

## **Congenitaal Beenmergfalen**

Marije Bartels

2020

### **Inleiding**

Bij beenmergfalen onderscheiden we aangeboren beenmergfalen (ook wel beenmergfalensyndroom genoemd) en verworven beenmergfalen. Bij een beenmergfalensyndroom is er in aanleg een abnormale aanmaak vanaf de geboorte. Het kan gaan om een enkele cellijn, dan wel om een combinatie van cellijnen. Het probleem kan zich direct vanaf de geboorte voordoen of pas later in het leven manifest worden.

Bij verworven beenmergfalen valt de aanmaak van één van de cellijnen of die van alle cellijnen weg, terwijl dit in aanleg goed was. Dit kan tijdelijk zijn, zoals bij bepaalde infecties (bijvoorbeeld parvo B19 virus en HHV6), maar ook blijvend zoals bij ernstige aplastische anemie. Onder de verworven vormen van beenmergfalen vallen onder andere aplastische anemie, refractaire cytopenie van de kinderleeftijd (RCC) en paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH).

In dit hoofdstuk worden de congenitale vormen van beenmergfalen, met uitval van één of meerdere cellijnen beschreven. Kinderen met de hieronder beschreven ziektebeelden moeten bekend zijn bij een kinderarts-hematoloog(/oncoloog). De kinderarts-hematoloog zal hoofdbehandelaar zijn, vaak in samenwerking met een kinderarts in een algemeen ziekenhuis in de omgeving van het kind.

### **Beenmergfalen syndromen**

#### **1.Syndromen waarbij alle drie de cellijnen betrokken zijn**

##### **Fanconi anemie (FA)**

Fanconi anemie is een zeldzame erfelijke ziekte die klinisch gekenmerkt wordt door:

1. het optreden van congenitale afwijkingen (o.a. radius aplasie), alhoewel de afwezigheid van congenitale afwijkingen FA niet uitsluit
2. een verhoogd risico op beenmergfalen (gemiddeld tussen 5-15 jarige leeftijd)
3. een verhoogd risico op maligniteiten, zoals acute myeloïde leukemie en solide tumoren (op jong-volwassen leeftijd)
4. andere verworven afwijkingen, met name endocrinopathie

Tot op heden zijn er 21 Fanconi genen geïdentificeerd (*FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, PALB2, RAD51, RAD51C, SLX4, ERCC4, BRIP1, UBE2T, XRCC2, BRCA1, BRCA2, MAD2L2*). Jaarlijks komen hier nieuwe genen bij. Van de meeste genen zijn vele verschillende mutaties beschreven, met verschillende functionele consequenties. De ziekte is doorgaans autosomaal recessief, maar kan ook X-gebonden voorkomen.

## Diagnostiek

De diagnose FA wordt in principe gesteld met een chromosomale breuktest: cellen worden blootgesteld aan mitomycine-C waarna het aantal breuken gekwantificeerd wordt ten opzichte van een gezonde controle. Bij een verhoogde chromosomale breukgevoeligheid kan genetische diagnostiek worden ingezet.

## Therapie

De behandeling en follow up van Fanconi anemie vind in principe plaats binnen het Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie. Onderscheid kan gemaakt worden in conservatief en potentieel curatief behandelen. De conservatieve behandeling van beenmergfalen bij patiënten met FA bestaat uit ondersteunende maatregelen zoals transfusies en bescherming tegen infecties. Wanneer er sprake is van progressief beenmergfalen (transfusie afhankelijkheid en/of chronische neutropenie) is er een indicatie voor een allogene stamceltransplantatie. Echter een stamceltransplantatie zal nooit definitief curatief zijn aangezien FA een chromosoom breuk syndroom is, waarbij een stamceltransplantatie alleen de (pre-maligne) aandoening in het beenmerg behandelt en niet in de andere weefsels. De conservatieve behandeling kan gebruikt worden om tijd te overbruggen tot transplantatie of indien er geen geschikte donor beschikbaar is:

Transfusie therapie. Bij een ernstig lymfocytair immuundefect dienen bestraalde bloedproducten gegeven te worden. Bestrijdt tijdig ijzerstapeling in verband met een mogelijke transplantatie in de toekomst.

Androgenen. In ongeveer 60% van de patiënten kan een respons op androgenen worden verwacht, met name voor wat betreft de anemie en bloedplaatjes. Berucht is echter de levertoxiciteit. Overleg met de kinderarts-hematoloog wordt geadviseerd.

Groefactoren. Bij een diepe neutropenie ( $< 0.5 \times 10^9/l$  granulocyten) kan granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 5 microgram/kg/dag subcutaan overwogen worden.

Infectie profylaxe: Ter preventie van infecties kan gestart worden met antibiotische profylaxe (bijvoorbeeld ciproxin). Bij chronische neutropenie is er tevens een verhoogd risico op schimmel- en gistinfecties, zoals candida en aspergillus. Hiervoor kan itraconazol als profylaxe worden gegeven. Daarnaast adviseert men cotrimoxazol ter preventie van pneumocystis carinii infecties.

Allogene stamceltransplantatie is de enige potentieel curatieve behandelingsoptie voor een aplastische anemie bij de Fanconi anemie en voorkomt de ontwikkeling van een myelodysplastisch syndroom (MDS) en/of acute myeloide leukemie (AML). Er zijn duidelijke risico's verbonden aan allogene stamceltransplantatie, onder andere

morbiditeit ten gevolge van graft versus host disease (“transplantatieziekte”). Bij Fanconi anemie wordt er gebruik gemaakt van een aangepaste (“reduced intensity”) conditionering om de toxiciteit van de behandeling zoveel mogelijk te beperken.

Levenslange follow-up is aangewezen aangezien FA een chromosoom breuksyndroom is. Ondanks een stamceltransplantatie kunnen maligniteiten in andere weefsels optreden zoals in de tractus urogenitalis en het KNO gebied. Dit wordt gedaan door de kinder-oncoloog of de internist hemato-oncoloog binnen met Prinses Maxima Centrum.

Voor meer details over Fanconi Anemie zie

<https://zorg.prinsesmaximacentrum.nl/nl/ziektebeelden/fanconi-anemie-fa>

### **Dyskeratosis congenita (DC)**

Het klassieke ziektebeeld wordt gekarakteriseerd door ectodermale afwijkingen, beenmergfalen/aplastische anemie, longfibrose, leverfunctiestoornissen en een predispositie voor het ontwikkelen van maligniteiten. Kenmerkend zijn de abnormale pigmentatie van de huid, afwijkingen (dystrofie) van de nagels, en witte plekken op de slijmvliezen, die ontstaan door een aangeboren stoornis in het verhoornen van de huid (leukoplakie). Daarnaast worden ook afwijkingen aan meerdere orgaansystemen beschreven. Sommige jonge patiënten ontwikkelen beenmergfalen zonder de aanwezigheid van mucocutane afwijkingen. Centraal in de pathogenese van dit ziektebeeld staat een sterk verkorte telomeerlengte (“telomeropathie”), waardoor cellen zeer gevoelig zijn voor apoptose. De genen die betrokken zijn bij DC hebben allen een rol in het onderhouden van de telomeerlengte. Op dit moment zijn er 16 genen bekend, te weten *DKC1* (X-linked), *TERC*, *TERT*, *TINF2*, *NOP10* (*NOLA3*), *NOLA2*, *NHP2*, *PARN*, *RTEL1*, *USB1*, *WRAP53* (*TCAB1*), *TPP1*, *LIG4*, *GRHL2* en *ACD*. Er zijn verschillende overervingsvormen van dyskeratosis congenita: X-gebonden (mutatie in het *DKC1*), autosomaal dominante (o.a. mutaties in *TERC* of *TINF2*) en autosomaal recessief. De leeftijd waarop de aplastische anemie optreedt is afhankelijk van het onderliggend gedefect. Bij de verdenking op dyskeratosis congenita is het zinvol om naast genetische diagnostiek ook de telomeerlengte te laten bepalen ([www.repeatdx.com](http://www.repeatdx.com) <https://repeatdx.com/>). Er zijn patiënten die een sterk verkorte telomeerlengte hebben, maar geen gedefect in de bekende DC genen. Daarom wordt er tegenwoordig ook wel gesproken over beenmergfalen/aplastische anemie in de context van een telomeropathie.

### Behandeling

Voor de patiënten die ernstig beenmergfalen ontwikkelen is de enige behandeling een allogene stamceltransplantatie. Ten gevolge van de korte telomeren is er sprake van een verhoogde gevoeligheid voor chemotherapie en bestraling. Er is een grote behandeling gerelateerde toxiciteit na stamceltransplantatie zoals sepsis en een verhoogd risico op graft-versus-host disease. Tevens is er een verhoogd mortaliteitsrisico na de stamceltransplantatie ten gevolge van het optreden van vasculaire problematiek en fibrose in verschillende organen, met name longen en lever. Patiënten met DC of een sterk verkorte telomeerlengte

moeten om die reden een aangepaste conditionering voor SCT krijgen (vergelijkbaar met Fanconi anemie).

## **Osteopetrose**

Osteopetrose is een zeldzame genetische aandoening die veroorzaakt wordt door gebrek aan osteoclasten activiteit. De ernst van dit ziektebeeld varieert sterk. Bij de meest ernstige vorm zorgt de afwijkende botresorptie ervoor dat de beenmergholtes niet kunnen groeien met beenmergfalen tot gevolg. De incidentie van deze ernstige, autosomale recessieve vorm van osteopetrose, is 1:250.000. Klinisch presenteert deze ernstige vorm van osteopetrose zich al in de eerste maanden van het leven met een failure to thrive, hypocalcemie, trombocytopenie en anemie. De gegeneraliseerde hyperostosis leidt tot het dichtslibben van de beenmergholte waardoor extramedullaire hematopoësis ontstaat leidend tot o.a. hepatosplenomegalie.

Er kunnen verschillende genetische defecten ten grondslag liggen aan osteopetrosis, zoals mutaties in *TCIRG1*, *OSTM1*, *RANKL*, *CLCN7*, *RANK*, *PLEKHM1* en *IKBKKG*.

### Behandeling

De mogelijkheid om het beenmergfalen te behandelen met een stamceltransplantatie is afhankelijk van het gendefect en/of de timing. Aangezien er vaak op zeer jonge leeftijd al sprake is van een ernstig fenotype, is een stamceltransplantatie vaak niet meer mogelijk.

## **2. Syndromen waarbij slechts één cellijn betrokken is**

### **A. *Single cell* uitval van de rode reeks**

#### **Diamond Blackfan Anemie (DBA)**

DBA is een aanmaakstoornis van de rode reeks ("pure red cell aplasia"), gekenmerkt door een normocytair of macrocytair anemie, reticulocytopenie, en een tekort aan rode voorlopers in het beenmerg. Differentiaal diagnostisch moet bij presentatie met name gedacht worden aan een TEC (transient erythroblastopenia of childhood). DBA wordt meestal in de eerste zes maanden na de geboorte gediagnosticeerd en is geassocieerd met andere aangeboren afwijkingen zoals palatoschisis, hypertelorisme en afwijkingen aan de duimen. Ook bij DBA is er een verhoogd risico op het krijgen van maligniteiten, met name MDS/AML, bottumoren en coloncarcinoom. In het merendeel van de patiënten met DBA is er sprake van een gendefect in een gen coderend voor een ribosomaal eiwit, of een eiwit betrokken bij ribosoomfunctie. DBA wordt om die reden ook beschouwd als een ribosomopathie. Hiervan zijn er inmiddels 29 beschreven, waarvan de bekendste zijn: *RPS19*, *RPS24*, *RPS26*, *RPS17*, *RPL5*, *RPL11*, *RPL35a* en *GATA1*.

Diagnostiek: de diagnose wordt gesteld op basis van de volgende criteria

1. leeftijd < 1jaar

2. Normo/macrocytaire anemie met geen afwijkingen in de andere cellijnen
3. reticulocytopenie
4. Normale cellulariteit in het beenmerg met een tekort aan rode voorlopercellen.

### **Ondersteunde criteria**

#### Major

- Mutatie in ribosomaal gen (of ander bekend DBA gen)
- Postieve familie anamnese

#### Minor

- Verhoogd eADA (erythrocyt adenosine deaminase)
- Congenitale afwijkingen (eerder beschreven in DBA)
- Verhoogd HbF
- Geen aanwijzingen voor ander congenitaal beenmergfalensyndroom

### Behandeling

Er zijn tot op heden zijn er nog weinig therapeutische opties voor de behandeling van anemie bij DBA. Een deel van de patiënten (ca. 1/3) kan worden behandeld met prednison (waarbij maximaal 0.3mg/kg/dag wordt geaccepteerd voor langdurige behandeling) en een deel van de patiënten is afhankelijk van erythrocytentransfusies (in combinatie met goede ijzerchelatietherapie). Patiënten die langdurig afhankelijk zijn van erythrocytentransfusies, of teveel toxiciteit ondervinden van de behandeling met prednison, komen in aanmerking voor een allogene stamceltransplantatie. De resultaten van SCT bij DBA zijn de afgelopen jaren sterk verbeterd. Ca. 25% van de patiënten heeft helemaal geen behandeling nodig. Er worden een aantal nieuwe medicamenten ontwikkeld voor DBA, maar deze zijn voorlopig nog niet beschikbaar voor de behandeling van kinderen.

### **Congenitale dyserythropoetische anemie (CDA)**

Congenitale dyserythropoetische anemie (CDA) is een zeldzame erfelijke aandoening waarbij de erythropoiese verstoord is. Er is meestal sprake van een milde anemie ten gevolge van de ineffectieve erythropoiese met daarbij karakteristieke morfologische veranderingen in het beenmerg. Er zijn drie verschillende typen te classificeren gebaseerd op de morfologie en serologische bevindingen.

Bij CDA type 1a/b (meestal o.b.v. mutatie in *CDAN1*) is er sprake van een milde tot matig ernstige anemie met milde icterus, splenomegalie en een risico op ijzerstapeling. Meestal wordt de diagnose pas gesteld in de adolescentie. In sommige gevallen gaat CDA type 1 gepaard met aangeboren skeletafwijkingen zoals syndactylie of afwezige distale vingerkootjes. Deze vorm behoeft zelden een behandeling op de kinderleeftijd.

Bij CDA type 2 (o.b.v. mutatie in *SEC23B*) hebben patiënten een milde tot matig ernstige hemolyse, icterus en splenomegalie. Type CDA 2 komt vaker voor dan CDA type 1 en het klinische beeld is ernstiger. Meer dan 30% van de patiënten heeft in het eerste levensjaar al een transfusie nodig terwijl minder dan 10% op oudere leeftijd nog transfusie afhankelijk is. Het is een autosomaal recessieve aandoening. De behandeling van dit ziektebeeld is mede afhankelijk van de ernst van de hemolytische anemie en ijzerstapeling. In sommige gevallen kan een splenectomie geïndiceerd zijn om de hemolyse en de transfusieafhankelijkheid te verminderen. Echter, de ineffektieve erythropoëse blijft bestaan als ook het probleem van ijzerstapeling.

CDA type 3 is de meest zeldzame variant. Er is hierbij sprake van een genetische afwijking op chromosoom 15q21-q25. De anemie is over het algemeen mild en macrocytair. Het beenmerg laat bij CDA type 3 karakteristieke morfologische afwijkingen zien met een duidelijke multinucleaire structuur van de erythroblasten. Over het algemeen is er geen behandeling nodig aangezien de anemie mild is en in tegenstelling tot type 1 en 2 er ook bijna nooit ijzerstapeling is.

### **Sideroblastaire anemie**

Erfelijke sideroblastaire anemie omvat een groep van erfelijke aandoeningen die gekenmerkt wordt door microcytaire anemie en karakteristieke ringsideroblasten in erythroïde voorlopercellen. De leeftijd waarop de eerste klachten ontstaat wisselt van enkele maanden na de geboorte tot de leeftijd van 7-8 jaar. Vaak is er sprake van progressie met de leeftijd. Daarnaast kunnen er afhankelijk van het genetisch defect syndromale afwijkingen bestaan zoals: ataxie, cardiomyopathie, myopathie, diabetes mellitus, sensorineurale doofheid en/of pancreas insufficiëntie. Op latere leeftijd ontstaat ijzerstapeling, deels ten gevolge van een gestoord ijzermetabolisme, verhoogde ijzeropname bij ineffektieve erythropoëse en door transfusies.

### Pathofysiologie

De ringsideroblasten ontstaan door ijzer depositie in de mitochondriën. Er bestaat een verminderde haemsynthese in de erythroïde voorlopercellen leidend tot insufficiëntie erythropoëse en een hypochrome en microcytaire anemie. De anemie gaat meestal gepaard met neiging tot ijzerstapeling in lever en andere organen zoals hart en pancreas.

De overerving is afhankelijk van het onderliggend defect. De meest voorkomende zijn X-gebonden vormen met een mutatie in o.a. het XLSA-gen of het ATP-binding cassette subfamily B7 gen (*ABCB7* gen). Er zijn ook autosomaal recessieve vormen beschreven (zoals mutaties in het *ALAS2* and *SLC25A38* gen) die vaak samen hangen met stoornissen in het mitochondrieel ijzermetabolisme en vaak andere geassocieerde afwijkingen geven zoals cardiomyopathie, myopathie, diabetes mellitus, sensorineurale doofheid.

### Diagnostiek

Bij laboratorium onderzoek vindt men een variabele anemie (variërend van licht tot ernstig/transfusie afhankelijk), altijd een microcytose, verhoogde RDW, laag MCH.

Morfologisch ziet men in het perifere bloedbeeld erythrocyten met ijzer inclusie (Pappenheimer bodies). In het beenmerg kunnen tot > 10% sideroblasten (ringvormig) gezien worden. De ring moet minimaal 1/3 van de omtrek van de nucleus beslaan. Ringsideroblasten kunnen ook bij verworven hematologische ziekten voorkomen zoals MDS en deficiëntie van koper. Bij MDS ziet men meestal neiging tot macrocytair rood bloedbeeld. In Nederland bestaat op dit moment geen mogelijkheid voor gevalideerd DNA onderzoek naar sideroblastische anemie, waardoor met aangewezen is tot centra buiten Nederland en/of analyse door research laboratoria.

### Behandeling

De behandeling is gericht op het voorkomen van ijzerstapeling en bestrijden van ernstige anemie. Bij matig-ernstige anemie is een proefbehandeling met pyridoxine (vitamine B6) geïndiceerd, bij 25 tot 50% van de patiënten wordt een respons gezien, met name bij het meest voorkomende XLSA type. Wanneer een patiënt hierop goed reageert dient pyridoxine levenslang gebruikt te worden, in een dosering van 25 tot 100 mg 2 à 3 x daags (cave perifere neuropathie). Alle patiënten dienen foliumzuursuppletie te ontvangen. Patiënten met ernstige anemie zonder reactie op pyridoxine komen in aanmerking voor chronische transfusie i.c.m. ijzerchelatie therapie. De ervaring met beenmergtransplantatie als curatieve optie is beperkt.

### **Pearson syndroom**

Pearson syndroom (sideroblastaire anemie en exocriente pancreasinsufficiëntie) wordt veroorzaakt door deleties in het mitochondriële DNA. De patiënten presenteren zich met het beeld van een macrocytaire anemie, milde of matig ernstige neutropenie, trombocytopenie en exocriente pancreasinsufficiëntie. Het beenmerg laat een karakteristiek beeld zien met hemosiderose, ringsideroblasten en een opvallende vacuolisatie van zowel de erythroïde als myeloïde voorloper cellen. Hierdoor is de differentiatie met het ziektebeeld Shwachmann Diamond goed mogelijk. Pearson syndroom is vaak fataal op zeer jonge leeftijd. Doodsoorzaak zijn meestal ernstige infecties bij neutropenie, metabole crise en leverfalen.

### **B. *Single cell* uitval van de witte reeks:**

#### **Severe Congenital Neutropenie (“syndroom van Kostmann”/SCN)**

Dit is een ernstig aangeboren tekort aan afweercellen (neutrofielen), veroorzaakt door een maturatie defect van de myeloïde precursors op het niveau van promyelocyt naar myelocyt. SCN wordt uitgebreid beschreven in apart hoofdstuk.

## **Shwachman Diamond syndroom (SDS)**

Het Shwachman-Diamond syndroom (SDS) is een autosomaal recessieve aandoening (o.b.v. mutaties in *SBDS*) met een incidentie van ongeveer 1 op de 50.000 geboortes. Meerdere organen kunnen aangedaan zijn, waardoor de presentatie heel verschillend verloopt. Meestal presenteren kinderen met een Shwachman-Diamond syndroom zich op jonge leeftijd met de gevolgen van een exocriene pancreasinsufficiëntie, waardoor een 'failure to thrive' voor nader onderzoek aan de kinderarts wordt aangeboden. Ook skeletafwijkingen (vaak metaphysaire dysostosis van de femurkop) en een kleine lengte kunnen het eerste probleem zijn. Terwijl het malabsorptie syndroom in de loop der jaren geheel kan verdwijnen, zal pas in de loop van de kinderjaren de beenmerginsufficiëntie duidelijker worden. Een progressieve neutropenie (chronisch, intermitterend of cyclisch) kan zich in de loop der jaren ontwikkelen tot een pancytopenie. Het risico op het ontwikkelen van MDS/AML is sterk verhoogd bij SDS, tot 20-30% op de leeftijd van 30 jaar. In tegenstelling tot sommige andere beenmergfalen syndromen hebben SDS patiënten geen verhoogd risico op andere vormen van kanker.

### Pathofysiologie

Het *SBDS*-gen ligt op chromosoom 7q11. De meeste mutaties in het *SBDS*-gen worden in exon 2 aangetroffen. Het pseudogen *SBDS-P* heeft in 97% dezelfde nucleotiden volgorde als het *SBDS*-gen. Vooralnog is geen correlatie gevonden tussen het genotype en het fenotype van het SDS. Recent zijn er ook mutaties in 2 andere genen beschreven die SDS kunnen veroorzaken, te weten *DNAJC21* en *EFL1*. De genen die betrokken zijn bij SDS hebben een functie bij de maturatie van het ribosoomcomplex. Om die reden wordt ook SDS beschouwd als een ribosomopathie.

### Diagnose en Differentiaal Diagnose

Na cystic fibrosis (CF) is SDS de meest voorkomende oorzaak van een exocriene pancreasinsufficiëntie. De diagnose zou dus al vroeg nog zonder enige afwijking in de hematopoïese gesteld kunnen worden. Echter SDS kan ook optreden zonder duidelijke pancreasinsufficiëntie. In de differentiaaldiagnose van 'failure to thrive', kleine lengte groei en neutropenie hoort ook het SDS thuis.

### Behandeladviezen en Follow-up

De pancreasinsufficiëntie zal door de MDL-arts worden behandeld. Nauwe samenwerking en follow-up van de patiënt, ook door de hematologie, is al in een vroege fase van de diagnose noodzakelijk. Bij een milde neutropenie kan volstaan worden met alleen antibiotische profylaxe.

Ernstige neutropenie kan naast antibiotische profylaxe door stimulatie van de productie van granulocyten met G-CSF worden behandeld. SDS patiënten zijn relatief ongevoelig voor G-



CSF. Er dient regelmatig beenmergonderzoek plaats te vinden om te screenen op secundaire maligne onttaarding. Indien er sprake is van een progressieve pancytopenie, ernstige infectiedruk, of wanneer het beeld zich ontwikkelt richting een MDS of AML, is een allogene stamceltransplantatie geïndiceerd.

### **Syndroom van Chediak Higashi**

Het Syndroom van Chediak Higashi is het gevolg van mutaties in het CHS1/LYST gen (chromosoom 1q42-q43). Ten gevolge van deze mutatie worden afwijkende of onvoldoende LYST eiwitten gevormd. LYST eiwitten zijn betrokken bij intracellulair vesikel transport, en bij de opbouw en samenhang van de celmembraan. Dit syndroom kenmerkt zich door de combinatie van neutropenie, partieel oculo-cutaan albinisme, pyogene infecties en trombocytopenie. Het ontwikkelen van hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) is vaak de oorzaak van vroegtijdig overlijden en wordt vaak uitgelokt door infecties. Ten aanzien van het optreden van een HLH en de verhoogde gevoeligheid voor infecties is het mogelijk om te behandelen middels een allogene beenmergtransplantatie.

Syndroom van GriscelliHet syndroom van Griscelli kenmerkt zich door partieel albinisme, neutropenie en trombocytopenie en een verhoogd risico op hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH). Tevens is er een verhoogd risico op neurologische afwijkingen afhankelijk van de genmutatie. In de diagnostiek onderscheidt het zich van het syndroom van Chediak Higashi door afwezigheid van "giant " granules in trombocyten en neutrofielen en door aanwezigheid van typische ophopingen van pigment in de haarzakjes. Er zijn verschillende vormen beschreven afhankelijk van de gevonden mutaties. Hematologische stamceltransplantatie is de enige behandeloptie.

### **Cartilage hair hypoplasie**

Cartilage Hair Hypoplasie wordt autosomaal recessief overgeërfd en kan zich klinisch verschillend presenteren. Kenmerkend is de metafysaire botdysplasie die kan leiden tot dwerggroei met korte ledematen. Ook andere botafwijkingen (afwijkingen aan de handen) en gastrointestinale afwijkingen (morbus Hirschsprung) zijn beschreven. De patiënten hebben trage haargroei en het haar is erg dun. Beenmergfalen komt voor als geïsoleerde rode cel hypoplasie (15%) maar vaker als een neutropenie en regelmatig in combinatie met een lymfopenie, met klinisch het beeld van recidiverende en soms ernstige infecties. In de tot nu toe beschreven patiënten werd een verhoogde incidentie van maligniteiten gezien van zowel lymfomen als solide tumoren.

Cartilage Hair Hypoplasie wordt veroorzaakt door een mutatie in het *RMRP* gen waardoor assemblage van ribosomaal RNA en mitochondriale DNA synthese wordt belemmerd. Mutaties in het *RMRP* gen leiden, afhankelijk van de plaats van de mutatie, tot symptomen variërend van zeer ernstige skeletafwijkingen zonder beenmergfalen tot milde skeletafwijkingen, afwijkende haren in combinatie met beenmergfalen van een of meerdere cellijnen (vooral erythropoïese en myelopoïese). DNA diagnostiek wordt buiten Nederland verricht. In geval van ernstige recidiverende infecties kan er een indicatie zijn voor een stamceltransplantatie.

### **C. Single cell uitval megakaryocytaire reeks.**

## **Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAMT)**

CAMT is een autosomaal recessieve aandoening die zich vaak in het eerste levensjaar presenteert met het beeld van petechiën over het gehele lichaam, hematomen en bloedingen. Bij presentatie laat het bloedbeeld een trombocytopenie zien met daarbij nog een normaal hemoglobine gehalte en normaal aantal leukocyten. De rode bloedcellen zijn soms macrocytair en het foetaal hemoglobine gehalte is vaak verhoogd. Een groot deel van de patiënten ontwikkelt binnen vijf jaar het beeld van een pancytopenie van verschillende graderingen. In het geval er geen behandeling wordt ingezet kan er een MDS met vaak monosomie 7 dan wel een AML ontstaan.

### Pathogenese

CAMT wordt veroorzaakt door mutaties in *cMPL* (coderend voor de thrombopoietine (TPO) receptor). Deze mutaties veroorzaken een inactivatie van de TPO receptor (TPOR) resulterend in een stop van proliferatie en differentiatie van de trombocyten. Aangezien de TPOR ook tot expressie komt op de hematopoietische stamcel en TPO belangrijk is voor stamcelfunctie, is de enige curatieve behandeling een allogene stamceltransplantatie. Trombocytentransfusies worden gegeven op bij bloedingen en eventueel profylactisch bij ingrepen.

## **RUSAT (radio-ulnaire synostose en amegakaryocytaire trombocytopenie)**

Hierbij wordt een neonatale trombocytopenie gezien met een proximale fusie van de radius en ulna. Het RUSAT syndroom kan veroorzaakt worden door heterozygote mutaties in het *MECOM* gen (voorheen *EVI1*) of het *HOXA11* gen. Het beenmergfalen in patiënten kan variëren van milde trombocytopenie tot ernstige aplastische anemie en MDS, waarvoor allogene stamceltransplantatie nodig is.

## **Thrombocytopenia and absent radius syndrome (TAR)**

Het TAR syndroom werd voor het eerst beschreven in 1929 en kenmerkt zich door het beeld van trombocytopenie met afwezige radii bilateraal. De meeste patiënten presenteren zich met petechiën of zelfs met bloedverlies bijvoorbeeld gastro-intestinaal in de eerste levensmaanden. De diagnose wordt dan ook vaak al in deze fase gesteld. De trombocytopenie in het TAR syndroom is het gevolg van een gendefect in *RBM8A* (autosomaal recessief) op chromosoom 1. In een deel van de patienten is de tweede mutatie onderdeel van een grotere deletie. Trombopoietine waardes zijn eigenlijk bijna altijd verhoogd. Differentiaal diagnostisch moet dit beeld worden onderscheiden van een Fanconi anemie. Behandeling bestaat uit het geven van trombocytentransfusies bij een verhoogde bloedingsneiging. Alleen bij hoge uitzondering, bijvoorbeeld indien door bloedingen een persisterende levensbedreigende situatie is ontstaan, is een allogene stamceltransplantatie geïndiceerd. Over het algemeen is de prognose voor patiënten met TAR syndroom erg goed

en ontwikkelen de patiënten zeer zelden het beeld van een aplastische anemie dan wel een maligniteit.

### **Dysmegakaryopoietische trombocytopenie**

Congenitale dysmegakaryopoietische trombocytopenie beschrijft een groep ziektebeelden, waarbij er hematologisch sprake is van een congenitale trombocytopenie met abnormale megakaryocyten in het beenmerg. Onder deze ziektebeelden valt onder andere de X-linked trombocytopenie en dyserythropoïese met of zonder anemie, waarbij er sprake is van macrothrombocyten. Er zijn inmiddels een aantal genmutaties beschreven, die kunnen leiden tot congenitale dysmegakaryopoïese, o.a. *GATA-1*, *FLI-1*, *ETS-1*, *FOG-1*, *NF-E2*, *THC2*. Diagnostiek wordt met name verricht in internationale research laboratoria. Gezien het sporadisch voorkomen van deze groep ziektebeelden, is het onmogelijk om een evidence based behandeladvies te geven. In het algemeen kan bij slijmvliesbloedingen door trombocytopenie, antifibrinolytische therapie (tranexaminezuur) gegeven worden (contra-indicatie: hematurie). Bij ernstige bloedingen zijn trombocyten transfusies geïndiceerd. Allogene stamceltransplantatie kan, als enige curatieve optie, overwogen worden bij ernstige klinische symptomatologie (in de familie).

### **Valkuilen**

Congenitale beenmergfalensyndromen presenteren zich niet altijd direct na de geboorte met cytopeniën. Deze kunnen ook later in het leven ontstaan. Vaak zijn er wel andere congenitale afwijkingen die al in de richting van een congenitaal beenmergfalen syndroom kunnen wijzen, zoals dysmorfieën, exocriene pancreas insufficiëntie of andere orgaanafwijkingen, maar dit hoeft niet het geval te zijn.

Differentiaal diagnostisch dienen congenitale beenmergfalensyndromen onderscheiden te worden van verworven (tijdelijke) vormen, zoals transient erythroblastopenia of childhood (TEC) en andere infectieuze oorzaken, medicamenteuze of toxische oorzaken en metabole ziektebeelden (zoals M. Gaucher).

Bij sommige congenitale beenmergfalensyndromen dient rekening gehouden te worden met het potentiële extra toxische effect van röntgenstraling of toxische medicatie zoals chemotherapie (Fanconi) en de noodzaak van een toekomstige stamceltransplantatie waarbij er rekening gehouden moet worden met het soort bloedproducten dat deze kinderen krijgen in geval van een transfusie, zoals bestraalde producten (zie link bloedtransfusiekaart)

### **Keywords**

Beenmergfalen syndroom, Fanconi Anemie, Dyskeratosis congenita, Osteopetrose, Diamond Blackfan Anemie, Congenitale dyserythropoietische anemie, Pearson syndroom, Severe Congenital Neutropenie, Shwachman Diamond syndroom, Syndroom van Chediak Higashi, Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia, Thrombocytopenia and absent radius syndrome, Dysmegakaryopoietische trombocytopenie

## Referenties

Website: [www.skion.nl \(https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/per-ziektebeeld/249/beenmergfalen-en-mds/\)](https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/per-ziektebeeld/249/beenmergfalen-en-mds/)

Chirnomas, S. D. & Kupfer, G. M. The inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Clin North Am* **60**, 1291-1310, doi:10.1016/j.pcl.2013.09.007 (2013).

Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B, Strahm B, et al.; Pediatric Working Party of the European Group for Blood and Marrow **Transplantation**.; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow **Transplantation**. Bone Marrow Transplant. 2015 Sep;50(9):1168-72. doi: 10.1038/bmt.2015.117. Epub 2015 Jun 8. Review.

Bartels, M., Murphy, K., Rieter, E. & Bruin, M. Understanding chronic neutropenia: life is short. *British journal of haematology* **172**, 157-169, doi:10.1111/bjh.13798 (2016).

Eto, K. & Kunishima, S. Linkage between the mechanisms of thrombocytopenia and thrombopoiesis. *Blood* **127**, 1234-1241, doi:10.1182/blood-2015-07-607903 (2016).