

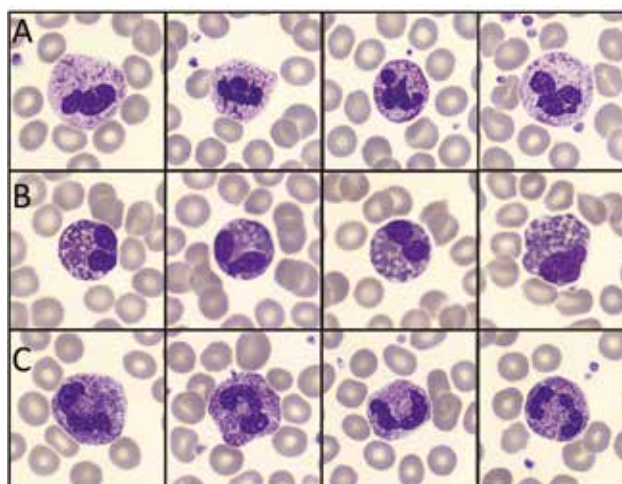
Uw diagnose?

J.S. Heerink¹, M.W. van Steenberghe², M-L. Gerven³, dr. J. Leuvenink⁴ en N.C.V. Péquériau⁵

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:240-1)

CASUS

Een 14-jarige jongen, bekend met een goedaardige vorm van epilepsie (syndroom van Panayiotopoulos), werd door de kinderarts gezien vanwege persisterende algehele malaise, conditionele achteruitgang, koude-intolerantie met koude rillingen, tintelingen in de extremiteiten en spierpijnen. Anamnese van de tractus digestivus leverde geen bijzonderheden op. Bij laboratoriumonderzoek werd een vitamine B12-gehalte gezien van 77 pmol/l (156-672 pmol/l) bij een foliumzuurgehalte van 6,9 nmol/l (7,0-39,6 nmol/l) en een overigens normaal bloedbeeld (hemoglobinegehalte van 9,4 mmol/l, MCV van 86 fl, erythrocyten van $5,09 \times 10^{12}/l$, trombocyten van $396 \times 10^9/l$, leukocyten van $5,3 \times 10^9/l$; het kreatininegehalte was evenmin afwijkend ($59 \mu\text{mol/l}$). Het methylmalonzuur werd vervolgens bepaald ter bevestiging van een vitamine B12-tekort; deze was $0,48 \mu\text{mol/l}$ ($0-0,34 \mu\text{mol/l}$). Er werden geen antistoffen tegen pariëtaalcellen en/of 'intrinsic factor' gevonden. Voedingsanamnese leverde geen bijzonderheden op en coeliakieserologie was negatief. Met als werkdiagnose vitamine B12-deficiëntie e.c.i. werd gestart met vitamine B12-suppletie, waarna het vitamine B12-gehalte normaliseerde. Omdat de klachten echter aanhielden, werd een nieuw bloedbeeld met microscopische differentiatie aangevraagd. Het bloedbeeld leverde in kwantitatieve zin geen bijzonderheden op. Na het maken van een uitstrijkje en het uitvoeren van een May-Grünwald-



FIGUUR 1. Alder-Reilly-granulatie in neutrofiële granulocyten (rij A) en eosinofiele granulocyten (rij B). Ter vergelijking een voorbeeld van toxische korreling in neutrofiële granulocyten (rij C).

Giemsa-kleuring, werd het preparaat gescand met behulp van een digitale microscoop. Rangschikking van de perifere bloedcellen leverde het beeld op dat is weergegeven in *Figuur 1* (rij A en B).

WAT IS UW DIAGNOSE?

¹arts-klinisch chemicus i.o., Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, ²kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, ³vakgroepspecialist hematologie, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, ⁴klinisch chemicus, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, ⁵laboratoriumarts, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis. Correspondentie graag richten aan dhr. J.S. Heerink, arts-klinisch chemicus i.o., Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Postbus 90153, 5200 ME 's-Hertogenbosch, tel.: 073 553 20 00, e-mailadres: j.heerink@jzbz.nl

REFERENTIES

1. Alder A. Über konstitutionell bedingte Granulationsveränderungen der Leukozyten. Arch Klin Med 1939;183:372-8.
2. Reilly WA. The granules in the leukocytes in gargoylism. Am J Dis Child 1941;62:489.
3. Bain JB. Blood cells: a practical guide (4e editie). Blackwell Publishing, Massachussets (VS).
4. Presently B. Alder anomaly accompanied by a mutation of the myeloperoxidase structural gene. Acta Haemat 1986;75:157-9.
5. Longdon K, Pennock CA. Abnormal keratan sulphate excretion. Ann Clin Biochem 1979;16:152.
6. Linker A, Evans LR, Langer LO. Morquio's disease and mucopolysaccharidexcretion. J Pediatr 1970;77:1039.
7. Dietz HC. New therapeutic approaches to mendelian disorders. N Engl J Med 2010;363:852.
8. ONTVANGEN 5 MAART 2018. GEACCEPTEERD 16 MAART 2018.

CONCLUSIE

Leerpunt van deze casus is enerzijds dat een grondige visuele inspectie van de cellen in de microscopische differentiatie onontbeerlijk is om juist betrekkelijke zeldzame afwijkingen op te sporen, waarbij zoals we hebben gezien het celgehalte altijd leidend hoort te zijn. De digitale microscopie is een uitstekend hulpmiddel om dergelijke subtile maar structurele afwijkingen in één oogopslag op het spoor te komen; bij louter manuele microscopie ziet men deze subtiliteiten sneller over het hoofd, aangezien de cellen niet per celtype gerangschikt zijn. Anderzijds is de meerwaarde van het opspreken van een dergelijke 'witte raaf' gelegen in het feit dat dit de kliniek richting kan geven in het stellen van een diagnose in complexe casuïstiek waarbij men op een dood spoor is beland, zoals in onze casus het geval was. Met dank aan de opmerksaamheid van mw. C. Theijssen (senior analist), die op het spoor kwam van genomde afwijking.

BEHANDLING EN PROGNOSE MPS

Gezien de aard van de stoornis is de behandeling in eerste instantie symptomatisch van karakter. Goede begeleiding, ook op psychologisch vlak, is onontbeerlijk, gezien het feit dat het een chronische stoornis met veelal ernstige symptomen betreft en een (recessief-autosomaal) erfelijke component herbergt. Zowel de patiënt als de familie dienen gedurende lange tijd te worden ondersteund in gespecialiseerde setting. Bij specifieke varianten van MPS (MPS I, MPS II, MPS IVa en MPS VI) kan enzymvervangingstherapie geïndiceerd zijn, terwijl bij kinderen > 2 jaar met een ernstige vorm van MPS I stamceltransplantatie kan worden overwogen bij een geschikte donor.⁷ De prognose van patiënten met MPS is zeer wisselend en varieert van een levensverwachting van enkele jaren tot aan een levensverwachting die niet afwijkt van gezonde mensen, en is sterk afhankelijk van het specifieke MPS-subtype. Met name door enzymtherapie is de groep met een gunstige prognose de laatste jaren echter sterk gegroeid; een trend die zich naar verwachting de komende jaren blijft voortzetten.

VERVOLG CASUS

Na telefonisch overleg met de kinderarts over onze bevindingen met betrekking tot de microscopische differentiatie van onze patiënt, is verder onderzoek ingezet in een gespecialiseerd centrum. De uitslagen wijzen op een diagnose M. Sly (MPS type VII).

De neutrofiële eosinofiele granulocyten uit *Figuur 1* (rij A en B) worden gekenmerkt door afwijkingen of hypergranulatie in het cytoplasma van nagenoeg alle granulocyten. De granulaties tonen een inhomogeen aspect en zijn vaak in clusters gelegen, waarbij tussen de normale granulae grove inclusies zichtbaar zijn met dense azurofiële korreling. Hoewel deze afwijkingen het meest uitgesproken zichtbaar zijn in neutrofiële en eosinofiele granulocyten, zo ook in onze casus, kunnen deze eveneens worden gevonden in basofiele granulocyten, en soms zelfs in monocyten of lymfocyten, die ook vacuolen kunnen bevatten. Dit beeld wordt ook wel geduid als de anomalie van Alder-Reilly. De nomenclatuur heeft betrekking op A. Alder, die de korrels voor het eerst als zodanig beschreef, en W.A. Reilly, die in 1941 het eerste verband legde tussen het granulatiepatroon en het syndroom van Hurler (MPS type I).¹² Het granulatiepatroon van Alder-Reilly dient te worden onderscheiden van toxische korreling in neutrofiële granulocyten, waarbij de korrels een donker/toodbruin aspect tonen en op homogene wijze door het hele cytoplasma kunnen worden waargenomen (zie *Figuur 1*, rij C). Verder bestaat nog de anomalie van Chediak-Higashi, waarbij de eveneens azurofiële korrels veel groter zijn en een 'misvormd' aspect tonen.³ Alder-Reilly heeft een sterke associatie met onder meer lysosomale stapelingsziekten als MPS en de (zeldzame) stoornis van Tay-Sachs. De verschillende MPS-varianten hebben gemeen dat er een enzym ontbreekt dat glycosaminoglycanen (mucopolysacchariden) zou moeten afbreken. Gevolg is een stapeling van deze stoffen in lysosomen van het cytoplasma van de granulocyten, zichtbaar in de vorm van eerderegenoemd granulatiepatroon.⁴ Bij verdenking op MPS wordt het verdere diagnostische traject in een gespecialiseerd centrum uitgevoerd. Een veelgebruikte vervolgstap is de meting van glycosaminoglycanen in de urine, echter deze kan vals-negatief zijn bij met name MPS type III en IV.^{5,6} Een enzymatische analyse met een fluorescerend dan wel radioactief substraat vormt vaak het sluitstuk van de diagnose. De klinische presentatie van deze groep stoornissen is zeer heterogeen en voornamelijk afhankelijk van het specifieke enzym dat betrokken is bij de aandoening. Veelvoorkomende afwijkingen zijn gelokaliseerd in het skelet en de weke delen, maar ook het centrale zenuwstelsel is vaak betroffen, voornamelijk resulterend in stoornissen op het gebied van cognitie en gedrag.

DIAGNOSE

Antwoord: Bij deze patiënt was sprake van de anomalie van Alder-Reilly, welke sterk geassocieerd is met lysosomale stapelingsziekten (met name mucopolysaccharidose, afgekort MPS).