Congenitale nicht-sphärozytische hämolytische Anämie – eine Ursachenforschung

MONIKA SCHNEIDER

HÄMATOLOGISCH- ONKOLOGISCHE AMBULANZ, ST. ANNA KINDERSPITAL UND CHILDREN'S CANCER RESEARCH INSTITUTE
WIEN

Problem

- Angeborene transfusionsabhängige normochrome, normozytäre, Coombs-negative hämolytische Anämie
- Negative Familienanamnese
- Keine ausreichende Diagnostik vor Beginn der Transfusionstherapie

Fall: 2 Jahre alte Patientin

- 2. Kind österreichischer, nicht konsanguiner Eltern, unauffällige Schwangerschaft
- 40. SSW, Spontangeburt, Geb. Gew. 4035g
- Ikterus gravis neonatorum: Unkonj. Bili 21.6 mg/dl Coombs und Rh- Inkompatibilität neg.
- Austauschtransfusion 5 h postpartal
- Phototherapie
- Pfortaderthrombose

Fall

- Hb-Elektrophorese und Hämoglobinopathie - Genetik negativ
- FACS –5 ME Messung und Erythrozyten-Schlüsselenzyme nicht konklusiv da posttransfusionell

- Eltern: Hämoglobin und Reti im Normbereich

Pyruvatkinase Aktivtiät der Patientin und der Eltern

TAB… (E… …ysis Parameters, Glycolytic Enzyme Activities, and Flow Cytome… …atients and Their Parents

	Hb (g/dl)	Retic (2–28‰)[a]	Total bilirubin (0.2–1.5 mg/dl)[a]	Haptoglobin (30–200 mg/dl)[a]	PK (10–20 IE/gHb)[a]	G6PD (9–14 IE/gHb)[a]	EMA test
Patient 1	7.8	50	4.0	<10	10.1	33.3	Normal
Mother 1	12.9	12	Nd	Nd	11	12.4	Nd
Father 1	15.8	15	Nd	Nd	6.4; 7.4	10.2	Nd
P…tient 2							Normal
Mo…er 2							Normal
Father							No…

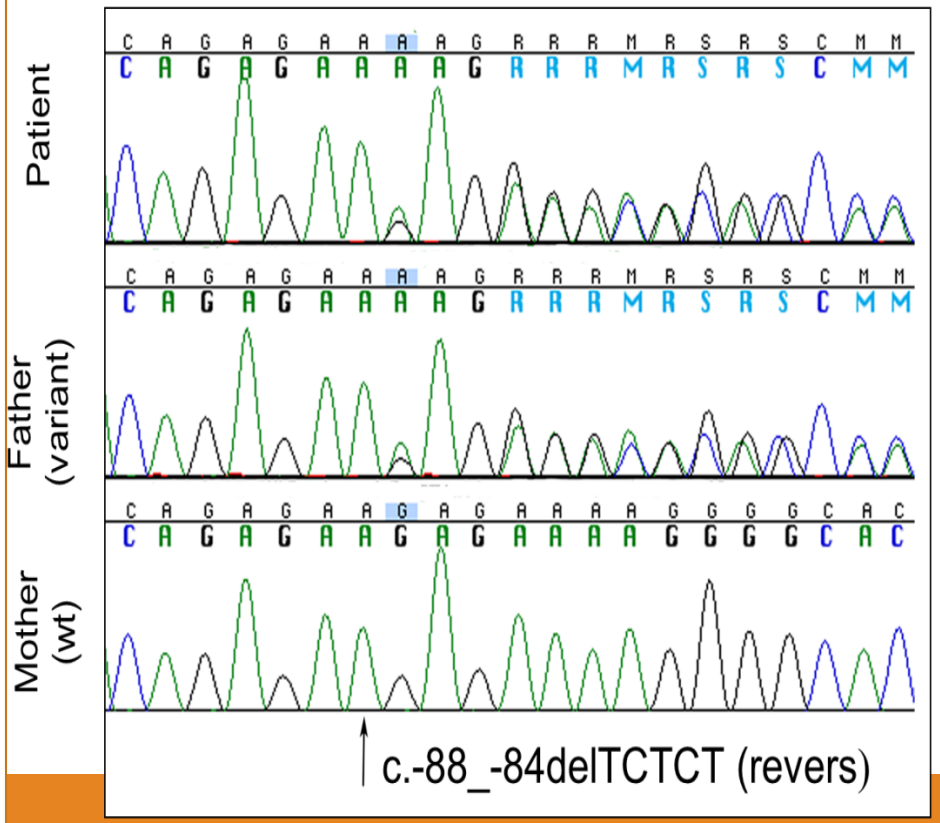
G6PD, gluc… …hate dehydrogenase; Hb, hemoglobin; Nd, not determined; PK, pyruvate kinase; Retic, reti… …eference values; [b]PK and … …ient 2 were performed in another laboratory (with different ref… …ed as normal.

Two Novel Missense Mutations and a 5bp Deletion in the Erythroid-Specific Promoter of the *PKLR* Gene in Two Unrelated Patients With Pyruvate Kinase Deficient Transfusion-Dependent Chronic Nonspherocytic Hemolytic Anemia

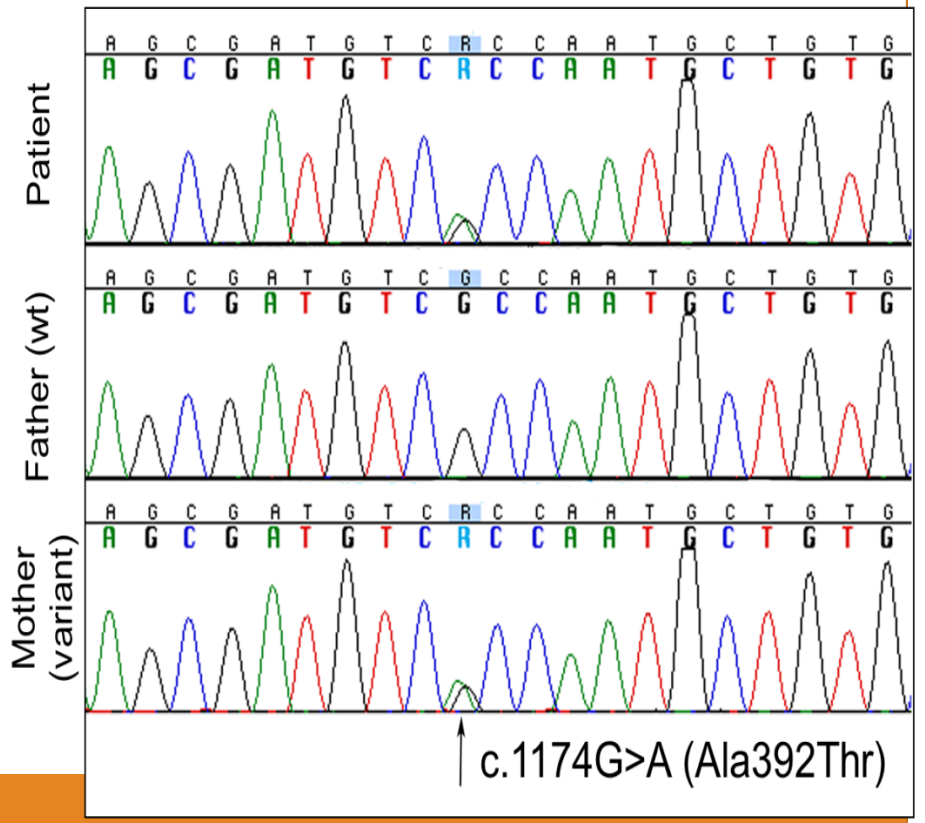
Leo Kager, MD,[1,2] Milen Minkov, MD, PhD,[1,3] Petra Zeitlhofer, PhD,[4] Bernhard Fahrner, MD,[1] Franz Ratzinger, MD,[5] Kaan Boztug, MD,[1,6] Astrid Dossenbach-Glaninger, MD, MBA,[7] and Oskar A. Haas, MD[1,2,4*]

Patient 1 (Girl)

5bp deletion in the promoter region (c.-88_-84delTCTCT)



exon 9 (c.1174G>A; p.Ala392Thr) missense mutation




5bp Deletion:
c.-88_-84delTCTCT
-83G>C
-72A>G
-119 gggtggcctactgggtgtgccccttttctcttctctctcccttcgata
PKR-RE1
GATA-1
-69 agaccagcagttttgtcatcctctccctctcattccatggtcccgcagc
-19 ccaggcccacactgaaagc

Pyruvatkinasemangel

- Erstbeschreibung 1961. Häufigste Ursache einer angeborenen, nicht-sphärozytischen hämolytischen Anämie und häufigster Glycolysedefekt
- Prävalenz: 1:20.000
- Autosomal rezessiv; homozygot /compound heterozygot
- >240 Mutationen PKLR Gen

- *Variables klinisches Bild:*

  Hydrops fetalis

  Hyperbilirubinämie mit Austauschtransfusion
  Transfusionsbedürftige chronische Hämolyse

  Moderate bei Infekten gesteigerte Hämolyse

  Stabilisierung im Erwachsenenalter

Diagnose PKD

- *PK-Enzymaktivität = Goldstandard*
- Falsch normal: Retikulozytose, Posttransfusionell
- PK Aktivität im Vergleich mit anderen Erythrozytenenzymen

- Sequenzierung PKLR-Gen
- des Patienten: limitierend bei compound heterozygotem Befund, großen Deletionen oder Intron-Mutationen
- Analyse der Eltern

Therapie

- *Transfusionstherapie*:
  - Chronisch : Nadir bei Hb 7-9 mg/dl
  - Intermittierend

- *Splenektomie:* Hb Anstieg 1-3 mg/dl, Nutzen/Risiko

- Supportiv: Folsäure, Chelattherapie
- Impfungen, Penizillinprophylaxe

- Pharmakologischer PK-Aktivator AG-348

„If you can‘t analyse the patient, analyse the parents“
DANKE !