UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG

ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Diamond-Blackfan Anämie, TEIL 2: Klinik, Therapie und Neoplasie-Risiko

Marcin Wlodarski, Charlotte Niemeyer
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin

Hämatologie Heute,
Ulm, 19. April 2013

DBA: Diagnose und Diff-Dx

Hämatologie und Fehlbildungen

Therapieprinzipien

Malignitätsrisiko

Neues & Quiz

bjh review

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference

BJH, (2008): 142(6): 859-76

Diagnostischen Kriterien der „klassischen“ DBA (Diamond et al, 1976) alle 4 müssen erfüllt sein:

- Alter < 1 year
- Makrozytäre Anämie ohne weitere signifikante Zytopenien
- Retikulozytopenie
- Fehlende/ reduzierte erythropoet. Vorläufer in einem normozellulärem KM

Diagnose stützende Kriterien

Major

Genmutationen beschrieben in klassischen DBA Fällen (~55%)

Positive Familienanamnese (~30-45%)

Minor

Erhöhte e-ADA (~80% of cases)

Erhöhtes Hb F

Kontenitale Anomalien beschrieben in klassischer DBA (~40%)

Andere IBMF ausgeschlossen

3x

3x

2x

3x

Wahrscheinliche Dx

Differentialdiagnosen von PRCA

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

angeboren	DBA	*erworben*
Fanconi Anemia Macrocytosis, Elevated HbF Chromosome breakage Genes: 15 FA genes		**Transient Erythroblastopenia** >1 y, not inherited no congenital anomalies HbF, e-ADA, MCV normal
Schwachman-Diamond Macrocytosis, Elevated Hbf Pancreatic insufficiency Gene: SBDS		**Parvovirus B19** induced erythroblastopenia
Dyskeratosis congenita Macrocytosis, Elevated Hbf Short Telomeres Genes: Telomerase complex		**Infections:** HIV, EBV, HTLV, CMV
		Other causes Pearson Syndrome (siderobl.) Hematological malignancies Solid tumors, Thymoma (adults) Drugs/ nutritional deficiencies Collagen vascular /autoimmune

Differentialdiagnosen: andere IBMF

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Syndrome	Age, Yrs	Sex	Family History	Major Characteristic Features	Hematology/Oncology	Specific Diagnostic Test
Fanconi Anemia	0–>50	M=F	Sibs	Skin hyperpigmentation and café-au-lait spots, short stature, triangular face, abnormal thumbs/radii, microcephaly, abnormal kidneys, decreased fertility	Macrocytosis, thrombocytopenia, anemia, neutropenia; hypocellular marrow. MDS, leukemia, solid tumors, liver tumors	Chromosome breaks in cells cultured with DNA cross-linkers
Dyskeratosis Congenita	0–>50	M>F	Male relatives, parents, sibs	Dyskeratotic nails, lacey reticular rash, oral leukoplakia	Macrocytosis, thrombocytopenia, anemia, neutropenia; hypocellular marrow. MDS, leukemia, solid tumors.	None (short telomeres may be useful)
Diamond-Blackfan Anemia	0–>50	M=F	Parents	Short stature, abnormal thumbs	Macrocytosis, anemia, reticulocytopenia; erythroid hypoplasia in marrow. MDS, leukemia, solid tumors.	Elevated red cell adenosine deaminase (ADA)
Shwachman-Diamond Syndrome	0–5	M=F	Sibs	Short stature, malabsorption	Neutropenia; myeloid hypoplasia in marrow. MDS, leukemia	Decreased serum trypsinogen and isoamylase
Severe Congenital Neutropenia	0–1	M=F	Parents	Severe infections in infancy	Neutropenia; promyelocyte arrest in marrow. MDS, leukemia	None
Thrombocytopenia Absent Radii	0	M=F	Sibs	Absent radii with thumbs present	Thrombocytopenia; decreased megakaryocytes in marrow. Leukemia.	Arm XRay
Amegakaryocytic Thrombocytopenia	0–5	M=F		Petechiae	Thrombocytopenia; decreased megakaryocytes in marrow. Aplastic anemia. MDS, leukemia.	None

ASH Education Book, 2005

e-ADA in DBA: hohe Spezifität (95%)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- Erhöhung von e-ADA in DBA seit 1983 bekannt, Mechanismus unbekannt

- e-ADA in DBA, im Vergleich mit gesunder Population und mit anderen IBMFs (Fargo et al BJH 2000)

Sensitivität :	**84%**
Spezifität:	**95%**
+/- pred. values:	91%

- Keine Assoziation mit Klinik, Genetik, Alter oder Geschlecht

- Eignet sich exzellent als Bestätigungstest für DBA. Trotzdem: **16%** der Patienten mit klassischer DBA haben normale e-ADA Werte


DBA: Diagnose und Diff-Dx
Hämatologie und Fehlbildungen
Therapieprinzipien
Malignitätsrisiko
Neues & Quiz

Klinische Heterogenität

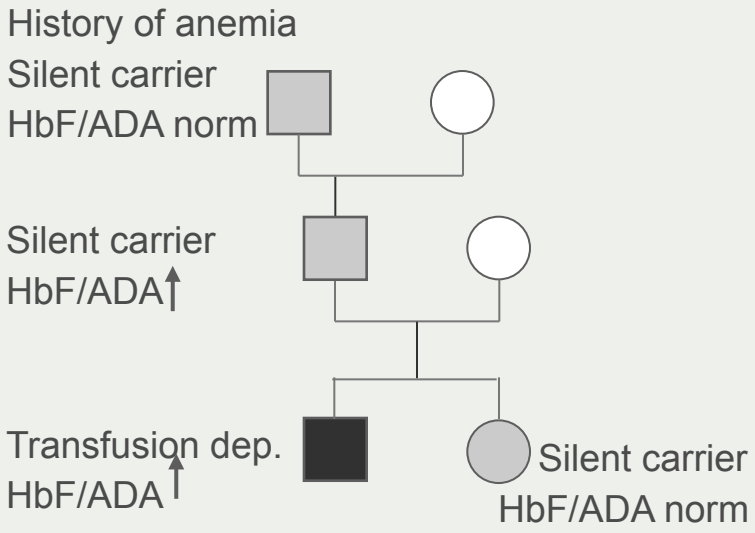
HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Hydrops fetalis ⟺ Stille Genträger

First de novo mutation in RPS19 as the cause of hydrops fetalis in Diamond-Blackfan anemia.
Da Costa, Am J Hematology, 2012

Anämie in 32 SSW
SGA (5-10P), keine Fehlbildungen
Intrauterin verstorben in 33 SSW
de novo Mutation in *RPS19*

***RPL35A*, Ex3:**
c.82_84delCTT(p.Leu28del), reported



DBA: nicht immer nur eine Anämie

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

British Journal of Haematology, 2000, **108**, 167–175

Clinical and laboratory evidence for a trilineage haematopoietic defect in patients with refractory Diamond–Blackfan anaemia

N. Giri,[1] E. Kang,[1,2] J. F. Tisdale,[2] D. Follman,[3] M. Rivera,[1] G. N. Schwartz,[4] S. Kim,[1] N. S. Young,[1] M. E. Rick[4] and C. E. Dunbar[5] [1]*Hematology Branch, NHLBI,* [2]*Molecular and Clinical Haematology Branch, NIDDK,* [3]*Office of Biostatistics Research, NHLBI,* [4]*Experimental Transplantation and Immunology, and* [5]*Hematology Service, Clinical Pathology, Clinical Centre, NIH, Bethesda, MD, USA*

28 Steroid-refraktäre Patienten bis zu 13 Jahren nachbeobachtet:

- KM Hypozellulär in 21/28 (75%)
- **Neutropenie in 9/21 (43%)**
- **Thrombozytopenie 6/21 (29%)**

Keine zytogenetischen Aberrationen, kein MDS/ AML

Fehlbildungen bei Patienten der GPOH Studie

Table IV. Range of congenital anomalies observed in Diamond Blackfan anaemia (DBA).

Craniofacial	Hypertelorism
	Broad, flat nasal bridge
	Cleft palate
	High arched palate
	Microcephaly
	Micrognathia
DBAR USA:	Microtia
	Low set ears
ca. 50%)	Low hair line
	Epicanthus
	Ptosis
Ophthalmological	Congenital glaucoma
	Strabismus
	Congenital cataract
Neck	Short neck
	Webbed neck
	Sprengel deformity
	Klippel-Feil deformity
Thumbs	Triphalyngeal
	Duplex or bifid
	Hypoplastic
	Flat thenar eminence
	Absent radial artery
Urogenital	Absent kidney
	Horseshoe kidney
	Hypospadias
Cardiac	Ventricular septal defect
	Atrial septal defect
	Coarctation of the aorta
	Complex cardiac anomalies
Other musculoskeletal	Growth retardation
	Syndactyly
Neuromotor	Learning difficulties

BJH, (2008): 142(6): 859-76

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

DBA GPOH 2000:

No malformation	N = 90 (40%)
Any malformation	**N = 135 (60%)**

Head	**N = 64 (30%)**
Eyes	N = 28 (13%)
Neck	N = 9 (4%)
Thumb	N = 16 (7%)
Kidney	N = 14 (6%)
Heart	**N = 51 (24%)**
Bones	N = 24 (11%)
Small stature	N = 25 (12%)
Mental retardation	N = 9 (4%)
Others	N = 29 (14%)

Cardiology, Nephrology, Urology referrals are recommended!


DBA: Diagnose und Diff-Dx
Hämatologie und Fehlbildungen
Therapieprinzipien
Malignitätsrisiko
Neues & Quiz

KENNETH BLACKFAN
1883 - 1941

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Fig. 4. Dr Blackfan on Grand Rounds at Boston Children's Hospital – a student's view. From Smith (1983). Copyright, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, USA.

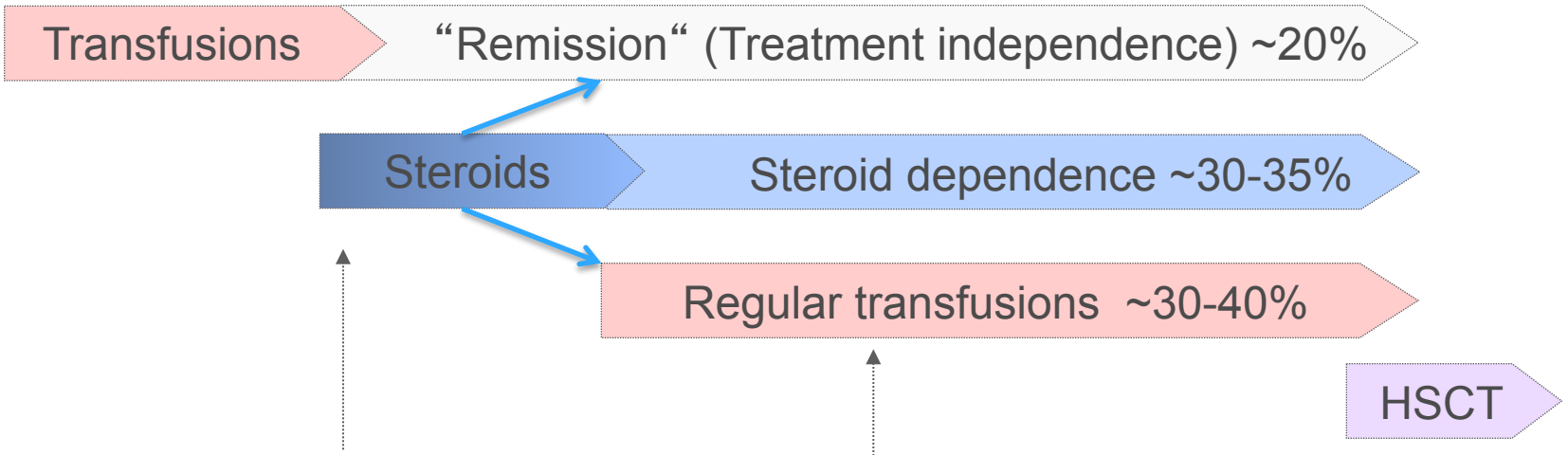
Versatile clinician
Discovered origins of CNS fluid
Pancreatic insufficiency in CF
DBA (1938)
Trained: Louis Diamond, Sydney Farber

Therapieversuche DBA ~1938:

1. Eisen, Kobalt, Kupfer, Vitamine
2. Tierisches Knochenmark und Milzextrakt: 1 Löffel 1 – 1 – 1

Therapieprinzipien ~2013

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM



Prednisone p.o. 2mg/kg/d

Retics increase ~2 weeks (60-80% of pts.)

- taper steroids to reach persistent transfusion independence (6-8weeks)

Maintenance dose highly variable, recommended maximum 0,5mg/kg/d

Some pts. switch from resistance to sensitivity

Some pts. can be completely weaned off

Tx independence (remission) can be lifelong

Hb levels of ~10g/dl recommended for maintaing adequate growth and development

Assessment of iron overload (SQUID, Ferritin)

Therapy with iron chelators

Alternative Tx (not standard of care):
Androgenes, CsA, Leucine, MCP, growth factors (IL3, EPO)

GPOH DBA: Therapiestatus

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

DBA
n= 269

Awaiting registration
n= 25

No therapy data available
n= 21

Therapy data available
n= 223

Remission	Steroids	Transfusion	HSCT
n = 52 (23%)	n = 71 (32%)	n = 70 (31%)	n = 30 (13%)

no treatment for at least 12 months following any therapy

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

GPOH DBA: Therapiestatus

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

DBA
n= 269

Awaiting registration
n= 25

No therapy data available
n= 21

Therapy data available
n= 223

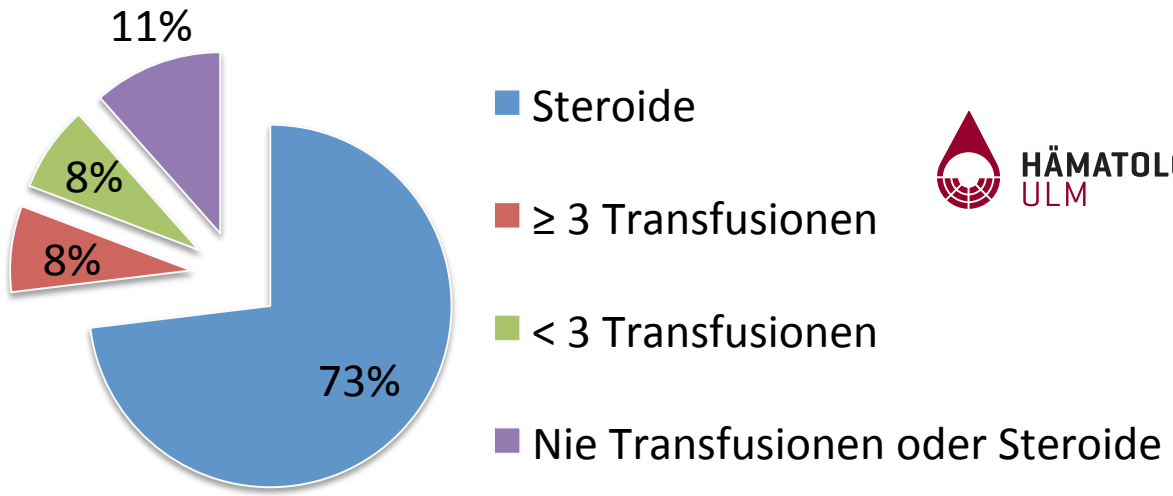
Remission	Steroids	Transfusion	HSCT
n = 52 (23%)	n = 71 (32%)	n = 70 (31%)	n = 30 (13%)

no treatment for at least 12 months following any therapy

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Therapie-Unabhängigkeit oder „Remission“

Remissionspatienten:
vorhergehende Therapien (n=52, 23%)



HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Keine Korrelation mit der Genetik (RPS19, RPL5, Mikrodeletionen gleichermaßen)
Sowohl Steroid- als auch Transfusionsabhängige Pts. können in Remission gehen
Wahrscheinlichkeit für Remission nimmt mit dem Alter ab (20J: selten)
Hohe Rate an „Remissionen“ bei familiären Fällen (inkomplette Penetranz...)

GPOH DBA: Therapiestatus

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

DBA
n= 269

Awaiting registration
n= 25

No therapy data available
n= 21

Therapy data available
n= 223

Remission	Steroids	Transfusion	HSCT
n = 52 (23%)	n = 71 (32%)	n = 70 (31%)	n = 30 (13%)

no treatment for at least 12 months following any therapy

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Therapeutisches Status Quo: Steroide

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- Seit 1951 erfolgreiche Anwendung (Gasser et al. 1951)
- Die Hauptsäule der DBA Therapie
- Unbekannter Mechanismus
  (Anzahl der frühen erythrop. Progenitoren nimmt zu)
- Bis zu 80% Pat sprechen auf initial auf Steroide an
- Bisher keine prädiktive Marker (i.e. Mutation)
- Probleme: NW – Wachstumsretardierung,
  motor. Defizite bei Säuglingen...

- ***DESWEGEN: generell nicht vor dem 1. Lebensjahr***

GPOH DBA: Therapiestatus

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

DBA
n= 269

Awaiting registration
n= 25

No therapy data available
n= 21

Therapy data available
n= 223

Remission	Steroids	Transfusion	HSCT
n = 52 (23%)	n = 71 (32%)	n = 70 (31%)	n = 30 (13%)

no treatment for at least 12 months following any therapy

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Transfusionen: Wann Beginn Chelattherapie

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

- Fixes Transfusionsregime: 10-15ml/kg, Ziel: Hb 10g/dl
- Beginn Chelation wenn Lebereisen erhöht (SQUID, MRI)
- Ferritin 1000-1500 µg/l (kein verlässlicher Marker, kann auch erhöht sein trotz niedrigem Fe mittels SQUID)

- Standard Therapie: **Deferoxamin (Desferal®)** 40mg/kg s.c. 8-12h/ 4-6 Nächte pro Woche
- Orale Chelatoren:
  - **Deferasirox (Exjade®):** 20-30 mg/kg/d, milde, transiente Toxizität
  - Deferipron: NW: Arthritis, Neutropenie in DBA

GPOH DBA: Therapiestatus

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

DBA
n= 269

Awaiting registration
n= 25

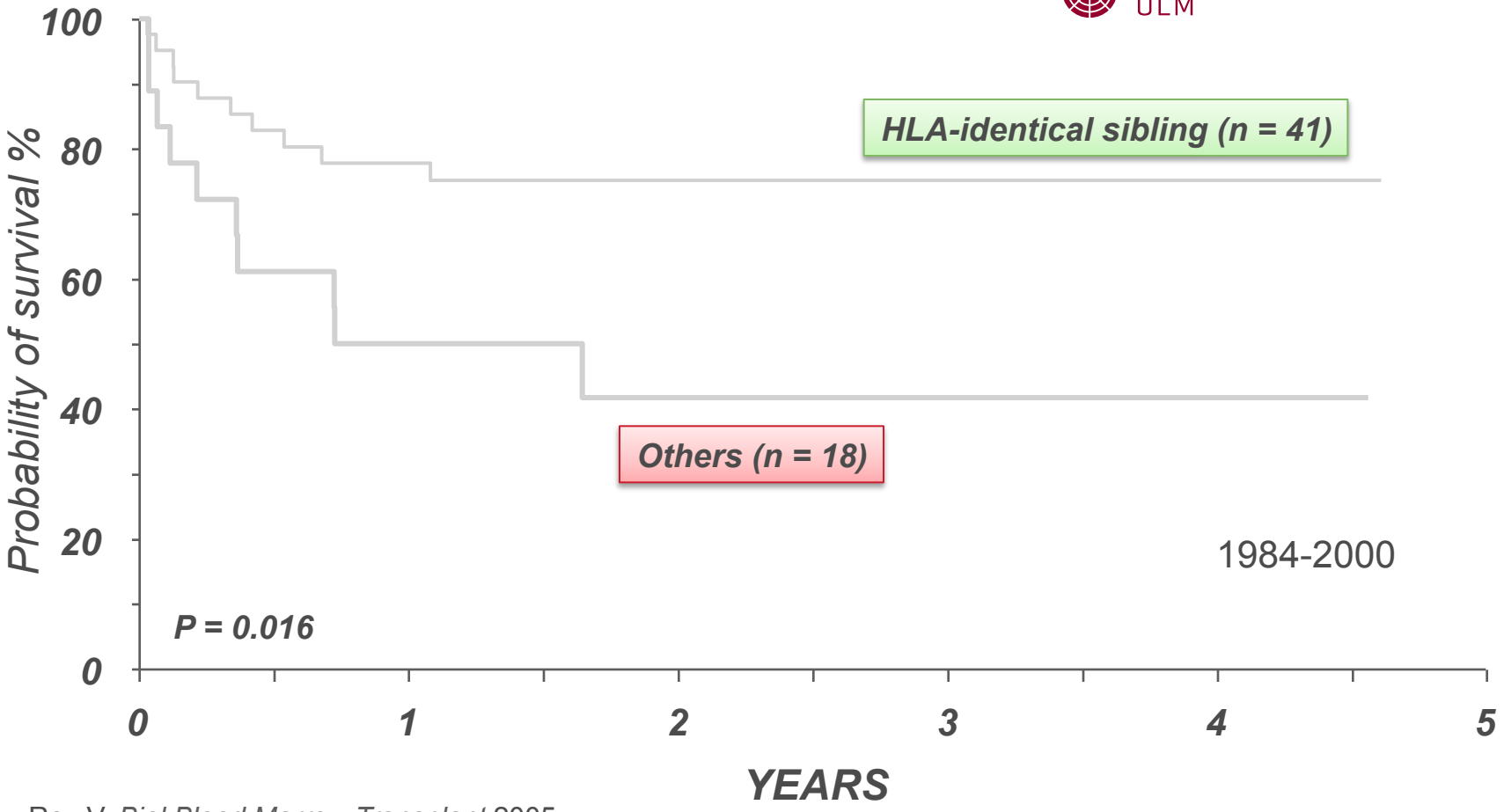
No therapy data available
n= 21

Therapy data available
n= 223

Remission	Steroids	Transfusion	HSCT
n = 52 (23%)	n = 71 (32%)	n = 70 (31%)	n = 30 (13%)

no treatment for at least 12 months following any therapy

SCT in DBA: experience from IBMT registry (1984-2000)



Roy V, *Biol Blood Marrow Transplant* 2005

GPOH DBA: SCT

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

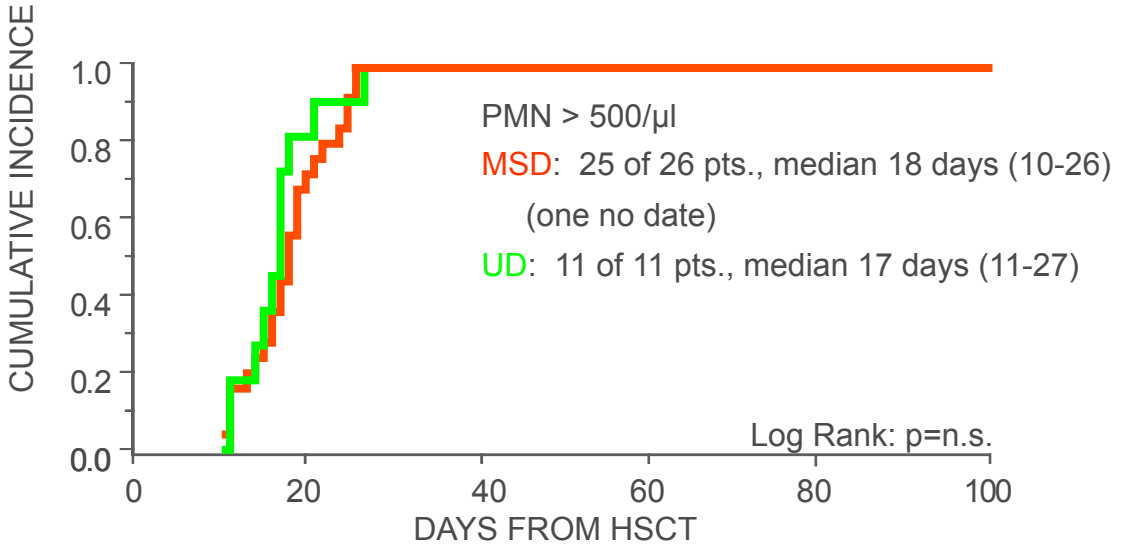
Participating Centers

Austria	1
Switzerland	1
Germany	23
Italy	12

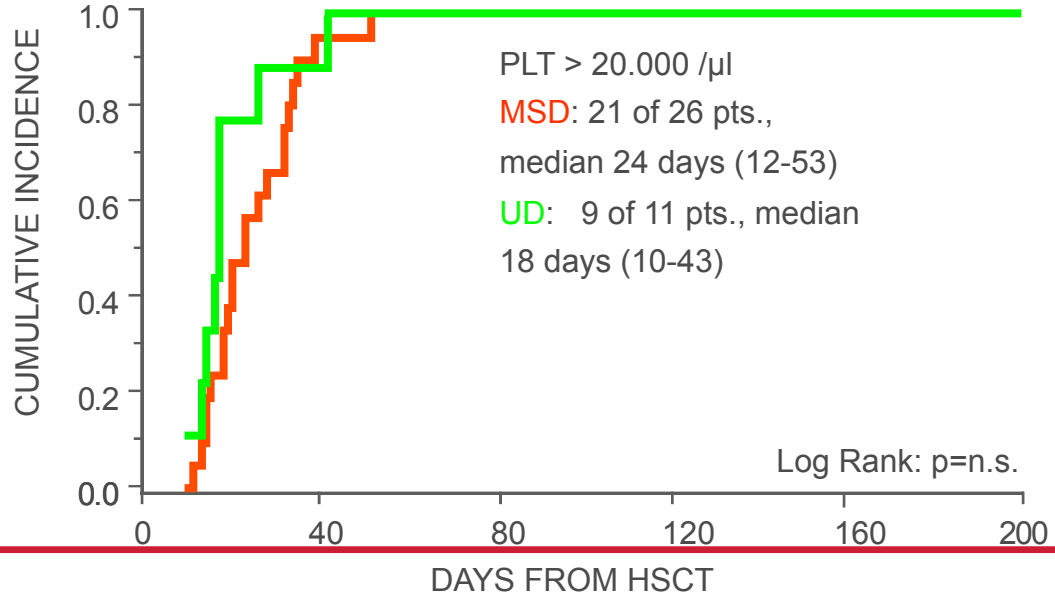
	MSD, N=26 1987– 2007	UD, N=11 1999 – 2007
Sex, M/F	18/8	6/5
Age at SCT (yrs), Median	4.8 (1.3-15.1)	6.3 (1.2-14.7)
Steroid resistancy	26	11
Transfusion dependency	26	11
Ferritin (ng/ml), Median	1350	1926
Conditioning	Bu/Cy/ATG: 15 Bu/ Cy (+TT/Flu): 9	Bu/TT/Flu: 7 Bu/Cy(Mel): 3 TT/Flu: 1
Stem cell source	BM: 22 CB/PB: 4	BM: 7 CB/PB: 4

Neutrophil Engraftment

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

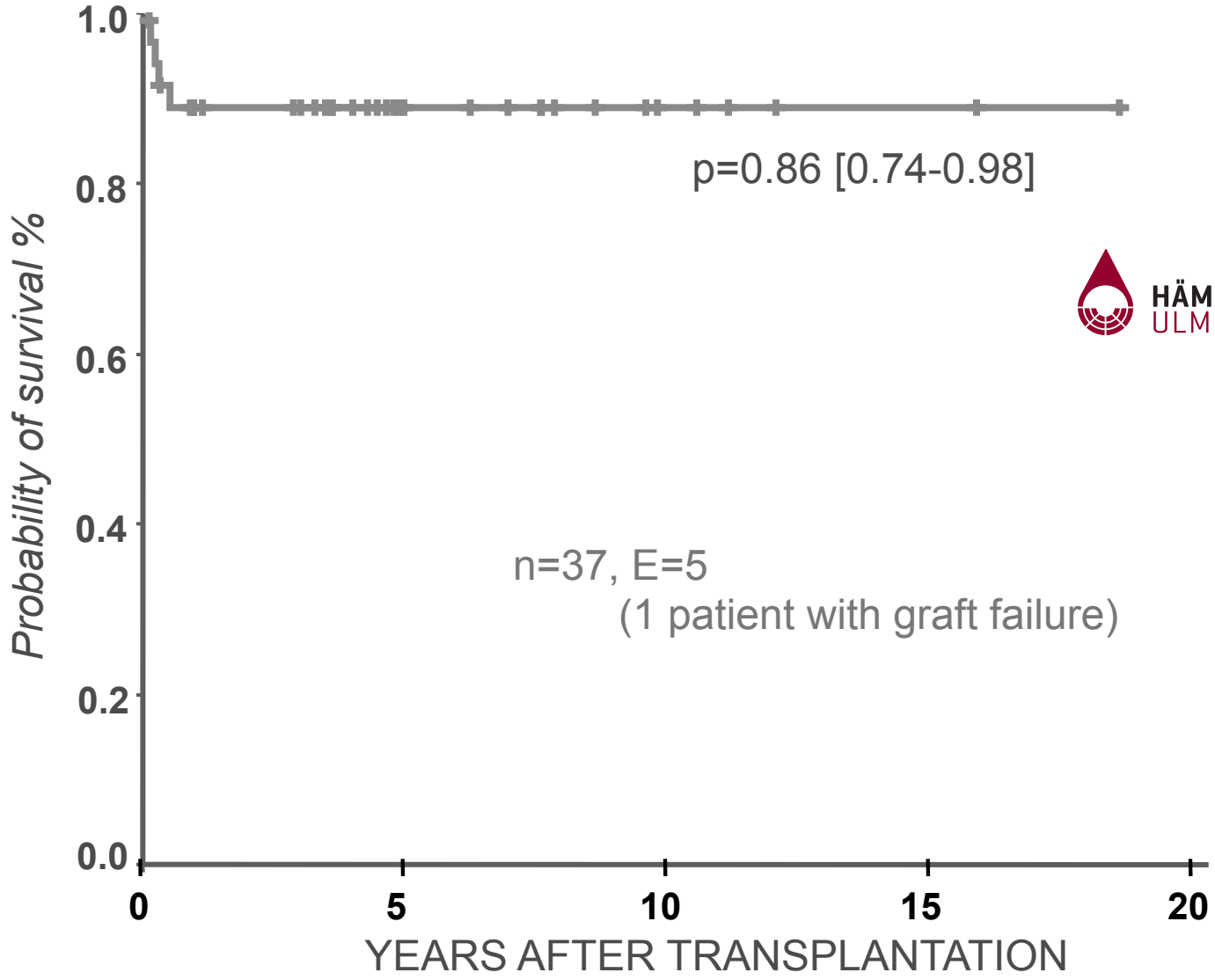


Platelet Engraftment



UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

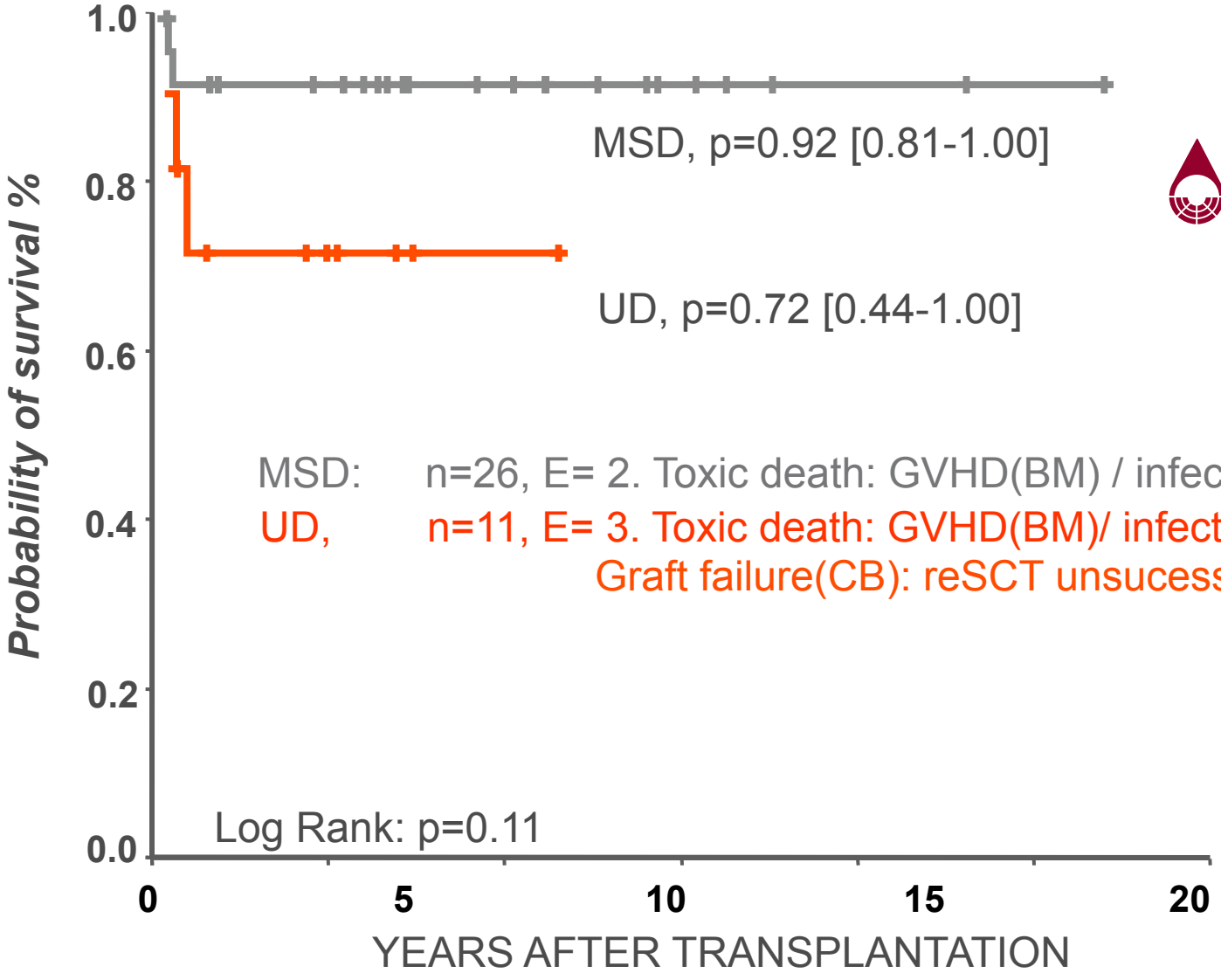
GPOH DBA: SCT Gesamtüberleben (MSD + UD)



HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

GPOH DBA: SCT Gesamtüberleben MSD versus UD



HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

MSD: n=26, E= 2. Toxic death: GVHD(BM) / infection(BM)

UD, n=11, E= 3. Toxic death: GVHD(BM)/ infection(PB)
Graft failure(CB): reSCT unsucessful)

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

SCT in GPOH DBA: Zusammenfassung

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

- Exzellentes Überleben für MSD
- SCT auf plausibel bei UD Spendern
- keine VOD/ SOS events trotz preexistierender Lebertoxizität aufgrund von Hämosiderose
- TROTZDEM: je früher umso besser (bis zum ~6-9 LJ?)


DBA: Diagnose und Diff-Dx
Hämatologie und Fehlbildungen
Therapieprinzipien
Malignitätsrisiko
Neues & Quiz

DBAR US Register: maligne Erkrankungen

The DBA Registry of North America: n=608, Blood 2012

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

Table 2. Neoplasms in patients from the DBAR

DBAR UPIN	Cancer diagnosis	Sex	Age at diagnosis, y	DBA status at cancer diagnosis	Outcome	Gene
0009-200	Adenocarcinoma of the colon	M	43	Unknown	Alive	Not tested
0300-104	Adenocarcinoma of the colon	F	34	TD	Died	*RPS19*
0438-200	Adenocarcinoma of the colon	F	49	SD	Alive	Negative
0143-200	Osteogenic sarcoma	M	22	TD, A, rhGH	Died, sepsis	Not tested
0354-200	Osteogenic sarcoma	F	13	TD, A	Died, metastatic disease	Not tested
0185-200	Soft tissue sarcoma	M	30	TD	Died, metastatic disease	Not tested
0438-200	Breast cancer	F	43	SD	Alive	Negative
0458-200	Breast cancer	F	34	Remission	Alive	*RPS19*
0416-102	Uterine cancer	F	64	Never treated	Died, metastatic disease	*RPS19*
0534-200	Cervical cancer	F	27	TD	Alive	*RPS19*
0109-101	Testicular cancer	M	62	Remission	Alive	*RPL35a*
0024-200	Choroid meningioma of lung	F	21	TD	Alive	*RPS19*
0245-002	SCC oral	F	69	TD, Steroids	Died	*RPL11*
0245-102	SCC vaginal	F	45	Tx with chemotherapy only	Alive	*RPL11*
0025-102	Melanoma	F	50	On no treatment	Alive	*RPL5*
0365-200	Non-Hodgkin lymphoma	M	41	TD	Alive	*RPL5*
0364-101	AML	M	45	On no treatment	Died, sepsis	Negative
0387-200	AML	M	44	SD	Died, chemotherapy/BMT, PD	Not tested
0100-200	MDS	M	17	TD	Died, sepsis	Not tested
0308-200	MDS	M	2	SD	Alive	Not tested
0364-101	MDS	M	45	On no treatment	Died (progressed to AML)	Negative
0438-200	MDS	F	51	TD, on azathioprine	Alive	Negative
0200-200*	Osteogenic sarcoma	M	4	TD, s/p BMT, rhGH	Died, metastatic disease	Not tested
0260-200*	Rectal cancer	F	28	s/p BMT	Alive	Not tested
0277-101*	Basal cell cancer	M	30	SD	Alive	Not tested

Prävalenz: Solide Tumoren: n=15; 2,5%

Hämatologische Neoplasien: n=6; 1,0%

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

GPOH Register: Prävalenz maligner Erkrankungen

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

ID	Alter bei ED malig. Erkrankung (J.)	Lokalisation	Genetik	Outcome (letztes FUP)
20	42	AML M1	n.d.	42yrs: Sepsis
164	4	MDS-RAEB	mut-/del-	lebt nach SZT (2004)
167	6	Osteogenes Sarkom	rps19+	lebt (2009)
69	46	Sigma	mut-	lebt (2009)
27	38	Mamma	rpl5+	lebt (2008)
298	40	Lunge	rps19+	lebt (2012)

IST-Gesamtprävalenz: 2,7%

- 0,9% für hämatologische Erkrankungen (DBAR USA: 1,0%)
- 1,8% für solide Tumoren (DBAR USA: 2,5%)

Fazit Malignitätsrisiko in DBA vs. andere IBMF

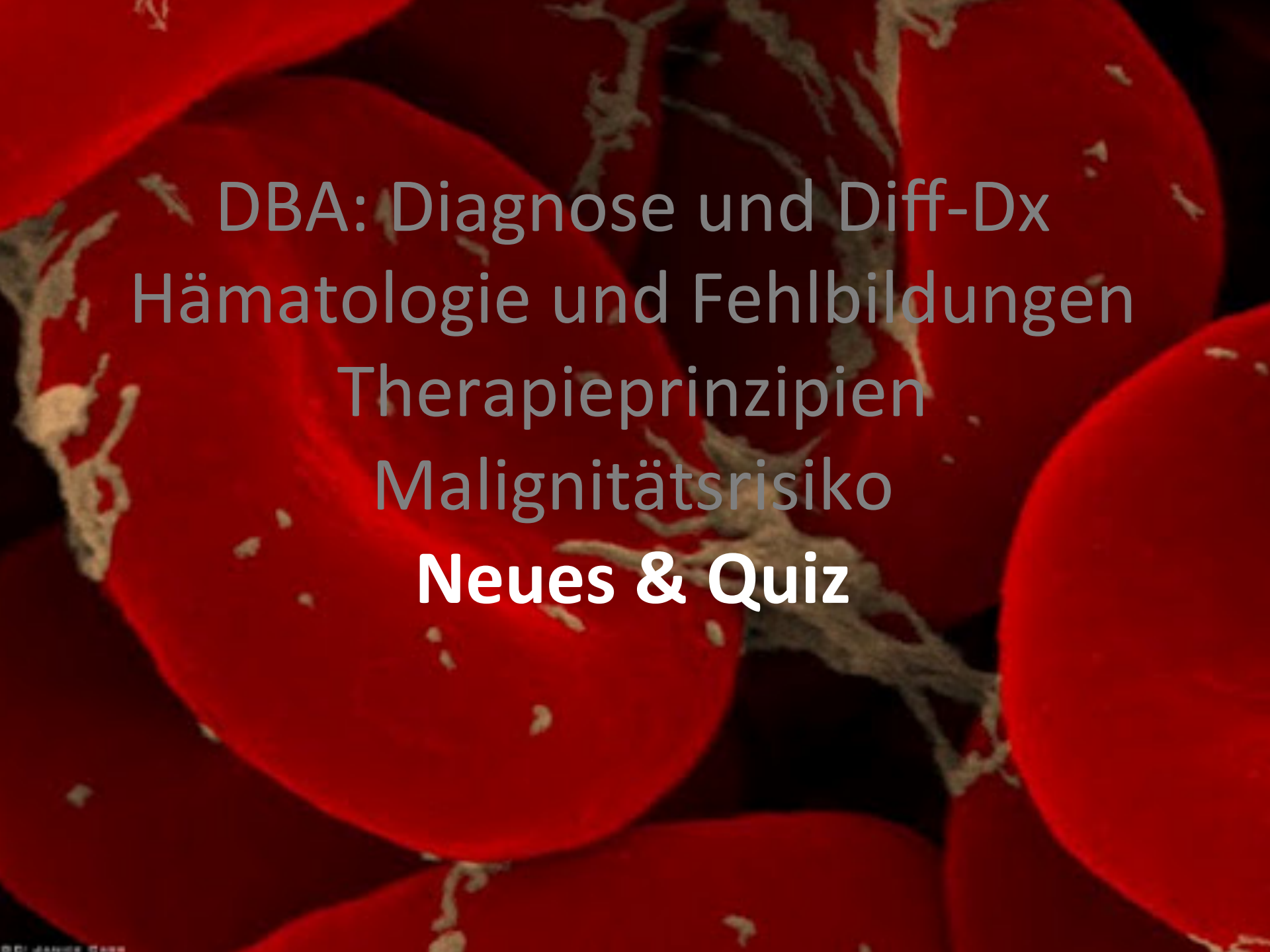
1. DBA:
Relatives Risiko für Malignität **5,4 fach** erhöht

2. Dyskeratosis congenita:
Rel. Risiko **~50 fach** erhöht
(MDS nicht dazugezählt, da immer hypozelluläres BMF)

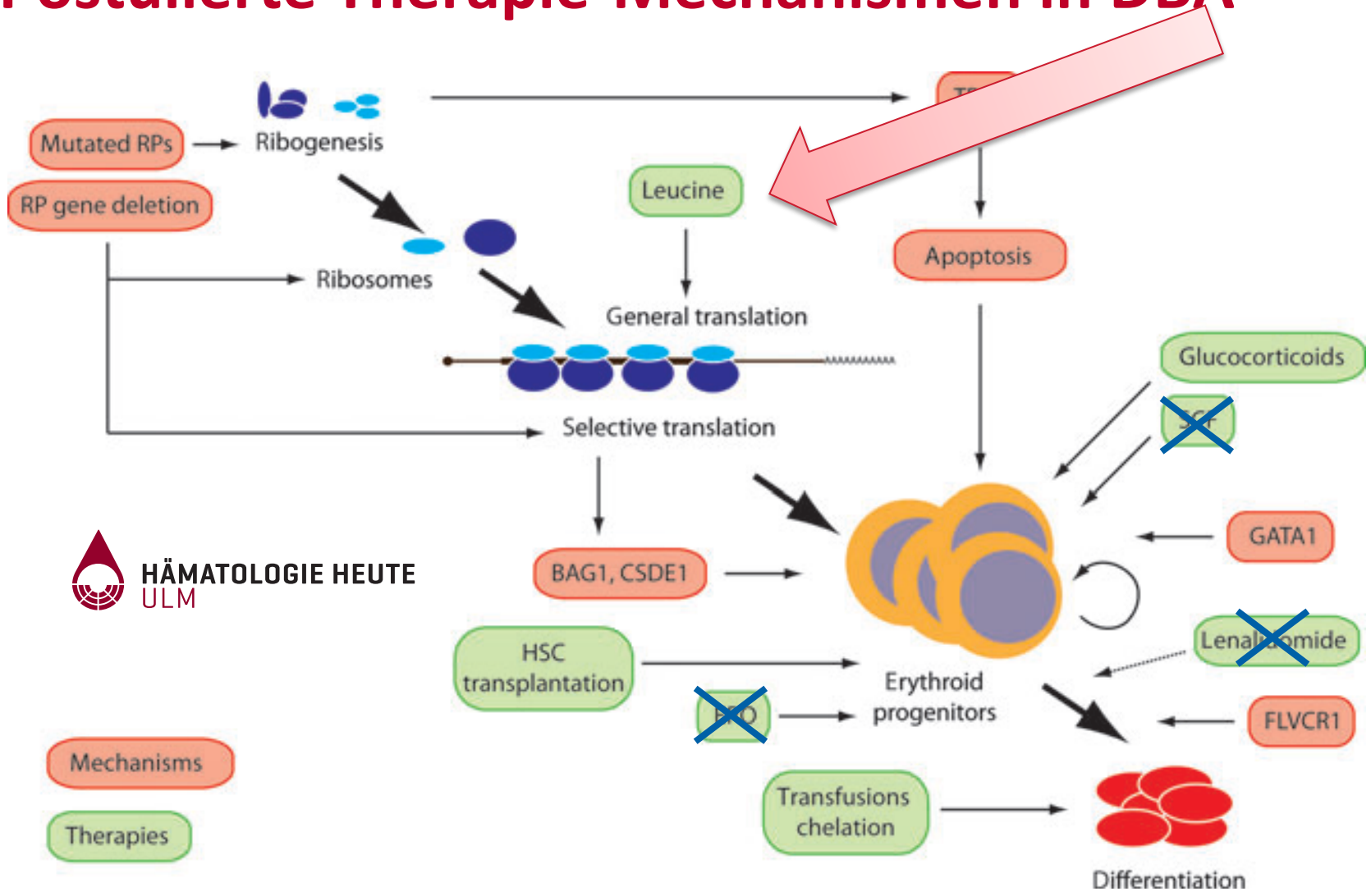
3. Fanconi Anämie:
Relatives Risiko **50-5000 fach** erhöht (je nach Tumorart)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN


DBA: Diagnose und Diff-Dx
Hämatologie und Fehlbildungen
Therapieprinzipien
Malignitätsrisiko
Neues & Quiz

Postulierte Therapie-Mechanismen in DBA



Horos, BJH 2012

Leucin als potentielles Therapeutikum?

Hintegrund

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Translational efficiency in patients with Diamond-Blackfan anemia

Haematologica 2006; 91:1456-1464

L-leucin erhöht die Translationsra
DBA-Patientenzellen in vitro

Hypothese:

- Aktivierung der Transl. init. Faktore
- mTOR regulierte ribosomale S6 Kir

D. Pospisilova et al.

Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine

Haematologica 2007; 92:(5)e66-e67

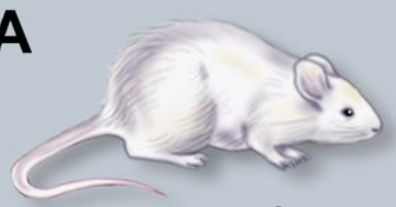
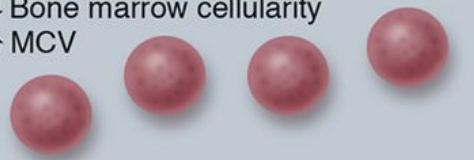
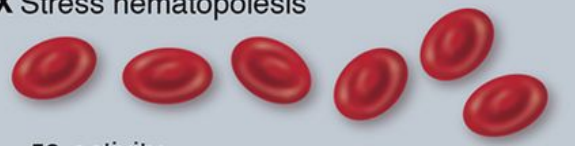
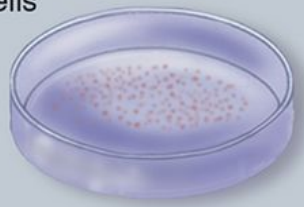
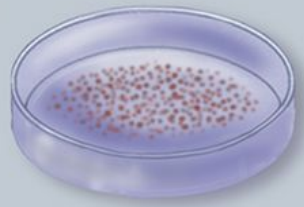
7J. alt, zuvor 3 J. lang Transfusionen,
Fe-Chelattherapie
“Komplette Remission” unter Leucin

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Leucin als potentielles Therapeutikum?

Präklinische Modelle

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Model	Knockdown RPS19 gene	+L-leucine
A  Induzierbare RPS19 knockout Maus (2012)	⬇ Hemoglobinization ⬇ Bone marrow cellularity ⬆ MCV  p53 activity	⬆ Hemoglobinization ⬆ Bone marrow cellularity X Stress hematopoiesis  p53 activity
B  morpholino zebrafish RPS19	 ⬇ Hemoglobinization ⬇ mTOR activation ⬆ Developmental and growth defects	 ⬆ Hemoglobinization ⬆ mTOR activation (upregulated protein synthesis) ⬇ Developmental and growth defects
C  humane CD34+ Zellen	⬇ Erythroid cells 	⬆ Erythroid cells 

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Leucin Therapiestudie (USA)

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies: Search
Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Study Record Detail

Text Size

Therapeutic Use of the Amino Acid, Leucine in the Treatment of Transfusion - Dependent Diamond Blackfan Anemia Patients (LeucineDBA)

This study is not yet open for participant recruitment.

Verified December 2012 by North Shore Long Island Jewish Health System

Sponsor:
North Shore Long Island Jewish Health System

Information provided by (Responsible Party):
Adrianna Vlachos, North Shore Long Island Jewish Health System

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT01362595

First received: May 20, 2011
Last updated: December 12, 2012
Last verified: December 2012
History of Changes

Arms	Assigned Interventions
Leucine No alternative treatment arm	Drug: leucine Dosage of leucine will be dependent on body surface area (BSA): leucine 700 mg/m2/dose by mouth three times a day Other Name: leucine, L-leucine

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

DANKE!

Und

QUIZZZ....

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

UNIVERSITÄTS KLINIKUM FREIBURG
ZKJ ZENTRUM FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

Quiz

HÄMATOLOGIE HEUTE ULM

„Klassische“ DBA manifestiert sich im Alter von:

a) >1 Jahr mit hypocellulärem Knochenmark

b) >2 Jahren mit Anämie und Lymphopenie

c) <1 Jahr mit niedrigem MCV

d) <1 Jahr mit reduzierten erythropoet. Vorläufern in einem sonst normocellulärem Knochenmark

Quiz

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

V.a. eine „nicht-klassische“ DBA sollte gestellt werden bei:

a) Proband mit auffälligem MMC-Brüchigkeitstest

b) Patienten mit Mutationen im Telomerasekomplex

c) Klinisch unauffälligen Familienangehörigen (mit Daumenfehlbildung) eines Patienten mit klass. DBA

d) Klinisch unauffälligen Familienangehörigen mit erhöhten e-ADA und HbF

Quiz

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

Genetische Ursache von DBA:

a) 30% der Fälle: GATA2 Mutationen, in 50%: GATA1

b) 100% unbekannt

c) ~ 50% der Fälle: dominante Mutationen in RP-Genen

d) ~ 10-15% der Fälle: genomische Mikrodeletionen, die RP Gene betreffen

Quiz

HÄMATOLOGIE HEUTE
ULM

„Standard of care“ in DBA Patienten beinhaltet:

a) Bei Transfusionsabhängigen Patienten einen Therapieversuch mit Cyclosporin

b) Hochdosis Steroide: 100mg/kg/d

c) Eisenentzugstherapie bei Transfusionsabh. Patienten

d) Transfusionen und orale Steroide: 2mg/kg/d

e) Watch and wait bei Patienten in Remission