

# **Анемия Даймонда-Блекфена у детей**

Проверила :Давлетгильдеева З.  
Г.

Поготовила : Бакир А.М

Курс : 709-02

- Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) - редкая форма врожденной аплазии кроветворения, в основном красноклеточной (эритроидной), раннего и детского возраста, развивающаяся в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом. В настоящее время большинство генетически расшифрованных случаев АДБ являются результатом гаплотипической недостаточности генов, кодирующих белки малой или большой субъединиц рибосом; идентифицированы также единичные случаи АДБ в результате мутации генов GATA1, FLVCR1 и TFR2.

# Клиническая картина

- Средний возраст начала клинических проявлений – 2 месяца жизни, средний возраст установления диагноза – 3-4 месяца. В более 90% случаев манифестация заболевания на первом году жизни, крайне редко – в первые сутки жизни. • Число тромбоцитов и лейкоцитов в основном в пределах нормы; редко может быть тромбоцитоз, тромбоцитопения и/или нейтропения. • Пороки развития, кроме низкого роста, встречаются в 47% случаев: аномалии черепа и лицевого скелета (гипертелоризм, высокий выпуклый лоб, готическое небо, небная расщелина, плоская спинка носа, микрогнатия, микроцефалия, микротия, низко расположенные ушные раковины) – 50%, и аномалии кистей рук (удвоенный, расщепленный, 3-фаланговый большой палец, синдактилия) – 38%, патология сердца (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло) – 30%, и мочеполовой системы (подковообразная почка, удвоение мочевыводящих путей, гипоспадия) – 39%, сочетанные пороки развития встречаются в 21% случаев.

- Физическое развитие низкое. Низкий вес при рождении встречается в 10% случаев, при этом в половине из этих случаев отмечается отставание физического развития от гестационного возраста. Более 60% больных имеют рост менее 25 перцентиля. • Отсутствует гепатоспленомегалия. 8 • Кариотип клеток костного мозга и крови при АДБ не изменен. • Предрасположенность к злокачественным новообразованиям. Описано 30 случаев развития злокачественных заболеваний у пациентов с АДБ – наиболее часто онкогематологические заболевания (ОМЛ, МДС, лимфома), следующая по частоте – остеогенная саркома, редко – рак молочной железы, толстой кишки и другие солидные опухоли, которые развивались в более молодом возрасте, чем обычно.

# Общие подходы (принципы) к диагностике АДБ

- Диагноз АДБ устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования (уровень убедительности доказательства А-В). • Обязательные критерии: • Нормохромная, обычно макроцитарная, анемия в раннем возрасте без вовлечения других клеточных линий. • Ретикулоцитопения. • Нормоклеточный костный мозг с селективным уменьшением эритроидных предшественников (<6%). Возраст < 1 года

- Дополнительные критерии: • Наличие мутаций в рибосомальных генах (RPS19, RPS10, RPS24, RPS26, RPL5, RPL11, RPL35a, RPS7, RPS17). • Семейный анамнез. • Врожденные аномалии развития, характерные для классической АДБ. • Повышение HbF (для пациентов старше 6 мес.). • Повышение активности эритроцитарной аденозин дезаминазы (eADA).

- В дебюте заболевания встречается макроцитоз, ассоциированный с ретикулоцитопенией, количество лейкоцитов и тромбоцитов обычно в пределах нормы, хотя легкая нейтропения встречается у 20-30% пациентов с АДБ. В дальнейшем, с возрастом, у 20-30 пациентов появляется трехростковая цитопения, которая не носит тяжелого характера и не нуждается в коррекции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором или трансфузиями тромбоцитарной взвеси. 9 Костный мозг с видимым отсутствием нормобластов, в ряде случаев относительное повышение количества проэритробластов или нормальное количество проэритробластов с арестом созревания, уменьшение количества эритроидных предшественников (менее 6%), неизмененные миелоидный и мегакарицитарный ростки кроветворения.

- eADA – ключевой фермент метаболизма пуринов, его отношение к патофизиологии АДБ остается изученным не до конца. Однако повышение активности eADA носит неспецифический характер. Повышение активности eADA выявляется у 90% больных АДБ, после заместительной трансфузии эритроцитарной массы активность фермента как правило нормализуется (за счет преобладания донорских эритроцитов), при исследовании активности фермента во фракции ретикулоцитов отмечается повышение активности этого фермента даже на фоне трансфузий эритроцитарной массы. Повышение активности eADA до 1,70 нмоль/мин/мгHb считается пороговым для постановки диагноза АДБ. Повышение HbF в сочетании с повышением активности eADA позволяют дифференцировать АДБ от транзиторной эритробластопении детского возраста, которая, однако, редко встречается у детей первого года жизни. Описано несколько случаев АДБ, когда у детей младше 3 месяцев в пунктате костного мозга отмечается увеличенное количество (до 15%) примитивных эритробластов, которые ошибочно трактовались как лейкемические лимфобласты и детям назначалась химиотерапия по поводу острого лимфобластного лейкоза.

# Дифференциальная диагностика

- АДБ необходимо дифференцировать со следующими состояниями и заболеваниями: 14 • Поздняя гипорегенераторная анемия вследствие тяжелой гемолитической анемии новорожденного (Rh или ABO конфликт), которая может сохраняться в течение нескольких месяцев. • Транзиторная эритробластопения (приложение Б). • Врожденная гипопластическая анемия вследствие транспланцентарно переданной инфекции парвовирусом В19. Парвовирус В19 может вызывать транзиторную недостаточность эритроидного ростка у пациентов с гемолизом или хронической эритроидной недостаточностью при иммунодефицитах. Диагностируется методом ПЦР образца костного мозга

- Приобретенная персистирующая эритробластопения вследствие парвовирусной B19 инфекции у новорожденных и детей раннего возраста с врожденным комбинированным иммунодефицитом • Синдром Пирсона, который характеризуется рефрактерной арегенераторной макроцитарной сидеробластной анемией, нейтропенией, вакуолизацией предшественников в костном мозге, наличием сидеробластов (обычно кольцевых) в костном мозге, экзокринной дисфункцией поджелудочной железы и метаболическим ацидозом (лактат ацидозом). Анемия развивается в возрасте 1 месяца жизни в 25% случаев, в возрасте около 6 месяцев жизни в 70% случаев. У всех больных выявляется делеция митохондриальной ДНК. В редких случаях цитопения может разрешиться с возрастом, многие больные развивают нейродегенеративное заболевание (Кеарнс-Сиаре синдром) в более старшем возрасте.

# Прогноз

- В целом прогноз для жизни достаточно благоприятный. Выполнение данных клинических рекомендаций позволяет сохранить полноценную работоспособность пациента. Продолжительность жизни ограничена в первую очередь развитием осложнений от проводимой терапии. Спонтанная ремиссия АДБ возможна в примерно 20% случаев к 25 годам независимо от ранее проводимой терапии. Осложнение заместительной терапии эритроцитной массой – посттрансфузионная перегрузка железом – может существенно сокращать продолжительность жизни и ухудшать качество

- 18 Продолжительность жизни больных: до 40 лет доживает 75,1±4,8% больных; в случае достижения ремиссии или медикаментозной ремиссии выживаемость составляет 85-100%; трансфузионно зависимые пациенты доживают до взрослого возраста в 60% случаев. Общая выживаемость после родственной совместимой ТГСК, если она проводилась до 9-летнего возраста, составляет 95%, после неродственной полностью совместимой ТГСК – 85%. Смертность пациентов с АДБ зависит от развития и степени тяжести осложнений от проводимой терапии (посттрансфузионная перегрузка железом, инфекции, осложнения после ТГСК) – 67%, связана с прогрессией заболевания (тяжелая аплазия кроветворения, злокачественные заболевания) – 22%, не установлена причинная связь – 11% случаев.







