

9 årig gosse med Trombopeni

Hagen Graf Einsiedel, Linköping

30 januari 2025

Presentation

- Söker **2022** 6 år gammal till akuten med "feber och blåmärken", anamnes på ca. 1v
-> tolkas som **ITP + viros** (diaréer, feber)
MYCKET stickrädd, tidigare kontakt med BUP -> autism

☒ B-Trombocytprofil	Besvarad
☒ B-Trc-IPF	21,6 *
☒ B-Trc-MPV	Se komme...
☒ B-Trc-PDW	Se komme...



☒ B-Blodstatus	Besvarad
☒ B-Hemoglobin	125
☒ B-EVF	0,36 *
☒ B-Erytrocyter	4,5
☒ B-MCV	80 *
☒ Erc(B)-MCH	28
☒ Erc(B)-MCHC	346
☒ B-Leukocyter	11,9
☒ B-Trombocyter	14 *

- -> expektans.
Mindre blödning i munslemhinnan i öv inga fuktiga blödnigar. Motoriskt aktiv, gillar att klättra högt. Hamnar ofta i konflikt i skolan vilket inte sällan leder till handgemäng.

Förlopp

- "handgemäng": efter 2 månaders trombocytopeni ges **prednisolon** 3 mg/kg/d i7d vid skolstart

- efter 1v:

☒ B-Blodstatus	Besvarad
☒ B-Hemoglobin	118
☒ B-EVF	0,36 *
☒ B-Erytrocyter	4,6
☒ B-MCV	78 *
☒ Erc(B)-MCH	26 *
☒ Erc(B)-MCHC	330
☒ B-Leukocyter	17,2 *
☒ B-Trombocyter	269

- +1 månad 75, +2 månader 23, +3 månader:

☒ B-Blodstatus	Besvarad
☒ B-Hemoglobin	109
☒ B-EVF	0,33 *
☒ B-Erytrocyter	4,3
☒ B-MCV	77 *
☒ Erc(B)-MCH	25 *
☒ Erc(B)-MCHC	330
☒ B-Leukocyter	8,8
☒ B-Trombocyter	14 *

- IVIG ej möjlig (autism)
- Varje provtagning kräver midazolam (ibland ketanest) och fasthållning
- Mamma själv sjukhusrädd och är oftast inte med på sjukhus.

utredning

- Efter 6 månader: ANA och immunglobuliner normala, inga trombocyt-specifika antikroppar

Trombocytopeniutredning	
Trombocytantikroppscr./identif. Akut	
GP1b/IIla.	Negativ
GP1a/IIla.	Negativ
GP1b/IX.	Negativ
GP1V.	Negativ
HLA klass I	Negativ
Kommentarer	
Inga trombocyt-specifika antikroppar påvisade.	
Ej påvisade trombocytantikroppar utesluter inte ITP	

- Förlopp:**
- Stor traumarisk, svårt att begränsa aktivitet eller skydda barnet
-> **+ Revolade** (efter 8 månaders trombopeni och diskussion inom VPH)
 - Kuratorstöd till mamma och stor insats i förberedelse från ssk och lekterapi för att få provtagningstillfällena mer hanterbara och för att kunna göra en benmärgsundersökning.
 - **Svarar bra** på Revolade. 25 mg/ dag, vilket ger tpk 60-70. Efter 5 månaders behandling sjunker Revolade-behovet och Dosen titreras till 25mg var 3e dag. TPK då 60-140.

☒ B-Blodstatus	Besvarad
☒ B-Hemoglobin	113
☒ B-EVF	0,34 *
☒ B-Erytrocyter	4,4
☒ B-MCV	78 *
☒ Erc(B)-MCH	26 *
☒ Erc(B)-MCHC	332
☒ B-Leukocyter	7,9
☒ B-Trombocyter	81 *

Förlopp

- Så småningom (nästan 2 år efter insjuknandet, drygt 1 år med Revolade) har arbetet med stickrädsan kommit så långt att **sövning och benmärg bedöms genomförbart**.
- Framkommer då att **storasystem** nu (halv-, på mammas sida) **behandlas på vuxenhema pga trcpeni och HSCT diskuteras**. "Kan detta hänga ihop?" undrar mamma.
- Även mamma och lillasyster har lätt trombocytopeni (135-160).
-> Genetiksvar från stora system: RUNX1-"mutation"
- Benmärg + blodundersökning (10/2024):
morfologi, flöde: **ua**
myeloid panel (incl. RUNX1): **ua**
kromosomer, Fish 5,7: **ua**
- 8/1-2025: genetik **RUNX1** (segregationsanalys med WGS, Dr Baliakas, Klin Genetik, Uppsala): **större deletion exon 1-2**

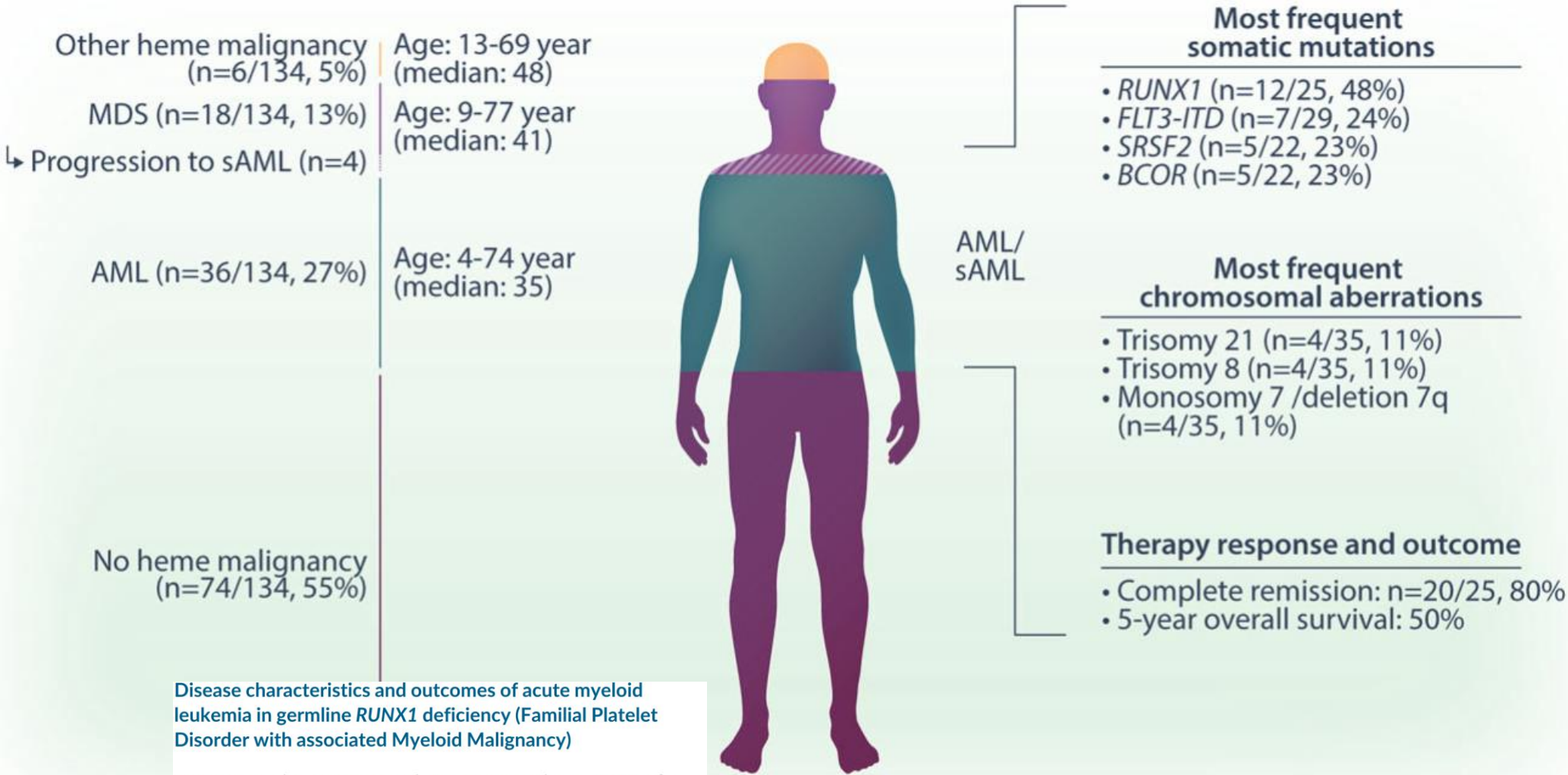
Förlopp

- Så småningom (10/2024, nästan 2 år efter insjuknandet, drygt 1 år med Revolade) har arbetet med stickrädslan kommit så långt att **sövning och benmärg bedöms genomförbart**.
- Framkommer då att **storasyster** nu (halv-, på mammas sida) **behandlas på vuxenhema pga trcpeni och HSCT diskuteras**. "Kan detta hänga ihop?" undrar mamma.
- Även mamma och lillasyster har lätt trombocytopeni (135-160).
-> Genetiksvar från stora system: RUNX1-"mutation"
- Benmärg + blodundersökning (10/2024):
morfologi, flöde: ua
GMS myeloid panel (incl. RUNX1): ua (aktuella versionen kan inte identifiera större deletioner/CNV, men det kommer en ny version som kan)
kromosomer, FISH 5,7: ua
- 8/1-2025: genetik **RUNX1** (segregationsanalys med WGS, Dr Baliakis, Klin Genetik, Uppsala): **större deletion exon 1-2**

RUNX1-FPD (familial platelet disorder with associated Myeloid Malignancies, FPDMM)

- Orsakad av monoallelic pathogen germline RUNX1-variants, känd sedan 1999
- Mest SNV/indels (75%), men också (25%) större deletioner (CNV)
- **Blödningsdiates** orsakad av (mest mild) **trombopeni** plus (oftast också) **trombopati**
- Predisposition till hematologiska maligniteter (ffa MDS, AML), ca. 50% penetrans
- Livstids-risk myeloider maligniteter ~45%, finns också non-myeloider maligniteter
- ~10% (0-30%) av RUNX1-mutated AML representerar germline variants

Restrospective FPDMM cohort (n=159)



Disease characteristics and outcomes of acute myeloid leukemia in germline *RUNX1* deficiency (Familial Platelet Disorder with associated Myeloid Malignancy)

Martijn P. T. Ernst¹ | Jurjen Versluis¹ | Peter J. M. Valk¹ | Marc Bierings² | Rienk Y. J. Tammenga³ | Louise H. Hooimeijer³ | Konstanze Döhner⁴ | Paolo Gresele⁵ | Kiran Tawana⁶ | Saskia M. C. Langemeijer⁷ | Bert A. Van der Reijden⁸ | Helena Podgornik^{9,10} | Matjaz Sever^{9,11} | Tor H. A. Tvedt¹² | Tom Vulliamy¹³ | Jude Fitzgibbon¹⁴ | Inderjeet Dokal¹⁴ | Panagiotis Baliakas¹⁵ | José M. Bastida¹⁶ | Christian Pohlkamp¹⁷ | Torsten Haferlach¹⁷ | Lise Larcher¹⁸ | Jean Soulier¹⁸ | Roger E. G. Schutgens¹⁹ | Kathleen Freson²⁰ | Nicolas Duployez²¹ | Bob Löwenberg¹ | Katrin Ericson^{22,^} | Jörg Cammenga^{23,^} | Tim Ripperger^{24,^} | Marc H. G. P. Raaijmakers^{1,^}

HemaSphere

HemaSphere.2024;8:e70057 PMID 39822584

Tumorsurveillance FPDMM/RUNX1

CLINICAL CANCER RESEARCH | REVIEW

Update on Recommendations for Surveillance for Children with Predisposition to Hematopoietic Malignancy

Luke D. Maese¹, Marcin W. Wlodarski², Sun Young Kim³, Alison A. Bertuch⁴, Gaelle Bougeard⁵, Vivian Y. Chang⁶, Lucy A. Godley⁷, Payal P. Khincha⁸, Roland P. Kuiper⁹, Harry Lesmana¹⁰, Rose B. McGee², Lisa J. McReynolds⁸, Julia Meade¹¹, Sharon E. Plon⁴, Sharon A. Savage⁸, Sarah R. Scollon⁴, Hamish S. Scott¹², Michael F. Walsh¹³, Kim E. Nichols², and Christopher C. Porter¹⁴

2024, PMID 39078402

RUNX1-associated predisposition to myeloid or lymphoid neoplasms

RUNX1

CBC w/diff & retic	6-12 months
BMA/Bx	1-3 years
Somatic gene panel	1-3 years

- Avstämning med Dr Baliakis / UAS:
 - blodstatus/diff/retic v6m
(+benmärg om avvikelser)
 - myeloid panel på perifert blod årligen
(+benmärg om avvikelser)
 - ej nödvändigt med rutin-benmärg om perifert blod ua, rekommenderas dock vid övergång till vuxenvård.

Platelet defects in FPDMM

Thrombocytopenia of varying severity was detected by local laboratories in 113 out of 127 patients (89.0%) for whom data were available. Data on functional platelet tests were reported for 36 patients, with 34 (94.4%) showing varying degrees of one or more defects in the functional testing of platelets. For 26 patients, a defect in aggregation in response to one or more agonists was reported. Decreased ATP and/or ADP release was specified for 21 patients, while defective content and/or release of alpha granules and/or dense granules was reported for three patients. Prolonged closing time in a Platelet Function Assay (PFA) was reported for five patients. In four patients, an unspecified functional defect was reported. Platelet counts at the time of functional testing were not available. Misdiagnosis of (familial) thrombocytopenia as storage pool disease or idiopathic thrombocytopenic purpura was reported for five and two patients, respectively, but available data were insufficient to determine frequencies of misdiagnosed patients or diagnostic delay this had potentially resulted in.

Disease characteristics and outcomes of acute myeloid leukemia in germline *RUNX1* deficiency (Familial Platelet Disorder with associated Myeloid Malignancy)

Martijn P. T. Ernst¹ | Jurjen Versluis¹ | Peter J. M. Valk¹ | Marc Bierings² | Rienk Y. J. Tamminga³ | Louise H. Hooimeijer³ | Konstanze Döhner⁴ | Paolo Gresele⁵ | Kiran Tawana⁶ | Saskia M. C. Langemeijer⁷ | Bert A. Van der Reijden⁸ | Helena Podgornik^{9,10} | Matjaz Sever^{9,11} | Tor H. A. Tvedt¹² | Tom Vulliamy¹³ | Jude Fitzgibbon¹⁴ | Inderjeet Dokal¹⁴ | Panagiotis Baliakas¹⁵ | José M. Bastida¹⁶ | Christian Pohlkamp¹⁷ | Torsten Haferlach¹⁷ | Lise Larcher¹⁸ | Jean Soulier¹⁸ | Roger E. G. Schutgens¹⁹ | Kathleen Freson²⁰ | Nicolas Duployez²¹ | Bob Löwenberg¹ | Katrin Ericson^{22,^} | Jörg Cammenga^{23,^} | Tim Ripperger^{24,^} | Marc H. G. P. Raaijmakers^{1,^}