



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

Werkwijze Hb-pathie diagnostiek

Werkgroep Hb-pathieën VHL

**Jennita Slomp, Gabriëlle Ponjee, Henriët Hendriks,
Marion Phylipsen, Kees Harteveld**



VHL werkgroep Hb-pathie:
Voorstel werkwijze Hb-pathie diagnostiek.

3 april 2012:

Opzet gemaakt door Jennita Slomp en Kees Hartevelt

5 september 2012:

EMQN revisie richtlijnen HbP diagnostiek

7 februari 2013:

Vervolgoverleg en verder uitwerken voorstel Jennita en Kees met Gabriëlle, Marion en Henriët

Vragen die de werkgroep zich heeft gesteld:

- Wanneer onderzoek naar Hb-pathie?
- Welke gerichte aanvragen zijn er?
- Welke parameters zijn cruciaal?
- Wat zijn de afkapgrenzen?
- Onderscheidt alfa- beta-thalassemie, structurele varianten, verhoogde HbF?
- Effect combinaties alfa-, beta-, delta-thalassemie en structurele Hb varianten op parameters?

Het product:

- Beschrijvend document
- flow-charts

- EMQN=European Molecular Genetics Quality Network
- **Best Practice Guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies**
- **Authors:** Joanne Traeger-Synodinos¹, Cornelis Harteveld², John Old³, Mary Petrou⁴, Renzo Galanello⁵, Piero Giordano², Michael Angastioniotis⁶, Barbara De la Salle⁷.
- These Best Practice guidelines offer an overview of the recommended strategies and methods for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies. They are complimentary to, and can be used in conjunction with, other guidelines, for example those published by the British Society for Haematology (1), the ENERCA recommendations for preconception or antenatal screening, prenatal diagnosis and genetic counselling of haemoglobinopathies (2), and the UK NHS Sickle Cell and Thalassaemia screening programme (3). .

- **Best Practice Guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies**
 - first edition 2002 (Manchester)
 - Revision 2012-2013 (Leiden):



36 delegates from 22 different countries
 Meeting 5-6 September 2012 in Leiden, The Netherlands

- **Best Practice Guidelines for carrier identification and prenatal diagnosis of haemoglobinopathies**

- first edition 2002 (Manchester)
- Revision 2012-2013 (Leiden)
- will be published on EMQN website:

<http://www.emqn.org/emqn/Home>

Wanneer?:

gerichte HbP of anemie aanvraag

Etnische herkomst en kinderwens

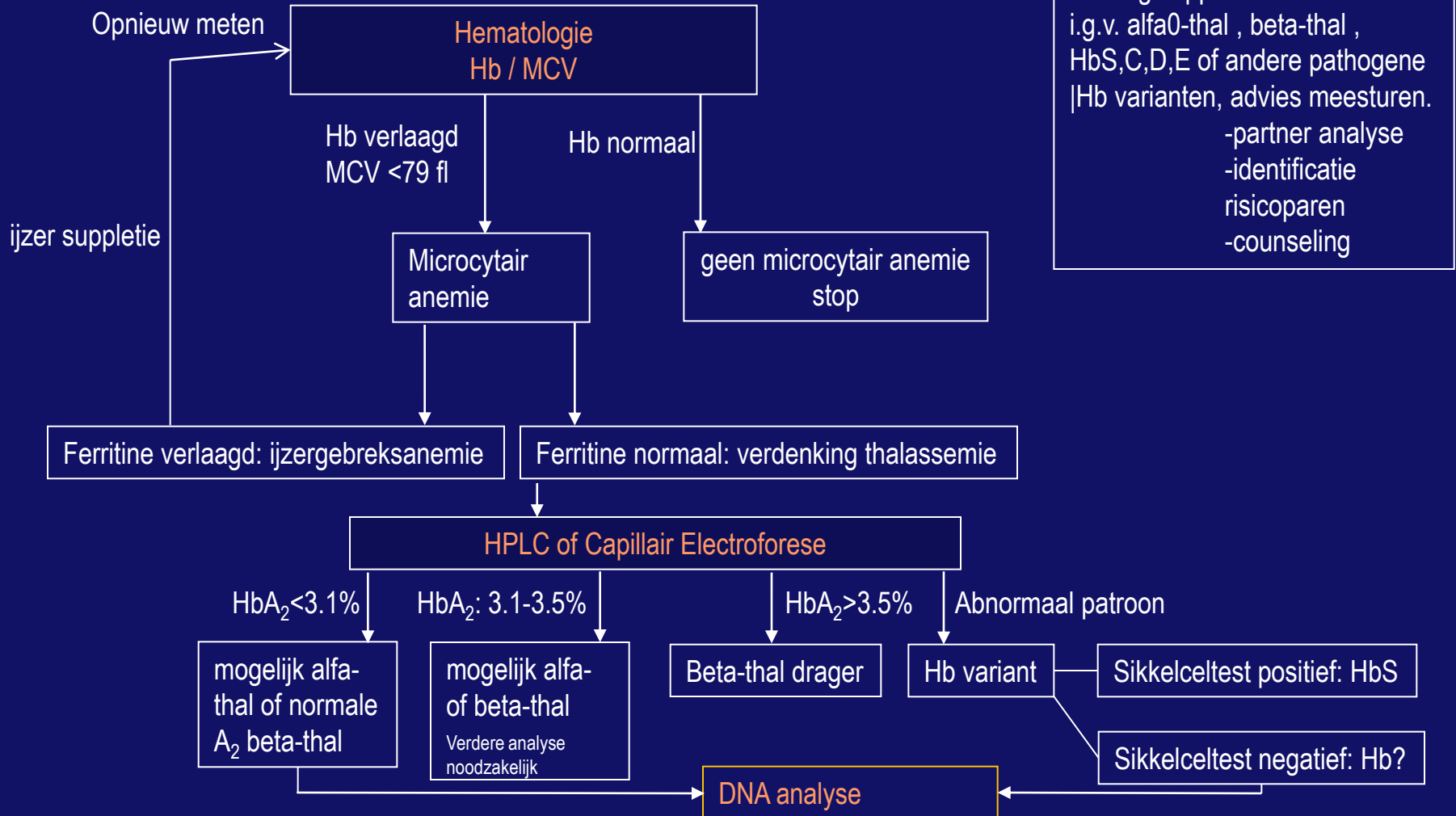
Anders (toevalsbevinding HbA1c)

Hoe?:

volgens flowchart per type aanvraag

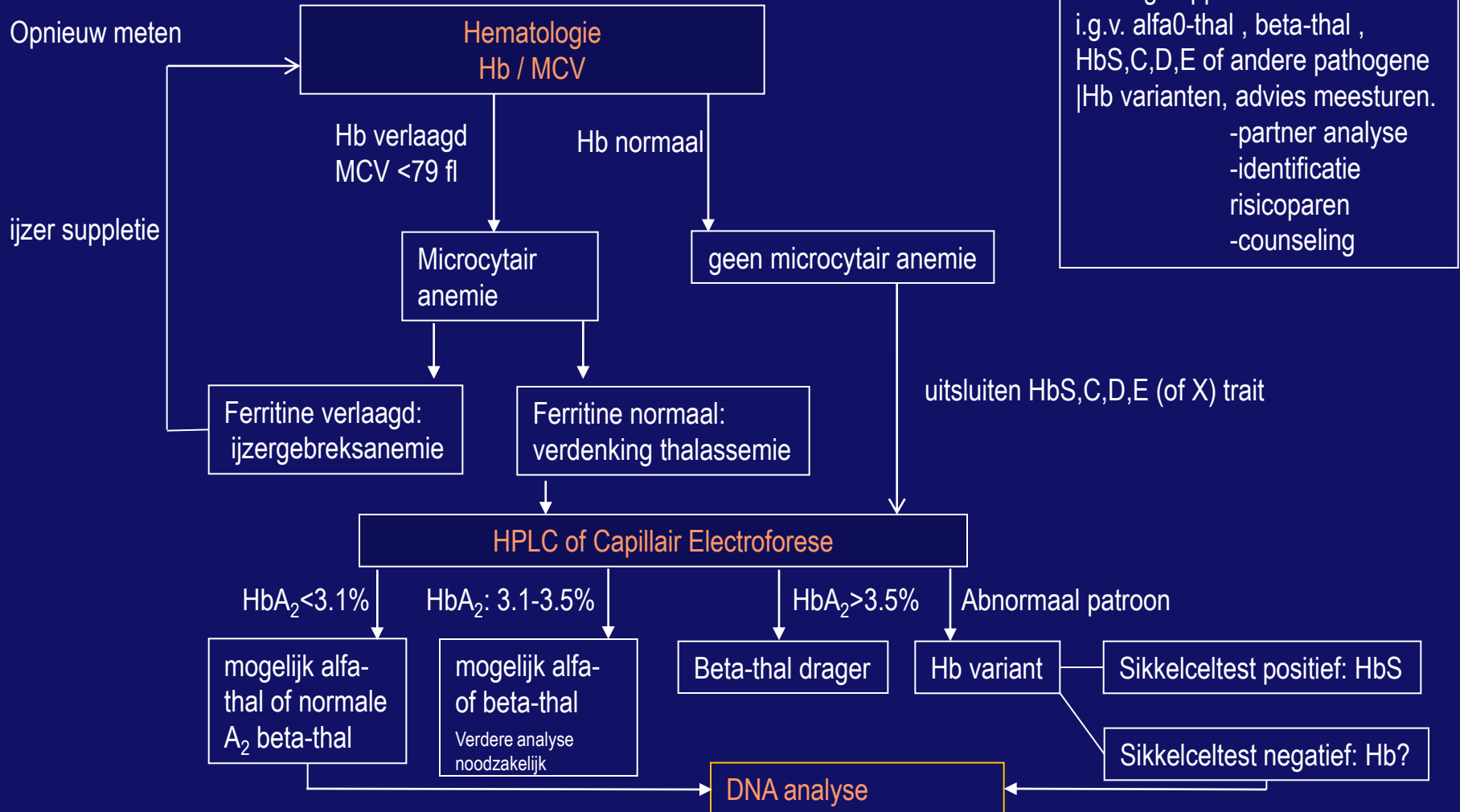
Flow diagram dragerschaps diagnostiek HbP (1)

Gerichte HbP of anemie aanvraag



Flow diagram dragerschaps diagnostiek HbP (2)

Etnische herkomst en kinderwens



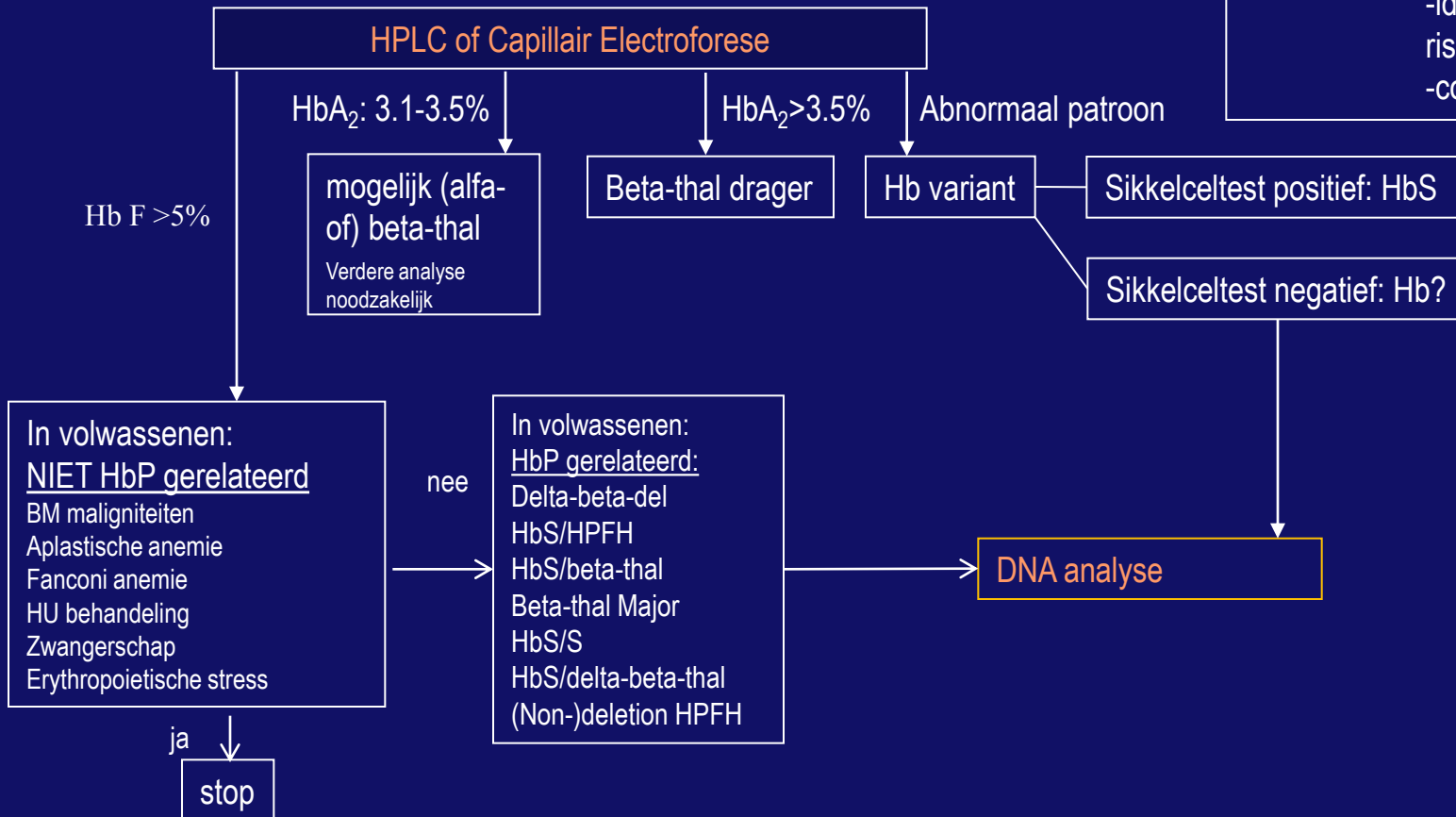
Vervolgstappen:
 i.g.v. alfa0-thal , beta-thal ,
 HbS,C,D,E of andere pathogene
 |Hb varianten, advies meesturen.
 -partner analyse
 -identificatie
 risicoparen
 -counseling

Flow diagram dragerschaps diagnostiek HbP (3)

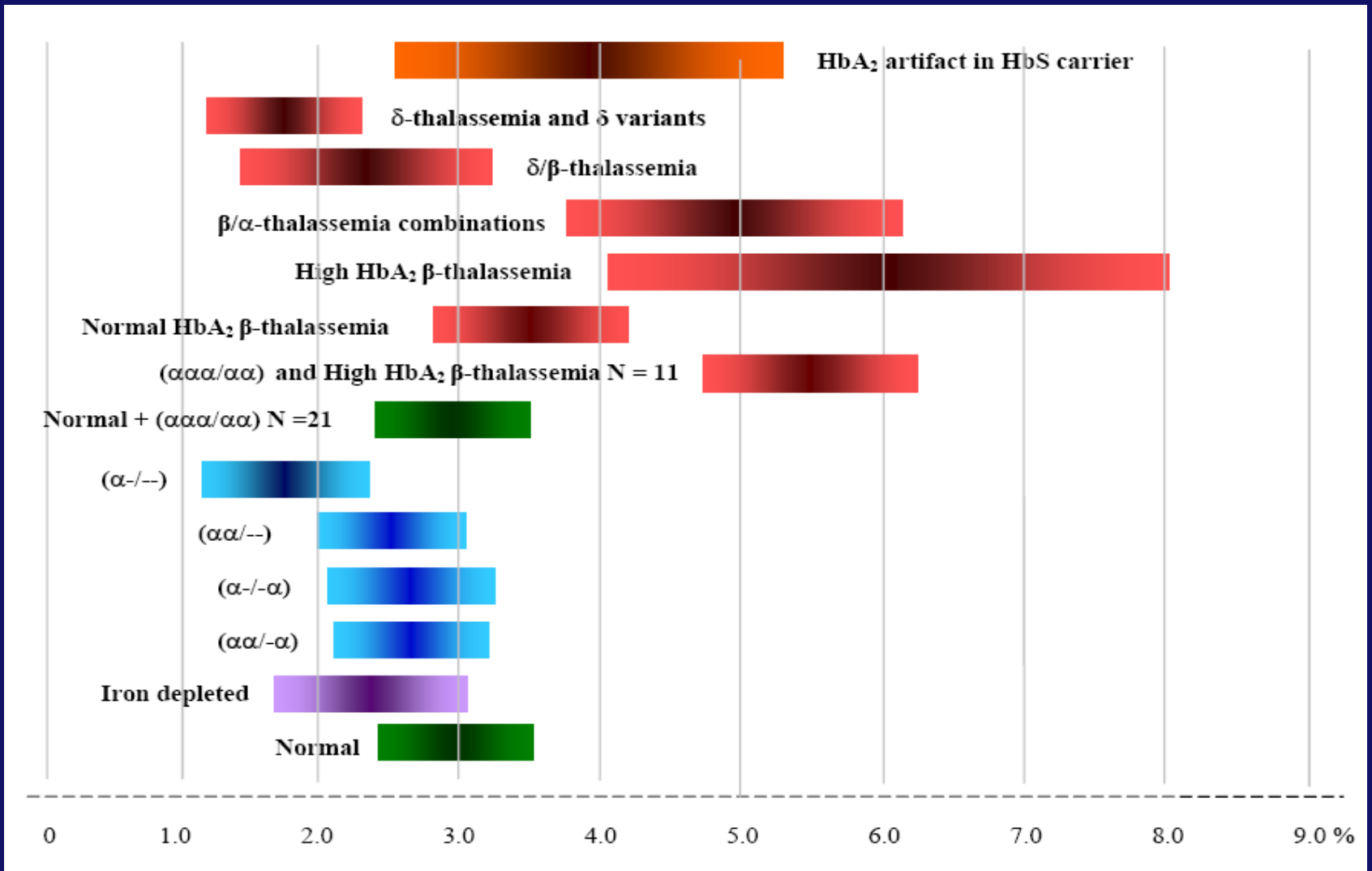
Aanvraag: anders (bv. toevalsbevinding bij HbA1c)

Vervolgstappen:
i.g.v. beta-thal , HbS,C,D,E of
andere pathogene Hb varianten,
advies meesturen.

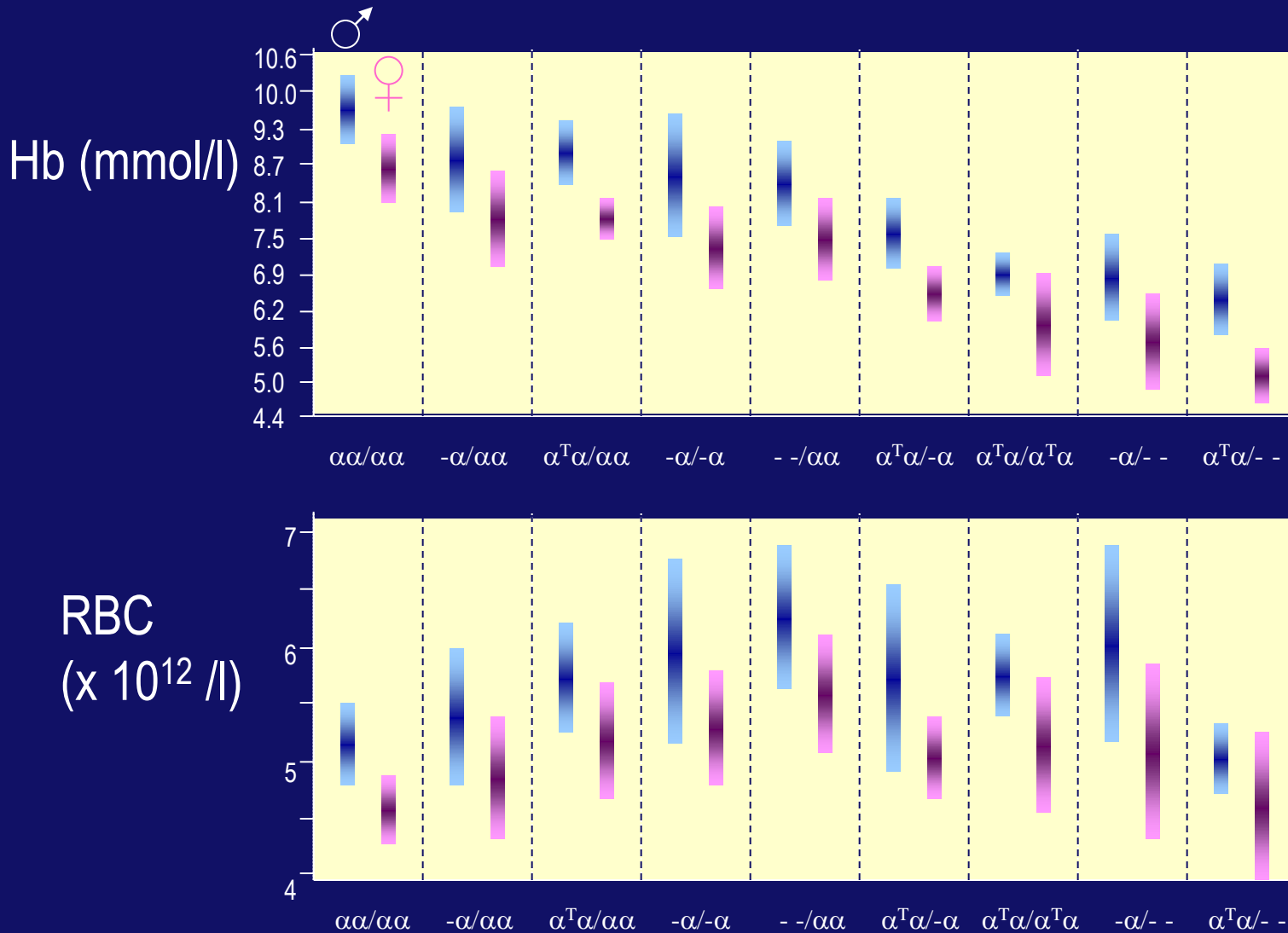
- partner analyse
- identificatie
- risicoparen
- counseling



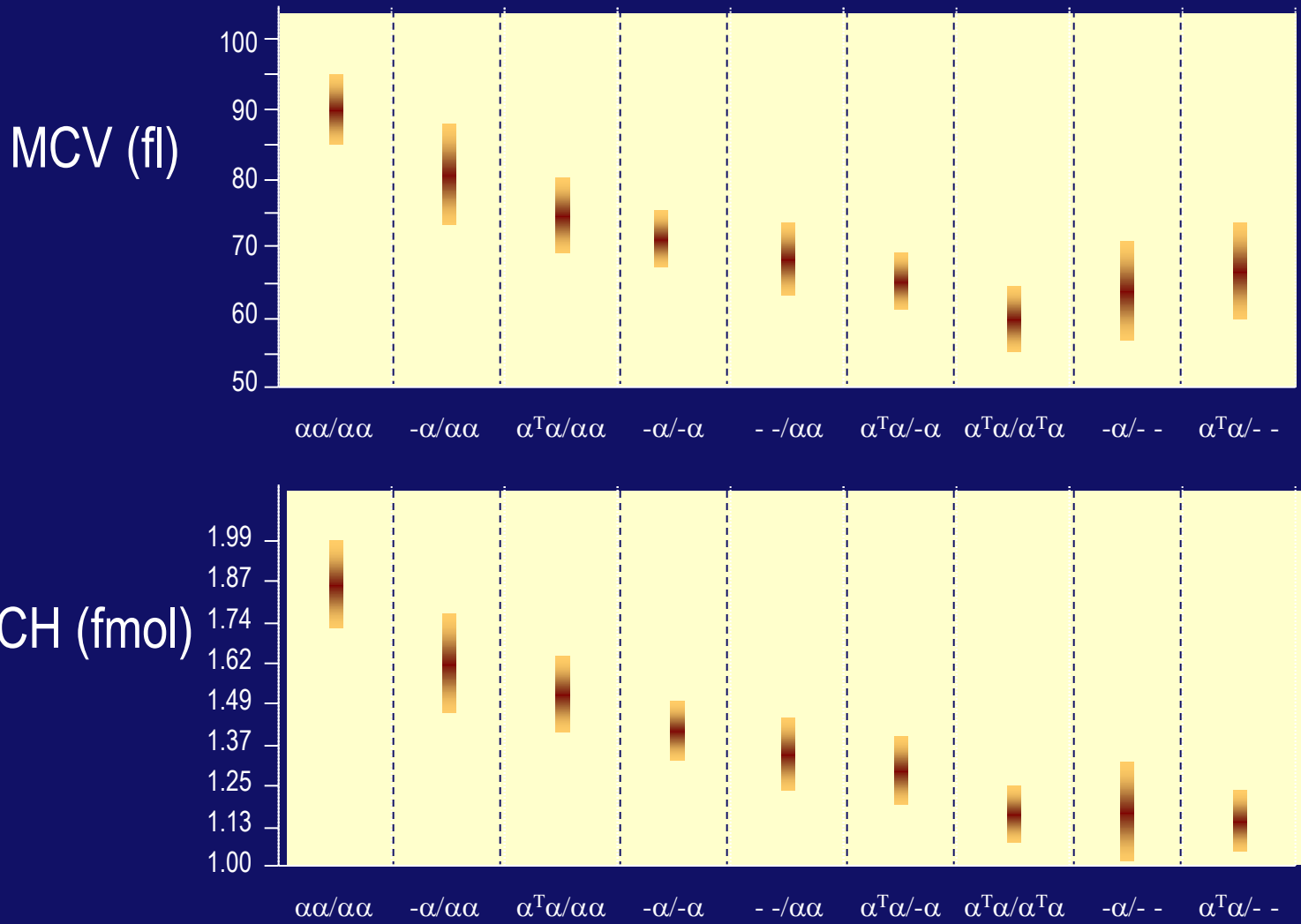
Bijlage 1. Rol HbA₂ in diagnostiek α - en β -thalassemie



Bijlage 2. Hb en ery-aantal (RBC) alfa-thal genotypes



Bijlage 3. MCV en MCH alfa-thal genotypes



Wanneer er sprake is van:

- gerichte aanvraag HbP zou je een verhoogde HbA₂ altijd moeten bevestigen met een DNA analyse ter karakterisering van het type mutatie. Een verhoogde HbA₂ kan nl. ook het gevolg zijn van niet-HbP gerelateerde zaken, zoals megaloblastaire anemie, Zidovudine-behandelde HIV patiënten, CDA type I, hyperthyroidie en soms komt een verhoogde HbA₂ ook als (erfelijke) trait voor bij verder gezonde individuen.
- toevalsbevinding (bv HbA₂ bepaling of andere reden waarbij afwijking op HPLC wordt geconstateerd), dan volstaat bij een verhoogde HbA₂ de opmerking dat dit op dragerschap van beta-thalassemie zou kunnen wijzen en als de aanvrager dat verder onderzocht wil hebben er een gerichte aanvraag HbP gedaan kan worden (met DNA analyse ter bevestiging)
- anemieaanvraag wordt de bevinding verhoogde HbA₂ altijd gezien in relatie tot de standaard bij anemie gemeten Hb, MCV, MCH, ferritine. In overleg met de aanvrager volgt een DNA analyse ter bevestiging van de diagnose (m.n. zinvol bij kinderwens of partner die eveneens drager is om tijd te winnen bij risicoparen die voor counseling komen en de inschatting van het genetisch risico).

M.b.t. alfa-thalassemie zou vergelijkbare een strategie toe te passen zijn:

-gerichte HbP aanvraag: tenminste de 7 meest voorkomende alfa-thal deleties screenen (ca. 80% van alle alfa-thalassemie genotypes), indien negatief doorverwijzen naar referentielab voor puntmutatie analyse of onbekende/zeldzame deletie analyse (als daar op basis van de hematologie reden toe is)

-Toevalsbevinding: vermoedelijke alfa-thal melden aan aanvrager, eventueel gerichte aanvraag adviseren

-Anemie-aanvraag: dit scheidt een dilemma, want i.t.t. de verhoogde HbA2 bij beta-thal is er voor alfa-thal geen duidelijke marker. De enige indicatie is microcytair hypochroom bloedbeeld bij normale A2 en normaal ijzer en dan zou je dus eigenlijk tenminste alfa-deletie screening moeten doen (zelf of aanbieden via een ander lab).

Doel Hb-pathie onderzoek in het kader van de anemie analyse:

Verklaring verlaagde Hb

Verklaring voor verlaagde MCV

Voorkomen verkeerde diagnose

Voorkomen verkeerde therapie

Verklaring eventuele symptomatologie

Wordt het beeld verklaard door de gevonden afwijking?
Of is verder onderzoek noodzakelijk?

Hb-pathie onderzoek in het kader van erfelijkheidsonderzoek heeft als doel het opsporen van risicoparen voor:

- **Beta-thalassemie major** (homozygotie voor beta(0)-thalassemie of compound heterozygotie voor beta(0) en beta (+)thalassemie en HbE/beta-thalassemie en HbLepore/beta-thalassemie)
- **Beta-thalassemie intermedia** (compound heterozygotie voor beta(0) en beta (+)thalassemie; homozygotie voor beta (+)thalassemie; heterozygotie voor beta(0)thalassemie icm triplicatie van alfa-globine genen)
- **Sikkelcelziekte** (homozygotie voor HbS, compound heterozygotie voor HbS en HbC, beta-thalassemie, Hb-Lepore, Hb-D-punjab of andere varianten die tot sikkelcelziekte kunnen leiden (zie Hb-var database)).
- **Hydrops fetalis** (homozygotie voor alfa(0)-thalassemie)
- **HbH-ziekte** (compound heterozygotie voor alfa (0) en alfa(+)-thalassemie of homozygotie voor bepaalde mutationale vormen van alfa-thalassemie).

In dit geval is het zinvol om uitgebreid onderzoek te doen.
Bij twijfel contact opnemen met expertise lab