

## Hemoglobinopathieën

*Hemoglobinopathieën, een groep van aandoeningen veroorzaakt door stoornissen in de structuur of aanmaak van hemoglobine (Hb), zijn de meest voorkomende autosomaal recessief erfelijke ziekten bij de mens. In dit infoblad, bedoeld voor (para)medici, leest u hier meer over.*

Sikkelcelziekte (SCZ), de bekendste vorm van hemoglobinopathie, kan zich al in de homozygote vorm rond de zesde levensmaand manifesteren met acute infecties met fatale afloop. En het kan later ernstige pijnaanvallen, infarcten in allerlei organen en ernstige hemolytische crises veroorzaken. De oorzaak van deze klachten is de vervorming van de erythrocyten (sikkelcellen) door een structurele afwijking in de  $\beta$ -keten van het Hb-molecuul (normaal Hb bestaat bij volwassenen voornamelijk uit 2  $\beta$ - en 2  $\alpha$  ketens). Sommige HbS-homozygoten kunnen oud worden met matige, periodiek optredende klachten, andere vertonen al op jonge leeftijd ernstige klachten.

$\beta$ -Thalassaemia major (ofwel Cooley's anemie) is het gevolg van het totaal ontbreken van  $\beta$ -globine-expressie (homozygote  $\beta$ -thalassemie). Deze aandoening gaat met ernstige hemolytische anemie gepaard, waardoor de patiënt, meestal vanaf de zesde levensmaand, geheel afhankelijk wordt van bloedtransfusies. Bij  $\alpha$ -thalassemie is de mate van de  $\alpha$ -globine expressie bepalend voor het fenotype. Wanneer de expressie van alle 4 de  $\alpha$ -genen ontbreekt, ontstaat de ernstige Hb-Bart's hydrops foetalisfenotype (intra-uteriene letaal). Wanneer de expressie van 3 van de 4  $\alpha$ -genen ontbreekt, kan een matige tot ernstige pre- en postnatale microcytaire hypochrome hemolytische anemie (HbH-ziekte) ontstaan.

### De genen

Het  $\beta$ -globinegencluster, op de korte arm van chromosoom 11, is bijna 50.000 basenparen lang en bevat embryonale en foetale globinegenen, waarvan maar één gen actief is dat pas in het postnatale leven van belang is: het  $\beta$ -globinegen. Bij  $\beta$ -globinedefecten is meestal sprake van puntmutaties, waarbij ernstige ziekte slechts bij de homozygoot of samengesteld heterozygoot voorkomt.

Het  $\alpha$ -globinegencluster bevindt zich in een gebied van circa 30.000 basenparen op de korte arm van chromosoom 16, waar, naast het embryonale  $\zeta$ -gen, ook twee sterk homologe genen ( $\alpha 1$ , en  $\alpha 2$ ), die zowel pre- als postnataal actief zijn, vlak naast elkaar liggen. De  $\alpha$ -gendefecten worden vaak door deleties veroorzaakt, maar puntmutaties komen ook regelmatig voor. Defecten waarbij één of twee genen zijn uitgeschakeld, produceren slechts niet-ernstige  $\alpha$ -thalassemievormen, waarbij het fenotype doorgaans geen ziekte vertoont.

Bij het totaal ontbreken van  $\alpha$ -globine-expressie (homozygote  $\alpha^0$ -thalassemie) ontstaat een ernstige hydrops foetalis, die met intra-uteriene of perinatale dood eindigt. Bij mensen bij wie slechts 1 van de 4  $\alpha$ -globinegenen werkzaam is, kunnen matige tot ernstige pre- en postnatale  $\alpha$ -thalassemievormen (HbH-ziekte) ontstaan.

## Diagnostiek

Dragers van vaak voorkomende hemoglobino-pathiemutanten kunnen gemakkelijk door de huisarts worden herkend aan hun microcytaire ('mean corpuscular volume' < 80 fl), hypochrome ('mean corpuscular hemoglobin' < 1,7 fmol) bloedbeeld, meestal zonder ijzergebrek (ferritine > 30 ng/ml) of door de klinisch chemicus aan hun afwijkend Hb-chromatografie- of Hb-elektroforesepatroon. Onderzoek voor HbS- en  $\beta$ -thalassemiedragerschap kan in de meeste centrale laboratoria worden aangevraagd. Voor het onderzoek naar complexe gevallen, naar  $\alpha$ -thalassemie, naar dragerschap bij partners van dragers en zeker bij potentiële risicoparen en bij prenatale analyse is verwijzing naar gespecialiseerde laboratoria en klinisch-genetische centra voor genotype-fenotypecorrelatiebepaling, risicoanalyse en/of DNA-onderzoek noodzakelijk.

## Dragers

Dragers van structuur- of expressiedefecten van de globinegenen, zoals HbS-heterozygoten,  $\alpha^+$  thalassemieheterozygoten of -homozygoten,  $\alpha^0$ -thalassemieheterozygoten en  $\beta$ -thalassemieheterozygoten, zijn doorgaans gezond en, met uitzondering van HbS-dragers, die vaak normale bloedparameters vertonen, alleen herkenbaar door een hypochroom microcytair bloedbeeld, meestal zonder ijzergebrek of niet reagerend op ijzertherapie.

## Behandeling sikkelcelziekte

De oorzaak van sikkelcelziekte (verandering in het erfelijk materiaal) is voorlopig niet te behandelen. Wel kunnen de klachten zoveel mogelijk worden opgevangen of voorkomen. Dit wordt in de meeste ziekenhuizen gedaan met een aantal verschillende methoden:

- Antibiotica, om infecties te voorkomen of te bestrijden vooral bij baby's

- Pijnstilling, bij pijn in botten of buik
- Foliumzuur, voor een goede bloedaanmaak
- Behandeling met desferoxamine bij (te) hoge ijzerstapeling in de lever
- Behandeling met hydroxyureum om de foetale Hb te verhogen en de kans op crises te verlagen
- Beenmergtransplantatie bij ernstige SCZ
- Opname in ziekenhuis, bij heel ernstige klachten zoals zeer hevige pijnlijke crisis of bloedarmoede
- Behandeling met sterke pijnstillende middelen (morphine) bij ernstige pijn crises
- Bloedtransfusies of beter wisseltransfusie, bij ernstige bloedarmoede of pijnlijke crises en bij operaties

Volwassen patiënten met ernstige klachten kunnen met wisseltransfusie (haemafereze) worden behandeld. Met wisseltransfusie wordt een deel van het bloed van de patiënt geruild met bloed van donoren. Hiermee worden cellen met HbS verwijderd en vervangen door cellen met HbA. Gevaarlijke bijverschijnselen zoals stijgingen van bloeddikte en ijzerstapeling zijn met wisseltransfusie veel minder. Met circa 6 wisseltransfusies per jaar kunnen de crises bij de ernstige SCZ-patiënt sterk worden verminderd.

## Behandeling Beta ( $\beta$ ) thalassemie

Evenals bij SCZ heeft ook bij thalassemie de drager, op een lichte bloedarmoede na, meestal geen klachten. Wanneer de lichte bloedarmoede van de drager behandeld wordt, zal de huisarts die niet weet dat de patiënt drager is, meestal een ijzerkuur voorschrijven. Dit is vaak nutteloos en soms zelfs schadelijk indien de ijzerkuur te lang wordt voorgeschreven. Meestal wordt de lichte bloedarmoede van de drager verholpen met een kuur foliumzuur, een bouwstof die bij de drager de rode cellen in aantal kan doen toenemen. Bij sommige  $\beta$ -thalassemie major patiënten is

een beenmerg transplantatie (BMT) een optie. Hiervoor is een geschikte donor nodig, meestal een broer of zus, die al of niet drager is. Als de BMT succesvol is (in 50 a 90 % van de gevallen) kan de patiënt herstellen en verder leven zonder bloedtransfusies. BMT is echter een forse ingreep waarbij risico bestaat voor acute of chronische afstotingsreacties.

Door een transfusieregime toe te passen en het Hb-peil zo hoog en constant mogelijk te houden worden de gevolgen van de ziekte bestreden. Er ontstaat echter door de vele transfusies een fors ijzeroverschot dat uit het lichaam dient te worden afgevoerd. Dit geschiedt meestal d.m.v. een nachtelijke infuus van het medicijn Desferoxamine.

Bij het toedienen van bloed is een regime van 'minder maar vaker' te prefereren boven een van 'veel met langere intervallen'. Bij een regime met een interval van 2-3 weken wordt minder bloed gebruikt, vindt minder ijzerstapeling plaats en wordt een constantere hemoglobine waarde gehandhaafd die niet onder de 5.9 mmol/l mag zakken. Elke transfusie voegt echter een grote hoeveelheid ijzer toe aan de ijzervoorraad in het lichaam en zo ontstaat op den duur toch ijzerstapeling. Portaal fibrose en cardiopathie ten gevolge van ijzerstapeling zijn de meest voorkomende complicatie bij oudere patiënten met  $\beta$ -thalassemie major. Door middel van een gecombineerde behandeling van Desferal en de orale chelant L1, is een goede ontijzering van lever en hart recent gerapporteerd.

## Verwijzingen

- Hemoglobinopathieën Laboratorium (LUMC): <http://www.hbpinfo.com/>
- Dragerschapstesten voor Sikkcelziekte & Thalassemie (hemoglobinopathieën).

Informatie voor de huisarts, ontwikkeld door VUmc en EMGO:

<http://www.erfocentrum.nl/pdf/paramedici/Huisartseninformatie%20Dragerschapstesten%20Sikkcelziekte%20en%20Thalassemie.pdf>

- De screening op sikkcelziekte maakt deel uit van de neonatale hieprikscreening. Uit het onderzoek kan ook dragerschap van een andere vorm van hemoglobinopathie blijken. Informatie voor professionals: Dragerschap op sikkcelziekte of CF (RIVM): <http://www.rivm.nl/pns/hieprikscreening/ziekten/dragerschap/index.jsp>
- OSCAR, multi-etnische organisatie voor patiënten en dragers van sikkcelanemie en thalassemie, tel. 030-6569634 <http://www.oscarnederland.nl/node/6>

## COLOFON

© Stichting Erfocentrum 2011

Nationaal Informatiecentrum Erfelijkheid, Kinderwens en Medische Biotechnologie.

W [www.erfocentrum.nl](http://www.erfocentrum.nl) [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)

P Postbus 500, 3440 AM Woerden

T 0348-437690

Voor vragen kan je mailen met de erfolijn:

E [erfolijn@erfocentrum.nl](mailto:erfolijn@erfocentrum.nl)

