

## Uw diagnose?

prof. dr. R.E.G. Schutgens<sup>1</sup> en dr. R. van Wijk<sup>2</sup>

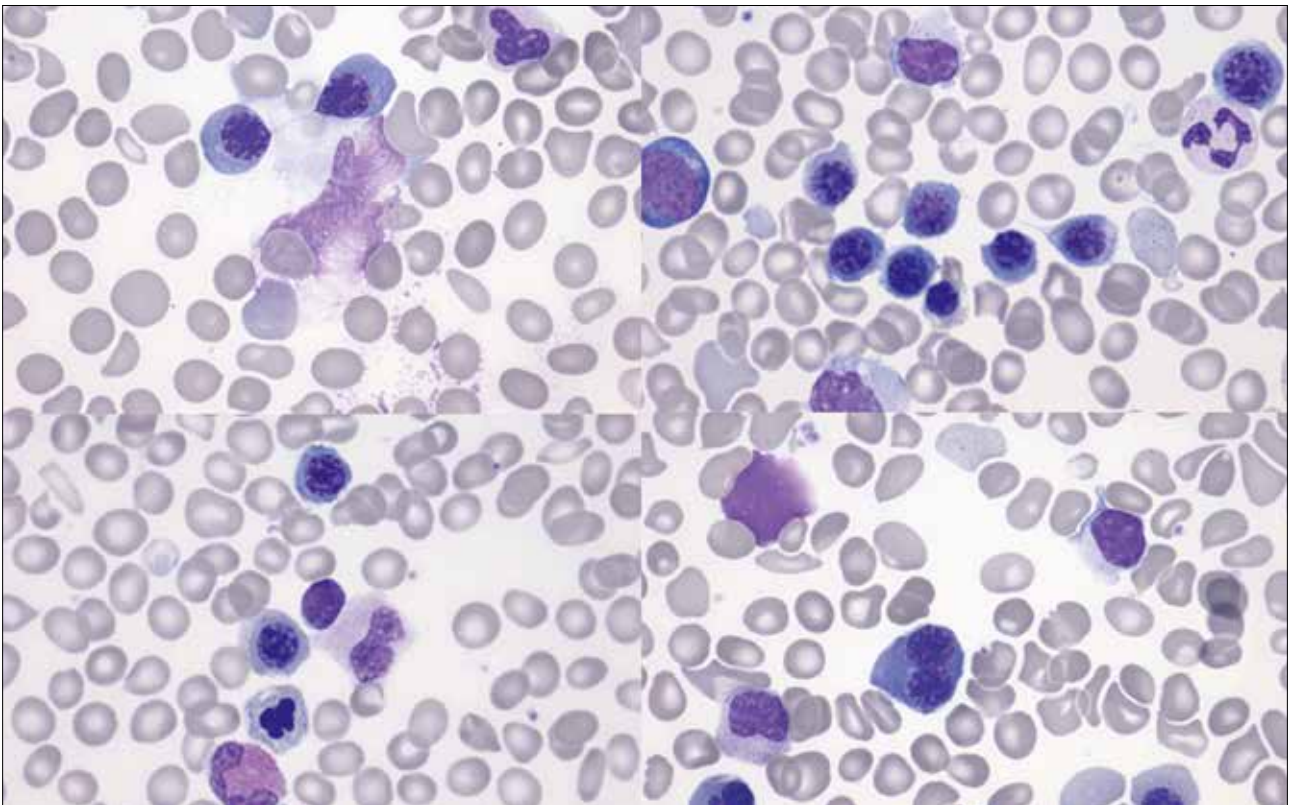
(NED TIJDSCHR HEMATOL 2018;15:304-5)

### CASUS

Een 23-jarige man heeft vanaf zijn geboorte hemolytische anemie. Aanvankelijk werd dit geduid als Diamond-Blackfan-anemie waarvoor behandeling met prednison. Een jaar na geboorte werd de diagnose congenitale elliptocytose gesteld waarvoor frequente transfusies. Patiënt werd nu naar onze polikliniek verwezen met de vraag of een splenectomie zinvol is bij zijn elliptocytose. Bij lichamelijk onderzoek wordt een duidelijke icterus gezien. Het laboratoriumonderzoek toonde hemoglobine van 7,5 mmol/l (normaal 8,6-10,7), erythrocyten van  $3,37 \times 10^{12}/l$  (normaal 4,20-5,50), MCV van 98 fL (normaal 80-97), reticulocyten van  $98,5 \times 10^9/l$  (normaal 25,0-120,0), trombocyten van  $212 \times 10^9/l$  (normaal 150-450), leukocyten van  $4,3 \times 10^9/l$  (4,0-10,0). Het haptoglobine was

$<0,05 \text{ g/l}$  (normaal 0,3-2), LDH van 180 U/l (normaal 0-250), bilirubine totaal van  $233 \mu\text{mol/l}$  (normaal 3-21), bilirubine direct van  $9 \mu\text{mol/l}$  (normaal 0-5). De Coombs-test was negatief. Vervolgonderzoek naar rodebloedcelmembraanafwijkingen werd gedaan met een Osmoscan. Deze vorm van osmotische gradiënt ektacytometrie (uitgevoerd op de 'Laser-Assisted Optical Rotational Cell Analyzer' (Lorrc)) toonde een rode bloedcelpopulatie met normale maximale deformabiliteit, normale osmotische fragiliteit en normale hydratatie. Hiermee zijn er geen aanwijzingen voor een erythrocytaire membraanstoornis. Vervolgens werd beenmergonderzoek gedaan (zie *Figuur 1*).

### WAT IS UW DIAGNOSE?



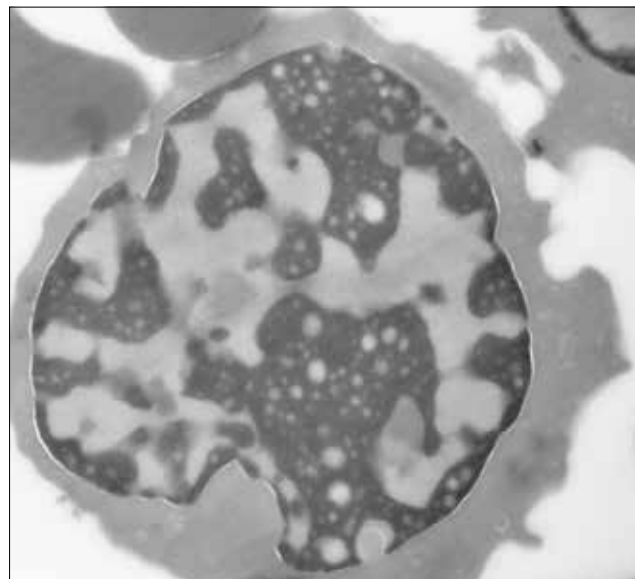
**FIGUUR 1.** Beenmergcytologie.

<sup>1</sup>internist-hematoloog en epidemioloog, Van Creveldkliniek, Centrum voor Benigne Hematologie, Trombose en Hemostase, Divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, UMC Utrecht, <sup>2</sup>associate professor, Laboratorium voor Klinische Chemie en Hematologie, Benigne Hematologie Centrum Utrecht, UMC Utrecht en Universiteit Utrecht. Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. R.E.G. Schutgens, internist-hematoloog en epidemioloog, Van Creveldkliniek, Centrum voor Benigne Hematologie, Trombose en Hemostase, Divisie Interne Geneeskunde en Dermatologie, UMC Utrecht, Kamernummer C.01.414, Huispostnummer C.01.428, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 75 584 50, e-mailadres: r.schutgens@umcutrecht.nl

**Antwoord:** Bij patiënt is sprake van een Coombs-negatieve hemolyse. De anamnese wijst op een congenitale vorm. In een eerdere editie van dit tijdschrift staat het diagnostische stroomdiagram voor hemolyse.<sup>1</sup> Theoretisch zou bij patiënt sprake kunnen zijn van hemoglobiinopathie, een membraanstoornis of een enzymdefect. Een membraandefect werd uitgesloten door middel van een normale Osmoscan op uitgesloten door middel van een normale Osmoscan op verschillende rode bloedcellenmembraanafwijkingen te diagnosticeren.<sup>2</sup> Als vervolgonderzoek zouden Hb-pathie en enzym-onderzoek moeten plaatsvinden volgens het stroomdiagram. Het opvallende gebrek aan reticulocytose bij deze patiënt deed echter aan een andere diagnose denken.

In het beemerg werd een celtijk puntkaat gezien met een hyperplastische en dysplastische erytropoëse. Er werden meerdere internucleaire chromatinenbruggen gezien, alsook cytoplasmatische bruggen, dubbelkernen en basofiele stip-peling (zie *Figuur 1*). Dit beeld past bij congenitale dyserytropoëtische anemie (CDA) type 1. Elektronenmicroscopie toonde het typische 'Zwitserse kaas'-aspect van CDA type 1, waarbij het donkere heterochromatine luminescente gaten vertoonde (zie *Figuur 2*).

Vervolgens werd de diagnose bevestigd met DNA-onderzoek. Hierbij werd de sequentievariatie c.2140C>T (p.Arg714Trp, rs80338696) heterozygoot aangetoond in het codaanin-1-gen (CDAN1).<sup>3</sup> Hoewel deze aandoening weliswaar vooral is beschreven als een autosomaal recessief overerrende aan-doening, wordt bij ongeveer 20% van de patiënten met het CDA-type 1-tenooype geen mutatie gevonden, of slechts op een van de twee allelen.<sup>4</sup> Als therapeutische mogelijkheid is interferon een effectief middel om het hemoglobine te laten stijgen. Een splenectomie is niet zinvol bij CDA type 1.



**FIGUUR 2.** Elektronenmicroscopie erythroblasten van de patiënt.

## REFERENTIES

1. Van Beers EJ, et al. Diagnostics in hemolytic anemia. *Ned Tijdschr Hematol* 2017;14:64-74.
2. Lazarova, E, et al. Next-generation osmotic gradient ektacytometry for the diagnosis of hereditary spherocytosis: interlaboratory method validation and experience. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:394-402.
3. Dgany O, et al. Congenital dyserythropoietic anemia type 1 is caused by mutations in codanin-1. *Am J Hum Genet* 2002;71:1467-74.
4. Ahmed MR, et al. Linkage and mutational analysis of the CDAN1 gene reveals genetic heterogeneity in congenital dyserythropoietic anemia type 1. *Blood* 2006;107:4968-9.

ONTVANGEN 23 APRIL 2018, GEACCCEPTEERD 7 JUNI 2018.