

## **Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)**

**Auteur: Marije Bartels**

**Datum: 23-4-2018**

### **Inleiding:**

PNH is een zeldzame verworven beenmergziekte met een zeer variabel klinisch beeld. De belangrijkste kenmerken zijn intravasculaire hemolyse, een sterk verhoogde kans op trombose en cytopenieën. Naar schatting worden jaarlijks 1-2 per 1.000.000 mensen gediagnosticeerd met PNH. Patiënten met PNH kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe, buikpijn, dysfagie, icterus en hemoglobinurie. De ziekte gaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Soms is er bij diagnose een onderliggende beenmergziekte zoals aplastische anemie (AA) of myelodysplastisch syndroom (MDS). Soms ontwikkelt een AA, MDS of leukemie zich later in het beloop van de ziekte. Onbehandelde PNH patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting. Trombose is de meest voorkomende oorzaak van permanente morbiditeit en mortaliteit bij onbehandelde PNH patiënten. Belangrijke andere complicaties zijn nierfunctiestoornissen en pulmonale hypertensie. Chronische vermoeidheidsklachten komen vaak voor en beperken de patiënten in studie, werk en andere activiteiten. De diagnose PNH wordt vaak pas laat gesteld door het geleidelijke ontstaan, de presentatie met aspecifieke symptomen en de onbekendheid met het ziektebeeld. Behandeling dient er op gericht te zijn om de complicaties van PNH te voorkomen, de transfusieafhankelijkheid te verminderen, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduur van de patiënten te verlengen.

### **Pathogenese:**

PNH ontstaat door een verworven mutatie in het PIG-A gen in de hematopoietische stamcel. Door deze mutatie wordt de vorming van het glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anker verstoord in alle cellen afkomstig van deze stamcel. Hierdoor komen GPI-verankerde eiwitten verminderd of helemaal niet meer tot expressie op de celmembranen van de bloedcellen. De afwezigheid van twee van deze eiwitten (CD55 en CD59) op de membraan van de erythrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse. Patiënten kunnen een kleine tot zeer grote kloon PNH cellen bij zich dragen. De grootte van de PNH kloon is een van de factoren die bijdraagt aan de variabiliteit van het klinische beeld. In de loop van de tijd kunnen zich binnen de patiënt veranderingen voordoen in de kloongrootte en ook in de mate van beenmergfalen. Daarmee veranderen dan ook de symptomen.

### **Diagnostiek:**

De specifieke diagnostiek voor PNH bestaat uit het bepalen van het verlies van GPI-verankerde eiwitten op granulocyten en monocyten (en evt erythrocyten) middels flowcytometrie. Hierbij maakt men gebruik van 1) met een fluorochroom gelabelde

monoklonale antilichamen tegen meerdere GPI-verankerde eiwitten en 2) FLAER, een reagens (een niet-lyserend gemuteerd bacterieel product genaamd proaerolysine) dat direct bindt aan het GPI-anker en dat geconjugeerd is met het fluorochroom Alexa 488.

Daarnaast moet een beenmergpunctie en botbiopt worden verricht om een onderliggende beenmergziekte aan te tonen of uit te sluiten. Op indicatie kan aanvullende beeldvorming worden verricht ter beoordeling van PNH-geassocieerde tromboses of andere complicaties (o.a. pulmonale hypertensie).

### **Behandeling:**

Om te beoordelen of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, is het belangrijk te kijken naar de: 1) de mate van hemolyse, 2) de mate van beenmergfalen, 3) de tromboseneiging en 4) de aanwezigheid van een andere beenmergziekte. Indien er sprake is van onderliggende aplastische anemie of MDS, is de behandeling hierop gericht

([www.skion.nl](http://www.skion.nl)). Bij klassieke PNH (zonder beenmergziekte) kan er een indicatie zijn voor behandeling met eculizumab. Eculizumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam gericht tegen complementfactor C5, waardoor complement gemedieerde hemolyse wordt geremd. De indicatie voor behandeling met eculizumab wordt mede bepaald door de kloongrootte en de mate van hemolyse.

Bij patiënten die niet behandeld worden met eculizumab, is de behandeling ondersteunend en omvat foliumzuursuppletie, ijzersuppletie (bij chronische hemolyse) en bij post-puberale kinderen kan er een indicatie zijn voor behandeling met profylactische ontstolling. Zo nodig worden er erythrocytentransfusies gegeven.

PNH-geassocieerde tromboses worden in principe behandeld met laag-moleculair-gewicht heparine, gevolgd door vitamine K antagonisten. Het optreden van een PNH-geassocieerde trombose is een absolute indicatie voor behandeling met eculizumab.

De enige curatieve behandeling voor PNH is allogene stamceltransplantatie. Hiermee is bij klassieke PNH nog weinig ervaring.

### **Literatuur**

[http://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/Richtlijn-PNH-2016\\_def.pdf](http://www.hematologienederland.nl/sites/default/files/Richtlijn-PNH-2016_def.pdf)

Brodsky RA. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). Blood. 2014 Oct 30;124(18):2804-11. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128. Epub 2014 Sep 18. Review.

Hillmen P et al. [The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria](#). N Engl J Med. 2006 Sep 21;355(12):1233-43.

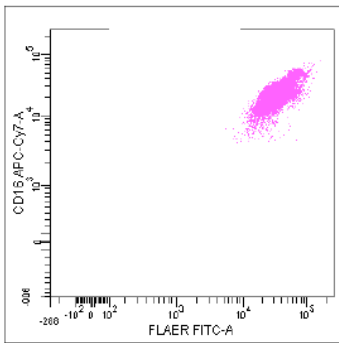
Curran KJ et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer. 2012 Sep;59(3):525-9. doi: 10.1002/pbc.23410. Epub 2011 Dec 6



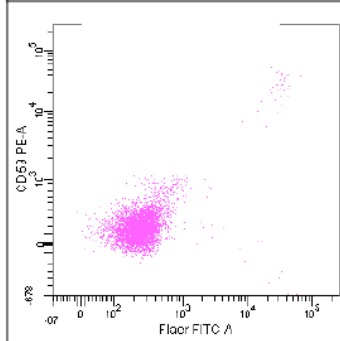
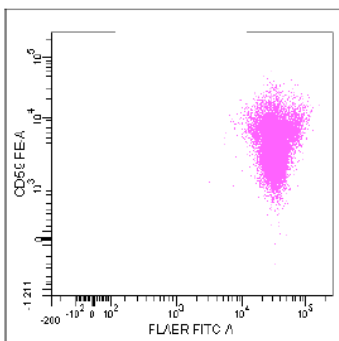
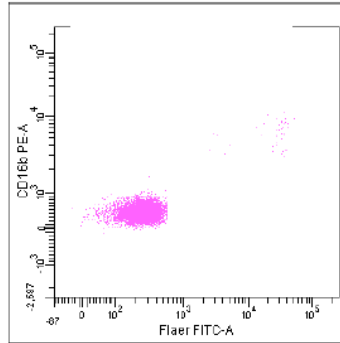
# Voorbeelden uit de diagnostiek voor PNH

## Granulocyten

Normaal

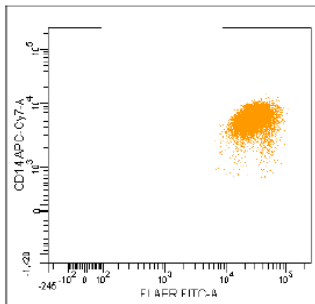


PNH



## Monocyten

Normaal



PNH

