

## Microcytaire anemie: thalassemie of ijzergebrek? Een meta-analyse van diagnostische indices

J.J.M.L. HOFFMANN<sup>1</sup>, E. URRECHAGA<sup>2</sup> en U. AGUIRRE<sup>3</sup>

Microcytaire anemia is meestal het gevolg van ijzergebrek, heterozygote thalassemie of een combinatie van beide. IJzergebrek komt wereldwijd zeer veel voor, met name bij kinderen en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Thalassemie was traditioneel beperkt tot landen rondom de Middellandse zee, in het Midden-Oosten, het Arabisch schiereiland en Zuidoost Azië, maar komt tegenwoordig vrijwel overal ter wereld voor door toegenomen migratie. In de dagelijkse praktijk is het vaak een dilemma, bij personen met microcytaire anemie ijzergebrek van thalassemie te onderscheiden. Toch is dat aangewezen om overbodige behandeling met ijzer te voorkomen en in het kader van genetische counseling.

Naast een volledig bloedbeeld vormen ferritine, hemoglobine analyse (HbA2 en Hb varianten) en DNA analyse de sleutelbepalingen voor de diagnostiek. Helaas komt microcytaire anemie vaak voor in landen met beperkte middelen voor hun nationale gezondheidszorg, zodat deze bepalingen niet overal beschikbaar zijn. Daarom zijn er in de loop der jaren diverse formules ontworpen om ijzergebrek en thalassemie van elkaar te onderscheiden. Zulke indices zijn gebaseerd op eenvoudige hematologische parameters. Bekende indices zijn die van England & Fraser (1), Mentzer (2), Srivastava (3) en Shine & Lal (4). In totaal bestaan er minstens 40 van zulke diagnostische indices (DI); geen enkele is echter absoluut specifiek of sensitief en ook de onderlinge rangorde van de verschillende indices varieert sterk in diverse publicaties. Om toch een idee te krijgen over de bruikbaarheid van deze DI's hebben wij een meta-analyse uitgevoerd van de meest gebruikte indices.

### Methoden

In on-line databases (PubMed, Scopus en ProQuest) zochten wij naar artikelen met de evaluatie van min-

publicaties die hiernaar refereerden. Ten slotte zochten we de literatuurlijsten van alle gevonden publicaties na op nog niet geïdentificeerde artikelen. Studies die een nieuwe index voorstelden betrokken wij alleen in ons onderzoek als die een validatiegroep bevatten, welke onafhankelijk was van de groep die gebruikt was om de index te ontwikkelen.

Per studie noteerden wij het aantal terecht positieve en negatieve en vals positieve en negatieve waarnemingen. Op basis van deze cijfers berekenden wij voor iedere DI de overall Diagnostic Odds Ratio (DOR) als maat voor de diagnostische zeggingskracht. De DOR is gebaseerd op positieve en negatieve likelihood ratio's van iedere studie en is onafhankelijk van de ziekte prevalentie, waardoor de DOR zeer geschikt is om studies te vergelijken (5). Een DOR > 10 duidt op sterke steun voor de diagnose, terwijl DOR < 0,1 de diagnose verwerpt.

### Resultaten

Ons onderzoek leverde 147 publicaties op waarin minstens één DI was geëvalueerd. Hiervan voldeden er 99 aan onze eis dat de betreffende DI in minimaal 5 studies onderzocht moest zijn om voldoende statistische zeggingskracht te hebben; dit leverde 12 verschillende DI's op (Tabel 1). De 99 studies omvatten in totaal 135.409 personen met microcytaire erythrocyten.

Van de studies waren er 36 afkomstig uit Europa, 24 uit het Middellandse Zee gebied, 20 uit Zuidoost Azië en 14 kwamen uit Noord Amerika. Eenenvoertig van de 99 studies hadden uitsluitend volwassenen geïnccludeerd, 11 alleen kinderen en 13 zowel kinderen als volwassenen; de overige studies vermeldden geen leeftijd van de onderzochte patienten. Er waren 32 studies waarin een Coulter of Beckman-Coulter hematologie analyser gebruikt was, 20 waren uitgevoerd met een Siemens (of Technicon of Bayer) analyser en 18 met een Sysmex instrument; de resterende 30 hadden een andere analyser gebruikt of specificcerden de hematologie apparatuur niet.

De M/H ratio (microcytaire / hypochrome erythrocyten) liet veruit de hoogste DOR zien (DOR=87 met 95% betrouwbaarheids interval 34-227), significant hoger dan de DOR van de andere DI's, zie Tabel 1. Als één na beste formule vonden wij de Sirdah index, met een gevolgd door de RBC en Ehsani indices. Vier DI's toonden een middelmatige DOR tussen 25 en 30: de England & Fraser, Green & King, Jayabose en Mentzer indices. De Ricerca, Srivastava and Shine & Lal indices scoorden een relatief lage DOR (ongeveer 14), en de Bessman index had de laagste DOR (Tabel 1). Het onderzoek naar co-variabelen liet zien dat de indi-

*Medische en Wetenschappelijke Afdeling<sup>1</sup>, Abbott Diagnostics Division, Abbott GmbH & Co. KG, Wiesbaden-Delkenheim, Duitsland; Hematologie Laboratorium<sup>2</sup> en REDISSEC Research Unit<sup>3</sup>, Galdakao – Usansolo Ziekenhuis, Galdakao, Biskaje, Spanje*

Correspondentie: Dr. J.J.M.L. Hoffmann, Abbott Diagnostics Division, Abbott GmbH & Co. KG, Max-Planck-Ring 2, D-65205 Wiesbaden-Delkenheim, Germany  
E-mail: hans.hoffmann@abbott.com  
stens één DI. Vervolgens identificeerden wij de oorspronkelijke publicatie van iedere DI en traceerden alle

**Tabel 1.** Diagnostische indices voor het onderscheid tussen ijzergebrek en thalassemia trait bij microcytaire erythrocyten, gerangschikt naar DOR. De formules zijn weergegeven in de internationaal gebruikelijke eenheden: Hb in g/dL; RBC in  $10^{12}/L$ ; MCV in fL; MCH in pg; RDW in %. DOR=diagnostische odds ratio; BI=betrouwbaarheids interval.

Diagnostische index	Formule	DOR (95% BI)
M/H ratio	Microcytaire RBC / hypochrome RBC	87 (34-227)
Sirdah	$MCV - RBC - (3 \text{ Hb})$	47 (25-88)
RBC	RBC	44 (28-68)
Ehsani	$MCV - (10 \text{ RBC})$	42 (26-67)
England and Fraser	$MCV - RBC - (5 \text{ Hb}) - 3.4$	31 (24-40)
Green and King	$MCV^2 \times RDW / 100 \text{ Hb}$	28 (19-40)
Jayabose (RDWI)	$MCV / (RBC \times RDW)$	27 (19-40)
Mentzer	$MCV / RBC$	26 (20-33)
Ricerca	$RDW / RBC$	15 (9-25)
Srivastava	$MCH / RBC$	14 (11-18)
Shine and Lal	$MCV^2 \times MCH$	14 (9-21)
Bessman	RDW	6 (4-10)

ces over het geheel genomen veel beter presteerden in volwassenen dan in kinderen: respectievelijke DOR 34 (BI 28-41) voor volwassenen en DOR 12 (BI 7,8-18) voor kinderen. Er waren ook duidelijke verschillen qua geografische regio: wij vonden de hoogste overall DOR (53; BI 41-69) in studies uit Europa, terwijl studies uit Zuidoost Azië veel lagere waarden scoorden (DOR 9; BI 8-12). Het type hematologie analyzer bleek weinig invloed te hebben: analyzers van de huidige generatie lieten geen onderlinge verschillen zien.

### Discussie en conclusie

Hoewel ijzergebrek en thalassemie trait met basale hematologische parameters niet goed van elkaar onderscheiden zijn, zijn er toch subtiele verschillen tussen beide aandoeningen: bij ijzergebrek neigen erythrocyten meer hypochroom te zijn, terwijl de erythrocyten bij een thalassemie trait vooral microcytair zijn (6, 7). Vele onderzoekers hebben deze verschillen in de loop der jaren gebruikt bij de ontwikkeling van mathematische indices, teneinde zonder aanvullende diagnostiek een uitspraak te kunnen doen over de oorzaak voor de microcytaire anemie.

In onze meta-analyse kwam de M/H ratio naar voren als verreweg de beste index om thalassemie trait van ijzergebrek te onderscheiden. Uit individuele studies was al bekend dat de M/H ratio een krachtig instrument was voor de differentiaal diagnose (6, 8, 9) en het is nu voor het eerst dat deze ratio in een meta-analyse vergeleken is met andere vaak gebruikte indices. De eerlijkheid gebied op te merken dat aan de M/H ratio twee nadelen kleven: niet alle hematologie analyzers kunnen microcytaire en hypochrome erythrocyten meten en de parameters zijn niet internationaal gestandaardiseerd, zodat instrument-specifieke referentiewaarden en klinische beslissingen noodzakelijk zijn. Verder is de M/H ratio alleen bij volwasse-

nen onderzocht, dus kan nog geen uitspraak worden gedaan over de waarde van de M/H ratio bij kinderen. Ondanks zijn superieure diagnostische prestatie is de M/H ratio niet geschikt voor een definitieve diagnose, maar is wel bruikbaar om patiënten met microcytaire anemie te identificeren bij wie aanvullend onderzoek naar thalassemie geïndiceerd is.

### Referenties

1. England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. *Lancet*. 1973; 1: 449-452.
2. Mentzer Jr WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet*. 1973; 1: 882.
3. Srivastava PC. Differentiation of thalassaemia minor from iron deficiency. *Lancet*. 1973; 2: 155-156.
4. Shine I, Lal S. A strategy to detect  $\beta$  thalassaemia minor. *Lancet*. 1977; 1: 692-694.
5. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 1129-1135.
6. d'Onofrio G, Zini G, Ricerca BM, Mancini S, Mango G. Automated measurement of red blood cell microcytosis and hypochromia in iron deficiency and beta-thalassemia trait. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116:84-89.
7. Lafferty JD, Crowther MA, Ali MA, Levine M. The evaluation of various mathematical RBC indices and their efficacy in discriminating between thalassaemic and non-thalassaemic microcytosis. *Amer J Clin Pathol*. 1996; 106: 201-205.
8. Urrechaga E. Discriminant value of % microcytic/% hypochromic ratio in the differential diagnosis of microcytic anemia. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46: 1752-1758.
9. Urrechaga E, Hoffmann JJML, Izquierdo S, Escanero JF. Differential diagnosis of microcytic anemia: the role of microcytic and hypochromic erythrocytes. *Int J Lab Hematol*. 2015; 37: 334-340.