

Hemolytische anemie op basis van verworven elliptocytose bij myelodysplastisch syndroom

Hemolytic anemia due to acquired elliptocytosis in myelodysplastic syndrome

L.F.D. van Vulpen, H. Rijkse en R. van der Griend

Samenvatting

Een 75-jarige man presenteerde zich met een niet-immuungemedieerde hemolytische anemie. Dit bleek te berusten op een verworven elliptocytose secundair aan een myelodysplastisch syndroom op basis van een deletie van een deel van de lange arm van chromosoom 20. Deze cytogenetische afwijking is geassocieerd met een gunstigere prognose. Het ontwikkelen van de elliptocytose wordt mogelijk veroorzaakt door een tekort aan het erythrocytaire proteïne 4.1, een structurele bouwsteen van de erythrocytaire membraan.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:72-5)

Summary

A 75-year old man presented with a non-immune mediated hemolytic anemia. He was diagnosed with acquired elliptocytosis in myelodysplastic syndrome with deletion of chromosome 20q. This cytogenetic abnormality is associated with a relatively good prognosis. The prominent elliptocytosis is probably due to a deficit in the erythroid protein 4.1, a structural component of the erythrocyte membrane.

Inleiding

De differentiaaldiagnose van niet-immuungemedieerde hemolytische anemie is breed. Het kan onder andere berusten op membraanafwijkingen van de erythrocyt, intra-erythrocytaire enzymdeficiënties, hemoglobinoopathie of extra-erythrocytaire factoren (bijvoorbeeld microangiopathie, medicatie).¹ Elliptocytose is een membraanafwijking die zowel genetisch als verworven kan zijn. Elliptocytose is in enkele gevallen beschreven als resultaat van dyserythropoëse bij het myelodysplastisch syndroom (MDS). In geen van deze gevallen wordt hemolytische anemie als presenterend symptoom beschreven.^{2,3} Hieronder wordt een patiënt beschreven die zich

presenteert met een verworven hemolytische anemie, wat uiteindelijk bleek te berusten op een verworven elliptocytose bij MDS.

Ziektegeschiedenis

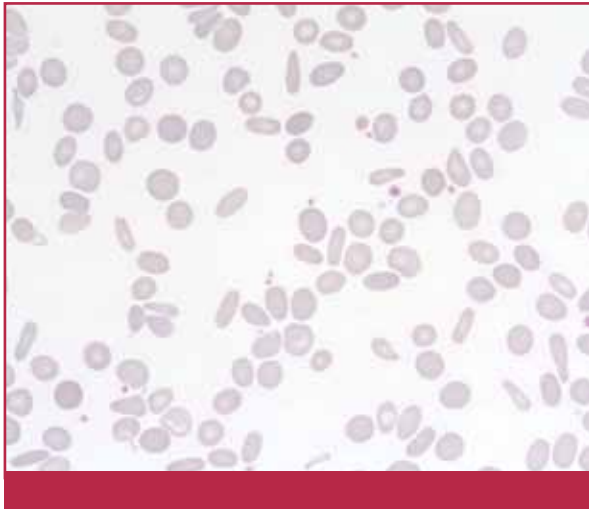
Een 75-jarige man werd verwezen voor analyse van anemie. Zijn medische geschiedenis vermeldde jichtaanvallen sinds 2 jaar, waarvoor hij 2 maanden geleden was gestart met Arthrotec®. De familieanamnese was negatief voor bloedziekten. Bij lichamelijk onderzoek werd een vitale man gezien, geen icterus noch perifere lymfadenopathie, de milt tikte evident aan bij inspiratie.

Auteurs: mw. drs. L.F.D. van Vulpen, AIOS interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, mw. H. Rijkse, stafconsulent hematologie en hemovigilantie, Laboratorium Klinische Chemie, Hematologie en Immunologie, dhr. dr. R. van der Griend, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, Diaconessenhuis Utrecht. Correspondentie graag richten aan mw. drs. L.F.D. van Vulpen, AIOS interne geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, Diaconessenhuis Utrecht, Postbus 80250, 3508 TG Utrecht, tel.: 088 755 94 28, e-mailadres: l.f.d.vanvulpen-2@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: elliptocytose, hemolytische anemie, myelodysplastisch syndroom

Key words: elliptocytosis, hemolytic anemia, myelodysplastic syndrome



Figuur 1. Perifere bloeduitstrijk met opvallende elliptocytose (400 x).

Laboratoriumonderzoek, verricht vanwege vermoeidheidsklachten, liet een macrocytaire anemie zien (hemoglobine van 5,5 mmol/l, 'mean corpuscular volume' van 101 fL, leukocyten van $3,4 \times 10^9/l$, met normale differentiatie en trombocytenaantal van $422 \times 10^9/l$). Het rode bloedbeeld toonde een opvallende elliptocytose. Daarnaast was er sprake van anisocytose, polychromasie, basofiele stippeling, hypogranulaire neutrofielen en macrothrombocyten (zie *Figuur 1*).

Bij aanvullend onderzoek was er sprake van hemolyse met een bilirubine van 31 (geconjugeerd 7) $\mu\text{mol/l}$, lactaatdehydrogenase van 265 U/l, reticulocyten van 122 IU/l en een onmeetbaar laag haptoglobine. De directe antiglobulinetest was negatief. Er waren geen aanwijzingen voor een deficiëntie van ijzer, vitamine B₁₂ of foliumzuur, geen M-proteïne en het thyroïdstimulerend hormoon was normaal. Erytrocytair spectrinegehalte en expressie van band-3-eiwitten waren normaal. De erythrocytaire enzymen

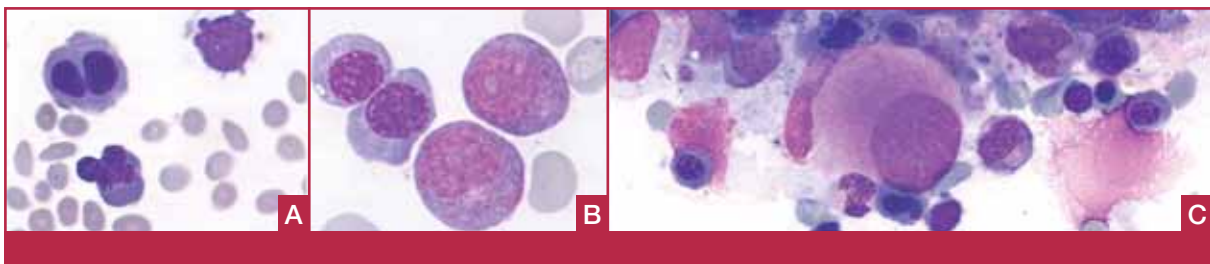
toonden geen aanwijzingen voor deficiënties van pyruvaatkinase, hexokinase, glucose-6-fosfaatdehydrogenase of glucose-6-isomerase. Bij immuunfenotypering geen aanwijzingen voor paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie. Echografie toonde een splenomegalie (17,5 cm lengte).

Zowel beenmergaspiraats als biopsie lieten een hypercellulair beenmerg zien met trilineaire dysplasie, waarin een sterk toegenomen megaloblastaire erythropoëse met veel kernmisvormingen, veel kleine megakaryocyten met hypolobulatie en in de myelopoëse 3% blasten met kern/cytoplasmarijplingsdisociatie (zie *Figuur 2*). Bij cytogenetische analyse van het beenmerg werd een abnormaal karyotype gevonden met 46,XY,del(20)(q11) in 20 van de 20 onderzochte metafases. Op basis hiervan werd de diagnose 'refractaire cytopenie met multilineaire dysplasie (RCMD)' gesteld volgens de 'World Health Organization' (WHO)-classificatie. De internationale prognostische scoresysteem (IPSS)-score was 0, passend bij een laagrisico-MDS.^{4,5}

Na het stellen van de diagnose was patiënt langdurig klinisch en hematologisch stabiel met slechts noodzaak tot sporadisch erythrocytentransfusies. Na anderhalf jaar trad progressie op naar een 'refractaire anemie met een excès aan blasten-1 (RAEB-1)' zonder nieuwe cytogenetische afwijkingen. Er was nog steeds sprake van een laag-intermediaririsico-MDS. Gezien een erythropoëtinespiegel van 86 IU/l werd zeer recentelijk gestart met een behandeling met EPO-analoga. Het is nog te vroeg om het effect hiervan te kunnen evalueren.

Discussie

Morfologische veranderingen van de erythrocyt kunnen voorkomen in het kader van MDS. Bij tweederde van de patiënten met elliptocytose bij MDS is er sprake van een deletie van de lange arm van chromo-



Figuur 2. Beenmergmorfologie. **A.** Multinucleaire en dysplastische erythroblasten (1.000 x). **B.** Dysplastische promyelocyten en 2 erythroblasten (1.000 x). **C.** Kleine megakaryocyt met hypolobulatie (400 x).

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Elliptocytose is een zeldzame uitingsvorm van dyserythropoëse bij een myelodysplastisch syndroom.
2. Bij onverklaarde niet-immuungemedieerde hemolytische anemie dient aanvullend beenmergonderzoek met cytogenetica te worden verricht.

soom 20, zoals ook bij deze patiënt.^{2,3} Deletie van chromosoom 20q is verantwoordelijk voor 3-7% van de chromosomale afwijkingen bij MDS.⁶ Patiënten met MDS op basis van een 20q-deletie presenteren zich met een hoger aantal reticulocyten, een lager aantal trombocyten en een significant lager percentage blasten in het beenmerg dan patiënten zonder 20q-deletie. De bovenbeschreven casus onderscheidt zich van eerder beschreven casuïstiek door het sterk op de voorgrond staan van de hemolyse in plaats van dysplastische kenmerken en pancytopenie. Mogelijk heeft de verhoogde uraatproductie zelfs bijgedragen aan de ontwikkeling van jichtaanvallen. Door deze presentatie is het diagnostisch proces in eerste instantie gericht op de niet-immuungemedieerde hemolyse. Meer bekendheid met de morfologische veranderingen die kunnen optreden bij een 20q-deletie, kan het diagnostisch proces versnellen.

De pathogenese van het ontstaan van elliptocytose op basis van een 20q-deletie is nog niet geheel opgehelderd. Bij hereditaire elliptocytose is er sprake van een defect in de eiwitten die verantwoordelijk zijn voor de interacties in de horizontale dimensie van de erythrocytaire membraan. Door een verzwakte verbinding tussen 2 spectrineketens of een verzwakte interactie tussen spectrine en actine ontstaat een mechanisch instabiele membraan. De belangrijkste mutaties die voor hereditaire elliptocytose verantwoordelijk zijn, bevinden zich in het alfa- en bèta-spectrine en in proteïne 4.1.^{7,8}

Bij enkele patiënten met elliptocytose secundair aan MDS is door middel van elektroforese van de erythrocytaire membraan aangetoond dat de expressie van het proteïne 4.1 verminderd is ten opzichte van controles. Het spectrinegehalte was in alle gevallen normaal. Hoe dit is te verklaren vanuit de 20q-deletie is nog onbekend. Het coderende gen voor proteïne 4.1 (*EPB41*-gen) is namelijk gelegen op chromosoom 1. Een hypothese is dat er op chromosoom 20

een gen ligt dat verantwoordelijk is voor de transregulatie van het *EPB41*-gen.^{2,3}

De behandeling van anemie secundair aan hemolyse bij MDS bestaat uit ondersteunende maatregelen en op indicatie specifieke behandeling gericht op de MDS. Bij het gebruik van EPO-analoga moet rekening worden gehouden met toename van de hemolyse door toename van dyserythropoëtische cellen in het perifere bloed. In theorie kan een splenectomie worden overwogen om de levensduur van de erythrocyten te verlengen. Het is echter niet te voorspellen in welke mate de anemie door dysplasie dan wel hemolyse wordt veroorzaakt en wat de bijdrage is van de milt aan extramedullaire hematopoëse.

De mediane overleving van patiënten met een 20q-deletie is bovengemiddeld goed met 54 maanden in een grote retrospectieve cohortstudie versus 45 maanden voor patiënten met gunstige cytogenetische afwijkingen in het IPSS-cohort. De cumulatieve twee- en vijfjaarsincidentie van progressie naar acute myeloïde leukemie was respectievelijk 13,1% en 26,4% in de groep patiënten met een 20q-deletie.⁹ In een recentelijk nieuw voorgestelde prognostische indeling worden patiënten met een 20q-deletie dan ook ingedeeld in de subgroep met een goede prognose.⁵

Conclusie

Bij deze patiënt bleek er sprake van hemolytische anemie op basis van een verworven elliptocytose bij MDS. Door het consequent uitdiepen van de differentiële diagnose van Coombs-negatieve hemolytische anemie werd de zeldzame juiste diagnose gesteld. Om diagnostische vertraging te voorkomen, is het van belang bekend te zijn met het voorkomen van hemolyse ten gevolge van dyserythropoëse bij MDS. Op basis van kennis omtrent de relatief gunstige prognose bij een 20q-deletie kon langdurig worden afgezien van onnodige therapeutische interventie.

Referenties

1. Luzatto L. Hemolytic anemias and anemia due to acute blood loss. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, et al. Harrison's principles of internal medicine, 17th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008: p 652-62.
2. Hur M, Lee KM, Cho HC, et al. Protein 4.1 deficiency and deletion of chromosome 20q are associated with acquired elliptocytosis in myelodysplastic syndrome. Clin Lab Haem 2004;26:69-72.
3. Alanio-Bréchet C, Schischmanoff P, Fénéant-Thibault M, et al. Association between myeloid malignancies and acquired deficit in protein 4.1R: a retrospective analysis of six patients. Am J Hematol 2008;83:275-8.
4. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition, 2008.
5. Schanz J, Tüchler H, Solé F, et al. New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia after MDS derived from an international database merge. J Clin Oncol 2012;30:820-9.
6. Haase D, Germing U, Schanz J, et al. New insights into the prognostic impact of the karyotype in MDS and correlation with subtypes: evidence from a core dataset of 2124 patients. Blood 2007;110:4385-95.
7. Tse WT, Lux SE. Red blood cell membrane disorders. Br J Haematol 1999;104:2-13.
8. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 2008;141:367-75.
9. Braun T, Botton S, Taksin A, et al. Characteristics and outcome of myelodysplastic syndromes (MDS) with isolated 20q deletion: a report on 62 cases. Leuk Res 2011;35:863-7.

Ontvangen 6 mei 2012, geaccepteerd 9 juni 2012.