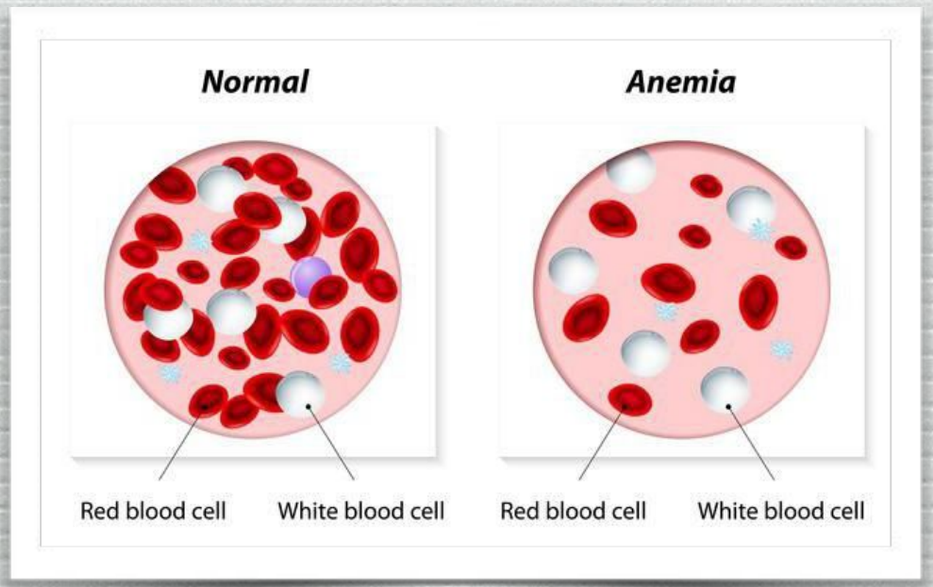
Анемия Даймонда -Блекфена. Синдром Швахмана - Даймонда.

СНК кафедры онкологии и гематологии педиатрического факультета



Подготовила: Саломатина Анастасия Сергеевна,
РНИМУ им.Н.И. Пирогова
Группа 2.6.05

Руководитель: д.м.н., профессор
Румянцева Ю. В.

2019 год

Анемия Даймонда-Блекфена (АДБ) - редкая форма врожденной красноклеточной (эритроидной) аплазии кроветворения раннего и детского возраста, развивающаяся в результате апоптоза эритроидных предшественников в костном мозге вследствие дефекта биосинтеза рибосом.

Распространенность

- Регистр больных с АДБ - среднегодовой показатель в РФ - 6,3 ± 0,34 на 1000000 живых детей, рожденных за период с 2011 по 2018г
- Половой и этнической предрасположенности не выявлено

Этиология и патогенез

- 67% пациентов в РФ (2018г) - генетические дефекты в рибосомальных генах.

- Наиболее частая поломка - мутация генов, кодирующих белки малой субъединицы рибосомы - PRS19 (27,4%) и PRL5 (13%).

Ген	Кол-во пациентов (n=124)	Частота выявления %	
		Данные регистра	Международные данные*
RPS19	34	27,4	25
RPS10	4	3,2	6,4
RPS24	1	0,8	2
RPS26	8	6,5	2,6
RPL5	16	13	6,6
RPL11	8	6,5	4,8
RPL35a	2	1,6	3,5
RPS7	8	6,5	1
RPS17	0	0	1
GATA1	0	0	Единичные случаи
46,XY,t(8;19)(q24;q13)c[13]	1	0,8	Единичные случаи
микроделеция 3q29, размер: 1199022 п.н. (SENP5, NCBP2, RPL35A, PIGZ, MFI2, DLG1, BDH1, KIAA0226, IQCG, LMLN)	1	0,8	Единичные случаи
Не установлен	41	33,0	46

Сравнение данных молекулярно-генетического исследования регистра РФ с международными данными, 2018г

Общая характеристика заболевания

- Угнетение эритропоэза
- Наличие врожденных пороков развития
- Предрасположенность к развитию злокачественных заболеваний

Клиническая картина

Начало 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.

Основная жалоба – бледность кожи и слизистых, слабость, утомляемость (особенно при кормлении).

Клиническая картина

готическое небо, щелевая расщелина, плоская спинка носа, микрогнатия, микроцефалия, микротия, низко расположенные ушные раковины) – 50%

-**аномалии кистей рук** (удвоенный, расщепленный, 3-фаланговый большой палец, синдактилия) – 38%

-**патология сердца** (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, тетрада Фалло) – 30%

Клиническая картина

Физическое развитие низкое

Низкий вес при рождении - в **10%** случаев, в половине из этих случаев - отставание физического развития от гестационного возраста.

Более **60%** - рост менее 25 перцентиля.

Риск развития всех злокачественных новообразований у больных АБД превышает общепопуляционный **в 5,4 раза**.
Максимальный риск развития был отмечен для **миелодиспластического синдрома, острого миелобластного лейкоза,**

Лабораторная диагностика

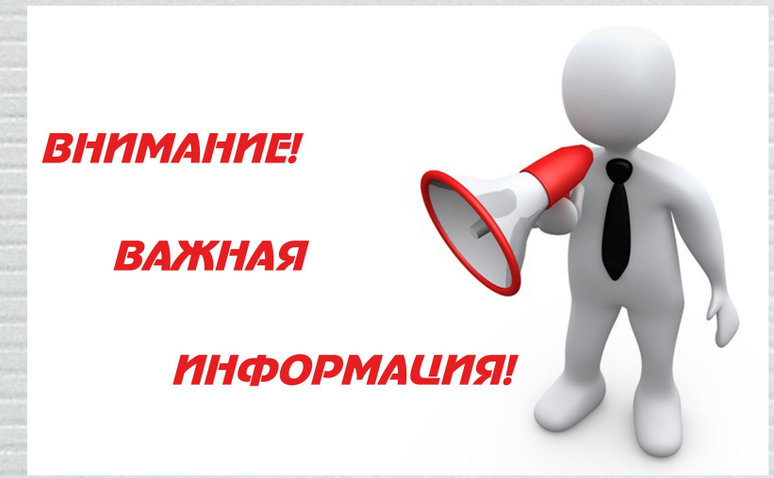
- Диагноз АДБ рекомендовано устанавливать на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования

Обязательные критерии:

1. • Нормохромная, обычно макроцитарная, анемия в раннем возрасте без вовлечения других клеточных линий.
2. • Ретикулоцитопения.
3. • Нормоклеточный костный мозг с селективным уменьшением эритроидных предшественников (<6%).
4. • Возраст <1 года.

Дополнительные критерии:

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



Число тромбоцитов и лейкоцитов в основном в пределах нормы; редко может быть тромбоцитоз, тромбоцитопения и/или нейтропения.

Дифференциальная диагностика

новорожденного (Rh или АВО конфликт) - может сохраняться в течение нескольких месяцев.

. **Транзиторная эритробластопения**

.**Врожденная гипопластическая анемия вследствие трансплацентарно переданной инфекции парвовирусом B19** (выявление с помощью ПЦР образца костного мозга)

. **Синдром Пирсона** - характеризуется рефрактерной арегенераторной

Дифференциальная диагностика АДБ и транзиторной эритробластопении

Признак	Транзиторная эритробластопения	Анемия Даймонда-Блекфена
Частота встречаемости	Редко	Очень редко (5-10 на 10^6 рожденных живыми новорожденных)
Возраст к моменту постановки диагноза	6 мес. – 4 года (иногда старше)	90% к 1 году, из них 25% при рождении или в первые 2 мес.
Семейный анамнез	Не отягощен	Отягощен как минимум в 10-25% случаев
Интеркуррентные заболевания	Вирусная инфекция	Нет
Врожденные аномалии	Нет	Присутствуют в ~50% случаев
Течение	Спонтанное выздоровление в течение недель или месяцев	Длительное, 20% вероятности ремиссии
Трансфузионная зависимость	Нет	Зависимость от трансфузий или ГКС терапии
Повышение MCV - в начале - в течении - в ремиссии	 20% 90% 0%	 80% 100% 100%
Повышение HbF - в начале - в течении - в ремиссии	 25% 100% 0%	 100% 100% 85%
i-антиген	Обычно в норме	Повышен
Активность eADA	Не повышена	Повышена

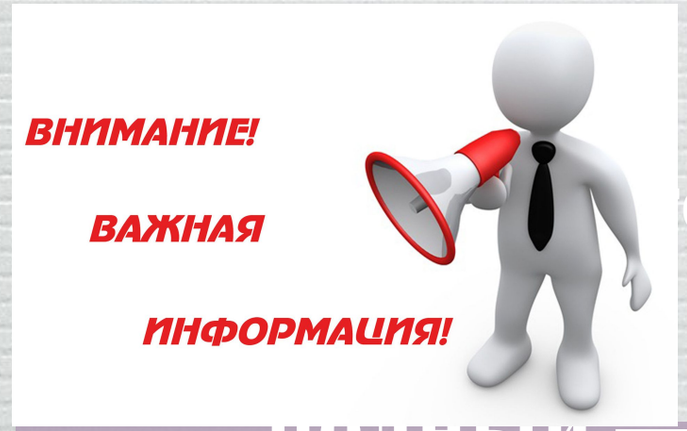
Лечение

Консервативное лечение

Цель лечения: обеспечить нормальный рост и развитие ребенка, сохранить трудоспособность в подростковом и взрослом возрасте, обеспечить хорошее качество жизни пациента.

1–я линия терапии:

- Рекомендовано проведение глюкокортикостероидной терапии 1-й линии
- **Препарат: преднизолон, метилпреднизолон** - через 2 недели после проведенной трансфузии эритроцитарной массы в возрасте 12-15 мес.жизни.
- Стартовая доза - 2 мг/кг/сут в течение 2-4 недель
- При отсутствии ответа - отмена в течение 3 дней.
- Ответ есть (стабилизация Hb выше 90 г/л, ретикулоцитоз) -> снижаем дозу ГКС: по 0,5 мл/кг/сут каждые 2 недели, затем каждые 4 недели, каждые 8 недель.
- **Максимально допустимая поддерживающая доза ГКС - <0,25 мг/кг/сут.**



ематологического ответа на ГКС:

полный — Hb >100 г/л, нормальное число ретикулоцитов;

частичный — Hb 85-100 г/л, наличие ретикулоцитов;

отсутствие ответа — Hb <85 г/л, ретикулоцитопения.

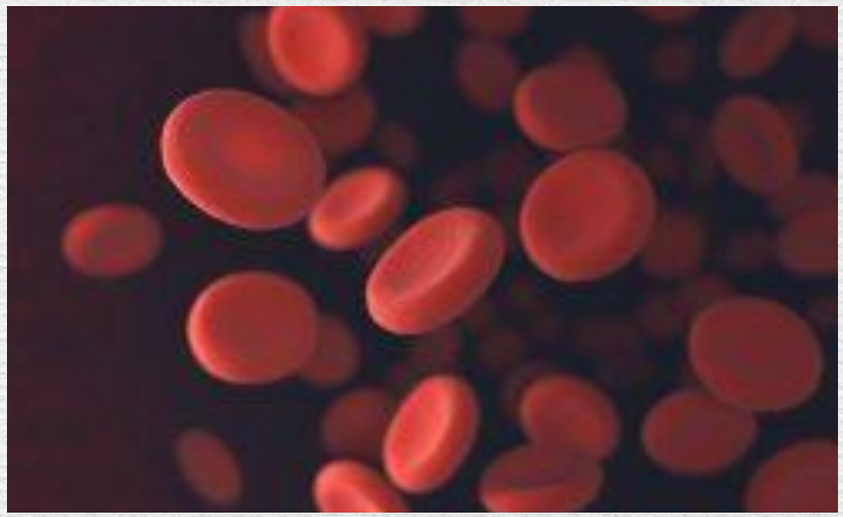
Эффективность терапии ГКС - в 60% случаев

Перед началом ГКС терапии завершить основной этап вакцинопрофилактики (завершить вакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита, гепатита В, гепатита А, туберкулеза, кори, краснухи, паротита).

Важно!

Перед началом ГКС терапии необходимо провести исследования:

- общего белка и белковых фракций;
- содержания IgA, IgM, IgG;
- иммунофенотипирования лейкоцитов;
- содержания витамина Д.



На терапии ГКС необходимо контролировать:

- содержание витамина D в сыворотке крови 1 раз в год;
- содержание IgA, IgM, IgG 1 раз в год;
- денситометрию для пациентов старше 5 лет 1 раз в год;

2-ая линия терапии: заместительная терапия эритроцитарной массой

Показания: дети младше 1 года и подростки (10-14 лет), и лица, не ответившие на терапию ГКС.

Пороговое значение Hb для проведения гемотрансфузии:

1. для детей первого года жизни 90-100 г/л;
2. для пациентов старше 1 года 80-90 г/л.

Рекомендуется нормотрансфузионный режим заместительной программной терапии эритроцитной массой, т.е. содержание НЬ после трансфузии должно составлять 115-120 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитной массы 10-15 мл/кг, кратность — каждые 3 - 4 нед.

системе ABO, Rh- фактору и редким группам крови (Kell и др.).

Важно!

На фоне заместительной трансфузионной терапии необходимо контролировать

1. общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов **перед каждой трансфузией**;

2. антиэритроцитные антитела (непрямая проба Кумбса) **перед каждой трансфузией**;

3. иммунофенотипирование эритроцитов по системе АВ0, Rh-фактору и редким группам крови (Kell и др.) 1 раз в год;

4. обмен железа (сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, ферритин сыворотки крови) 1 раз в 6-12 мес.

Трансфузионная терапия **не**

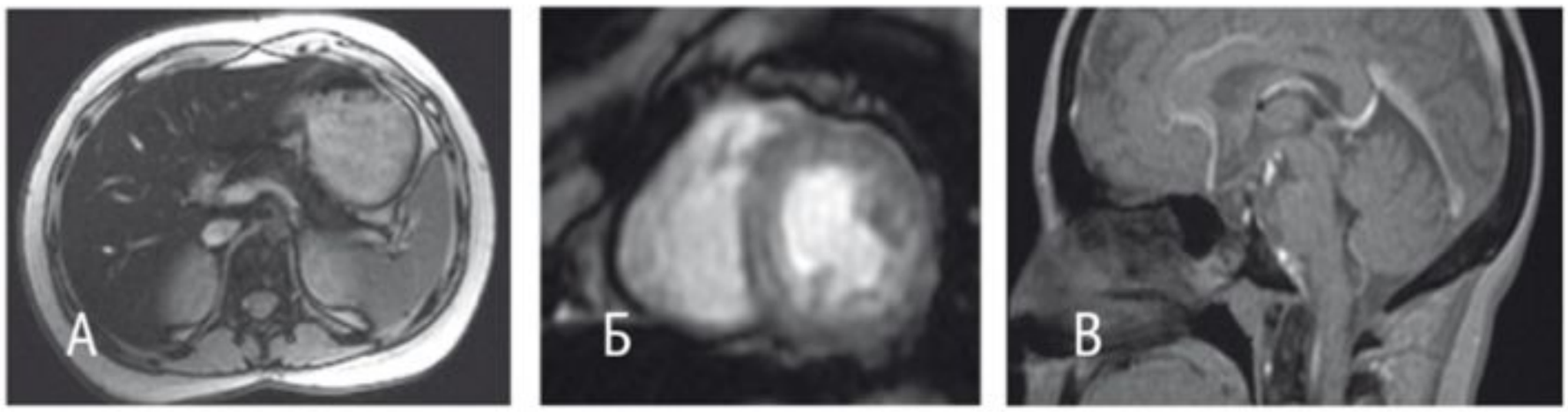
Хелаторная терапия

Рекомендовано начинать после 5 трансфузий эритроцитной массы и/или повышения ферритина сыворотки **>500 мкг/л**

Отмена терапии - при достижении верхней границы возрастной нормы содержания ферритина сыворотки при условии прекращения заместительной трансфузионной терапии и нормализации содержания железа в печени и миокарде

Хелаторы: деферазирокс (начальная доза 30 м г/кг/сут peros ежедневно, далее с шагом 5 м г/кг/сут повышается до максимальной дозы 45 м г/кг/сут или понижается в зависимости от концентрации ферритина сыворотки)

Рис. 2. Оценка накопления железа в печени, поджелудочной железе, гипофизе и миокарде с помощью магнитно-резонансной томографии в режиме T2*



Важно!

При проведении хелаторной терапии необходимо контролировать:

1. сывороточное железо, ОЖСС/НЖСС, НТЖ, сывороточный ферритин каждые 3 мес при подборе дозы хелатора, далее каждые 6 мес;

2. клиренс эндогенного креатинина до начала хелаторной терапии, каждые 3 мес на этапе подбора дозы, далее каждые 6-12 мес;

3. МРТ Т2* печени и миокарда 1 раз в год.

Иное лечение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток рассматривается в качестве радикальной терапии.

При отсутствии эффекта на ГКС-терапию трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от родственного или неродственного HLA-совместимого донора рассматривается как **альтернатива пожизненной заместительной терапии эритроцитной массой для пациентов младше 9 лет**

Прогноз благоприятный.

Прогноз

Спонтанная ремиссия при АДБ - примерно 20% случаев к 25 годам независимо от ранее проводимой терапии.

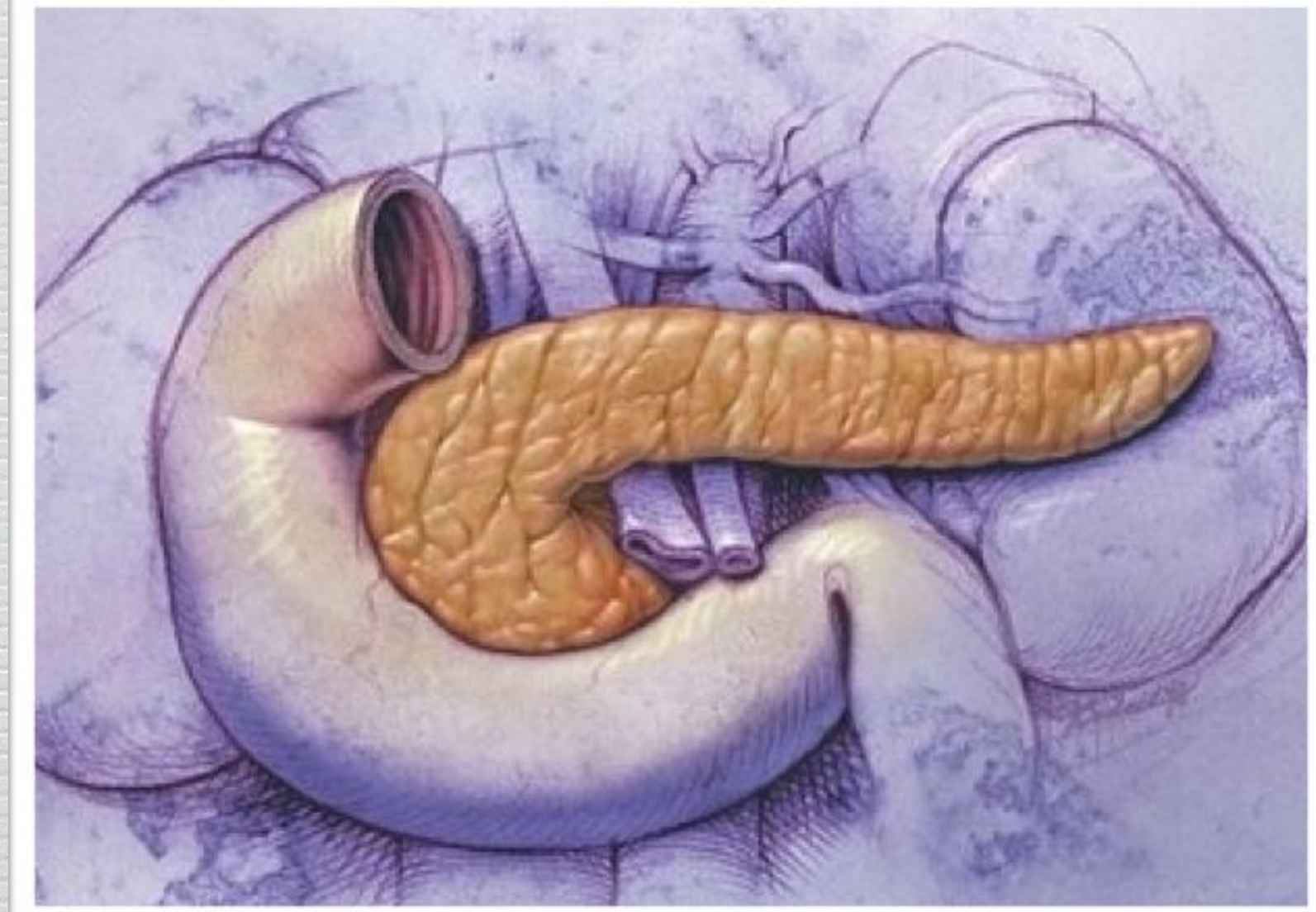
Осложнение заместительной терапии эритроцитной массой – **посттрансфузионная перегрузка железом** – может существенно сокращать продолжительность жизни и ухудшать качество жизни больных.

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.

При отсутствии ТГСК избегать профессий, связанных возможными травмами. При успешной ТГСК ограничений в выборе профессии нет.



Синдром Швахмана -Даймонда

Характеристика

Синдром Швахмана - Даймонда - это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы, гематологическими нарушениями, задержкой роста и костными аномалиями.

Причина - мутация в гене SBDS, который кодирует белок SBDS. Белок находится практически во всех органах (в большом количестве - в поджелудочной железе, костном мозге, костной ткани).

Нарушение функции клеток поджелудочной железы

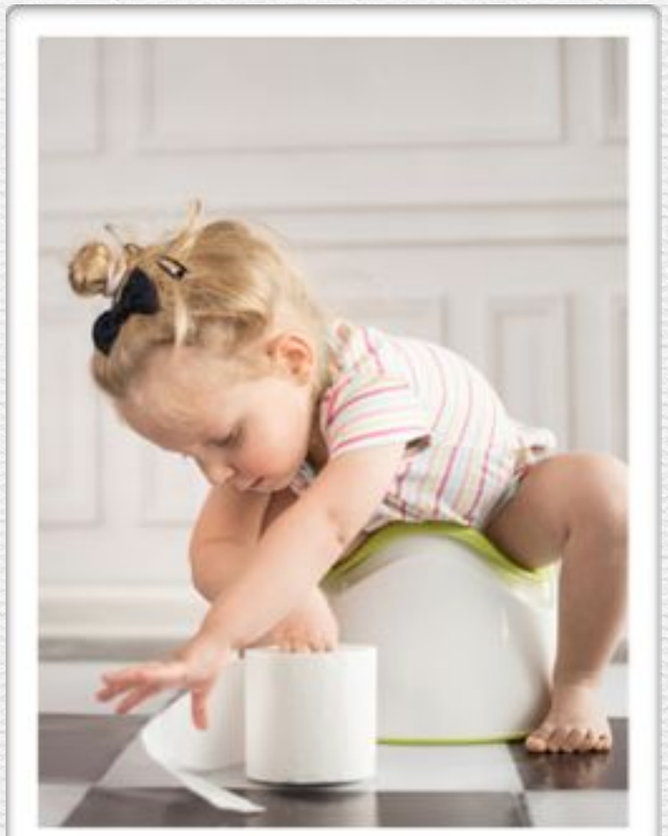
↓

Развитие ферментной недостаточности

↓

Первая жалоба - частый до 10-14 раз в сутки, жидкий, жирный стул

Клиника



Синдром мальабсорбции:

-плохая прибавка в весе

-нарушение всасывания жирорастворимых витаминов A, D, E, K.

-нарушение всасывания железа, кальция

Гематологические изменения:

-нейтропения, анемия, тромбоцитопения

Костные аномалии:

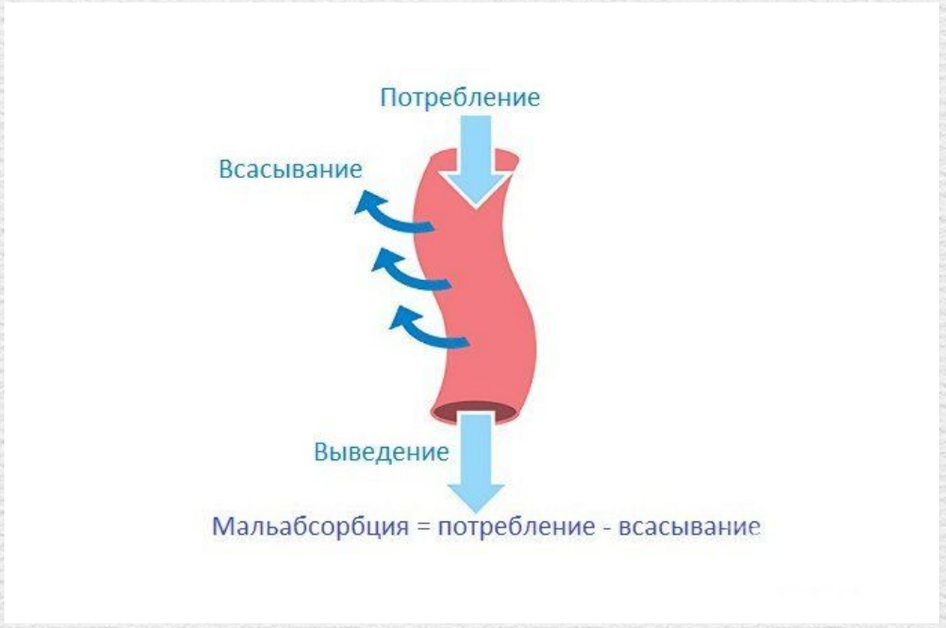
-низкий рост, аномалии развития грудной клетки

-метафизарная дисхондроплазия, гипоплазия фаланг

-остеопороз

Патология печени:

-50-70% - гепатомегалия в период новорожденности и повышение АЛТ, АСТ (синдром цитолиза)



Диагностика

- **Золотой стандарт** - ДНК-диагностика с определением мутаций в гене SBDS.

- Биохимический анализ крови - повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, снижение ХС, панкреатической амилазы.

- Анализ кала на липидограмму - повышение всех фракций липидов + снижение панкреатической эластазы в кале.

- Клинический анализ крови - нейтропения, анемия.

Дифференциальная диагностика

- 1)Муковисцидоз
- 2)Анемия Фанкони
- 3)Анемия Даймонда - Блэкфана

Лечение

- Высококалорийная диета
- Заместительная терапия препаратами панкреатина в высоких дозах пожизненно
- Длительная витаминотерапия, препараты железа, кальция
- Прогноз - благоприятный.

Источники витаминов в различных группах продуктов:

I – молочные продукты,
II – рыба, мясо и яйца,
III – орехи, бобовые,
IV – овощи,
V – фрукты,
VI – хлеб, крупы,
VII – масло.

Список литературы

Овсянникова, Г.С. Синдром Пирсона / Г.С. Овсянникова, И.И. Калинина, Д.Д. Байдильдина, Л.А. Хачатрян, М. А. Масчан, Н.С. Сметанина // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского – 2014. – 93(6) – стр. 83 – 90.

Румянцев, А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: руководство для врачей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан. – Москва: Медицинское информационное агенство, 2003. – 912 с. Румянцев, А.Г.

Клинические рекомендации. Детская гематология./ А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, Е.В. Жуковская. – Москва: ГЭОТАРМедиа, 2015.

Campagnoli M.F., Garelli E., Quarello P., Carando A., Varotto S., Nobili B., Longoni D., Pecile V., Zecca M., Dufour C. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: New findings from the Italian registry and a review of the literature. Haematologica. 2004

Ball S. Diamond Blackfan anemia. American Society of Hematology Education Program 2011