

Makrozytäre Anämien

Markus Schmugge Liner
Pädiatrische Hämatologie FMH, FAMH
April 2016

Häufigkeit der Makrozytose und Makrozytären Anämie

Makrozytose, Praevalenz

- Skandinavien, USA 2-3%
- Australien MCV>100 1,6 % und 7% > 96 fl

Mehrheit: Makrozytose ohne Anämie

- Häufigkeit abhängig von Studienkohorte

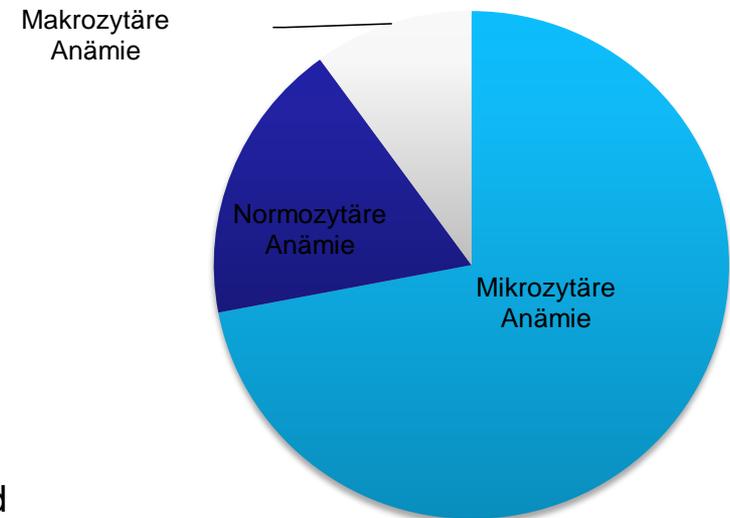
Makrozytäre Anämie bei Kindern??

- Wahrscheinlich seltener, keine Studien !

Lindenbaum, Blood 1983, Hoffbrand 2000 ed

Makrozytäre Anämie bei > 65j

Tettamanti H, Haematologica 2010



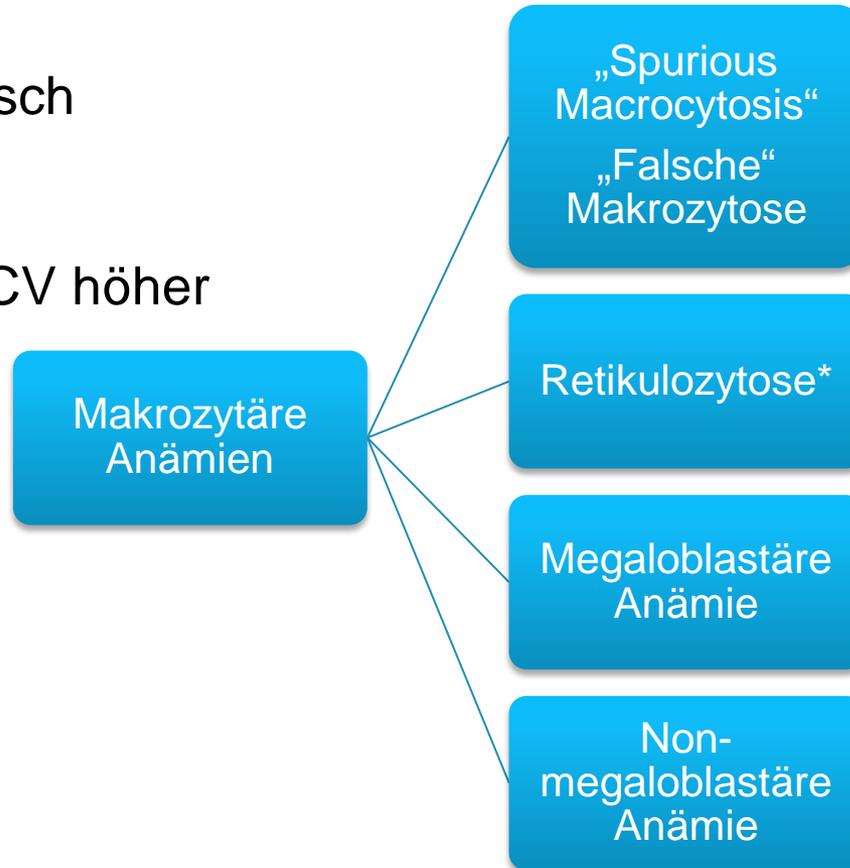
Einteilung der makrozytären Anämien

MCV >100fl (Erwachsene)

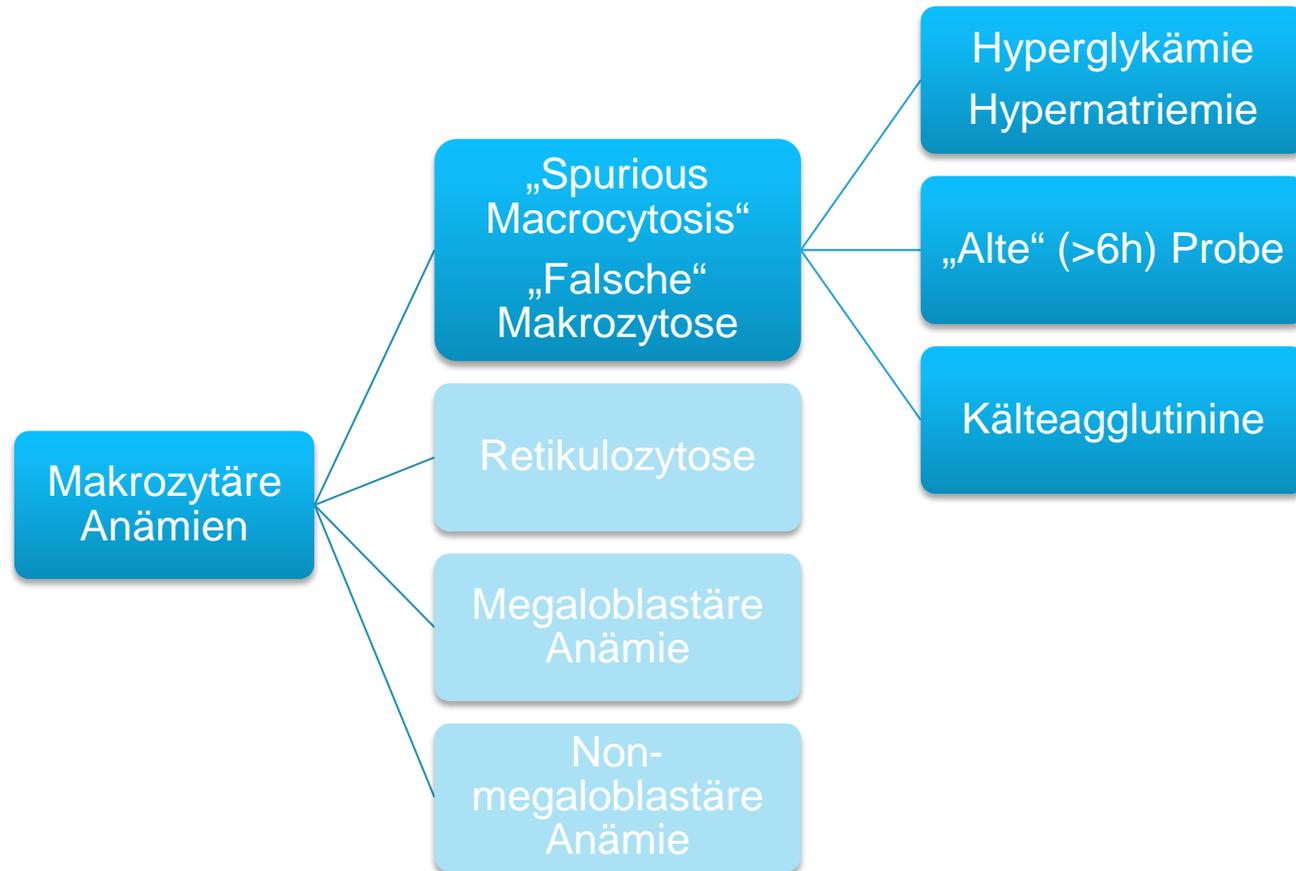
Hyperchromie

Meist hyporegeneratorisch
(Ausnahme*)

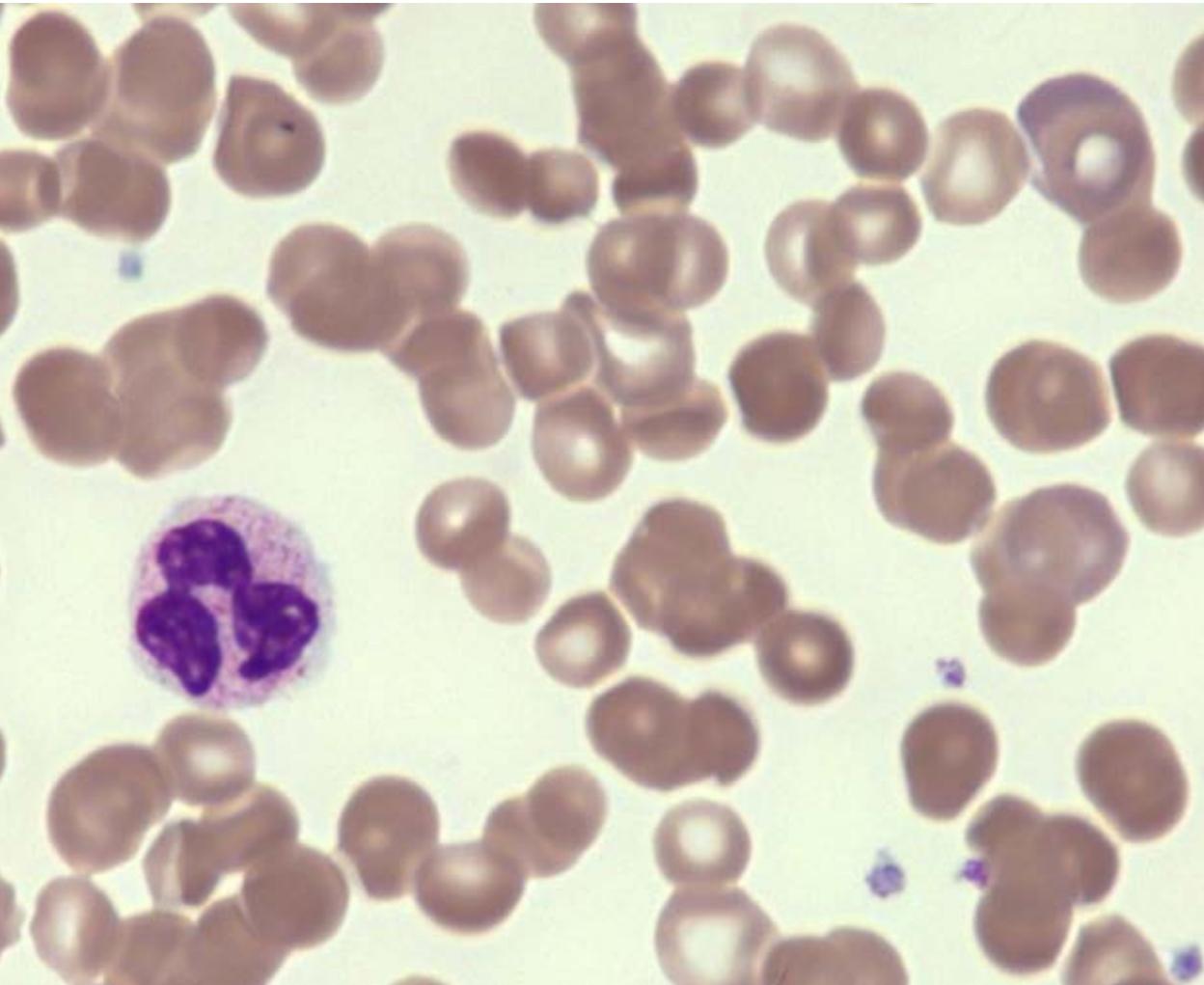
Cave: Neugeborene MCV höher



Makrozytäre Anämien



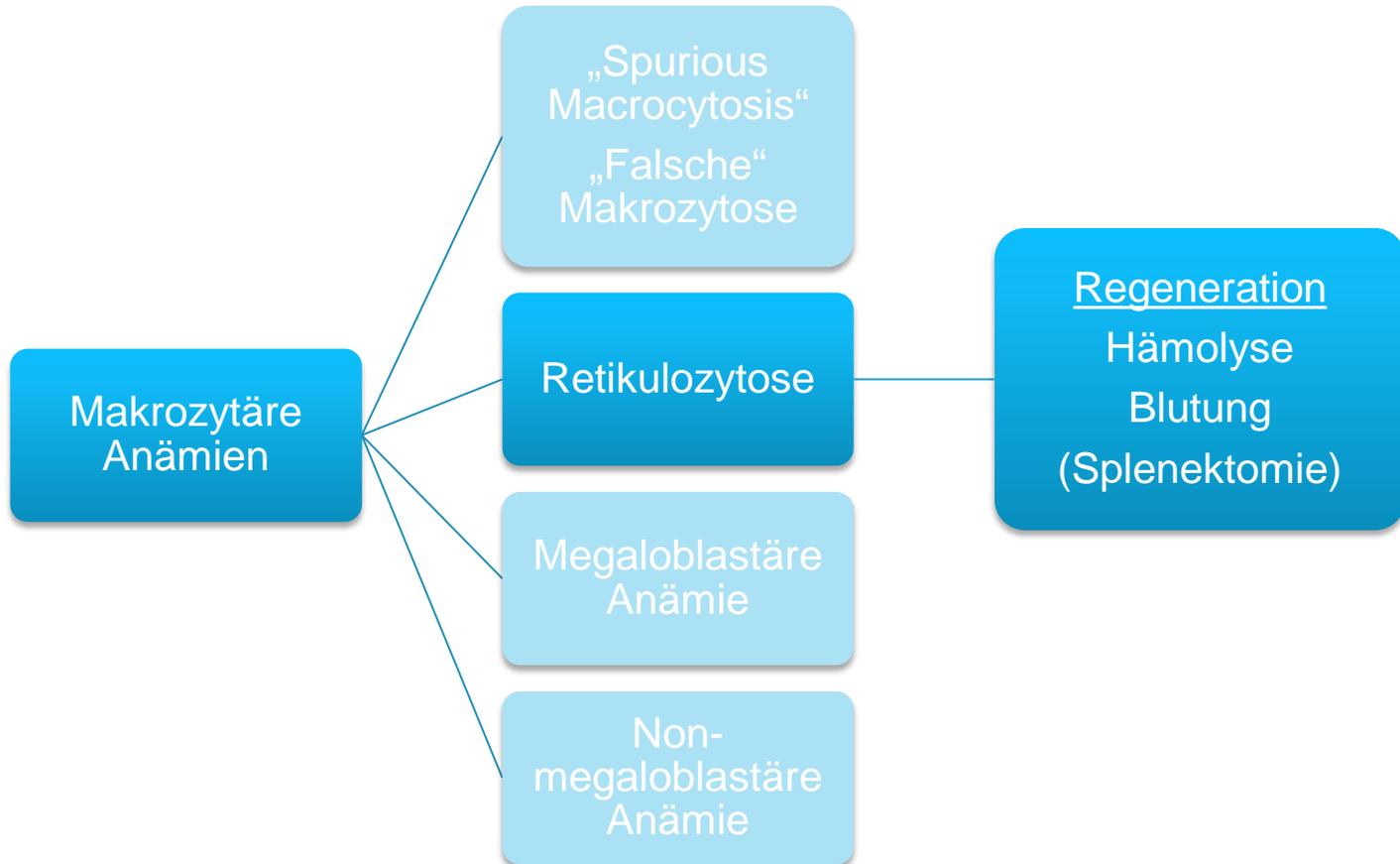
Kälteagglutinine



Element	Dat.	Einh.
RBC	1.76 *	10 ¹² /L
RBC-0	5.17 *	10 ¹² /L
HGB	143 *	g/L
HGB-0	148 *	g/L
Delta-HGB	----	g/L
HCT	0.185 *	L/L
MCV	105.1 *	fL
MCH	81.3 *	pg
MCHC	773 *	g/L
MCHC-0	800 *	g/L

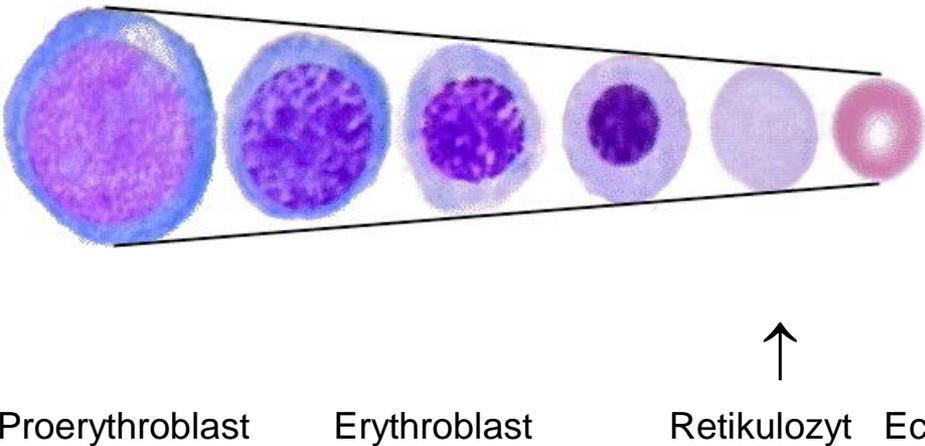
Element	Dat.	Einh.
WBC	8.27	10 ⁹ /L
NEUT%	57.0	%
NEUT#	4.72	10 ⁹ /L
LYMPH%	30.5	%
LYMPH#	2.52	10 ⁹ /L
MONO%	6.2	%
MONO#	0.51	10 ⁹ /L
EO%	5.9	%
EO#	0.49 +	10 ⁹ /L
BASO%	0.4	%
BASO#	0.03	10 ⁹ /L
IG%	0.4	%
IG#	0.03	10 ⁹ /L
NRBC%	0.0	%
NRBC#	0.00	10 ⁹ /L

Makrozytäre Anämien

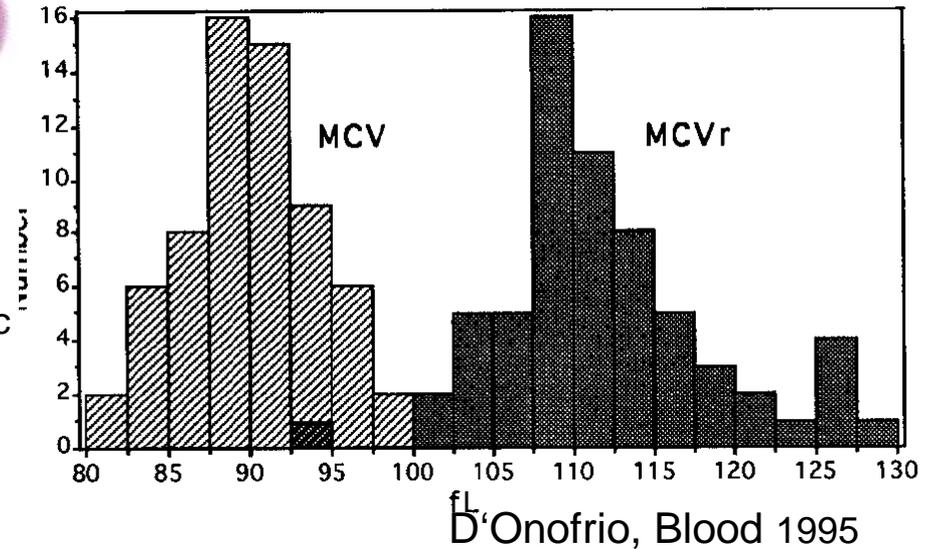


Makrozytose und Retikulozytose

Erhöhter MCV unter Therapie, Regeneration der Anämie



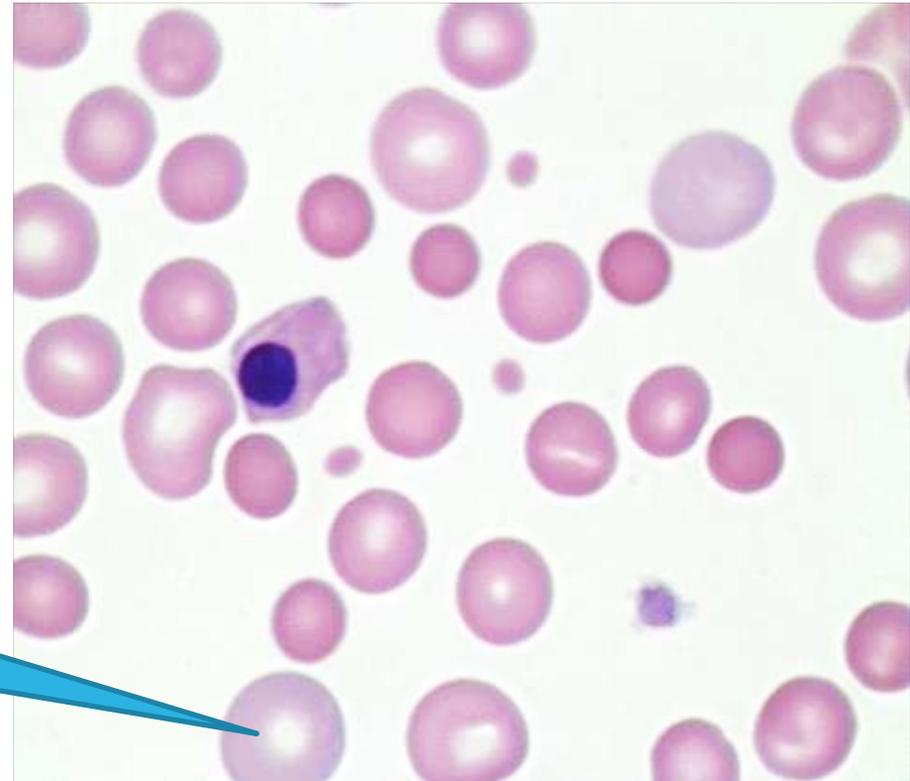
Verteilung der MCV von Ec und Reti
(Messung mit RNA-Fluorochrom)



Erwachsener, regenerative Anämie mit ausgeprägter Retikulozytose, leichte Makrozytose (MCV 101 fl)

Blutausstrich

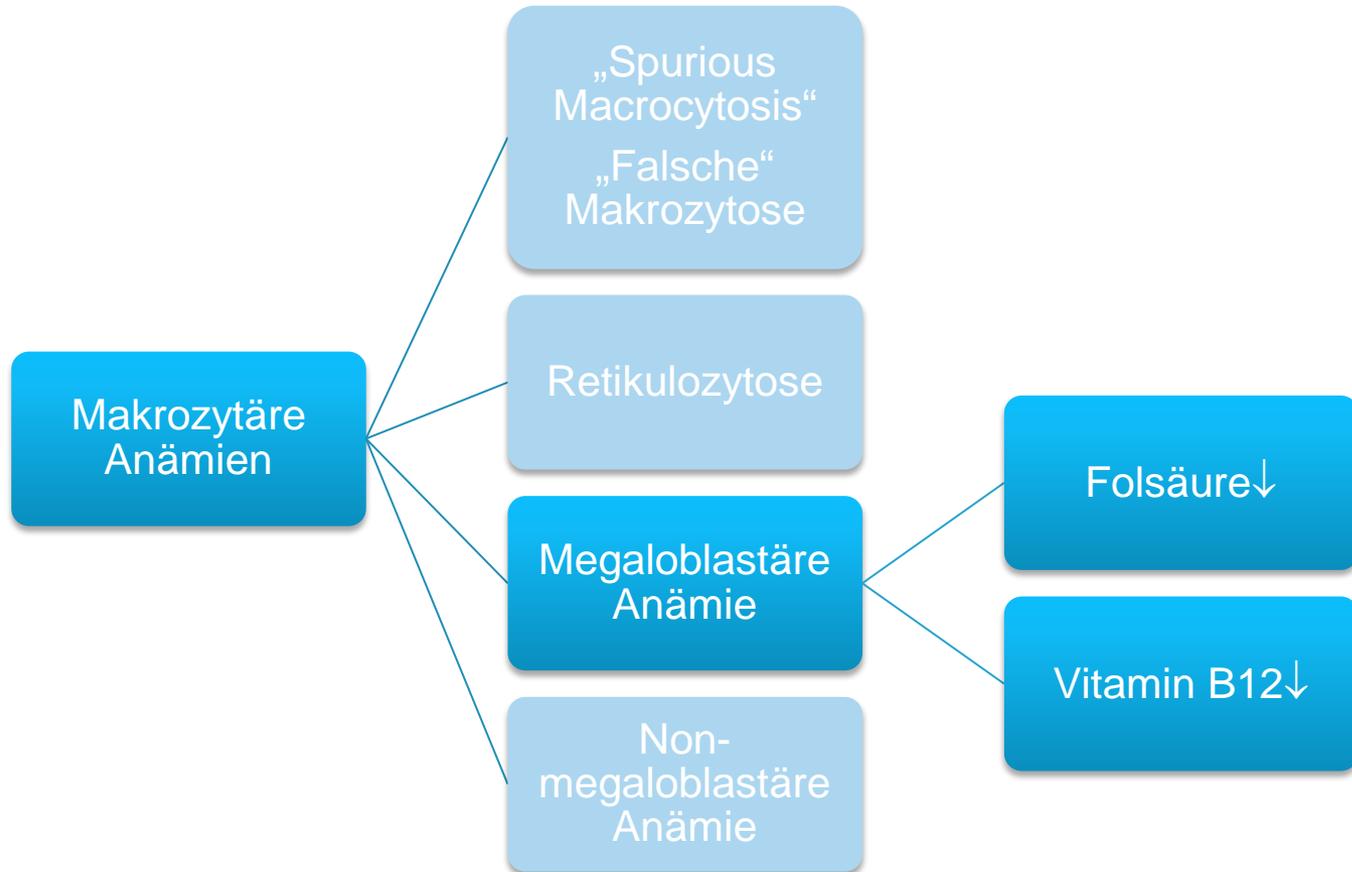
- Deutliche Poikilo-Anisozytose
- Polychromasie, Mikrosphärozyten
- Keine Ovalozytose
- Keine hypersegmentierten Neutro



Erhöhter IRF Anteil

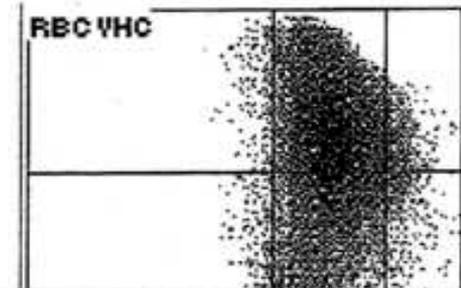
«Immature Reticulocyte Fraction» mit erhöhter Fluoreszenz im automat. Blutbild

Makrozytäre Anämien

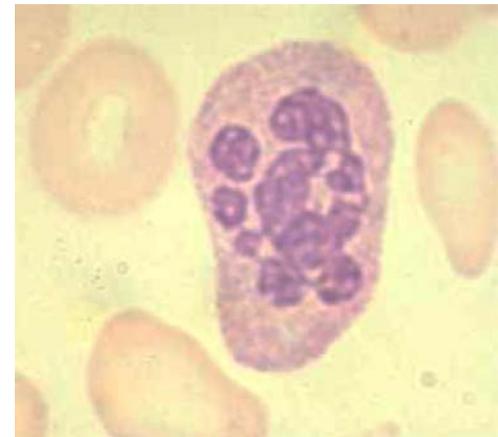
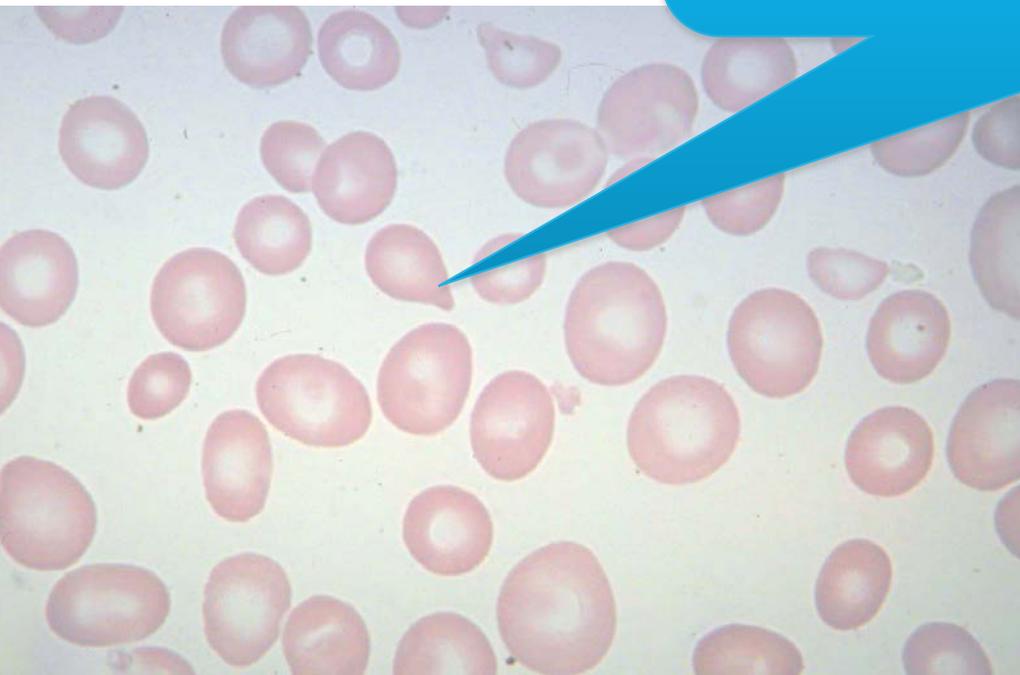


Blutbild und Chemie

- Ausgeprägte Makrozytose (MCV >>100fl)
- Aregenerative Anämie
- Ovalozyten, Poikilo-, Anisozytose,
- RDW erhöht
- Hypersegmentierte
- Chemie: erhöhte L

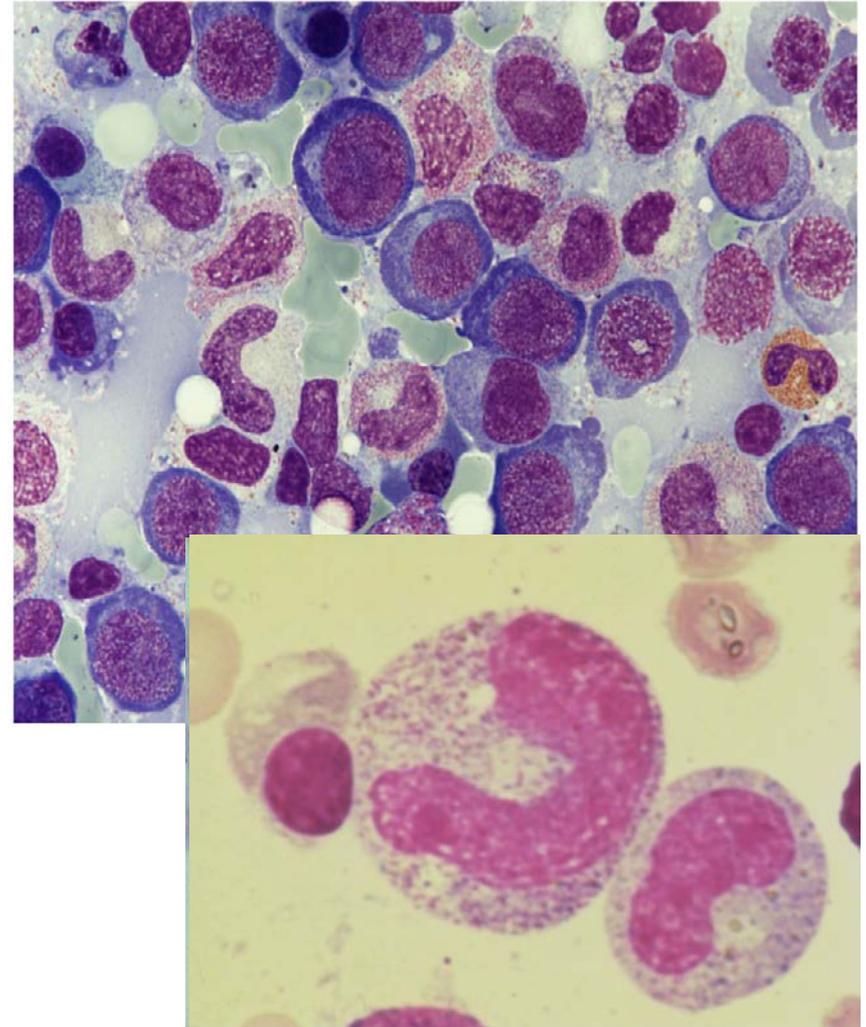


- Gestörte DNA Synthese, reduzierte + verlangsamte Zellteilung, beschleunigte Zellalterung
- Vorhandene intakte RNA Funktion ermöglicht gute Hb-Synthese und „Überfüllung“ der Ec



Knochenmark bei megaloblastären Anämie

- Hyperzelluläres Knochenmark
- Dominierende Erythropoiese
 - Linksverschoben (ME ratio 1:1)
 - megaloblastär
 - mit Dyserythropoese
 - Ringsideroblasten möglich
- Riesenmetamyelozyten
- Hypersegmentierte Megakaryozyten



Ursachen des Vitamin B12 (Cobalamin)/ Folsäuremangels

Vitamin B12 Mangel

- Perniziöse Anämie
- Gastrektomie (>30%), Darmerkrankung
 - Kurzdarm, Ileus, Crohn, Zoeliakie, Magen“bypass“
- Helicobacter Infektion, Fischbandwurm
- Pankreasinsuffizienz
- Mangelernährung (hohes Alter, Veganer)
- Antazida (Omeprazol), Neomycin
- Kongenitale Defekte
 - Absorption: kong. IF-Mangel, Immerslund Gräsbeck
 - Transportprotein: Transcobalamin (TC) I, TC II
 - Zellulärer Metabolismus: Methionin Synt. Defekte....

Folsäuremangel

- Alkoholismus
- Schafmilch-Diät
- Chronische Hämolyse
- Schwangerschaft
- Medikamente
 - MTX, Bactrim, Azathioprine, Phentoin...)
- Kongenitale Defekte
 - Hereditäre Folsäure-Malabsorption
 - Glutamate Formiminotransferase

Klinische Symptome, Präsentation von Vitamin B12 und Folsäure-Mangel

- Müdigkeit, Schwindel, Kopfwere
 - Depressive Verstimmungen
 - Parästhesien, Sensibilitätsstörungen in den Extremitäten
 - Gleichgewichtsstörungen
 - Gedächtnisschwund
 - Muskelschwäche
 - Hepatomegalie
 - Tachpnoe, Dyspnoe
-
- Neurologischer Schaden bei langdauerndem Vitamin B12 Mangel
 - Demyelinisation
 - Untergang von neuronalen Zellen
 - Hirnatrophie (Frontalhirn, Kleinhirn)
 - Bleibender Entwicklungsrückstand

Reynolds, Handb Clin Neurol 2014; Briani, Nutrients 2013; Kocaoglu J Health Popul Nutr. 2014

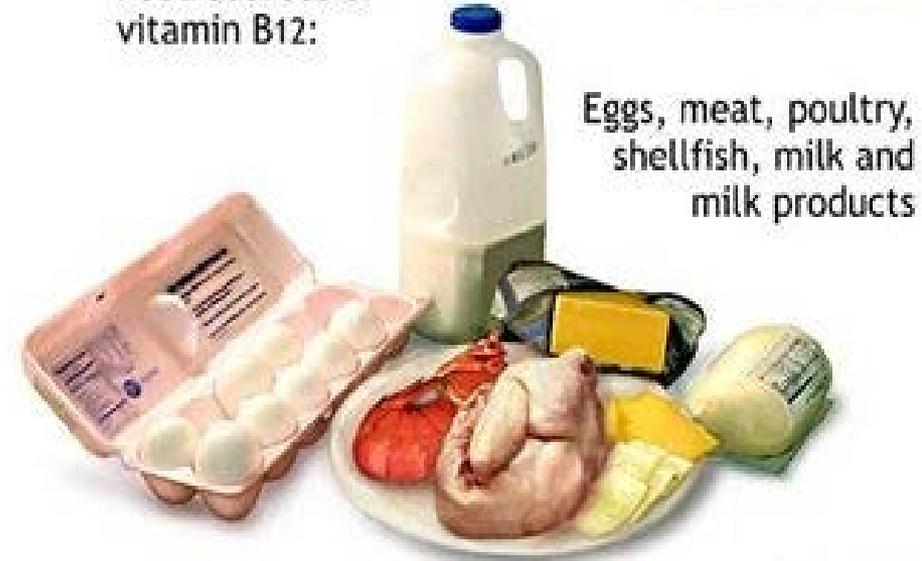
Ernährung

Vitamin B12 & Folsäure

Top source of Vitamine B12	µg vitamine B12 per 100g
1. Clams, Oysters and Mussels	98.9
2. Liver	85.7
3. Caviar	56.4
4. Octopus	36
5. Fish	19
6. Crab and Lobster	11.5
7. Beef	6.18
8. Lamb	3.71
9. Cheese	3.34
10. Egg	1.95

Vitamin B12

Food sources of vitamin B12:



Recommended daily intake:

Vitamin B12 5-6 µg
Folate 400-600 µg

USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release ca. 2010

Altersentsprechende Plasma-Normalwerte für Vitamin B12 (Cobalamin), Folsäure, MMA

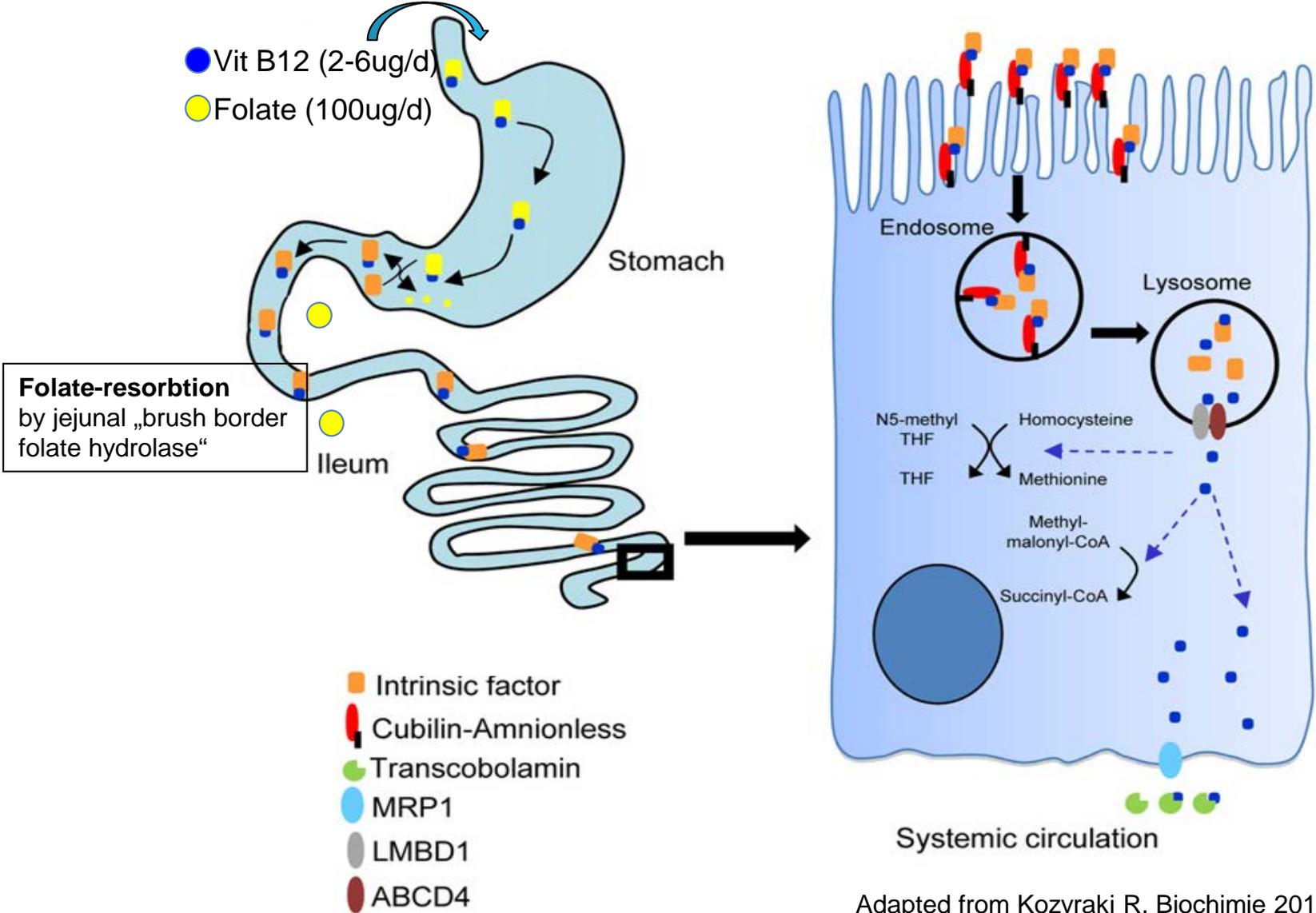
Tiefste VitB12 Spiegel mit 2-6 Monaten
 VitB12 bei Neugeborenen korreliert mit dem der Mutter
 Muttermilch: geringer Vit B12 Gehalt, Abnahme >3. Mt

Hay, Am J Clin Nutr 2008

	4 days	2-6 months	6-12 months	1-5 years	>5 years
n	173	173	173	173	173
Serum cobalamin, pmol/L					
Median	314	217	551	436	369
Interquartile range	238-468	147-290	456-683	295-529	294-452
Serum folate, nmol/L					
Median	27.0	31.6	14.9	11.9	9.7
Interquartile range	20.4-36.3	21.3-43.3	12.0-21.1	9.0-15.1	7.7-12.6
Whole-blood folate, nmol/L					
Median	532	299	271	213	245
Interquartile range	438-723	239-384	203-361	175-247	204-313
Plasma MMA, $\mu\text{mol/L}$					
Median	0.29	0.78	0.13	0.17	0.14
Interquartile range	0.24-0.39	0.36-1.51	0.11-0.17	0.13-0.22	0.12-0.18
Plasma tHcy, $\mu\text{mol/L}$					
Median	6.22	7.47	5.24	6.52	7.75
Interquartile range	5.00-7.48	6.10-9.22	4.68-5.97	5.70-7.75	6.61-9.12

Bjørke Monsen, Clin Chemistry 2003

Vitamin B12 and Folsäure Resorbtion und Metabolismus



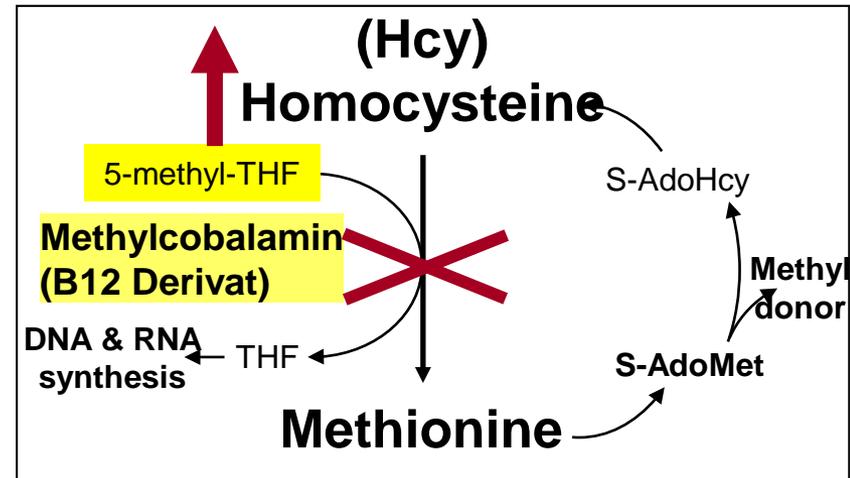
Adapted from Kozyraki R, Biochimie 2013

Biochemische Aktivität von VitB12 und Folsäure

Homocystein und Methylmalonsäure als Laborparameter

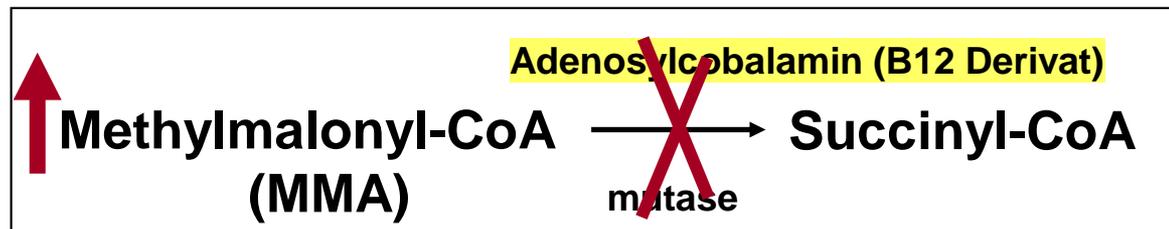
Cytosol: methionine-synthesis

- Folate + VB12 required for methionine synthesis:
- Methyl-donor (folate) and acceptor (VitB12) to homocystein
- Vit B12 and folate-deficiency: **Homocysteine** ↑



Mitochondria

- VitB12 required for methylmalonic-CoA-Mutase to generate succinyl CoA (substrate of the Krebs Cycle)
- Vit B12 deficiency: **Methylmalonic acid** ↑ (urine or plasma)



Labor-Analysen für die Diagnose des VitB12- oder Folsäure-Mangels

Labor-Parameter	Normal	B12-Mangel	Folsäure Mangel
Serum-Vitamin-B12 (pmol/l)	180–660	<100	normal bis ↓
Serum-Folate (nmol/l)	9,5–45	normal bis ↑	↓↓
Serum Methylmalon-Säure (ng/ml)	10–76	↑ bis ↑↑↑	normal
Urin /Serum Methylmalon-Säure	< 10-20		
Homocystein (Plasma/ Urin , μmol/l)	5–15	↑↑	↑

Makrozytäre Anämie Schmutzger 2016

Wichtige angeborenen Störungen im Vitamin B12 und Folsäure-Stoffwechsel; hämatologische Auswirkungen

	Imerslund-Gräsbeck Syndrome (MGA1)	<i>cbIE</i>	<i>cbIG</i>	Methylenetetrahydrofolate Reductase (Severe Deficiency)
OMIM No.*	261100	236270	250940	236250
Gene(s)	CUBM AMN	MTRR	MTR	MTHFR
Chromosome(s)	10p12.1 14q32	5p15.2-p15.3	1q43	1p36.3
Gene product(s)	Cubilin Amnionless	Methionine synthase reductase	Methionine synthase	Methylenetetrahydrofolate reductase
Serum cobalamin	Low	Normal	Normal	Normal
Serum folate	Normal	Normal	Normal	Normal or Low
Homocysteine elevation	Not a major feature	Yes	Yes	Yes
Megaloblastic anemia	Yes	Yes	Yes	No
Developmental delay	No	Yes	Yes	Yes
Proteinuria	Yes	No	No	No

Carmel, Hematology 2003

Intrauteriner und alimentärer Vitamin B₁₂-Mangel bei Säuglingen

Infantile vitamin B12 deficiency: pathobiochemical considerations in 7 patients

Roschitz B, Plecko B, Huemer M, Biebl A, Foerster H, Sperl W

Arch Dis in Child, 2005 (90) F 281-282

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Sex	male	male	male	male	female	female	male
Age of onset	5 months	6 months	4 months	6 months	6 months	6 months	9 months
First symptoms	failure to thrive refusal of weaning	failure to thrive refusal of weaning	focal seizures	failure to thrive refusal of weaning	failure to thrive	failure to thrive	refusal of solid foods
Patient's history	vomiting weight loss constipation	irritability muscular hypotonia loss of milestone	seizures	psychomotor retardation, muscular hypotonia	severe psychomotor retardation	vomiting weight loss	psychomotor retardation
Mother's diet	vegan	vegan	vegan	vegan	vegan	vegan	diabetic
Diagnostic delay	7 months	1 month	-	5 months	3 months	2 months	3 months
Age at diagnosis	12 months	7 months	4 months	11 months	9 months	8 months	12 months

Perorales Vitamin B12 versus intramuskuläre Gabe

Butler CC, Fam Pract 20116

	Pre-treatment (mean ± SD)		4 months after (mean ± SD)	
	Intramuscular	Oral	Intramuscular	Oral
Serum vitamin B ₁₂ (pg/ml)	95 ± 92	93 ± 46	325 ± 165	1,005 ± 595
Serum folate (ng/ml)	7.1 ± 6.1	6.1 ± 3.0	9.1 ± 11.9	9.4 ± 14.2
Serum methylmalonic acid (nmol/l)	3630 ± 7040	3850 ± 6930	265 ± 190	169 ± 90
Serum total homocysteine (µmol/l)	40.0 ± 26.2	37.2 ± 44.9	12.2 ± 4.1	10.6 ± 4.4
Hematocrit (%)	39.5 ± 2.9	37.6 ± 6.2	40.6 ± 4.4	40.5 ± 2.9
MCV (fL)	102 ± 11	100 ± 12	91 ± 7	90 ± 7

Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency: a systematic review of RCTs.

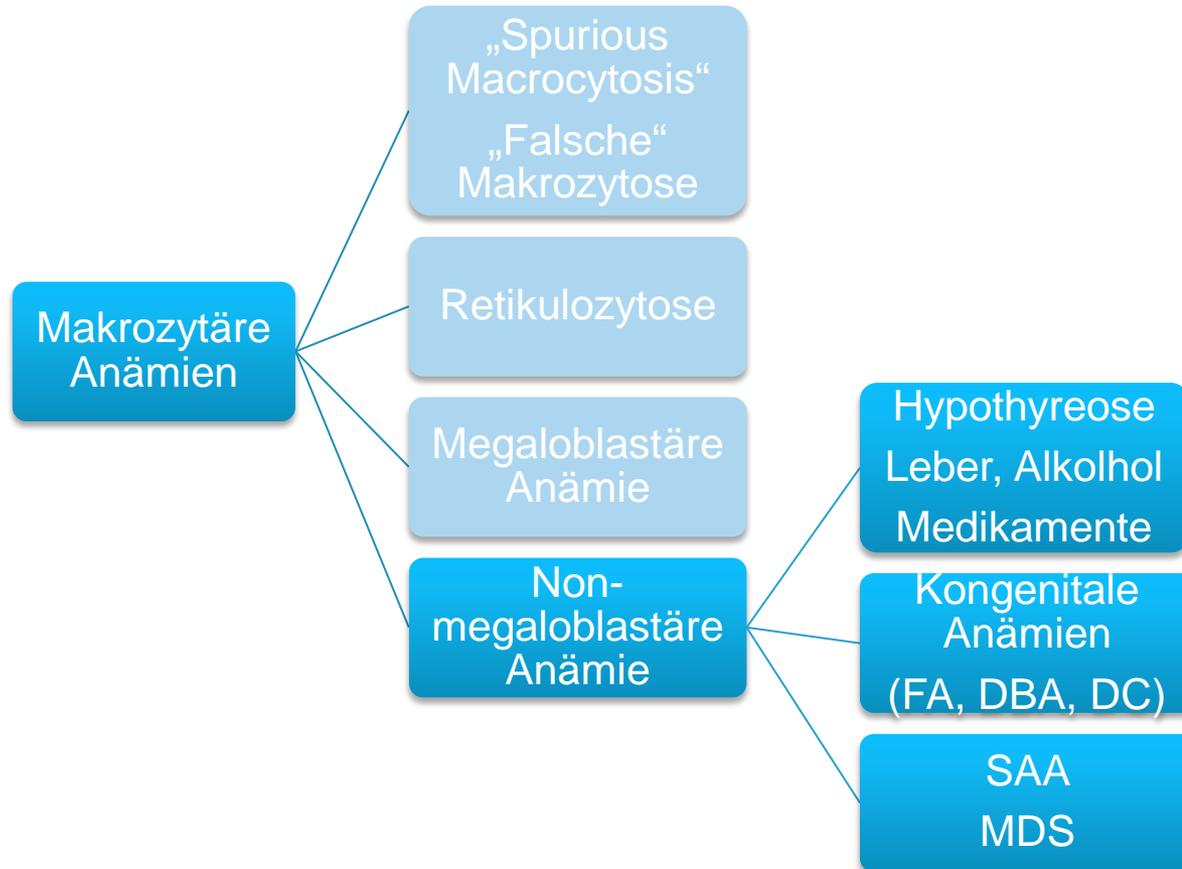
CONCLUSIONS

„The evidence derived from these studies suggests that 2mg doses of oral vitamin B(12) daily and 1 mg doses initially daily and thereafter weekly and then monthly may be as effective as intramuscular administration in obtaining haematological and neurological responses“

Perniziöse Anämie

- Häufiger Vitamin B12 Mangel bei älteren Erwachsenen (>60j. ca 1:5000)
- Atrophie der Parietalzellen, HCL- und Intrinsic Faktor (IF)-Sekretionsstörung
- Autoimmune Erkrankung, assoziiert mit Thyreoiditis, Addison, Vitilligo.
- Anti- Parietal Zellen- und Anti-IF-Antikörper
 - Typ I Antikörper, spezifisch für IF-Cobalamin-binding site
 - Typ II Antikörper, binden Cobalamin-IF Komplex, keine Bindung an Ileum-Rezept.
- Anti-IF Antikörper diagnostisch, im Serum oder Magensekret in 75%
- Antikörper negativen Patienten:
 - Schilling Test ?? Cave Artefakte, selten durchgeführt
 - „Ex juvantibus“ im Vitamin B12 Therapie ?

Makrozytäre Anämien



Hypothyreose, Alkohol, Leberkrankheit

Sekundäre Makrozytäre Anämien

– Alkohol-Abusus

- Folsäureverarmung (direkt oder sekundär?)
- Acetaldehyd-Akkumulation in Ec-Membran/Erythropoese
- Direkte Toxizität, Veränderungen der Phospholipide?

Niemelä, Addict Biol 2004; Maruyama, J Clin Lab Med 2001

– Hypothyreose

- Verschiedene Anämieformen, nicht nur Makrozytär
- Makrozytär: Autoimmun (Perniziosa bei Hashimoto) oder Folsäuremangel

Streuli, Dtsch Med Wochensh 1978

– Splenektomie und Lebererkrankung

- Veränderungen in den Membranphospholipiden?

Makrozytose /Anämie durch Medikamente

Interaktion mit DNA-RNA Synthese

- Folsäure-Metabolismus
- Purin-Analoga (6-MP, Azathiorprin, Thioguanin)
- Pyrimidin-Analoga (5-Fluorouracil)

Antiepileptika

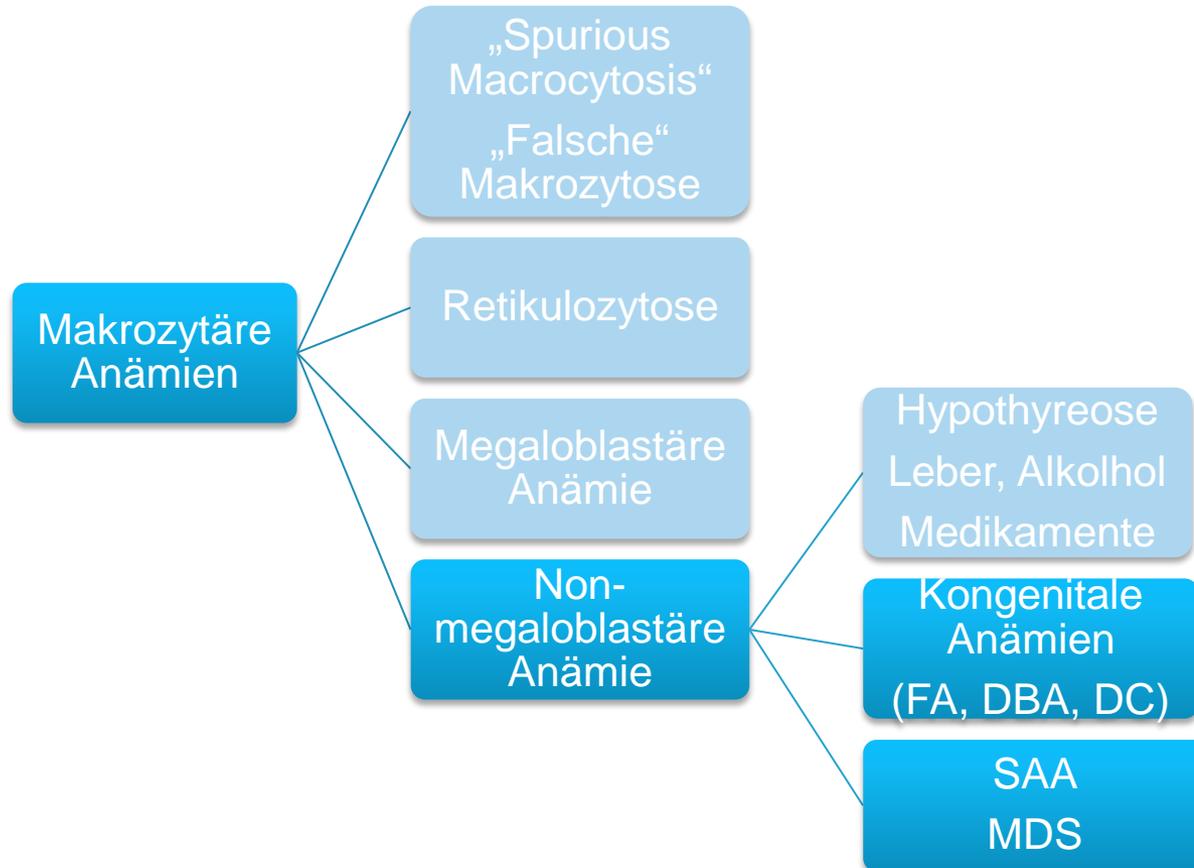
- Interaktion mit Folsäure-Metabolismus in >50%

HIV Medikamente, Thyrosinkinase-Inhibitoren

Hydroxyurea: Ribonucleotid-Reduktase?; posttranslational? miRNA?

.

Makrozytäre Anämien

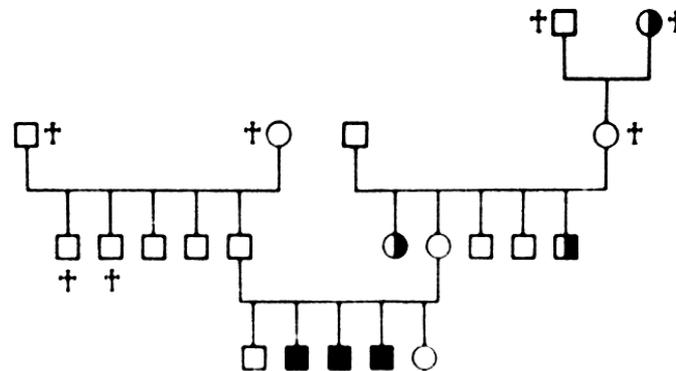


Fanconi Anämie

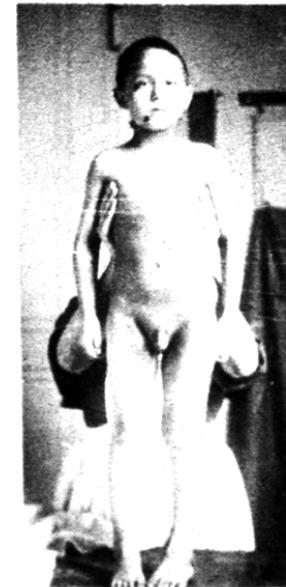


Guido Fanconi 1892-1979

Fälle von Fanconi (1926)



- ● = Angehörige mit Zeichen haemorrhag Diathese
- ≈ von der perniciosartigen Anaemie befallene Kinder



Die Fanconi Anämie

Epidemiologie, Hämatologische Ausprägung

Klinik, Routinehämatologie

- Cave: 40% Ohne Missbildungen
- Ev. Makrozytose ab Geburt/Kleinkind
- 80% Panzytopenie >10. Lebensjahr
- 2-5% MDS, AML/ALL ohne vorausgehende Aplasie

Giampietro Am J Med Genet 1997

Genotyp-Phänotyp Korrelation

- FANCA Milder Verlauf, späte Aplasie
- FANCC oder G: frühere Aplasie
- FANCD2 mehr Missbildungen, sehr frühe Aplasie
- FANCD1/N: Frühe Malignität oft ohne Aplasie

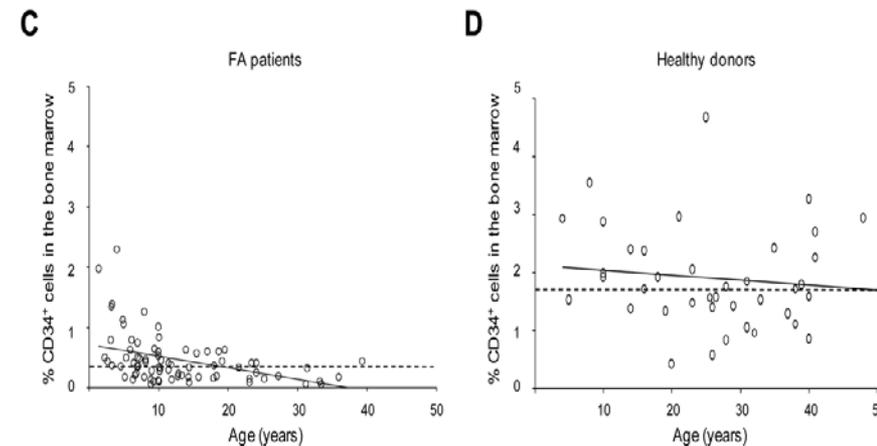
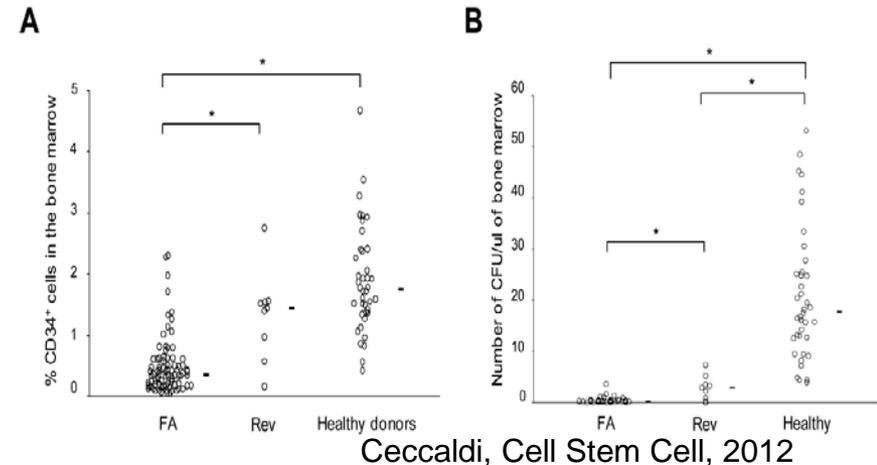
Faivre, Blood 2000

Taniguchi Blood 2006



Gestörte Apoptoseregulation als Ursache des Knochenmarksversagens bei Fanconi Anämie

- Chromosomale „Instabilität“ allein?
- Hypersensitivität für γ -IFN bewirkt fas-induzierte Apoptose
Rathbun, Blood 2000
- Erhöhte p53 und downstream target p21 sind erhöht; damit vermehrt Stammzellen im Zellzyklus G0/G1-Arrest
Ceccaldi, Cell Stem Cell, 2012



Dyskeratosis kongenita:

Aetiologie

- X-linked: DKC1, TERT oder TERC Mutation → Telomerasedefekt

Klinik

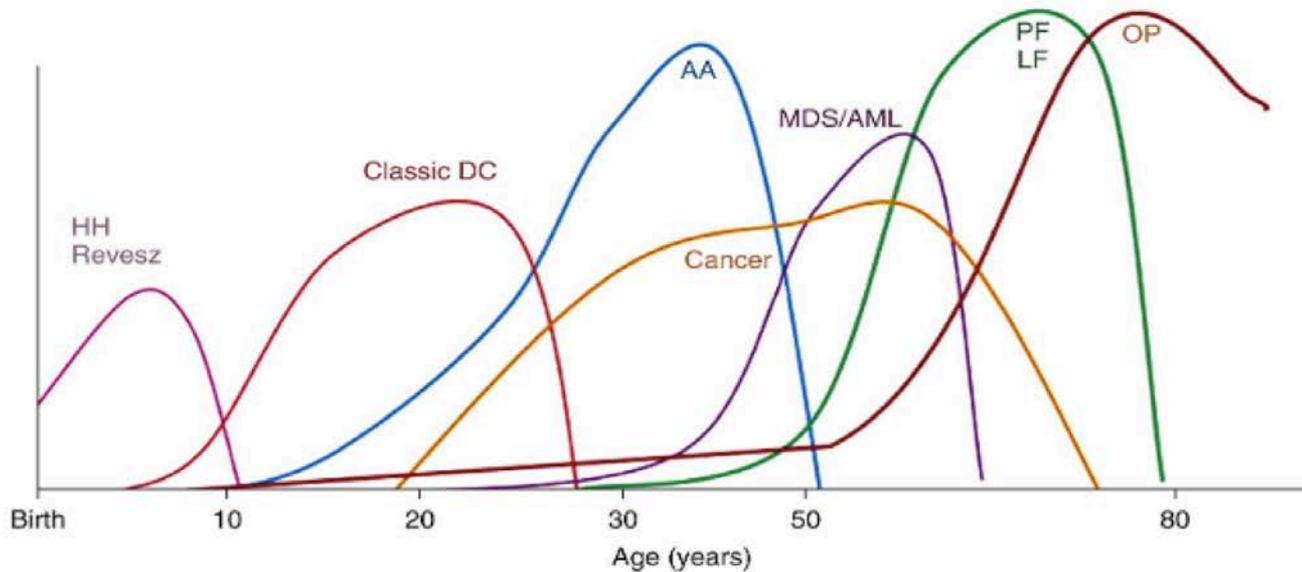
- Pigmentstörungen, Nageldystrophie und Leukoplakie
- Anomalien: Zähne, GI, HW, Neuro, Skelett, Augen, Pulmonal

Hämatologie

- KM-Versagen, Immundefekt >10j
- Panzytopenie in 95% bei >40j
- 20-30% MDS-RC, AML bei >50j.



Gentotyp - Phänotyp Korrelation bei Dyskeratosis congenita



$TINF2^{M/WT}$ →
 $RTEL1^{M/M}$ →

← $DKC1^M$ →

← $TERT^{M/M}$ →

← $TERC^{M/WT}$ →

← $TERC^{M/M}$ →

← $TERT^{M/WT}$ →

← $CTC1^{M/M}$ →

Nathan Oski, 7th ed, 2015

Diamond Blackfan Anämie DBA

Klassisch:

1:200-500 000, <1. Lebensj, Kleinwuchs, normaler IQ

Makrozytäre hyporegeneratorische Anämie

50% assoziierte Missbildungen

Risiko für solide Tumoren im Erwachsenenalter

Mutation in ribosomalem RPS/RPL Gen

Aber grosse Variabilität

-Oft neonatale Anämie, Hydrops fetalis möglich

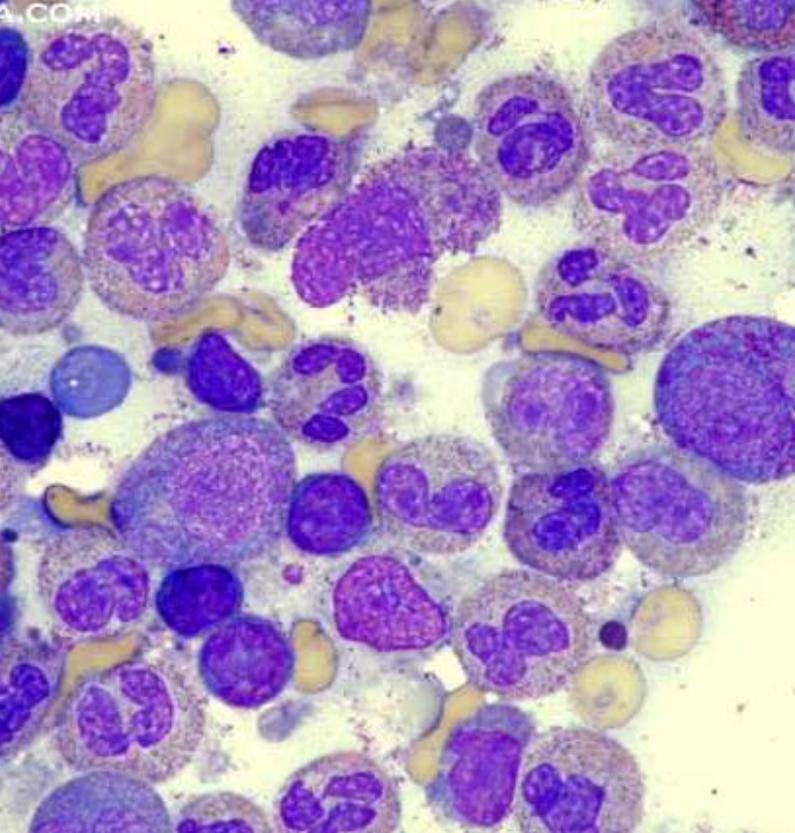
-20-30% mit sehr mildem Verlauf

-ADA In 20% Normal (Spezifität?)

-Silent Carrier ohne Symptome (RPL35a)

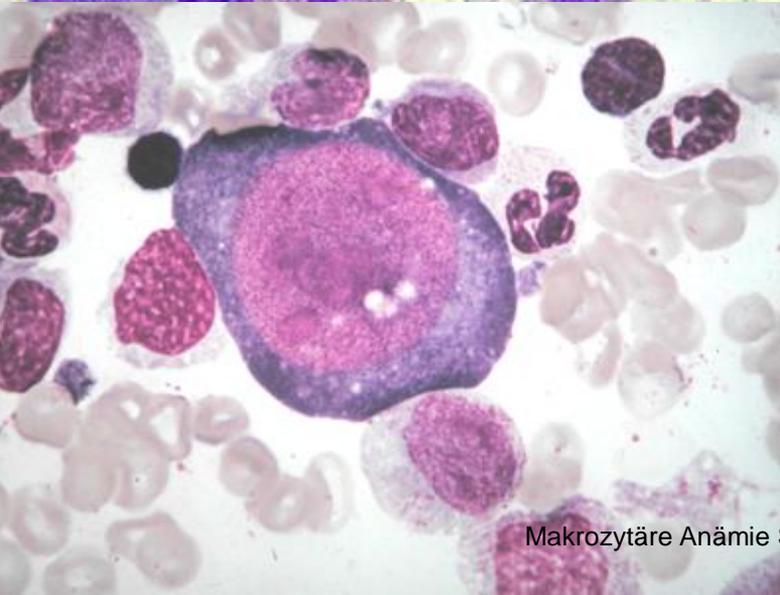
-40% keine Mutation und hohe Spontanremissionsrate





Knochenmarksbefund bei DBA

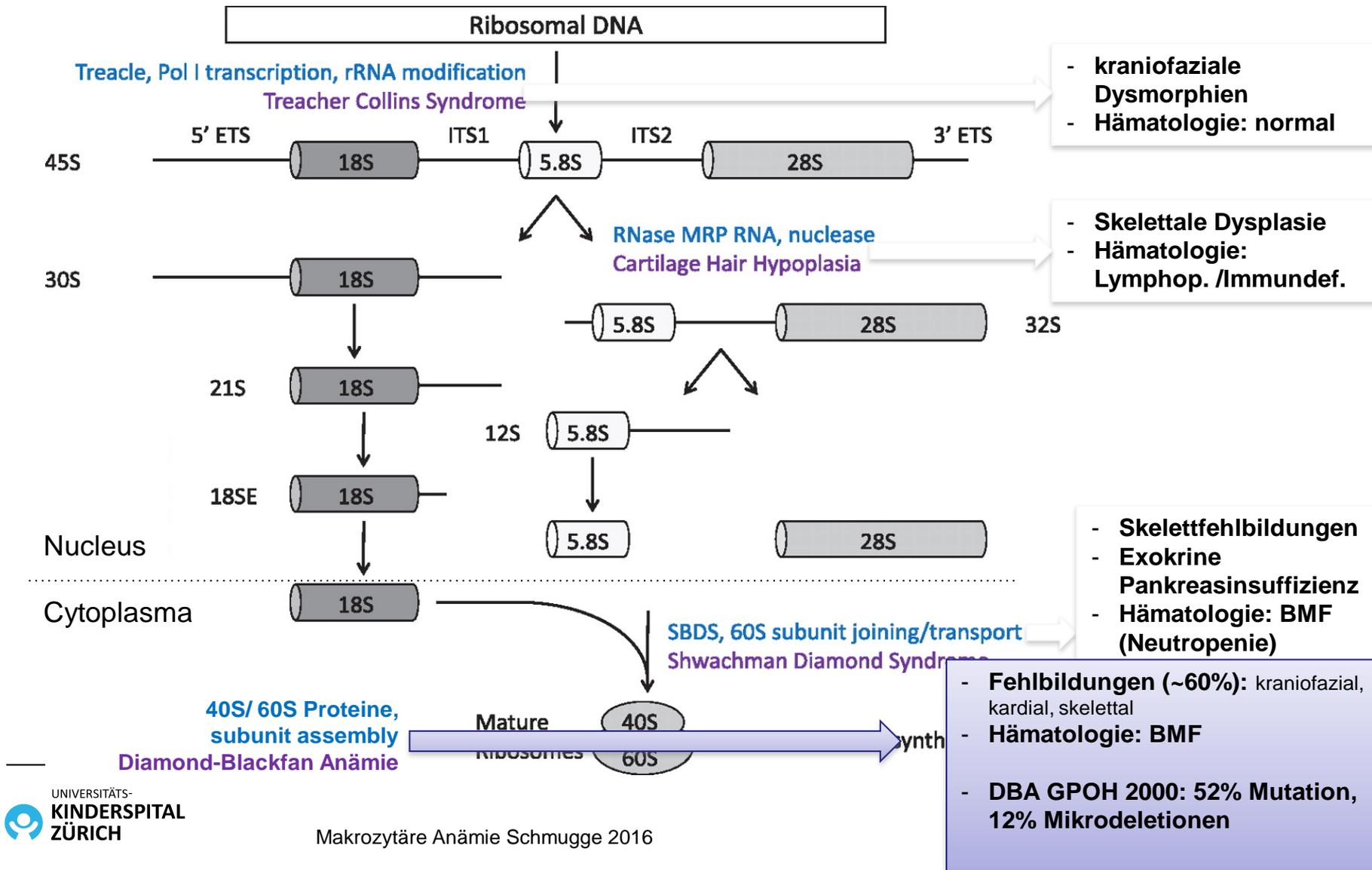
- Normozelluläres KM
- Myelopoese normal ausreifend
- Megakaryozyten normal
- Keine Dysplasien



- **Erythropoese:**
reduziert/fehlend
- M:E-Ratio hoch ! (> 10:1)
- Ausreifungsstopp
- **Riesen-Proerythroblasten**

Kongenitale Störungen der ribosomalen Funktion

modifiziert nach: Dutt S and Ebert B, Blood 2010



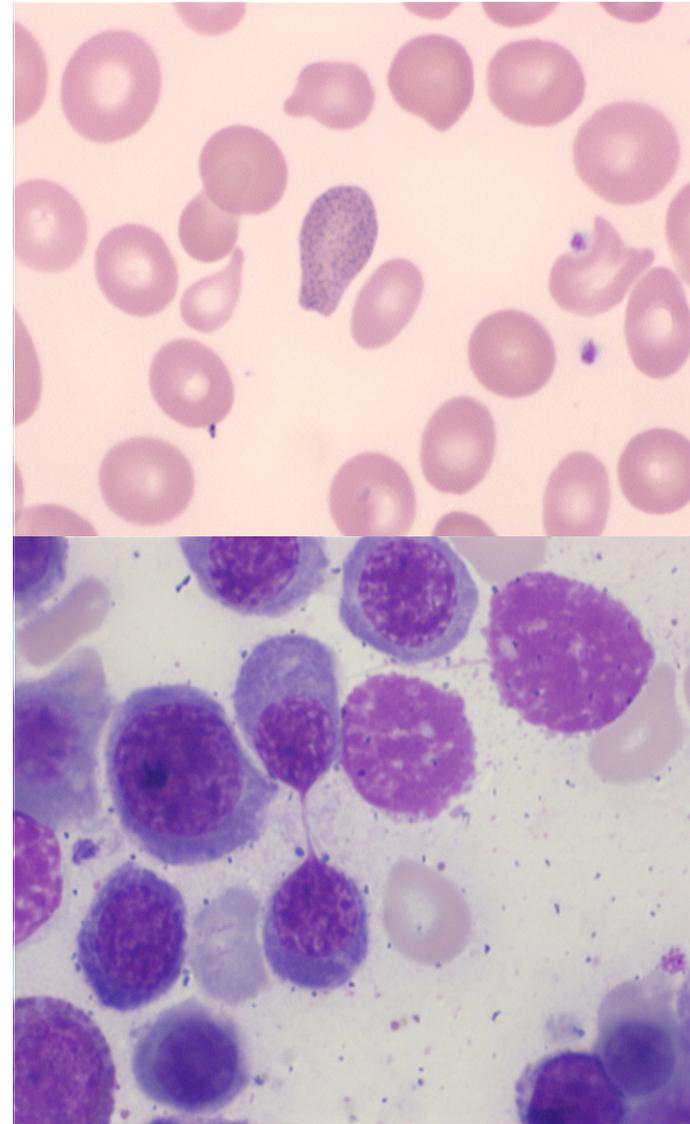
Differentialdiagnose

DBA Diamond Blackfan Anemia - **TEC** Transitorische Erythroplastopenie of Childhood

Kriterien	DBA	TEC
Alter bei Diagnose	90% < 1 J.	80% 1-4 J.
Ätiologie	Konstitutionell	Erworben
Congenitale Anomalien	30-40%	-
MCV	Makrozytär	Normozytär >> Makrozytär
HbF erhöht	90%	Nein (ausser ev. während Erholung des KM)
ADA Aktivität erhöht	80%	Normal
Progression	Meist chronische Anämie	Spontane Remission

Kongenitale dyserythropoetische Anämien (CDA)

- Geno- und phänotypisch heterogene Gruppe
- Ineffektive Erythropoiese
- Dysplasien, peripher Reti +/- normal
- Typische Morphologie der Erythroblasten
- Diagnose im KM, per EM oder Molekular
- Hepatosplenomegalie, Eisenüberladung
- Familiarität



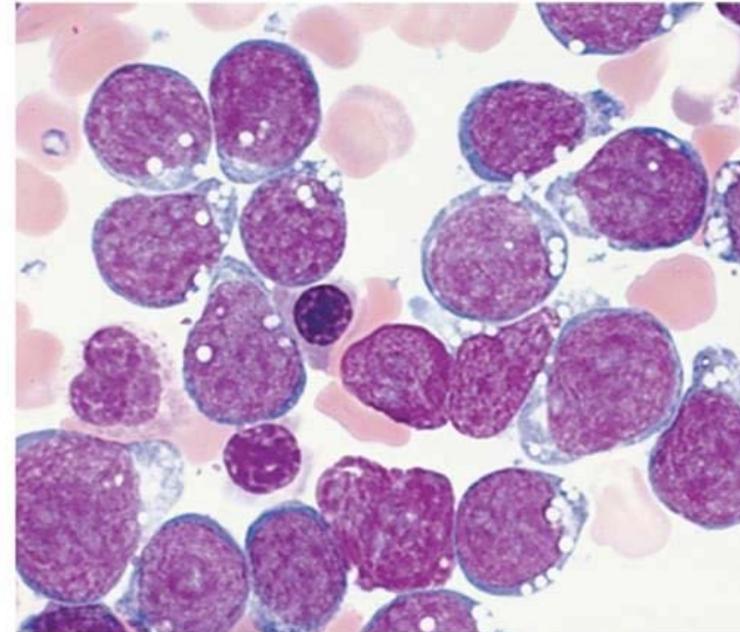
Charakteristika der verschiedenen CDA Formen

	CDA I	CDA II	CDA III	Varianten
Vererbung	rez	rez	Dominant/ variabel	rez
Fallzahl, Literatur	150	>300	3 Familien 20 Fälle sporadisch	70
Morphologie	Makrozytär Megaloblastär Chromatinbrücken	Meist Normozytär Mehrkernige Erythroblasten	Makrozytär Riesenerythroblasten	Wie CDA I oder II
Elektronen- Mikroskop	Schwammartig, "Swisscheese-Kern"	Doppel-Membran	Karyorrhesis	
Mutation	15q 15.1.-15.3 AR Codanin1 (CDAN I)	20q 11.23 AR (CDAN 2)	15q 21-25 AD	AD?
Dysmorphie Klinik	Skelett		B-Lymphz, Retina	verschiedene

Nach Hempel, 2004 und Ayas M 2002

Pearson Syndrom

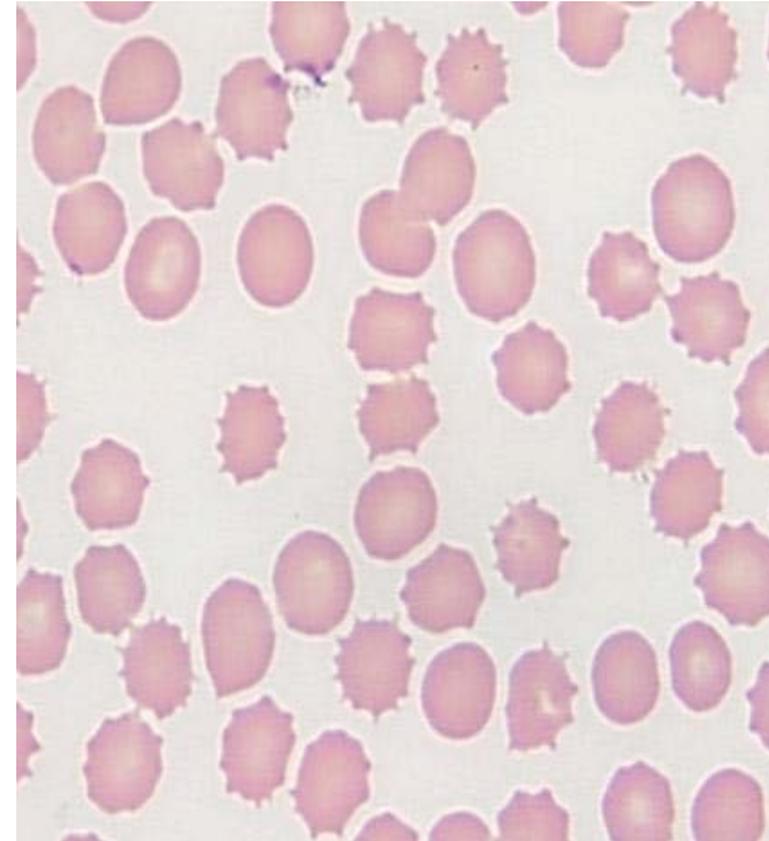
- <1:1 000 000, seltene Mitochondriopathie
- Ringsideroblasten und Vakuolisierungen der Myelo- und Erythropoese im KM
- Exokrine Pankreasinsuffizienz, ev. Leber und Nierenbeteiligung.
- Ev später neuromuskuläre Ausfälle
- Heute spezifische genetische Diagnostik



Angeborene (Neuro) Akanthozytosen

- Erhöhter MCV wegen Zellgrösse und Form
- Sehr seltene Angeborene Akanthozytosen (alle haben assoziierte neurologische Sympt.)
 - Abetalipoproteinämie (AR) (Fettstoffwechseltransportdefekt)
 - Chorea-Akanthocytosis (AR)
 - McLeod syndrome (XL) (Mutation im Kell Blutgruppensystem)

De Franceschi, Curr Opin Hematol 2014,

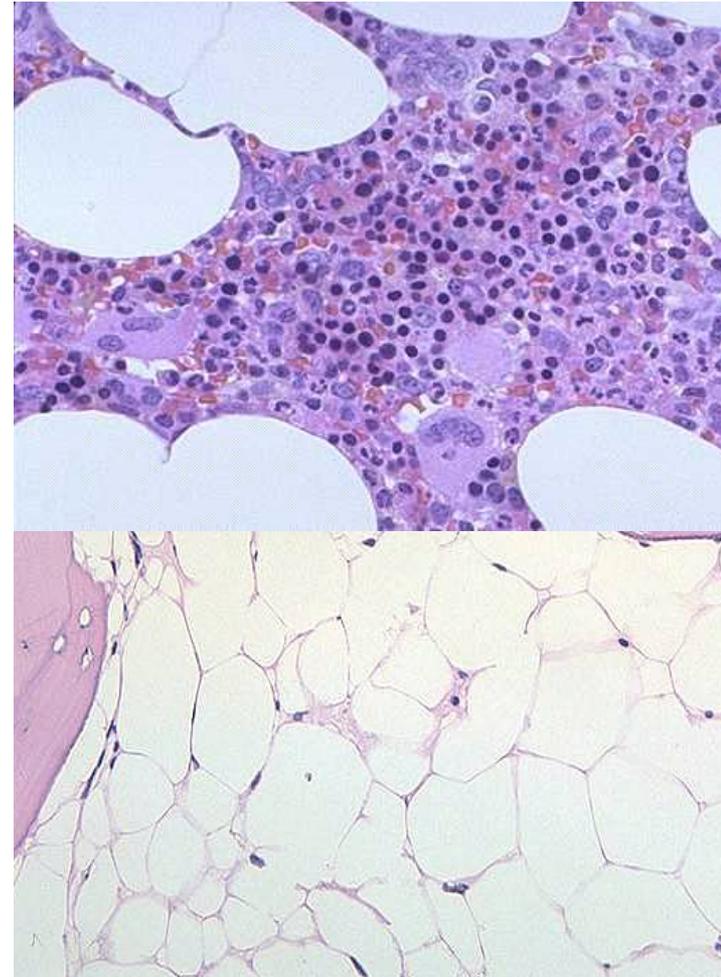


AR Autosomal Rezessiv; XL X-Linked

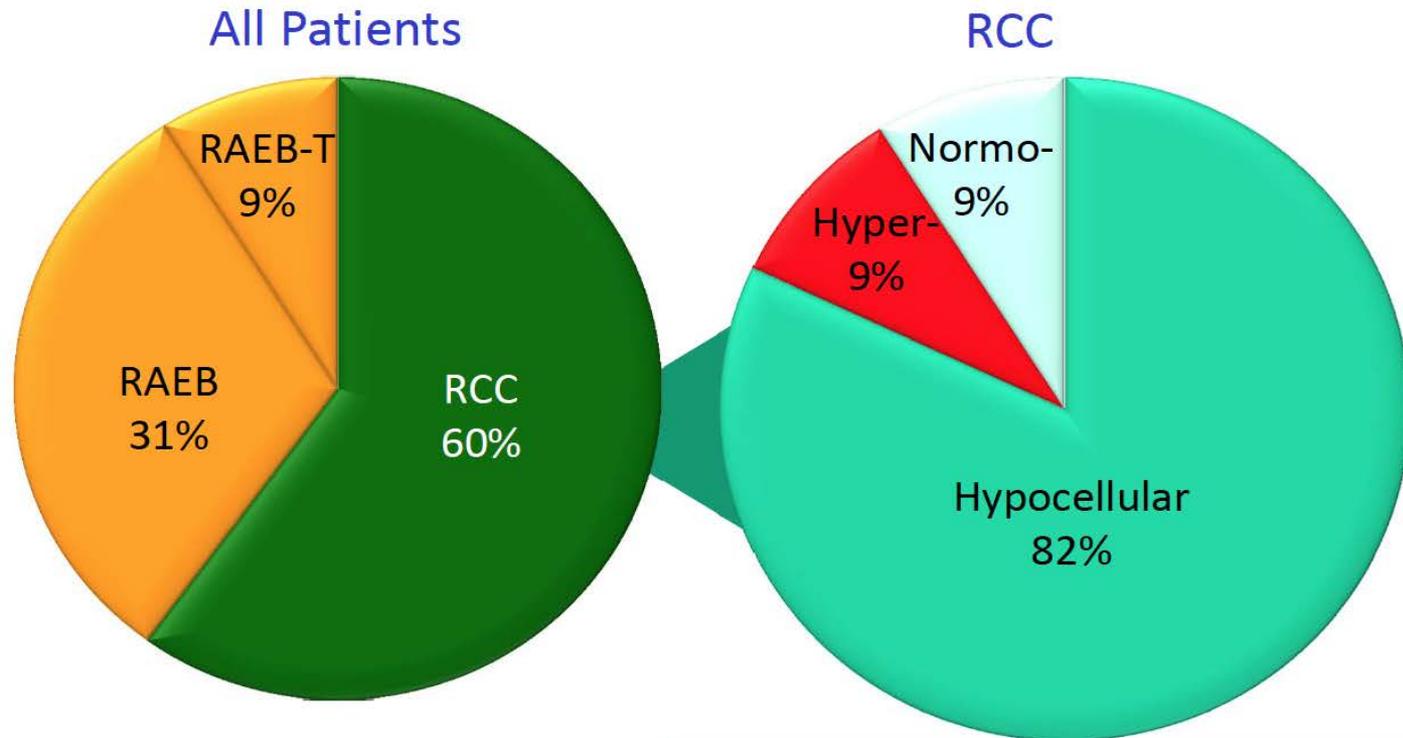
Schwere aplastische Anämie SAA

Myelodysplastisches Syndrom

- Altersgipfel: 10-25j. und >65j (Alte:10x mehr)
- Bei beiden progrediente Panzytopenie
- Wiederholte KM-Punktion nach 2-4 nötig
 - Regeneration? (DD Virusinfekt)
 - Progredienz? (RAEB-T...AML...)
- Zytogenetik, Ausschluss PNH und Fanconi
- Bei Kindern DD zu hereditären aplastischen Anämien ev. schwer!



Morphologische Untergruppen bei MDS-RCC (Refractory Cytopenia in Childhood)



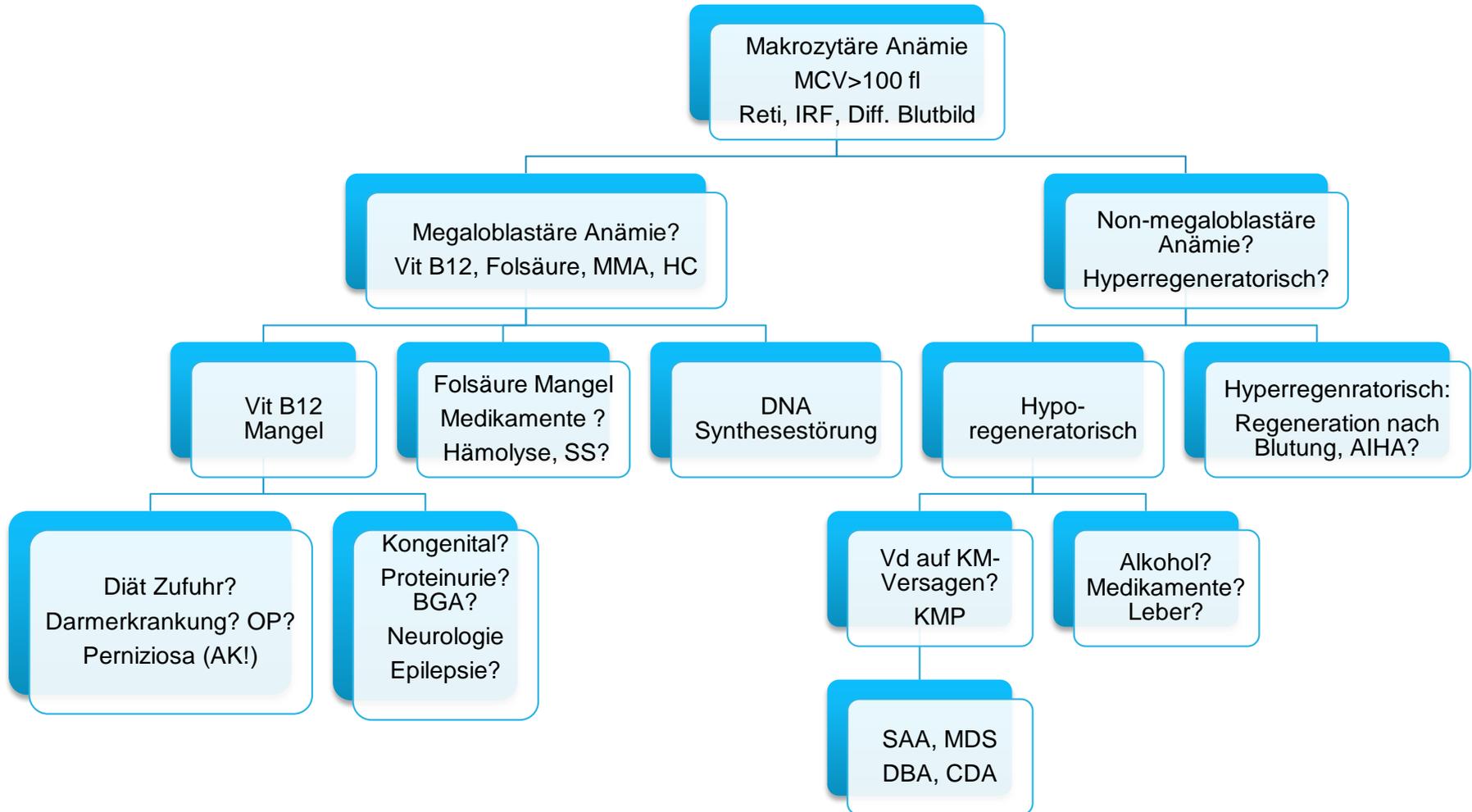
Hb F, prior to Tx, age adjusted: 91% elevated
MCV, prior to Tx, age adjusted: 64% elevated

EWOG MDS 98 and 2006, Interim-Analysis

SAA and MDS-RCC

	SAA	MDS-RCC
Age	Older children and adolescents	
Clinical presentation	Slow progression, consequences of pancytopenia: fatigue, infections, bleeding, anaemia, thrombocytopenia, neutropenia	
Bone marrow	Hypoplastic, <u>no</u> dysplasias	Normocytic bone marrow, „Patchy islands“ of dysplasias
HbF	Oft initial normal; erst im Verlauf/Therapie HbF erhöht	HbF meist (>90%) erhöht
Cytogenetic	No cytogenetic findings Small <10% PNH clones	Monosomie 7 20%, Trisomy 8 >20%, TERC mutation 5-10%
Clinical course	Cave complications: fungal infections, bleeding	Clonal evolution, progression to RAEB
Therapy	Immunsuppression/BMT	BMT/ Immunsuppression

Diagnostischer Algorithmus bei makrozytärer Anämie



Acknowledgment

Kinderspital Zürich

Eva Bergsträsser
Johannes Häberlein
Sabine Kroiss

KINDERSPITAL ZÜRICH 

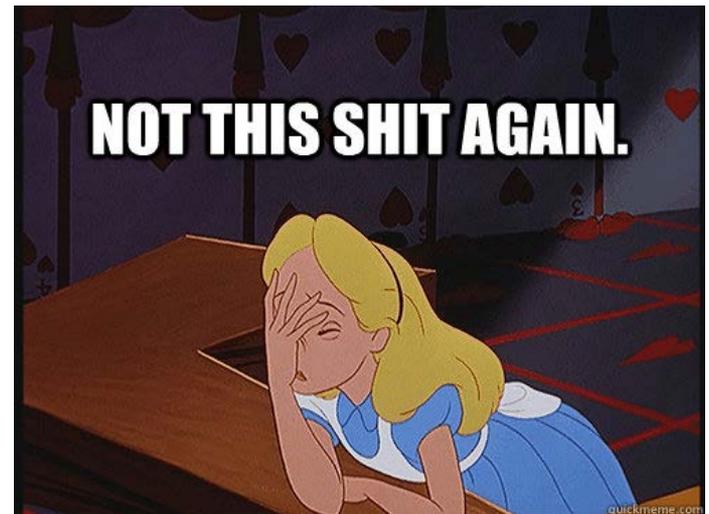
 CHILDREN'S
RESEARCH CENTER (CRC)

EWOG-MDS SAA

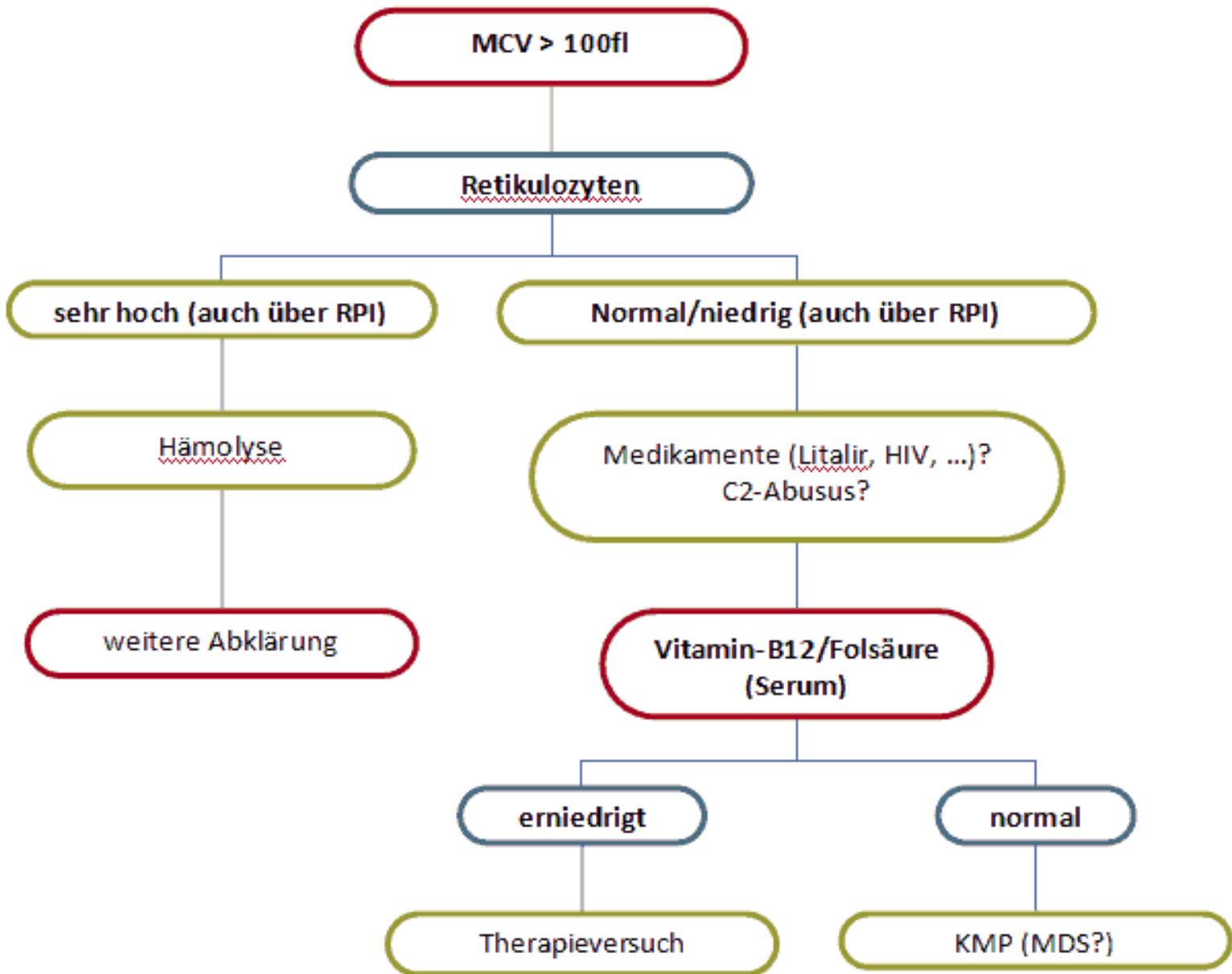
GPOH DBA 2000

Marcin Wlodarski, Freiburg
Brigitte Strahm, Freiburg
Charlotte Niemeyer, Freiburg


EWOG MDS



NOT THIS SHIT AGAIN.



Sehr seltene megaloblastäre Anämien durch andere DNA Synthese Störungen

–Lesch Nyhan Syndrom

- X-linked, Entwicklungsrückstand, schwere Verhaltensauffälligkeit (Chorea)
- Hyperurikämie durch HGPRT Defekt; als Folge Defekt Vitamin B12 Metabolismus

–Wolfram Syndrom (Thiamin Responsive Anämia)

- Autosomal Rezessiv, Ringsideroblasten im KM
- Diabetes, N. Opticus Atrophie, Taubheit

–Orotazidurie

- Autosomal Rezessiv, ev. Entwicklungsrückstand
- Störung der Pyrimidin-, damit DNA Synthese, UMPS/ OPRT Mutation
- Ausscheidung von Orot-Säure im Urin, Kristalle

Shwachmann-Diamond Syndrom

Autosomal-rezessiv, 1:75 000, m:f 7:1

Exokrine Pankreasinsuffizienz → Gedeihstörung, Skelettmisbildungen

Heterozygote Mutation SBDS Gen (Ribosomales Regulator-Gen)

- Verantwortlich für 60S Subunit-Transport
- Stabilisation der Mitose-Spindel

Knochenmarks-Versagen:

- Neutropenie in 74-100%, zT. ondulierend
- Moderate makrozytäre Anämie und Thrombopenie nur in 50%
- Im Verlauf in 20% Panzytopenie (dann erhöhtes AML/MDS Risiko)

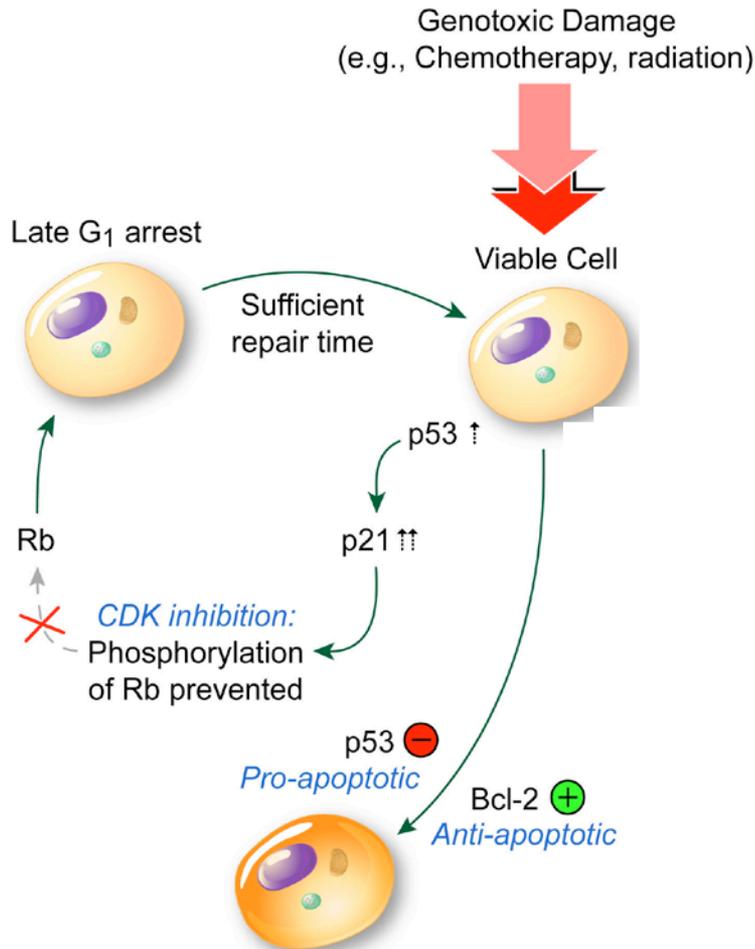
Transformation zu MDS und AML

- Klonale Abnormalität 29% (Mono 7), zT. benigne (Iso7q, del(20)(q11)
- Unterschiedliche AML/MDS Rate in Literatur (10% in 20 Jahren?)

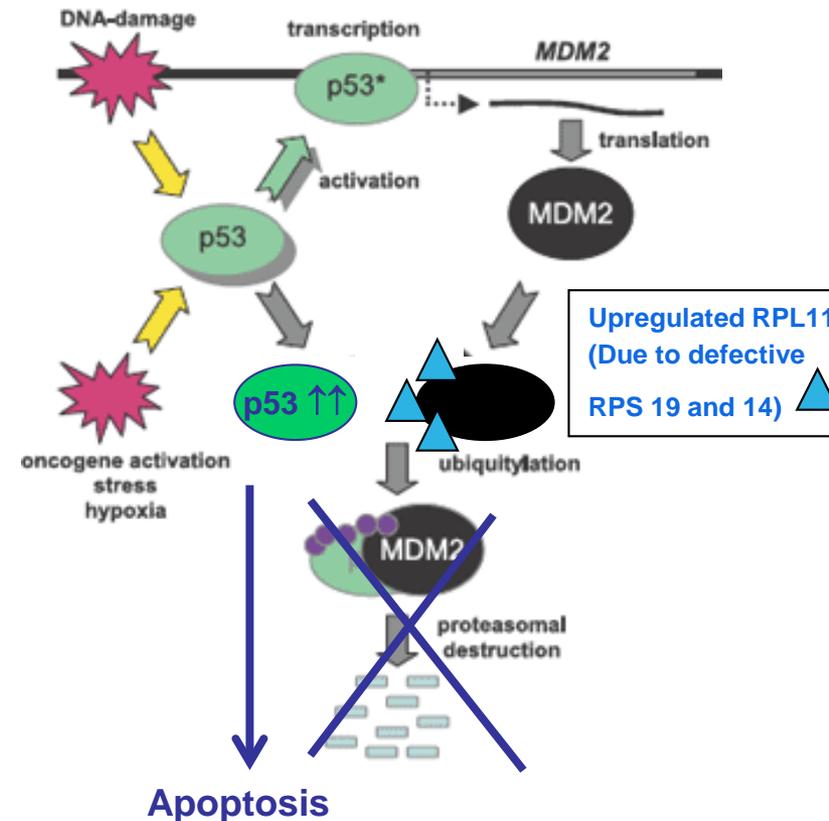
Dutt, Blood 2010, Nathan Oski 8th, 2015

Apoptose Regulation in Erythrozytären-Vorläufern: Defekte RPS19/14 erhöhen p53 durch MDM2 Inaktivierung

Gene Regulation of Apoptosis



Defective ribosomal synthesis leads to MDM2 inhibition and p53 activation in erythroid progenitor cells



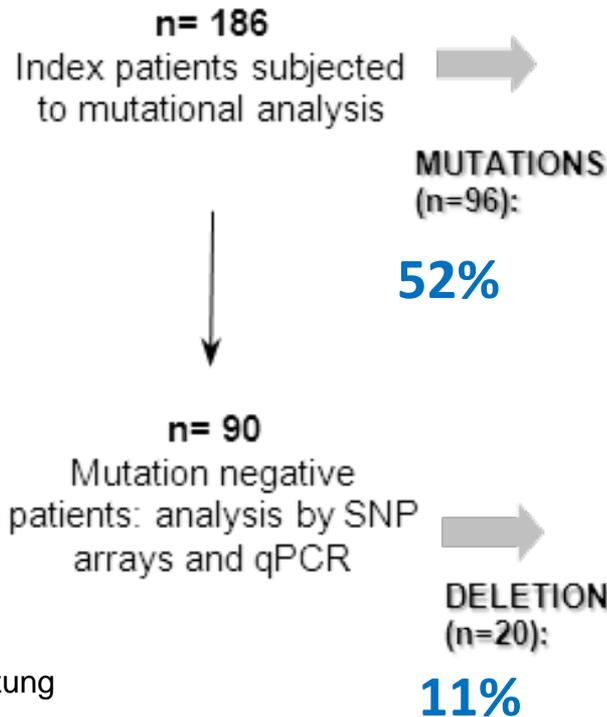
DBA-GPOH 2000 Studie

RPS/RPL - Genmutationen und Mikrodeletionen

Register geführt seit Jahr 2000 in Freiburg (D, A, CH)

2013: **244 Patienten** registriert (USA > 800, Paris ~250)

186 Patienten sequenziert



Gene	Patients	Reported Mutations	Novel Mutations
<i>RPS19</i>	47 (24.1%)	44	3
<i>RPL5</i>	15 (7.9%)	4	11
<i>RPS26</i>	13 (6.9%)	6	7
<i>RPL11</i>	9 (4.7%)	6	7
<i>RPL35a</i>	6 (3.1%)	1	5
<i>RPS17</i>	2 (1.1%)	0	2
<i>RPS24</i>	2 (1.1%)	0	2
<i>RPS10</i>	1 (0.5%)	1	0
<i>RPS7</i>	1 (0.5%)	1	0

No mutations in *RPL9*, *RPL19*, *RPL26*, *GATA1* and *KLF1*

Gene	Number of pts with deletions
<i>RPS17</i>	6
<i>RPL5</i>	5
<i>RPS19</i>	3
<i>RPL11</i>	3
<i>RPL35a</i>	3

M. Wlodarski
mit freundlicher Unterstützung

Bedeutung von RDW und MCV für die Differential Diagnose von Anämien

RDW	MCV		
	Mikro	Normo	Makro
Normal 11-15%	Alpha und beta Thalassämia minor	Entzündungs- Anämie, HbAS (Sichelzell-Träger)	SAA / MDS
Hoch	Eisenmangelanämie Compound S/beta- Thalassämie	Eisenmangel Kombinierte alimentäre A. Sichelzell-Krankheit HbSS	Vit B12- und Folsäure Mangel Neu/ Frühgeborene
Hoch		+MCHC hoch Immune /autoimmune Hämolyse, Sphärozytose Sichelzell-Krankheit	+MCHC hoch Immune/ autoimmune Hämolyse

Altersabhängige Normwerte für Hb, MCV, Ferritin

Alter	Hämoglobin g/l	MCV fl	Ferritin ug/l
0-7 d	135-200	95-115	90-630
8-30 d	100-160	85-100	90-630
1-3 mts	90-145	85-100	87-430
4-9 mts	95-135	75-95	20-200
9-24 mts	105-135	75-85	10-100
2-16 y	115-150	77-85	10-60
>16 y (f)	120-160	78-95	20-140
>16 y (m)	130-170	78-95	20-360

Kispi ZH-Normwerte

Diagnosis of MDS-RC by Bone Marrow Morphology and Histology

