

Short communications

Cave! Consequenties van de diagnose MDS bij een patiënt met medicamenteus gemedieerde beenmergafwijkingen

H.J. ADRIAANSEN¹, L. AUSEMA², H.M. PETERS³ en J.P.M.M. JASPERS¹

Inleiding

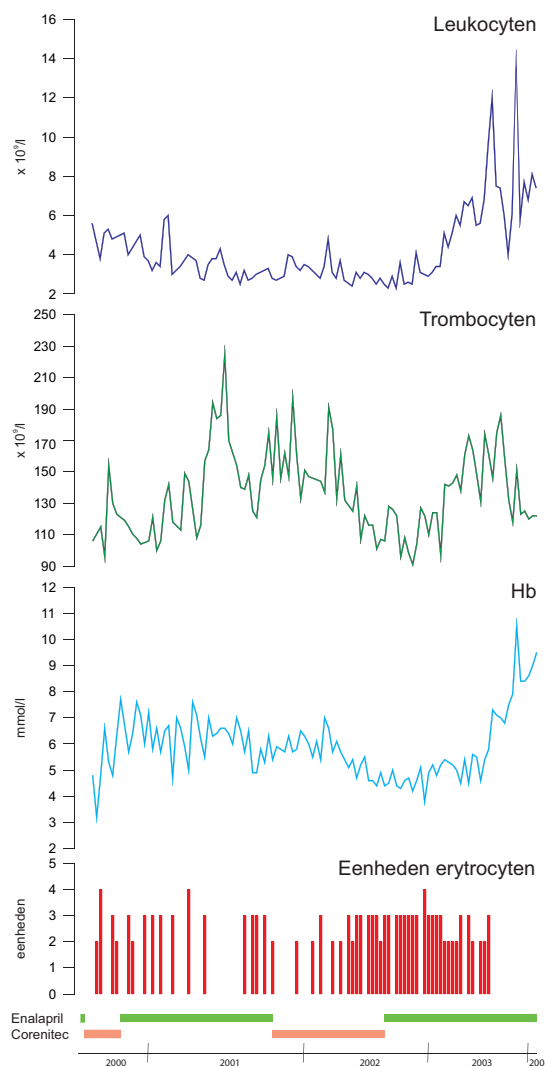
Myelodplastische syndromen (MDS) komen relatief vaak voor, met name bij ouderen. Het betreft een verworven beenmergaandoening met een defect op het niveau van de stamcel. Er is sprake van een onvermogen van beenmergcellen om uit te rijpen. Het gevolg is een perifere cytopenie in één of meerdere reeksen. De prognose wordt met name bepaald door het percentage blasten in het beenmerg, de cytogenetische risicogroep en het aantal cytopenieën. Regelmatig is een patiënt langdurig afhankelijk van bloedtransfusies, met de daaraan verbonden risico's. Veel zeldzamer dan MDS is de aplastische anemie. Onderscheid tussen aplastische anemie en met name hypocellulaire MDS is soms erg lastig (1). Wij beschrijven een patiënt met een aplastische anemie, waarbij de diagnose MDS werd gesteld.

Patiëntencasus

Een 70-jarige vrouw met diabetes mellitus type II presenteert zich in september 2000 met een Hb van 4,8 mmol/l. Er is tevens een lichte neutro- en trombopenie. Patiënte krijgt erythrocytentransfusies. In november wordt een botbiopt afgenomen. In het botbiopt wordt een geringe toename gezien van megakaryocyten, waaronder enkele jongere vormen. De myeloïde reeks is goed uitgerijpt, met een geringe linksverschuiving. De erythroïde reeks is sterk afgenomen en morfologisch afwijkend. Er is een toename van lymfocyten, welke T-lymfocyten blijken te betreffen. De patholoog suggereert de diagnose MDS. De conclusie van revisie extern luidt: hoewel moeilijk te beoordelen lijkt het beeld wel te passen bij een myelodysplasie. Geen duidelijke aanwijzingen voor 'pure red cell aplasia'. Een aspiraaf of een uitstrijkpreparaat van het biopt worden niet beoordeeld.

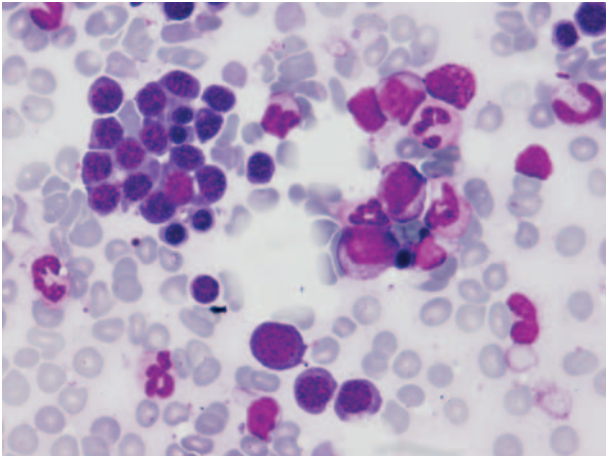
Patiënte behoeft regelmatig een erythrocytentransfusie. Figuur 1 toont het verloop van het Hb, het aantal trombocyten, het aantal leukocyten en het aantal getransfundeerde eenheden erythrocyten. De transfusiebehoefte is het sterkst in de periode september 2000 – februari 2001 en de periode maart 2002 – mei 2003. Tot juli 2003 krijgt zij in totaal 145 eenheden erythrocyten toegediend. Vanaf september 2002 wordt pa-

tiënt behandeld met deferoxamine (Desferal®) om de gevolgen van ijzerstapeling te verminderen. Ferritine is inmiddels > 1000 µg/l en stijgt tot maximaal 4456 µg/l. In juli 2003 blijkt het Hb 7,3 mmol/l. Daarna blijkt zij ook geen transfusies meer nodig te hebben. Het Hb stijgt tot maximaal 10,5 mmol/l en ook het aantal leukocyten en trombocyten stijgen tot normale waarden (Figuur 1). Het aantal trombocyten is inmiddels wederom iets gedaald tot ongeveer 120 x 10⁹/l.



Figuur 1. Verloop van Hb, aantal trombocyten en aantal leukocyten 2000 - 2004. Verder is het aantal toegediende eenheden erythrocytenconcentraat weergegeven en de ingenomen bloed-drukverlager, enalapril of Co-renitec.

Klinisch Chemisch Hematologisch Laboratorium¹, afdeling Inwendige Geneeskunde Zutphen², afdeling Klinische Pathologie³, Gelre Ziekenhuizen, Apeldoorn en Zutphen



Figuur 2. Beenmergaspiraats van september 2003 met een zeer actieve erythropoëse.

Methode

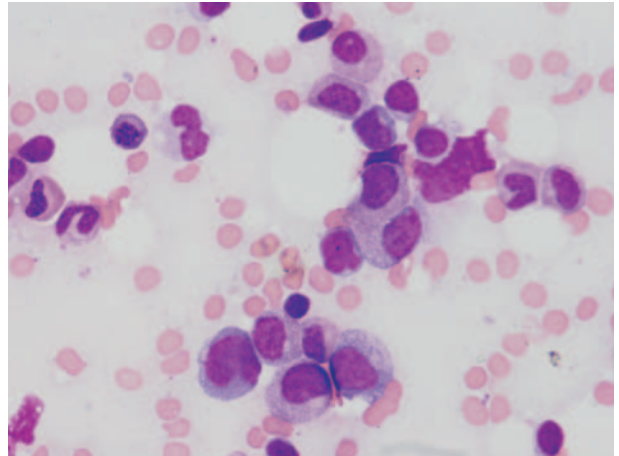
In oktober 2003 wordt een botbiopt en een beenmergaspiraats afgenomen. Tevens wordt een bloedbeeld met microscopische differentiatie onderzocht. Tenslotte wordt een nog aanwezig uitstrijkpreparaat van het botbiopt van 2000 beoordeeld.

Resultaten

Hematologisch onderzoek geeft Hb 10,5 mmol/l, MCV 107 fl, leucocyten $14,0 \times 10^9/l$ en trombocyten $151 \times 10^9/l$. Er is een normale verdeling van de leucocyten en er is een goede uitrijping. Microscopisch zijn er geen dysplastische kenmerken. Het beenmerg toont een zeer actieve erythropoëse met een goede uitrijping (Figuur 2). Er is enige nestvorming van erythroblasten en een lichte dyserythropoëse, maar geen duidelijke dysplasie. Conclusie: Beeld passend bij regeneratie van de erythrocytenaanmaak. In het uitstrijk van het botbiopt uit 2000 wordt evenmin duidelijke dysplasie op cellulair niveau gezien (Figuur 3). De erythropoëse is hier vrijwel afwezig en duidelijk morfologisch afwijkend. Conclusie: Beenmerg dat goed past bij een aplastische anemie of een 'pure red cell aplasia'.

Vervolg casus

Gezien de spontane genezing van de pancytopenie en de bevindingen van het cytomorfologisch onderzoek wordt een doorgemaakte aplastische anemie als diagnose overwogen. Patiënt heeft in de periode 2000 - 2003 ruim 30 verschillende medicijnen gebruikt. Aanvankelijk wordt gedacht dat een oraal bloedglucoseverlagend middel mogelijk de aplastische anemie heeft veroorzaakt. Er blijkt echter geen relatie. Wel wordt er een relatie gezien tussen de pancytopenie en de inname van enalapril / hydrochloorthiazide (Co-renitec®) (figuur 1). Dit combinatiepreparaat was 3 maanden eerder voorgeschreven als vervanger voor enalapril (figuur 1). Op basis van de gemeten tensiewaarden wordt in november 2000 de Co-renitec weer vervangen door enalapril. Vervolgens worden Co-renitec en enalapril afwisselend voorgeschreven. De trombocytopenie en de transfusiebehoefte vertonen



Figuur 3. Uitstrijk van beenmergbiopt van november 2000. Overwegend myeloïde cellen met een goede uitrijping zonder duidelijke dysplasie. Regelmatig lymphocyten. Sporadisch een (afwijkende) erythroblast.

een relatie met de inname van Co-renitec (figuur 1). In augustus 2002 wordt de Co-renitec gestopt. Vervolgens is er een geleidelijke stijging van het aantal trombocyten; na vijf maanden is het aantal trombocyten genormaliseerd (figuur 1). In dezelfde periode verdwijnt de leukopenie en wordt de transfusiebehoefte van erythrocyten geleidelijk minder en verdwijnt.

Conclusie

Patiënt heeft in 2000 een aplastische anemie ontwikkeld waarschijnlijk als reactie op enalapril/hydrochloorthiazide. Bloedafwijkingen, zoals anemie, neutropenie, trombopenie en agranulocytose zijn beschreven als zeldzame bijwerkingen van zowel enalapril als Co-renitec (2-5). Directe beenmergremming en remming van de erythropoëtin-aanmaak zijn beschreven. Gezien de thans nog bestaande milde trombopenie zal ook de enalapril worden gestopt. De diagnose MDS is op onvoldoende kenmerken gesteld. Patiënt heeft onnodig veel erythrocytentransfusies gekregen en mogelijk daardoor een secundaire hemochromatose ontwikkeld. Zeker gezien de twijfels in het rapport van de pathologen, had beoordeling van een aspiraats niet mogen ontbreken. Dysplasie dient altijd op cellulair niveau te worden gezien. Bij voorkeur wordt de dysplasie in meerdere cellijnen gezien. Bij verdenking aplastische anemie dient geneesmiddelengebruik als oorzaak te worden uitgesloten.

Literatuur

1. Rosati S, Anastasi J, Vardiman J. Recurring diagnostic problems in the pathology of the myelodysplastic syndromes. *Semin Hematol* 1996; 33: 111-126.
2. Vlahakos DV, Cazanello VJ, Madaio MP, Madias NE. Enalapril-associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 199-205.
3. Ozbek N, Ozen S, Saatci U. Enalapril-induced anemia in a renal transplant patient. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 626-627.
4. Sackey AH. Anaemia after enalapril in a child with nephrotic syndrome. *Lancet*, 1998; 352: 285-286.
5. Kuy A van der, et al. (red). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Bohn, Stafleu, Van Loghum. 2004.