rond het Middellandse Zeegebied. (2)

α -thalassemie

Elk individu heeft normaal 4 genen (2 afkomstig van elke ouder) die coderen voor α -globineketens. Indien 1 van de 4 ($-\alpha/\alpha$) afwijkt (afwijkingen zijn meestal deleties) spreekt men van α -thalassemia minima. Deze personen zijn asymptomatisch. 2 afwijkende genen ($-\alpha/-\alpha$ of $--/\alpha$) is α -thalassemia minor, er is milde anemie. Als 3 van de 4 genen aangetast zijn ($--/-\alpha$) ontstaat er hemoglobine H. Dit hemoglobine bestaat uit 4 β -ketens, is zeer onstabiel en is weinig efficiënt in zuurstoftransport, men spreekt van Hemoglobine H disease. Als alle 4 de genen ontbreken is er geen leven mogelijk (hydrops foetalis). (1,2)

α -thalassemie kent een hoge prevalentie in Zuid-Oost-Azië, maar komt ook voor bij zwarte Amerikanen, in Afrika en rond het Middellandse Zeegebied.

HPFH

Hereditaire persistentie van HbF is ook een afwijking in het β -gen (zoals bij β -thalassemie), maar dit wordt gecompenseerd door verhoogde synthese van HbF. Deze personen hebben geen of geringe anemie. (1)

Variant hemoglobines

Bij variante hemoglobines, waarvan Hemoglobine S veruit de belangrijkste is, wordt er een abnormaal hemoglobine gemaakt. Ook hier ligt een genetische afwijking in één van de globinegenen aan de basis.

Bij hemoglobine S, waardoor sikkelcelziekte ontstaat, is er een afwijking in het β -globinegen. Hierdoor wordt een glutaminezuur vervangen door valine in de β -globineketen. Deze aminozuurverandering zorgt voor een gewijzigde ruimtelijke structuur van het hemoglobine. Dit HbS polymeriseert gemakkelijk en wanneer zuurstof onttrokken wordt gaat het naaldvormige structuren vormen die onoplosbaar zijn en dus neerslaan in de RBC. Hierdoor krijgen de RBC een sikkelvorm. Deze sikkelcellen verstoppen de kleine haarvaten.

Bij homozygote HbS is er ernstige anemie, maar omdat het HbS een lagere affiniteit heeft voor zuurstof dan HbA zijn de symptomen van de anemie milder dan zou verwacht worden op basis van de Hb-concentratie. De zuurstof wordt namelijk beter afgegeven aan de weefsels. Bij verlaagde zuurstofspanning echter (vb narcose, hoogte, zware inspanning) gaan de RBC sikkelen en de haarvaatjes verstoppen. Er treedt ook hemolyse op. Dit zijn sikkelcelcrises en vergen transfusie. Bij normale zuurstofspanning kunnen dus geen sikkelcellen gezien worden in het bloeduitstrijkje! (2)

Bij heterozygote HbS spreekt men van sikkelcel trait. Deze personen hebben doorgaans geen anemie, en een sikkelcelcrisis treedt pas op bij extreem verlaagde zuurstofspanning (vb narcose). Combinaties tussen HbS en thalassemie zijn ook mogelijk, vb S/ β -thalassemie. (2)

Er zijn ook nog andere hemoglobinevarianten mogelijk, vb HbC. Homozygote HbC leidt tot chronische hemolytische anemie, er is splenomegalie en verhoogde incidentie van galstenen. Heterozygote HbC heeft klinisch geen betekenis, tenzij in het kader van voortplanting. HbE heeft klinisch weinig betekenis, er kan een milde microcytose mee gepaard gaan, homozygoten kunnen een milde anemie vertonen. HbD heeft klinisch geen betekenis. (2)

Diagnose

Thalassemie wordt gekenmerkt door microcytaire, hypochrome RBC. In het geval van α -thalassemia minima zijn de RBC indices en hemoglobinegehalte meestal normaal. Naarmate het aantal aangetaste genen groter is, daalt het Hb, MCV en MCH. Als compensatie voor het gedaalde Hb, maakt het beenmerg meer RBC aan. Dit verhoogde aantal RBC, maar ook de levenslange constante microcytose, maakt differentiatie met microcytose door ferriprivie mogelijk. De microcytose is bij thalassemie doorgaans meer uitgesproken dan bij ferriprivie. In het bloeditstrijkje zien we target cellen of schietschijfcellen, ook is de reticulocytose en bijhorende polychromasie, soms verhoogd.

In een hemoglobine elektroforese, d.m.v. capillaire zone elektroforese, wordt de verhouding van de verschillende hemoglobines gemeten. β -thalassemie leidt tot een hogere concentratie HbA₂. In 50% van de gevallen is ook het HbF gestegen (3). α -thalassemie brengt meestal een normale of licht gedaalde concentratie HbA₂ met zich mee. Soms is er een lichte stijging van het HbF, maar in geval van α -thalassemie kan de hemoglobine-electroforese ook volledig normaal zijn!

Belangrijk te vermelden is dat ijzertekort leidt tot een verlaagde concentratie HbA₂. β -thalassemie kan hierdoor dus miskend worden. **Het is essentieel dat ijzertekort eerst wordt opgespoord en zo nodig gecorrigeerd alvorens een hemoglobine elektroforese aan te vragen.** Enkel indien de microcytaire anemie persisteert in afwezigheid van ijzertekort, is een hemoglobine elektroforese zinvol!

Hemoglobinevarianten kunnen ook aangetoond worden met capillaire zone elektroforese en worden vervolgens bevestigd met HPLC.

Genetic counseling

In regio's rond de Middellandse Zee heeft de introductie van antenatale diagnose en genetic counseling geleid tot een bijna complete eradicatie van β -thalassemia major. (3)

Antenatale screening voor hemoglobinopathie kan eenvoudigweg met een compleet. Microcytose in afwezigheid van ijzertekort is suggestief voor α - of β -thalassemie en hemoglobine elektroforese is in dit geval nodig. Ook screening van de partner is aangewezen. Afhankelijk van de gevonden bevindingen, maar ook afhankelijk van de afkomst zal verdere genetische counseling worden aangeraden. Zo zijn personen met α -thalassemia minor van Afrikaanse origine meestal van het homozygote type, nl $-\alpha/-\alpha$. Indien beide ouders dit genotype hebben is er geen gevaar op Hemoglobine H disease of hydrops foetalis. Personen met α -thalassemie van niet-Afrikaanse origine hebben vaker het $--/\alpha\alpha$ genotype. Hier is er wel risico op Hemoglobine H disease of zelfs hydrops foetalis indien beide ouders drager zijn. (3)

Referenties

1. Hematologie; Heron reeks , 1998, dr J.J.M.L. Hoffman, prof.dr.J.W.N.Akkerman, dr H.K.Nieuwenhuis, drs. M.A.M.Overbeeke
2. Blood Cells, A Practical Guide, 4th edition, 2006,Barbara J. Bain
3. UpToDate: Clinical manifestations and diagnosis of the thalassemys, 2016
4. UpToDate: Prenatal screening and testing for hemoglobinopathy, 2016

Heidi Castryck, Eric De Schouwer