

"Mama, trag mich!" - Muskuläre Hypotonie bei Thalassaemia major

Fallvorstellung

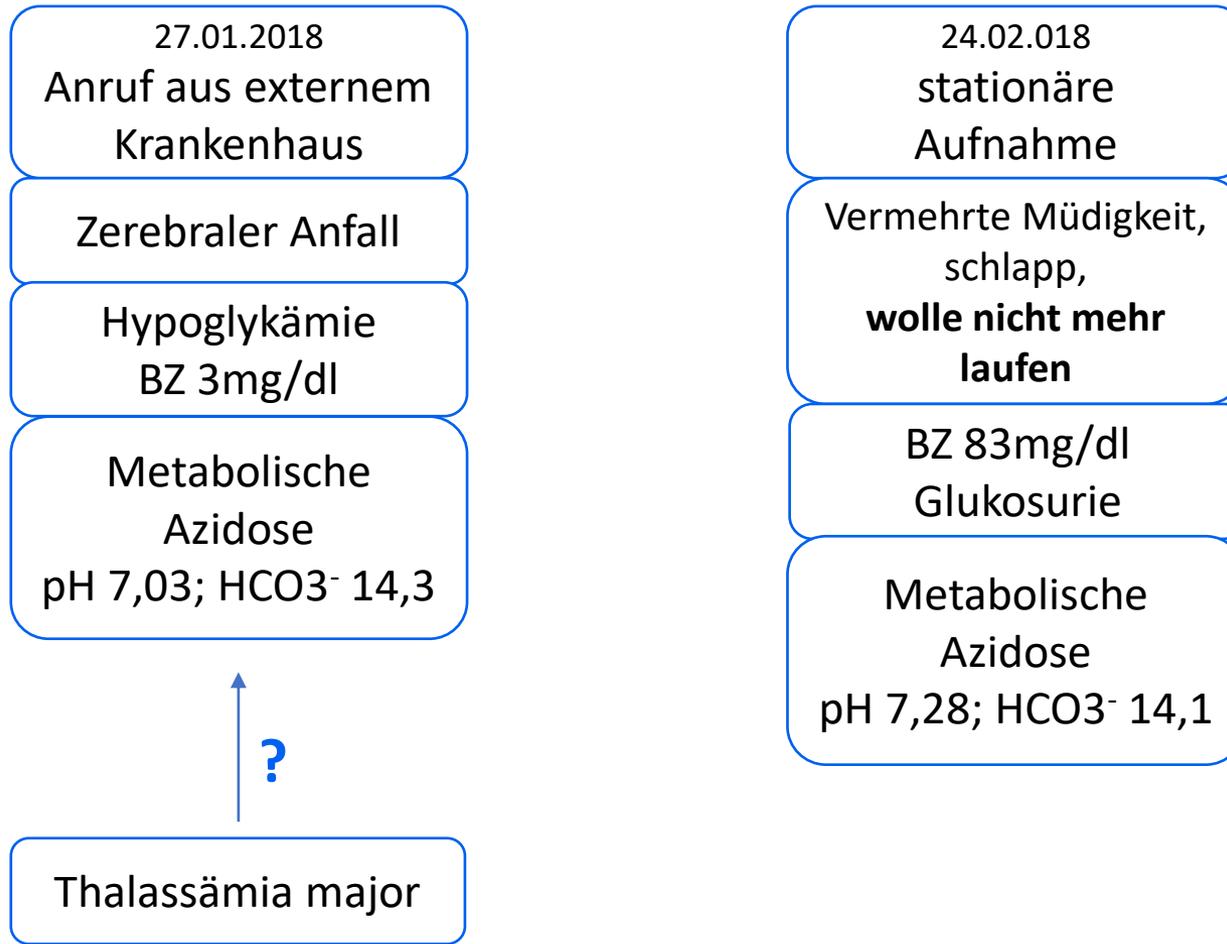
Hämatologie Heute – Köln, März 2019

Dr. med. Marie Probst
J.-W. Goethe- Universität Frankfurt am Main
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

3 Kinder mit Thalassämia major

- Chelattherapie mit Deferasirox
 - Beginn der Chelattherapie im Alter von 2 Jahren
- Symptome: Muskuläre Schwäche
 - Alter bei Symptombeginn: 3,6 Jahre (3,4 – 3,8)
 - Seit 1,6 Jahren (1,4 – 1,8) Therapie mit Deferasirox
 - neue Formulierung seit 15 Monaten (13-17 Monate)

3 5/12 Jahre alter Junge mit Thalassämia major



Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

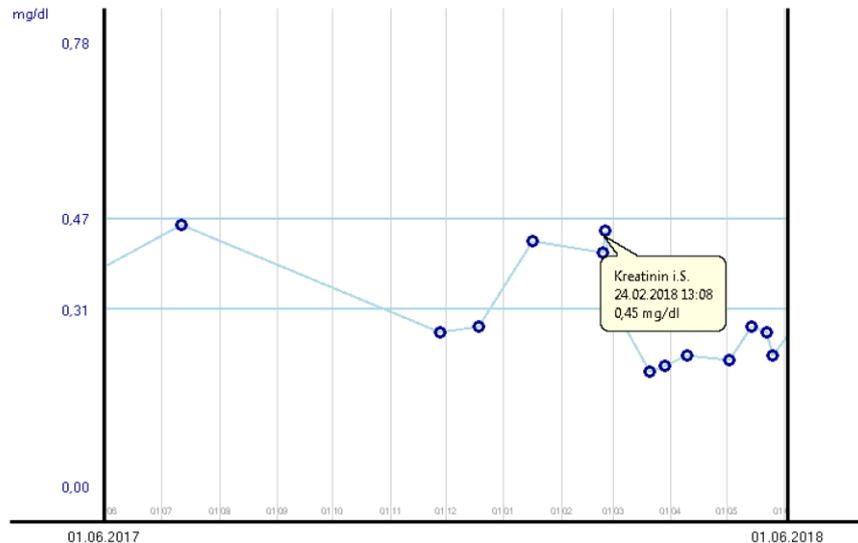
- Veränderungen von Nierenfunktionstests

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

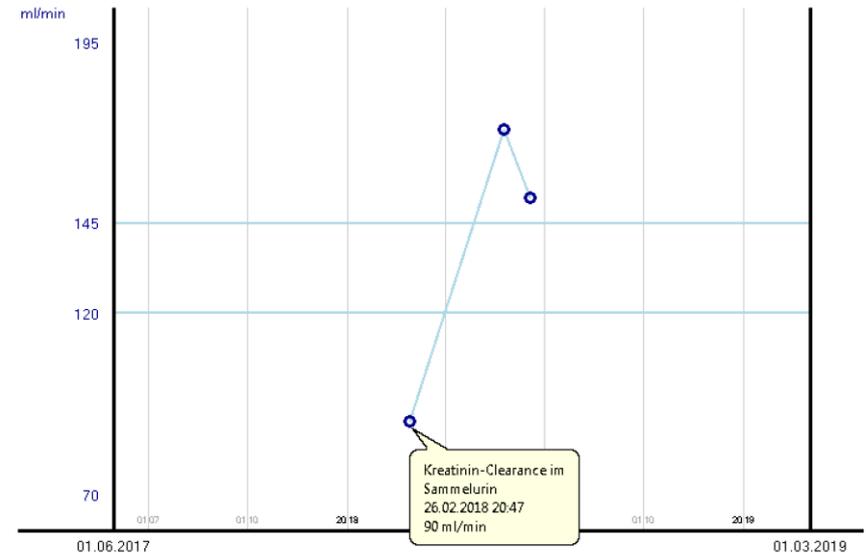
- Magen-Darm-Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Blähungen, Verstopfung und Verdauungsstörungen
- Hautausschlag
- Kopfschmerzen
- Veränderungen von Leberfunktionstests
- Juckreiz
- Veränderungen von Urintests (Eiweiß im Urin)

Albumin im Sammelurin 44mg/24h ↑
α1 Mikroglobulin i. SU 37mg/24h ↑

● Kreatinin i.S.



● Kreatinin-Clearance im Sammelurin



Carnitinbestimmung im Plasma/Serum

Gesamtcarnitin im Serum (01)	-	6.0	27.8 - 83.6	µmol/l
Freies Carnitin im Serum (01)	-	3.6	21.6 - 66.4	µmol/l
Acylcarnitin im Serum (01)	-	2.4	3.1 - 32.1	µmol/l
Quotient AcC/FC im Serum		0.7	0 - 0,7	

Carnitinbestimmung im Urin

Gesamtcarnitin im Urin (09)	+	450.4	96 - 222	µmol/g Krea
Freies Carnitin im Urin (09)		250.4		µmol/g Krea
Acylcarnitin im Urin (09)		200.0		µmol/gKrea

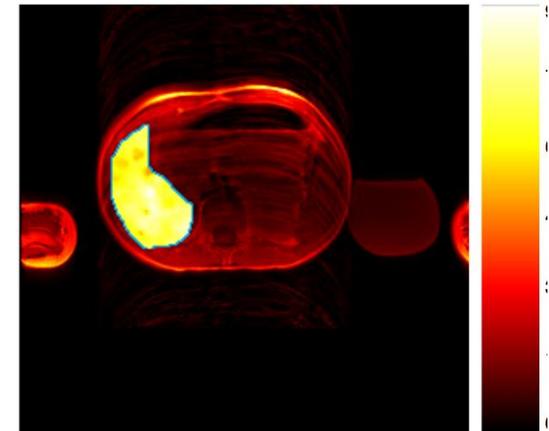
Carnitin im Urin: Erhöhte Konzentration von Carnitin, **renaler Verlust.**

Quantitative Bestimmung der Aminosäuren im Urin.
Generalisierte Hyperaminoacidurie passend zu einem renalen Fanconi Syndrom.

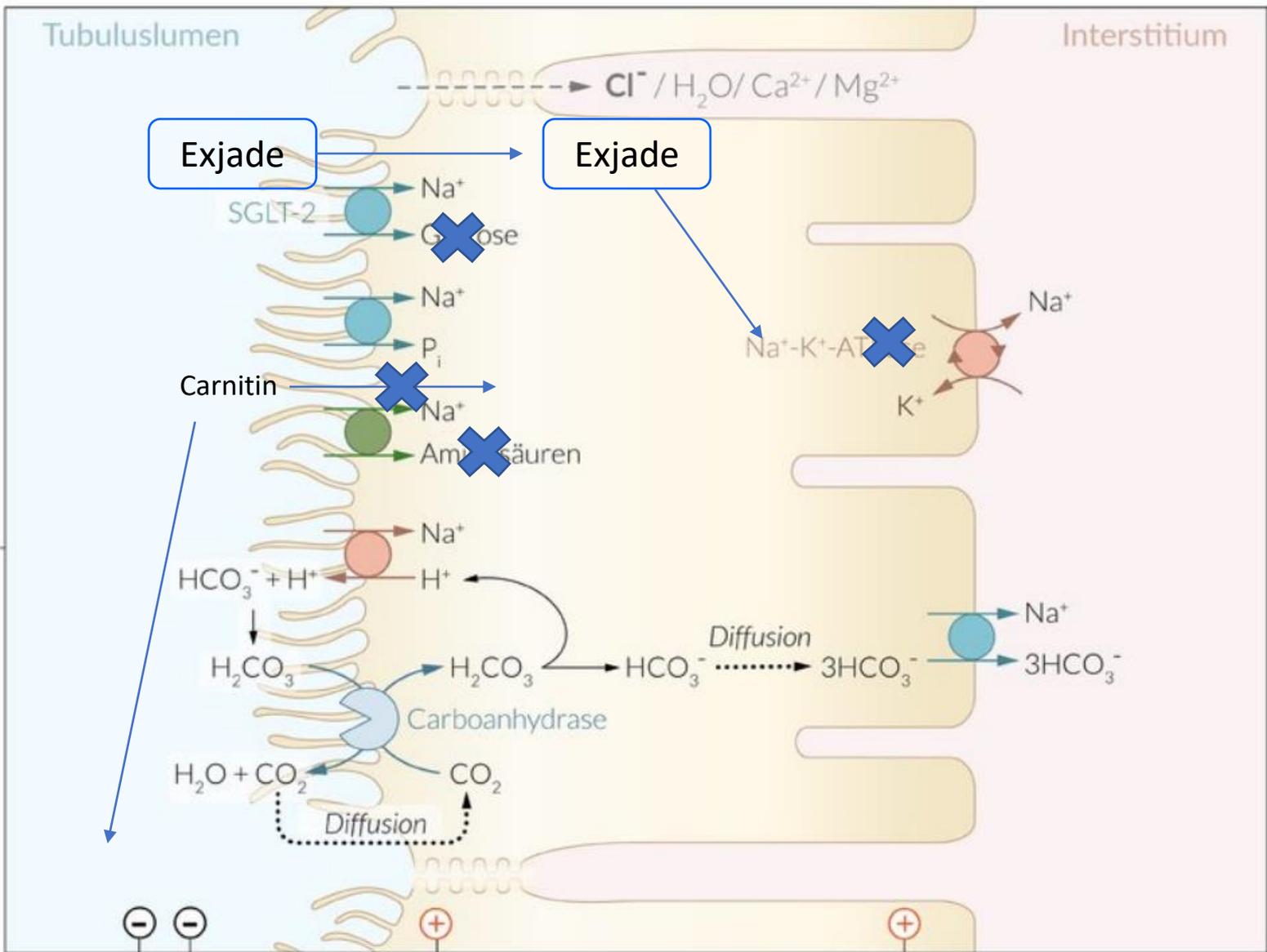
→ Überchelierung?
Lebereisenmessung
2.6mg/g dry tissue (NR: 0.17 – 1.8)

Transverse Relaxation Rate (R2) Image

R2(/s)



Therapie: Pause Deferasirox, Start Levocarnitin 200 mg/kg (3x1g bei 15kg)
Da HSCT geplant, kein erneuter Start mit Deferasirox, HSCT 4/2018



Baum M. J Pediatr Hematol Oncol. 32 (7)525-526 (2010)

In den nächsten 11 Monaten zwei weitere Kinder mit Thalassämia major und muskulärer Schwäche



Mögliche Ursache des Carnitin-Mangels

- Neue Formulierung von Deferasirox zeigt höhere Bioverfügbarkeit und dadurch höhere Akkumulation in den Zellen

Bei Myopathie als Ursache an einen Carnitin-Verlust im Rahmen eines tubulären Schadens denken.



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

**Beteiligte: A. Jarisch, L. Koscher, E. Fryns, M. Chmelnik,
S. Zimmermann, M. Becker, K. Bochennek, T. Klingebiel**



Carnitinbestimmung im Plasma/Serum

Gesamtcarnitin im Serum (01)	-	21.4	27.8 - 83.6.	µmol/l
Freies Carnitin im Serum (01)	-	17.2	21.6 - 66.4	µmol/l
Acylcarnitin im Serum (01)		4.2	3.1 - 32.1	µmol/l
Quotient AcC/FC im Serum		0.2	0 - 0,7	

Beurteilung:

Freies Carnitin diskret erniedrigt.

Carnitinbestimmung im Urin

Gesamtcarnitin im Urin (09)	-	90.3	96 - 222	
Freies Carnitin im Urin (09)		81.2		
Acylcarnitin im Urin (09)		9.1		

Beurteilung:

Tubuläre Rückresorption 99%.

Material:

Urin
Serum

Carnitinbestimmung im Plasma/Serum

Gesamtcarnitin im Serum (01)	+	109.3	27.8 - 83.6.	µmol/l
Freies Carnitin im Serum (01)	+	95.7	21.6 - 66.4	µmol/l
Acylcarnitin im Serum (01)		13.6	3.1 - 32.1	µmol/l
Quotient AcC/FC im Serum		0.1	0 - 0,7	

Carnitinbestimmung im Urin

Gesamtcarnitin im Urin (09)	+	12776.9	96 - 222	µmol/g Krea
Freies Carnitin im Urin (09)		8376.9		µmol/g Krea
Acylcarnitin im Urin (09)		4400.0		µmol/gKrea

Beurteilung:

Unter Substitution hohe Carnitinkonzentration.
Tubuläre Rückresorption 78%

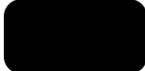
Laboreingangsdatum: 22.01.2019, 15:56 Entnahmedatum: Auftragsdatum: 22.01.2019, 15:56

Auftragsdatum: 01.10.2018, 14:55
Laboreingang: 01.10.2018, 14:55
Befundstatus: **Endbefund**

Analyt	Analysen- ergebnisse	Referenz- bereich	Einheit	Bewertung	Kommentar	Verfahren
Spontanurin						
Phosphat (anorg.) i.U. (09)	- 26.4	40 - 140	mg/dl			V1)
Kreatinin i.U. (09)	-- 13	28 - 217	mg/dl			V2)
a1-Mikroglobulin i.U. (09)	++ 21.10	< 5.91	mg/l			V3)
Urin-Stick						
Leukozyten (09)	negativ	negativ	/µl			V4)
Erythrozyten (09)	+ 0.03	negativ	mg/dl	positiv		V4)
pH (09)	9.0	5,0 - 9,0				V4)
Nitrit (09)	negativ	negativ	mg/dl			V4)
Protein (09)	+ 10	negativ - 10	mg/dl			V4)
Glukose (09)	+ 100	negativ	mg/dl	positiv		V4)
Keton (09)	negativ	negativ	mg/dl			V4)
Urobilinogen (09)	normal	normal - 2	mg/dl			V4)
Bilirubin (09)	negativ	negativ - 1	mg/dl			V4)
Ascorbinsäure (09)	negativ	negativ	mg/dl			V4)
Spez. Gewicht (09)	1.012	1,010 - 1,040				V5)
Trübung der Probe (09)	Klar					V6)
Eigenfarbe des Urin (09)	Hellgelb					V7)
Urinsediment (maschinell)						
Bakterien (09)	+/-					V8)
Epithel nicht Klassifiziert (09)	+ normal	normal				V8)

Materialien
(09) Urin-Spontan

Verfahren
V1) Molybdat V2) Jaffe o. Enteiweißung V3) immun. Trübungstest V4) Teststreifen
V5) Refraktometrie V6) Turbidimetrisch V7) Farbsensor V8) Digitale Mikroskopie

Name: 
Vorname:
Geb. Datum:

Analyt	Analysen- ergebnisse	Referenz- bereich	Einheit	Bewertung	Kommentar
Material: Urin Serum					
Carnitinbestimmung im Plasma/Serum					
Gesamtcarnitin im Serum (01)	+	109.3	27.8 - 83.6.	µmol/l	
Freies Carnitin im Serum (01)	+	95.7	21.6 - 66.4	µmol/l	
Acylcarnitin im Serum (01)		13.6	3.1 - 32.1	µmol/l	
Quotient AcC/FC im Serum		0.1	0 - 0,7		
Carnitinbestimmung im Urin					
Gesamtcarnitin im Urin (09)	+	12776.9	96 - 222	µmol/g Krea	
Freies Carnitin im Urin (09)		8376.9		µmol/g Krea	
Acylcarnitin im Urin (09)		4400.0		µmol/gKrea	

Beurteilung:

Unter Substitution hohe Carnitinkonzentration.
Tubuläre Rückresorption 78%

Materialien
(01) Serum (09) Urin-Spontan

Carnitinbestimmung im Plasma/Serum

Gesamtcarnitin im Serum (01)	-	19.6	27.8 - 83.6	µmol/l
Freies Carnitin im Serum (01)	-	15.6	21.6 - 66.4	µmol/l
Acylcarnitin im Serum (01)		4.0	3.1 - 32.1	µmol/l
Quotient AcC/FC im Serum		0.3	0 - 0,7	

Beurteilung:

Keine klinischen Angaben

CARNITINSTATUS im Serum:

Moderat verminderte Konzentrationen des gesamt und freien Carnitins, vermutlich sekundär bedingt (zB alimentär oder renaler Verlust).

Carnitinbestimmung im Urin

Gesamtcarnitin im Urin (09)	-	26.7	96 - 222	µmol/g Krea
Freies Carnitin im Urin (09)		4.7		µmol/g Krea
Acylcarnitin im Urin (09)		22.0		µmol/gKrea

Beurteilung:

Carnitin Konzentration im Urin niedrig, kein H.a. renalen Verlust.

Laboreingangsdatum: 05.12.2018, 13:55

Entnahmedatum:

Auftragsdatum:

05.12.2018, 13:55

Analyt	Analysen- ergebnisse	Referenz- bereich	Einheit	Bewertung	Kommentar
Spontanurin					
Natrium i.U. (09)	92	54 - 190	mmol/l		
Kalium i.U. (09)	+ 110.9	20 - 80	mmol/l		
Chlorid i.U. (09)	122	54 - 158	mmol/l		
Magnesium i.U. (09)	4.68		mmol/l		
Calcium i.U. (09)	+ 8.41	1.7 - 5.3	mmol/l		
Phosphat (anorg.) i.U. (09)	121.5	40 - 140	mg/dl		
a1-Mikroglobulin i.U. (09)	++ 65.10	< 5.91	mg/l		
Urin-Stick					
Leukozyten (09)	negativ				
Erythrozyten (09)	+ 0.03	negativ	mg/dl	positiv	
pH (09)	6.5	5,0 - 9,0			
Nitrit (09)	negativ				
Protein (09)	+ 50	negativ - 10	mg/dl	positiv	
Glukose (09)	negativ				
Keton (09)	negativ				
Urobilinogen (09)	+ >8	normal - 2	mg/dl	positiv	
Bilirubin (09)	negativ				
Ascorbinsäure (09)	negativ				
Spez.Gewicht (09)	1.026	1.010 - 1.040			
Trübung der Probe (09)	Verschleiert				
Eigenfarbe des Urin (09)	Bernstein				
Urinsediment (maschinell)					
Erythrozyten (09)	3	0 - 17	/µl		
Leukozyten (09)	+ 39	0 - 28	/µl		
Bakterien (09)	+				
Epithel nicht Klassifiziert (09)	+ normal				
Amorphe Kristalle (09)	selten				

Materialien

(09) Urin-Spontan

Verfahren

Ferritin i.S.

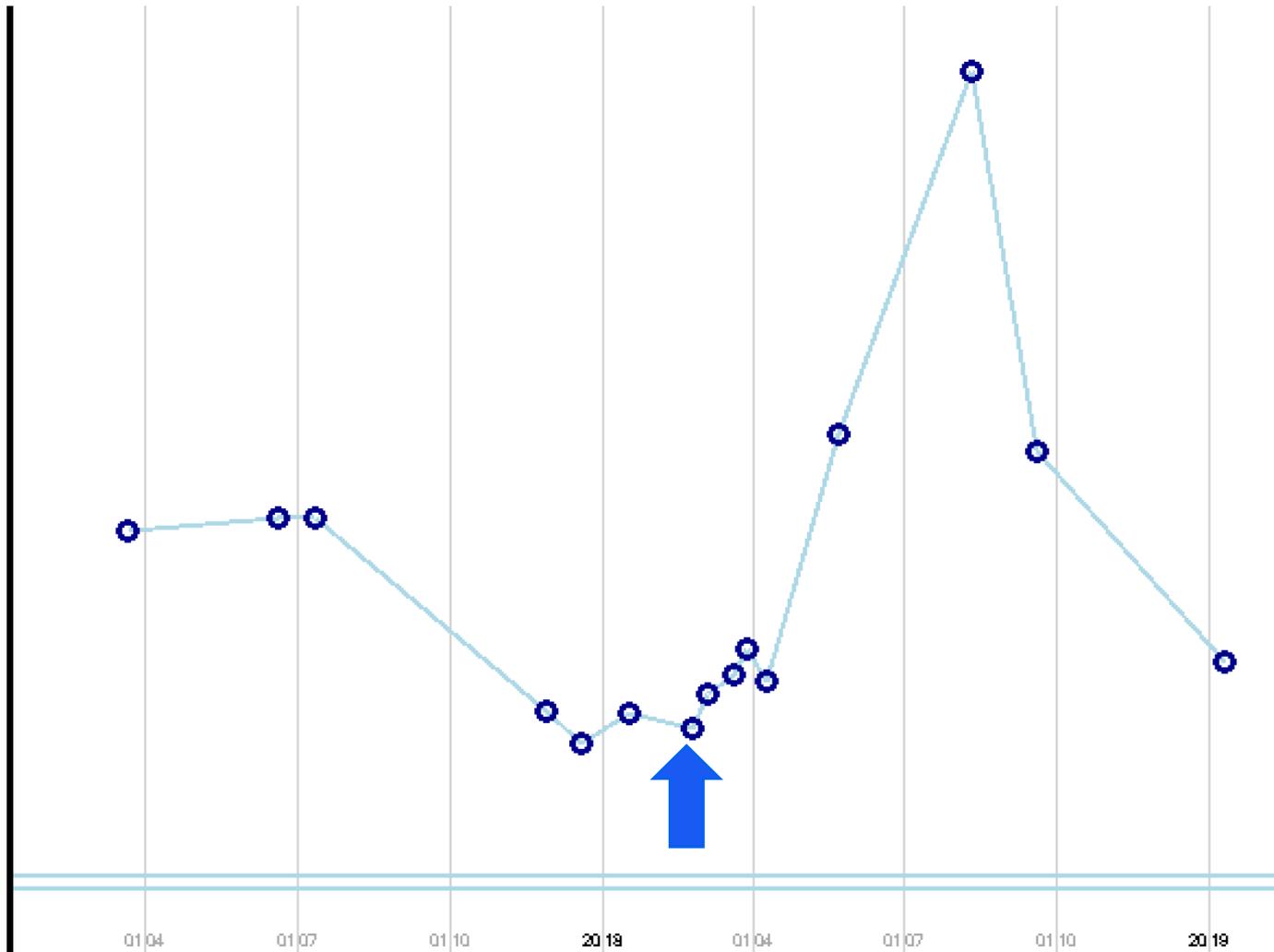
Zeitraum: ab Datum: bis Datum: Skalieren auf:

Ferritin i.S.

ng/ml

3089

50



11.01.2017

11.02.2019

Ferritin i.S.

Zeitraum:

frei

ab Datum:

25.06.2016

bis Datum:

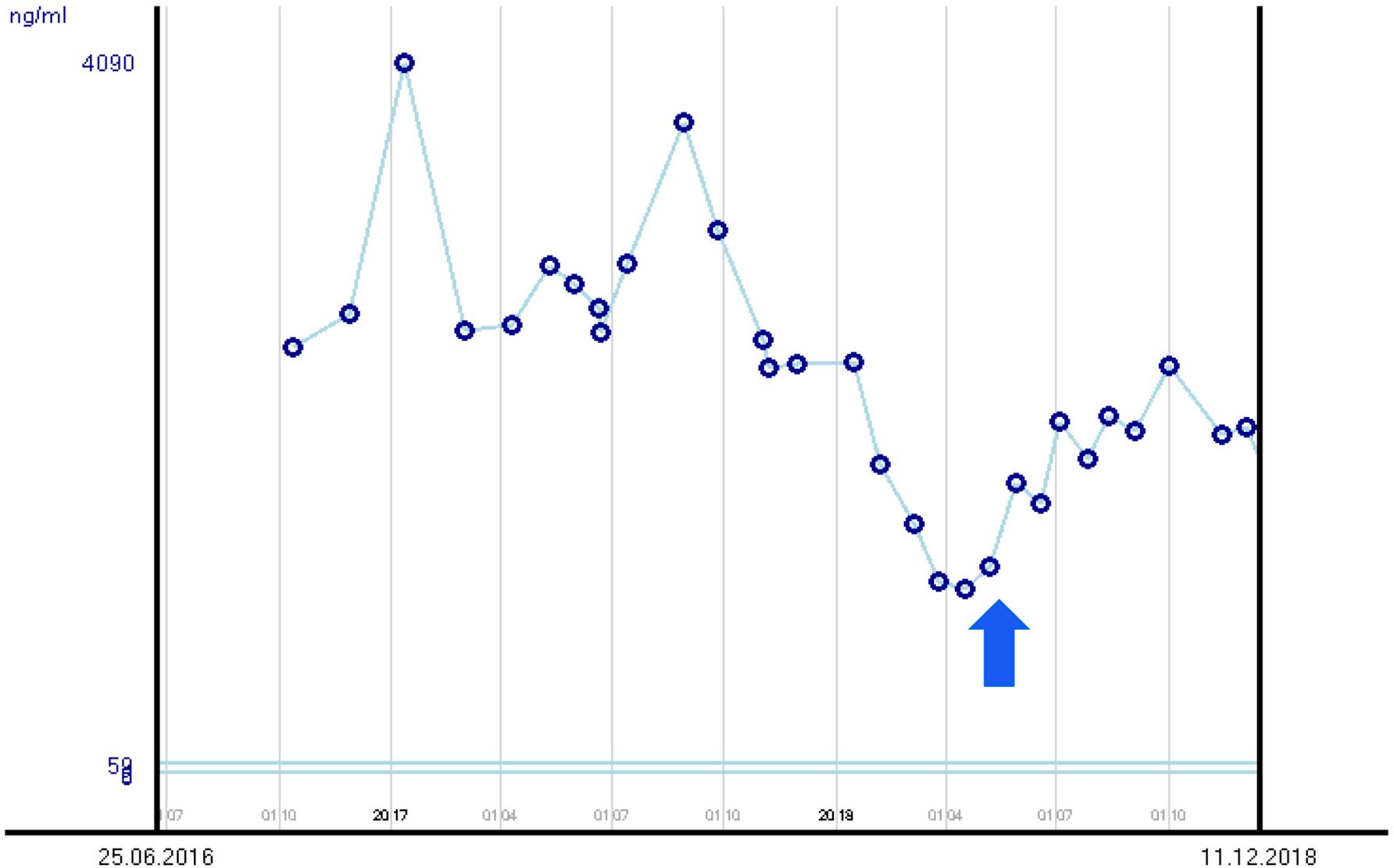
11.12.2018

Skalieren auf:

Referenz

Aktualisiere

Ferritin i.S.



Ferritin i.S.

Zeitraum:

1 Jahr

ab Datum:

11.03.2018

bis Datum:

11.03.2019

Skalieren auf:

Referenz

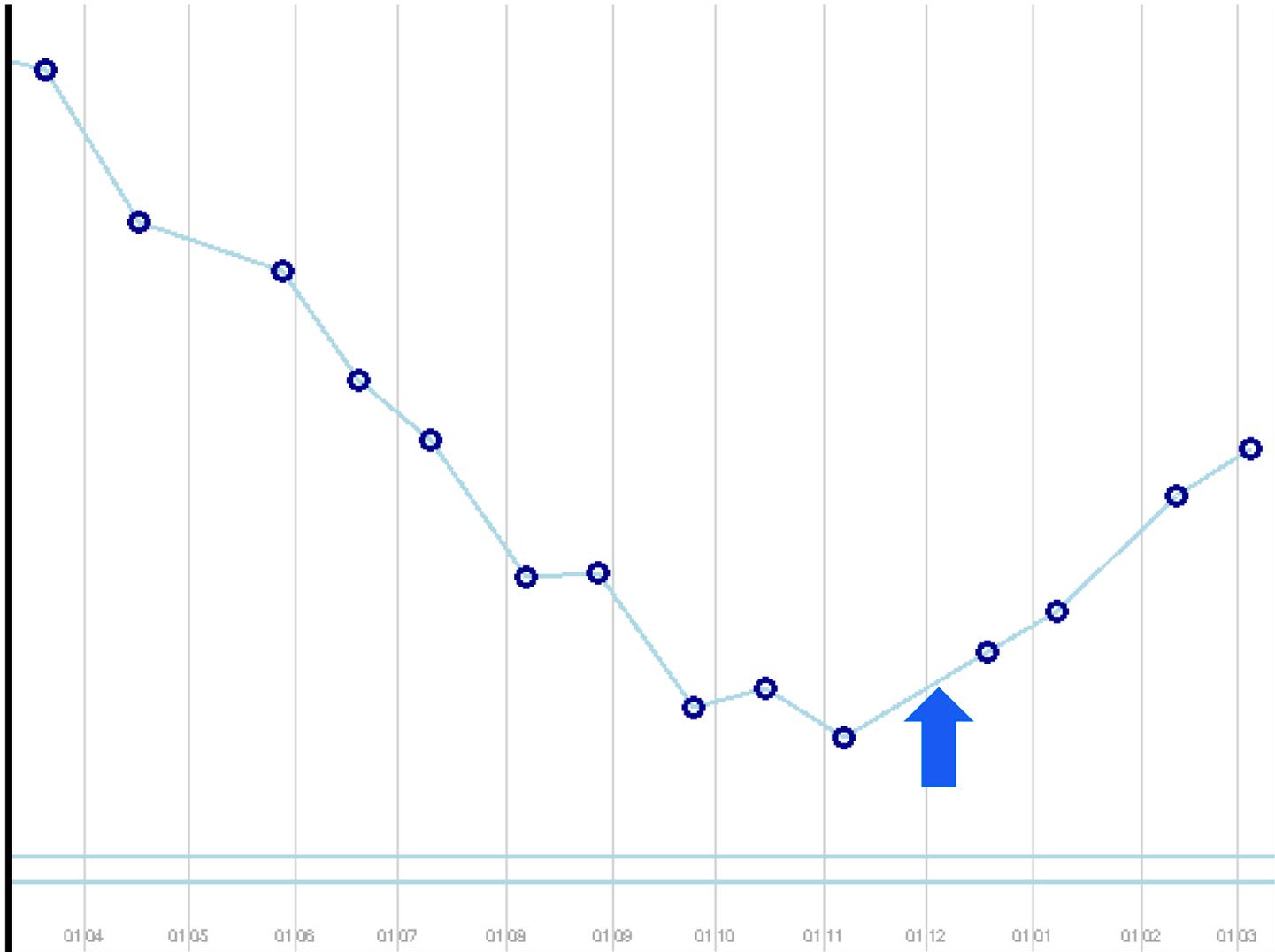
Aktualisieren

Ferritin i.S.

ng/ml

1540

59



11.03.2018

1 Jahr

11.03.2019