

Congres van de GBPF - lente 2019

Wanneer bloedplaatjes en bloedcellen zich vermengen en de formules verstoren: goedaardige pediatrische hematologie

Christophe Barrea

Wetenschappelijk comité GBPF

In de pediatrie omvat niet-kwaadaardige hematologie alle aandoeningen behalve leukemie en lymfoom. De definitie gaat misschien kort door de bocht, maar het is de realiteit. Deze aandoeningen kunnen bovendien een invloed hebben op de rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes, met andere woorden de drie cellijnen, en zelfs op de stollingsfactoren. Is niet-kwaadaardig hetzelfde als goedaardig? Niet noodzakelijk...

Rodebloedcellijn

Anemie herkennen en ermee omgaan

Dr. L. Vanderfaellie, CHU, Sint-Pieter, Brussel

Zowel de normatieve waarden als de aandoeningen zelf verschillen naargelang de leeftijd. Bij kinderen ouder dan 6 maanden zien we vaak een ijzertekort. Kinderen jonger dan 6 maanden lijden eerder aan auto-immuun hemolytische anemie, peri-infectieuze anemie of erfelijke afwijkingen. De incidentie van de laatste categorie varieert eveneens volgens geslacht en ras.

Nadat de persoonlijke en familiale antecedenten van het kind werden bepaald, richt de anamnese zich vooral op de verschillende symptomen van de anemie (bleekheid, vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid) en hemolyse (donkere urine, geelzucht). De etiologische richting kan worden bepaald op basis van het onderzoek naar bloedverlies,

neoplastische of reumatologische pathologie, risico op voedingstekort, temporaliteit, recente reizen (malaria, hepatitis, tuberculose), medicatie (G6PD) en een analyse van de woonplaats (lood).

Het klinische vermoeden wordt bevestigd door een bloedonderzoek. De diagnose wordt gesteld op basis van talrijke aanvullende analyses van onder meer bilirubine, LDH, ijzer, ferritine, hemoglobine-elektroforese, analyse van het bloeditstrijkje, een beenmergpunctie en, in sommige gevallen, genetische analyses (**Tabel 1**).

Hemolytische anemie: hoe herkennen?

Dr. N. Aladjidi, CHU Bordeaux

Hemolyse kan corpusculair (sferocytose, elliptocytose, pyropoikilocytose, stomatocytose) of extracorpulair (immunologisch, infectieus, mechanisch, toxisch) zijn. Er wordt een uitgebreid klinisch onderzoek gedaan naar asthenie, bleekheid, tachycardie, geelzucht, splenomegalie en roodbruine urine. Als deze factoren gepaard gaan met de aanwezigheid van biologische

markers (NFS, Hb, VGM, reticulocyten, haptoglobine, indirecte bilirubine, LDH, hemoglobinurie), kan de hemolyse worden bevestigd. De diagnose wordt gesteld na een grondige bevraging, een bloeditstrijkje, een Coombs-test en een NFS bij beide ouders. Als de etiologie

Tabel 1: Belangrijkste anamnestiche en biologische aanwijzingen voor verschillende soorten anemie.

Anemie	Microcytair	Macrocytair	Normocytair
Anamnese	Voedingsanamnese Bloedverlies	Geneesmiddelen Voedingsanamnese	Geneesmiddelen Levensomstandigheden
Laboratorium	Ijzeronderzoek Hb-elektroforese	Bloeditstrijkje Gehalte B9/B12 Schildklierhormonen Coombs Beenmergpunctie/biopsie	Bloeditstrijkje Infectieus bloedbeeld Loodgehalte Beenmergpunctie/biopsie

niet wordt gevonden, wordt aanbevolen om een specifiek *pretransfusieonderzoek* uit te voeren en advies van gespecialiseerde centra in te winnen.

Sikkelcelanemie: wat is nieuw voor de behandeling ervan?

Dr. F. Bernaudin, CHI Créteil

De afgelopen 30 jaar werd er heel wat vooruitgang geboekt met duidelijke gevolgen voor de overlevingskansen en morbiditeit bij kinderen met sikkelcelanemie. Van het therapeutische arsenaal dat momenteel beschikbaar is vermelden we vooral hydroxyurea, maar ook nieuwe middelen zoals glutamine, crizanlizumab en voxelotor. De indicaties laten we over aan de deskundigen. HLA-identieke myeloablatieve, niet-myeloablatieve en haplo-identieke familietransplantaties zorgden eveneens voor een merkbaar betere prognose van de ziekte. Tot slot blijven chronische, soms systematische transfusies van wezenlijk belang om bepaalde complicaties te voorkomen.

FLASH: anemie door ijzertekort

Dr. A. Bruwier, GHdC, Charleroi

IJzertekort is het meest voorkomende voedingstekort. Als het niet tijdig wordt vastgesteld, kan het microcytaire en hypochrome anemie veroorzaken. Ferritine is de beste marker voor ijzeropslag, maar het gehalte

kan niet worden bepaald bij een ontsteking, CNI of kwaadaardige aandoening. In deze gevallen moeten we ons baseren op het gehalte aan ijzer, transferrine (hoger bij ijzertekort) en de verzadigingscoëfficiënt die het beschikbare ijzergehalte voor erythropoëse aangeeft (lager bij ijzertekort).

Bij ferritine <12-15 µg/l of symptomen van ijzertekort wordt een ijzerbehandeling van 3-6 mg/kg/d voorgesteld tot 3 maanden na normalisatie van de Hb-waarden. Indien er, na uitsluiting van slechte therapietrouw, geen therapeutische respons is, moet de toestand opnieuw worden beoordeeld om intercurrente infectie, occult bloedverlies, malabsorptie, CNI of andere hematologische diagnoses te kunnen uitsluiten. In dit geval kan een IV-ijzerbehandeling (5 mg/kg max. 500 mg) of zelfs een bloedtransfusie worden voorgesteld.

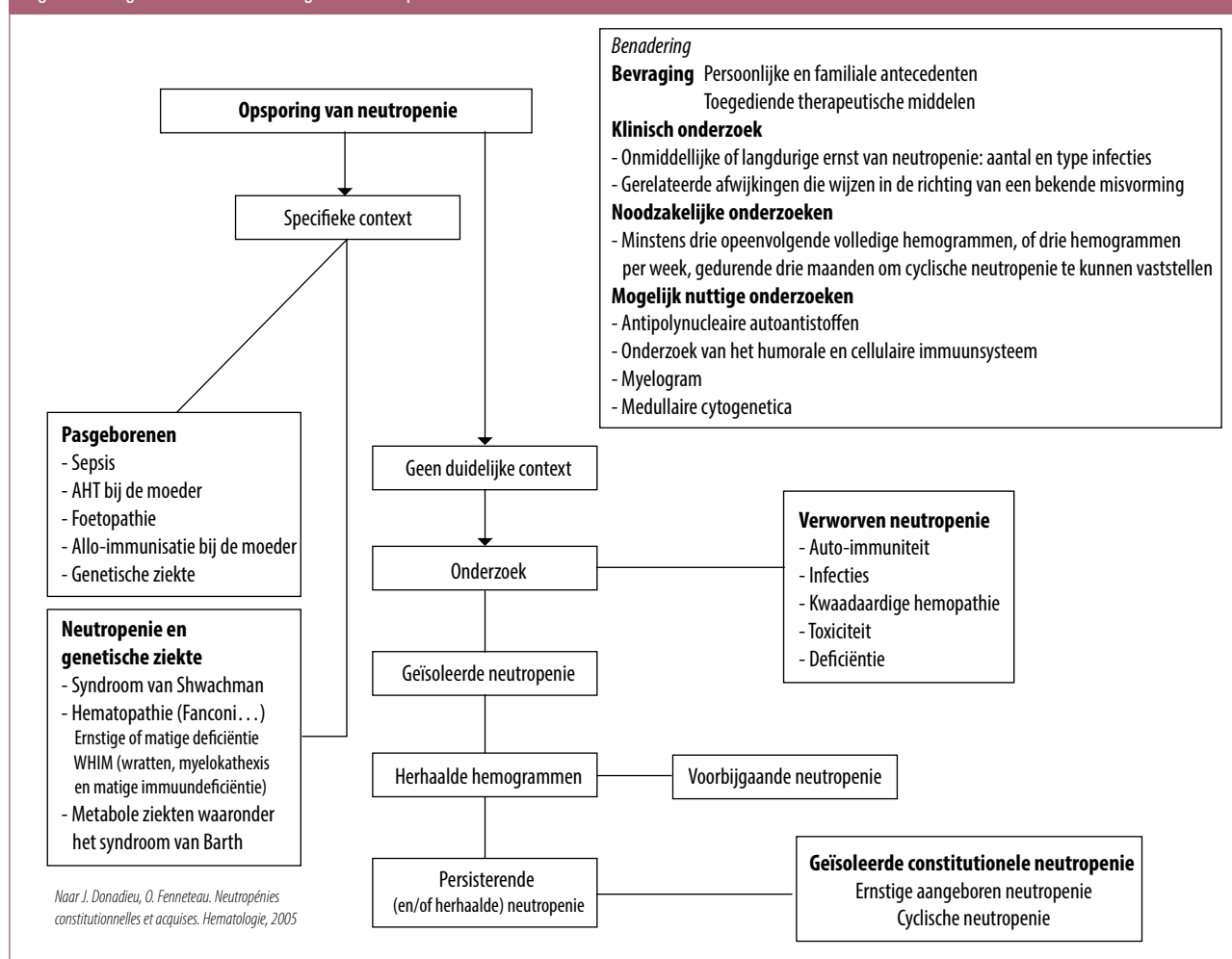
Wittebloedcellijn

Neutropenie: wanneer moeten we ons zorgen maken?

Dr. A. Ferster, UKZKF, Brussel

Neutropenie is de medische term voor een abnormaal laag aantal PMN voor een bepaalde leeftijd en etnische groep. De aandoening verhoogt de gevoeligheid voor bacteriële en schimmelinfecties, met soms verzwakte klinische symptomen door het ontbreken van pus.

Figuur 1: Diagnostische benadering van neutropenie.



Neutropenie kan worden verworven (door een infectie, geneesmiddelen, auto-immuunziekte, hemopathie, deficiëntie, endocrinopathie, idiopathische ziekte) of, eerder zelden, aangeboren zijn. Het complexe diagnostische proces is samengevat in **figuur 1**. Het therapeutische arsenaal omvat profylaxe met antibiotica, G-CSH en transplantatie.

Lymfopenie: wanneer kan er sprake zijn van immundeficiëntie?

Dr. B. Florkin, SUHOPL, CHR, Luik

Lymfopenie kan globaal zijn of gericht op een specifiek subtype van lymfocyten. De aandoening kan primair of secundair zijn, vooral bij hiv, exsudatieve enteropathie, intestinale lymfangiectasie, hypersplenisme, sepsis, viremie of iatrogene ziekte (immunosuppressiva, chemotherapie, monoklonale antilichamen).

De belangrijkste klinische gevolgen in het geval van T-lymfopenie zijn infectieuze gevoeligheid voornamelijk voor virussen/parasieten/gisten, immuundisregulatie en verhoogd risico op kanker. In het geval van B-lymfopenie noteren we KNO- en longinfecties, risico op chronische enterovirose, gevoeligheid voor het norovirus.

Na een bloedtest (1 week tot 1 maand, afhankelijk van de kliniek) die persistente lymfopenie bevestigt (< 2.000 bij pasgeborenen, < 4.000 bij zuigelingen, < 1.500 bij kinderen), is een snelle etiologische diagnose nodig om alle SCID en/of behandelbare secundaire oorzaken te kunnen uitsluiten. In het geval van gecombineerde immundeficiëntie kunnen bepaalde profylactische behandelingen (bactrim, fluconazol, aciclovir, Ig) en een beenmergtransplantatie aangewezen zijn.

Hypereosinofilie: wanneer onderzoeken?

Dr. P. Philippet, SUHOPL, CHC, Luik

Hypereosinofilie kan primair zijn ($> 1.500/\text{mm}^3$ gedurende 1 maand OF weefseleosinofilie bij biopsie EN specifieke orgaanschade gerelateerd aan eosinofielen) maar is vaker van secundaire aard. De belangrijkste etiologieën omvatten parasitose, geneesmiddelen, allergieën, dysimmune aandoeningen en bepaalde kankers.

Na een gedetailleerde anamnese omvat het aanvullend onderzoek in geval van matige persistente hypereosinofilie ($> 1.500/\text{mm}^3$), ernstige hypereosinofilie ($> 5.000/\text{mm}^3$) of orgaanschade in eerste instantie: volledig bloedbeeld, vit. B12, IgE, tryptase, infectieuze serologische tests, urine en ontlasting. In een tweede fase kunnen een orgaanonderzoek, weefselbiopsie, auto-immuuniteitsonderzoek, beenmergpunctie en bepaalde genetische analyses worden aangevraagd.

De etiologische factor moet te allen tijde worden behandeld. Bij wezenlijke of schadelijke hypereosinofilie moeten corticoïden worden toegediend (prednisolon 1 mg/kg/d gedurende 5 dagen), anti-IL5 of soms imatinib in het geval van klonaal HES.

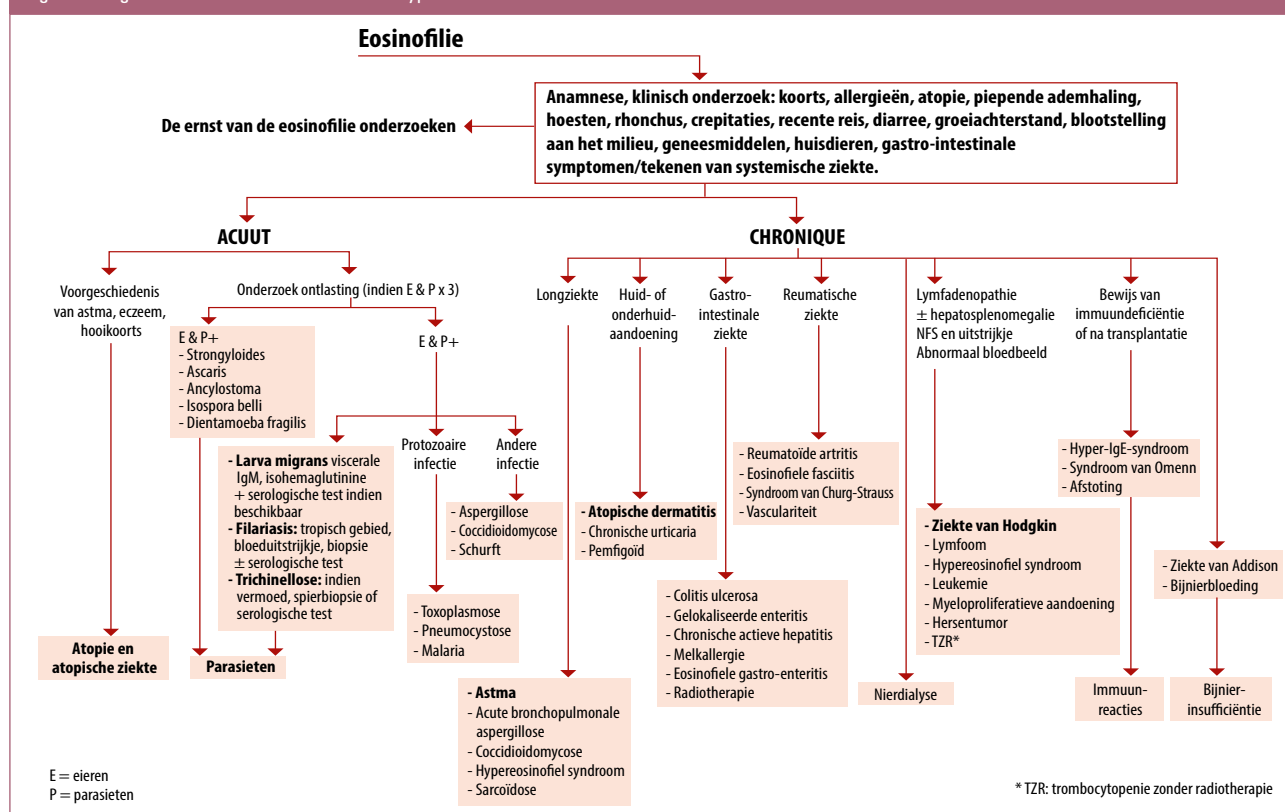
Hemostase

Wanneer moeten we ons zorgen maken over een verstoorde bloedstolling?

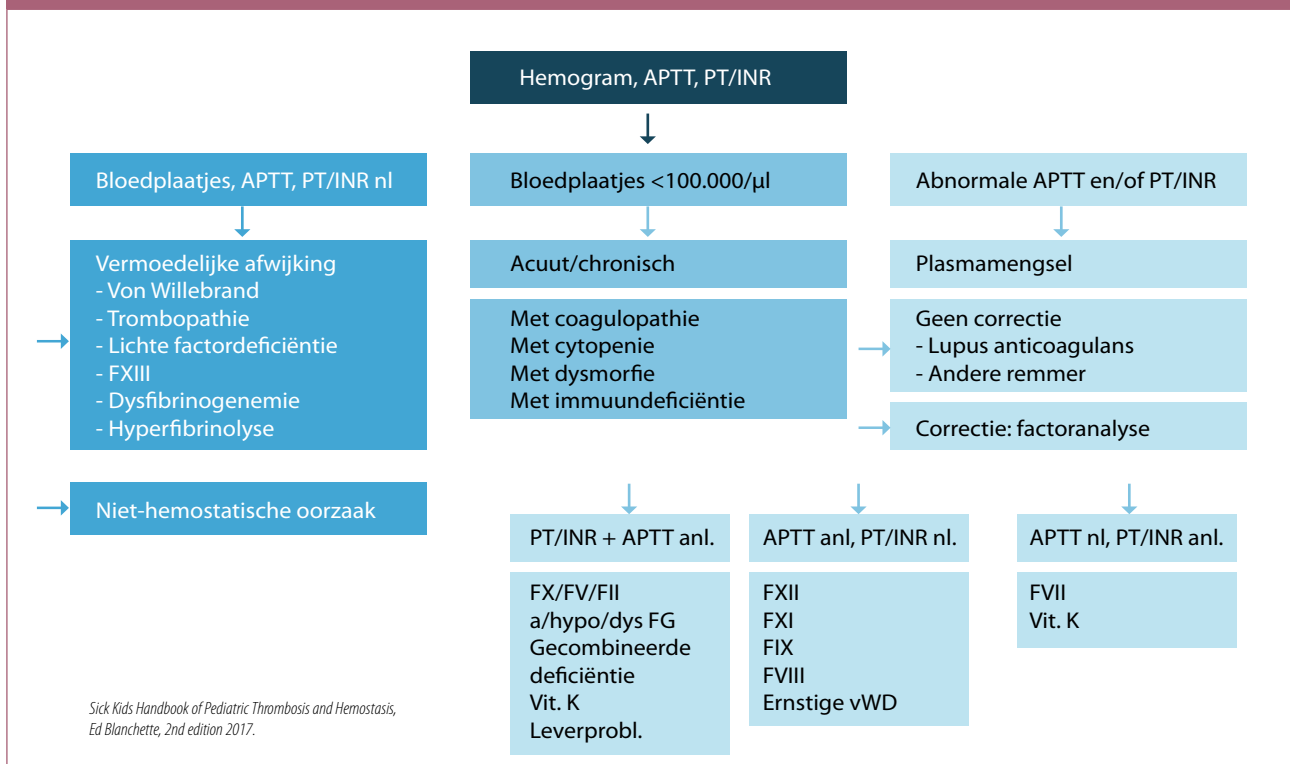
Dr. A. Van Damme, UCL, Brussel

Hemostase is een complex proces dat een grondige kennis vereist van de verschillende stadia van de hemostatische respons. Primaire

Figuur 2: Algoritme voor het vaststellen van hypereosinofilie.



Figuur 3: Diagnostisch algoritme voor stollingsstoornissen.



hemostasestoornissen veroorzaken bijvoorbeeld hematomen, epistaxis, menorrhagie en slijmvliesbloedingen. Stollingsstoornissen zijn dan weer verantwoordelijk voor hemartrose en spierhematomen.

Bij vermoede antecedenten en/of bevestigde abnormale resultaten is gespecialiseerd advies aangewezen om de diagnose te verfijnen, een profylaxe voor te stellen en perioperatieve aanbevelingen te doen.

Hemofilie: is er nieuws?

Dr. PQ Lê, UKZKF, IRIS Zuid, Brussel

Hemofilie is een X-gebonden recessief erfelijke hemorragische aandoening, waarvan de klinische ernst afhangt van de ernst van de deficiëntie. We onderscheiden hemofilie A, met factor VIII-deficiëntie (85 %) en hemofilie B, met factor IX-deficiëntie (15 %). Complicaties zijn voornamelijk spontane/traumatische oppervlakkige en vooral diepe bloedingen in de spieren, gewrichten en inwendige organen.

Sinds de jaren 2010 bevat het therapeutische arsenaal concentraten van langwerkende factoren, substitutiefactoren (emicizumab) en nieuwe gentherapieën die een betere behandeling van deze patiënten toelaten.

Welk stollingsonderzoek bij CVA of trombose?

Dr. JM Minon, CHR, Luik

De incidentie van trombotische gebeurtenissen is bij kinderen duidelijk lager dan bij volwassenen. Het risico is afhankelijk van de locatie, omstandigheden (katheterisatie, neonatale periode) en genetische factoren.

Een trombofilieonderzoek is aangewezen bij niet-uitgelokte CVA of veneuze trombose bij kinderen buiten de neonatale periode. In deze specifieke gevallen wordt gezocht naar een tekort aan remmers (AT, PC,

PS), resistentie tegen PCa (FVL >90 %), een F11G2021A-mutatie, hyperhomocytinemie en APL-syndroom (lupus anticoagulans, anticardiolipide IgG en anti-β2 GPI IgG).

FLASH: Preoperatief onderzoek bij kinderen: ja of neen?

Dr. F. Veyckemans, CHRU Lille

Een systematisch onderzoek is aangewezen vóór het kind kan stappen, vóór hemorragische chirurgie of bij een positieve anamnese. Het onderzoek omvat het aantal bloedplaatjes, meting van Quick/INR, APTT, fibrinogeen (FVW, cofactor ristocetine en soms factor XIII).

Enkele bijzondere gevallen: het gehalte aan proteïnen C en AT III wordt gemeten bij cyanogene hartziekte, het gehalte aan D-dimeren bij significante veneuze misvorming en het gehalte aan proteïnen C en S bij trombofilie.

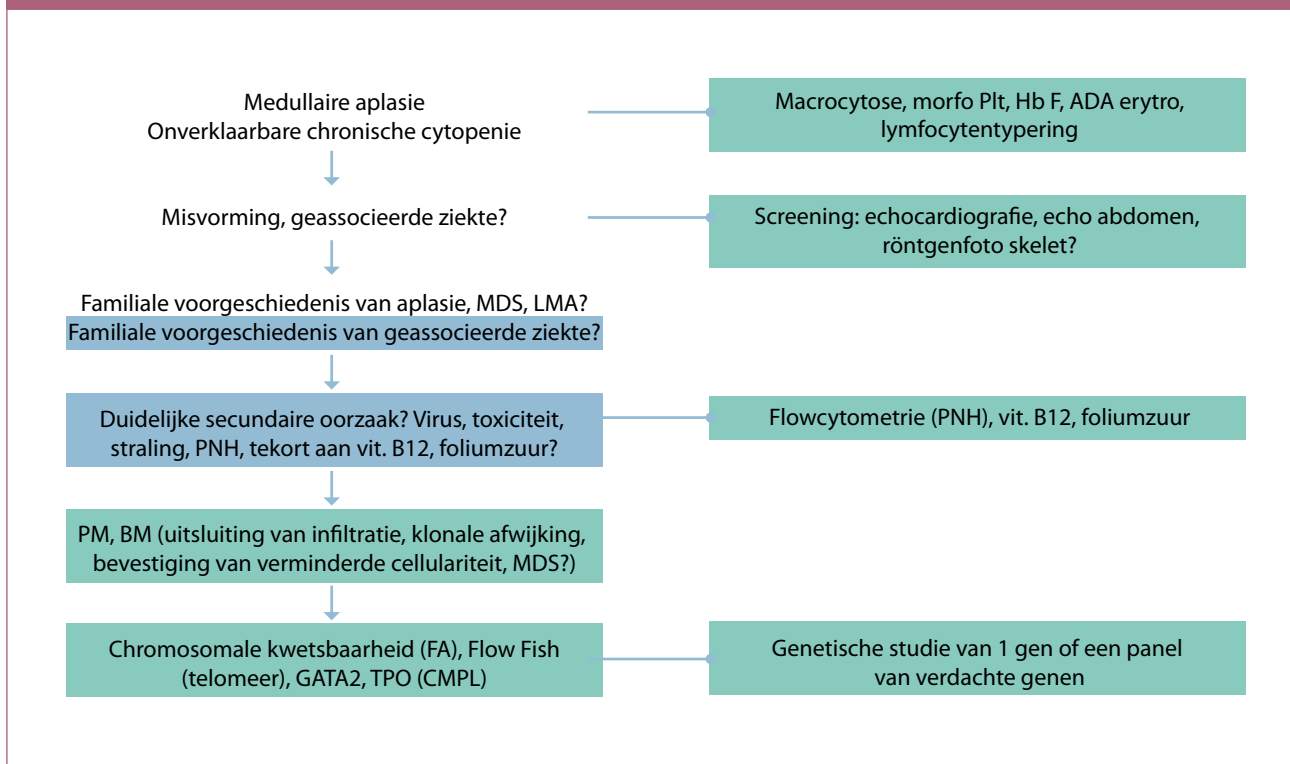
ITP: vooruitgang in 2019?

Dr. S. Balbeur, CSPO, UCL Brussel

Immuuntrombocytopenische purpura is een verworven auto-immuunziekte die wordt gekenmerkt door geïsoleerde trombocytopenie (<100.000/l) zonder andere oorzaken/aandoeningen die kunnen worden geassocieerd met trombocytopenie. Het gaat hier dus om een uitsluitingsdiagnose.

Bij acute ITP (80 %) bestaat de behandeling uit onthouding, Ig IV (1 g/kg eenmalige dosis), corticosteroïden (methylprednisolon 4 mg/kg/d tweemaal daags gedurende 4 dagen), transfusie van bloedplaatjes en een chirurgische ingreep, afhankelijk van de trombocytopenie en indien er een bloeding is.

Figuur 4: Diagnostische benadering van medullaire aplasie.



Chronische ITP (20%) vereist specifieke klinische en biologische zorg en monitoring. Therapeutische middelen zijn rituximab, trombopoëtiereceptoragonisten (TPO-Rag), splenectomie en de toediening van andere immunosuppressiva.

Medullaire aplasie: een nieuwe diagnose?

Dr. C. Chantrain, SUHOPL, CHC, Luik

Medullaire aplasie is een klinische situatie die wordt gekenmerkt door een afname van de drie hematologische cellijnen in het perifere bloed. De oorzaak is een verminderde of afwezige productie in het beenmerg, afgezien van abnormale infiltratie.

Naast de klinische tekenen van de aandoening in de drie cellijnen, is het etiologisch onderzoek gebaseerd op een grondige anamnese en klinisch onderzoek. Zo kan worden bepaald of de medullaire aplasie aangeboren is (anemie van Fanconi, ribosomopathie, aangeboren dyskeratose, GATA2-deficiëntie, CAMT enz.) of verworven (toxiciteit, virus, straling, nachtelijke paroxismale hemoglobinurie, thymoom, idiopathische ziekte).

En transfusies?

Dr. P. Demaret, CHC, Luik

Hoewel transfusie van bloedproducten bij kinderen veel minder vaak voorkomt dan bij volwassenen, is dit niet zonder risico. De beschikbaarheid van de bloedproducten, naleving van de donoren en de kosten van een transfusie moeten eveneens worden overwogen.

Een transfusie van rode bloedcellen (10-20ml/kg in 2-4 cc/kg/uur) is aangewezen indien Hb < 5 g/dl. Bij meer dan 5 g/dl is een transfusie voornamelijk afhankelijk van het klinische oordeel. Er is geen consensus

over de indicaties voor een plasmatransfusie (10-15 ml/kg). In de praktijk zal de keuze afhangen van de INR (>1,5-2), de aanwezigheid van bloedingen of een geplande invasieve procedure. Tot slot is een bloedplaatjestransfusie (1 eenheid/5-10 kg met een maximum van 6-8 eenheden) aangewezen bij trombocytopenie <10.000/mm³. Bij >10.000/mm³ hangt de indicatie af van de omvang van de trombocytopenie, de klinische context en de geplande invasieve procedures.