

Diamond-Blackfan-anemie in Nederland: een overzicht van klinische karakteristieken en onderliggende moleculaire defecten

Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: an overview of clinical characteristics and underlying molecular defects

B. van Dooijeweert¹ en dr. M. Bartels²

SAMENVATTING

Diamond-Blackfan-anemie (DBA) wordt gekenmerkt door hypoplastische anemie, aangeboren afwijkingen en een verhoogd risico op maligniteiten. In deze studie hebben we 44 Nederlandse kinderen met DBA (0-19 jaar) in kaart gebracht. Bij 54,5% was er sprake van een geassocieerde aangeboren afwijking en bij 56,8% kon een genetisch defect worden aangetoond; het merendeel in *RPS19* (25%). Bij 32/36 patiënten (88,9%) was er een initiële respons op behandeling met corticosteroiden en 11 patiënten (25%) zijn therapie-onafhankelijk geworden. Zes patiënten (6/6, 13,6% van totaal) zijn succesvol allogene getransplanteerd. Er zijn geen DBA-geassocieerde maligniteiten gerapporteerd. Vergelijkbaar met eerder beschreven DBA-cohorten is de Nederlandse (pediatrische) DBA-populatie zowel klinisch als genetisch heterogeen. Nationale en internationale patiëntenregistraties, in combinatie met uitgebreide genetische studies, zijn cruciaal om meer inzicht te verkrijgen in deze fascinerende aandoening. (NED TIJDSCHR HEMATOL 2017;14:294-7)

SUMMARY

Diamond-Blackfan anemia (DBA) is characterized by hypoplastic anemia, congenital anomalies and cancer predisposition. Here we have created an overview of the Dutch pediatric DBA population, comprising 44 patients (0-19 years). Congenital malformations were present in 54.5% patients, and an underlying genetic defect was identified in 56.8% patients, the majority in the *RPS19* gene (25%). In 32/36 (88.9%) of patients, an initial response to glucocorticoid treatment was observed. Six patients (6/6, 13.6% of total) were successfully transplanted, and 11 patients (25%) became treatment-independent. We observed no DBA-associated malignancies. In agreement with previous reports, the Dutch pediatric DBA population is both clinically and genetically heterogeneous. National and international registries, and more extensive genetic testing, are crucial in order to further increase our insights of this intriguing disorder.

ACHTERGROND

Diamond-Blackfan-anemie (DBA) is een zeldzaam congenitaal beenmergfalensyndroom, die in zijn klassieke vorm voor-

komt bij zeven per miljoen levendgeborenen. Het is zowel qua klinische karakteristieken als onderliggende genetische defecten een heterogene aandoening binnen de groep van con-

¹arts-onderzoeker, ²kinderhematoloog, afdeling Kinderhematologie en stamceltransplantatie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht. Mede namens de Sectie kinderhematologie Nederland. Correspondentie graag richten aan mw. dr. M. Bartels, kinderhematoloog, afdeling Kinderhematologie en stamceltransplantatie, Huispostnummer KC03.063.0, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht, Lundlaan 6, 3508 AB Utrecht, tel.: 088 755 40 03, e-mailadres: m.bartels-2@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: Diamond-Blackfan-anemie, genotype-fenotype-correlatie, patiëntregistratie

Keywords: Diamond-Blackfan anemia, genotype-phenotype correlation, patient registry

genitaal beenmergfalensyndromen, gekenmerkt door hypoplastische, macrocytaire anemie, aangeboren afwijkingen (o.a. craniofaciale deformiteiten, duimafwijkingen, cardiale en urogenitale afwijkingen) en een verhoogd risico op maligniteiten, met name MDS/AML, bottumoren en coloncarcinoom.¹⁻³ Het overgrote merendeel van de DBA-patiënten heeft een mutatie in een gen coderend voor een ribosomaal eiwit. Haplo-insufficiëntie van deze ribosomale eiwitten leidt tot verstoorde ribosoombiogenese, ribosomale stress met als gevolg versnelde apoptose van cellen die daar specifiek gevoelig voor zijn, zoals erythroïde voorlopers.⁴ De behandeling van DBA bestaat hoofdzakelijk uit corticosteroiden, waarmee de erytropoëse bij een groot deel van de patiënten wordt gestimuleerd (maar waarvan het exacte mechanisme nog niet geheel is opgehelderd) en erythrocytentransfusies. Beide gaan gepaard met aanzienlijke morbiditeit zoals groeivertraging, hypertensie en ijzerstapeling. De enige potentieel curatieve, therapeutische mogelijkheid voor de hematologische manifestaties van DBA, bestaat uit een allogene stamceltransplantatie (SCT). De Europese consensus is dat SCT uitsluitend is geïndiceerd bij patiënten die geen respons vertonen op corticosteroiden (na twee pogingen), patiënten die steroïdresponsief zijn, maar met onacceptabel hoge doses worden behandeld (prednison chronisch >0,5 mg/kg/dag) of te veel steroïdotoxiciteit ondervinden en bij patiënten die multilineage beenmergfalen of secundaire klonale evolutie (MDS/AML) ontwikkelen.⁵

Follow-upgegevens afkomstig uit internationale registraties laten zien dat ongeveer 40% van de patiënten transfusieafhankelijk is, 40% is corticosteroidafhankelijk en 20% is in klinische remissie (transfusie-onafhankelijk zonder interventie). De totale overleving boven 40 jaar is 75,1%, met een opvallend verschil van 86,7% voor steroïdafhankelijke patiënten versus 57,2% voor transfusieafhankelijke patiënten.¹

Tot op heden zijn mutaties aangetoond in 18 ribosomale genen en daarnaast zeldzamere mutaties in de non-ribosomale eiwitten *GATA-1* en *TSR-2*.^{4,6} Hoewel we op basis van moleculaire studies steeds meer inzicht krijgen in de pathofysiologie van met name de hematologische afwijkingen bij DBA, is er tot op heden geen duidelijke correlatie tussen genotype en fenotype aangetoond. Het is daarom van groot belang om zowel binnen Nederland als in de context van internationale consortia, klinische en genetische gegevens te verzamelen van het DBA-patiëntencohort om daarmee meer inzicht te krijgen in de potentiële onderliggende functionele defecten en het DBA-spectrum beter in kaart te brengen.

METHODE

Kinderhematologen uit alle acht universitaire medische centra en overige leden van de Sectie kinderhematologie zijn bena-

derd voor deelname, waarna klinische gegevens en resultaten van genetische diagnostiek (voor zover uitgevoerd en beschikbaar) lokaal zijn verzameld vanuit de medische statussen van de patiënten (tot november 2016). Hierbij zijn standaard 'case report forms' (CRF's) gebruikt. Beschreven mutaties zijn getoetst aan de LOVD (Leiden open Variation Database, www.dbagenes.unito.it). De studie is uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Medisch Ethische Commissie (METC) van het UMC Utrecht. Gegevens zijn verzameld na goedkeuring van de hoofdbehandelaar en alle gegevens zijn geanonimiseerd verwerkt.

RESULTATEN

KLINISCHE KARAKTERISTIEKEN

We hebben 44 patiënten geïncludeerd, van wie 27 meisjes en 17 jongens (1,6:1). De mediane leeftijd bij inclusie was 9,5 jaar (5 maanden-19 jaar) en het merendeel van de kinderen had een Kaukasische achtergrond. Negen patiënten werden prematuur geboren en 28/44 (63,6%) van de patiënten presenteerden zich met ernstige anemie in de eerste levensmaanden, van wie 16 kinderen zich presenteerden met transfusiebehoefte direct na de geboorte. Bij 24/44 (54,5%) van de patiënten was er sprake van DBA-geassocieerde congenitale afwijkingen, waarbij bij het merendeel (71%) in meerdere orgaansystemen (zie *Tabel 1*, pagina 296).

BEHANDELING

Bij 36 (36/44, 81,8%) patiënten is voor behandeling met corticosteroiden gekozen, het merendeel na de leeftijd van 1 jaar. In alle gevallen is gestart met een dosis van 2 mg/kg/dag prednison, waarna werd geprobeerd om af te bouwen naar de minimaal effectieve dosis (<0,5 mg/kg/dag). Bij 32/36 (88,9%) werd een initiële complete respons gezien met stijging van het hemoglobine- en reticulocytengetal binnen enkele weken en het verdwijnen van de transfusiebehoefte. Bij vier patiënten was er geen respons op hematologische parameters. Bij 25% (9/44) van de behandelde patiënten is de prednison gestaakt vanwege onacceptabele doseringen, ernstige toxiciteit (o.a. groeivertraging, gedragsveranderingen), uitdoven van de respons of een combinatie van factoren. Alle patiënten (n=44) hebben een of meerdere erythrocytentransfusies gehad en 13/44 (29,3%) worden langdurig behandeld met transfusies, inclusief drie patiënten die op basis van hun jonge leeftijd (<1 jaar) nog niet in aanmerking kwamen voor behandeling met hoge dosis corticosteroiden (vanwege potentieel nadelige effecten op met name neurocognitieve ontwikkeling). Zes patiënten (6/44, 13,6%) zijn succesvol behandeld met een allogene stamceltransplantatie, vanwege chronische transfusiebehoefte, ernstige toxiciteit van corticosteroidbehandeling of vanwege ernstig beenmergfalen op

TABEL 1. Aangeboren afwijkingen bij Nederlandse kinderen met Diamond-Blackfan-anemie.

Locatie	Beschrijving	N
Craniofaciaal	hypertelorisme	4
	brede, platte neusrug	5
	epicanthusplooï	5
	microcefalie	3
	gnathopalatoschisis	1
	ptosis	1
	micrognathie	3
	lage oorimplant	2
	prominente/'floppy' oren	1
	'frontal bossing'	2
	choanale atresie	1
	hoog palatum	2
	bijoor	1
Oogheekkundig	geen	0
Nek/hals	korte nek ('webbed neck')	2
Duimen	afwijkende duimimplant	1
	adductiepositie	1
	polydactylie	2
	hypoplasie	2
	radiale dysplasie	1
	overige deformiteiten	1
Urogenitaal	multicysteuze cystenieren (MKD)	1
	hypospadiã	1
Cardiaal	ventrikelseptumdefect (VSD)	4
	coronair fistel	1
	bicuspidale aortaklep	1
Overig	syndactylie tenen	1
	huid: café-au-lait-vlekken, cong. naevi, hemangiomen, dermatofibromen	4
	ontwikkelingsachterstand	4
	groeivertraging	10
	cryptorchisme	1
	bilaterale hipdysplasie*	2
	clinodactylie dig V	1
	anusatresie	1
	skeletafwijking	1

* *positieve familieanamnese*

jonge leeftijd (waarbij de diagnose DBA later is gesteld). Bij 4/6 transplantaties werd gebruikgemaakt van stamcellen van een HLA-identieke 'sibling'-donor, waarbij bij de overige twee patiënten beenmerg van een 'matched unrelated' donor (10/10) is gebruikt. Alle zes patiënten zijn in goede conditie en zonder therapie. Bij 11/44 (25%) patiënten is er sprake van een klinisch remissie, gedefinieerd als transfusie-onafhankelijkheid gedurende meer dan zes maanden zonder enige vorm van behandeling. Bij enkele patiënten zijn alternatieve

behandelingen geprobeerd, inclusief ciclosporine, leucine en erytropoëtine, maar zonder significant klinisch effect. In onze groep pediatrie patiënten zijn geen maligniteiten gediagnosticeerd. De mediane follow-upduur was 8,1 jaar (0,5-19,0).

GENETICA

Bij 25/44 patiënten (56,8%) kon een genetisch defect worden aangetoond. Naast mutaties in de reeds bekende ribosomale genen, is er een nieuwe, hoogstwaarschijnlijk pathogene

mutatie aangetoond in *RPL9*. Bij 11/25 patiënten (44%, 25% van totaal) was er sprake van een mutatie in *RPS19*, gevolgd door een mutatie in *RPS26* bij 5/25 (20%, 11,4% van totaal) en *RPL11*-mutaties bij 3/25 (12%, 6,8% van totaal). Verder zijn er eenmalig mutaties aangetoond in *RPL35A*, *RPL5*, *RPL9*, *RPS7* en in het niet-ribosomale gen *GATA-1*. Bij 15/44 (34,1%) patiënten waren er ook genetische gegevens van de ouders beschikbaar, waarbij er bij 10 patiënten een de novo mutatie werd bevestigd en bij vijf patiënten sprake was van een bewezen familiale DBA, waarbij ook 'silent carriers' werden aangetoond. Genetische screening in onze studie-groep is niet uniform uitgevoerd. Een groot deel van de patiënten is getest op de negen meest voorkomende ribosomale genen in DBA (het 'VUMC-panel'), waarbij een deel van de oudere kinderen in het verleden enkel is getest op mutaties in *RPS19*. Patiënten waarbij geen mutatie werd aangetoond in de bekende DBA-genen zijn wisselend getest op mutaties in DBA-kandidaatgenen of niet-ribosomale genen.

CONCLUSIE

Het doel van onze studie was om een overzicht te krijgen van de Nederlandse pediatrie DBA-populatie, waarbij we 44 patiënten in kaart hebben gebracht. Opvallend in onze resultaten zijn de geslachtsverdeling met duidelijke voorkeur voor vrouwelijk geslacht (1,6:1), waarbij in de literatuur geen voorkeur wordt beschreven, en de algehele goede prednison-respons (88,9% versus 80% in de literatuur).^{1,2} De uitstekende uitkomsten van allogene SCT (OS 100%) in onze populatie kunnen worden vergeleken met de sterk verbeterde resultaten van allogene SCT bij DBA in internationale studies in de periode vanaf 2000 (OS 90% bij kinderen <10 jaar met 'sibling'-donor en OS 85,7% voor SCT met alternatieve donor).⁷ Vergelijkbaar met de resultaten van andere DBA-cohorten zien wij een grote heterogeniteit in genotype en fenotype, zonder specifieke correlaties.^{1,4,6,8,9} Kanttekening daarbij is dat bij onze patiënten geen uniforme genetische analyse heeft plaatsgevonden (zie eerder). Wij zijn van plan om die analyse in de komende periode te completeren. DBA is een congenitaal beenmergfalensyndroom met aanzienlijke morbiditeit op de korte en lange termijn en een verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten, met name MDS/AML, bot-tumoren en coloncarcinoom. Om een nog beter inzicht te krijgen in genotype-fenotypecorrelatie, onderliggende pathofysiologische mechanismen en DBA-geassocieerde gezondheidsproblemen op de lange termijn, is het van groot belang om nationaal en internationaal patiënten te registreren.

OPROEP

Als vervolg op deze studie bij kinderen met DBA willen we graag ook de volwassen patiënten met DBA in kaart brengen.

Hiermee krijgen we een beter inzicht in de gevolgen van DBA op de lange termijn van zowel hematologische problematiek als niet-hematologische problematiek, zoals DBA-geassocieerde maligniteiten.

CONTEXT

Bovenstaand onderzoek is een voorzet voor een Nederlandse DBA-patiëntenregistratie en een samenwerking met EuroDBA. Dit is een door E-RARE gesubsidieerd consortium van artsen en onderzoekers (www.eurodba.eu). Doel van EuroDBA is om binnen een groot Europees netwerk wetenschappelijk onderzoek en klinisch activiteiten samen te brengen. De combinatie van moleculaire en functionele studies enerzijds en uitgebreide patiëntenregistraties anderzijds zullen bijdragen aan nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek en zorg voor patiënten met DBA.

Aanvullende informatie of het aanmelden van patiënten kan via het correspondentieadres.

REFERENTIES

- Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008;142:859-76.
- Vlachos A, Blanc L, Lipton JM. Diamond Blackfan anemia: a model for the translational approach to understanding human disease. *Exp Rev Hematol* 2014;7:359-72.
- Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, et al. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: a report from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Blood* 2012;119:3815-9.
- Clinton C, Gazda HT. Diamond-Blackfan Anemia. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews*(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved., 2009, updated in 2016.
- Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2010; 116:3715-23.
- Boria I, Garelli E, Gazda HT, et al. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan anemia: mutation and database update. *Human Mut* 2010;31:1269-79.
- Aghalar J, Atsidaftos E, Lipton JM, et al. Improved outcomes in Diamond Blackfan anemia treated via stem cell transplantation since the year 2000. *Blood* 2009;114:3202.
- Kim SK, Ahn HS, Back HJ, et al. Clinical and hematologic manifestations in patients with Diamond Blackfan anemia in Korea. *Korean J Hematol* 2012;47:131-5.
- Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:377-82.

ONTVANGEN 11 APRIL 2017, GEACCEPTEERD 15 MEI 2017.