




Titel:	Diagnostik af tilstande med medfødt knoglemarvssvigt
Forfattergruppe:	Henrik Hasle, Mimi Kjærsgaard, Birgitte Lausen, Mathias Rathe, Steen Rosthøj, Malgorzata Pulczynska Wason, Peder Skov Wehner, Pernille Wendtland
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Hæmatologisk Onkologisk
Tovholders navn og mail:	Tania Nicole Masmás  tania.nicole.masmás@regionh.dk

Diagnostik af tilstande med medfødt knoglemarvssvigt

Indholdsfortegnelse

Indhold

Indholdsfortegnelse	1
Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	3
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	4
Beskrivelse af de enkelte sygdomme	4
Fanconi anæmi (FA)	4
Dyskeratosis congenita (DC)	5
Medfødt amegakaryocytisk trombocytopeni (CAMT)	6
Shwachman-Diamond syndrom (SDS)	6
Diamond-Blackfan anæmi (DBA)	7
Kongenit dyserythropoietisk anæmi (CDA)	9
Behandling og monitorering	9
Referencer	9
Interessekonflikter	11
Appendiks	12

Resume

Medfødt knoglemarvssvigt er karakteriseret ved perifer pancytopeni og en hypo- eller acellulær knoglemarv uden eller med få myeloide eller lymfoide precursor celler. Sygdommene er sjældne med en prævalens fra under 1 til ca. 7 per million levendefødte børn.

De kliniske debut symptomer afhænger af hvilke hæmatologiske cellelinje, der er påvirket på diagnosetidspunktet:

- Hæmorigisk diatese ses sekundært til trombocytopeni
- Træthed og bleghed ses sekundært til anæmi
- Feber, slimhinde ulcerationer og bakterielle infektioner ses sekundært til neutropeni

Knoglemarvssvigt kan debutere langsomt med kun let påvirkning af én hæmatologisk cellelinje. Nogle tilstande diagnosticeres sent dvs. hos det store barn eller i tidlig voksenalder. Tidlig diagnostik er vigtig og kan medføre rettidig behandling og dermed bedre prognosen for barnet. De 6 hyppigste årsager til medfødt knoglemarvssvigt hos børn gennemgås i det følgende.

Baggrund

Knoglemarvssvigt er karakteriseret ved perifer pancytopeni og en hypo- eller acellulær knoglemarv uden eller med få myeloide eller lymfoide precursor celler indeholdende fedtceller, stromale

elementer og blodkar. De få tilbageværende hæmatopoietiske celler vil ofte være dysplastiske med hyponukleære små megakaryocytter, multinukleære røde celler eller hypogranulære myeloide celler. Der ses ikke infiltrater af maligne celler. Knoglemarvssvigt kan være erhvervet eller mere sjældent medfødt (konstitutionel) ¹⁻³.

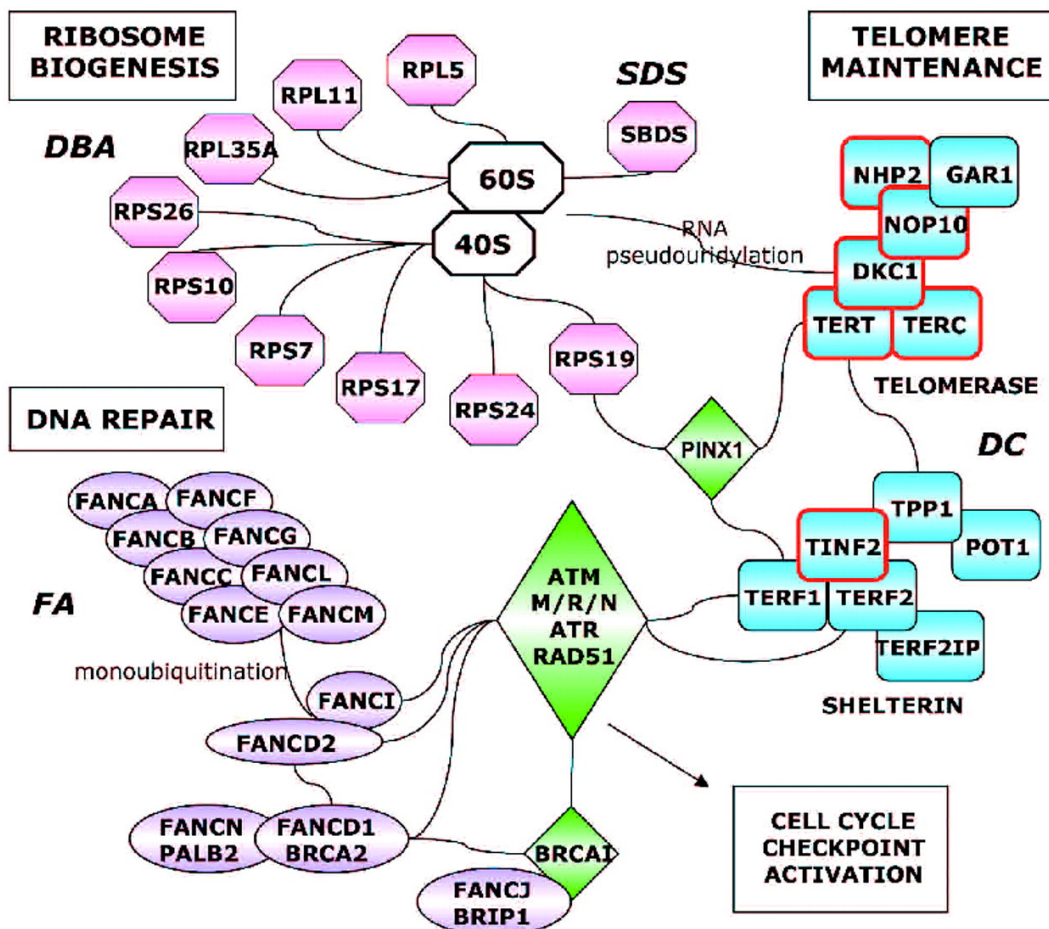
*Denne vejledning omhandler kun de **medfødte** knoglemarvssvigt, og der vil primært blive fokuseret på diagnostik af disse tilstande.*

Diagnostik af medfødt knoglemarvssvigt er en højt specialiseret opgave, der bør institueres hurtigst muligt efter tilstanden mistænkes, da tidlig diagnostik kan medføre rettidig behandling og dermed bedre prognosen for barnet.

Medfødte knoglemarvssvigt er sjældne sygdomme med en prævalens fra under 1 til ca. 7 per million levendefødte børn bl. a. afhængig af etnicitet ^{2,4}. I denne vejledning beskrives de hyppigste medfødte knoglemarvssvigt hos børn:

- Fanconi anæmi (FA)
- Dyskeratosis congenita (DC)
- Medfødt amegakaryocytisk trombocytopeni (CAMT)
- Shwachman-Diamond syndrome (SDS)
- Diamond-Blackfan anæmi (DBA)
- Kongenit dyserythropoietisk anæmi (CDA)

De medfødte knoglemarvssvigt er forbundet med hinanden via tæt gen fællesskab/nærhed ⁵.



RP ribosomal protein; FANCA, Fanconi anemia complementation group; DKC1, dyskeratosis congenita 1, dyskerin; NOP10, nucleolar protein 10 homolog; NHP2, non-histone ribonucleoprotein 2 homolog; GAR1, glycine and arginine rich ribonucleoprotein 1 homolog; TERF1, telomeric repeat binding factor 1; TERF2, telomeric repeat binding factor 2; TINF2, TERF1-interacting nuclear factor 2; TERF2IP, TERF2 interacting protein

(RAP1); POT1 protection of telomeres 1 homolog; TPP1, TIN2 interacting protein 1 (= ACD, adrenocortical dysplasia homolog); PINX1, PIN2 (=TERF1) interacting protein; ATM, ataxia telangiectasia mutated; M/R/N = MRE11/RAD50/NBS1, meiotic recombination 11 homolog A/radiation resistance 50 homolog/Nijmegen breakage syndrome 1; ATR, ataxia telangiectasia and Rad3 related (Seckel syndrome); BRCA1, breast cancer 1. BRIP1, BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1; PALB2, partner and localizer of BRCA2.

Symptomer og objektive fund

Debut alder for præsentation vil afhænge af tilstanden, se nedenfor for mere specifik beskrivelse af de enkelte tilstande. De kliniske debutsymptomer ved medfødt knoglemarvssvigt afhænger af hvilke hæmatologiske cellelinier, der er påvirket på diagnosetidspunktet^{1,2}:

- Hæmorrhagisk diatese ses sekundært til trombocytopeni
- Træthed og bleghed ses sekundært til anæmi
- Feber, slimhinde ulcerationer og bakterielle infektioner ses sekundært til neutropeni

Mange af de medfødte knoglemarvssvigt vil være kombineret med andre karakteristiske associerede misdannelser og/eller ekstrahæmatologiske manifestationer (Tabel I), men fravær af disse udelukker ikke medfødt knoglemarvssvigt.

Familieanamnese inklusiv forekomst af cancer og lungefibrose (dyskeratosis congenita) er vigtig. Desuden vil familieanamnesen i nogle tilfælde kunne afsløre hvordan sygdommen nedarves.

Knoglemarvssvigt kan debutere langsomt med kun let påvirkning af én hæmatologisk cellelinie. Børn med

- vedvarende uforklaret cytopeni (> ca. 1 mdr.) især med makrocytose
- påvirkning af 2 eller flere hæmatologiske cellelinier
- væksthæmning eller andre dysmorphe træk eller associerede misdannelser

bør ses i en afdeling med højt specialiceret pædiatrisk hæmatologisk funktion¹⁻².

Enkelte tilfælde af medfødt knoglemarvssvigt kan debutere i voksenalder, f. eks. Fanconi anæmi.

Differentialdiagnoser

Virus, medicin/toksiner, mangeltilstande

Erhvervede årsager til pancytopeni bør udelukkes, heri blandt primært¹⁻³:

- Virus (toxoplasmose, CMV, EBV, HSV, Parvovirus B19, hepatitis, HIV)
- Eksposition for medicin eller toksiske midler
- Folat og B12 mangel

Klonale stamcellesygdomme og svær aplastisk anæmi

Klonale stamcellesygdomme (myelodysplastisk syndrom (MDS), paroxystisk nocturn hæmoglobinuri (PNH) og juvenile myelomonocytisk leukemi) som differentialdiagnoser til medfødt knoglemarvssvigt, skelnes primært på histologisk udseende af knoglemarvsaspirat og biopsi samt tilhørende flowcytometri og cytogenetik/undersøgelse for kromosomabnormaliteter. Som udelukkelsesdiagnose er svær aplastisk anæmi en differentialdiagnose ved debut af pancytopeni efter spædbarnsalderen^{1-3;6-7}.

Primær immundefekt

Pancytopeni kan også ses som led i visse primære immundefekte tilstande enten ved debut af tilstanden eller som led i et mere komplekst billede (fx adenosin deaminase defekt, IPEX syndrom, common variabel immundefekt, GATA2 defekt, Wiskott–Aldrich syndrom, hæmofagocytisk lymfohistiocytose). Disse tilstande skal have in mente ved diagnostik af knoglemarvssvigt, men vil ikke blive beskrevet i denne vejledning. Der henvises til oversigtlitteratur i litteraturlisten vedr. emnet⁸⁻¹⁴.

Benign neutropeni

Vedrørende udredning af benigne neutropene tilstande henvises til separat DPS vejledning.

Undersøgelser

Nedenstående anbefales som første led i udredning af et barn med påvirkede hæmatologiske cellelinier/peni:

- Komplet hæmatologi inkl. Hb, reticulocytter, leukocytter og differentialtælling, trombocytter, MCV, MCHC, perifer blodudstrygning
- Serum aminotransferaser
- Kreatinin og karbamid
- Virus diagnostik (toxoplasmose, CMV, EBV, HSV, Parvovirus B19, hepatitis, HIV)
- Serum folat og B12 koncentrationer
- Hæmoglobin F (HbF) niveau (hæmoglobinfraktionering)
-

Videreudredning skal foregå på en børneafdeling med højt specialiseret funktion i pædiatrisk hæmatologi:

- Knoglemarvsaspirat og biopsi: a) mikroskopi for histologi/morfologi af celler, b) flowcytometri for primært hæmatologiske cancere, c) cytogenetisk undersøgelse
- Flowcytometrisk undersøgelse for PNH (CD55/59 dobbelt-negativ klon i blodprøve)
- Kromosombrudstyks-analyse, se Tabel II, ved mistanke om DNA-repair sygdomme
- Evt. HLA vævstypning
- For videreudredning af de enkelte sygdomme, se nedenfor.

Genetiske udredning ved targetet NGS eller exomsekventering skal foregå via en børneafdeling med højt specialiseret funktion i pædiatrisk hæmatologi. Valg af metode afhænger af lokale samarbejdsaftaler med de parakliniske afdelinger. Man er velkommen til at kontakte hovedforfatterne af denne instruks ved spørgsmål herom.

Beskrivelse af de enkelte sygdomme

Fanconi anæmi (FA) ^{1-4;15-17}

FA tilhører gruppen af *DNA-repair* sygdomme, karakteriseret ved nedsat genomisk stabilitet pga. reduceret reparationsmekanisme af DNA.

FA nedarves primært autosomal recessivt via mutationer i et af de nu lidt over 20 forskellige FA gener (FANCA – FANCW) beliggende spredt udover genomet. Der findes derudover et FA gen (FANCB) der nedarves X bunden recessivt samt FANCR (RAD5) som er autosomt dominant nedarvet. Mutation i FANCA, FANCC, og FANCG generne er ansvarlig for 80-90% af FA tilfældene. Se FA mutations database <http://www.rockefeller.edu/fanconi> mhp. mere information om de enkelte mutationer.

FA findes blandt alle etniske grupper. Den debutere oftest i 6-9 års alderen men kan sjældnere debutere i både spædbarns- og voksenalderen.

Der ses karakteristiske associerede misdannelser hos 60-70% af børn med FA, se Tabel I. Udover anamnese og almindelig objektiv undersøgelse for at identificere disse misdannelser anbefales røntgen af hænder især (obs første ”stråle”) og ekkokardiografi. Yderligere billeddiagnostik afhænger af klinisk mistanke. Når diagnosen er stillet foretages et udvidet udredningsprogram for at bestemme omfanget af associerede misdannelser. Barnet skal udredes med; endokrinologiske undersøgelser; øjne og øre-næse-hals undersøges, nyrefunktionen bestemmes, ultralyd scanning af nyre og urinveje og hos kvinder genitalier samt evt. billeddiagnostisk af gastrointestinal-kanalen.

Patienterne er i høj risiko for at udvikle malignitet primært MDS, AML og planocellulær hovedhals cancer. Planocellulær carcinom i cervix, vulva, eosophagus og lever, hjernetumor og Wilms tumor ses også. Tæt monitorering af knoglemarvsaspirater og biopsi med cytogenetisk undersøgelse samt billeddiagnostiske undersøgelser er nødvendig for at udelukke disse associerede maligniteter. Nogle patienter debuterer med associerede maligniteter før diagnosen FA er stillet. Ved bemærkelsesværdig ung alder for debut af disse associerede cancere, en familiehistorie med disse cancere eller øget sensitivitet for toksiske bivirkninger ved kemoterapi og bestråling bør diagnosen FA overvejes.

De hæmatologiske forandringer udvikler sig langsomt over måneder til år. Patienterne debuterer ofte med mild til moderat trombocytopeni. Mild neutropeni kan dog ses ved debut. Anæmien, når denne debuterer, er makrocytær.

- Hæmoglobinfraktionering viser øget koncentration af HbF pga. stresspåvirkning på marven.
- Serum alfa føtoprotein er oftest forhøjet.
- Kromosomanalyse for brud og gab (Tabel II) giver den endelige diagnose. I patient lymfocyt kultur vil der påvises øget antal kromosomale brud og/eller rearrangementer sammenlignet med en normal kontrol efter behandling af lymfocytterne med mitomycin C (og/eller diepoxybutane). Normalt tælles 20 metafaser. (Nijmegen breakage syndrom, Roberts syndrom og Warsaw Breakage syndrom kan også vise brud og gab ved kromosomalanalyse, men disse tilstande er ekstremt sjældne og kan skelnes klinisk fra FA).
- Identifikation af den sygdomsgivende mutation bør foretages når diagnosen er stillet for at kunne foretage genetisk rådgivning af resten af familien.

Dyskeratosis congenita (DC) ^{1-3;16-19}

DC er en arvelig sygdom forårsaget af en række mutationer der alle påvirker telomerase-funktionen eller telomer-strukturen. Telomer længden er reduceret hos alle patienter med medfødt knoglemarvssvigt men mest udtalt hos patienter med DC. Telomer længden er formentlig relateret til sværhedsgrad af sygdommen.

Der er nuværende beskrevet mutationer i 13 forskellige gener, dækkende 70% af alle patienter med DC. DC kan nedarves X bunden recessivt (mutation af DKC1 genet), autosomal dominant (fx mutation af TERT, TERC eller TINF2 generne), eller autosomal recessivt (fx mutation af TERT, NOP10 eller NHP2 generne).

DC er klinisk karakteriseret ved triaden retikulære hudforandringer, negle-dystrofi og slimhindeleukoplaki, som ses hos 46% af alle patienter med DC. Til sammenligning ses mindst et af de nævnte karakteristiske symptomer ses hos 76% af alle patienter. DC er i øvrigt karakteriseret ved knoglemarvssvigt, øget risiko for cancere (MDS, AML, planocellulært carcinom i oropharynx, hud og gastrointestinal kanal) samt øvrige somatiske abnormaliteter hyppigst involverende ektodermalt derivede væv og organer (Tabel I). Især aldringstegn (fx gråt hår) og pulmonal fibrose skal fremhæves.

Sygdommen findes i alle etniske grupper. Symptomerne og kliniske tegn på DC er sjældent tilstede ved fødslen men debuterer i løbet af barne- og teenagealderen. Knoglemarvssvigt ses hyppigst ved den X-bundne form (i 75% af tilfældene), med median debut ved 10 år alderen. DC begynder oftest med trombocytopeni eller anæmi, senere følger pancytopenien. Knoglemarvssvigt ses dog også ved de øvrige nedarvede former for DC. Hoyeraal-Hreidarsson syndrom (mutation i DKC1 genet) er en meget sjælden og klinisk svær form for DC, debuterende tidligt i spædbarnalderen med lav fødselsvægt, forsinket udvikling, cerebellar hypoplasi og immundefekt.

Diagnosen stilles udover ved de karakteristiske kliniske træk ved:

- Identifikation af genetiske mutationer, se gener ovenfor.

Manglende identifikation af genetisk mutation udelukker dog ikke sygdommen, som således kan sandsynliggøres ved

- Telomer længde analyse. Telomer længden ligger på nederste percentil for alder, modsat telomer længden ved øvrige medfødte knoglemarvssvigt, hvor telomerlængden også er under medianen men ikke så lavt som ved DC.

Hvis det lykkes at identificere mutationen bør familiemedlemmer henvises til genetisk rådgivning. Billeddiagnostik udredning for øvrige somatiske abnormiteter samt minimum årlig screening for relevante cancere og pulmonal fibrose er indiceret iht. internationale vejledninger, når diagnosen er bekræftet.

Medfødt amegakaryocytisk trombocytopeni (CAMT) ^{1-2;16;20-21}

CAMT er en sjælden sygdom debuterende i spædbarnealderen med isoleret svær trombocytopeni med ingen eller kun ganske få megakaryocytter. Sygdommen skyldes en mutation i MPL gen (myeloproliferative leukemia virus oncogene), der koder for thrombopoietin (TPO) receptoren, c-MPL. CAMT type I fænotype bærer nonsense MPL gen mutationer medførende total tab af TPO receptor funktionen, mens den mildere CAMT type II fænotype bærer missense mutationer i MPL gen medførende en TPO receptor med nogen residual funktion. Ikke alle mutationer i MPL gen er endnu erkendt.

Sygdommen debuterer vanligvis med diverse blødninger i hud, slimhinder og mavetarmkanalen. Intracerebrale hæmorrhagier ses også. Modsat flere af de øvrige medfødte knoglemarvssvigt ses umiddelbart ingen medfødte associerede misdannelser. Sygdommen progredierer til fuld pancytopeni allerede i spædbarnealderen eller i årene derefter afhængig af mutationen. Derudover er der en høj risiko for at udvikle aplastisk anæmi eller AML.

Diagnosen stilles ved

- Mutationsundersøgelse af MPL gen.

• Måling af serum TPO. Pga. nedsat funktion af TPO receptoren, vil TPO i serum være forhøjet. Serum TPO måles ikke rutinemæssigt på laboratorier i Danmark, men kan i princippet måles ved kommercielt tilgængelige kits baseret på ELISA eller flowcytometri. Se endvidere Tabel II.

Shwachman-Diamond syndrom (SDS) ^{1-2;16-17;22-24}

SDS er et sjældent syndrom, der i 90% af tilfældene skyldes en mutation i Shwachman-Bodian-Diamond syndrom (SBDS) gen, der nedarves autosomal recessivt. Mutationen medfører en defekt i den ribosomale funktion, mest kritisk formentlig af 60S ribosomal subunit og samlingen af denne. Mutationen rammer typisk celler med høj protein sekretorisk kapacitet som neutrocytter, pankreasceller og kondrocytter. Det medfører den klassiske triade af påvirkede organer/væv ved SDS: knoglemarvssvigt, eksokrin pankreas dysfunktion og skelet misdannelser.

SDS findes i alle etniske grupper og debuterer ofte i spædbarne eller tidlig småbørnealder med et eller flere af symptomerne afledt af den klassiske triade: Neutropeni med hyppige infektioner, diare med fedtede afføringer og væksthæmning.

Derudover ses symptomer ofte fra flere andre organsystemer (Tabel I).

Der er en øget risiko for MDS og AML hos patienter med SDS, ligesom udvikling til aplastisk anæmi ses.

- Mutationsundersøgelse af SBDS gen kan bruges til at bekræfte diagnosen, men der er ikke sammenhæng mellem karakteren af mutationen og sværhedsgraden af sygdommen.
- Hæmatologisk undersøgelse viser ofte pancytopeni i varierende grad fra tidlig barndom. Alle 3 hæmatologiske linjer behøver dog ikke blive involveret. Der er rapporteret neutrofil dysfunktion med påvirket kemotaksi. Knoglemarvs aspirat inkl. cytogenetik undersøgelse bør laves for at udelukke andre årsager til knoglemarvssvigt.
- Immunglobuliner og T, B og NK celler kan vise lavt antal B celler og i så tilfælde nedsat total IgG og nedsat specifik Ig produktion. I andre tilfælde ses mere overordnet defekt lymfocyt funktion.
- Pankreas undersøgelser inkluderer bestemmelse af fæces for fedt og/eller elastase, serum pankreas isoamylase, billeddiagnostik samt eventuel serum trypsinogen. Pankreas isoamylase laves på de fleste laboratorier (fx Unilab), mens trypsinogen/trypsin ikke anbefales som første led i udredningen af SDS.
- Svedtest udføres for at udelukke cystisk fibrose.
- ALAT vil ofte være forhøjet fra tidlig barndom.
- Billeddiagnostik af skelet mhp evt. skeletdeformiteter udføres ved mistanke om SDS.

Diagnostiske kriterier for SDS er etableret i en international guideline ²²:

Diagnosen stilles ved påvisning af *både* eksokrin pankreas dysfunktion og knoglemarvssvigt ved:

Hematologic abnormalities may include:

- a. Neutropenia $<1.5 \times 10^9/L$ on at least 2 occasions over at least 3 months*
- b. Hypoproliferative cytopenia detected on 2 occasions over at least 3 months*

Tests that support the diagnosis but require corroboration:

- a. Persistent elevation of hemoglobin F (on at least 2 occasions over at least 3 months apart)*
- b. Persistent red blood cell macrocytosis (on at least 2 occasions over at least 3 months apart), not caused by other etiologies such as hemolysis or a nutritional deficiency*

Pancreatic dysfunction may be diagnosed by the following:

- a. Reduced levels of pancreatic enzymes adjusted to age [fecal elastase, serum trypsinogen, serum (iso)amylase, serum lipase]*

Tests that support the diagnosis but require corroboration:

- a. Abnormal 72 hr fecal fat analysis*
- b. Reduced levels of at least 2 fat-soluble vitamins (A, D, E, K)*
- c. Evidence of pancreatic lipomatosis (e.g. ultrasound, CT, MRI, or pathological examination of the pancreas by autopsy)*

Additional supportive evidence of SDS may arise from:

- a. Bone abnormalities*
- b. Behavioral problems*
- c. Presence of a first degree-family member diagnosed before with SDS*

Other causes pancreatic insufficiency should be excluded, in particular when the SBDS gene mutation analysis is negative

Molecular diagnosis: biallelic SBDS gene mutation

Positive genetic testing for SBDS mutations known or predicted to be deleterious, e.g. from protein modeling or expression systems for mutant SBDS

Andre kendte misdannelser associeret til SDS (Tabel I) støtter diagnosen.

Diamond-Blackfan anæmi (DBA) ^{1-3;16-17; 25-28}

DBA, CDA og *transient erythroblastopenia of childhood* kaldes også *pure red cell aplasia*, da øvrige cellelinier udover den erytroide som regel ikke er påvirket. *Pure red cell aplasia* er karakteriseret ved normokrom, normocytær til makrocytær anæmi og retikulopeni. DBA beskrives nedenfor, CDA beskrives i næste afsnit. *Transient erythroblastopenia of childhood* beskrives ikke i denne vejledning da den ikke er medfødt.

DBA er en ribosomal sygdom, der skyldes mutationer, der påvirker ribosom syntesen og dermed *tumor protein p53 (TP53) tumor suppressor pathway*. Dette medfører en nedsat erythropoiese. Cirka halvdelen af tilfældene er autosomal dominant nedarvet men med reduceret/variabel penetrans. Øvrige tilfælde er formentlig sporadiske tilfælde (nymutationer). Den hyppigste mutation findes i genet der koder for ribosomalt protein 19 (RPS19) (hos ca 25% af DBA), men sygdomsfremkaldende mutationer er fundet både i de store og små ribosomale subunits. Mutationerne indeholder både delektioner og *copy number variations*, hvilket kan gøre dem vanskelige at identificere ved normal sekventering.

Cirka halvdelen af børnene har associerede misdannelser hyppigst kraniofaciale anomalier, hjerte- og nyremisdannelser samt trivselsproblemer (Tabel I). Ved mistanke om DBA anbefales ekkokardiografi og ultralyd af nyre/urinveje.

Patienterne har, især i deres tidlige voksenalder, en risiko for at få associerede cancers, såsom AML, MDS, colon cancer, genital cancer og osteogent sarkom. Risikoen for disse cancers er højere end for normal befolkningen, men lavere end risikoen for associerede cancers ved FA eller DC.

De fleste tilfælde af DBA er diagnosticeret blandt kauasiere men sygdommen ses i alle etniske grupper. DBA diagnosticeres hyppigst hos spædbørn, men der er også rapporteret tilfælde diagnosticeret hos ældre børn.

- Hæmatologisk er DBA karakteriseret ved progressiv anæmi, som oftest er makrocytær, men normocytær ses også. Endvidere ses retikulopeni. I knoglemarven findes normal cellularitet med nedsat eller manglende erytroide forstadier. Med tiden udvikler en del patienter knoglemarvshypoplasi uden cytogenetiske abnormiteter. Leukocytter og trombocytter er vanligvis normale ved diagnose men let peni i disse to linier kan ses initielt ligesom sværere pancytopeni kan udvikles med tiden.
- Erythropoitin er normal eller høj.
- Hæmoglobin fraktionering viser HbF forhøjet for alder.
- Erythrocyt adenosin deaminase (eADA) aktiviteten (Tabel II) er forhøjet hos cirka halvdelen af patienterne.
- Genetisk screening: Ved klinisk mistanke om DBA laves genetisk udredning.

Diagnostiske kriterier for DBA er etableret i en international konsensus rapport ²⁷:

Diagnose af ”klassisk” DBA kræver at alle 4 nedenstående diagnostiske kriterier er opfyldt:

- 1) Under 1 år ved diagnose
- 2) Makrocytær anæmi uden anden signifikant cytopeni
- 3) Retikulocytopeni
- 4) Normal knoglemarvsceleularitet med nedsat antal erytroide forstadier

Hvis ikke alle ovenstående kriterier er opfyldt kan *supportive* kriterier anvendes til at sandsynliggøre diagnosen.

Supportive kriterier er opdelt i major og minor kriterier:

Major supportive kriterier: Kendt mutation associeret med DBA og positiv familie historie

Minor supportive kriterier: Forhøjet eADA aktivitet, medfødte associerede misdannelser, forhøjet HbF, samt udelukkelse af andre årsager til medfødt knoglemarvssvigt.

En diagnose kan sandsynliggøres ved:

- a) 3 diagnostiske kriterier plus en positiv familie historie
- b) 2 diagnostiske kriterier plus 3 minor kriterier
- c) En positiv familie historie plus 3 minor kriterier

En kendt DBA associeret gen mutation uden opfyldelse af øvrige kriterier plus/minus en positiv familiehistorie stiller diagnoserne hhv. ”non-klassisk” DBA og sporadisk ”non-klassisk” DBA.

Kongenit dyserythropoietisk anæmi (CDA) ^{1-3;16}

CDA er en sjælden anæmi, der kan diagnosticeres i barndommen, men oftest først diagnosticeres i tidlig voksenalder. CDA skyldes en ineffektiv erythropoiesis. CDA deles op i 4 forskellige typer afhængig af 4 forskellige kendte mutationer, der nedarves autosomt.

Anæmien er ofte normocytær. Reticulocytallet kan være nedsat, men ses også ind imellem normalt til let forhøjet pga. hæmolysetendens. Desuden ses, ofte først i tidlig voksenalder, hæmosiderose, galdesten og splenomegali.

CDA diagnosticeres, udover ved ovenstående, ved:

- Patognomisk karakteristiske multinukleære erythroblaster i knoglemarvaspiratet.
- Mutationsundersøgelse af de kendte gener CDAN1, SEC23B, KIF23, KLF.

Udover de 4 kendte mutationer er der rapporteret en X-bunden mutation i GATA-1 genet, som medfører påvirket erythroid og megakaryocytoid differentiering. Denne mutation står sandsynligvis både bag familiær DBA og CDA i kasuistiske rapporter.

Behandling og monitorering

Behandling og monitorering af knoglemarvssvigt hos børn bør foregå på en børneafdeling med højt specialiseret funktion i pædiatrisk hæmatologi (Aalborg Universitets Hospital, Aarhus Universitets Hospital, Odense Universitets Hospital, Rigshospitalet).

Mange af de medfødte former for knoglemarvssvigt kan behandles med knoglemarvstransplantation. Tidspunkt i forløbet, forbehandling og valg af konditionering ved en sådan behandling er forskelligt for de forskellige medfødte knoglemarvssvigt.

Opfølgning og behandling af associerede misdannelser samt screening og evt. behandling af associerede cancer begrundet at præcis diagnostik er nødvendig.

I tilfælde af diagnostik af arvelig medfødt knoglemarvssvigt hos et barn, anbefales genetisk rådgivning af alle søskende og evt. øvrige slægtninge afhængig af arvegangen for at sikre tidlig diagnostik. Ligeledes kan prænatal diagnostik og genetisk rådgivning i nogle tilfælde tilbydes.

Referencer

1. Allison H. West¹ and Jane E. Churpek. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):79-87

2. Timothy S Olson, MD, PhD. Inherited aplastic anemia in children and adolescents. www.uptodate.com. 2018.
3. Young NS. Aplastic anemia. *N Engl J Med* 2018; 379:1643-1656.
4. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv.Exp.Med.Biol.* 2010;686:375-396.
5. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica* 2010;95:1236-1240.
6. Robert A Brodsky, MD. Clinical manifestations and diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. www.uptodate.com. 2018.
7. Daria V. Babushok and Monica Bessler. Genetic Predisposition Syndromes: When Should They Be Considered In The Work-up of MDS? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2015 March ; 28(1): 55–68.
8. de VE. Patient-centred screening for primary immunodeficiency, a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists: 2011 update. *Clin.Exp.Immunol.* 2012;167:108-119.
9. Cant A, Battersby A. When to think of immunodeficiency? *Adv.Exp.Med.Biol.* 2013;764:167-177.
10. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol.* 2011;2:54.
11. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F et al. A phenotypic approach for IUIS PID classification and diagnosis: guidelines for clinicians at the bedside. *J.Clin.Immunol.* 2013;33:1078-1087.
12. Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur.J.Pediatr.* 2011;170:295-308.
13. Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C and Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Jun 8;3:17032
14. Spoor J, Farajifard H, Rezaei N. Congenital neutropenia and primary immunodeficiency diseases.

1	
---	--

Crit Rev Oncol Hematol. 2019 Jan;133:149-162
15. Oostra AB, Nieuwint AW, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia.* 2012;2012:238731.
16. Kallen ME, Dulau-Florea A, Wang W, Calvo KR. Acquired and germline predisposition to bone marrow failure: Diagnostic features and clinical implications.

1	
---	--

Semin Hematol. 2019 Jan;56(1):69-82.

17. Parikh S, Bessler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr.Opin.Pediatr.* 2012;24:23-32.
18. Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood* 2014 Oct 30;124(18):2775-83.
19. Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood* 2008;111:4446-4455.
20. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2011 Sep;37(6):673-81.
21. King S, Germeshausen M, Strauss G, Welte K, Ballmaier M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a retrospective clinical analysis of 20 patients. *Br.J.Haematol.* 2005;131:636-644.
22. Dror Y, Donadieu J, Koglmeyer J, Dodge J, Toiviainen-Salo S, Makitie O, Kerr E, Zeidler C, Shimamura A, Shah N, Cipolli M, Kuijpers T, Durie P, Rommens J, Siderius L, Liu JM. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Dec;1242:40-55
23. Rothbaum R, Perrault J, Vlachos A et al. Shwachman-Diamond syndrome: report from an international conference. *J.Pediatr.* 2002;141:266-270.
24. Nelson AS, Myers KC. Diagnosis, Treatment, and Molecular Pathology of Shwachman-Diamond Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018 Aug;32(4):687-700.
Ann N Y Acad Sci. 2011 Dec;1242:40-55. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06349.x.
25. Bartels M, Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):123-133.
26. Da Costa L, Narla A, Mohandas N. An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. *F1000Res.* 2018 Aug 29;7.
27. Vlachos A, Ball S, Dahl N et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br.J.Haematol.* 2008;142:859-876.
28. Garcon L, Ge J, Manjunath SH et al. Ribosomal and hematopoietic defects in induced pluripotent stem cells derived from Diamond Blackfan anemia patients. *Blood* 2013;122:912-921.

Interessekonflikter

Forfatterne har ingen interessekonflikter at deklære.

Appendiks

Table I: Vigtigste misdannelser associeret med medfødt knoglemarvssvigt.

Involveret organsystem	Fanconi anæmi	Dyskeratosis congenita	Shwachman-Diamond syndrom	Diamond-Blackfan anæmi
Forekomst af malformationer	60%	75%	-	Cirka 50%
Central-nerve-systemet	Mikrocefali, hydrocefalus. Ansigts og nakke deformiteter. Forsinket udvikling	Mikrocefali. Cerebellar hypoplasia. Forsinket udvikling.	Forsinket udvikling. Strukturelle CNS abnormiteter	Mikrocefali, hypertelorisme. Mental retardering
Sanser	Øjenmisdannelser og sygdomme. Døvhed, deformere øre	Øjenmisdannelser og sygdomme	-	Øjenmisdannelser og sygdomme. Deformere ører.
Kardio-pulmonalt	Diverse kongenite hjertesygdomme	ASD eller VSD. Pulmonal fibrose	-	ASD eller VSD
Gastro-intestinalt	Atresi, imperforatus anus, fistler, malrotation	Orale leukoplakier. Esophageal stenose. Lever fibrose	Pankreas dysfunktion. Lever dysfunktion	Ganespalte
Urogenitalt	Hypogenitalia, kryptorkisme, hypospadi. Bikorn eller malplaceret uterus	Phimosis, meatal stenose, hypospadi, penile leukoplakier	-	Dysplastiske nyrer, ureter duplikation, renal tubulær acidose.
Bevæge-apparatet	Diverse malformationer af OE inkl. hypoplastisk tommel	Osteopeni. Avaskulær hoftenekrose	Skelet deformiteter	Fusion af cervicale vertebrae. Deformiteter af tommel og øvrige skelet
Endokrinologisk	Væksthæmning	Væksthæmning	Væksthæmning	Hypogonadisme
Hud/hår/negle/tænder	Generel hyper-pigmentering. Arealer med hypopigmentering. Store fregner. Café-au-lait pletter	Dystrofiske tynde negle med forhøjning. Retikulære hudforandringer. Alopeci. Gråt hår. Abnorme og manglende tænder. Kariestendens	Dysplasi af tænder	-

ASD, atrieseptum defekt; VSD, ventrikelseptum defekt.

Tabel II: Laboratorie undersøgelser ved medfødt knoglemarvssvigt.

Overordnet anbefales kontakt til lokal klinisk genetisk afdeling som formidler eller anbefaler kontakt til udenlandsk laboratorie. Nedenstående er primært ment som forslag til laboratorier med erfaring indenfor diverse undersøgelser.

Metode	Laboratorie	Prøveinformation
Kromosomanalyse for brud og gab	<p>Department of Clinical Genetics Aarhus University Hospital Oluf Palmes Alle 49, Plan 2 8200 Aarhus N Denmark Phone +45 7845 5510 Fax: +45 8678 3181</p> <p>http://www.auh.dk/om-auh/afdelinger/klinisk-genetisk-afdeling/til-fagfolk/undersogelser-og-sygdomme/vejledninger/genetiske-undersogelser-og-sygdomme-g-k/kromosombrudsanalyse/</p> <p>Pris: cirka 5828 dkr</p> <p>Hvis der ønskes stimulation af celle kulturen udover med mitomycin kan DPS instruks forfatter kontaktes mhp kontakter til dette</p>	<p>Kromosomal brudstyks analyse og rearrangementer analyseres på mitomycin C stimulerede lymfocytter og sammenlignes med kontrol lymfocytter (Diepoxybutane er forbudt i DK)</p> <p>Prøve: 5 ml lithium-hepariniseret blod Prøven arrangeres i god tid før prøvetagning med laboratoriet pr telefon. Lymfocyt kulturer opsættes fredag hvorfor prøve ankomst til laboratoriet torsdag er optimalt. Sendes med kurer</p> <p>Rekvissionsseddel: https://e-dok.rm.dk/edok/media/Media.nsf/vUpload/X8C432AB18AF85B58C1258175003375F8/\$file/w_2284_post_felter2%2008082017.pdf?open&_dc=49638</p>
TPO måling	<p>Center for Hæmofili og Trombose, Aarhus Universitetshospital, Skejby Palle Juul-Jensens Boulevard 100 8200 Aarhus N Denmark Phone +45 7845 5510 Fax: +45 8678 3181</p>	<p>Kontakt centret for aftale om prøveforsendelse</p>
eADA bestemmelse	<p>Metabolisk Laboratorium 4061 Klinisk Genetisk Afdeling Juliane Marie Centret Blegdamsvej 9, 2100 København Ø Mærkes: "Leveres direkte til afdelingen"</p> <p>Rekvisation: http://www.rigshospitalet.dk/NR/rdonlyres/DAA75C69-C1B5-491B-942A-A102DCC3A2EF/0/JMC_REKVANA9_Metabolisk_Lab.pdf Sæt kryds i "Anden analyse" og påfør "adenosin-deaminase" Rekvireres i EPJ som "Diverse" med note "3 ml EDTA til adenosin-deaminase på Rigshospitalet".</p>	<p>Prøve: 3 ml EDTA blod. Sendes på stuetemperatur. Skal modtages på laboratoriet senest dagen efter prøvetagningen, og senest fredag kl 12. Må derfor ikke afsendes op til en weekend eller helligdage.</p>