

THALASSEMIE

Marjon H. Clossen
2020

Inleiding

Door immigratie voornamelijk vanuit de Mediterrane landen, het Midden Oosten en Azië, is de prevalentie van thalassemie in Nederland toegenomen. Thalassemie presenteert zich als een microcytaire anemie en wordt veroorzaakt door een verminderde of afwezige productie van de polypeptide ketens van het hemoglobine.

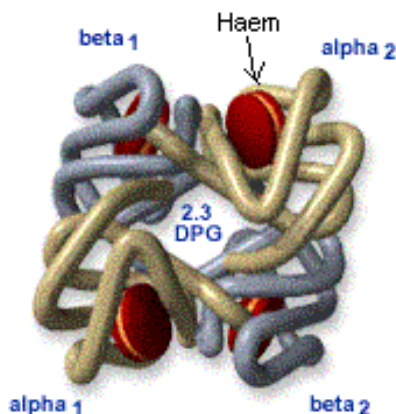
Er zijn verschillende soorten thalassemie. Meest voorkomend zijn de alpha en bèta thalassemie. Ook zijn er verschillende graden van ernst: er kan sprake zijn van een milde of een ernstige alpha thalassemie; een milde bèta thalassemie (bèta thalassemie minor of dragerschap van bèta thalassemie), een matig ernstige bèta thalassemie (bèta thalassemie intermedia) of een ernstige bèta thalassemie (bèta thalassemie major). Bèta thalassemie intermedia patiënten kunnen zowel een mild als een ernstig beloop vertonen.

Klinisch relevant zijn een ernstige alpha thalassemie, bèta thalassemie major, en vaak ook een bèta thalassemie intermedia. Deze ziektebeelden dienen dan ook (mede) door een kinderarts-hematoloog vervolgd te worden in een multidisciplinaire setting i.v.m. de mogelijke complicaties en regelmatig noodzakelijke therapeutische interventies. Sinds 2007, worden de ernstige vormen van alpha thalassemie en bèta thalassemie door middel van de neonatale hielprikscreening opgespoord en vindt verwijzing door de huisarts naar de kinderarts-hematoloog plaats. Bij de kinderarts-hematoloog vindt bevestiging en specificering van de diagnose plaats. Daarnaast zorgt de kinderarts-hematoloog voor de eerste voorlichting, het vaststellen van het beleid, de follow up en verwijzing van de ouders naar de klinisch geneticus voor genetische counseling.

Door immigratie kunnen ook kinderen met thalassemie die niet in Nederland zijn geboren zich bij de kinderarts presenteren.

Pathofysiologie en Overerving

Er zijn drie soorten hemoglobine die allen bestaan uit 4 polypeptideketens die twee aan twee gelijk zijn (tabel 1.). Deze hemoglobine typen heten: foetaal hemoglobine (polypeptideketens: alpha, alpha, gamma, gamma), hemoglobine A1 (polypeptideketens: alpha, alpha, bèta, bèta, figuur 1.) en hemoglobine A2 (polypeptideketens: alpha, alpha, delta, delta).

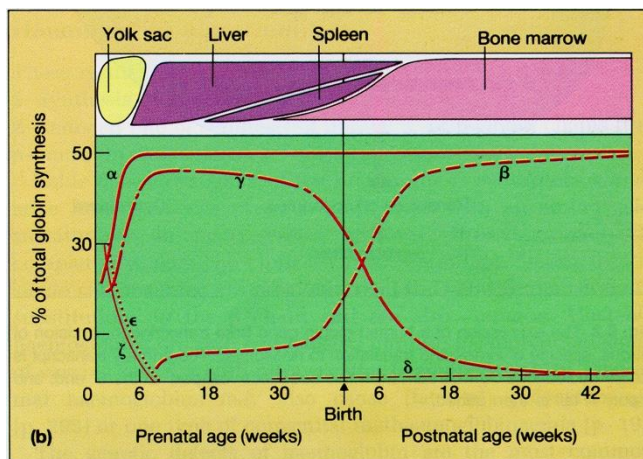


Figuur 1. HbA1: een tetrameer van 2 identieke gepaarde polypeptideketens met een Haemgroep. In het geval van HbA1 betreft dit 2 alpha ketens en 2 bèta ketens

Tabel 1.

	polypeptideketens	% prenataal	% volwassen
HbF	$\alpha\alpha\gamma\gamma$	>70%	<2,5%
HbA2	$\alpha\alpha\delta\delta$	<1	<3,5
HbA1	$\alpha\alpha\beta\beta$	<10	>95

De thalassemieën worden gekenmerkt door een verminderde of afwezige productie van deze polypeptide ketens (een kwantitatief defect). De nog aanwezige productie bepaalt het klinisch beeld. De terminologie bèta + of bèta 0 mutatie is hiernaar herleidbaar: bij een bèta + mutatie of allel wordt nog een significante hoeveelheid bèta-globine geproduceerd, bij een bèta 0 mutatie of allel is dit niet het geval. Het type hemoglobine dat geproduceerd wordt, wordt tevens bepaald door de leeftijd van de patiënt. Zo produceert een neonaat fysiologisch nog met name foetaal hemoglobine dat op de leeftijd van ongeveer 4 maanden vervangen wordt door HbA1 (figuur 2.)

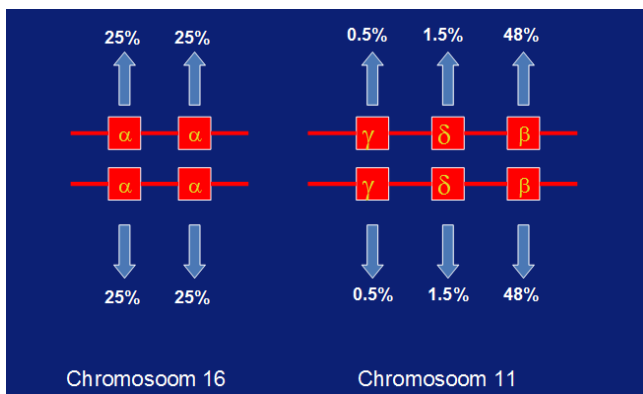


Figuur 2. De veranderingen in de globine synthese voor en na de geboorte.

Bij alpha en/of bèta thalassemie, betreft het een verminderde of afwezige productie van de alpha en/of de bèta polypeptide ketens die samen hemoglobine A1 (HbA1) vormen, het belangrijkste type hemoglobine (Hb) omdat het bij volwassenen meer dan 95% van het totaal Hb vormt. Deze verminderde of afwezige productie van alpha of bèta ketens leidt tot een disbalans van de alpha/ bèta keten ratio met daarbij ineffektieve erythropoiese en een chronische hemolytische anemie,

Zowel alpha als bèta thalassemie zijn daardoor potentieel zeer ernstige ziektebeelden. Ter compensatie ziet men soms een toename van de productie van het foetaal hemoglobine (HbF) of het hemoglobine A2 (HbA2). Dit is echter (bijna) nooit voldoende om de verminderde productie en de afbraak te compenseren.

Thalassemie is een autosomaal recessief overervende aandoening. Dit wil zeggen dat bij een kind met een ernstig verlopende thalassemie, beide ouders een afwijkende aanleg voor de alpha of bèta-globine genen hebben doorgegeven. De productie van alpha ketens wordt normaal gereguleerd door vier alpha genen (2 naast elkaar gelegen genen op elk chromosoom 16, figuur 3.). De productie van bèta ketens wordt normaal gereguleerd door twee bèta genen (1 gen elk op chromosoom 11, figuur 3.). Hierdoor zijn er twee keer zoveel genen t.b.v. de alpha-globine productie en zijn er dus ook meer mutaties noodzakelijk in de alpha-globine genen om een ernstig ziektebeeld te veroorzaken. De mate van disbalans tussen de productie van alpha-globine en bèta-globine leidt i.h.a. tot een toename van hemolyse en kan het klinisch beeld beïnvloeden. Bij sommige ziektebeelden zoals sikkelcelziekte kan een bijkomende alpha thalassemie hierdoor het klinisch fenotype juist gunstig beïnvloeden.



Figuur 3. De 4 alpha globuline genen, gelegen op chromosoom 16, dragen ieder voor 25% bij aan de productie van alpha globuline polypeptide ketens. De productie van de bèta, gamma en delta ketens wordt gereguleerd door 2 bèta genen, 2 gamma genen en 2 delta genen gelegen op chromosoom 11. De productie hiervan verschilt per levensfase (zie figuur 2). De hier weergegeven percentages weerspiegelen de productie bij kinderen ouder dan 1 jaar en volwassenen.

Klinische verschijnselen

Achtereenvolgens zullen de verschillende thalassemie ziektebeelden worden besproken:

Alpha thalassemie

Alpha thalassemie is bij deletie van of mutaties in één tot twee alpha-globine genen een mild verlopende hemoglobinoopathie, meestal gekenmerkt door een asymptomatische microcytaire anemie. Er is pas sprake zijn van een ernstige alpha thalassemie wanneer er drie (of vier) van de vier alpha-globine genen aangedaan zijn.

HbBart's ziekte, is de naam van deze ernstige vorm van alpha thalassemie vlak na de geboorte, wanneer er door het tekort aan alpha-globine ketens, tetrameren van gamma globine ketens ontstaan (γ^4).

HbH ziekte heet deze ernstige vorm van alpha thalassemie wanneer door het tekort aan alpha-globine ketens, tetrameren van bèta globine ketens ontstaan (β^4). Dit treedt op bij drie gedeleteerde alpha-globine genen ($\alpha^{-/-}$). Het klinisch beeld varieert per patiënt tussen een weinig klinisch relevante microcytaire anemie tot transfusie afhankelijkheid, afhankelijk van de nog aanwezige hoeveelheid alpha-globine. Ook kan dit beeld in de loop der tijd

veranderen onder invloed van infecties met eventueel hyperhemolyse of aplasie van het beenmerg, groei of zwangerschap.

Bij deletie van vier alpha-globine genen (--/--) ontstaat een ernstig ziektebeeld met een hydrops foetalis en over het algemeen overlijden voor of rondom de geboorte. Vanwege de ernst van dit laatste ziektebeeld is het van belang dat (aanstaande) ouders op de hoogte zijn van hun dragerschap voor alpha thalassemie.

HbH ziekte kan middels de hielprikscreening gediagnosticeerd worden.

Bèta thalassemie minor (dragerschap van bèta thalassemie)

Bèta thalassemie minor (dragerschap van bèta thalassemie) geeft een microcytair bloedbeeld. Er is geen sprake van een ernstig ziektebeeld, omdat er nog voldoende bèta-globine gemaakt wordt. In principe heeft een drager geen klachten. Wel kan een drager de ziekte doorgeven aan zijn kinderen en is er kans op een kind met een bèta thalassemie major, als de andere ouders ook drager is van bèta thalassemie. Bèta thalassemie minor kan niet middels de hielprikscreening gediagnosticeerd worden.

Bèta thalassemie major

De ernstigste vorm van thalassemie is bèta thalassemie major. Een kind met een bèta thalassemie major heeft in de eerste maanden na de geboorte nog geen tekenen van ernstige bloedarmoede doordat het kind nog voldoende foetaal hemoglobine aanmaakt. Vanaf de leeftijd van twee tot vier maanden is het foetaal hemoglobine (HbF) echter grotendeels vervangen door het volwassen hemoglobine (HbA1). Vanaf die leeftijd hebben kinderen met bèta thalassemie major een progressieve, zeer ernstige bloedarmoede. De ziekte uit zich door bleek en geel zien, kortademigheid, slecht groeien en onwel bevinden. Bij lichamelijk onderzoek wordt op den duur een kind gezien met een typisch gelaat, gekenmerkt door botvervormingen ("chipmunk face") en een hepatosplenomegalie, beide ten gevolge van de extramedullaire hematopoïese. Deze kinderen zijn in principe volledig bloedtransfusie afhankelijk en dienen zo spoedig mogelijk getransplanteerd te worden, indien er een stamcel donor gevonden kan worden. Door de frequente periodieke bloedtransfusies kan ijzerstapeling optreden. De ineffektieve erythropoïese bij dit ziektebeeld leidt ook tot nog bijkomende ijzerstapeling door de overmatige ijzerresorptie in het maagdarmkanaal. Bèta thalassemie major kan middels de hielprikscreening gediagnosticeerd worden.

Bèta thalassemie intermedia

Bèta thalassemie intermedia kenmerkt zich door een zeer wisselend beloop, afhankelijk van de nog aanwezige hoeveelheid bèta-globine. Als dit ernstig verlaagd is, zal de patiënt zich presenteren zoals een kind met bèta thalassemie major (zie boven). Is het bèta-globine nog ruim voldoende aanwezig, dan is er meer sprake van het fenotype van een bèta thalassemie minor. Meestal is bij een bèta thalassemie intermedia sprake van een compound heterozygote of homozygote mutatie in beide bèta-globine genen oftewel twee verschillende of twee dezelfde mutaties in de twee bèta-globine genen op de twee chromosomen. Zelden is sprake van een dominante mutatie in één allel. Bèta thalassemie intermedia kan in enkele gevallen middels de hielprikscreening gediagnosticeerd worden.

Diagnostiek

Er zijn twee manieren om onderzoek te doen naar het type thalassemie: de High Performance Liquid Chromatography (HPLC) methode en DNA diagnostiek. De eerste methode is zeer geschikt om sikkelcelziekte en bèta thalassemie (major) te diagnosticeren. Hij is echter niet geschikt om alpha thalassemie mee te diagnosticeren. Bij een verdenking op alpha thalassemie dient daarom altijd DNA diagnostiek ingezet te worden.

Neonatale screening

Sinds 2007 wordt er in Nederland gescreend op hemoglobinopathiën door middel van de hielprik. In de neonatale hielprik screening wordt door middel van de (HPLC) methode een Hb typering verricht. Een hoge FAST piek bijvoorbeeld wijst op een hoge concentratie gamma globine ketens (en dus vermoeden op HbH ziekte, omdat, zoals boven beschreven, hierbij tetrameren van gamma-globulines aanwezig zijn).

Een kind met vermoeden op een ernstige vorm van hemoglobinopathie uit de hielprik screening wordt doorverwezen naar een kinderarts-hematoloog voor diagnostiek, voorlichting en behandeling. Eventueel kan de behandeling in shared care met een algemeen kinderarts.

Indien uit de hielprik screening blijkt dat het kind drager van Sikkcelziekte is (HbAS), dan worden de ouders en de huisarts op de hoogte gesteld van deze uitslag. Het kind hoeft niet verwezen te worden naar een kinderarts, aangezien het kind zelf geen risico heeft op sikkelcelgerelateerde klachten. De huisarts bespreekt met de ouders de uitslag en verwijst de ouders door naar klinisch geneticus indien uit laboratoriumonderzoek bij de ouders blijkt dat zij beiden drager zijn van een vorm van hemoglobinopathie.

Behandeling

Bij een milde alpha thalassemie, bèta thalassemie minor en milde gevallen van bèta thalassemie intermedia is geen behandeling noodzakelijk. Bij hemolyse ten gevolge van alpha thalassemie wordt foliumzuur suppletie voorgeschreven.

De behandeling van patiënten met bèta thalassemie major, een ernstige verlopende bèta thalassemie intermedia of een ernstige transfusie afhankelijke alpha thalassemie, bestaat uit chronische, levenslange bloedtransfusies met uitgebreid getypeerde donor erythrocyten, wanneer er op korte termijn geen stamceltransplantatie mogelijk is. Stamceltransplantatie is voorlopig de enige curatieve optie. Bij chronische transfusies wordt gestreefd naar een Hb gehalte van ongeveer 6,0 mmol/l (5.4-6.2 mmol/l). Het chronisch transfusie schema wordt gestart door de kinderarts-hematoloog, en eventueel uitgevoerd in samenwerking met een medebehandelend algemeen kinderarts. Over het algemeen wordt door de kinderarts-hematoloog gestart met ijzerchelatietherapie bij een ferritine gehalte vanaf 1000 microgram/l. Afhankelijk van het type thalassemie kan overwogen worden om hydroxycarbamide therapie te starten om de transfusiebehoefte te verminderen of te voorkomen. Bij toenemende transfusiebehoefte t.g.v. hypersplenisme kan een splenectomie de transfusiebehoefte verminderen. Hierbij moet echter het risico op trombose meegewogen worden.

Daarnaast zijn therapeutische interventies noodzakelijk om ijzerstapeling zoveel mogelijk te voorkomen (ijzerchelatietherapie), als ook medicamenteuze therapie om de gevolgen van ijzerstapeling te verminderen, zoals calciumcarbonaat ter bestrijding van osteopenie. Regelmatige controles vinden plaats in een kinderhematologisch centrum door een multidisciplinair team voor vroege diagnosestelling van orgaandysfunctie door de ijzerstapeling. Complicaties zijn o.a. cardiomyopathie, leverfalen, endocrinologische afwijkingen, groeivertraging en osteopenie. Door een verbeterde behandeling van ijzerstapeling is bij deze ziektebeelden de morbiditeit en mortaliteit afgenomen. De levensverwachting van patiënten met ernstige bèta thalassemie major of intermedia blijft echter beperkt wanneer er geen stamceltransplantatie plaatsvindt. Naar andere therapeutische mogelijkheden, zoals genterapie wordt veel onderzoek gedaan.

Genetische counseling van de patiënt en de familieleden door een klinisch geneticus is onontbeerlijk in de begeleiding van patiënten met een thalassemie, aangezien het een autosomaal recessief erfelijke aandoening is

Valkuilen

Alle thalassemie ziektebeelden (dus ook bij dragerschap) leiden tot microcytaire anemie, waarbij de anemie varieert in ernst. Het is van belang om bij een verdenking op een bijkomende ijzergebrestanemie niet op basis van het microcytaire bloedbeeld ijzersuppletie te starten, want dit is passend bij de thalassemie. Objectiever altijd de ijzervoorraden d.m.v. bepaling van serum ijzer, ferritine en transferrine (verzadiging % ijzerbindingscapaciteit).

Bij een ijzertekort kan mogelijk de stijging van de hemoglobine A2 (HbA2) fractie (in %) in de HPLC niet gebruikt worden om het vermoeden op een bèta thalassemie dragerschap te bevestigen. Dit kan leiden tot vals negatieve uitslagen. Hierdoor is thalassemie dragerschap pas met zekerheid uit te sluiten als het ijzergehalte in het geval van een ijzergebrestanemie genormaliseerd is.

Aangezien de ernstige thalassemie ziektebeelden een ernstige chronische hemolytische anemie geven, is het van belang te beseffen dat bij deze patiënten het hemoglobinegehalte afhankelijk is van de continue aanwezige reticulocytose. Wanneer deze wegvalt door een infectie (o.a. parvo B19 virus) of een ander aanmaakprobleem (o.a. ijzerdepletie, foliumzuur of vitamine B12 tekort), kan de patiënt een zeer ernstige anemie (aplasie) ontwikkelen met mogelijk fatale afloop.

De laatste tijd wordt toenemend aandacht gevraagd voor het feit dat een splenectomie bij deze ziektebeelden een ernstige trombose kan geven (m.n. bij bèta thalassemie intermedia). Dit risico dient mee gewogen te worden door de kinderarts-hematoloog en kinderchirurg.

Foetaal hemoglobine (HbF) kan persisterend aanwezig zijn. Dit heet "Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin" of HPH. Dit kan in ziektebeelden met defecten in het bèta-globine (bèta thalassemie of sikkelcelziekte) een gunstig effect hebben op het klinisch beeld. Dit kan echter in de loop der tijd afnemen of onvoldoende adequaat zijn. Deze patiënten dienen daarom ook nauwlettend vervolgd te worden.

De literatuur laat zien dat ferritine vaak een slechte maat is voor de werkelijke ijzerstapeling in het lichaam, bijvoorbeeld na chronische bloedtransfusies. Adequate kwantificering van de ijzerstapeling gebeurt in een tertiair centrum volgens de laatste standaarden (leverbiopsie, MRI T2*).

Hemoglobine typering vindt plaats d.m.v. de HPLC methode. Deze methode is zeer geschikt om sikkelcelziekte en een bèta thalassemie mee te diagnosticeren, echter niet geschikt om een alpha thalassemie te diagnosticeren. Bij een verdenking op alpha thalassemie dient daarom altijd DNA diagnostiek ingezet te worden. Indien hierbij geen afwijkingen worden gevonden, maar de verdenking op thalassemie sterk blijft kan in overleg met de kinderhematoloog aanvullend genetisch onderzoek worden ingezet in het LUMC.

Literatuur

Peters M, Heijboer H, Smiers F, Giordano PC. Diagnosis and management of thalassemia. BMJ 2012;344.

Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):373-83.

Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. Pediatr Hematol Oncol. 2014 Oct;31(7):583-96.

Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 28;5:13.

Links naar goede en nuttige websites

www.sct.screening.nhs.uk

www.nhs.uk/conditions/thalassaemia

www.thalassaemia.org

www.hemoglobinopathie.nl

www.hematologienederland.nl

Patientenvereniging: OSCAR

Sikkelcel en thalassemie expertise centra (NFU erkend en ERN):

Emma Kinderziekenhuis AMC, Amsterdam

Sophia Kinderziekenhuis / EMC, Rotterdam

Trefwoorden

Thalassemie, alpha, bèta, bloedtransfusies, foliumzuur, ijzerstapeling, ijzerchelatie, orgaandysfunctie, HbH, HbBart's, splenectomie, HbF, foetaal hemoglobine, , hemoglobine A1, Hb A1, hemoglobine A2, HbA2, hielprikscreening