

Erythrocytose en trombocytose

Auteurs: Elise Huisman, Marije Bartels

2019

Erythrocytose (“polycytemie”)

Erythrocytose wordt gekenmerkt door een verhoogd hemoglobine, verhoogd hematocriet en verhoogd aantal erythrocyten (gecorrigeerd voor de leeftijd). In principe zijn de andere cellijnen normaal vertegenwoordigd. Erythrocytose wordt onderverdeeld aan de hand van de etiologie:

Primaire erythrocytose

1. **Aangeboren:** Geïsoleerde erythrocytose, normaal of verlaagd EPO-level in plasma, een normale zuurstof affiniteit van hemoglobine en/of erythrocytose met een heterozygote mutatie in de EPO-receptor (in 12-15% van patiënten).
2. **Verworven:** “Polycythemia Vera” (PV), een myeloproliferatieve aandoening op basis van een mutatie in JAK2 (in >95% van patiënten) (zie verder myeloproliferatieve aandoeningen)

Secundaire erythrocytose

1. **Aangeboren:** Geïsoleerde erythrocytose op basis van onder andere mutaties in onder andere hemoglobine (*HBB*), waarbij er een verhoogde affiniteit voor zuurstof ontstaat, of het Von Hippel Lindau gen (*VHL*), waardoor er een gestoorde EPO-regulatie ontstaat.
2. **Verworven:** Erythrocytose als gevolg van extrinsieke oorzaken, zoals hartfalen of ernstig beperkte longfunctie, waarbij er hypoxie ontstaat met als gevolg verhoogde EPO productie.

Trombocytose

Trombocytose wordt gedefinieerd als een persisterend trombocytental van $> 450 \times 10^9/L$. Ook trombocytose wordt ingedeeld aan de hand van de (veronderstelde) etiologie:

Primaire trombocytose

Hieronder vallen essentiële trombocytose (verderop besproken) en trombocytose in de context van het 5q-myelodysplastisch syndroom (MDS), myelofibrose en chronische myeloïde leukemieën, welke allen zeer zeldzaam zijn op de kinderleeftijd.

Secundaire trombocytose

Hierbij gaat het om reactieve (dus passagere) trombocytose, zoals wordt gezien bij infecties, inflammatie, weefselschade, hypo- of asplenie, ijzerebreksanemie, postoperatief of bij het gebruik van medicatie (o.a. corticosteroïden, of na myelosuppressieve chemotherapie).

“Schijntrombocytose”

In sommige gevallen is er in feite geen sprake van trombocytose, maar worden andere elementen in het bloed gemeten als zijnde trombocyten. Voorbeelden hiervan zijn microsferocyten, schistocyten, bepaalde bacteriën en Lichaampjes van Pappenheim (abnormale ijzerneerslag).

Myeloproliferatieve aandoeningen

Inleiding

De klassieke myeloproliferatieve aandoeningen polycythemia vera (PV), essentiële trombocytose (ET) en myelofibrose (MF) zijn zeer zeldzaam op de kinderleeftijd. Myeloproliferatieve aandoeningen worden gekenmerkt door een sterk verhoogde productie van volledig gedifferentieerde en normaal functionerende bloedcellen, clonale stamcel proliferatie en dysregulatie van de JAK-STAT pathway.

Polycythemia vera (PV) is een ziekte die wordt gekenmerkt door een overproductie in het beenmerg, van rode bloedcellen en vaak ook van bloedplaatjes (=trombocytose) en witte bloedcellen (=leukocytose). De diagnose wordt gesteld op een bij herhaling verhoogd veneus Hematocriet (Ht)-getal. Er zijn geen leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor kinderen bekend. In het algemeen wordt de volwassen waarde gehanteerd: Ht voor mannen >0.45, voor vrouwen >0.42.

Essentiële trombocytose (ET) is eveneens een zeldzame aandoening en wordt gekenmerkt door een overproductie van trombocyten in afwezigheid van een bcr-abl fusie eiwit (Philadelphia positief). De diagnose wordt gesteld als er bij herhaling een trombocyten getal is boven 1500×10^6 /liter of bij een getal $>1000 \times 10^6$ /liter en een bekende mutatie voor ET. Er is geen leeftijdsrange bekend.

Beiden zijn zeldzame aandoeningen en worden gerekend onder de myeloproliferatieve syndromen. Hier valt ook het ziektebeeld primaire myelofibrose onder, maar dit is uiterst zeldzaam op de kinderleeftijd en valt derhalve buiten het bestek van dit werkboek.

Pathogenese

Hoewel het exacte mechanisme van myeloproliferatieve aandoeningen nog niet is opgehelderd, staat wel vast dat het kinase JAK2 en de JAK-STAT signaalcascade een centrale rol hebben in de pathofysiologie. Activerende mutaties in *JAK2* gen leiden tot een activatie van de JAK-STAT-signaalcascade. Deze activatie wordt normaal geregeld door EPO. Bij activerende mutatie (gain-of-function) in het *JAK2* wordt deze signaalcascade dus spontaan geactiveerd, waardoor transcriptiefactoren in de celkern ongebreidelde celdifferentiatie stimuleren.

Bij patiënten met PV wordt in bijna 100% een Janus-kinase 2 (*JAK2*) mutatie gevonden. Het betreft meestal de *JAK2 V617F* mutatie, maar andere mutaties binnen de *JAK2* locus zijn ook beschreven. Wanneer er geen *JAK2* mutatie wordt gevonden, sluit dit bij volwassenen de diagnose bijna zeker uit, zeker wanneer er een verhoogd EPO wordt gevonden. Bij kinderen lijken er echter aanwijzingen dat de gereviseerde WHO-criteria 2010 niet volledig van toepassing zijn en er een verhoudingsgewijs grotere groep kinderen is zonder de *JAK2* mutatie.

Bij ET is sprake van een *JAK2* mutatie in 50-60% van de patiënten, bij 25% wordt een mutatie in calreticulin (*CALR*) gevonden, in 3% een mutatie in het "myeloproliferatieve leukemia virus oncogene" (*MPL*) en nog zeldzamer zijn mutaties in *THPO*. In ongeveer 10% van de patiënten met ET is er nog geen pathogene mutatie gevonden.

Klinische verschijnselen

Bij erythrocytose in het algemeen en PV in het bijzonder treden met name klachten op als gevolg van de verhoogde viscositeit, te weten:

- hoofdpijn, duizelingen, kortademigheid, vermoeidheid
- jeuk (vooral na het zwemmen of douchen), huiduitslag of rood gelaat
- jicht of nierstenen door een verhoogd gehalte aan urinezuur
- vergrote milt (splenomegalie)
- trombose, infarcten of aderontstekingen
- maagzweren, maagbloedingen

Symptomen die kunnen optreden bij (essentiële) trombocytose zijn:

- circulatiestoornissen in de kleine bloedvaatjes, waarbij tintelingen, ernstige pijnen (erytromelalgie) of blauwkleuringen (cyanose) kunnen optreden in handen, vingers, voeten of tenen
- visusproblemen
- een ernstige complicatie is een trombose. Bij patiënten met bijvoorbeeld een Budd-Chiari fenomeen komt een *JAK2* mutatie vaak voor. Het tromboserisico neemt toe met de leeftijd.
- Buikpijnaanvallen kunnen optreden door stoornissen in de bloedcirculatie in met name de organen in de buikholte.
- een verhoogde bloedingsneiging treedt al op bij een bloedplaatjes aantal hoger dan 1000×10^9 /liter doordat er bloedplaatjes in de bloedbaan komen die minder functioneel zijn. Ook kan er een verworven Von Willebrand deficiëntie optreden.

Diagnostiek

- Anamnese (zie bovenstaande verschijnselen), inclusief familie anamnese
- Lichamelijk onderzoek, met aandacht voor bloeddruk, aanwezigheid hepato/splenomegalie.
- Laboratoriumonderzoek: in ieder geval bloedbeeld + differentiatie, lever- en nierfunctie, EPO (bij erythrocytose).
- Beenmergonderzoek: een beenmergpunctie en een botbiopt worden uitgevoerd op indicatie; 1. meerdere cellijnen zijn aangedaan, 2. er is persisterende onverklaarde trombocytose, 3. Erythrocytose/trombocytose waarbij tevens splenomegalie, 4. andere symptomen passend bij een hematologische maligniteit.
- Op indicatie beeldvorming (X-thorax, ECHO abdomen)
- Op indicatie longfunctie onderzoek en cardiologische screening (o.a. bij verdenking op secundaire verworven erythrocytose)
- Moleculaire diagnostiek:
 - Bij erythrocytose: *JAK2 V167F*, *EPOR*, *BPGM*, *HBB*, *EGLN1*, *EPAS1*, *VHL*. *
 - Bij trombocytose: *JAK2 V167F*, *CALR*, *MPL*. *
 - Bij negatieve uitslagen, kan WES worden overwogen in overleg met een klinisch geneticus.

* www.dnadiagnostiek.nl, via lokale afdeling genetica.

Therapie

Algemeen

Behandeling is in principe symptomatisch en er op gericht om de complicaties van hyperviscositeit, verhoogde trombogeniciteit, jeuk of nierstenen te voorkomen.

Bij polycythemia vera kan preventief Allopurinol worden gegeven om het risico op nierstenen te voorkomen. Om het risico op het ontstaan van bloedstolsels (trombose) te verminderen wordt Aspirine of Ascal gegeven, mits er geen verworven Von Willebranddeficiëntie is. Bij een verworven Von Willebrand deficiëntie is dit namelijk gecontra-indiceerd, omdat het de bloedingsneiging kan laten toenemen.

Ook zijn er geneesmiddelen die de klachten van jicht of jeuk kunnen verzachten.

Flebotomie (“aderlaten”) bij erythrocytose/PV of tromboferese bij ET

Om de hematocriet of een goed niveau te brengen en te houden (veneus Ht onder de 0.45 bij mannen en Ht onder de 0.42 bij vrouwen) kan worden overgaan tot afname van eenheden bloed. Bij ET kan bij therapie resistentie of een ernstige complicatie bij een trombocytose overwogen worden om een trombocytopen-afereze te verrichten.

Cytoreductie

Wanneer ondersteunende therapie onvoldoende is en er een toenemende woekering van cellen optreedt en dus stijgen van het Ht of absoluut trombocytogenetal, maar ook secundaire leukocytose of een vergrote milt dient de activiteit van het beenmerg te worden geremd. Hiermee wordt beoogd het aantal bloedcellen te verminderen (= cytoreductie). Dit kan o.a. met behulp van hydroxycarbamide/hydroxyureum (Hydrea®). Behandeling gebeurt in een kinderhematologisch centrum.

Nieuwe *JAK2* remmers zoals ruxolitinib® zijn nog niet bij kinderen getest en worden op dit moment onderzocht in klinische trials.

Prognose

De prognose van de verschillende vormen van erythrocytose hangt af van de onderliggende etiologie en/of het moleculaire defect. PV en ET zijn beiden traag ontwikkelende, maar ernstige aandoeningen. Bij myeloproliferatieve aandoeningen bestaat er een risico op clonale evolutie (naar AML).

Literatuur

1. Bento C, et al. Primary Familial and congenital polycythemia. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle: 1993-2017
2. Harrison C.N. Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. Br J Haematol 2010, 149: 352-375.

3. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hemat* 2015;90:16273
3. Vannucchi AM. How I treat polycythemia vera. *Blood* 2014;124:3212-20
4. Teofili L, Giona F. The revised WHO diagnostic criteria for Ph-negative myeloproliferative diseases are not appropriate for the diagnostic screening of childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood* 2007;110:3384-86

Links

www.hematologienederland.nl

Meer informatie voor patiënten op de website van de MPN Stichting: www.mpd-stichting.nl