

# Erfelijke hemolytische anemie, klinische gevolgen en pathofysiologie

Unraveling hereditary hemolytic anemia, clinical sequelae and pathophysiology

dr. H.A.S. van Straaten

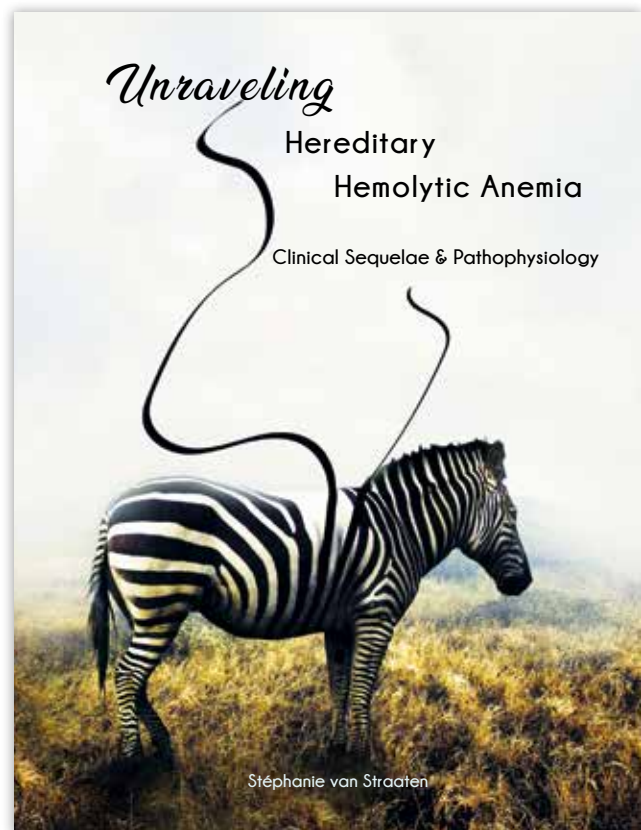
## SAMENVATTING

Op 12 februari 2019 promoveerde dr. H.A.S. (Stephanie) van Straaten aan de Universiteit Utrecht op haar proefschrift 'Unraveling hereditary hemolytic anemia, clinical sequelae and pathophysiology' onder begeleiding van promotores prof. dr. W.W. van Solinge en prof. dr. R.E.G. Schutgens, en co-promotores dr. H.A. van Wijk en dr. E.J. van Beers. Hieronder zijn de belangrijkste bevindingen van het proefschrift weergegeven.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:370-4)

## SUMMARY

On the 12<sup>th</sup> of February, 2019, H.A.S. van Straaten, MD, PhD, defended her thesis 'Unraveling hereditary hemolytic anemia, clinical sequelae and pathophysiology', conducted at Utrecht University, under supervision of promotores prof. W.W. van Solinge, PhD, and prof. R.E.G. Schutgens, MD, PhD, and co-promotores H.A. van Wijk, PhD, and E.J. van Beers, MD, PhD. The most important findings of her work are summarized in this report.



## INLEIDING

Dit proefschrift is geschreven om bij te dragen aan de kennis van zeldzame vormen van hereditaire hemolytische anemie (HHA), als eerste stap naar toekomstige richtlijnen met betrekking tot de diagnose en behandeling van HHA. HHA is wereldwijd een van grootste veroorzakers van morbiditeit en dankzij betere overleving van patiënten is het een groeiend

gezondheidsprobleem.<sup>1-3</sup> HHA is een verzamelnaam voor alle aangeboren vormen van anemie die worden veroorzaakt door vroegtijdige destructie van de rode cel.<sup>4,5</sup>

HHA kan worden ingedeeld in drie categorieën, gebaseerd op de oorzaak van de hemolyse: hemoglobinopathieën (bijvoorbeeld sikkelcelziekte (SCD) en  $\beta$ -thalassemie), enzymafwijkingen (bijvoorbeeld glucose-6-fosfaatdehydrogenase

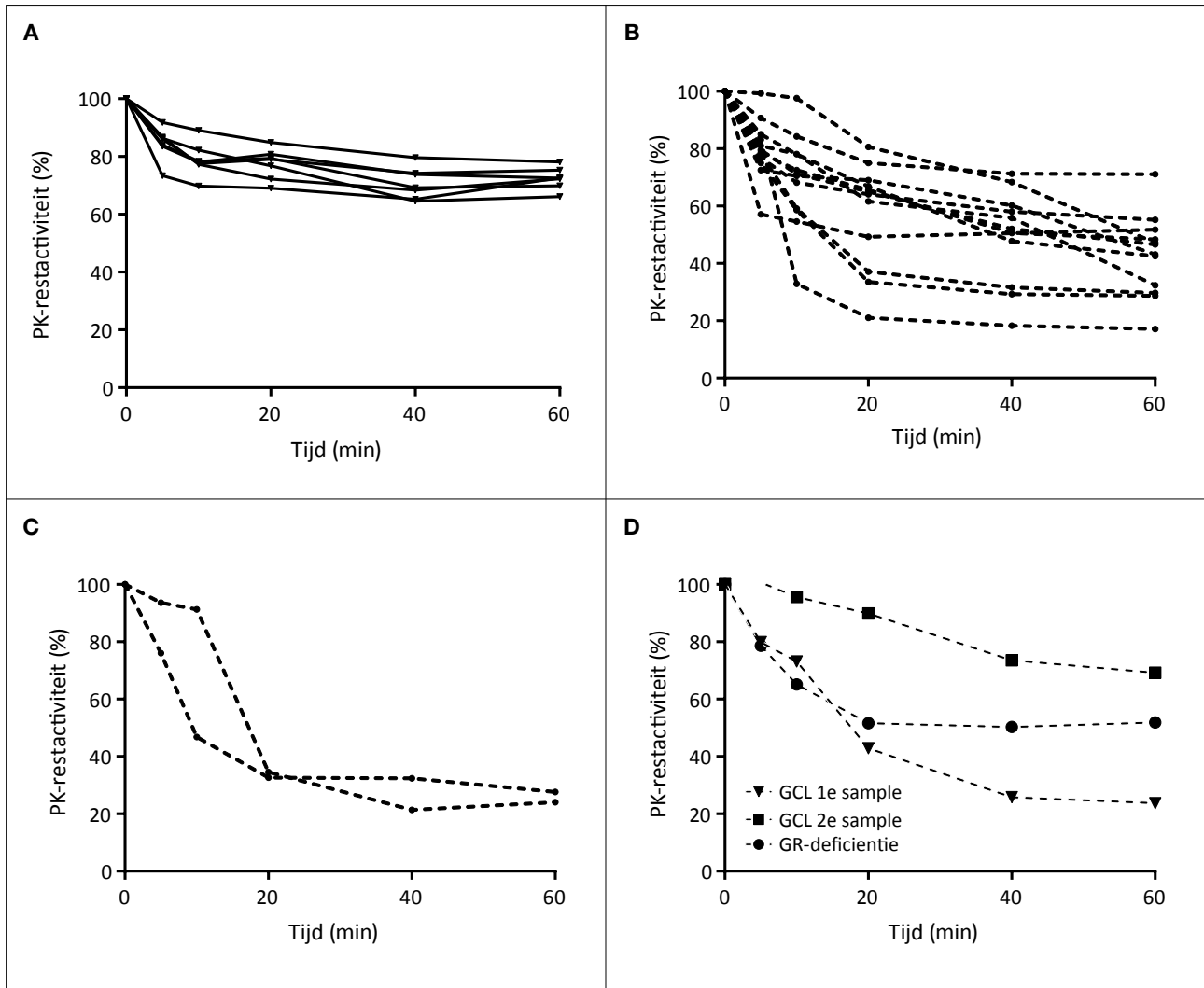
Correspondentie graag richten aan mw. dr. H.A.S. van Straaten, voormalig arts-onderzoeker LKCH/Van Creveldkliniek UMC Utrecht, thans aios kindergeneeskunde, afdeling Kindergeneeskunde, ETZ Elisabeth, Hilvarenbeekseweg 60, 5022 GC Tilburg, tel.nr.: 013 221 08 00, e-mailadres: s.vanstraaten@etz.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** hereditaire sferocytose, kwaliteit van leven, pyruvaatkinasedeficiëntie, sikkelcelziekte, thalassemie, ijzerstapeling, zeldzame anemie

**Keywords:** hereditary spherocytosis, iron overload, pyruvate kinase deficiency, quality of life, rare anemia, sickle cell disease, thalassemia

ONTVANGEN 6 MEI 2019, GEACCEPTEERD 20 JUNI 2019.



**FIGUUR 1.** PK-hittestabiliteit. **A.** PK-hittestabiliteit bij gezonde controles. Lijnen representeren individuele samples. **B.** PK-hittestabiliteit bij sikkelcelpatiënten. Lijnen representeren individuele samples. **C.** PK-hittestabiliteit bij patiënten met instabiel Hb. Lijnen representeren individuele samples. **D.** PK-hittestabiliteit in GSH-cyclusdefecten. Stippelijijn met driehoeksmarkering en stippelijijn met vierkanstmarkering representeren dezelfde patiënt met glutamaatcysteinylgasedeficiëntie, gemeten op twee verschillende tijdstippen. Stippelijijn met cirkelmarkering representeert een patiënt met glutathionreductasedeficiëntie.

(G6PD)-deficiëntie en pyruvaatkinasedeficiëntie (PKD)) en membraanafwijkingen (bijvoorbeeld hereditaire sferocytose en hereditaire xerocytose).

Het proefschrift is ingedeeld in drie delen, met drie concrete doelen:

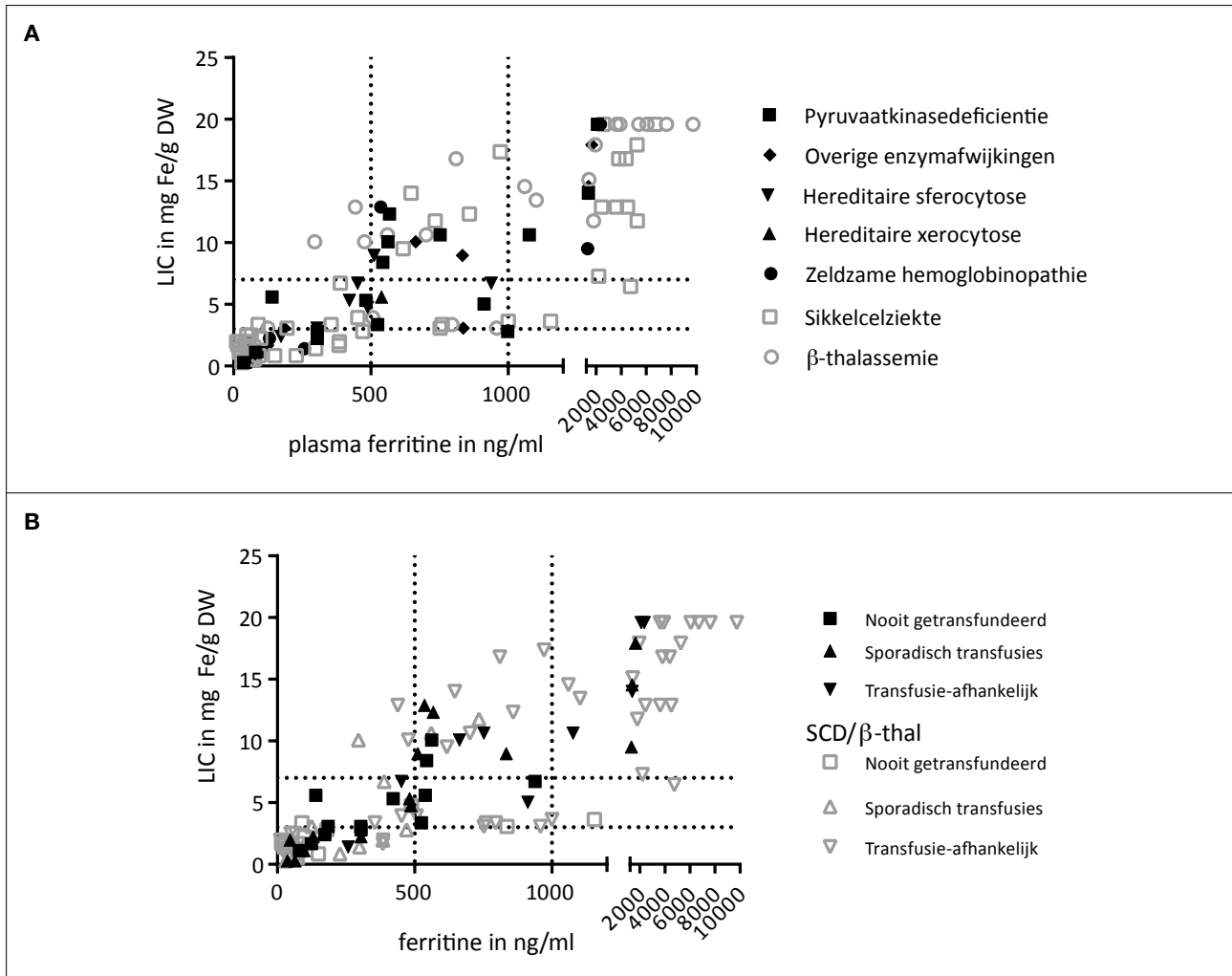
1. Het verbeteren van de kennis van de ziektelast van HHA.
2. Het onderzoeken van de pathofysiologie van HHA.
3. Het evalueren van behandelingen die op het moment worden toegepast voor HHA.

## DE ZIEKTELAST VAN HHA

In het eerste deel van het proefschrift is de ziektelast van HHA onderzocht. Zo is aan de hand van vragenlijsten de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL) van

85 patiënten met HHA onderzocht. Over het algemeen gaven patiënten een HR-QoL aan die vergelijkbaar was met een gezonde controlegroep. Met name patiënten met hemoglobi-nopathieën en transfusie-afhankelijke patiënten gaven echter aan een lagere algemene en sociale HR-QoL vergeleken met andere patiënten met HHA te hebben. Voor sociale HR-QoL werd gekeken naar onder andere steun en begrip van familie en vrienden voor de patiënt en zijn of haar ziekte. HR-QoL was niet gerelateerd aan mate van anemie, wel aan hemolyse-gerelateerde orgaanbetrokkenheid en orgaanschade.

Het voorkomen van hemolyse-gerelateerde orgaanbetrokkenheid werd onderzocht bij 90 patiënten met HHA.<sup>6</sup> Orgaanbetrokkenheid komt voor bij alle vormen van HHA geïncludeerd in het onderzoek en ook bij 77% van de patiënten die



**FIGUUR 2. A.** Ferritine versus LIC per ziektecategorie. **B.** Ferritine versus LIC per transfusiecategorie.

nog nooit een transfusie hebben ontvangen. Wij suggereren daarom om regelmatig te screenen voor ten minste ijzerstapelings, osteoporose, vitamine D- en hormoondeficiënties en microalbuminurie. Een van de meer zeldzame, maar ernstigere complicaties van HHA is pulmonale hypertensie. In een retrospectief onderzoek bij 100 patiënten met HHA had weliswaar niemand de klinische diagnose pulmonale hypertensie, maar had wel 15% van de patiënten die een hartecho hadden ondergaan een verhoogde tricuspidalis regurgitatie-snelheid (TRV, als maat voor cardiomyopathie of pulmonale hypertensie). Er is nog geen 'evidence-based' therapie voor de behandeling van pulmonale hypertensie bij zeldzame anemie beschikbaar, maar gezien de prognostische waarde en de hoge prevalentie van deze complicatie is screening in onze ogen wel van belang. Het voorkomen en behandelen van orgaanbetrokkenheid en orgaanschade, naast het verbeteren van sociale kwaliteit van leven, lijkt mogelijk een interessante manier om HR-QoL bij patiënten met HHA te verbeteren.

## PATHOFYSIOLOGIE VAN HHA

In het tweede deel van het proefschrift is de pathofysiologie van HHA onderzocht. Bij 97 patiënten met HHA werd de hypothese onderzocht dat verhoogde concentraties van fosfatidylserine-positieve extracellulaire vesikels (PS<sup>+</sup> EV's) een rol speelden in hypercoagulabiliteit na splenectomie. Inderdaad bleek plaatjesarm plasma van patiënten na splenectomie duidelijk meer PS<sup>+</sup> EV's te bevatten dan plaatjesarm plasma van patiënten zonder splenectomie (317 vs. 173 x 10<sup>6</sup> /ml;  $p < 0,001$ ). De concentratie van PS<sup>+</sup> EV's correleerde zowel met stollingsactivatie in vivo (gemeten als D-dimeer, Spearman- $\rho$  0,326;  $p = 0,002$ ) als met stollingstijd in vitro. Gebaseerd op deze bevindingen suggereren wij dus ook een mogelijke rol voor PS<sup>+</sup> EV's, als pro-coagulante oppervlakte na splenectomie, in het creëren van verhoogd tromboserisico na splenectomie.

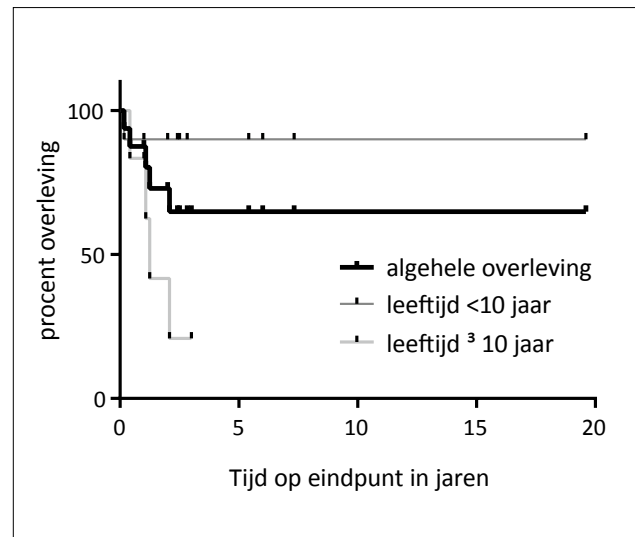
Ook werd de hypothese onderzocht dat verhoogde mate van oxidatieve stress bij SCD kan zorgen voor een verworven vorm van PKD, gekenmerkt door een verlaagde stabiliteit van

het PK-enzym. Dit zou kunnen verklaren waarom patiënten met SCD vaak hoge 2,3-difosfoglyceraatniveaus hebben, die leiden tot een verschuiving van de zuurstofdissociatiecurve. In een pilotonderzoek met 12 SCD-patiënten werd ex-vivo-hittestabiliteit van het enzym PK onderzocht, als maat voor in-vivo-instabiliteit. Inderdaad lieten meerdere samples van patiënten met SCD een duidelijk afgenomen hittestabiliteit zien (zie *Figuur 1B*, pagina 371), in tegenstelling tot samples van een gezonde controlegroep (zie *Figuur 1A*, pagina 371). Vergelijkbare resultaten bij patiënten met instabiel hemoglobine en glutathion-cyclus-defecten (zie *Figuur 1C en D*, pagina 371) suggereren een belangrijke rol voor oxidatieve stress, dan wel verlaagde weerstand tegen oxidatieve stress in de pathofysiologie van dit fenomeen. Deze theorie werd nog verder bevestigd door de bevinding dat de oxiderende stof tertbutylhydroxiperoxide verlaagde hitte-instabiliteit kon induceren bij zowel SCD-patiënten als gezonde controles.

## DE BEHANDELING VAN HHA

Het laatste deel van het proefschrift is gewijd aan het evalueren van de behandeling van (complicaties van) HHA. Hiervoor werd onder andere onderzoek gedaan naar ijzerstapeling in zowel een cohort van 44 volwassen patiënten met HHA als een cohort van 242 patiënten van alle leeftijden met PKD.<sup>7,8</sup> Uit beide onderzoeken bleek dat ijzerstapeling voorkomt in alle vormen van HHA geïnccludeerd in het onderzoek, zelfs bij patiënten die nog nooit een transfusie hadden ontvangen (zie *Figuur 2A en B*, pagina 372). De traditioneel gebruikte ferritine-afkapwaarde van 1.000 ng/ml had bij volwassen patiënten met HHA een sensitiviteit van slechts 47% voor ijzerstapeling (gedefinieerd als LIC ('liver iron content') >7 mg/g DW (verlaging van de afkapwaarde naar 500 ng/ml leidde tot een verbetering van de sensitiviteit naar 100%). Daarnaast bleek uit de resultaten van het onderzoek naar ijzerstapeling bij PKD dat ijzerstapeling en met name ook cardiale ijzerstapeling al op zeer jonge leeftijd kan voorkomen. Zo was de jongste patiënt met cardiale ijzerstapeling slechts 3 jaar. Wij suggereren dan ook dat alle patiënten met HHA, wellicht met uitzondering van patiënten met ferritineniveaus <500 ng/ml, en transferrinesaturatie <45% T2\* MRI zouden moeten ondergaan ter uitsluiting van ijzerstapeling.

Als laatste werd een retrospectieve evaluatie verricht van alle 15 bekende casus van HSCT in PKD bekend wereldwijd.<sup>9</sup> De driejaarsoverleving bleek met 65% duidelijk lager dan de driejaarsoverleving in vergelijkbare cohorten van patiënten met andere hereditaire anemieën. Daarnaast was er een duidelijk verschil in overleving als transplantatie plaatsvond voor de leeftijd van 10 jaar versus na de leeftijd van 10 jaar (zie *Figuur 3*). 9/10 patiënten <10 jaar overleefde trans-



**FIGUUR 3.** Overleving.

plantatie versus 2/6 patiënten >10 jaar. Op basis van deze resultaten concluderen wij dan ook dat, hoewel HSCT een experimentele behandeling is bij PKD, HSCT zal moeten worden overwogen als mogelijkheid op jonge leeftijd.

## AANBEVELINGEN

- IJzerstapeling komt voor in alle vormen van HHA onderzocht in dit onderzoek, ook bij zeer jonge patiënten en patiënten die nog nooit een transfusie hebben gehad. Een ferritine-afkapwaarde van 1.000 ng/ml en zelfs 800 ng/ml blijkt een slechte voorspeller van ijzerstapeling. Een afkapwaarde van 500 ng/ml gecombineerd met transferrinesaturatie 45% kan mogelijk wel veilig worden gehanteerd en zal verder worden onderzocht. Tot die tijd raden wij aan om alle patiënten met HHA te controleren op ijzerstapeling door middel van MRI.
- Veel patiënten met HHA hebben orgaanbetrokkenheid en orgaanschade. Wij suggereren daarom om in ieder geval te screenen op de meest voorkomende orgaanbetrokkenheid waarvoor behandeling beschikbaar is, te weten ijzerstapeling, osteoporose, vitamine D- en geslachtshormoonafwijkingen en microalbuminurie.
- Pulmonale hypertensie is een zeldzame, maar gevaarlijke complicatie van HHA. Wij raden aan te screenen voor pulmonale hypertensie bij patiënten met HHA en adviseren patiënten met verhoogde TRV regelmatig te vervolgen.

## OVERWEGINGEN

- HSCT bij patiënten met PKD is een experimentele behandeling. De sterke daling in overleving na de leeftijd van 10 jaar is echter een argument om HSCT als behandeling te overwegen in de vroege levensjaren.

- Vooral transfusieafhankelijke patiënten en patiënten met hemoglobinopathieën hebben een verhoogd risico op relatief verlaagde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het verbeteren van sociale kwaliteit van leven en sociale steun en het behandelen van orgaanbetrokkenheid en orgaanschade lijkt mogelijk een interessante manier om kwaliteit van leven in deze patiëntengroepen te verbeteren.

## REFERENTIES

1. Kassebaum NJ, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014;123:615-24.
2. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration. Child and adolescent health from 1990 to 2015: findings from the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA Pediatr* 2017; 171:573-92.
3. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
4. Haley K. Congenital hemolytic anemia. *Med Clin North Am* 2017;101:361-74.
5. Iolascon A, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica* 2017;102:1304-13.
6. Van Straaten S, et al. Organ involvement occurs in all forms of hereditary haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2019;185:602-5.
7. Van Beers EJ, et al. Prevalence and management of iron overload in pyruvate kinase deficiency: report from the Pyruvate Kinase Deficiency Natural History Study. *Haematologica* 2019;104:e51-3.
8. Van Straaten S, et al. Iron overload in patients with rare hereditary hemolytic anemia: evidence-based suggestion on whom and how to screen. *Am J Hematol* 2018;93:E374-6.
9. Van Straaten S, et al. Worldwide study of hematopoietic allogeneic stem cell transplantation in pyruvate kinase deficiency. *Haematologica* 2018;103:e82-6.