







Genotyp- und Phänotyp-Extension bei congenitaler dyserythropoetischer Anämie Typ 1 (CDA1)

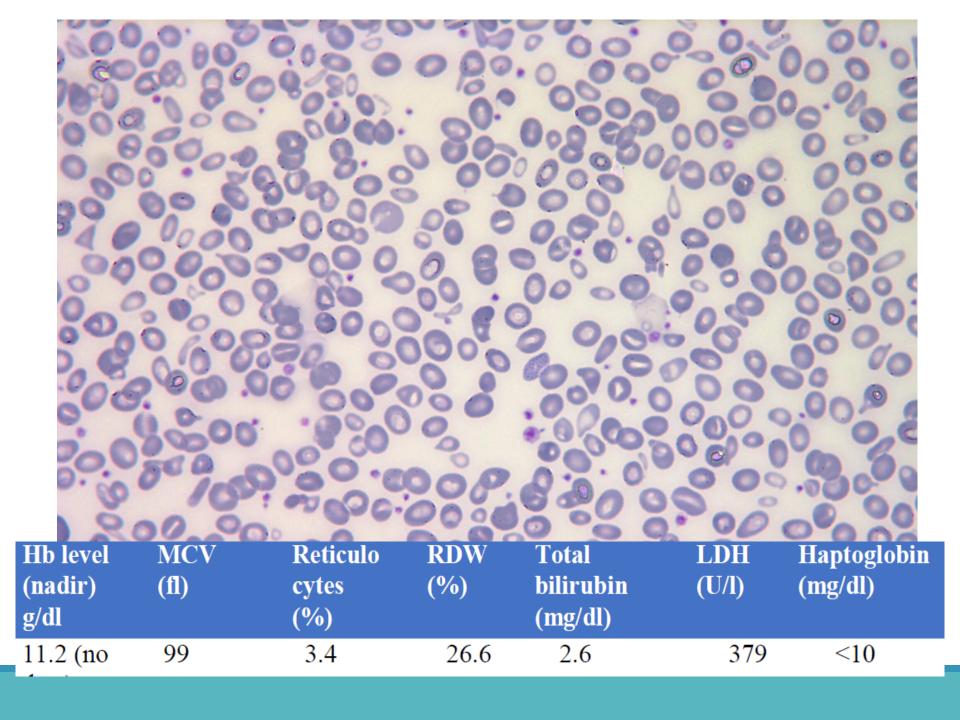
TERESA MATIQI

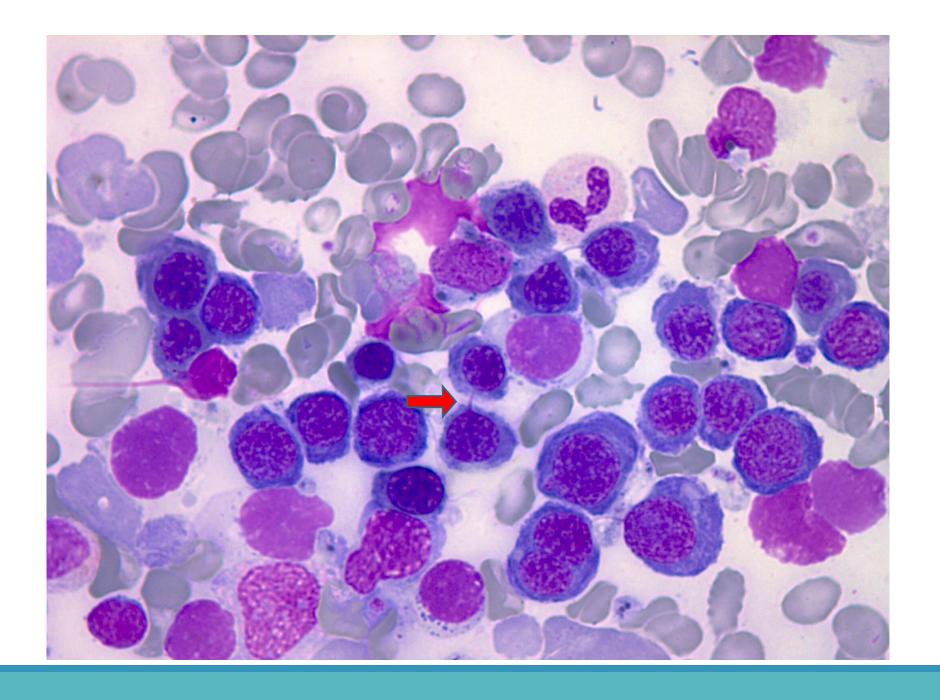
RAUL JIMENEZ HEREDIA, JASMIN DMYTRUS, ANA KROLO, PETRA ZEITLHOFER, OSKAR A. HAAS, ULRIKE SALZER, KAROLY LAKATOS, KAAN BOZTUG UND IFO KAGER

Fall 1

- > 17 Jahre, männlich
- >Zuweisung wegen einer kompensierten kongenitalen hämolytischen Anämie
- >Anamnese:
 - Im Neugeborenen- und Säuglingsalter Erythrozytenkonzentrate erhalten
 - Operative Sanierung von Lungenvenenfehlmündungen + ASD II
 - Kardiologisch stabil, jedoch seit Jahren starke Kopfschmerzen
- ➤ Auffälligkeiten im Status: Ikterus, hohe Stirn, Splenomegalie und Klinodaktylie.
- Sowohl hämatologisch als auch genetisch konnte die Diagnose CDA1 gestellt werden.
- Im MRT des Schädels zeigte sich neben einer ausgeprägten extramedullären Blutbildung eine Arnold-Chiari-Malformation Typ 1 (ACM1) mit Syringomyelie. Seit operativer Sanierung der ACM1 hat der Patient keine Kopfschmerzen.







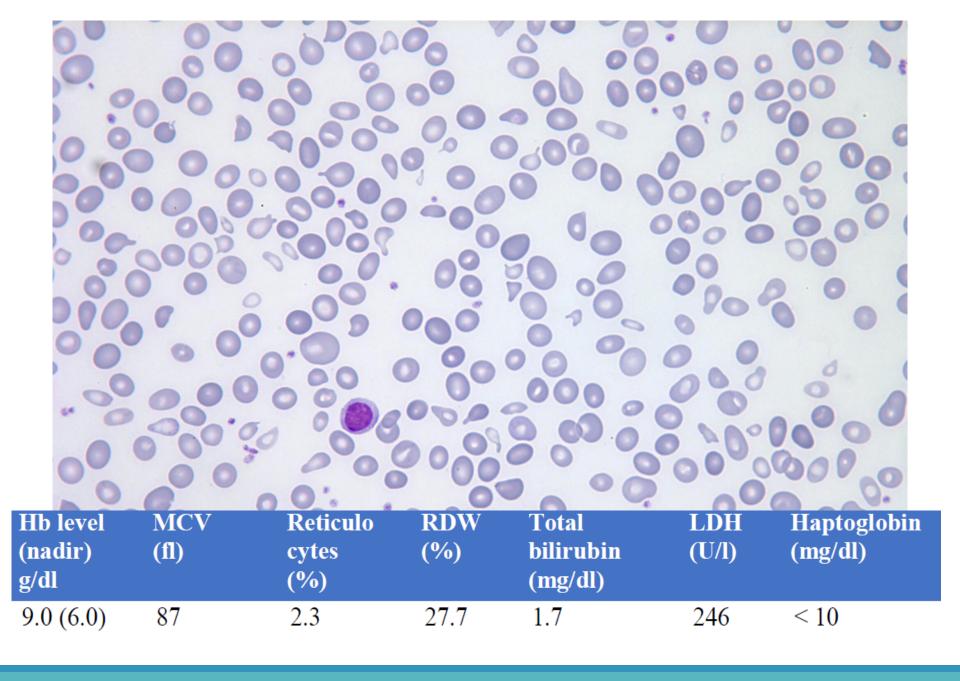


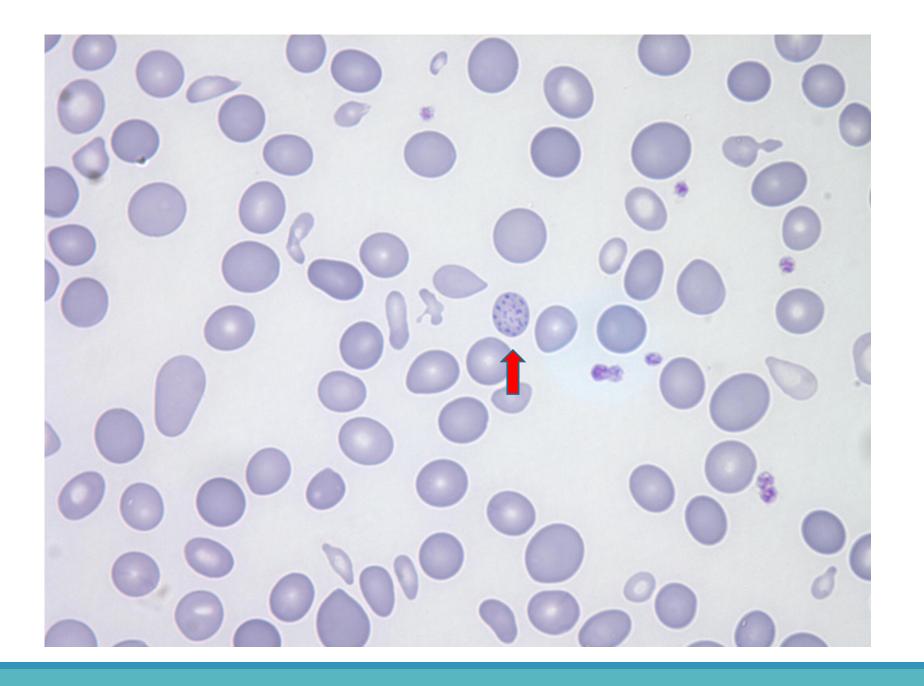


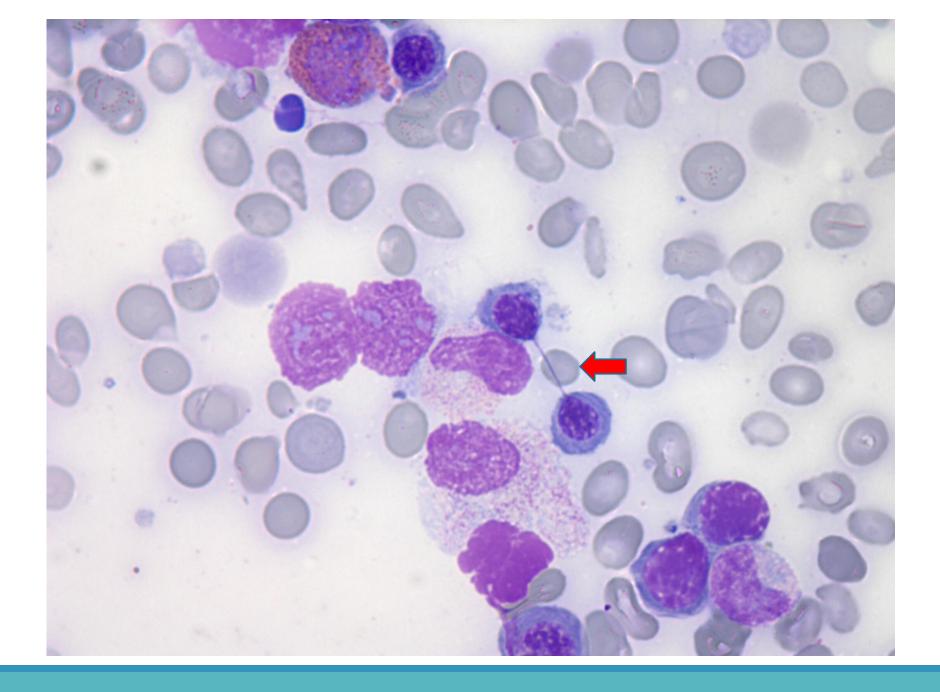
Fall 2

- ≥2 Monate, männlich
- ➤ Zuweisung wegen kongenitaler hämolytische Anämie nach mehrmaligen Erythrozytengaben
- Im Kleinkindalter stabiler Hb, selten Gabe von Erythrozytenkonzentraten
- Im Blutausstrich zeigte sich eine ausgeprägte Aniso- und Poikilozytose
- Im Alter von 4 Jahren Diagnosestellung mittels Hämatologie-Panel und Nachweis von Kernbrücken zwischen Erythroblasten im Knochenmark









Genetik bei unseren Patienten

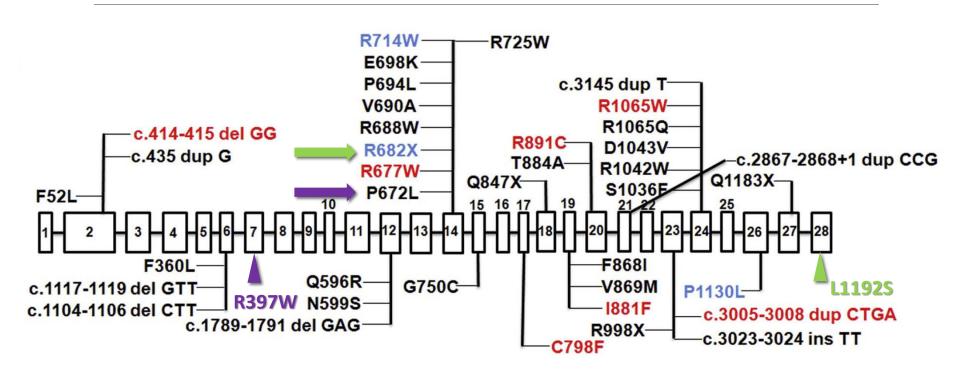
- ➤ Bei beiden Patienten konnten mittels NGS-basierten Hämatologie-Panels (sequenziert auf Illumina HiSeq3000 Platform) neue autosomal rezessiv vererbte pathogene Varianten in CDAN1 identifiziert werden.
- ▶ Patient 1: NM_138477.2:c.2015C>T p.P672L c.1189C>T p.R397W
- Patient 2: NM_138477.2:c.2044C>T p.R682* c.3575T>C p.L1192S



Pathogenic variants in CDAN1

Patient 1: p.672L (known) and p.R397W (novel)

Patient 2: p.R682X (known) and p.L1192S (novel)



CDA Typ 1

Fakten:

- ➤ Autosomal rezessive Varianten (CDAN1>>C15ORF41)
- > etwas >300 Patienten
- ➤ Hämochromatose, extramedulläre Blutbildung
- ▶65% der Patienten haben angeborene Anomalien (Skelett, Herz) -> Patient 1-> Phänotyp Extension (ACM1, PAPVD+ASDII)

➤ Therapie:

- ➤ Bedarfsgerechte Gabe von Erythrozytenkonzentraten
- Eisenchelatierung (beide Patienten dzt. keine Fe-Überladung)
- ➤ Evtl. Interferon Alpha
- Bei sehr schwerem Verlauf kann eine potentiell kurative hämatopoetische Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Schlussfolgerung

Wir empfehlen:

- kardiale Basisdiagnostik
- bei auffälliger Fazies oder klinischen Beschwerden eine craniale MRT Untersuchung durchführen
- Genotyp/Phänotyp Daten prospektiv in einem internationalen Register erheben, um eine genauere Genotyp/Phänotyp-Korrelation festzustellen und somit eine bessere Grundlage für das Management von Patienten mit dieser extrem seltenen Krankheit zu haben

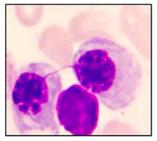


Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

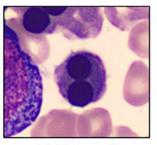


CDA - Subtypen

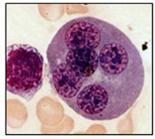
CDA type	I	II	III Familial	III Sporadic	Variants
Inheritance	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Dominant	Variable	Autosomal dominant or X linked or recessive
Cases reported	>300	>450	2 families	<20	~70
BM morphology (light microscopy)	Abnormal chromatin structure, chromatin bridges	Binuclearity, multinuclearity of mature erythroblasts	Giant multinucleated erythroblasts	Giant multinucleated erythroblasts	CDA I-like, CDA II-like, others
BM EM findings	"Spongy" heterochromatin, invagination of cytoplasm into the nucleus	Peripheral cysternae beneath the plasma membrane	Clefts in heterochromatin, autophagic vacuoles, intranuclear cisternae	Various	Various
Mutated gene	CDAN1, C15ORF41	SEC23B	KIF23	Unknown	KLF1, GATA-1, unknown
Associated dysmorphology/organ involvement	Skeleton	Variable, rare	Monoclonal gammopathy, myeloma, angioid streaks	Variable	CNS, others



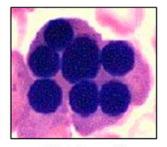




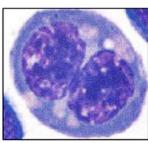
CDA type II



CDA type III familial



CDA type III sporadic



CDA variants

Congenitale dyserythropoetische Anämie

- ➤ heterogene Gruppe hämatologischer Erkrankungen gehören zu den angeborenen Knochenmarkversagens Syndromen (IBMFS)
- 5 Subtypen
- Charakteristika:
 - ➤ Kongenitale makrozytäre Anämie
 - ineffektive Erythropoese
 - Unterschiedlich ausgeprägte Hämolyse
 - > spezifische Erythroblastenmorphologie im Knochenmark
 - Entwicklung einer sekundären Hämochromatose
 - manchmal vergesellschaftet mit angeborenen Anomalien



Die congenitale dyserythropoetische Anämie Typ 1

- Etwa 300 Erkrankte weltweit
- ➤ Erbgang autosomal rezessiv durch pathogene Varianten im CDAN1 oder selten im C15ORF41 Gen
- Chronisch hämolytische, makrozytäre Anämie mit Aniso- und Poikilozytose
- Knochenmark:
 - > Erythroide Hyperplasie und Dyserythropoese
 - >Zweikernige Erythroblasten
 - ➤ Kernbrücken zwischen Erythroblasten



CDAN1 Gen

- ➤ Lokalisation: Chromosom 15q
- Codiert das Protein Codanin 1
 - ➤ Codanin 1 ist in vielen Zellen des Körpers aktiv
 - ➤ Spielt eine wichtige Rolle in der Stabilität des Nucleolus
- ➤ Bisher 30 Mutationen weltweit bekannt bei CDA Typ 1



Inhalt

- ➤ Patientenvorstellung
- ➤ Genetik der Patienten
- **≻**CDA
- **>** Schlussfolgerung

