

# Geen rood voor de ogen

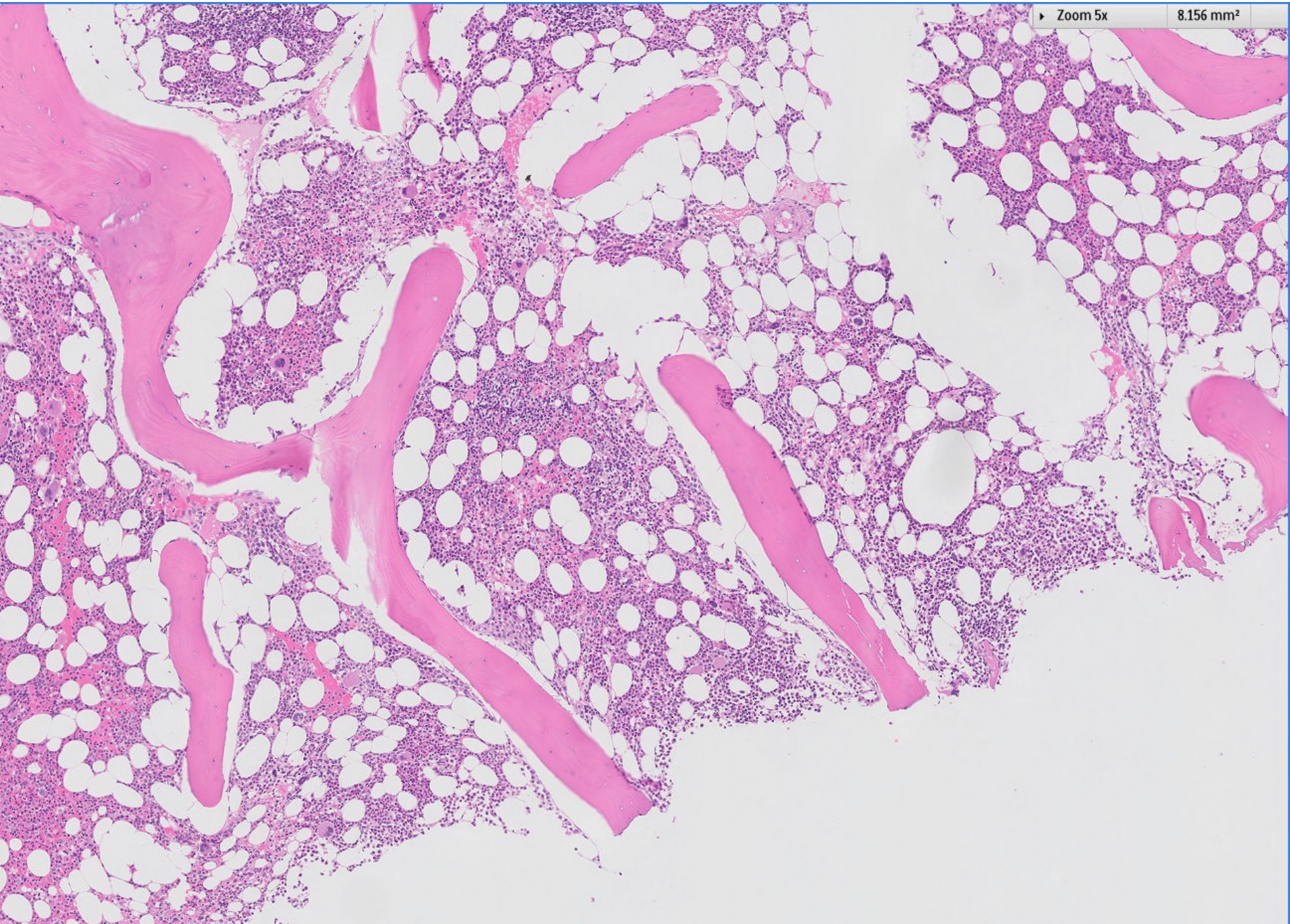
Koen de Heer, Flevoziekenhuis



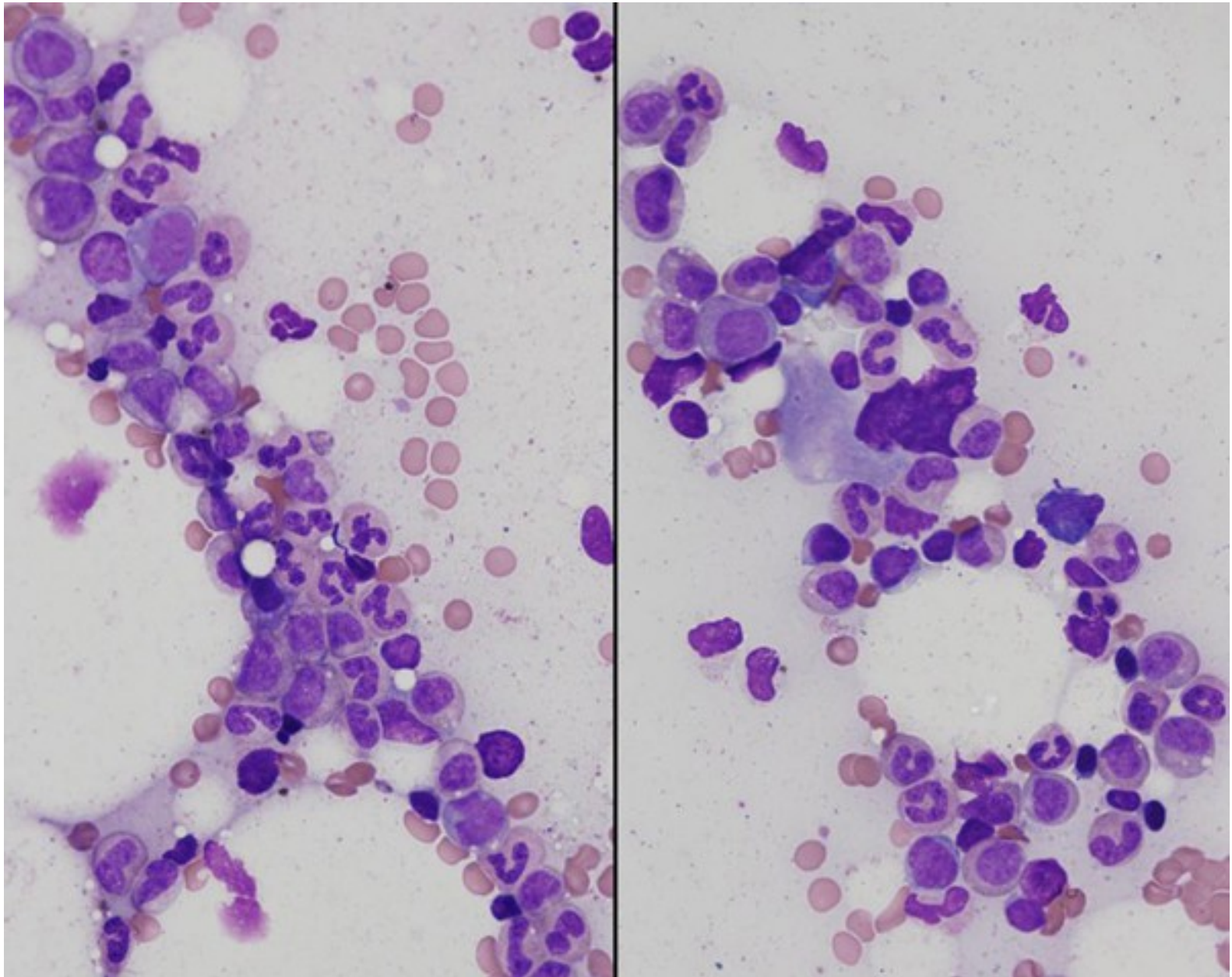
# DD

- Normocytaire anemie, zonder reticulocytenrespons:
  - Aplastische anemie
  - Maligniteit
    - Beenmergverdringing: lymfoom
    - MDS (?)
- Voorstel: beenmergonderzoek





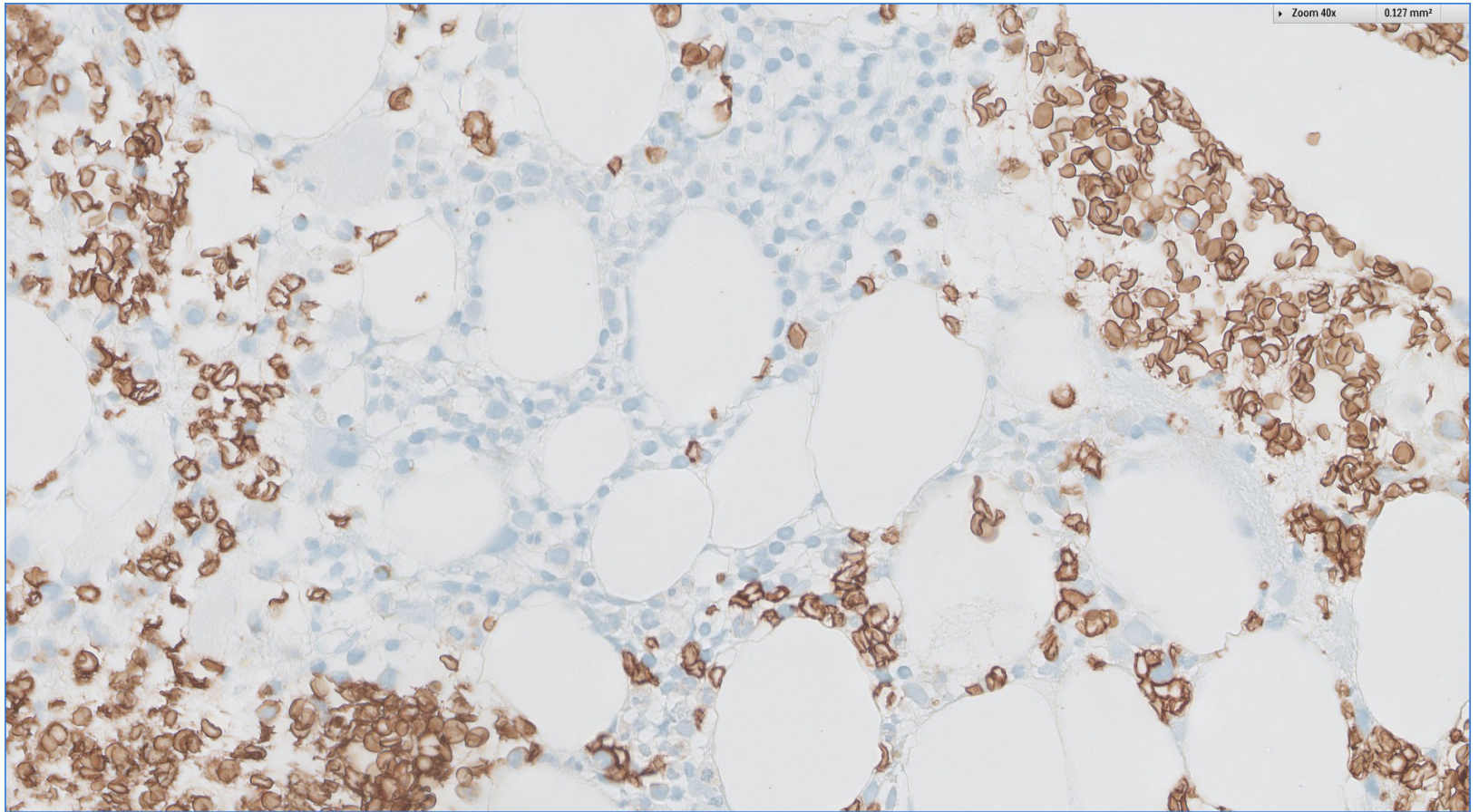




# beenmergtelling

- Pro-erythroblast 1.0%
- Erythroblast.bas 1.0%
- Erythroblast.ort 2.0%

# Glycoforine A



Pure red cell aplasia (PRCA)

# definitie PRCA

- bloed
  - anemie
  - reticulopenie ( $<10 \times 10^9/L$ )
- beenmerg
  - normocellulair
  - geen / weinig erythroïde progenitoren
    - $<5\%$  in beenmergtelling
    - M:E  $>15:1$
- normale morfologie
- normaal aantal leukocyten en trombocyten



# incidentie PRCA (per 1.000.000 personen / jaar)

meestal “erg zeldzaam”

literatuur (+/- anti-EPO / B19)

Japan: 0,3 (zonder B19)

Z-Korea: 4,7

OLVG: 2 (3x in '15-16, verzorgingsgebied 750.000)

NL 2

in NL 20-30x per jaar nieuwe diagnose thymoom

bij 10% van de patiënten met thymoom PRCA?

bij 5% van de patiënten met PRCA thymoom?

dus 20-30x / jaar in NL ?

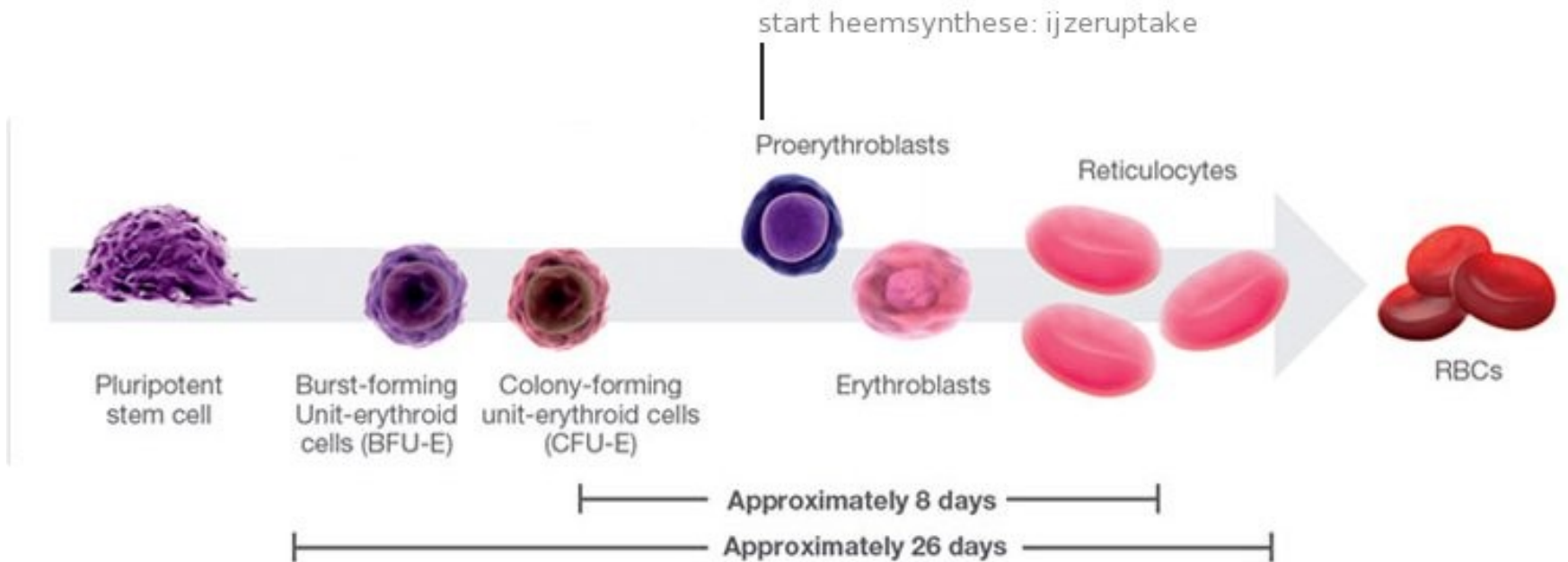
Blood 2007, 110:3757.

Clin J Gastroenterol. 2014; 7(1): 74-78.

Cancer. 1985;55(5):1074.

Semin Hematol. 1991;28(4):275.

IKNL

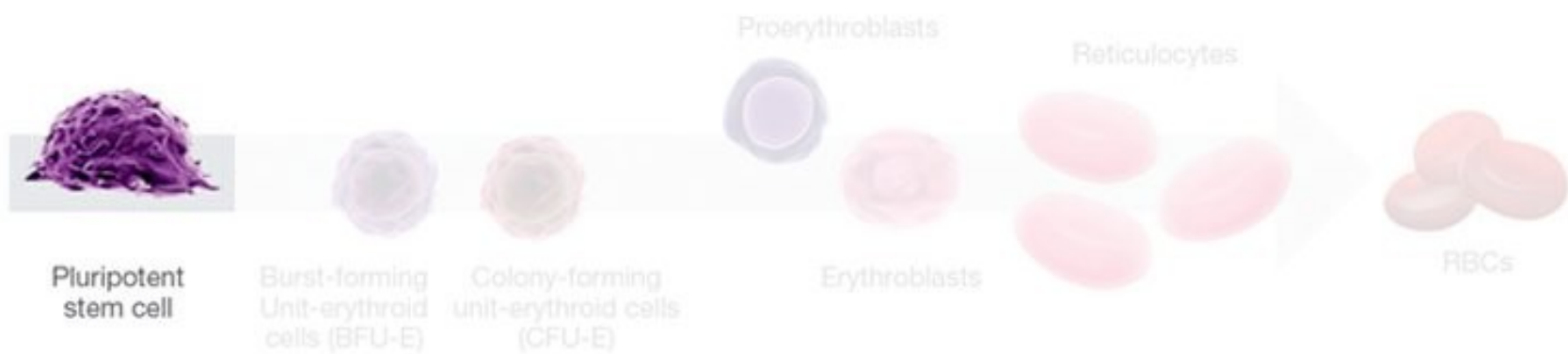


## Bone Marrow

Stem Cell

Precursor

Progenitor



# myelodysplastische PRCA

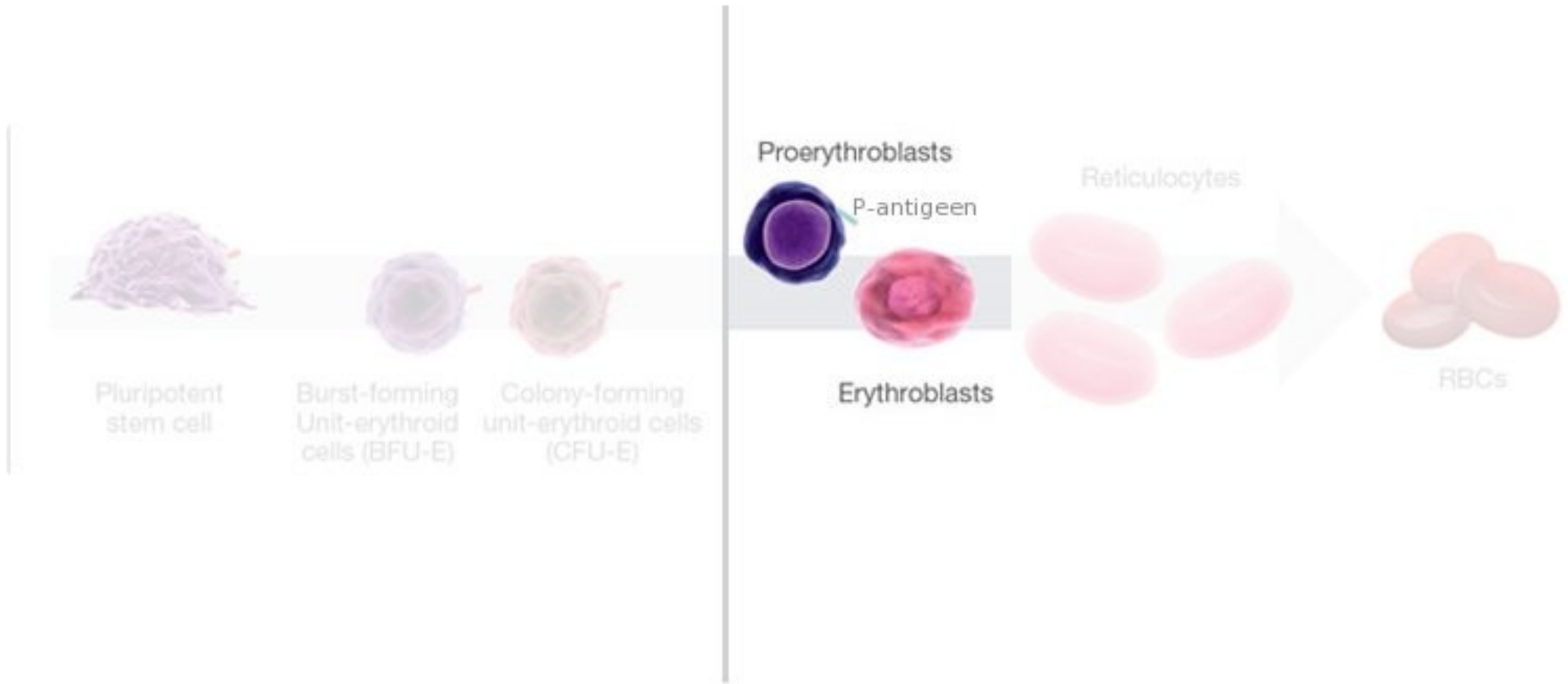
- $\pm 10\%$  prodroom van MDS
  - variant MDS met geen erytroïde differentiatie
  - klonale stamcelaandoening
- evt. aanwijzingen
  - dysplasie: Pelger-Huet, fibrose, basofilie
  - cytogenetische afwijkingen
  - bij beenmergkweken geen BFU / CFU
- voorspeller van respons op immuunsuppressie?

		BFU-E Maturation	
		yes	no
Remission obtained	yes	27	1
	no	2	7



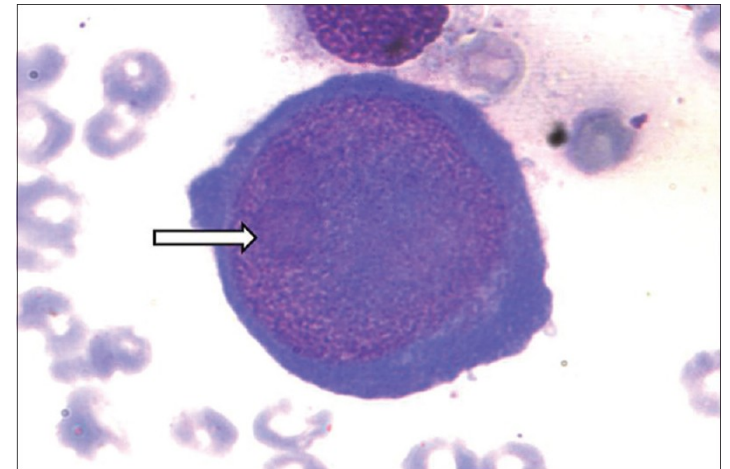
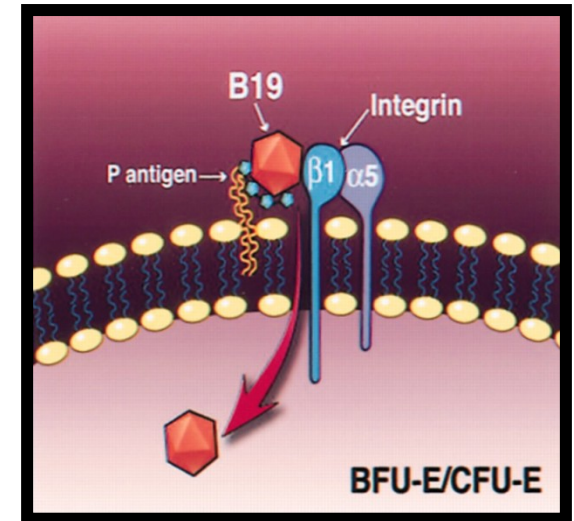


# virale PCRA



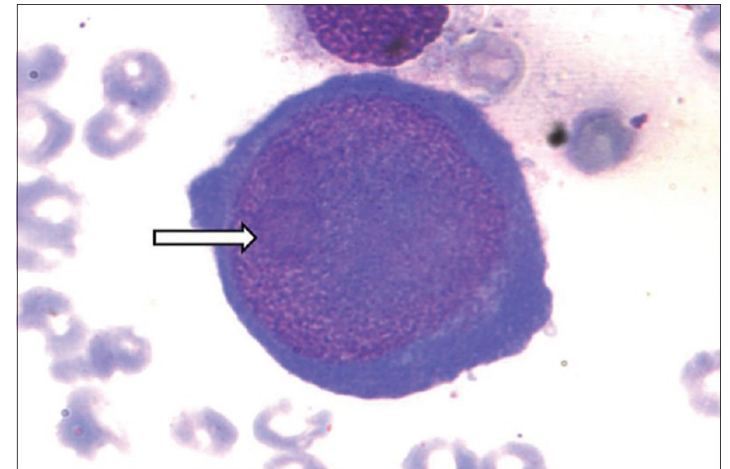
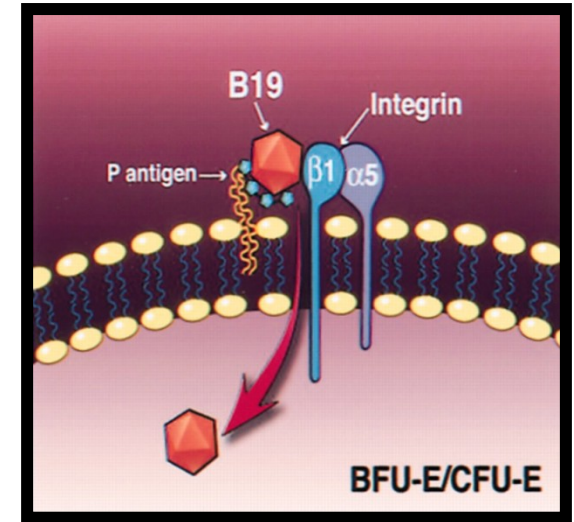
# virale PRCA

- parvo B19-infectie
  - pro-erythroblast / deel CFU
  - 50% kinderen, 90% ouderen sero-positief
  - reuze-proerythroblasten en hemolyse
- na week antistoffen
  - self-limiting met 2-3 weken
  - normale  $t_{1/2}$  ery's: asymptomatisch
  - 2-3 weken aplastische crise bij chronische hemolyse
- HIV

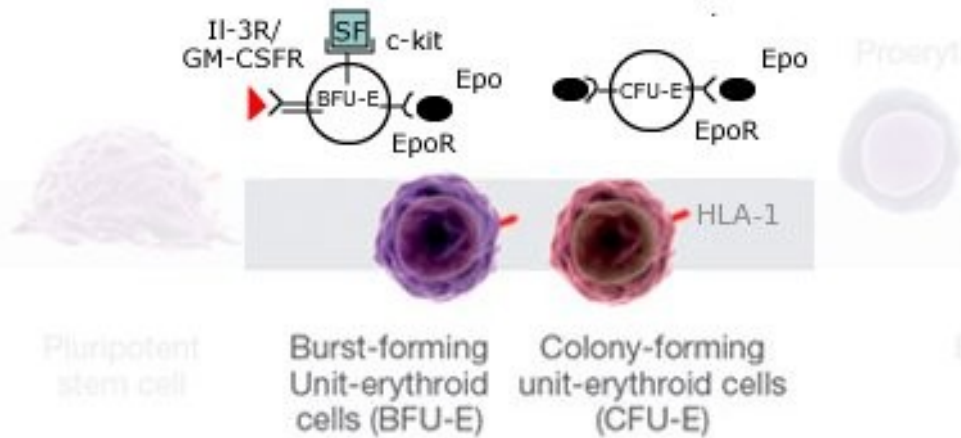


# virale PRCA

- immuundeficientie
  - geen vorming antistoffen: chronische anemie
  - niet per se typische tekenen van virale PRCA
  - PCR B19-DNA, lage specificiteit
    - DNA circuleert lang, bij HIV chronisch
  - op proef IVIG
  - recidief met 6-9 maanden
- HIV / immuunsuppressiva / chemo
- geen evidente redenen



# Immunologische PRCA



- 60% humoraal
  - IgG-fractie
- 40% T-cel-gemedieerd
  - m.n. bij maligniteiten

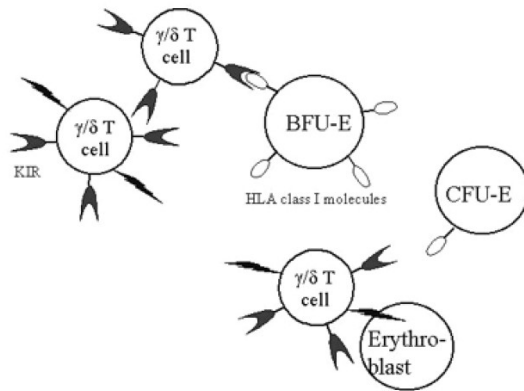


Figure 2. The patient's  $\gamma/\delta$  T cells express KIR (killer inhibitory receptors).





# Immunologische PRCA - DD

Idiopathisch (50%)

Secundair (50%)

**Vaak chronisch**

maligne

LGL\*

Thymoom (myastenie)\*

Lymfoproliferatie: CLL, lymfoom\*

Plasmaceldyscrasie\*

auto-immuun

RA

SLE

anti-erythropoietine-antistoffen

**Vaak tijdelijk**

zwangerschap

medicatie

fenytoïne, chlooramfenicol, azathioprine, procainamide

isoniazide, valproïnezuur, mycophenolaat

ABO-incompatibele allogene stamceltransplantatie

viraal vaak tijdelijk

Hepatitis A, HCV

Mononucleose: EBV, CMV

# therapie

- Geen gerandomiseerde studies of grote series
- Beloop als auto-immuunziekte
  - spontane remissie bij 10-15%
  - chronisch met enigszins golvend beloop
- Transfusie
- Periode afwachten voor start immuunsuppressie
- Saneren medicatie
- Behandeling onderliggende aandoening, maar
  - thymoom: vaak geen respons op resectie

# immuunsuppressie

- Onder aanname immunologisch mechanisme
  - prednison: 30% respons, 10-20% langdurig
    - 6 weken 1 mg/kg
  - cyclofosfamide: 50% respons
    - 9 weken 100 mg 1dd
    - met name bij reumatologische aandoeningen / LGL?
  - ciclosporine: 70% respons
    - 9 weken 8-10 mg/kg: dalspiegel 200 ng/mL
  - ATG: 60% respons (bij CFU/BFU's in beenmergweek)
- Liefst na prednison sequentiele combinaties met prednison
- Vaak noodzaak onderhoud: bij afbouwen 80% recidief (na 3+ maanden)
  - slechts 10% indien therapie gecontinueerd wordt

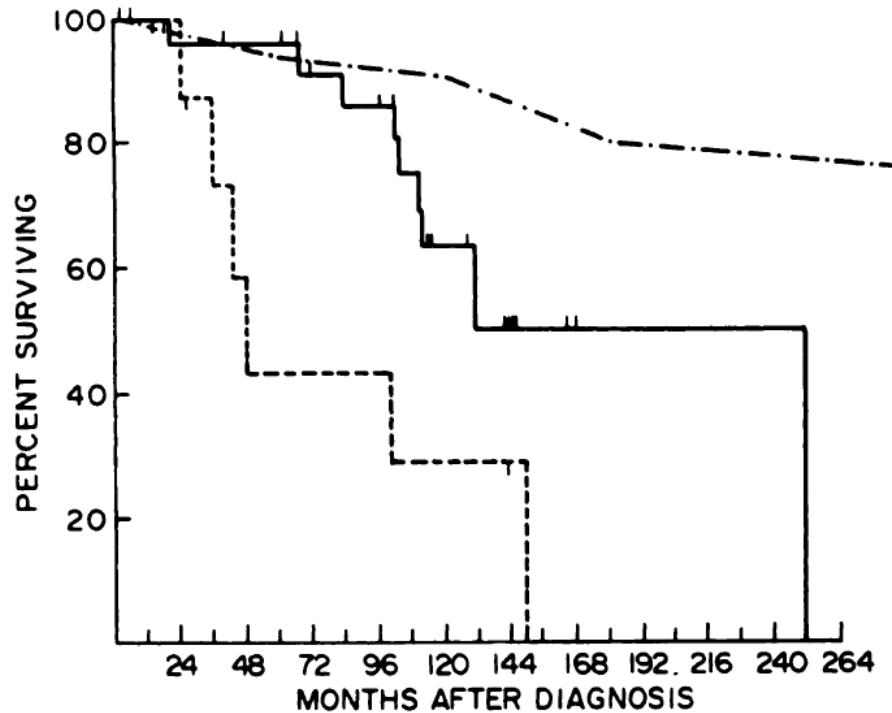
# therapie-falen

- androgenen
- IVIG
- azathioprine
- anti-CD52
- anti-IL2
- MTX (LGL)
- rituximab (B-cel maligniteiten)
- allogene SCT
- octreotide (thymoom)
- splenectomie
- plasmaferese



Epicrise

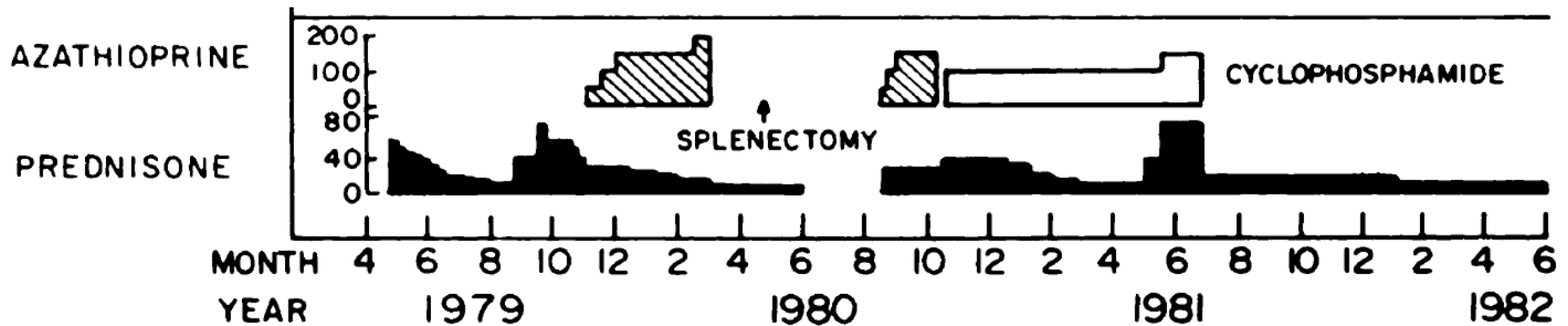
# Prognose: is PRCA wel zo onschuldig?



**Fig. 3. Survival after onset of anemia. Patients with primary PRCA (—) and secondary PRCA (--) are compared with age- and sex-matched controls from the U.S. population (-.-). Primes indicate patients surviving, with follow-up less than 250 mo. Patients with primary PRCA had significantly longer survival than those with secondary PRCA ( $p = 0.024$ , two-tailed Wilcoxon test).<sup>25</sup>**

# doodsoorzaken

- Redenen overlijden:
  - met name infecties
  - “orgaanfalen”



- Prognose iPRCA verslechterd door immuunsuppressie?
  - voor jaren '80: na >20-30 jaar sterfte aan ijzerstapeling
  - sindsdien ijzerchelatie: thalassemia major-patienten van 50

# complicaties chronische transfusie

- gemiddeld lager Hb / gedoe
- ijzerstapeling
- allo-antistoffen
- transfusie-reacties: TRALI, hemolytische reacties, allergisch / anafylaxie, koorts
- overvulling
- post-transfusionele purpura en/of GvHD
- infectieus:
  - bacteriele contaminatie
  - virale overdracht

# complicaties immuunsuppressiva naast infecties

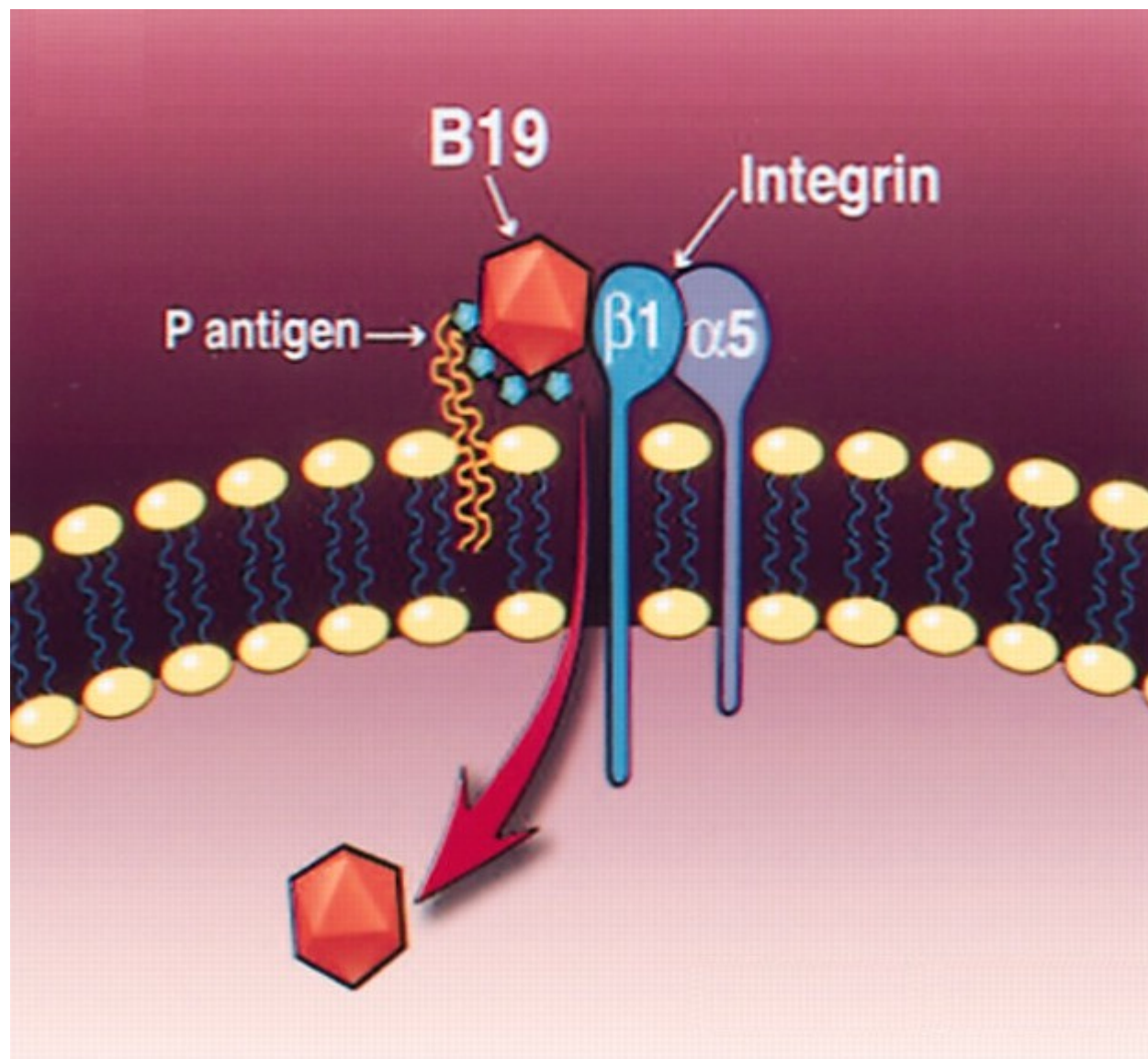
- **Ciclosporine**
  - nefrotoxiciteit, chronisch irreversibel
  - neurotoxiciteit: tremor, PRES, pijnsyndroom
  - micro-angiopathie
  - hypertensie / chol ↑ / diabetes
  - urinezuur ↑, K ↑, Mg ↓
  - secundaire maligniteit
  - hirsutisme / gingivale hyperplasie
  - buikklachten
- **Cyclofosfamide**
  - infertiliteit
  - secundaire maligniteiten
  - hemorrhagische cystitis
- **Prednison**
  - avasculaire necrose
  - myopathie
  - psychiatrie
  - infertiliteit
  - pancreatitis
  - osteoporose
  - Cushingoid
  - darmperforatie
  - ulcus
  - hypertensie / chol ↑ / diabetes
  - staar

# alternatief voorstel

- alternatief voorstel
  - 1 ronde prednison en ciclosporine
  - daarna accepteren chronische transfusie
- internationaal onderzoek
  - translationeel
    - pathofysiologie
    - waarde beenmergkweken
  - registratie
  - gerandomiseerd twee strategieën vergelijken?
- logistiek (te) complex
- follow-up lang



Vragen?

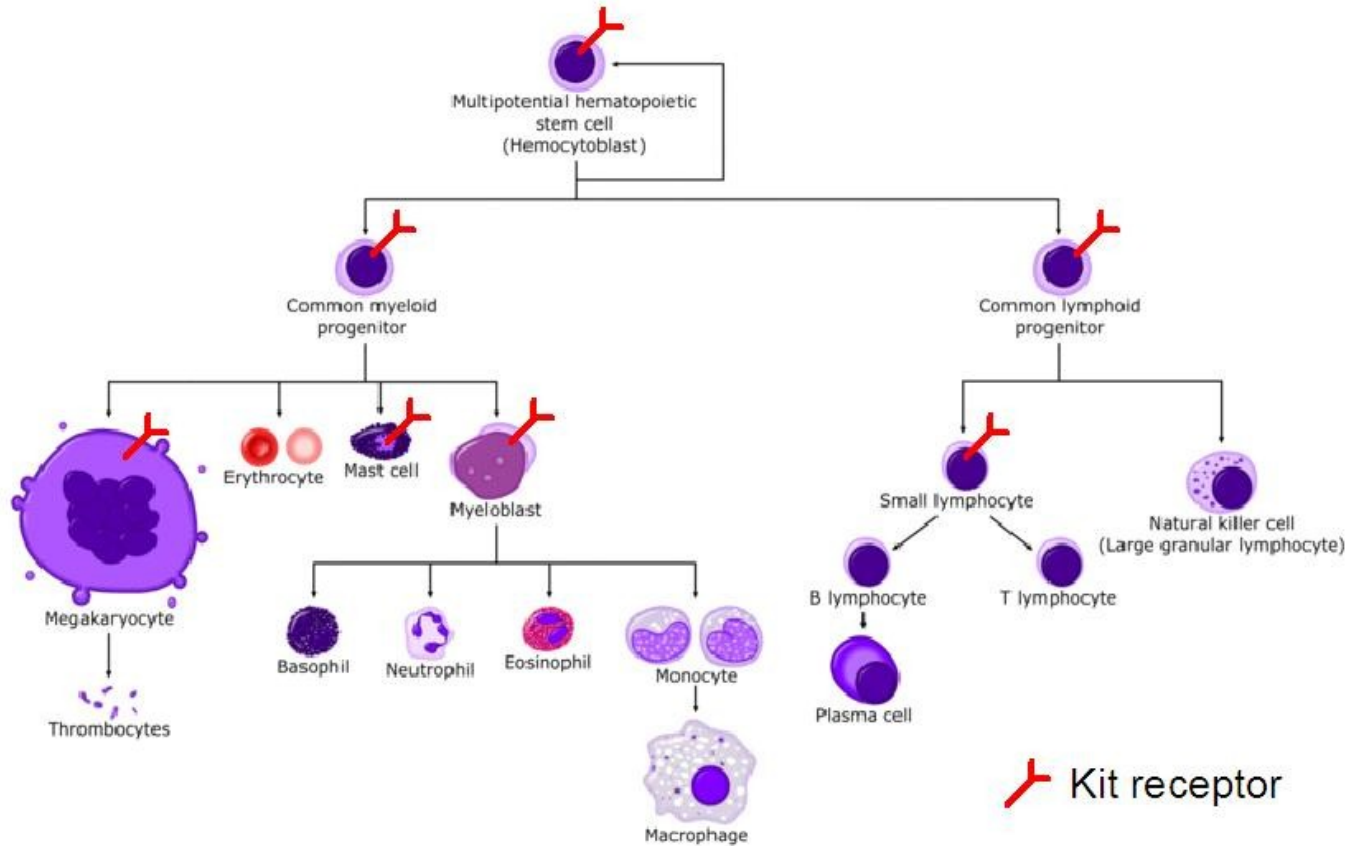


# Kinderen

- Congenitaal: Diamond-Blackfan
  - 90% 1e jaar
  - Geen reactie prednison
  - Andere congenitale afwijkingen
- Verworven
  - Transient erythroblastopenia of childhood
  - Infectieus

# Stem cell factor (SCF, KIT-ligand, KL, or steel factor)

## Kit Expression in Hematopoietic Cells



# Stem cell factor (SCF, KIT-ligand, KL, or steel factor)

- used to culture HSCs and hematopoietic progenitors
- activates mast cells in vivo
  - allergic-like symptoms
  - proliferation of mast cells and melanocytes
- mutations in this gene in dogs suggest it is a candidate skin cancer susceptibility gene

# IL-3

- Multilineage reponse, met name ANC
- Lijkt op GM-CSF



# Anti-erythropoietin antibodies

- secondary to treatment with recombinant human erythropoietin
  - chronic kidney disease
  - hepatitis C receiving antiviral therapy (eg, ribavirin, interferon) along with EPO

# ABO-incompatible transplantation

- kan ondanks 100% donor chimerisme
- conditionering overlevende plasmacellen
- vaak reeds allo-antistoffen antibodies tegen Rh of ABO
- vaak self-limited
- case reports: plasmaferese, immuno-adsorptie, afbouwen immunosuppressiva, DLI, steroïden, erythropoïetin, rituximab, IVIG

# anti-erythropoietine-antistoffen

- bij veel varianten EPO beschreven
- "epidemie" (200 reported cases) bij
  - Eprex in “uncoated rubber stoppers in prefilled syringes” met polysorbate 80 als stabilisator
  - incidentie 3,43 per 10.000 patientjaren versus 0,23 en 0,17 bij “coated rubber-stopper syringes and stabilized with human serum albumin”
- organische stoffen uit opgelost in polysorbate?
- met name mannen (70%)

# anti-erythropoietine-antistoffen

- allergische huidreactie bij toediening
- diagnose: anti-erythropoietine bepalen
- beleid: transfusie,
  - stop suppletie:
    - kruisreactie met endogeen EPO (en alle andere EPO-producten)
    - voorkomt uitdoven antistofproductie (anamnestische respons bij rechallenge)
    - huidreactie of anafylaxie
  - immuunsuppressie
    - 80% respons: antistof verdwijnt
    - weinig recidieven bij afbouwen (als er geen rechallenge verricht wordt)
  - overweeg nier-transplantatie
  - bij rechallenge (klinische overwegingen / wens patiënt)
    - bij antistof rond of onder detectie-limiet
    - EPO i.v.
    - CERA?