

Opsporing hemoglobinopathie

‘Geen klachten geen bloedonderzoek’ is ontoereikend

Sinds januari kent Nederland een nieuwe NHG-standaard voor de diagnostiek van anemie in de huisartsenpraktijk. Anemie, ook wel bloedarmoede genoemd, kan een gevolg zijn van ijzergebrek, maar er kan ook sprake zijn van een hemoglobinopathie. Door de recente instroom van immigranten is het aantal dragers van deze erfelijke afwijking in ons land de laatste jaren fors gestegen. Vooral huisartsen moeten zich daar meer van bewust worden, meent klinisch geneticus Piero Giordano van het LUMC.

Dat hemoglobine in ons bloed een cruciale rol speelt als transporteur van zuurstof is alom bekend. Veel minder bekend is dat er verschillende soorten hemoglobine zijn. In de eerste twee maanden van ons bestaan – als piepklein embryo in de baarmoeder – beschikt ons lichaam slechts over embryonale hemoglobines. Gedurende de resterende zeven maanden van de zwangerschap wordt het zuurstoftransport geregeld door *foetaal hemoglobine*, dat uit twee α - en twee γ -globineketens bestaat. Pas een paar weken vóór de geboorte begint de aanmaak van ‘volwassen’ *hemoglobine A*, dat beter toegerust is voor het zuurstoftransport tijdens het leven buiten de baarmoeder. Hemoglobine A (HbA) bestaat uit twee α - en twee β -globineketens. Deze eiwitketens omsluiten vier haemgroepen met evenzoveel ijzeratomen, die in de longen zuurstof aan zich binden, dat ze vervolgens elders in het lichaam weer afgeven.

Moeder Natuur, ofwel het evolutiemechanisme, zorgt voor trage maar steeds doorgaande mutatieprocessen waarvan de hemoglobine genen een klassiek voorbeeld vormen. Het heeft 500 miljoen jaren geduurd voordat de hemoglobine genen in de mens de huidige zetting kregen en het proces gaat nog steeds door. Onderzoekers hebben inmiddels meer dan 800 mutanten beschreven die leiden

tot afwijkende vormen van hemoglobine. Soms gaat het om een onschuldige verandering, bijvoorbeeld de vorming van *hemoglobine A2* door een duplicatie van het β -gen veertig miljoen jaar geleden. HbA2 ($2\delta/2\alpha$) is nu in de hele wereldbevolking aanwezig en circa 2-3% van de Hb inhoud van de rode cel is HbA2. Er zijn ook hemoglobine mutanten die bescherming bieden tegen malaria. De prijs voor dit voordeel is echter hoog als er sprake is van hemoglobinopathie. Vaak leidt dit tot anemie doordat de hemoglobine niet goed functioneert of doordat het in onvoldoende mate aanwezig is als gevolg van tekort aan globine-expressie.

Erfelijk

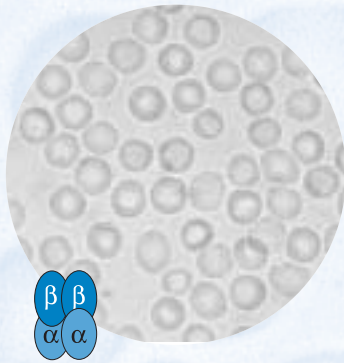
Het bekendste voorbeeld van zo'n hemoglobinopathie is ongetwijfeld sikkelcelziekte (SCZ). Bij deze aandoening bevat het bloed *hemoglobine S* (HbS), dat ontstaat door een puntmutatie op het β -globine-gen. Als gevolg daarvan heeft de hemoglobine een afwijkende structuur waardoor het in afwezigheid van zuurstof gaat samenklonteren. De rode bloedcellen – die normaliter mooi rond zijn – krijgen dan een onregelmatige ‘maansikkel’-vorm en veroorzaken verstoppingen in de kleine bloedvaten. Sikkelcelziekte is een recessieve aandoening dat wil zeggen dat de ziekte zich alleen manifesteert als een kind het afwijkende β -globine-

gen erft van beide ouders die allebei één goed en één afwijkend β -globine-gen bezitten en daarom *heterozygoot* zijn. De nakomeling met twee afwijkende genen is dan *homozygoot* en ziek. De eerste maanden na de geboorte is er ogenschijnlijk niets aan de hand, omdat er dan nog foetaal hemoglobine in de bloedbaan aanwezig is dat voor het zuurstoftransport zorgt. Maar is dat eenmaal verdwenen, dan treden ernstige storingen op door infarcten (verstoppingen) in de haarvaatjes die in vrijwel het hele lichaam kunnen voorkomen. Dit kan leiden tot ernstige pijnen (crises) en acute longontstekingen bij peuters met fatale afloop.

De frequentie van erfelijke ziekten is vaak bevolkingsspecifiek. Onder de Noord-Europese bevolking b.v. is 1 op de 30 mensen drager van cystische fibrose, maar zeer weinig mensen zijn drager van sikkelcelziekte of thalassemie. Van de negroïde bevolking (waaronder ook mensen van Surinaamse en Antilliaanse afkomst) is circa tien procent drager van de ziekte zonder het te weten. Zij hebben één afwijkend gen geërfd en hebben zogeheten *sikkelcel-trait*. Aangezien hun bloed naast hemoglobine S

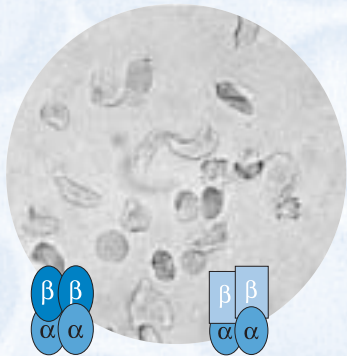
Gericht op zoek naar dragers van hemoglobinopathie

Bloedbeelden



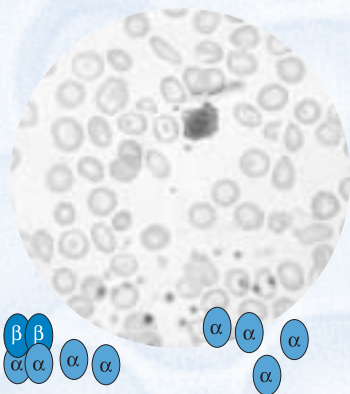
Normaal

Rode bloedcellen hebben een egaal ronde schotelvorm en bevatten hemoglobine A dat bestaat uit twee α - en twee β -globineketens.



Sikkelcelziekte

Bij sikkelcelziekte worden de rode cellen sikkelvormig door afwijkende structuur van de β -globine. Hierdoor ontstaan de ernstige klachten. Bij de drager van de sikkelcelziekte is de helft van de hemoglobine de normale HbA, waardoor de klachten wegblijven.



Thalassemie

Door een verstoring in de expressie van het α -globine-gen (α -thalassemie) of van het β -globine-gen (β -thalassemie) ontstaan bloedcellen met afwijkende vormen (schietschijfcellen, elliptocyten, fragmentocyten en microcyten). Een β -thalassemie is schematisch weergegeven. Bij verlaging van β -expressie (links) blijft vrij alfa over en bevatten de rode bloedcellen minder HbA. De drager heeft ook last van een lichte bloedarmoede die vaak ten onrechte met ijzer wordt behandeld. Een β -thalassemie major patiënt maakt helemaal geen β -globine aan en kan hierdoor geen HbA aanmaken, met als gevolg een ernstige hemolytische anemie waardoor hij levenslang van bloedtransfusies afhankelijk is.

ook hemoglobine A bevat, hebben deze 'gezonde' dragers geen klachten. Die kunnen echter wel optreden onder extreme omstandigheden (op grote hoogte, bij zware fysieke inspanning of bij uitdroging en bij onvoldoende beademing tijdens een operatie onder narcose).

Thalassemie is een andere erfelijke hemoglobinopathie waarbij onvoldoende hemoglobine wordt aangemaakt door tekort aan expressie van de α - en β -genen (α -en β -thalassemie). Door deze genetische afwijking wordt in de heterozygoot minder hemoglobine A gevormd, maar in de homozygoot helemaal niet. Thalassemie heeft dus een vergelijkbare overerving als sikkelcelanemie: iemand die slechts drager is heeft hoogstens last van lichte bloedarmoede omdat er voldoende hemoglobine A in de rode cellen aanwezig is, maar iemand die het afwijkende gen van beide ouders erft, wordt na ongeveer zes maanden (als de foetale hemoglobine is verdwenen) ernstig ziek.

Dragerschapdiagnostiek

De hoge incidentie van hemoglobinopathieën onder specifieke bevolkingsgroepen komt doordat dragerschap beschermt tegen *malaria tropica*. Deze voordelige mutatie heeft ertoe geleid dat ongeveer vijf procent van de wereldbevolking 'gezonde' drager is, maar ook dat jaarlijks 300.000 kinderen met een ernstige hemoglobinopathie worden geboren.

In Nederland wonen naar schatting minstens 140.000 gezonde dragers, waarvan er 100.000 tot de groep van recente immigranten behoren. "Juist voor die groep is informatie en dragerschapdiagnostiek heel belangrijk," aldus dr. Piero Giordano, hoofd van het Hemoglobinopathieën Laboratorium van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). "Als je naar een gemiddelde Nederlandse huisartsenpraktijk kijkt is 1 op de 1300 autochtonen drager van een hemoglobinopathie, maar onder de recente allochtone bevolking kan dat maar liefst 1 op de 15 zijn. Het gros van hen zoekt een partner binnen de eigen etnische groep, waarna het slechts een kwestie wordt van 'Mendeliaans rekenen': als twee dragers samen een kind krijgen is de kans

25 procent dat dit kind een ernstige vorm van hemoglobinopathie heeft. Met gemiddeld 40.000 'allochtone geboorten' per jaar en een voorzichtige incidentieschatting van 1:1000 betekent dat per jaar minstens 40 tot 60 baby's worden geboren met een ernstige hemoglobinopathie. Door de juiste diagnostiek kun je dat echter ondervangen en kun je 'risicoparen' in de gelegenheid stellen te kiezen voor primaire preventie, een mogelijkheid die vaak in hun land van herkomst reeds bestaat."

Die diagnostiek is tegenwoordig ruim voorhanden en bovendien minder ingewikkeld dan vroeger. Een afwijkend hemoglobinebeeld of een β -thalassemie dragerschap is redelijk eenvoudig te achterhalen. De onderzoeksgroep van Giordano heeft onlangs een algoritme ontwikkeld om een pre-screening te kunnen doen, ook wanneer de duidelijke indicatie ontbreekt. Grootste *bottleneck* lijkt op dit moment het indicatiecriterium dat de huisarts hanteert. Het criterium 'geen klachten geen bloedonderzoek' is ontoereikend. Giordano: "Vooral in de grote steden moeten huisartsen veel meer gespist raken op de mogelijkheid van hemoglobinopathie bij een allochtone cliënt en eerder laboratoriumonderzoek aanvragen op basis van genetische indicatie of eventueel partner- en familieonderzoek doen. Als dat niet gebeurt, blijven veel dragers onopgemerkt, met alle risico's van dien."

Dankzij de nieuwe anemieprotocollen van de Landelijke Huisartsen Vereniging is er de afgelopen tijd gelukkig al het nodige verbeterd. Ook heeft de Vereniging Hematologisch Laboratoriumonderzoek aan alle Nederlandse laboratoria een basis diagnostisch protocol aanbevolen. Toch valt er volgens Giordano nog veel winst te boeken: "Zeker als je de situatie hier vergelijkt met die in Groot-Britannië of de landen rond de Middellandse Zee: daar vindt de preventieve screening al twee decennia plaats en is de incidentie van de ernstige hemoglobinopathievormen (sikkelcelziekte en β -thalassemie major) sindsdien met 50 tot meer dan 90 procent gedaald." ●

Arthur van Zuylem

Bron foto's en illustraties: Hemoglobinopathieën Laboratorium LUMC