

Reveszov sindrom in diferencialno diagnosticiranje pancitopenije in aplastične anemije – prikaz primera

Revesz syndrome and differential diagnosis of pancytopenia and aplastic anemia - case report

Mario Kulaš, Matjaž Homšak,
Tomaž Prelog, Simona Lucija Avčin,
Tina Vipotnik Vesnaver

Izvleček

Predstavljamo primer dečka z Reveszovim sindromom in na primeru diagnostične poti diferencialno diagnosticiranje pancitopenije in aplastične anemije. Reveszov sindrom je izjemo redka in težka oblika kongenitalne diskeratoze, ki jo uvrščamo v skupino sindromov kratkih telomer. Razen sprememb kože in sluznic ter aplastične anemije, ki so značilne za kongenitalno diskeratozo, so za Reveszov sindrom značilni še mikrocefalija, kalcinacije v možganih, zaostanek rasti ploda med nosečnostjo, pojav karcinomov in eksudativna retinopatija. Skozi dečkovo diagnostično pot bomo predstavili tudi diferencialno diagnosticiranje pancitopenije in aplastične anemije.

Ključne besede: Reveszov sindrom, Hoyeraal Hreidarssonov sindrom, kongenitalna diskeratoza, pancitopenija, aplastična anemija.

Abstract

We are presenting a case of a boy with Revesz syndrome, and through an example of his diagnostic pathway, we are presenting a differential diagnosis of pancytopenia and aplastic anaemia. Revesz syndrome is a rare and severe form of dyskeratosis congenita, belonging to the short telomere syndromes group. In addition to changes of skin and mucous membranes and aplastic anaemia, which are typical for dyskeratosis congenita, Revesz syndrome is carcinoma predisposing syndrome, characterised by microcephaly, calcifications in the brain, intrauterine growth restriction, and exudative retinopathy. We also presented a differential diagnosis of pancytopenia and aplastic anaemia through the boy's diagnostic pathway.

Keywords: Revesz syndrome, Hoyeraal Hreidarsson syndrome, dyskeratosis congenita, pancytopenia, aplastic anaemia

Uvod

Reveszov sindrom je podobno kot ostale oblike kongenitalnih diskeratoz avtosomno dominantna večsistemska bolezen, ki sodi v skupino sindromov kratkih telomer. Prvič so ga opisali leta 1992 pri 6-mesečni deklici iz afriškega Sudana z eksudativno retinopatijo, ki je kasneje razvila težko obliko aplastične anemije. V začetku so Reveszov sindrom opisovali zunaj okvira kongenitalnih diskeratoz, za katere so značilne nenormalna pigmentacija kože (hipopigmentacija ali hiperpigmentacija), distrofija nohtov in levkoplakija s pogosto pridruženimi tudi drugimi simptomi in znaki, med katerimi je tudi aplastična anemija (1). Razlog je dejstvo, da je Reveszov sindrom fenotipsko težka oblika kongenitalne diskeratoze, za katero je značilen zgoden pojav hude aplastične anemije, zato bolniki običajno ne doživijo starosti, v kateri se navadno pojavijo spremembe na koži in sluznicah, ki so sicer značilne za kongenitalno diskeratozo.

Kongenitalne diskeratoze so posledica mutacij v skupini genov, ki so odgovorni za kodiranje proteinov šelterin in telomeraza (2). Njuna glavna vloga je vzdrževanje dolžine telomer v celicah, okvara teh mehanizmov pa povzroči večjo hitrost krajšanja telomer in s tem apoptozo celic. Najbolj prizadeta so tkiva, ki vsebujejo hitro deleče se celice, kot so sluznica, koža, jetra, pljuča ter spolne celice in krvotvorne matične celice. Nezadostna zaščita DNK (angl. *deoxyribonucleic acid*, DNA) v celicah tako poveča število novih mutacij in s tem tudi tveganje rakavih bolezni. Med za zdaj opredeljenimi geni, ki povzročajo kongenitalno diskeratozo, je tudi za Reveszov sindrom značilna mutacija v genu *TINF2*, ki jo opisujejo tudi pri Hoyeraal-Hreidarssonovem sindromu (3).

Deček, ki ga predstavljamo v prispevku, je trenutno prvi opisani primer Reveszovega sindroma v Sloveniji.

Diagnostična obravnava bolnika s pancitopenijo

Za pancitopenijo je značilno zmanjšane vrednosti vseh treh celičnih linij periferne krvi, tj. eritrocitov, levkocitov in trombocitov. Pancitopenije glede na vzrok delimo na pancitopenije zaradi:

- odpovedi kostnega mozga (aplastična anemija (pridobljena ali prirojena) kot posledica avtoimunskega dogajanja, okužbe ali povzročena z zdravili);
- sekvestracije in periferne uničenja krvnih celic (hipersplenizem, sistemski eritematozni lupus);
- neoplazme kostnega mozga (levkemije, zasevki drugih rakavih bolezni, mielodisplastični sindromi);
- zmanjšane produkcije kostnega mozga (pridobljena imunska pomanjkljivost, pomanjkanje vitamina B12).

Pri obravnavi bolnika s pancitopenijo lahko uporabimo praktični pristop, s katerim hitro in enostavno izključimo najbolj pogoste vzroke pancitopenije ali za bolnika ogrožajoča stanja. Tako moramo najprej s kliničnim pregledom in osnovnimi laboratorijskimi preiskavami ter odvzemom hemokulture izključiti sepso, za opredelitev morebitnega drugega vzroka pancitopenije pa običajno opravimo naslednje preiskave:

- določimo vrednost retikulocitov, ki kaže odziv kostnega mozga na anemijo;
- določimo koncentracijo vitamina B12 in folne kisline v plazmi in eritrocitih,
- opravimo ultrazvočno preiskavo trebuha in rentgensko slikanje pljuč za izključitev rakave bolezni in oceno velikosti vranice;
- določimo protitelesa za izključitev avtoimunskega dogajanja (antitrombocitna protitelesa, Coombsovi testi, antinevtrofilna protitelesa);
- glede na klinični potek, izsledke laboratorijskih preiskav in anamnezo

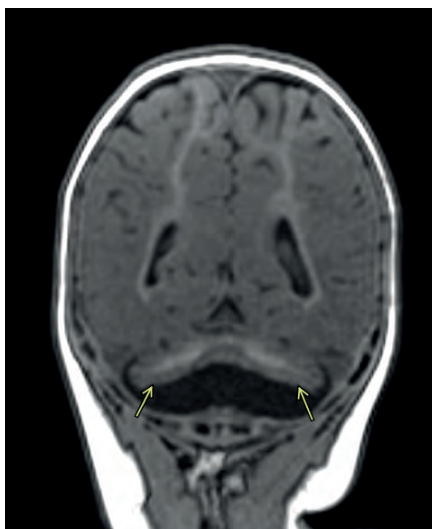
opravimo aspiracijsko biopsijo in debeloigelnno biopsijo kostnega mozga.

V klinični praksi praviloma najprej določimo hemogram z retikulociti in nato glede na izvide preostalih usmerjenih preiskav aspiracijsko biopsijo ali debeloigelnno biopsijo kostnega mozga. Spremembe kostnega mozga se lahko izrazijo kot hipocelularnost ali hipercelularnost. Hipercelularnost kaže na možno infiltracijo kostnega mozga v sklopu levkemije, infiltracijo z rakaviimi celicami druge etiologije ali pomnožene prekursorje posameznih celičnih linij ob avtoimunskih citopenijah. Hipocelularnost kostnega mozga pri bolniku s pancitopenijo je med drugim značilna za aplastične anemije.

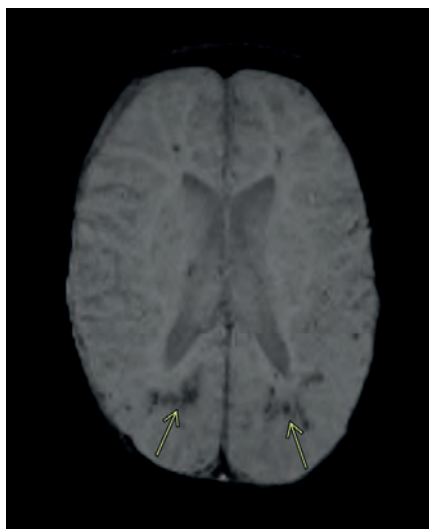
Aplastična anemija je redka motnja, za katero sta značilna pancitopenija in hipocelularni kostni mozeg. Delimo jo na prirojeno in na pridobljeno. Najpogostejše podedovane aplastične anemije so Fanconijeva anemija, kongenitalna diskeratoza, Schwachman-Diamondov sindrom in prirojena amegakariocitna trombocitopenija (4, 5). Pridobljene aplastične anemije so v dveh tretjinah primerov idiopatske, tretjina pa je povzročena z zdravili ali toksini. Pancitopenija je lahko posledica okužbe, najpogostejše virusne (parvovirus B19, HIV, citomegalovirus, hepatitis) (5, 6).

Kongenitalna diskeratoza je prirojena motnja, za katero so značilne odpoved kostnega mozga, nagnjenost k rakavi bolezni in somatske nepravilnosti. Uvrščamo jo med sindrome skrajšanih telomer. Za kongenitalno diskeratozo je značilna klasična triada simptomov – motnje v pigmentaciji kože (hipopigmentacija ali hiperpigmentacija), distrofija nohtov in oralna levkoplakija. Ostali simptomi so znotrajmaternični zaostanek v razvoju, pljučna fibroza, hipogonadizem, zožitve prebavil in sečil, ciroza jeter ter limfomi in karcinomi kože (5, 7).

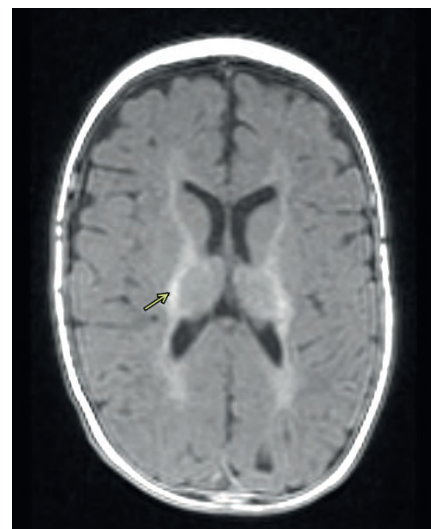
Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom in Reveszov sindrom sta težki obliki kongenitalne diskeratoze, za kateri so značilni spremembe na možganih ter zgodnji pojav hude oblike aplastične



SLIKA 1A. T1-SEKVENCA V KORONARNI RAVNINI: CEREBELARNA HIPOPLAZIJA (PUŠČICI).
FIGURE 1A. T1 SEQUENCE CORONAL VIEW; CEREBELLAR HYPOPLASIA (ARROWS).



SLIKA 1B. SWI SEKVENCA: KALCINACIJE V GLOBOKI BELI MOŽGANOVINI (PUŠČICI).
FIGURE 1B: SWI SEQUENCE; CALCINATIONS IN WHITE MATTER (ARROWS).



SLIKA 1C. T1-SEKVENCA V AKSIJALNI RAVNINI: ZAO-STANEK V MIELINIZACIJI – MIELINIZACIJA USTREZA MOŽGANOVINI V STAROSTI 4 MESECEV; SLIKA MOŽGANOVINE PRI STAROSTI 7 MESECEV; MIELINIZIRANA KAPSULA INTERNA (PUŠČICA).
FIGURE 1C: T1 SEQUENCE IN AXIAL VIEW: RETARDATION OF MYELINATION, MYELINATION FITS 4-MONTH-OLD BRAIN, PICTURE OF A 7-MONTH-OLD BRAIN; MYELINATED INTERNAL CAPSULE (ARROW).

anemije (8), ki je vzrok visoke smrtnosti bolnikov v zgodnjem otroštvu, zato se za bolezen značilne spremembe kože in sluznic pogosto niti ne uspejo klinično izraziti. Za Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom so značilne zmanjšana mielinizacija, hipoplazija malih možganov in mikrocefalija, za Reveszov sindrom pa mikrocefalija, eksudativna retinopatija in kalcifikacije možganov (2, 9).

Več kot polovica bolnikov s kongenitalno diskeratozo ima mutacije genov *DKC1*, *TERT*, *TECT*, *ACD*, *TINF2*, *RTEL1*, *CTC1*, *NOP1* ali *WRAP53* (2). Nekatere od naštetih so opisane tudi pri Hoyeraal-Hreidarssonovem sindromu in Reveszovem sindromu. Mutacije se dedujejo avtosomno recesivno, X-vezano ali avtosomno dominantno, lahko pa nastanejo tudi *de novo*. Pri vseh mutacijah pride do napak v sintezi proteinov telomeraznega kompleksa ali šelterina, katerih vloga je zaščita telomer in genetskega materiala. Nezadostno delovanje teh proteinov povzroča povečano hitrost krajšanja telomer in slabo zaščito genetskega materiala. To povzroči povečano apoptozo celic ali

dodatnih mutacij v celicah, kar lahko sčasoma vodi v razvoj rakave bolezni. Najbolj so prizadete celice, ki se hitreje delijo (celice kože in sluznic, celice kostnega mozga, celice jeter in pljuč ter spolne celice), kar pojasnjuje kožne in sluznične spremembe, aplastično anemijo, levkemijo, fibrozo pljuč, cirozo jeter in karcinome kože. Pri težkih oblikah kongenitalne diskeratoze, kot sta Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom in Reveszov sindrom, je klinični potek hitrejši in hujši, zato pride do zaostanka rasti ploda in utero, po rojstvu pa ugotavljamo spremembe na možganih (hipoplazija malih možganov, zmanjšana mielinizacija, mikrocefalija) in hiter pojav aplastične anemije (4).

Prikaz primera

Nedonošenček J. K. je tretji otrok, rojen v 36. tednu po naravni poti. V 33. tednu nosečnosti je bil ugotovljen zaostanek v rasti. Porodna teža je bila pod mejo normalne za gestacijsko starost in zrelost (2030 g). Zaradi nedonošenosti so

v porodnišnici opravili ultrazvočni pregled (UZ) glave in ledvic, ki ni pokazal posebnosti.

Pri starosti en mesec je dečka pregledal osebni pediater v posvetovalnici. Ugotovil je blago hipotonijo, zato so ga napotili v razvojno ambulanto.

Med rednim pregledom pri 6 mesecih starosti je osebni pediater v kliničnem statusu ugotavljal številne hematome po koži. Laboratorijski izvidi krvi so pokazali znižane vrednosti hemoglobina (72 g/l), trombocitov ($33 \times 10^9/l$) in levkocitov ($3,2 \times 10^9/l$), zato je bolnika z napotno diagnozo pancitopenija napotil na Kliniko za pediatrijo v Mariboru.

Deček je bil pregledan v UKC Maribor, kjer so opravili celotno krvno sliko z retikulociti in reaktanti vnetja ter UZ trebuha. Razen prej omejene pancitopenije so bili izvidi primerni za starost. Opravili so tudi rentgensko slikanje prsnega koša, pri katerem so bile nakazane obojestranske peribronhovaskularne zgostitve. Bolnik je bil zaradi pancitopenije za nadaljnjo diagnostič-

no obravnavo istega dne premeščen na Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo (KOOHO) Pediatrične klinike v Ljubljani.

Na KOOHO so dodatno določili limfocitne populacije in ugotovili zmanjšane vrednosti vseh limfocitnih populacij. Mikrobiološke preiskave na prisotnost virusa CMV in parvovirusa B19 so bile negativne.

Tankoigelna in debeloigelna aspiracijska biopsija sta pokazali hipocelularen kostni mozeg brez tujerodnih celic in motnjo v dozorevanju v vseh treh hematopoetskih linijah, s čimer so potrdili sum na hudo obliko prirojene aplastične anemije.

Dečka je zaradi hipotonije konziliarno pregledal nevrolog, ki je ugotavljal normocefalno glavico in generalizirano hipotonijo. Priporočil je ponovni UZ glavice in dodatne preiskave ob sumu na presnovno bolezen.

UZ glavice je pokazal nekoliko tanjši corpus callosum, širšo cisterno magno ter povišano ehogenost v obeh talamusih in v striatnem žilju v bazalnih ganglijah.

Zaradi patološkega UZ glave so opravili magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave, ki je pokazalo cerebelarno hipoplazijo, krajši pons, kalcinacije v obeh talamusih in v globoki beli možganovini frontoparietalno stanjšani corpus callosum in zaostanek v mielinizaciji (Slike 1a, 1b in 1c). Radiologinja je na podlagi izvida MRI in klinične slike aplastične anemije postavila sum na Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom.

Z metodo sekvenciranja nove generacije (angl. *next generation sequencing*, NGS) so ugotovili mutacijo v genu *TINF2* – vzročno za kongenitalno diskeratozo tipa 3, ki se deduje avtosomno dominantno in je značilna za Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom in Reveszov sindrom.

Poleg omenjenega je v prid diagnozi govoril tudi izvid oftalmološkega pregleda, ki je pokazal obojestransko

eksudativno retinopatijo in številne krvavitve na očesnem ozadju, kar je značilno za Reveszov sindrom.

Pri ponovnem nevrološkem pregledu pri 11 mesecih so opisovali mikrocefalijo, ataksijo trupa, razvojni zaostanek in zaostanek na govornem področju.

V sklopu osnovne diagnoze in pred preiskavami zaradi presaditve so opravili ponovno rentgensko slikanje prsnih organov, ki je pokazalo obojestransko zadebeljen intersticijski in hiperdinamični pljučni žilje, kar bi lahko kazalo na pljučno fibrozo. Ob tem deček težav z dihanjem ni imel.

Zaradi hude aplastične anemije, pri čemer je bil predvsem zaradi težke trombocitopenije odvisen od transfuzije, ter zaradi napredujoče narave bolezni, ki najbolj prizadene kostni mozeg, je bil deček kandidat za presaditev krvotvornih matičnih celic.

Genska preiskava ožje družine je pokazala, da je bratec HLA skladen in da nima mutacije na genu *TINF2*, zato je bil ustrezen kandidat za darovalca kostnega mozga. Prejel je kondicioniranje v sestavi alemtuzumab in fludarabin v odmerkih, prilagojenih za bolnike s kongenitalno diskeratozo, za preprečevanje bolezni presadka proti gostitelju pa je prejemal ciklosporin in mikofenolat mofetil. Trideseti in stoti dan po presaditvi kostnega mozga je bil iz periferne krvi ob določanju himerizma zaznan le profil darovalca, kar je zaželeno. Presaditev kostnega mozga je potekala brez zapletov in deček je 18 mesecev po presaditvi kostnega mozga povsem brez zapletov presaditve.

Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom in Reveszov sindrom sta obliki kongenitalne diskeratoze z zelo podobno klinično sliko. Omenjena sindroma se prekrivata tudi vzročno, saj določene mutacije najdemo pri obeh, razlikujeta pa se po pojavu retinopatije, ki je prisotna pri Reveszovem sindromu in tudi v našem kliničnem primeru, na podlagi česar smo pri dečku postavili diagnozo.

Ker gre za sistemsko bolezen, zahteva dosledno in natančno multidisciplinarno sledenje. S presaditvijo kostnega mozga poskušamo doseči transfuzijsko neodvisnost in odpraviti poglavitni vzrok zelo zgodnje umrljivosti teh bolnikov.

Zdravljenje s faktorji stimuliranja rasti granulocitov ter granulocitov in makrofagov (G-CSF in GM-CSF) ter androgeni lahko za kratek čas izboljšamo krvno sliko in zmanjšamo število potrebnih transfuzij krvnih pripravkov (10). Glede na klinično sliko, zelo zgodnjo transfuzijsko odvisnost in dejstvo, da je bilo mogoče opraviti presaditev krvotvornih matičnih celic sorodnega dajalca, se za simptomatsko zdravljenje nismo odločili, ampak smo bolnika zdravili s presaditvijo krvotvornih matičnih celic (7).

Za zdravljenje Reveszovega sindroma in ostalih kongenitalnih diskeratoz bi bilo lahko primerno gensko zdravljenje, ki žal še ni na voljo (7).

Zaključek

Predstavili smo primer dojenčka z Reveszovim sindromom, ki je težka oblika kongenitalne diskeratoze. S prikazom diagnostične poti smo tudi predstavili diferencialno diagnosticiranje pancitopenije in aplastične anemije.

Hoyeraal-Hreidarssonov sindrom in Reveszov sindrom sta težki obliki kongenitalne diskeratoze, ki imata zaradi hitrega nastopa hude aplastične anemije zelo neugodno napoved izida.

Literatura

1. Barbaro PM, Ziegler DS, Reddel RR. The wide-ranging clinical implications of the short telomere syndromes. *Intern Med J* 2016; 46: 393.
2. Glousker G, Touzot T, Revy P, Tzfati Y, Savage SA. Unraveling the pathogenesis of Hoyeraal-Hreidarsson syndrome, a complex telomere biology disorder. *British journal of Haematology* 2015; Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1111/bjh.13442>.
3. Sznajder Y, Baumann C, David A, Journal H, Lacombe D, Perel Y et al. Further delineation of the

congenital form of X-linked dyskeratosis congenita (Hoyeraal-Hreidarsson syndrome). *European Journal of Pediatrics* 2003; 162(12): 863–7.

4. Alter BP. Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. In: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT (Eds), W.B. Saunders, Philadelphia; 2003: 280.

5. Elizabeth P. Weinzierl, MD, PhD, and Daniel A. Arber, MD. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol* 2013; 139: 9–29.

6. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534.

7. Dyall-Smith D. Dyskeratosis congenita. *Dermatologist*, 2010. Dosegljivo na: <https://dermnetnz.org/topics/dyskeratosis-congenita/>.

8. Ozdemir MA, Karakukcu M, Kose M, Kumandas S, Gumus H. The longest surviving child with Hoyer-aal-Hreidarsson Syndrome. *Haematologica* 2004; 89(9): ECR38.

9. Issaho DC, Ramos Moreira AT, Ribeiro LL, Zago RJ, Ribeiro CG. Síndrome de Revesz. *Rev Bras Oftalmol* 2015; 74 (2): 110–2.

10. Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF. *Nelson textbook of pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2016.

Kulaš M, Homšak M, Prelog T, Lucija Avčin S, Vipotnik Vesnaver T. Reveszov sindrom in diferencialno diagnosticiranje pancitopenije in aplastične anemije – prikaz primera. *Slov Pediatr* 2023; 30(3): 137–141. <https://doi.org/10.38031/slovpediatr-2023-3-04>.

dr. Matjaž Homšak, dr. med.

Moj pediater d.o.o., Ljubljana, Slovenija

**Mario Kulaš, dr. med., specialist
pediater**

Moj pediater d.o.o., Ljubljana, Slovenija

**Tomaž Prelog, dr. med., specialist
pediatrije**

Klinični oddelek za hematologijo
in onkologijo, Pediatrična klinika,
Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija

**asist. Simona Lucija Avčin, dr. med.,
specialist pediatrije**

Klinični oddelek za endokrinologijo,
diabetes in presnovne bolezni,
Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični
center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija in
Katedra za pediatrijo, Medicinska
fakulteta Univerze v Ljubljani, Ljubljana,
Slovenija

asist. Tina Vipotnik Vesnaver, dr. med.
(kontaktna oseba/contact person)

Inštitut za radiologijo,
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Zaloška 2, 1525 Ljubljana, Slovenija
e-naslov: tinavipotnik@yahoo.com

prispelo / received: 27. 1. 2022
sprejeto / accepted: 22. 9. 2023