



UMC Utrecht

Aangeboren/erfelijke hematologische afwijkingen (hemoglobinoopathieën, thalassemie)

Dr. Eduard J van Beers, internist-hematoloog

Van Creveldkliniek, centrum voor benigne
hematologie, trombose en hemostase

UMC Utrecht

Belangenverklaring

In overeenstemming met de regels van de Inspectie van de Gezondheidszorg (IGZ)

Naam: Eduard J. van Beers

Organisatie: Van Creveldkliniek, UMCU

- ☐ Ik heb geen 'potentiële' belangenverstrengeling
- ☒ Ik heb de volgende mogelijke belangenverstrengelingen:

Type van verstrengeling / financieel belang	Naam van commercieel bedrijf
Ontvangst van subsidie(s)/research ondersteuning:	Novartis, Bayer, Agios, Mechatronics, Verbond verzekeraars, ZonMW.
Ontvangst van honoraria of adviseursfee:	-Agios
Lid van een commercieel gesponsord 'speakersbureau':	-
Financiële belangen in een bedrijf (aandelen of opties):	-
Andere ondersteuning (gelieve te specificeren):	-
Wetenschappelijke adviesraad:	-

Anemie (door ijzertekort)

- WHO criteria:
 - Hb <8.1 mmol/l man (NHG <8.5 mmol/l)
 - Hb <7.5 mmol/l vrouw



Hoe groot is het probleem?

Hoeveel zieke jaren zijn er in de wereld door anemie?

- 1) 770 duizend
- 2) 7.7 miljoen
- 3) 77 miljoen
- 4) 770 miljoen



THE LANCET

Volume 380 • Number 9859 • Pages 2053–2260 • December 15, 2012–January 4, 2013

www.thelancet.com

The Global Burden of Disease Study 2010



Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010



Theo Vos, Abraham D Flaxman, Mohsen Naghavi, Rafael Larana, Catherine Michaud, Majid Ezzati, Kenji Shibuya, Joshua A Salomon, Safa Abdalla*, Victor A boyans*, Jerry A Abraham*, Ilana Ackerman*, Rakesh Aggarwal*, Stephanie Y Ahn*, Mohammed K Ali*, Miriam Alvarado*, H Ross Anderson*, Laurie M Anderson*, Kathryn G Andrews*, Charles Atkinson*, Larry M Baddour*, Adil N Bahalim*, Suzanne Barker-Coll*, Lope H Barera*, David H Bartels*, Maria-Gloria Basáñez*, Amanda Baxter*, Michelle L Bell*, Emelia J Benjamin*, Derrick Bennett*, Eduardo Bernabé*, Kavi Bhalla*, Bishal Bhandari*, Boris Bikbov*, Aref Bin Abdulhak*, Gretchen Birbeck*, James A Blak*, Hannah Blencowe*, Jed D Blake*, Fiona Blyth*, Ian Balliger*, Audrey Bonaventure*, Soufiane Boufous*, Rupert Boume*, Michel Boussinesq*, Tasanee Braithwaite*, Carol Brayne*, Lisa Bridgett*, Simon Brooks*, Peter Brooks*, Traolach S Brugha*, Claire Bryan-Hancock*, Chiara Bucello*, Rachelle Buchbinder*, Geoffrey Buckle*, Christine M Budke*, Michael Burch*, Peter Burney*, Roy Burstein*, Bianca Calabria*, Benjamin Campbell*, Charles E Canter*, Hélène Carabin*, Jonathan Carapetis*, Loreto Carmona*, Claudia Cella*, Fiona Charlson*, Honglei Chen*, Andrew Tai-Ann Cheng*, David Chou*, Su meet S Chugh*, Luc E Coffeng*, Steven D Colan*, Samantha Colquhoun*, K Ellicott Colson*, John Condon*, Myles D Connor*, Leslie T Cooper*, Matthew Corriere*, Monica Cortinovis*, Karen Courville de Vaccaro*, William Couser*, Benjamin C Cowie*, Michael H Criqui*, Marit A Cross*, Kaustubh C Dabhadkar*, Manu Dahiya*, Nabila Dahodwala*, James Damsere-Derry*, Goodarz Danaei*, Adrian Davis*, Diego De Leo*, Louisa Degenhardt*, Robert Dellavalle*, Ailyne Delossantos*, Julie Denenberg*, Sarah Derratt*, Don C Desjarlais*, Samath D Dharmaratne*, Mukesh Dherani*, Cesar Diaz-Torne*, Helen Dolk*, E Ray Dorsey*, Tim Driscoll*, Herbert Duher*, Beth Ebel*, Karen Edmond*, Alexis Ebbaz*, Swad Eltahiri Ali*, Holly Enkine*, Patricia Erwin*, Patricia Espindola*, Stefan Ewoigbokhan*, Farshad Farzadfar*, Verbert Feigin*, David T Felson*, Aline Ferrar*, Claus F Farri*, Eric M Fèvre*, Mariel M Finucane*, Seth Flaxman*, Louise Flood*, Kyle Foreman*, Mohammad H Forouzanfar*, Francis G Gery R Fowkes*, Richard Franklin*, Marlene Franssen*, Michael K Freeman*, Belinda J Gabbe*, Sherine E Gabriel*, Emmanuel A Gakidou*, Hammad A Ganatra*, Bianca Garcia*, Flavio Gaspari*, Richard F Gilks*, Gerhard Gmel*, Richard Gosselin*, Rebecca Grainger*, Justina Groeger*, Francis Guillemin*, David Gunnell*, Ramyani Gupta*, Juani a Haagsma*, Holly Hagan*, Yara A Halasa*, Wayne Hall*, Diana Haring*, Josep Maria Hara*, James E Harrison*, Rasmus Havmølle*, Roderick J Hay*, Hideki Higashi*, Catherine Hill*, Bruno Hoen*, Howard Hoffman*, Peter J Hotez*, Damian Hoy*, John J Huang*, Sydney E Ibeanusi*, Kathryn H Jacobsen*, Spencer L James*, Deborah Jarvis*, Rashmi Jasrasaria*, Sudha Jayaraman*, Nicole Johns*, Jost B Jonas*, Ganesan Karthikeyan*, Nichol as Kassebaum*, Noriko Kawakami*, Andre Karen*, Jon-Pan Khoo*, Charles H King*, Lisa Marie Knowlton*, Olive Kobusingye*, Adafio Koranteng*, Rita Krishnamurthi*, Razal Laloo*, Laura L Laslett*, Tim Lathlean*, Janet L Leasher*, Yong Yi Lee*, James Leigh*, Stephen S Lim*, Elizabeth Limb*, John Kent Lin*, Michael Lipnick*, Steven E Lipshultz*, Wei Liu*, Maria Loane*, Summer Lockett Ohno*, Ronan Lyons*, Jiciang Ma*, Jacqueline Mabweijano*, Michael F Madntyre*, Reza Malekzadeh*, Leslie Mallinger*, Sivabalan Manivannan*, Wagner Marcenes*, Lyn March*, David J Margolis*, Guy B Marks*, Robin Marks*, Akira Matsumari*, Richard Matzopoulos*, Bongani M Mayosi*, John H McNulty*, Mary M McDermott*, Neil McGill*, John McGrath*, Maria Elena Medina-Mora*, Michèle Meltzer*, George A Mensah*, Tony R Merriman*, Ana-Claire Meyer*, Valeria Miglioli*, Matthew Miller*, Ted R Miller*, Philip B Mitchell*, Ana Olga Mocumbi*, Terrie E Moffitt*, Ali A Mokdad*, Lorenzo Monasta*, Marcella Montico*, Maziar Moradi-Lakeh*, Andrew Moran*, Lidia Morawska*, Rintaro Mori*, Michele E Murdoch*, Michael K Mwaniki*, Kevin Naidoo*, M Nathan Nair*, Luigi Naldi*, KM Venkat Narayan*, Paul K Nelson*, Robert G Nelson*, Michael C Nevitt*, Charles R Newton*, Sandra Nolte*, Paul Norman*, Ranaa Norman*, Martin O'Donnell*, Simon O'Hanlon*, Casey Olives*, Saad B Omar*, Katrina Ottblad*, Richard Osborne*, Donuk Ozgediz*, Andrew Page*, Bishnu Pahari*, Jeyaraj Durai Pandian*, Andrea Panaza Rivero*, Scott B Patten*, Neil Pearce*, Rogelio Perez Padilla*, Fernando Perez-Ruiz*, Norberto Perico*, Konrad Pesudovs*, David Phillips*, Michael R Phillips*, Kelsey Pierce*, Sébastien Pion*, Guilherme V Polanczyk*, Suzanne Polinder*, Carlen Pope III*, Svetlana Popova*, Esteban Porrini*, Farshad Pourmalek*, Martin Prince*, Rachel L Pullan*, Kapa D Ramaiah*, Dharani Ranganathan*, Homie Razavi*, Mathilda Regan*, Jürgen T Rehm*, David B Rein*, Giuseppe Remuzzi*, Kathryn Richardson*, Frederick P Rivara*, Thomas Roberts*, Carolyn Robinson*, Felipe Rodriguez De Leon*, Luca Ronfani*, Robin Room*, Lisa C Rosenfeld*, Lesley Ruston*, Ralph L Sacco*, Sukanta Saha*, Uchechukwu Sampson*, Lidia Sanchez-Riera*, Ella Sanman*, David C Schwebel*, James Graham Scott*, Maria Segui-Gomez*, Saied Shahraz*, Donald S Shepard*, Hwashin Shin*, Rupak Shivakoti*, David Singh*, Gitanjali M Singh*, Jasvinder A Singh*, Jessica Singleton*, David A Sleet*, Karen Sliwa*, Emma Smith*, Jennifer L Smith*, Nicolas J C Stapelberg*, Andrew Steer*, Timothy Steiner*, Wilma A Stolk*, Lars Jacob Stovner*, Christopher Sudfeld*, Sana Syed*, Giorgio Tamburlini*, Mohammad Tavakoli*, Hugh R Taylor*, Jennifer A Taylor*, William J Taylor*, Bernadette Thomas*, W Murray Thomson*, George D Thurston*, Imad M Teyjeh*, Marcello Tonelli*, Jeffrey A Towbin*, Thomas Truelsen*, Mikaela K Tsilimbaris*, Clotilde Ubeda*, Eduardo A Undurraga*, Marieke J van der Werf*, Jim van Os*, Monica S Vavilala*, N Venketasubramanian*, Mengru Wang*, Wenzhi Wang*, Kerianne Watt*, David J Weatherall*, Martin A Weinstock*, Robert Weintraub*, Marc G Weisskopf*, Myrna M Weissman*, Richard A White*, Harvey Whiteford*, Steven T Wiersma*, James D Wilkinson*, Hywel C Williams*, Sean R M Williams*, Emma Witt*, Frederick Wolfe*, Anthony D Woolf*, Sarah Woolf*, Pon-Hsiu Yeh*, Anita K M Zaidi*, Zhi-Jie Zheng*, David Zonies*, Alan D Lopez*, Christopher J L Murray†



Years Lived with Disability (YLD)



⌚ 2010



6,916,000,000



772,000,000

■ dm	21,000,000
■ copd	29,000,000
■ anemia	68,000,000



Global causes of anemia YLD: regional ranking

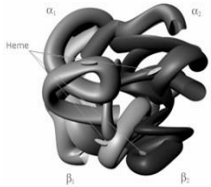
Sex	Cause	Global	AP HI	Eurp Western	Australasia	NA HI	Eurp Central	LA Southern	Eurp Eastern	Asia East	LA Tropical	LA Central	Asia SE	Asia Central	LA Andean	NA/ME	Caribbean	Asia South	Oceania	SSA Southern	SSA East	SSA Central	SSA West
Females	Iron-deficiency anemia																						
Males	Iron-deficiency anemia																						
Males	Hookworm disease																						
Females	Hookworm disease																						
Females	Sickle cell disorders																						
Females	Thalassemias																						
Males	Sickle cell disorders																						
Females	Malaria																						
Males	Thalassemias																						
Males	Malaria																						
Females	CKD (unspecified)																						
Females	Schistosomiasis																						
Females	Uterine fibroids																						
Males	Schistosomiasis																						
Males	Other tropical diseases																						
Females	Other tropical diseases																						
Males	Other infectious diseases																						
Males	CKD (unspecified)																						
Males	Other hemoglobinopathies																						
Females	Other endocrine																						
Males	Other endocrine																						
Females	Other infectious diseases																						
Females	CKD (due to diabetes)																						
Females	Other hemoglobinopathies																						
Females	CKD (due to hypertension)																						
Females	Other gynecological diseases																						
Males	CKD (due to hypertension)																						
Males	CKD (due to diabetes)																						
Females	Gastritis and duodenitis																						
Females	G6PD deficiency	30	11	11	23	10	24	22	24	27	28	18	29	23	30	29	31	27	31	31	29	31	
Females	Maternal hemorrhage	31	27	20	25	21	25	29	28	31	34	27	26	27	29	31	32	22	32	32	27	32	28
Males	Gastritis and duodenitis	32	29	19	27	15	26	27	25	21	29	25	27	24	25	33	30	29	20	28	29	25	32
Males	G6PD deficiency	33	31	25	29	18	28	31	29	29	33	33	33	30	33	34	35	31	33	35	33	33	34
Males	Peptic ulcer disease	34	26	28	26	16	27	30	26	30	32	30	30	26	32	32	33	33	28	33	35	30	33
Females	Peptic ulcer disease	35	25	29	28	19	29	28	27	34	35	32	32	28	31	35	34	32	27	34	34	35	35



Oorzaken van aangeboren bloedarmoede:



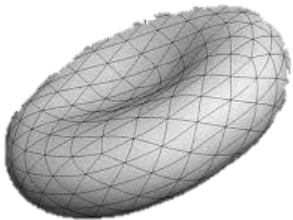
Oorzaken van erfelijke hemolytische anemie



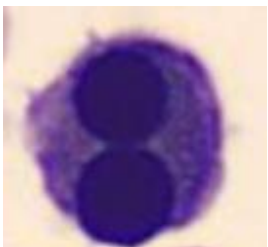
Afwijking in hemoglobine:
Hemoglobinopathie
Thalassemie



Afwijking in (energie) metabolisme:
G6PD
PKD (pyruvaat kinase deficiëntie)



Afwijking in celmembraan:
Sferocytose
Stomatocytose



Overig

... ..



Wat is de meest prevalente aangeboren rode bloedcelziekte in Nederland

- 1) Sferocytose en andere membraanafwijkingen
- 2) Enzym afwijkingen inclusief G6PD (favisme)
- 3) Thalassemie
- 4) Sikkelcelziekte



Erfelijke hemolytische anemie in NL

Incidentie:

- Beta-thalassemie 5-10/jaar
- Sikkelcelziekte 40-60/jaar

Prevalentie in NL (?!):

- | | |
|------------------------|--------|
| • Membraan afwijkingen | 15.000 |
| • Sikkelcelziekte | 2.000 |
| • Beta-thalassemie | 150 |
| • PKD | 40-60 |
| • CDA | 40-60 |
| • HK | 2-5 |

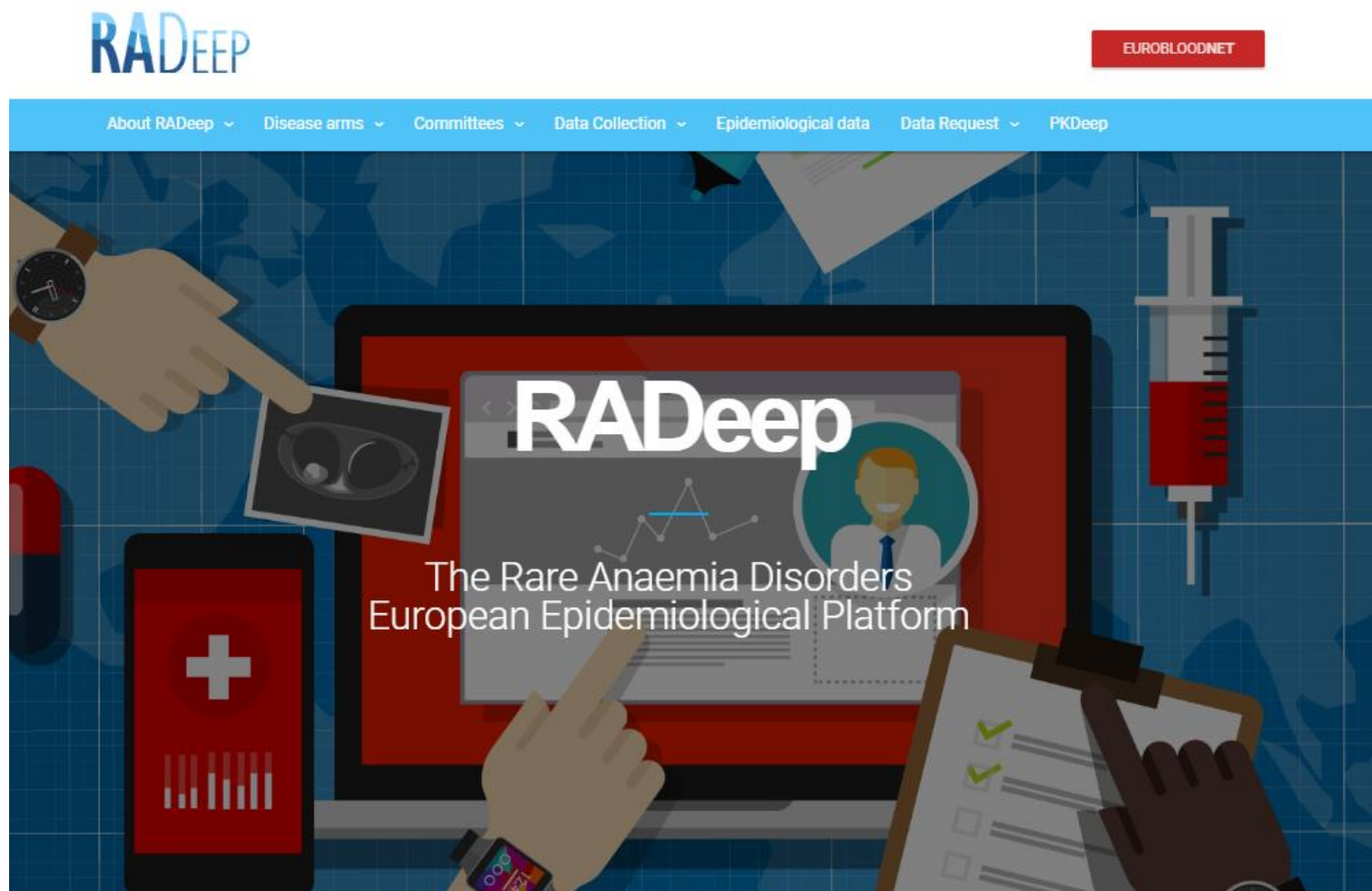


Registries zijn er (nog) niet

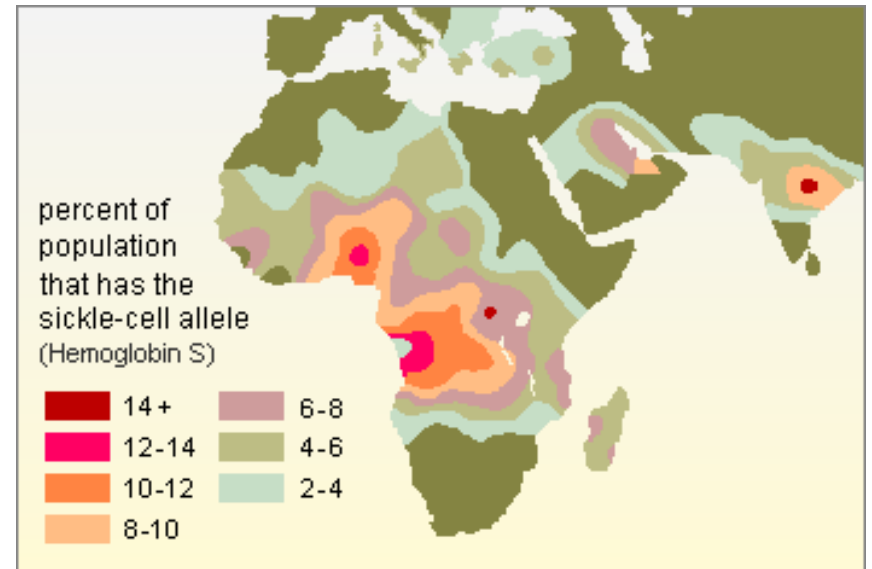
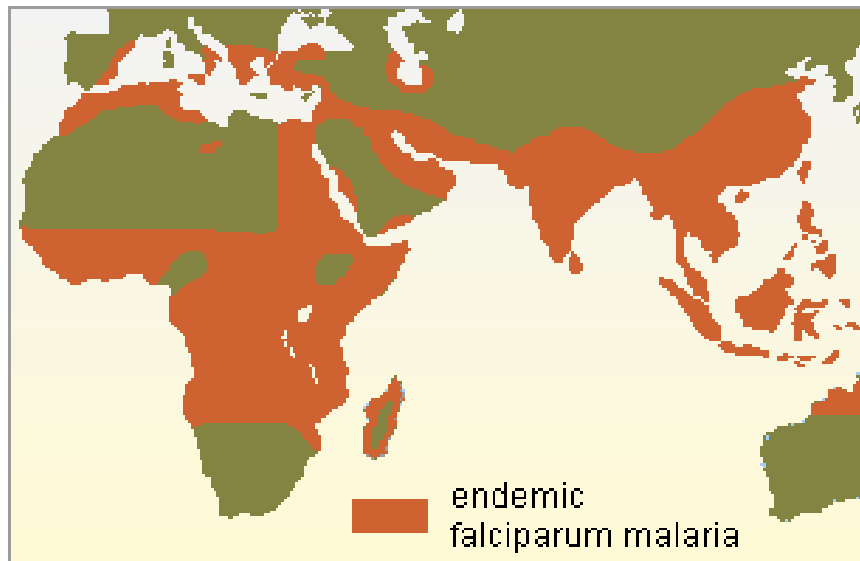
http://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Algemeen_Actueel/Brochures/Preventie_Zo



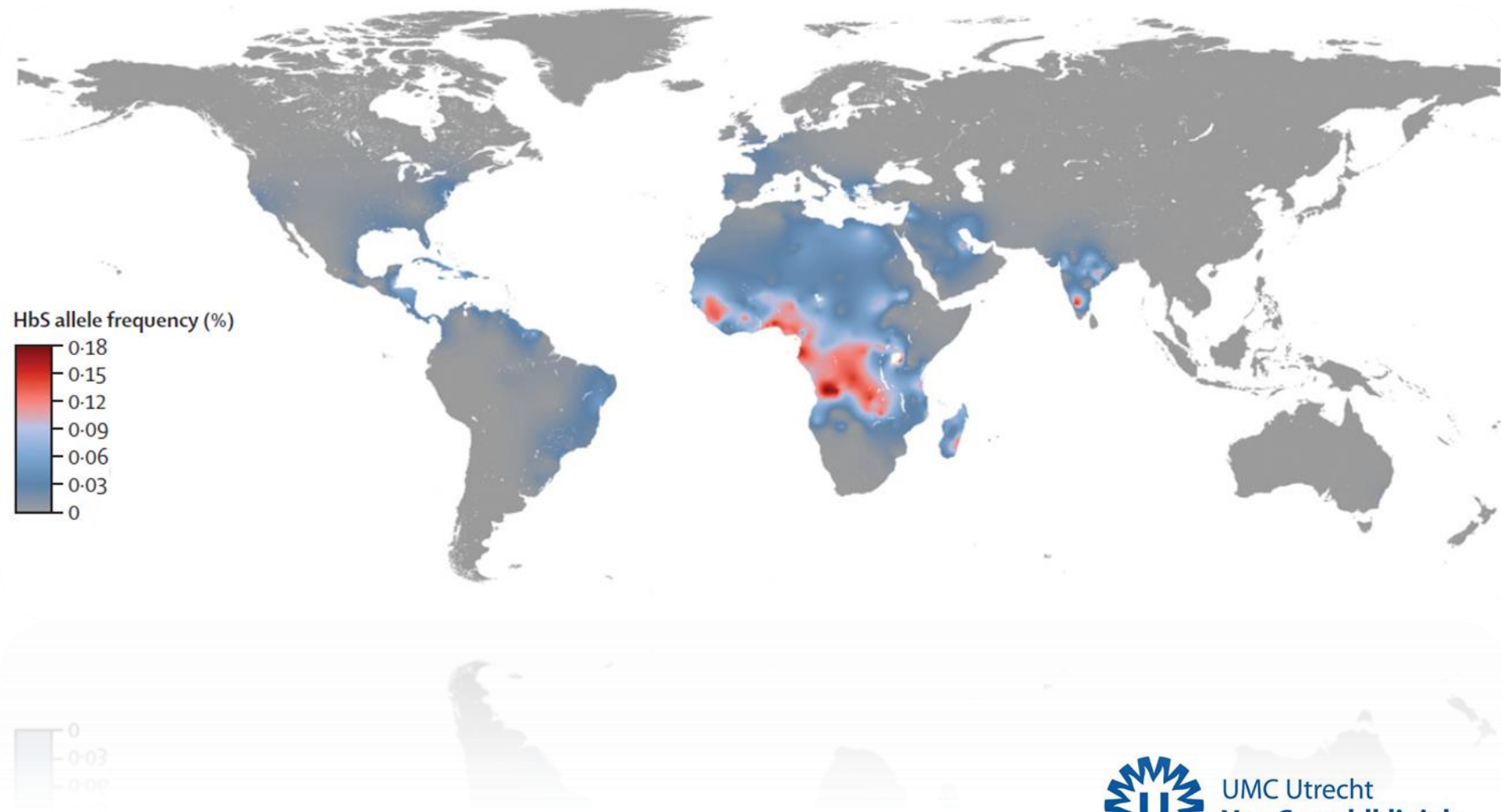
RADeep, the [Rare Anaemia Disorders European Epidemiological Platform](#), is a joint venture conceived in the core of [ERN-EuroBloodNet](#), as an **umbrella for both new and already existing European patients' registries in rare anaemias (RAs)**.



Epidemiologie: Malaria vs Sikkelcelziekte



Global HbS allele frequency



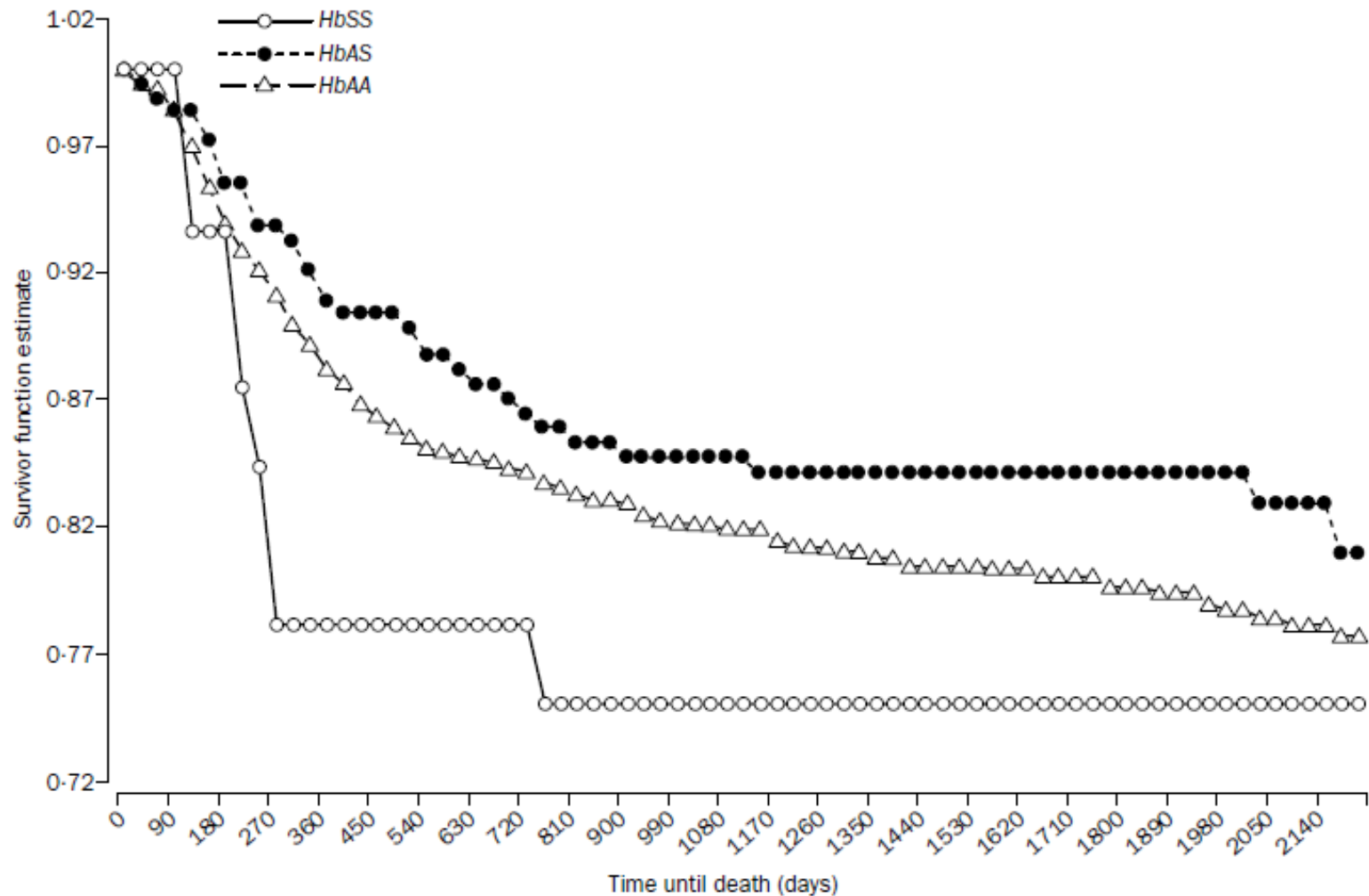
Lancet, 25 Oct 2012

Beschermst SCZ tegen malaria?

- 1) ja
- 2) nee geen effect
- 3) nee, integendeel je gaat nog sneller dood aan malaria



Survival malaria



RARE DISEASES

BIG IMPACT

IN TOTAL, RARE DISEASE IMPACT

30 MILLION



1 IN 10 AMERICANS

Source: National Institutes of Health



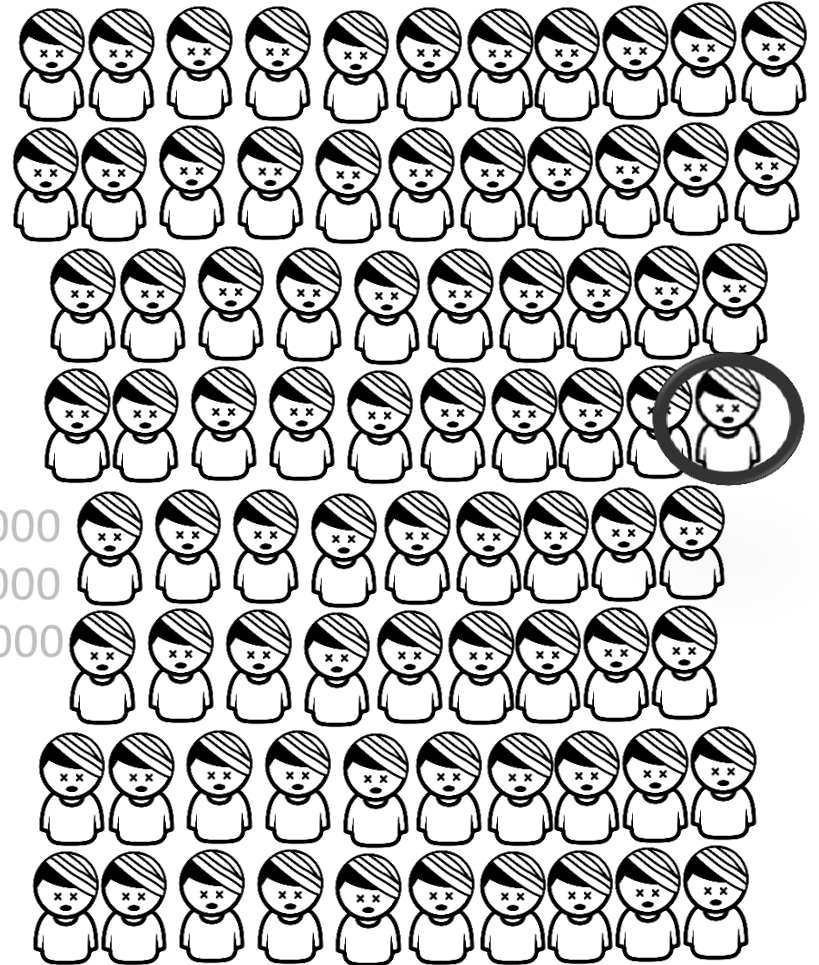
Herkennen van erfelijke anemie



6,916,000,000

772,000,000

dm 21,000,000
copd 29,000,000
anemia 68,000,000



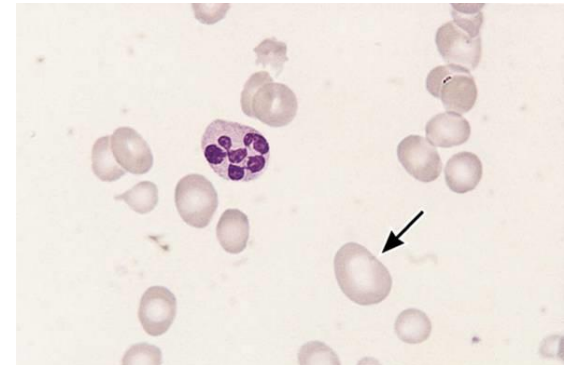
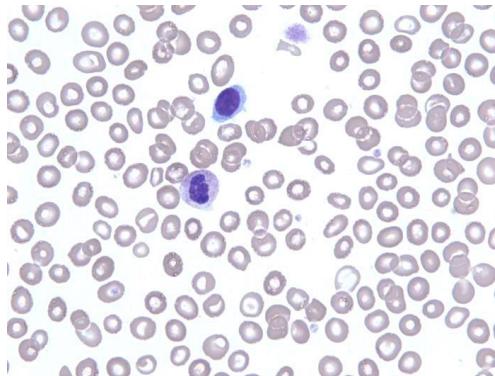
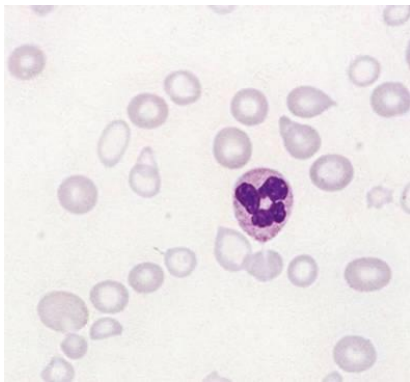
Epidemiologie in Nederlandse huisartspraktijk

- In de 1^e lijn:
 - 1% is drager hemoglobinopathie
 - Van de geboren kinderen 2%
 - >70j 14% heeft anemie:
 - 6% der chronische zieken
 - 3% ijzergebrek, 3% renaal, 1% pernicioeus, 2% ECI.

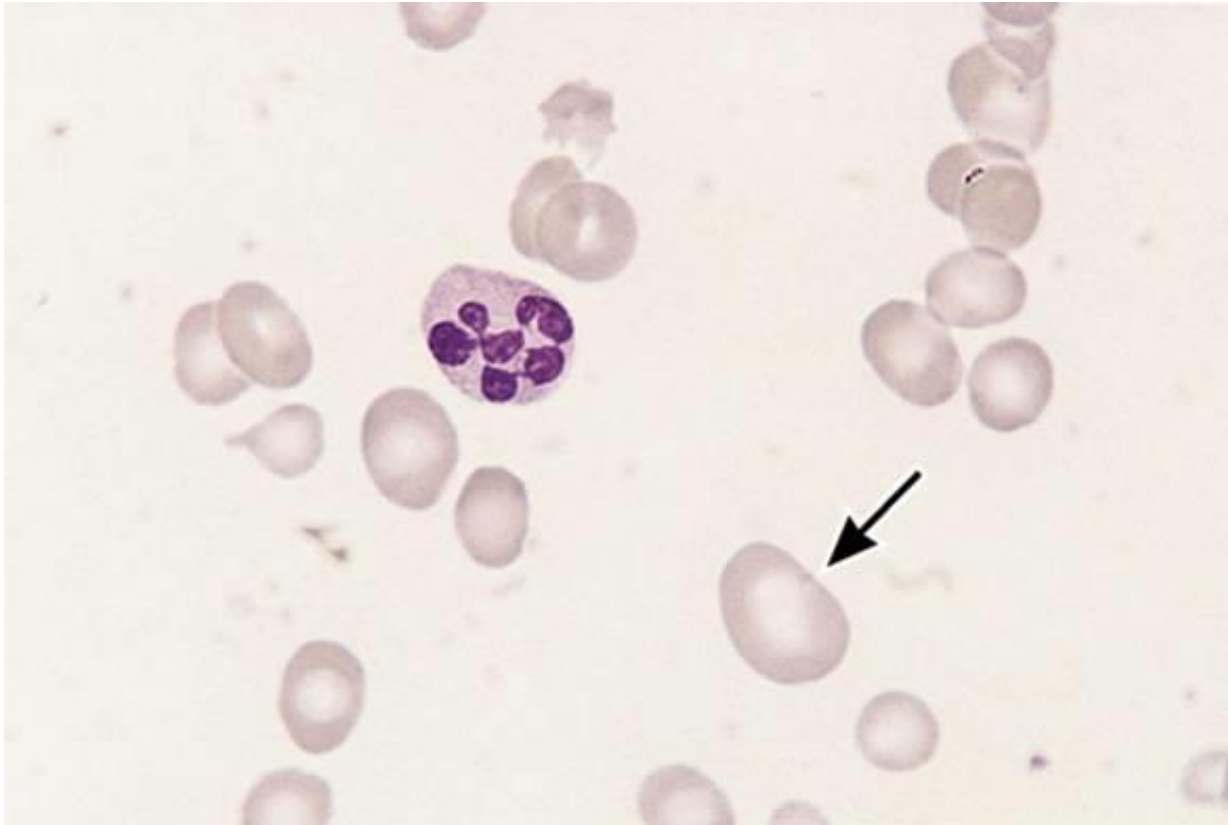


Morfologische classificatie van anemie

- Op basis van MCV: RBC grootte
 - Microcytair < 82fl
 - Normocytair 82-98fl
 - Macrocytair >98fl



RBC morfologie: macrocytair



UMC Utrecht
Van Creveldkliniek

Morfologische classificatie: macrocytaire anemie

- Reticulocytosis (hemolyse)
- Vitamine B12 of foliumzuur tekort
- Abnormale RBC maturatie (myelodysplasie)
- Overig
 - Alcohol
 - Leverlijden
 - Hypothyreoidie
 - Medicatie

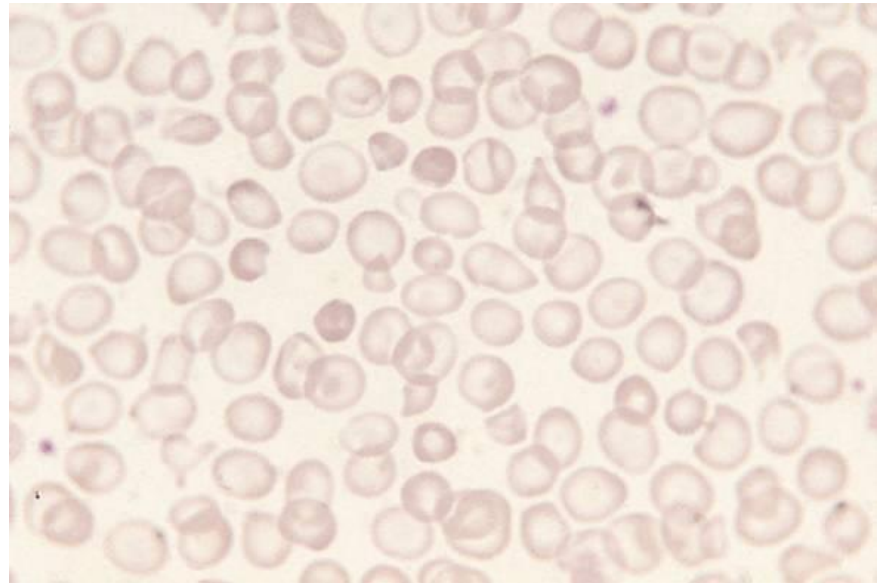
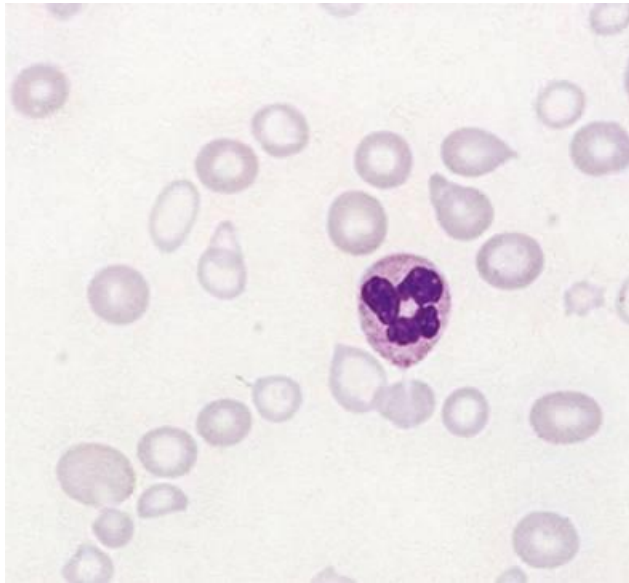


Morfologische classificatie: normocytaire anemie

- Acut bloedverlies
- Chronische ziekte
- Beenmergsuppressie of -ziekte
- Chronisch nierfalen
- Endocrinologisch
 - Hypothyreoidie
 - Hypopituitarisme (hypogonadotroop)



Microcytaire anemie morfologisch



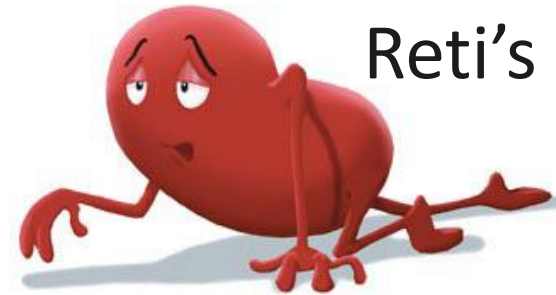
Morfologische classificatie: microcytaire anemie

- Verminderde ijzerbeschikbaarheid
 - IJzergebrek
 - Anemie der chronische ziekte
- Verminderde heme synthese
 - Sideroblastaire anemie
 - Loodvergiftiging
- Verminderde globine productie
 - Thalassemie



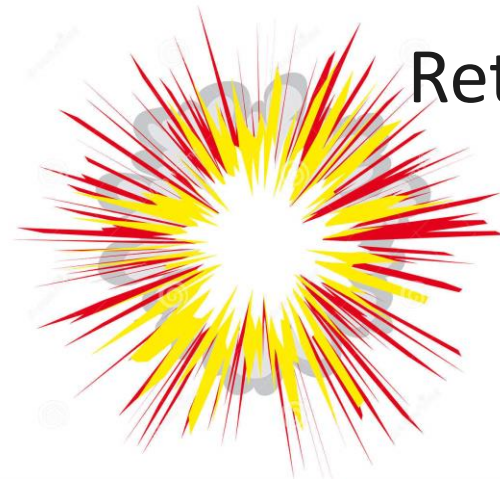
(Meest voorkomende) oorzaken van anemie

- Gestoorde aanmaak
 - Tekort aan bouwstenen
 - Beenmergaandoening



Reti's LAAG

- Bloedverlies
- Verhoogde afbraak
 - Verworven
 - Erfelijk



Reti's HOOG



UMC Utrecht
Van Creveldkliniek

MB
SPELLEN



Vanaf 6 jaar
2 spelers



Met slimme vragen en trucs
je overtuigen. Zo schakel je
de verkeerde gezichten een
voor één uit! Draagt hij of
ze een hoed? Dorbelen?



Een truf? Raad als
eerste het gezicht op
de kaart van je
tegenstander, dan
win jij het spel!

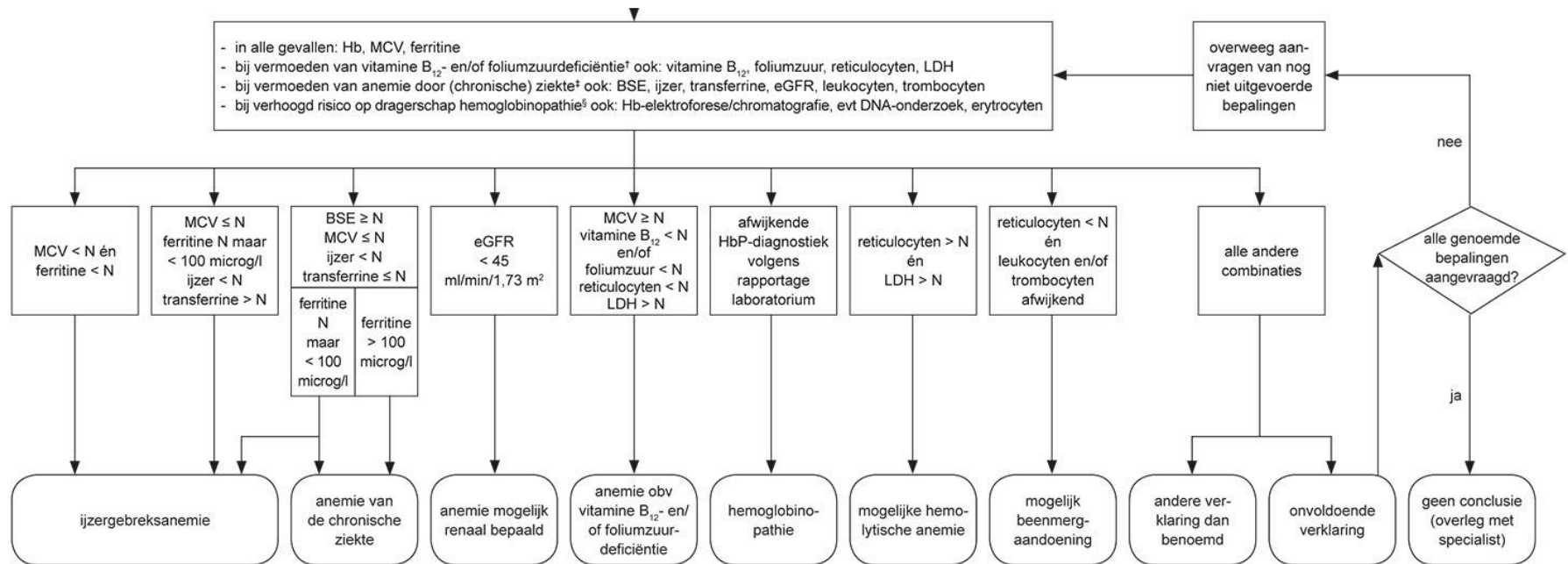
WIE IS HET

Met slimme vragen
vind je het goede
gezicht!



Richtlijn NHG

Stroomschema Aanvullend onderzoek bij anemie



* Dit schema is van toepassing bij patiënten bij wie in de praktijk of in het laboratorium een anemie is vastgesteld, met uitzondering van kinderen met een Hb > 6,0 mmol/l die in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt.

[†] Afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding bij overmatig alcoholgebruik), bekend potentieel opnameprobleem (inflammatoire darmziekte, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of protonpompremmers.

[‡] Aandoening die een anemie door (chronische) ziekte tot gevolg kan hebben (infectie, maligniteit, chronische ziekte, nierfunctiestoornis, hematologische aandoening).

[§] Zie [kader Risicogroepen] in de hoofdttekst.

MCV = mean corpuscular volume; BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbP = hemoglobinopathie; LDH = lactaatdehydrogenase; N = normale bereik.

Casus 1

- Vrouw 15 jaar
- Hevig menstrueel bloedverlies
- Hb 6,7

Wil u nog meer weten?

Wat is uw beleid?

Wat zegt de richtlijn?

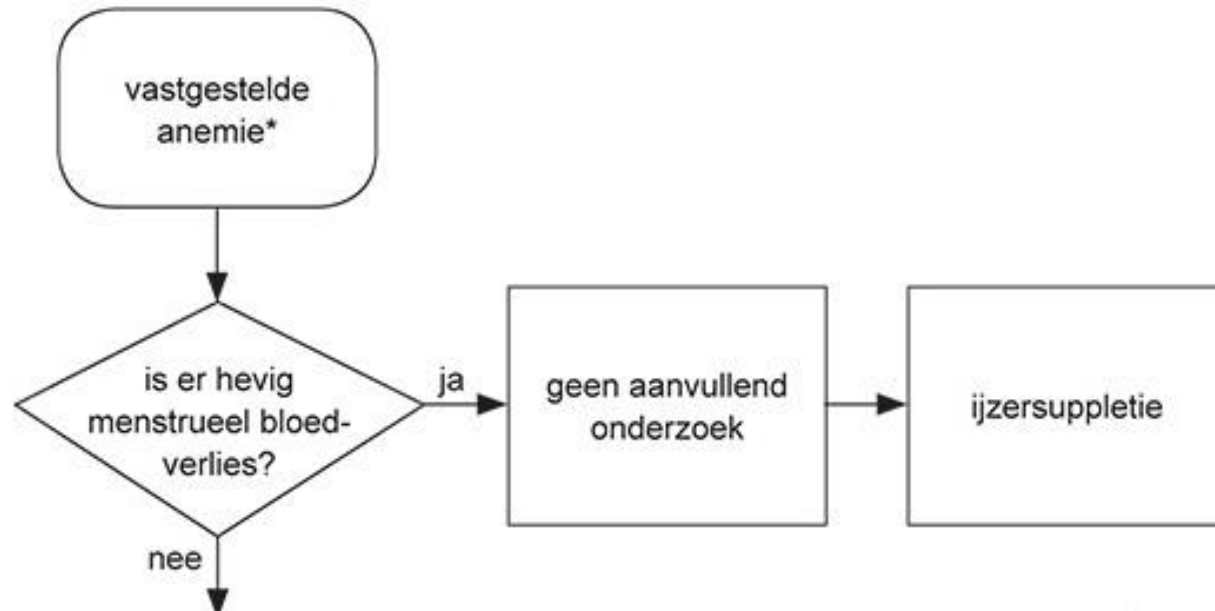


De richtlijn beveelt aan:

- 1) Geen aanvullend onderzoek en meteen behandelen middels ijzersuppletie
- 2) Geen aanvullend onderzoek en (nog) niet behandelen middels ijzersuppletie
- 3) Wel aanvullend onderzoek en meteen behandelen middels ijzersuppletie
- 4) Wel aanvullend onderzoek en (nog) niet behandelen middels ijzersuppletie
- 5) Anders

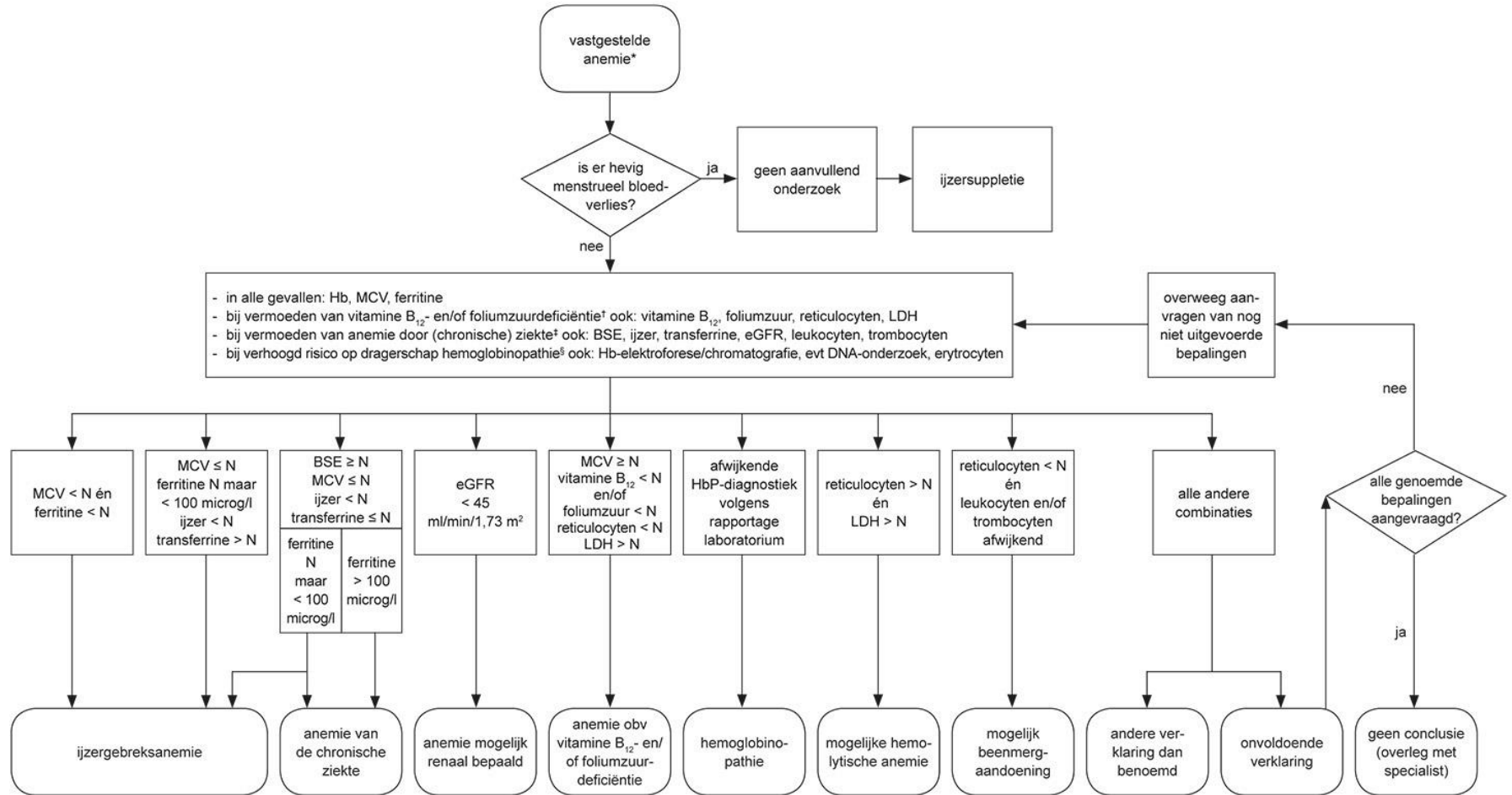


Richtlijn NHG



Richtlijn NHG

Stroomschema Aanvullend onderzoek bij anemie



* Dit schema is van toepassing bij patiënten bij wie in de praktijk of in het laboratorium een anemie is vastgesteld, met uitzondering van kinderen met een Hb > 6.0 mmol/l die in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt.

† Afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding bij overmatig alcoholgebruik), bekend potentieel opnameprobleem (inflammatoire darmziekte, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of protonpompremmers.

‡ Aandoening die een anemie door (chronische) ziekte tot gevolg kan hebben (infectie, maligniteit, chronische ziekte, nierfunctiestoornis, hematologische aandoening).

§ Zie [kader Risicogroepen] in de hoofdstekst.

MCV = mean corpuscular volume; BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbP = hemoglobinopathie; LDH = lactaatdehydrogenase; N = normale bereik.

Casus 1a

- Vrouw 15 jaar
- Hevig menstrueel bloedverlies
- Komt na 2 maanden terug Hb 7,6 MCV 81
- Wel wat beter nog wel moe

En nu?

Wat zegt de richtlijn?



Moe maar geen anemie, wel ijzer deficiëntie?

- NHG Richtlijn, geen definitie voor

Er is ijzergebreksanemie bij:

- een verlaagd MCV én een verlaagd ferritine;
- een normaal of verlaagd MCV bij patiënten die:
 - óf een aandoening hebben die een anemie door chronische ziekte tot gevolg kan hebben;
 - óf in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt,
 - én (in beide gevallen) een ferritine binnen het normale bereik maar lager dan 100 microg/l, een verlaagde ijzer- en een verhoogde transferrineconcentratie hebben.

- Experts
 - Ferritine < 30
 - (Verlaagd MCHC, MCV, verhoogd percentage microcytaire cellen)



Casus 1a

- Vrouw 15 jaar
- Hevig menstrueel bloedverlies
- Komt na 2 maanden terug Hb 7,6 MCV 81

42% van vrouwen vergelijkbaar met casus 1a heeft ijzergebrek.

(70% van deze vrouwen in de 2^e lijn heeft een bloedingsziekte)



Controle bij ijzergebrek

week. Bij uitblijvend of te traag herstel van de Hb-concentratie moeten de volgende oorzaken worden overwogen:

- niet-adequate inname van de geneesmiddelen;
- interactie met andere geneesmiddelen (tetracyclines, antacida, H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers, calciumzouten);
- fout in de diagnose: het betreft toch geen of niet alleen een ijzergebreksanemie (zie Richtlijnen diagnostiek voor 'alle andere gevallen').
- onderliggende aandoening, zoals malabsorptie of blijvend bloedverlies uit een carcinoom. Voer in dat geval aanvullende diagnostiek uit, zoals beschreven onder *Vervolgdiagnostiek* bij ijzergebreksanemie;

Nadat een normaal Hb-gehalte is bereikt, moet de orale therapie 8-12 weken voortgezet worden om de ijzerreserves aan te vullen. De dosering kan de helft zijn van de dosis die tot dan toe goed werd verdragen.²⁷⁾



Casus 1c

- Vrouw 15 jaar
- Hevig menstrueel bloedverlies
- Hb was 6,7 MCV 67
- Komt na 2 maanden terug Hb 6,9 MCV 75
- Ferritine 156 TSAT 35%
- Niet meer moe
- Welke diagnostiek nu?



Welke diagnostiek nu

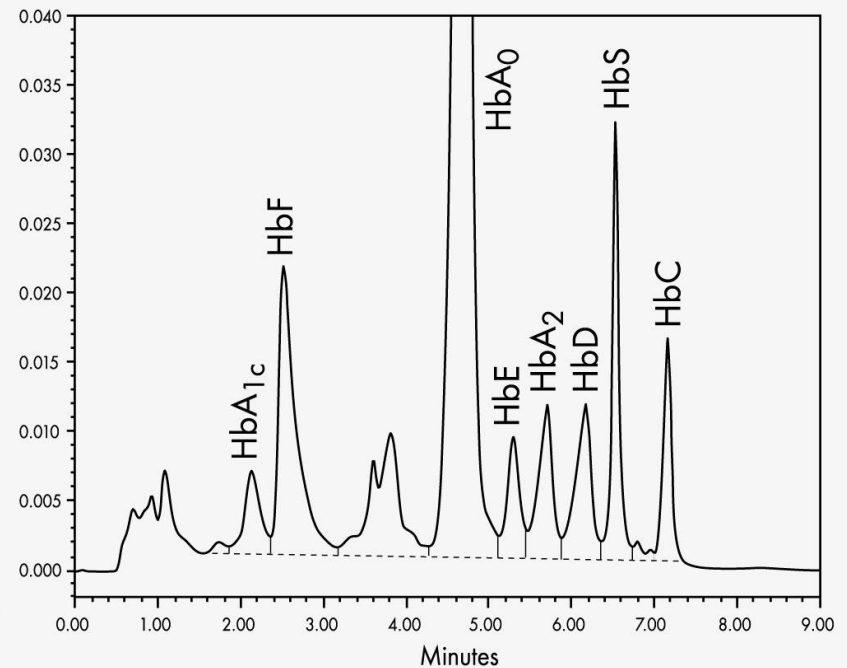
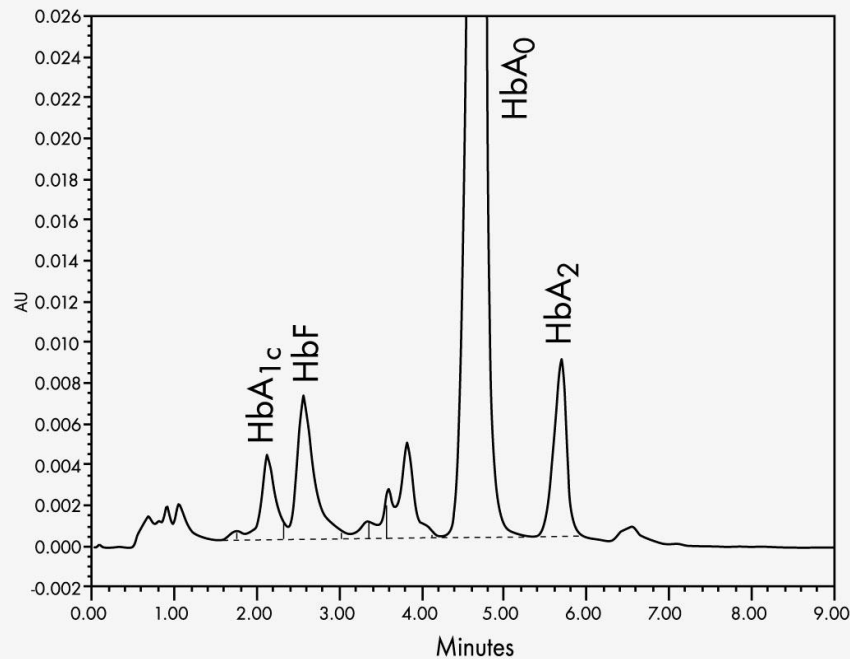
- 1) DNA onderzoek thalassemie
- 2) Sikkel(cel)test
- 3) Hb-elektroforese
- 4) Membraantest
- 5) Verwijzen naar de hematoloog
- 6) Genpanel (NGS)



- in alle gevallen: Hb, MCV, ferritine
- bij vermoeden van vitamine B₁₂- en/of foliumzuurdeficiëntie[†] ook: vitamine B₁₂, foliumzuur, reticulocyten, LDH
- bij vermoeden van anemie door (chronische) ziekte[‡] ook: BSE, ijzer, transferrine, eGFR, leukocyten, trombocyten
- bij verhoogd risico op dragerschap hemoglobinopathie[§] ook: Hb-elektroforese/chromatografie, evt DNA-onderzoek, erytrocyten

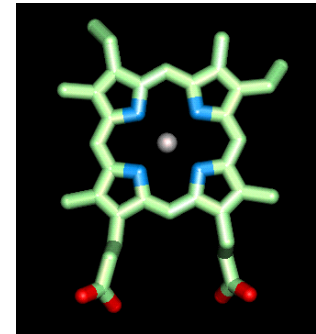
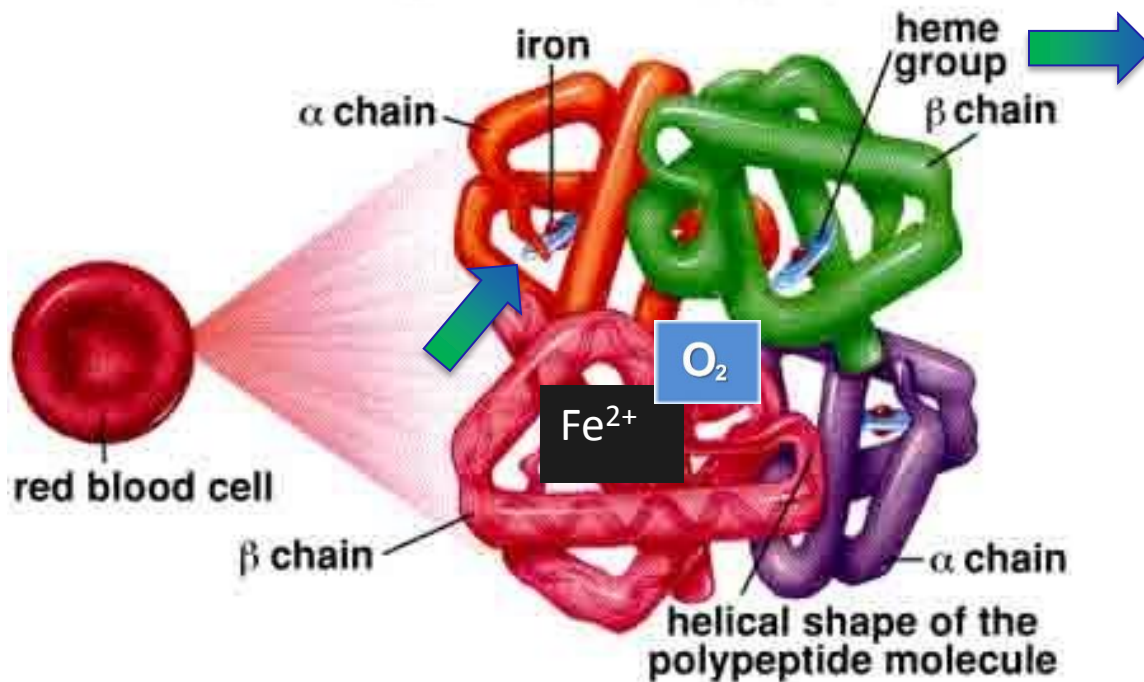


Hb elektroforese hoe zat het ook al weer?

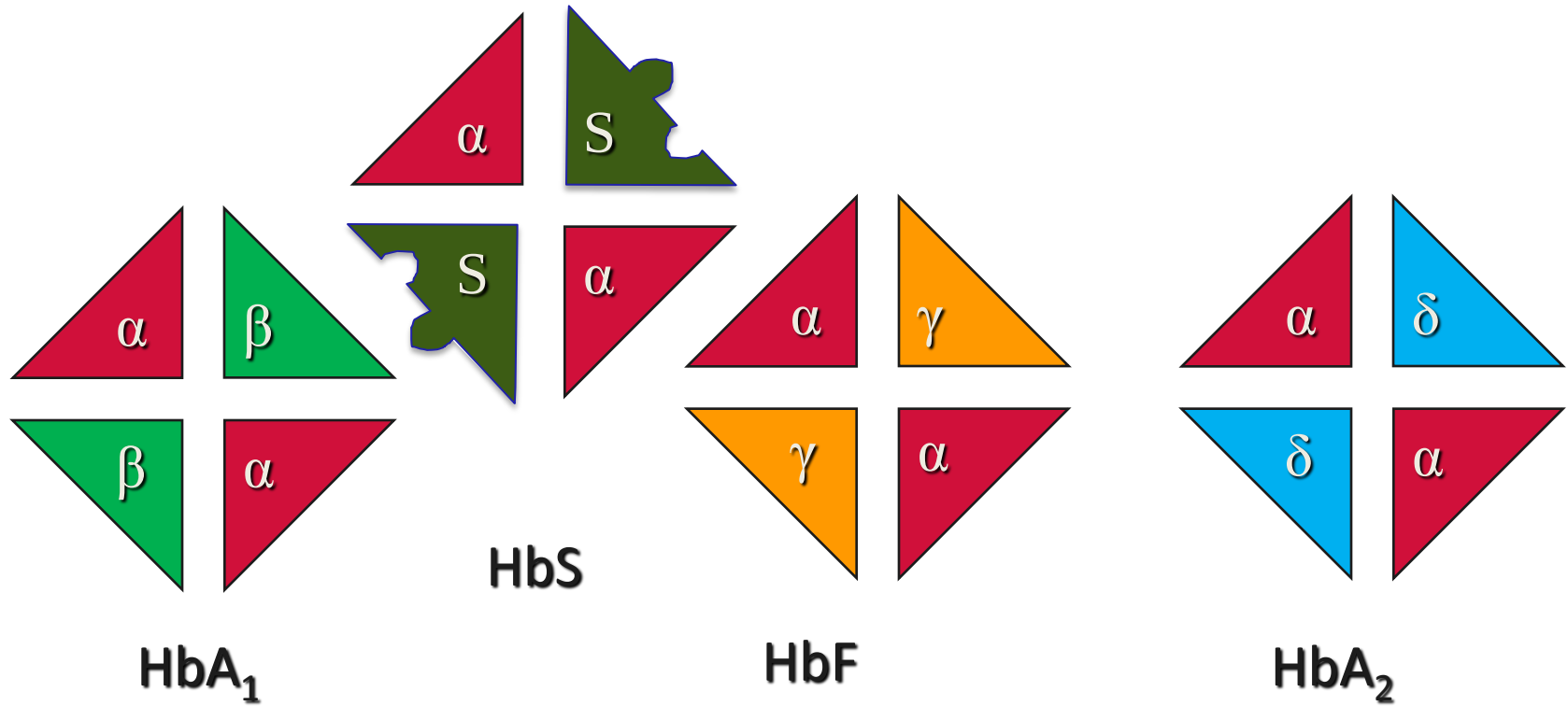


Rode bloedcel: functie

- Zuurstoftransport via hemoglobine
 - vrij plasma Hb toxisch en osmotisch
 - verpakt Hb veel efficiënter



Structuur van het Hb molecuul



Volw: 98 %

~ 1%

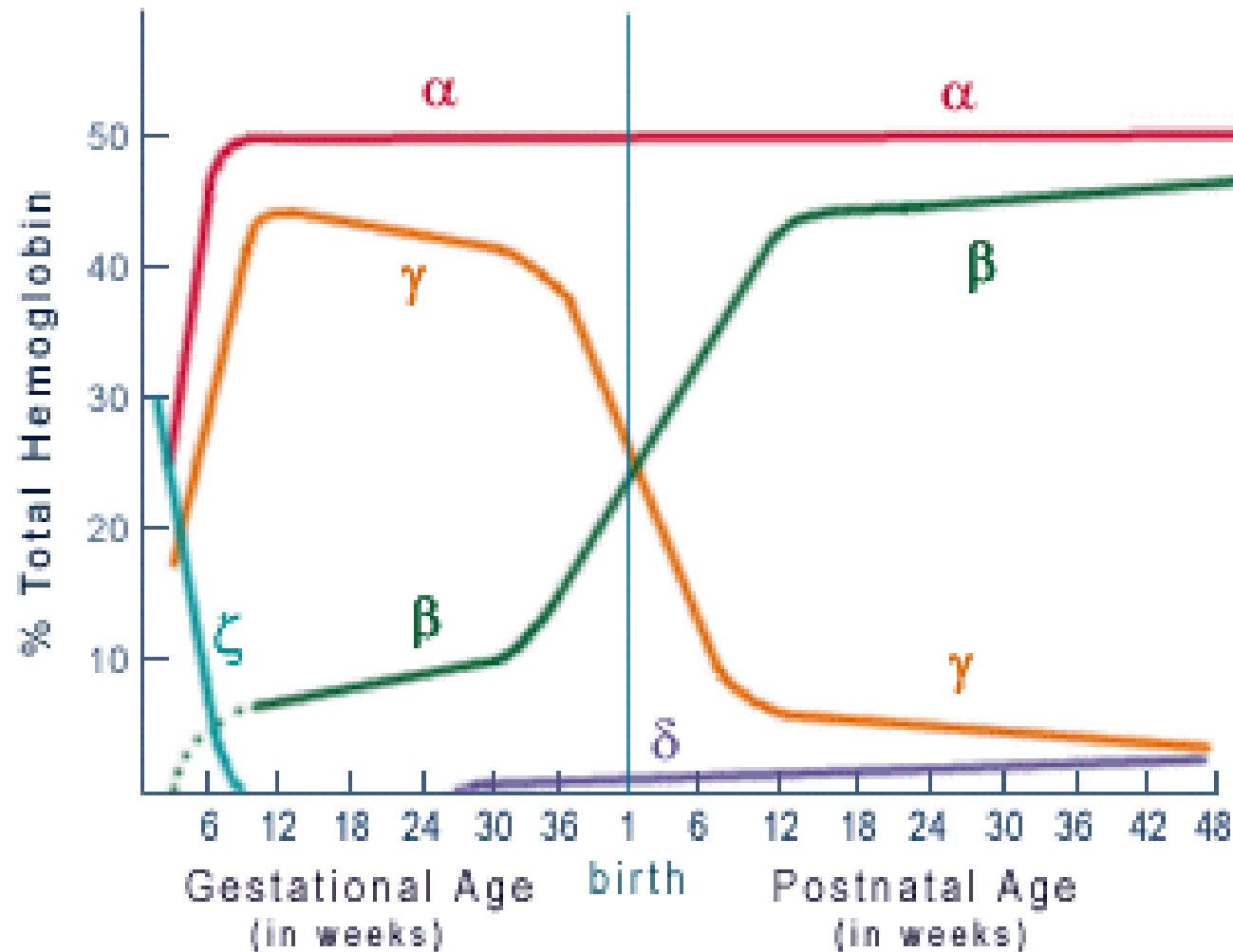
< 3%

Neonat: < 10 %

> 70 %

< 1%

Hemoglobin switch



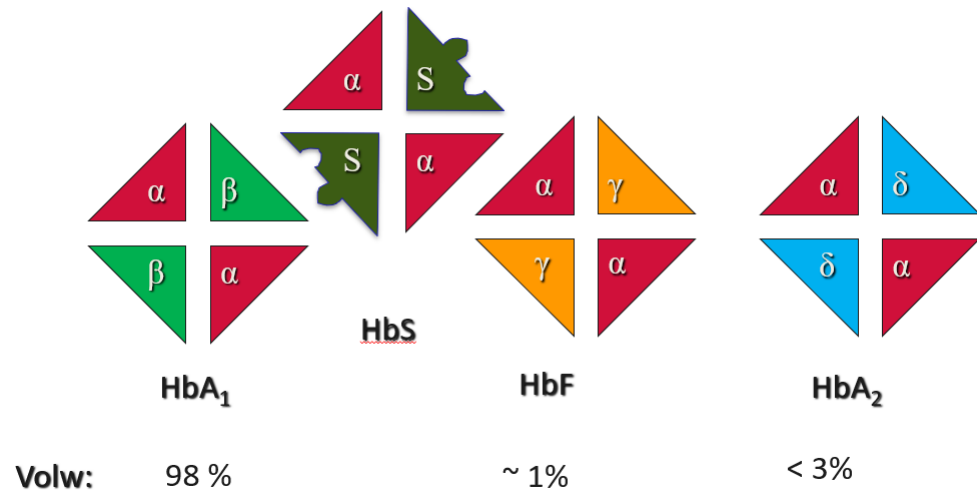
Hemoglobinopathieën

- Erfelijke afwijkingen die gekenmerkt worden door een abnormaal hemoglobine
- Kwalitatieve afwijking in β -keten: sikkelcelziekte
- Kwantitatieve afwijking in α -keten: α -thalassemie
- Kwantitatieve afwijking in β -keten: β -thalassemie



Hb typeringen

- Hb 7.6
- MCV 86.4
- HbA1 >95%
- HbA2 2.7%
- HbF <1%

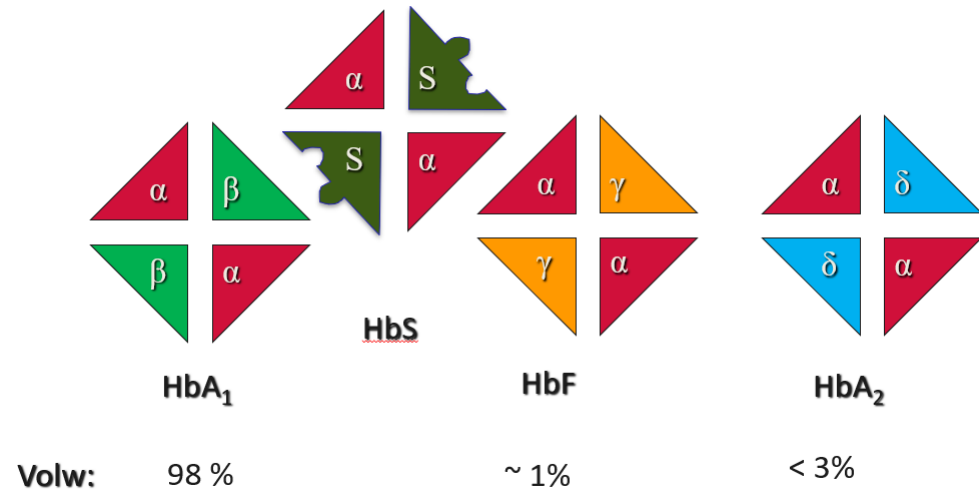


Diagnose?



Hb typeringen

- Hb 7.6
- MCV 86.4
- HbA1 >95%
- HbA2 2.7%
- HbF <1%

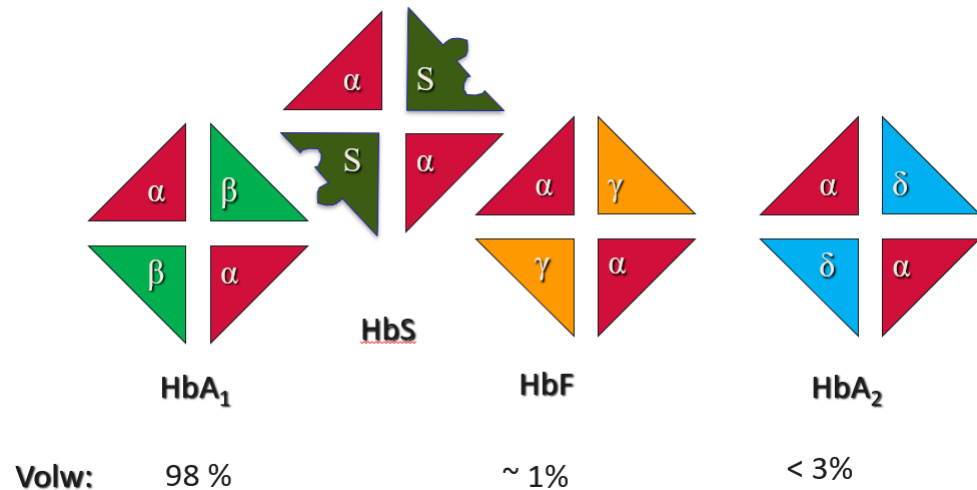


Diagnose? Normaal



Hb typeringen

- Hb 6.7
- MCV 64.4
- HbA1 >95%
- HbA2 2.2%
- HbF <1%

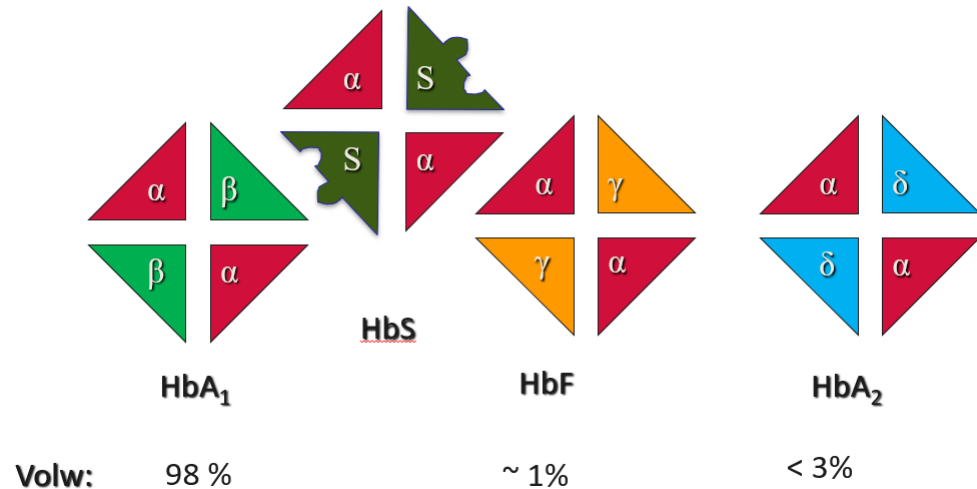


Diagnose?



Hb typeringen

- Hb 6.7
- MCV 64.4
- HbA1 >95%
- HbA2 2.2%
- HbF <1%

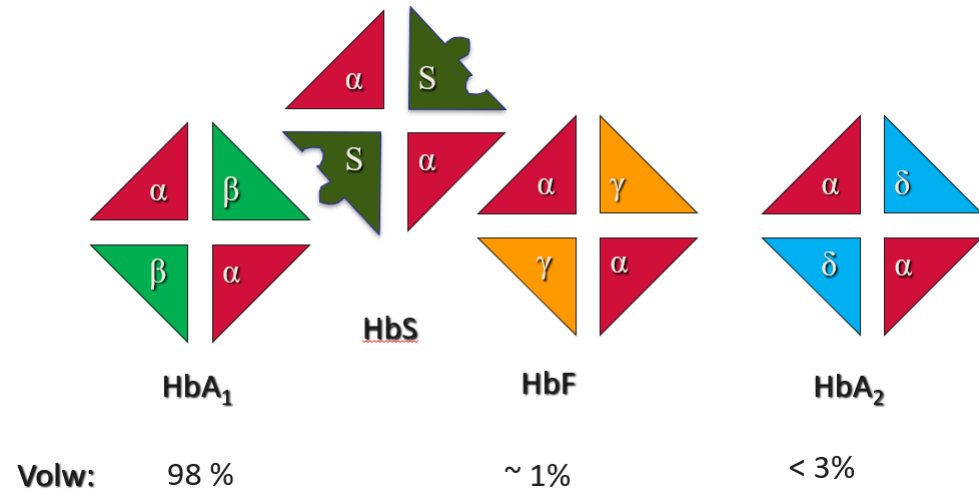


Diagnose? IJzergebreek



Hb typeringen

- Hb 8.3
- MCV 85.9
- HbA1 58.8%
- HbA2 4.6%
- HbS 35.1%
- HbF 1.5%

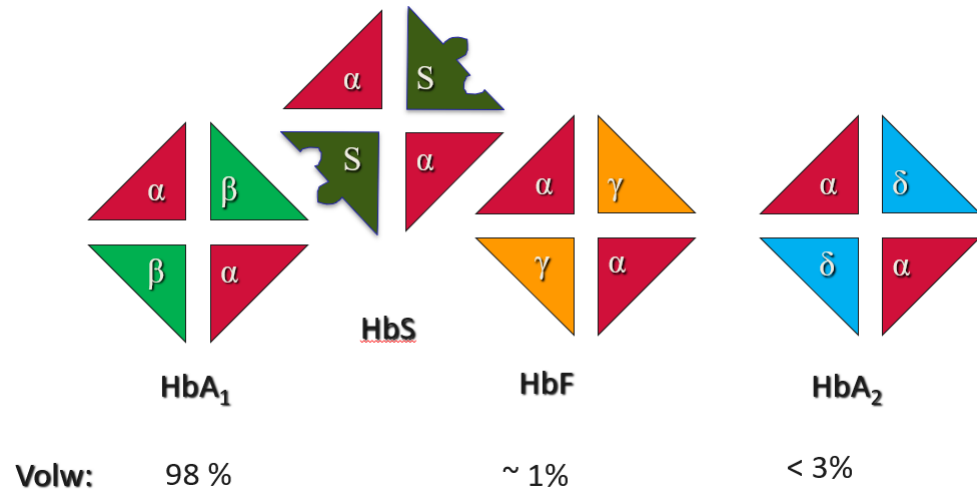


Diagnose?



Hb typering

- Hb 8.3
- MCV 85.9
- HbA1 58.8%
- HbA2 4.6%
- HbS 35.1%
- HbF 1.5%

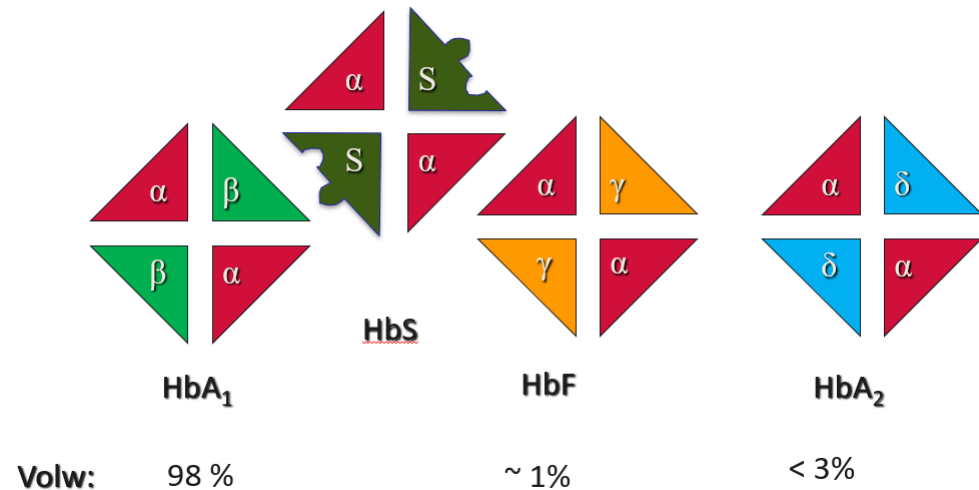


Diagnose? Sikkcel trait



Hb typeringen

- Hb 8.5
- MCV 76.6
- HbA1 21.4%
- HbA2 6.7%
- HbS 60.5%
- HbF 11.4%

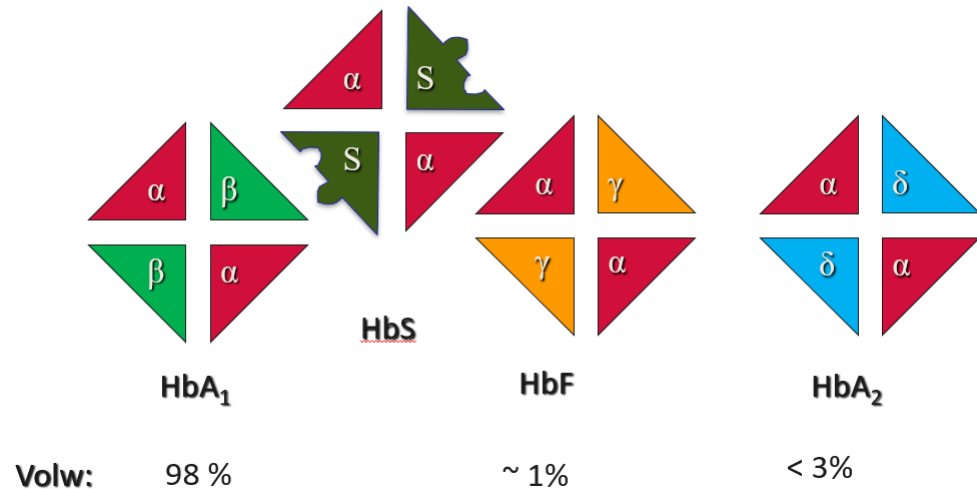


Diagnose?



Hb typeringen

- Hb 8.5
- MCV 76.6
- HbA1 21.4%
- HbA2 6.7%
- HbS 60.5%
- HbF 11.4%

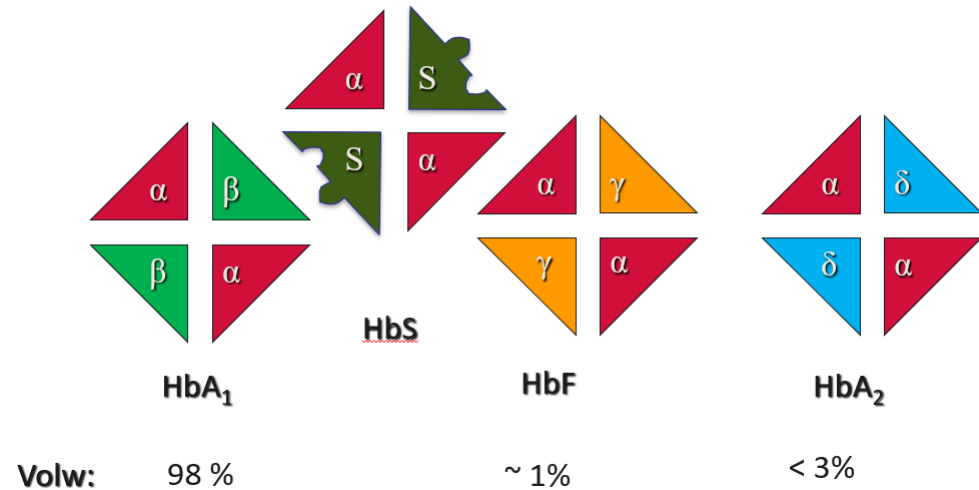


Diagnose? Sikkelcel/beta-thalassemie (HbS β^+)



Hb typeringen

- Hb 4.5
- MCV 80
- HbA1 -
- HbA2 3.9%
- HbS 89.2%
- HbF 6.9%

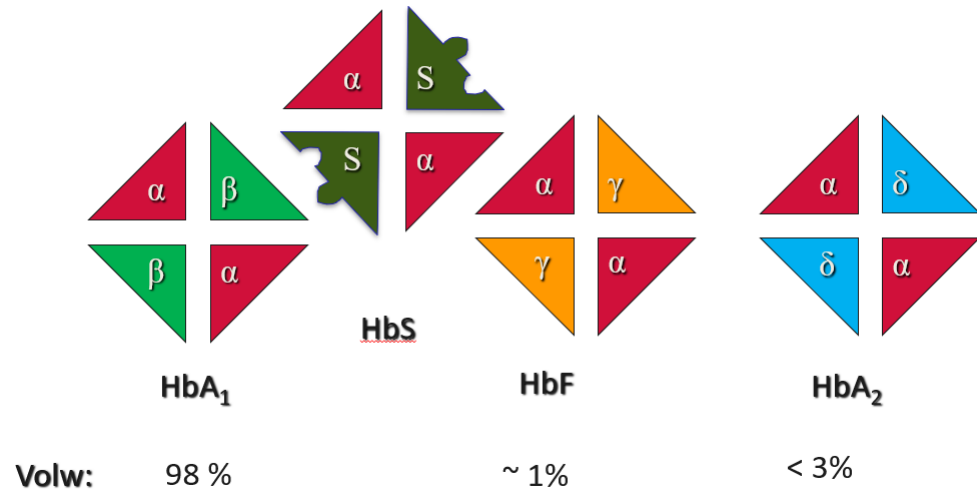


Diagnose?



Hb typeringen

- Hb 4.5
- MCV 80
- HbA1 -
- HbA2 3.9%
- HbS 89.2%
- HbF 6.9%

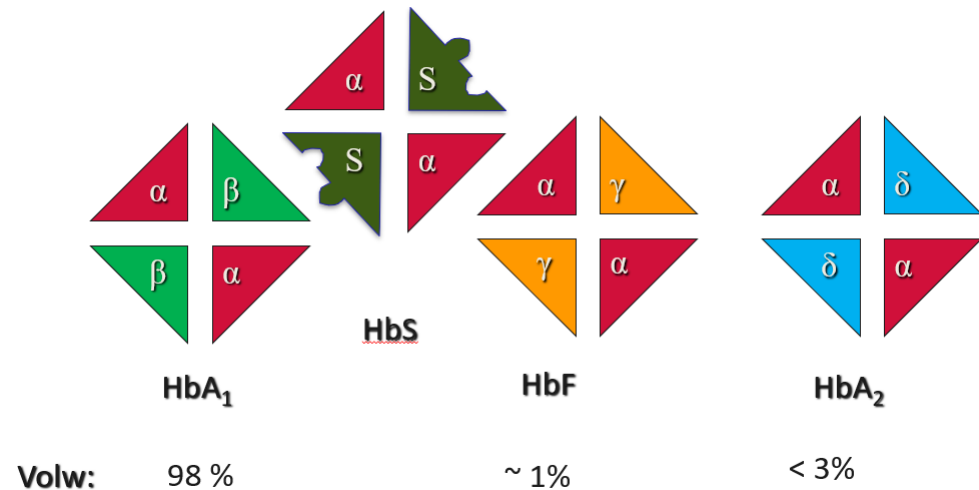


Diagnose? Homozygote sikkelcelanemie



Hb typeringen

- Hb 5.7
- MCV 69.1
- HbA1 -
- HbA2 7.5%
- HbS 84.4%
- HbF 8.1%

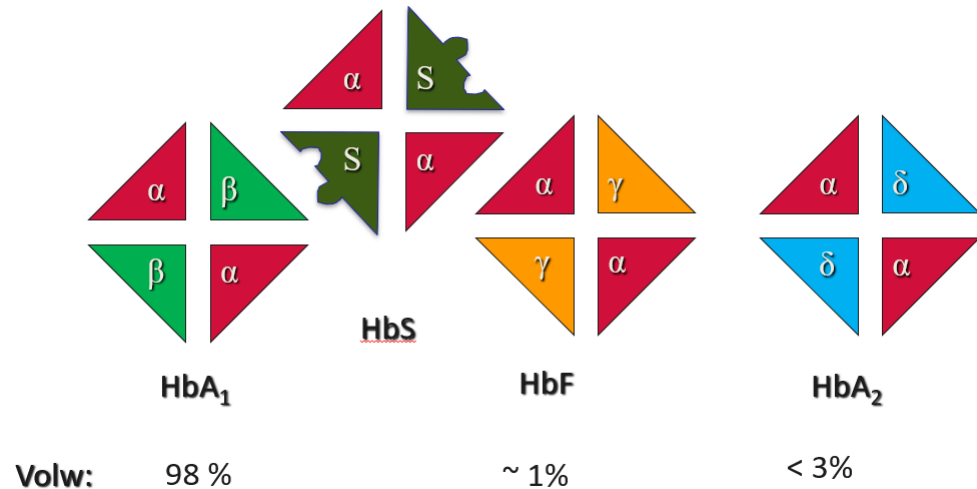


Diagnose?



Hb typering

- Hb 5.7
- MCV 69.1
- HbA1 -
- HbA2 7.5%
- HbS 84.4%
- HbF 8.1%

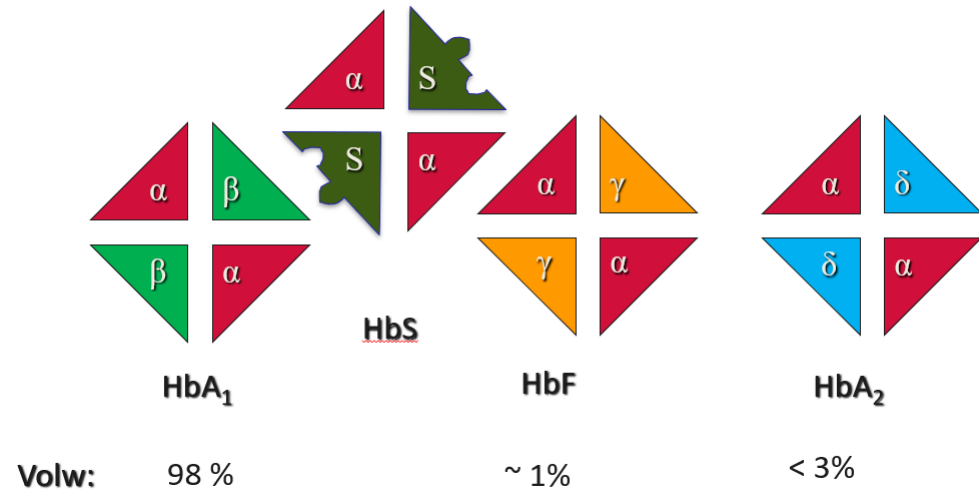


Diagnose? Sikkcel/beta-thalassemie (HbS β^0)



Hb typeringen

- Hb 6.2
- MCV 77.0
- HbA1 -
- HbA2 5.1%
- HbS 45.7%
- HbC 45.7%
- HbF 3.5%

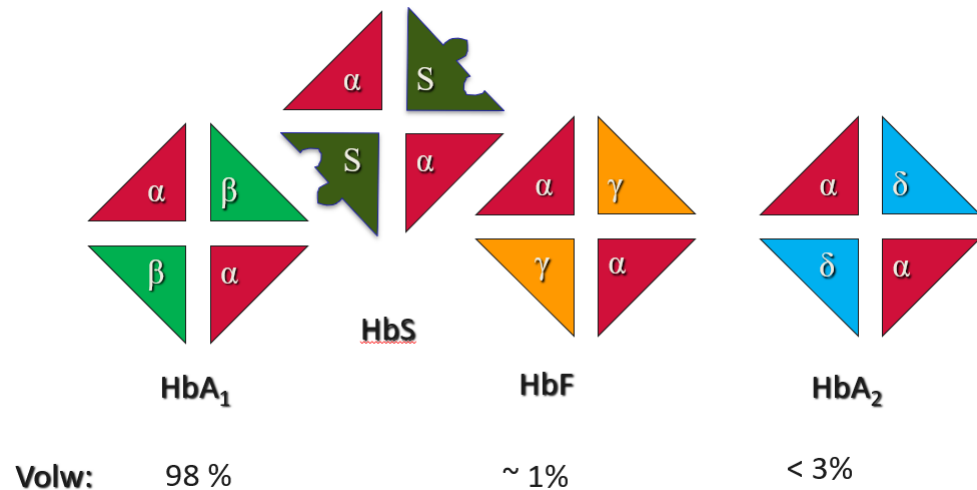


Diagnose?



Hb typeringen

- Hb 6.2
- MCV 77.0
- HbA1 -
- HbA2 5.1%
- HbS 45.7%
- HbC 45.7%
- HbF 3.5%



Diagnose? Dubbelheterozygote sikkelcelziekte (HbSC)



Screening op hemoglobinopathie

Risicogroepen voor hemoglobinopathieën/indicaties voor dragerschapstests

- Mensen (met voorouders) afkomstig uit gebieden met een hoge dragerschapsfrequentie van een hemoglobinopathie (Middellandse Zeegebied, Afrika, Azië, Midden Oosten, Caraïbisch gebied).
- Mensen met familieleden die een hemoglobinopathie hadden of hebben.
- Ouders en familie van een kind bij wie met de hielprik (dragerschap van) een hemoglobinopathie is vastgesteld.

Meer informatie over de erfelijkheidsaspecten van de hemoglobinopathieën vindt de huisarts op www.huisartsengenetica.nl en www.erfocentrum.nl.



Dragerschap hemoglobinopathie

- Erfelijkheids voorlichting door o.a. huisarts
- Familie planning
- Autosomaal recessief
- Embryoselectie
- Dragerschap komt NIET uit de hielprikscreening



Casus 1c

- Vrouw 15 jaar
 - Hb was 6,7 MCV 67
 - Komt na 2 maanden terug
 - Hb 6,9 MCV 75
 - Ferritine 156 TSAT 35%
 - Niet meer moe
 - Hb-elektroforese: normaal!!
-
- Wat is nu de meest voorkomende diagnose?

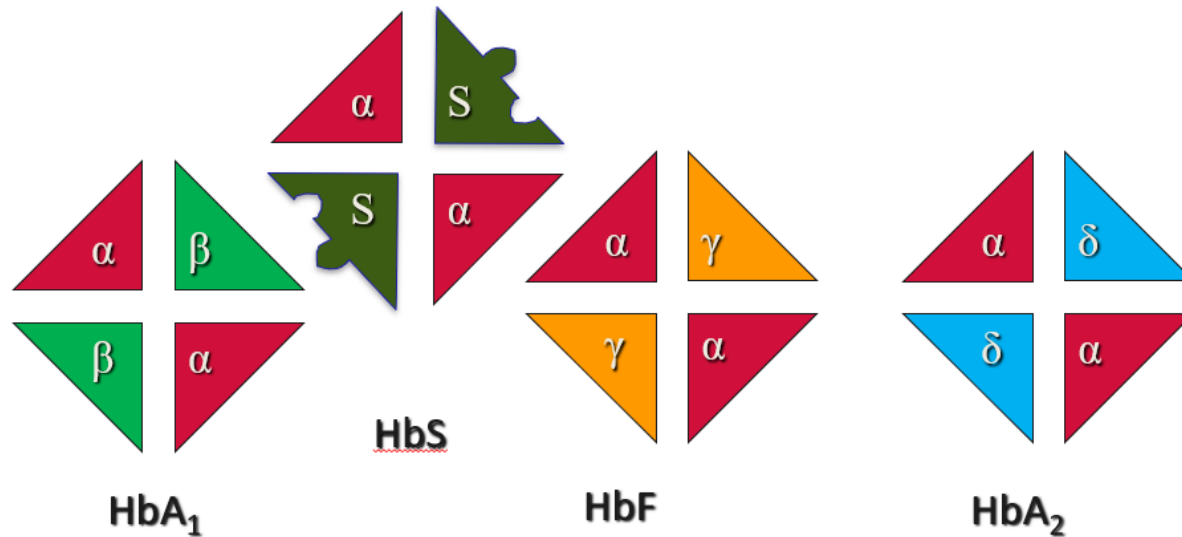


Wat is nu de meest voorkomende diagnose?

- 1) congenitaal dyserythropoietische anemie
- 2) alpha-thalassemie
- 3) lood vergiftiging
- 4) een enzym deficiëntie, bv G6PD
- 5) een membraan afwijking.



Uitleg waarom alpha –thalassemie alleen op DNA niveau getest kan worden.



Casus 1c

- Vrouw 15 jaar
- Hb was 6,7 MCV 67
- Komt na 2 maanden terug
- Hb 6,9 MCV 75
- Ferritine 156 TSAT 35%
- Niet meer moe
- Hb-elektroforese: normaal!!
- Alpha-globine genmutatie: - α /- α



Casus 1c

- Vrouw 17 jaar
- Weer recidief Hb was 6,7 MCV 69
- Wederom moe
- Alpha-globine genmutatie: - α /- α
- Is het beleid tav de eerste keer dat we patiënte zagen nu anders?
- Wat adviseert NHG?



Wat adviseert NHG

- 1) Geen aanvullend onderzoek en meteen behandelen middels ijzersuppletie
- 2) Geen aanvullend onderzoek en (nog) niet behandelen middels ijzersuppletie
- 3) Wel aanvullend onderzoek en meteen behandelen middels ijzersuppletie
- 4) Wel aanvullend onderzoek en (nog) niet behandelen middels ijzersuppletie
- 5) Anders



Casus 1c

Ijzersuppletie

Bij een anemie op basis van hemoglobinopathie is het geven van ijzer niet zinvol, tenzij is komen vast te staan dat er tevens sprake is van ijzergebrek. Ijzersuppletie kan zelfs schadelijk zijn door het risico op ijzerstapeling.

- Dus: ijzertekort vaststellen EN daarna behandelen



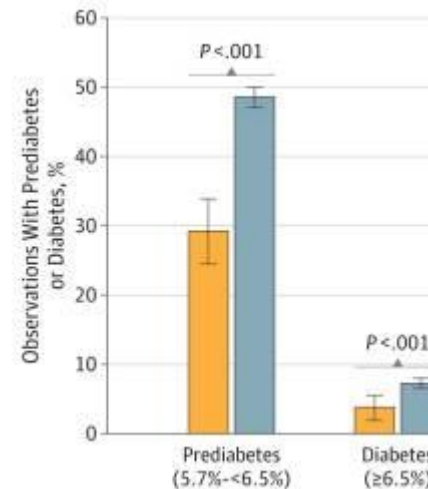
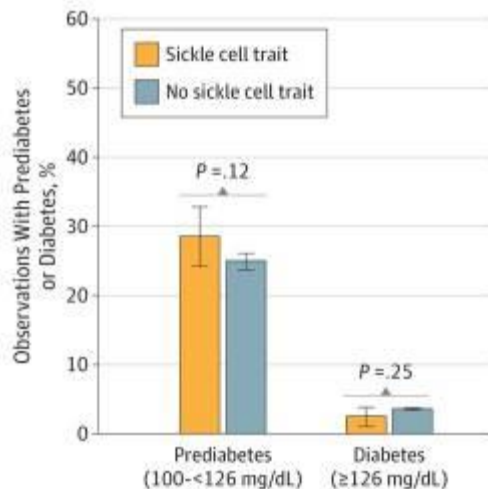
Casus 1d

- Vrouw 19 jaar
- Weer recidief Hb was 6,3 MCV 74
- Wederom moe sinds aantal weken
- Alpha-globine genmutatie: - α /- α
- Ferritine 56
- Wat adviseert NHG en wat doet u? (discussie)

- in alle gevallen: Hb, MCV, ferritine
- bij vermoeden van vitamine B₁₂- en/of foliumzuurdeficiëntie[†] ook: vitamine B₁₂, foliumzuur, reticulocyten, LDH
- bij vermoeden van anemie door (chronische) ziekte[‡] ook: BSE, ijzer, transferrine, eGFR, leukocyten, trombocyten
- bij verhoogd risico op dragerschap hemoglobinopathie[§] ook: Hb-elektroforese/chromatografie, evt DNA-onderzoek, erytrocyten



HbA1c niet betrouwbaar bij dragers hemoglobinopathie.



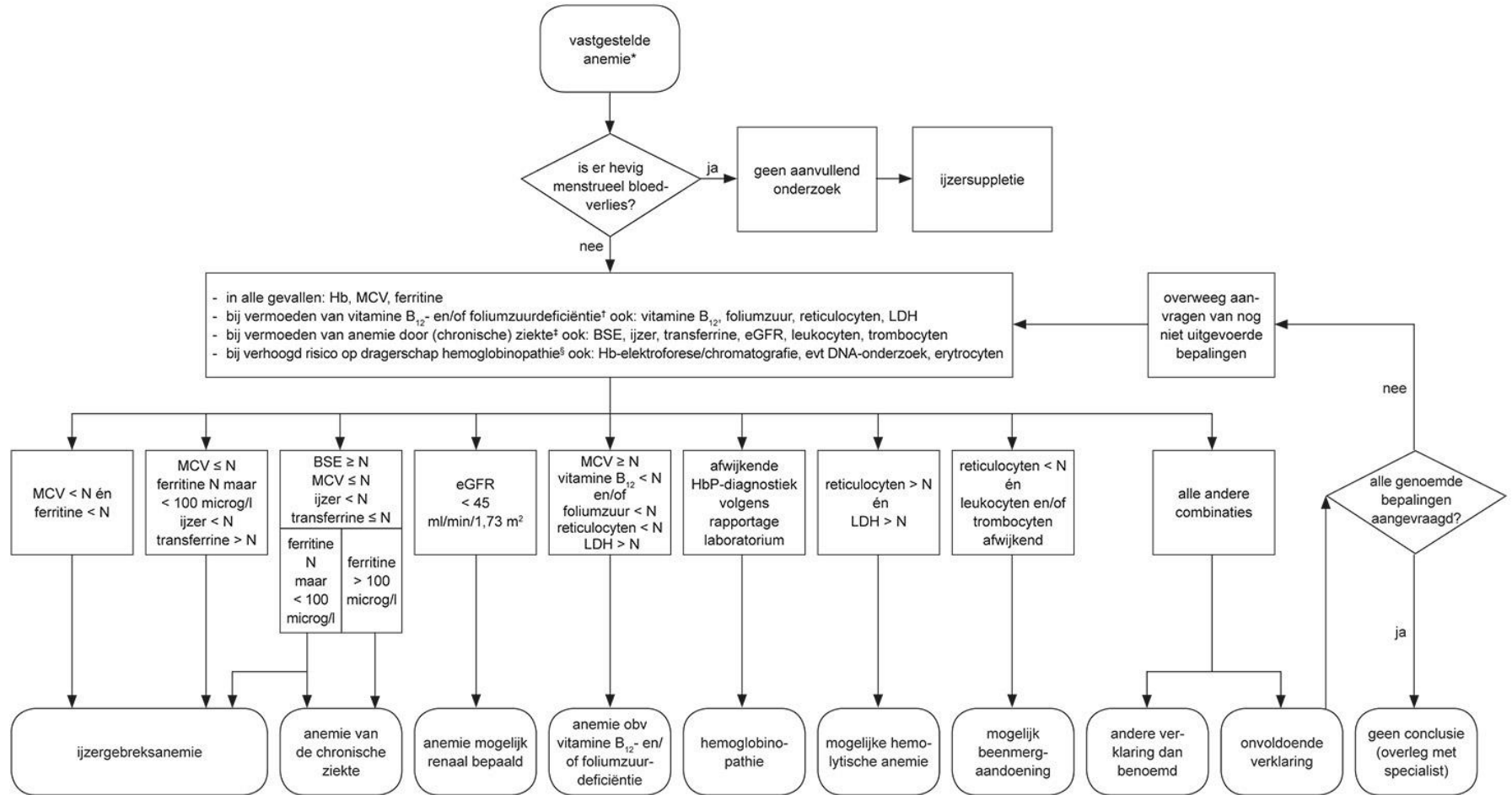
Dragerschap is soms niet echt dragerschap

- Aangeboren hemolytische anemie:
 - HbA1c niet betrouwbaar
 - Status na splenectomie?
- Thalassemie minor:
 - Tijdens zwangerschap diepere anemie dan normaal
- Sikkelceltrait:
 - o.a. onder zeer extreme omstandigheden wel kliniek



Richtlijn NHG

Stroomschema Aanvullend onderzoek bij anemie



* Dit schema is van toepassing bij patiënten bij wie in de praktijk of in het laboratorium een anemie is vastgesteld, met uitzondering van kinderen met een Hb > 6.0 mmol/l die in de afgelopen maand een infectieziekte hebben doorgemaakt.

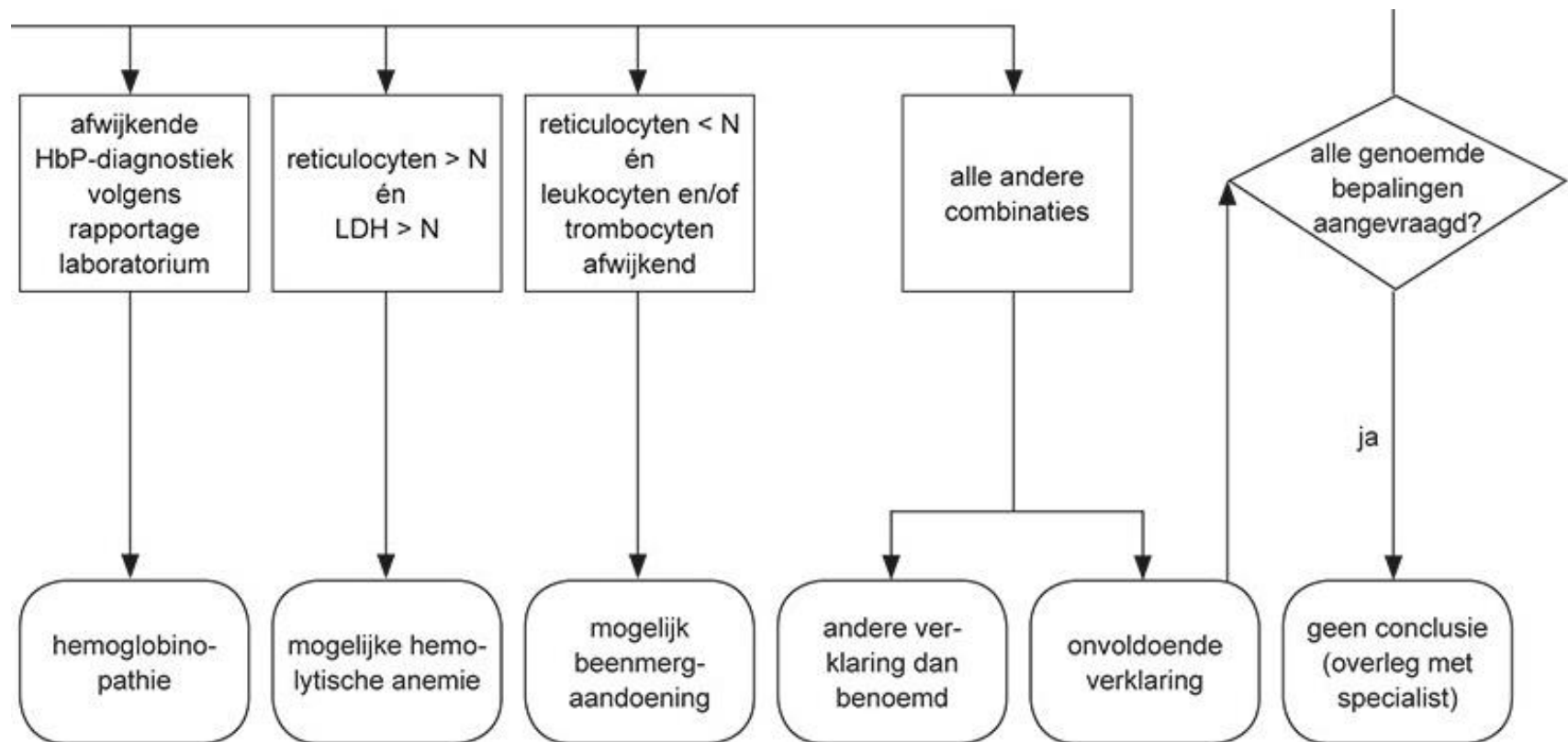
† Afwijkend voedingspatroon (veganisme, deficiënte voeding bij overmatig alcoholgebruik), bekend potentieel opnameprobleem (inflammatoire darmziekte, maag- of darmresectie), gebruik van metformine en/of protonpompremmers.

‡ Aandoening die een anemie door (chronische) ziekte tot gevolg kan hebben (infectie, maligniteit, chronische ziekte, nierfunctiestoornis, hematologische aandoening).

§ Zie [kader Risicogroepen] in de hoofdstekst.

MCV = mean corpuscular volume; BSE = bezinkingssnelheid erythrocyten; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbP = hemoglobinopathie; LDH = lactaatdehydrogenase; N = normale bereik.

Richtlijn NHG



Doorverwijzen

- Alle patiënten met een (vermoeden op) erfelijke hematologische ziekte:
 - Screening orgaanschade
 - Aanvullende moleculaire diagnostiek
 - (Specialistische) behandeling (splenectomie SCT)
 - Experimentele geneesmiddelen



Noodzaak correcte (moleculaire) diagnose

Specifieke behandelingen:

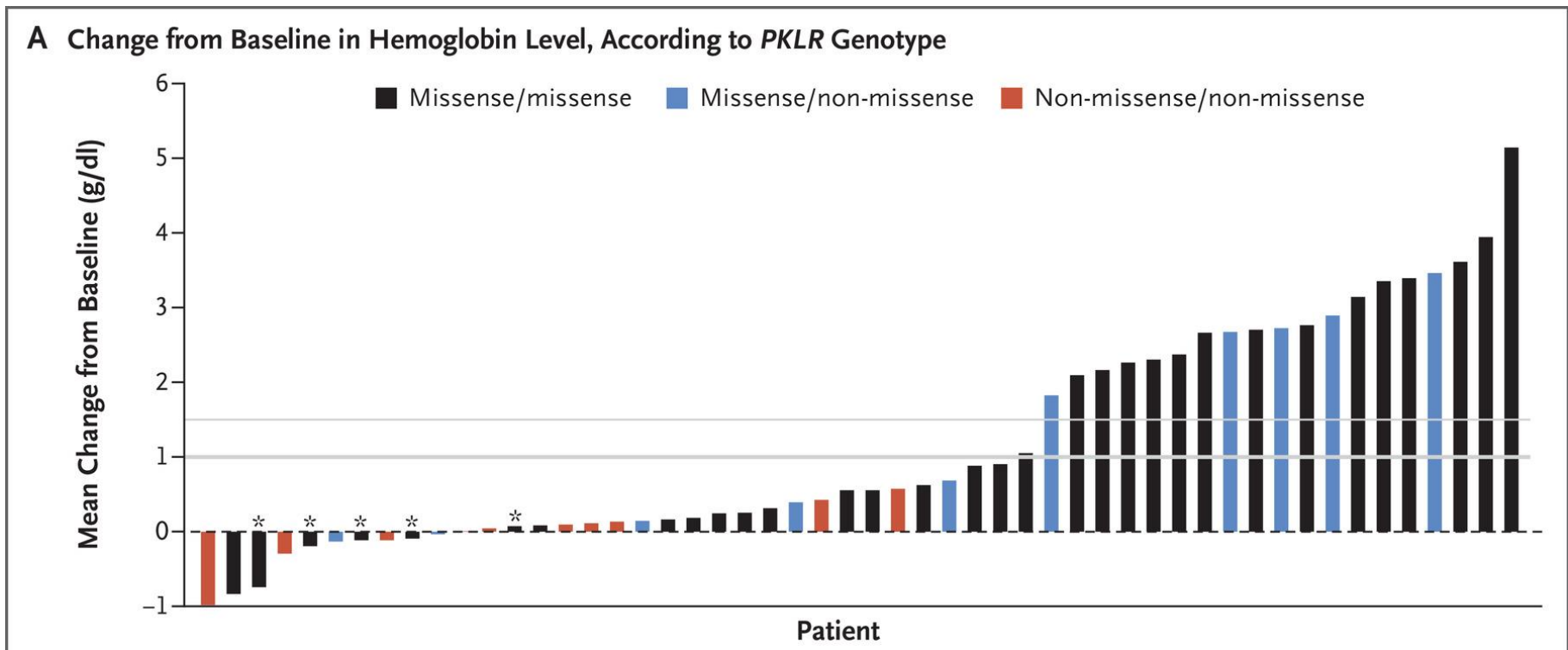
- Hydrea
- Epo
- Interferon alpha (CDA)
- Gen therapie
- Klinische studies
- AG348 (PKD)
- Splenectomie risico (xerocytose)

Prognose

- Kans op maligniteit (DBA)



Genotype voorspelt respons



Casus 1c

rtlnieuws

9° 7 files 34km AEX 550.37 Mijn RTL Nieuw

Home Video Nederland Buitenland RTL Boulevard Sport Geld & Werk Gezin Gezondheid Tech Columns Facts

Topnieuws



Michael P. wil nu wel meewerken aan observatie Pieter Baan Centrum



Bewoner aangehouden na explosie flat Blerick



Nederlandse providers overtreden wet met misleidende advertenties



Dubbelganger van verdachte schietpartij Groningen eist geld



Mest van fipronilkippen

🕒 29 september 2017 10:33

Onderzoekers halen erfelijke bloedziekte uit DNA in embryo

🐦 0 📘 559 💬 0 ✉️



• screening familie en partner; embryo selectie

Take home

- Geen screeningsprogramma hemoglobinopathie dragerschap in NL! (taak van huisarts)
- Dragerschap is soms meer dan dragerschap alleen
- IJzer geven mag bij dragers van hemoglobinopathie met ijzergebrek
- Er is een goede NHG richtlijn anemie
- Vergeet niet te counselen of daarvoor door te verwijzen



Vragen?



Acquired disorders of RBC

- Aanmaakstoornis
- Cel aanmaak:
 - MDS
 - Vit B12/foliumzuur
 - Amino-zuren
 - Beenmergverdringing
 - Infectie (B19)
 - Chemo/radiotherapie
 - EPO, TSH androgeen te kort
 - Alcohol
- Hemoglobine aanmaak
 - IJzer gebrek
 - Inflammatie
 - Lood, Koper-intoxicatie
- Afbraakstoornis (hemolyse)
 - Hypersplenisme
 - Auto-immuun hemolyse
 - Vit B12
 - Klepafwijkingen
 - Mars hemoglobinurie
 - PNH
 - Thrombotische microangiopathie
 - Infectie (malaria)
 - Hemofagocytose



Inherited disorders of RBC

- Aanmaakstoornis
- Cel aanmaak
- Diamond Blackfan anemia
- Fanconi anemie
- Congenital dyserythropoietic anemia
- Hemoglobine aanmaak
- Sikkelcelziekte
- Thalassemie
- Instabiel hemoglobine
- Sideroblastische anemie
- Afbraakstoornis
- Membraan afwijkingen
- Enzymafwijkingen
- Aangeboren vormen van:
 - PNH
 - Microangiopathie

