

**Vårdplaneringsgruppen för pediatrik hematologi**

# **Vårdprogram**

## **Diamond-Blackfans anemi, DBA**

hos barn och ungdomar

**Uppdaterat 2012 för VPH av Gunnar Skeppner**

<b>Innehåll</b>	sid
<b>Inledning</b>	3
<b>Att diagnostisera DBA</b>	4
Diagnostiska kriterier	5
<b>Att behandla DBA</b>	
Behandling med kortikosteroider	6
Steroidtoxicitet	6
Behandling med högdos metylprednisolon	7
Hematopoetisk stamcellstransplantation (SCT)	7
Andra behandlingsmöjligheter	8
Transfusionsterapi	8
Järnkelerande behandling	8
<b>Att följa upp DBA</b>	
Steroidbehandlade patienter	9
Tranfusionsbehandlade patienter	9
Annan information om DBA	9
<b>Referenslista</b>	10

Vårdplaneringsgruppen för Pediatrik Hematologi (VPH) är en arbetsgrupp inom Barnläkarförbundet (BLF) delsektion/intresseförening för hematologi och onkologi. Vår målsättning är att förbättra vården av barn och ungdomar med hematologiska sjukdomar. Att utveckla vårdprogram är ett led i detta arbete. Övriga vårdprogram samt information om utbildningsdagar mm finns på BLF:s hemsida: <http://www.blf.net/onko/page4/index.html> som enklast hittas genom att söka efter "VPH" eller "VPH-gruppen" på Google eller annan sökmotor.

## Vårdprogram för Diamond-Blackfans anemi (DBA) hos barn och ungdomar

Målsättningen med detta vårdprogram är att till barnläkare ge rekommendationer kring de vanligaste frågorna som uppstår i vården av barn med Diamond-Blackfans anemi (DBA). Avsikten är inte att ge en heltäckande beskrivning över sjukdomstillståndet eller mer specifika kliniska situationer. Vårdprogrammet är harmoniserat med internationella riktlinjer men med svenska riktlinjer för kelerande behandling.

### Inledning

DBA är en medfödd erythropoesstörning som leder till anemi och sjukdomen benämns även kongenital hypoplastisk anemi. Sjukdomen är en ribosomopati. Tillståndet diagnostiseras oftast under de första levnadsåren och nästan alltid före 1 års ålder. Sjukdomen karakteriseras hematologiskt av grav (ibland måttlig) anemi, retikulocytopeni, förhöjt MCV och HbF med normalt LPK och TPK, även om trombocytos och neutropeni förekommer. Adenosindeaminas i erythrocyter (eADA) är ofta förhöjt. Ca 1/3 av barnen blir kortvuxna och ca 40-50 % har associerade missbildningar som oftast omfattar skelettet och ibland urinvägar, hjärta eller nervsystemet.

Incidensen av "klassisk" DBA är ca 1/100 000 födda. Till dags dato (2012) har 9 olika gener kunnat kopplas till DBA och mutationer i dessa står tillsammans för drygt 50 % av kända fall av DBA. Vissa mutationer är associerade till särskilda missbildningar och mutationer i fler gener förväntas bli identifierade. Generna kodar för ribosomala proteiner. Mutationer i *RPS19* är vanligast och utgör ca 25 % av kända fall. Mutationer i nya gener har också inneburit att ett stort antal fall av "icke-klassisk" DBA har blivit identifierade. Dessa individer kan ha milda hematologiska avvikelser eller DBA-associerade missbildningar, eller vara helt symptomfria, men ändå bära på anlaget. Detta innebär också att upptäckt av sjukdomen kan dröja ända upp i vuxen ålder, om den visar sig alls. Den patofysiologiska mekanismen är ännu inte känd, men anses bero på en ribosomdefekt, som på ett tidigt stadium förhindrar utmognad av erytroida prekursorer.

Behandlingen består i första hand av steroider och man räknar med att 70-80 % initialt svarar på behandlingen. För de steroidresistenta patienterna är enda praktiska behandlingsmöjligheterna erythrocyttransfusioner eller hematopoietisk stamcellstransplantation (SCT), även om andra behandlingar i vissa fall kan bli aktuella. Steroidkänsligheten kan variera över tid och i vissa fall kan utläkning ske medan andra utvecklar steroidresistens eller oacceptabla biverkningar. Många som svarar på steroider kan fortsättningsvis behandlas med måttliga eller låga doser under resten av livet. Enstaka transfusionsberoende patienter visar senare steroidkänslighet. På sikt blir 40-50 % transfusionsberoende, ca 40 % går att behandla med steroider medan 10-20 % klarar sig utan behandling.

För de transfusionsberoende patienterna tillkommer problem med kronisk järnintoxikation och risk för hemosideros och andra transfusionsrelaterade komplikationer. Järnkelerande behandling måste då ges. Trots detta finner man komplikationer hos ca 60 % av patienterna

över 10 års ålder på grund av järninlagring. Det föreligger en viss ökad risk för maligniteter och infektioner hos patienter med DBA liksom på sikt även pancytopeni på grund av sekundär kronisk benmärgssvikt. Man vet idag inte om malignitetsrisken är kopplad endast till vissa genotyper. Kortvuxenhet är vanlig, sannolikt mest beroende på konstitutionella faktorer, men möjligen också förstärkt av anemin, behandlingen med steroider eller järninlagring i endokrina organ. Individuella problem beroende av eventuella missbildningar kan också förekomma.

### Gener kopplade till DBA

Gen	% av fallen	Locus	Genprodukt
<i>RPS19</i>	25	19q13.2	RPS19
<i>RPS24</i>	2	10q22-q23	RPS24
<i>RRPS17</i>	1	15q25.2	RPS17
<i>RPL35a</i>	4	3q29-qter	RPL 35a
<i>RPL5</i>	7	1p22.1	RPL5
<i>RPL11</i>	5	1p36-p35	RPL11
<i>RPS7</i>	1	8q21.11	RPL7
<i>RPS26</i>	6	12q13	RPS26
<i>RPS10</i>	3	6p21.1-21.3	RPS10
<b>Totalt</b>	<b>54</b>		

RP = Ribosomalt protein, S = small unit, L = large unit

### Att diagnostisera DBA

**Blodprover** (som tas före transfusion): Hb, MCV, MCHC, EVF, HbF, adenosindeaminas I erythrocyter (eADA), EPK, retikulocyter, LPK, B-celler, TPK, ASAT, ALAT, LD, bilirubin, f-elastas, s-Fe, s-ferritin, s-transferrin, serologi och PCR -analys av humant parvovirus, (erytrovirus) serologi för hepatit A, -B och -C, CMV och HIV. s-erythropoietin (EPO) kan övervägas. Prov för utvidgad blodgruppsbestämning. Eventuellt fragilitetstest av kromosomer (för uteslutande av Fanconis anemi, görs i Amsterdam eller London). Överväg DNA-analys av kända gener och spara DNA för eventuell framtida DNA-analys eller forskning.

**Benmärgsanalyser:** Utstryk och biopsi för morfologisk analys. PCR-analys av humant parvovirus (erytrovirus). Suspension för kromosomanalys (heparinrör) samt suspension för frysförvaring, -70°C (med tanke på framtida möjligheter av diagnostik och terapi) (EDTArör – obs centrifugera inte, frys helblod!). Om möjlighet finns kan DNA extraheras och sparas istället..

En påvisad mutation konfirmerar diagnosen, men hittas alltså endast i ca 50 % av fallen (2012). Undersökningen är dock av betydelse för genetisk information samt för val av donator vid eventuell stamcellstransplantation, se familjeutredning.

Om resultaten inte överensstämmer med DBA och inte heller leder till annan diagnos, bör en ny benmärgsundersökning göras inom 3-6 månader, om den kliniska situationen då

fortfarande talar för DBA. Andra former av nedärvda hypoplastiska benmärgssyndrom kan förutom Fanconis anemi vara Shwachman Diamonds syndrom (pancreasinsufficiens med diarré och malabsorption, och neutropeni), Pearson syndrom (metabol acidos och/eller pancreasinsufficiens, vakuolisering av hematologiska precursorer, deletioner av mitokondriellt DNA), Dyskeratosis kongenita, Cartilage hair dysplasia och MDS.

**Bilddiagnostik:** Vanlig röntgen av skelettet, särskilt kotpelare (kotanomalier), underarmar och händer (radiusaplasi, andra skelettanomalier). Ultraljud av urinvägarna (njuragenesi/-hypoplasi). Ekokardiografi (VOC).

**Andra undersökningar:** Ögonundersökning. Audiometri (åtminstone före start av desferrioxamin- behandling om sådan blir aktuell). Individuella undersökningar vid eventuell förekomst av missbildningar.

**Familjeutredning:** I samband med diagnos bör familjen få genetisk information. Kontroll av komplett blodstatus, retikulocyter, HbF och eADA rekommenderas för föräldrar och syskon. Om det finns avvikelser och om mutationen är känd hos barnet med DBA är anlagsbärandiagnostik möjlig. Fosterdiagnostik, liksom preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) i samband med provrörsbefruktning, kan utföras om mutationen i familjen är känd Observera att DBA är autosomt dominant ärftlig och att i cirka hälften av fallen är orsaken en nymutation, det vill säga risken för att familjen skall få ytterligare barn med DBA är minimal, men att sjukdomen blir ärftlig för det drabbade barnet.

## Diagnostiska kriterier

### Huvudkriterier

Ålder < 1 år

Makrocytär anemi utan andra signifikanta cytopenier

Retikulocytopeni

Normal cellularitet i benmärgen med avsaknad av erytroida precursorer

### Tilläggsriterier

#### Major

Genmutation beskriven i "klassisk" DBA

Positiv hereditet

#### Minor

Förhöjt eADA

Kongenitala anomalier beskrivna vid "klassisk" DBA

Förhöjt HbF

Inga hållpunkter för annat nedärvt syndrom med benmärgssvikt

## Att behandla DBA

### Behandling med kortikosteroider

Blodtransfusioner ges inledningsvis på klinisk indikation och inte på Hb-nivå. På lång sikt bör Hb-värdet hållas på en nivå där patienten är kliniskt välmående (se transfusionsterapi) vilket ofta innebär över 80 g/l. Antalet blodgivare bör begränsas för att minska risken för alloimmunisering inför eventuell SCT och fortsatta transfusioner. Om möjligt bör steroidbehandling skjutas på till 1 års ålder eller senare med tanke på tillväxt samt risk för påverkan av andra fysiska och neurokognitiva funktioner. Om det blir praktiska problem med blodtransfusioner och om dessa kräver inläggning av iv-port, rekommenderas att starta steroidbehandling tidigare.

Starta med per oralt prednisolon 2 mg/kg/d, 2 – 3 doser/d i 4 veckor. Följ retikulocyter, Hb, MCV 1-2 ggr/v och var uppmärksam på biverkningar. Det kan vara lämpligt att starta 1-2 veckor efter transfusion, då Hb ligger på 90-100 g/L (för högt Hb kan minska drivkraften på erytropoesen). Som respons räknas upprätthållande av Hb på  $\geq 90$  g/L utan transfusion. Om Hb sjunker så att patienten behöver blodtransfusioner, räknas detta som uteblivet terapivar, och steroidbehandlingen avbryts.

Vid remission minskas prednisolondosen långsamt under flera månader, så man hinner utvärdera var den lägsta effektiva dosen ligger., Kontrollera samma blodvariabler som ovan 1-2 ggr/v.

Om retikulocytopeni återkommer, ökas dosen stegvis tills man når lägsta effektiva dos. Många barn klarar sig på en dos av 0,2 mg/kg/d eller mindre och de kan vara mycket känsliga för små dosändringar. Ibland kan det räcka med några doser per vecka).

För att minska risken för biverkningar, kan låga predisolondoser ofta ges var annan dag eller var annan vecka.

Prednisolonbehandlingen bör avslutas hos dem som inte svarar (utebliven effekt efter 4 veckor), hos dem som svarar initialt men behöver en hög underhållsdos ( $>0,5$  mg/kg/d), samt hos dem med oacceptabla biverkningar.

### Steroidtoxicitet

Eftersom DBA kan innebära livslång steroidbehandling redan från 1 års ålder, kan även lägre doser leda till biverkningar. Patologiska frakturer, katarakt och avaskulär skelettnekros finns beskrivet hos patienter med DBA och därför förordas mätning av skelettdensitet från 5 års ålder. Om resultatet påvisar signifikant demineralisering, trappas prednisolonet ut med övergång till transfusionsbehandling. Behandling med bisfosfonater kan övervägas, men det finns ännu (2012) för lite kunskap om hur denna behandling ska användas till barn, varför ytterligare data inväntas innan rekommendationer kan ges. Vid kvarstående hög prednisolondos efter 4 veckors behandling, kan profylax mot *Pneumocystis jirovecii* och annan svamp övervägas, tills dosreduktion skett till  $\leq 0,5$  mg/kg/d. Syrahämmare är också lämpligt så länge man har steroidbehandling i högdos. Risk för hypertension, diabetes, infektioner, dålig tillväxt är också något som behöver övervakas. Pat bör följa normalt

vaccinationsschema, men undvika levande vacciner så länge behandling pågår med steroider >0.25 mg/kg.

### **Behandling med högdos metylprednisolon**

Om per oral prednisolonbehandling misslyckas och patienten kräver multipla blodtransfusioner under loppet av åtminstone 3 månader, kan behandling med högdos metylprednisolon vara ett alternativ. Det finns flera olika sätt att genomföra detta. Man kan använda sig av pulsbehandling under 5 dagar eller den modell som beskrevs av Bernini *et al* 1995 [1] och som återges här. Det bör poängteras att denna behandling inte utvärderats i någon större studie och dessutom innebär risk för biverkningar (hypertoni, infektioner, skelettnekros, diabetes). Det finns dock ingen annan beskriven mer effektiv alternativ behandling. Med ett noggrant genomförande, förefaller det rimligt att ge patienten denna möjlighet att slippa alla komplikationer som följer regelbundna blodtransfusioner.

Starta med metylprednisolon 30 mg/kg/d intravenöst i 3 dagar. Trappa sedan ned den dagliga dosen långsamt under en 3 månadersperiod. Till dem som ej svarat på behandlingen dag 29, kan dosen ökas till 100 mg/kg/d i 3 dagar, därefter 50 mg/kg/d i 4 dagar och sedan nedtrappning under 3 månader. Under nedtrappningsfasen kan de intravenösa doserna ersättas av prednisolon per oralt när dosen kommer ned i 1 mg/kg/d.

Följ Hb, retikulocyter och MCV 2 ggr/v under behandlingen. Patienten bör noggrant övervakas beträffande blodtryck, infektioner, levertoxicitet samt diabetes.

Profylax med trimetoprimsulfa mot *Pneumocystis jirovecii* och syrahämmare rekommenderas. Vid uteblivet behandlingssvar anses sjukdomen vara steroidresistent.

### **Hematopoietisk stamcellstransplantation (SCT)**

Eftersom DBA är en sällsynt sjukdom och många når god behandlingseffekt av kortison är erfarenheten av transplantation begränsad. Omkring 140 patienter finns rapporterade till CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*). Drygt hälften av dessa har haft ett HLA-identiskt syskon som givare. De bästa resultaten har visat sig föreligga hos barn yngre än 9 år med matchad syskondonator. Dessa resultat speglar svårigheterna att avgöra när en transplantation är indicerad. Tidig SCT ger bra resultat eftersom risken då är mindre för skador på framför allt lever och hjärta av järninlagring, men å andra sidan kan det vara svårt att tidigt avgöra om just det enskilda barnet kommer att utveckla steroidresistens eller andra komplikationer.

Om sjukdomen visar sig vara steroidresistent, bör syskon och föräldrar HLA-typas. Är modern gravid och om indikation finns för korionvillibiopsi kan prenataldiagnos och HLA-typning göras om mutationen är känd i familjen. När syskonet föds bör man överväga en riktad insamling av navelsträngsblod (remiss till Nationella navelsträngsblodbanken, Sahlgrenska universitetssjukhuset). Mutationsanalys och HLA bestäms innan navelsträngsblodet sparas.. Saknas givare i något av registren över frivilliga givare och en stark indikation för SCT finns kan PGD-HLA (prenatal genetisk diagnostik med HLA-bestämning) övervägas

Om man finner ett HLA-kompatibelt syskon och barnet med DBA kräver regelbundna blodtransfusioner, rekommenderas SCT mellan 3-9 års ålder, innan transfusionsrelaterade

problem och allosensibilisering begränsar möjligheterna. Detta minskar också sannolikt risken för malignitetsutveckling [2]. Transplantation med obesläktad givare bör övervägas om HLA-identiskt syskon saknas och en tydlig indikation för SCT finns. Med genomisk HLA-typning av givare och mottagare och HLA-kompatibilitet är resultaten praktiskt lika goda som för SCT med syskongivare.

Om patienten har en känd mutation, ska syskonet också undersökas avseende denna. Skulle även syskonet ha denna mutation, kan inte syskonet användas som donator.

Inför en SCT skall patienten undersökas med MR T2\* och en leverbiopsi göras för att avgöra graden av lever- och hjärtpåverkan. Detta för att kunna anpassa förbehandlingen inför transplantationen till de ökade risker en kraftig järninlagring innebär.

### **Andra behandlingsmöjligheter**

Ett flertal alternativa behandlingsmetoder har prövats vid DBA, utan någon större framgång, även om det finns anekdotiska rapporter om terapi svar. De preparat som använts har varit: androgener, 6-merkaptopurin, cyklofosamid, ciklosporin antithymocytglobulin (ATG), plasmaferes, splenektomi, interleukin 3 (IL-3), metoclopramid samt intravenöst immunoglobulin (IVIG) [3, 4, 5, 6, 7].

IL-3 finns för närvarande ej tillgängligt för kliniskt bruk och behandlingsalternativet är därför i praktiken inte realistiskt. Den tillväxtfaktor som gett bäst resultat vid *in vitro*-studier av DBA, stamcells faktor (SCF) [9], har ännu inte utvärderats i kliniska studier.

Leucin har rapporterats ge remission vid DBA [10]. En behandlingsstudie har startats inom DBA-registry (DBAR, USA) men det finns ännu inte några rekommendationer avseende leucin.

### **Transfusionsterapi**

Patienter som visar sig vara steroidresistenta och där SCT eller möjligen annan alternativ behandling inte är lämplig, blir beroende av regelbundna blodtransfusioner. För att upprätthålla ett Hb på >80 g/l, behöver de flesta patienter transfunderas var 2 - 6:e vecka. Det är lämpligt att ge leukocytfattigt erytrocytkoncentrat i en dos av 10-15 ml/kg. Målet är att nå ett Hb-värde där patienten mår bra och orkar med sina aktiviteter till skillnad vid thalassemi där målet är att förhindra endogen erythropoes, vilket innebär att Hb-nivåerna behöver hållas högre vid thalassemi. För mer utförliga anvisningar angående regelbundna blodtransfusioner, se *VPH's Vårdprogram för thalassemi*.

### **Järnkelerande behandling**

Man bör följa s-ferritin då patienten behandlas med blodtransfusioner och nivåerna bör hållas under eller så nära 1000 µg/l som möjligt. Det är därför ofta nödvändigt att börja med järnkelerande behandling efter 10-20 transfusioner. Det är viktigt att motivera familjen och förklara vikten av att noggrant genomföra behandlingen. Audiometri, ögonstatus och s-kreatinin bör kontrolleras före behandlingsstart, om detta inte är gjort tidigare.

Förstahandspreparat är desferoxamin. Lämplig dos för växande barn är en genomsnittlig dygnsdos av desferoxamin mellan 20-40 mg/kg/d, där dosen för barn <5 år inte bör överstiga 30 mg/kg/d, på grund av risken för toxicitet och då särskilt dysplasi i kotpelaren



(mät sitthöjd!). Efter avslutad tillväxt och till vuxna är dosen desferoxamin 30-50 mg/kg/d. Dosen måste vägas mot den kliniska situationen och järnupplagringen. Behandlingen ges som hembehandling med pump subkutant under natten, 5-7 nätter/vecka, beroende på ferritinvärde. Desferoxamin kan också ges intravenöst i samband med blodtransfusion, och bör då ges på ca 12 timmar med övervakning med tanke på eventuella allergiska reaktioner. Om denna behandling är otillräcklig eller av något skäl kontraindicerad, så kan behandling med deferasirox övervägas till barn >2 år enligt rekommendation i FASS. Man kan starta med deferasirox 20 mg/kg/d och höja till 30 eller max 40 mg/kg/d med uppsikt på lever- och njurfunktion samt exantem. Peroral kelatbehandling med deferipron rekommenderas inte vid tillstånd med benmärgssvikt på grund av risk för agranulocytos., Undantaget är patienter med svår kardiell hemosideros där deferipron kan övervägas. För mer utförliga anvisningar ang desferoxaminbehandling, se VPH's Vårdprogram för thalassemi.

## Att följa upp DBA

### Steroidbehandlade patienter

*Klinisk kontroll* och blodprover bör ske var 3-6:e månad när situationen är stabil. Besöksintervallet beror på steroiddos, ålder, och andra individuella förhållanden. Kontrollera blodtryck, längd, vikt och om det är aktuellt även pubertetsutveckling. Ögonundersökning halvårsvis. Skelettdensitet årligen från 5 års ålder.

*Blodprover* bör omfatta Hb, MCV, HbF, EPK, LPK, B-celler, TPK, retikulocyter och b-glukos. Andra analyser beroende på klinisk situation.

### Transfusionsbehandlade patienter

*Före varje transfusion:* Hb och retikulocyter.

*Var 3:e månad:* Klinisk kontroll, längd, vikt och om det är aktuellt även pubertetsutveckling. Blodprover bör omfatta Hb, MCV, HbF, EPK, LPK, B-celler, TPK, retikulocyter och s-ferritin.

*Var 12:e månad:* ASAT, ALAT, s-bilirubin, s-kreatinin, b-glukos, ögonstatus och audiometri. Förnyad utvärdering av steroidresistens genom prednisolonbehandling 2 mg/kg/d i 4 veckor kan ske årligen eller glesare i samråd med föräldrar.

*Var 24:e månad (från 10 års ålder):* Ekokardiografi och MR av lever/mjälte samt hjärta (T2\*) för att utvärdera järninlagring (kontrollera med röntgenläkare beträffande metod för att kvantifiera järninlagring). Dessa resultat är avgörande för att styra den kelerande behandlingen som behöver avgöras individuellt. Kardiell hemosideros definieras som T2\* <20 ms. Endokrin bedömning enligt vårdprogram Thalassemi.

*Vid behov:* Leverbiopsi (morfologi samt utvärdering av inlagrat järn).

### Annan information om DBA

För personer med DBA, föräldrar och andra t.ex. skola och Försäkringskassan finns information om sjukdomen att tillgå i Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga

diagnoser ([www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/diamond-blackfansanemi](http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/diamond-blackfansanemi)).

Informationen kan också beställas hos Socialstyrelsens kundtjänst, 120 88 Stockholm, tel 08-779 96 66, fax 08-779 96 67. Det finns även en svensk föräldragrupp med namngivna kontaktpersoner i Socialstyrelsens folder.

## Referenser

1. Bernini J et al. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anemia refractory to conventional doses of prednisone. *J Pediatr* 1995;127:654-659
2. Willig T et al. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:85-94
3. Alessandri et al. Diamond-Blackfan anemia and cyclosporine therapy revisited. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:176-179
4. Ball S et al. Is there a role for interleukin-3 in Diamond-Blackfan anemia? Results of a European multicentre study. *Br J Haematol* 1995;91:313-318
5. Sumimoto S et al. Intravenous gamma-globulin therapy in Diamond-Blackfan anemia. *Acta Paediatr Jpn* 1992;34:179-180
6. Mangan KF, Shadduck RK. Successful treatment of chronic refractory pure red cell aplasia with antithymocyte globulin: correlation with in vitro erythroid culture studies. *Am J Hematol* 1984;17:417-426
7. Abkowitz J L et al. Response of Diamond-Blackfan anemia to metoclopramide: evidence for a role for prolactin in erythropoiesis. *Blood* 2002;100:2687-2691
8. Leblanc et al. Metoclopramide treatment in DBA patients: no complete response in a French prospective study. *Blood* 2007;109:2266-2267
9. Bagnara GP et al. In Vitro Growth and Regulation of Bone Marrow Enriched CD 34+ Hematopoietic Progenitors in Diamond-Blackfan Anemia. *Blood* 1991;78:2203-2210
10. Pospisilova et al. Successful treatment of a Diamond-Blackfan anemia patient with amino acid leucine. *Haematologica* 2007;92:e66-67
11. Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond Blackfan anemia. *Blood* 2010;116:3715-3723
12. Vlachos et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinic consensus conference. *Brit J Haematol* 2008;142:859-876

---

Sammanställt och uppdaterat av Gunnar Skeppner, barnläkare, Barn- och ungdomskliniken, Universitetssjukhuset, Örebro. Godkänt av VPH