

Verworven α -thalassemie bij het myelodysplastisch syndroom (MDS)

A.K. BOER¹, M.C.J.C. LEGDEUR² en J. SLOMP¹

Naast erfelijke afwijkingen in de hemoglobinesynthese, komen verworven verstoringen in de expressie van α - en β -globineketens relatief vaak voor. Bij aandoeningen van de myeloïde cellen wordt bij de helft van de patiënten een α/β -ratio tussen de 1,28 en 2,43 gevonden (1). Deze verhoogde ratio leidt in uiterst zeldzame gevallen tot een verworven α - of $\beta\delta$ -thalassemie. Een verlaagde ratio ($<0,75$) kan aanleiding geven tot een verworven α -thalassemie. Ook een verworven α -thalassemie is een zeldzame aandoening; wereldwijd zijn slechts 80 patiënten beschreven (2, 3). Op 13 patiënten na hebben al deze patiënten bij presentatie of in de voorgeschiedenis MDS. Om deze reden is er voor gekozen om alle hematologische neoplasieën met een verworven α -thalassemie te vatten onder de verzamelnaam α -thalassemie-MDS (ATMDS). Opvallend is dat een verworven α -thalassemie bij mannen zes keer vaker voorkomt dan bij vrouwen (3). Mogelijk hangt dit samen met het feit dat circa 75% van de patiënten een mutatie heeft in het X-chromosomale *ATRX*-gen, genaamd naar het fenotype dat hoort bij de somatische mutaties in dat gen; α -thalassemie/ mentale retardatie/ X-chromosomaal gebonden (3). Het aantonen van deze mutaties is zeer complex en heeft daardoor momenteel (nog) geen toegevoegde diagnostische waarde. De huidige casus illustreert dat juist eenvoudige bepalingen aanwijzingen kunnen leveren in de richting van een verworven α -thalassemie.

Casusbeschrijving

In 2003 werd bij een destijds 69-jarige gepensioneerd bakker een trombocytopenie en anemie geconstateerd. Na aanvullend onderzoek werd het myelodysplastisch syndroom, type RAEB (FAB-classificatie) of RAEB-I (WHO-classificatie) vastgesteld. Omdat hij niet behandeld wilde worden met intensieve chemotherapie, werd hij achtereenvolgens behandeld met ciclosporine-monotherapie en groeifactoren (erytropoëetine, later in combinatie met G-CSF). Begin 2005 bleken deze behandelingen onvoldoende effect te geven en werd de man transfusiebehoefstig (maandelijks circa 3 erythrocyten- en 2 trombocytconcentraten). In het perifere bloed werd een bont erythrocytair bloedbeeld

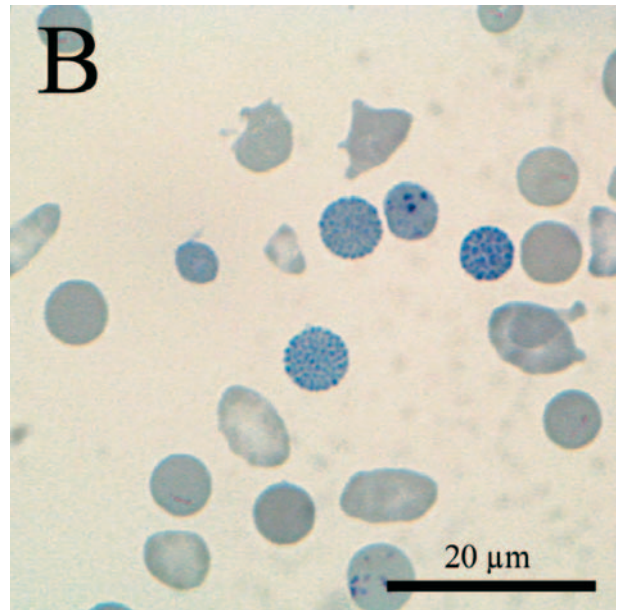
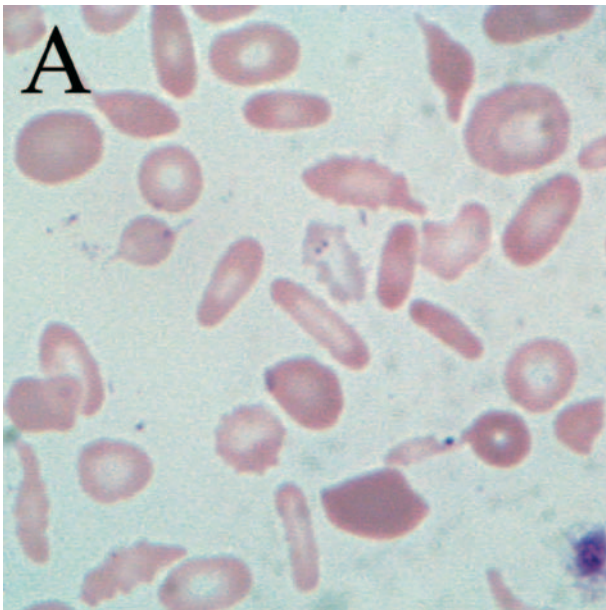
waargenomen met anisocytose en poikilocytose waarbij met name de echinocyten, schizocyten, elliptocyten en enkele blasten opvielen (figuur 1A). Het beenmerg bestond voor 61% uit erytroblasten en 28% uit myeloïde blasten. Gedurende de behandelperiode was het MCV geleidelijk gedaald van 93 naar 81 fl (in de afwezigheid van ijzergebrek). In de periode maart-september 2005 ontving de patiënt als medicatie ATG, prednison en ciclosporine. Inmiddels is, na afbouwen van alle medicatie, de transfusiebehoefte van zowel erythrocyten als trombocyten duidelijk afgenomen.

Discussie

α -thalassemie wordt gekenmerkt door een tekort aan α -globineketens waardoor er een overschot aan β -globineketens ontstaat dat als β_4 -tetrameren (HbH) precipiteert in de erythrocyt. Met verlengde supravitaalkleuringen (bijvoorbeeld brilliantcresylblauw) kunnen de HbH-insluitsels worden aangekleurd, waardoor het karakteristieke 'golfbal'-patroon zichtbaar wordt (figuur 1B). Aangezien deze kleuring meestal niet routinematig wordt verricht, is het vaststellen van een (verworven) α -thalassemie afhankelijk van gericht onderzoek, veelal geïnitieerd door een alerte analist, klinisch chemicus of arts. Ook in de huidige casus werd pas later in de ziektegeschiedenis gericht onderzoek naar HbH verricht. Aanwijzingen om dit te doen waren een relatief laag MCV voor MDS (dalend van 93 fl naar 81 fl), een MCH van 1530 amol, terwijl dit bij presentatie nog 1960 amol was, en een bont erythrocytair bloedbeeld (figuur 1A). Aangezien MDS-patiënten zelden een microcytair/ hypochroom bloedbeeld hebben, kan een verlaagde MCV of MCH een aanwijzing zijn voor een verworven α -thalassemie. Bij MDS-patiënten hebben de afkapgrenzen van MCV <80 fl en MCH <1700 amol een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 96% voor een verworven α -thalassemie (3). De veranderingen in het rode bloedbeeld gingen in onze patiënt gepaard met een verslechterd klinisch beeld en een sterke Hb-daling van 5,6 naar 4,3 mmol/l in één maand.

Het aantonen van een verworven α -thalassemie geschiedt door detectie van HbH. Naast een verlengde reticulocytenkleuring kunnen ook chromatografische en elektroforetische technieken worden gebruikt, maar een supravitaalkleuring blijkt het meeste sensitief (3). DNA-technieken zoals die worden gebruikt

Afdeling Laboratorium¹ en afdeling Interne Geneeskunde², Medisch Spectrum Twente, Enschede



Figuur 1. Microscopische detectie van een verworven α -thalassemie bij het myelodysplastisch syndroom. Perifeer bloed gekleurd (A) volgens May-Grünwald-Giemsa en (B) met een verlengde supravitaalkleuring (1 uur incuberen bij 37 °C van een 1:1 verdunning van EDTA-bloed met brilliantcresylblauw(BCB-)oplossing (10 g/l BCB, 6,0 g/l tri-natriumcitraatdihydraat en 7,2 g/l natriumchloride, (6). In de 6 maanden voorafgaande aan deze bloedafname heeft de patiënt geen erythrocytentransfusies ontvangen.

voor een congenitale α -thalassemie zijn niet zinvol, omdat er bij ATMDs in principe geen sprake is van een mutatie/ deletie in het α -globinegencluster of in de bijbehorende regulatoire domeinen. Bij 75% van de ATMDs-patiënten worden daarentegen wel verworven mutaties gevonden in het *ATR-X*-gen (3). Hoe *ATR-X*, dat gecodeerd wordt op het X-chromosoom, de expressie van α -globine op chromosoom 16 remt, is onbekend. Aangezien de meeste mutaties worden gevonden in het 'zinc finger'-domein dat gelijkenis vertoont met methyltransferases, behoort een regulerend effect op DNA-methylering tot de mogelijkheden. Analyse van *ATR-X*-mutaties in onze patiënt wordt momenteel verricht.

De samenvallende detectie van α -thalassemie en de toegenomen transfusiebehoefte suggereren dat α -thalassemie bijdraagt aan de verslechtering van MDS. Inderdaad verergerde het microcytaire en grillige erythrocytaire bloedbeeld in gelijke tred met de verslechtering van de patiënt. Echter op dat moment was er ook sprake van een transformatie van MDS naar een erytroleukemie (AML-M6) die mogelijk ook voor de verhoogde transfusiebehoefte verantwoordelijk was. Een positieve rol voor α -thalassemie in deze transformatie is niet waarschijnlijk aangezien het percentage HbH-bevattende cellen over langere tijd vaak stabiel is of licht daalt. Er is slechts één casus bekend waarbij het HbH persisteert na transformatie naar AML (4). Ook het percentage transformaties van MDS naar AML is niet hoger indien dit gepaard gaat met α -thalassemie. De verworven α -thalassemie draagt echter wel bij aan de toegenomen dyserythropoëse en vergroot de transfusiebehoefte doordat HbH geen zuurstof kan afstaan (5).

Conclusie

Een verworven α -thalassemie is een relatief zeldzame aandoening bij MDS en heeft klinische implicaties omdat bij het transfusiebeleid rekening moet worden gehouden met het verminderde zuurstoftransport van de eigen erythrocyten. Belangrijke aanwijzingen voor een verworven α -thalassemie bij MDS zijn een relatief microcytair en hypochroom bloedbeeld in afwezigheid van ijzeregbrek. De diagnose kan worden bevestigd door het aantonen van 'golfballen'.

Dankwoord

De auteurs willen dr. C.L. Harteveld (laboratorium voor hemoglobinoopathiën en rodeveldiagnostiek van het LUMC) en dr. D.R. Higgs (MRC molecular haematology unit, John Radcliffe Hospital, Oxford) danken voor hun bijdrage aan de moleculaire analyse van het *ATR-X*-gen.

Literatuur

1. Peters RE, May A, Jacobs A. Increased alpha: non-alpha globin chain synthesis ratios in myelodysplastic syndromes and myeloid leukaemia. *J Clin Pathol* 1996; 39: 1233-1235.
2. http://www.imm.ox.ac.uk/groups/mrc_molhaem/home_pages/higgs/ATMDs.xls
3. Steensma DP, Gibbons RJ, Higgs DR. Acquired α -thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies. *Blood* 2005; 105: 443-452.
4. Steensma DP, Viprakasit V, Hendrick A, Goff DK, Leach J, Gibbons RJ, Higgs DR. Deletion of the alpha-globin gene cluster as a cause of acquired α -thalassemia in myelodysplastic syndrome. *Blood* 2004; 103: 1518-1520.
5. Papassotiriou I, Kanavakis E, Stamoulakatou A, Kattamis C. Tissue oxygenation in patients with hemoglobinopathy-H. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 323-334.
6. Helleman PW, Nooij EH de, Overbeeke MAM, Akkerman JWM, Nieuwenhuis HK. *Hematologie*. Bohn, Stafleu, van Loghum, 5e druk; 1995.