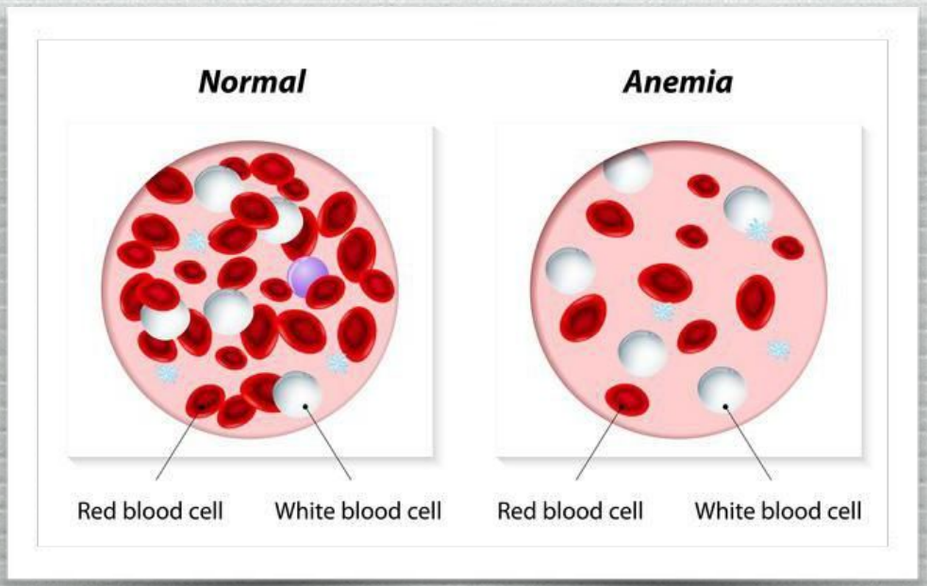
# Анемия Даймонда -Блекфена. Синдром Швахмана - Даймонда.

**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, злокачественных опухолей**

# Лабораторная диагностика

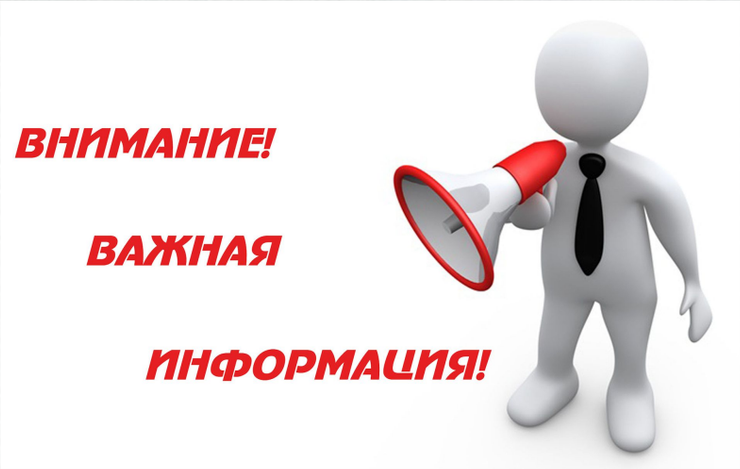
- Диагноз АДБ рекомендовано устанавливать на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования

**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 В19** (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<br>- в начале<br>- в течении<br>- в ремиссии | <br>20%<br>90%<br>0% | <br>80%<br>100%<br>100% |
| Повышение HbF<br>- в начале<br>- в течении<br>- в ремиссии | <br>25%<br>100%<br>0% | <br>100%<br>100%<br>85% |
| i-антиген | Обычно в норме | Повышен |
| Активность eADA | Не повышена | Повышена |

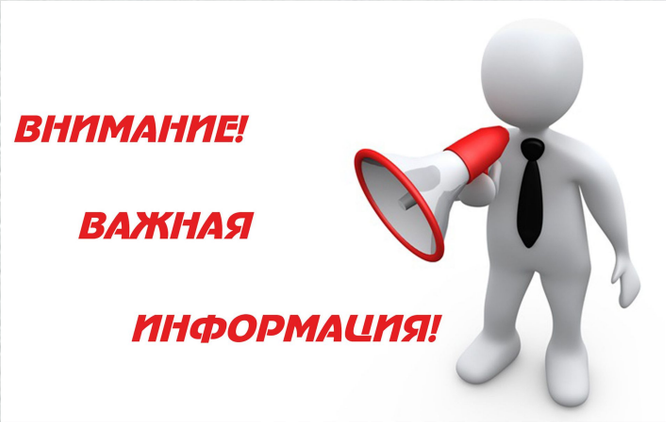
# Лечение

**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.**

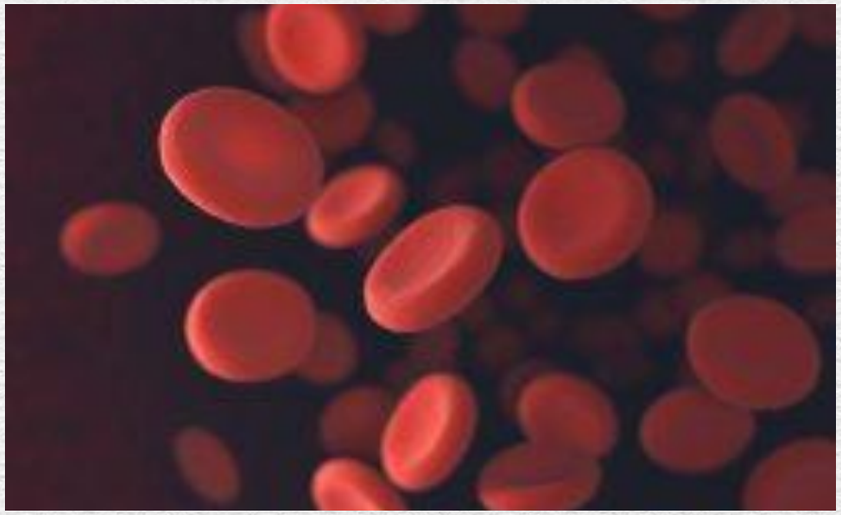
Эффективность терапии ГКС - в 60% случаев

**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 АВО, Rh- фактору и редким группам крови** (Kell и др.).

# Важно!

<u>На фоне</u> 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.

Трансфузиологическая **не**

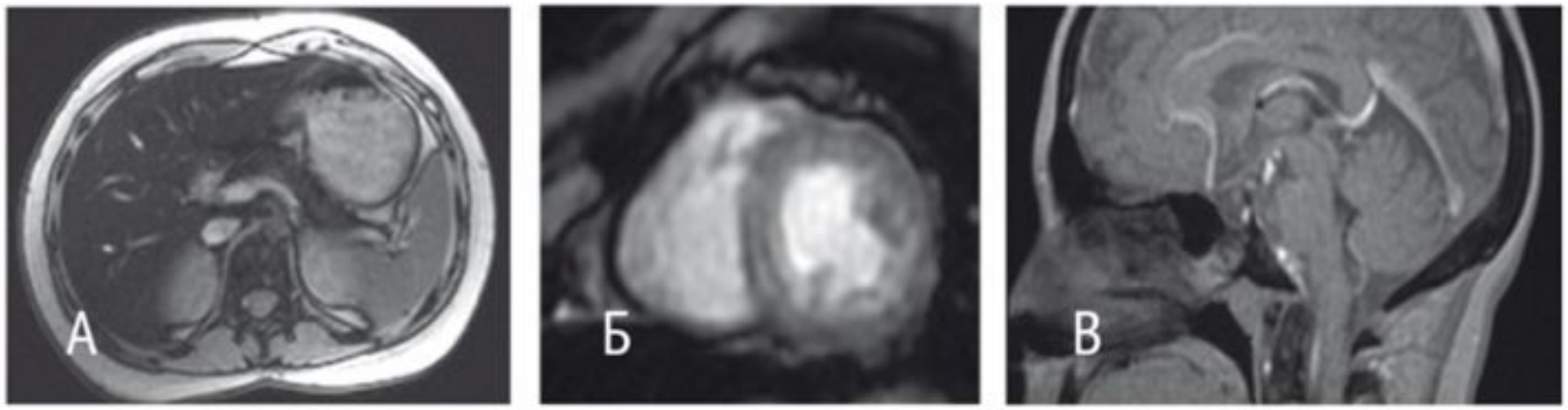
# Хелаторная терапия

Рекомендовано начинать после 5 трансфузий эрироцитной 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 T2* 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.

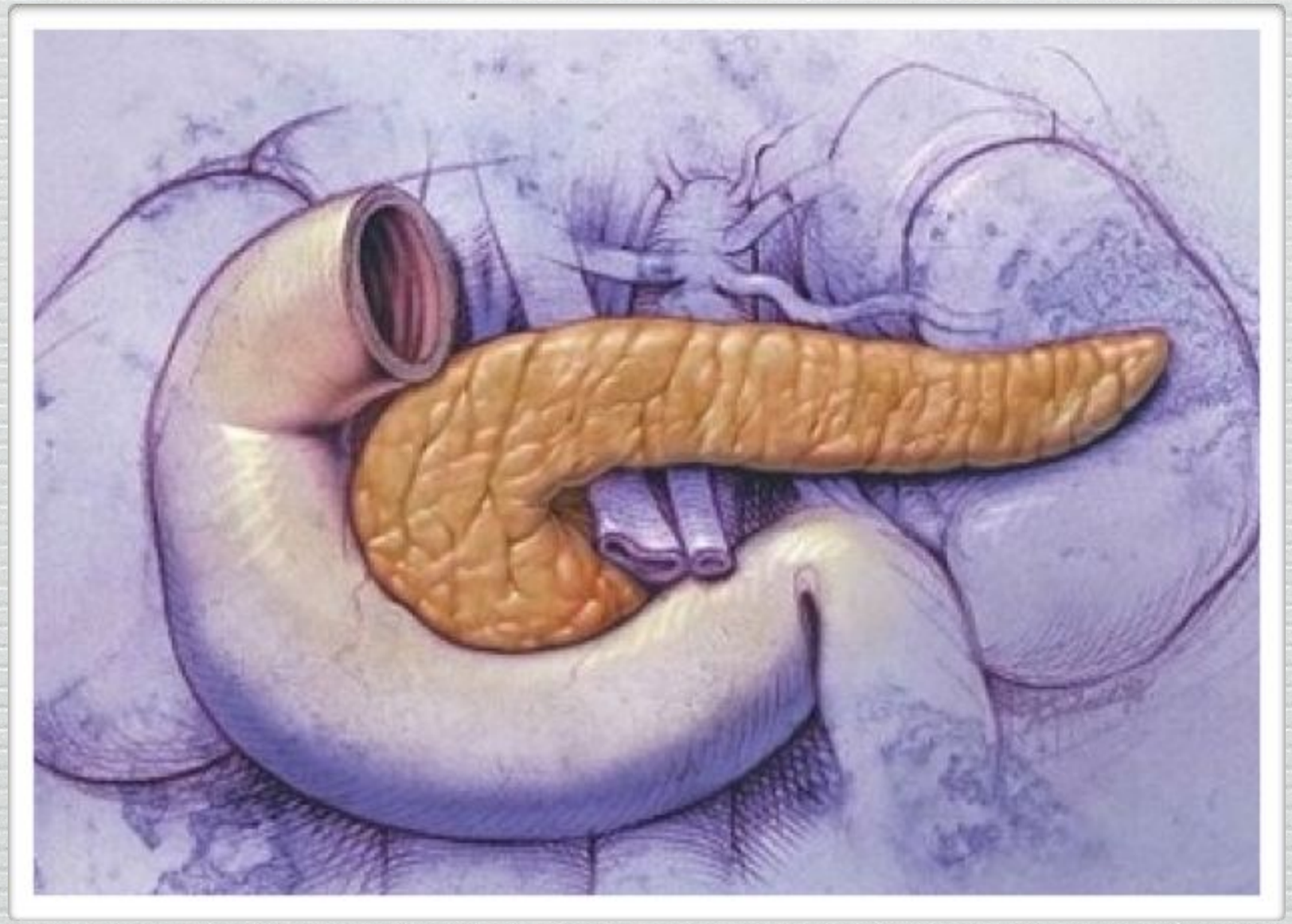
Осложнение заместительной терапии эритроцитной массой – **посттрансфузионная перегрузка железом** – может существенно сокращать продолжительность жизни и ухудшать качество жизни больных.

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:**

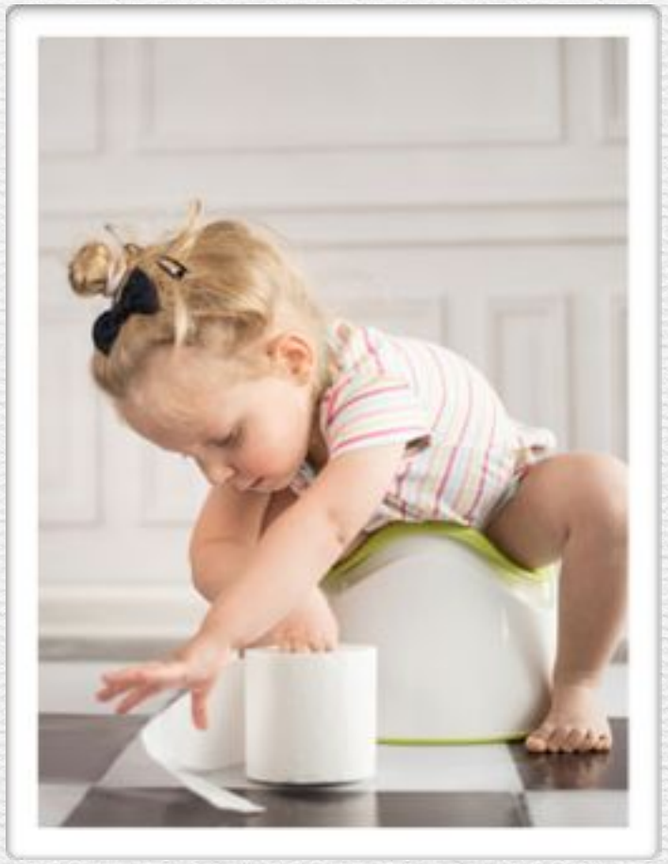
-низкий рост, аномалии развития грудной клетки

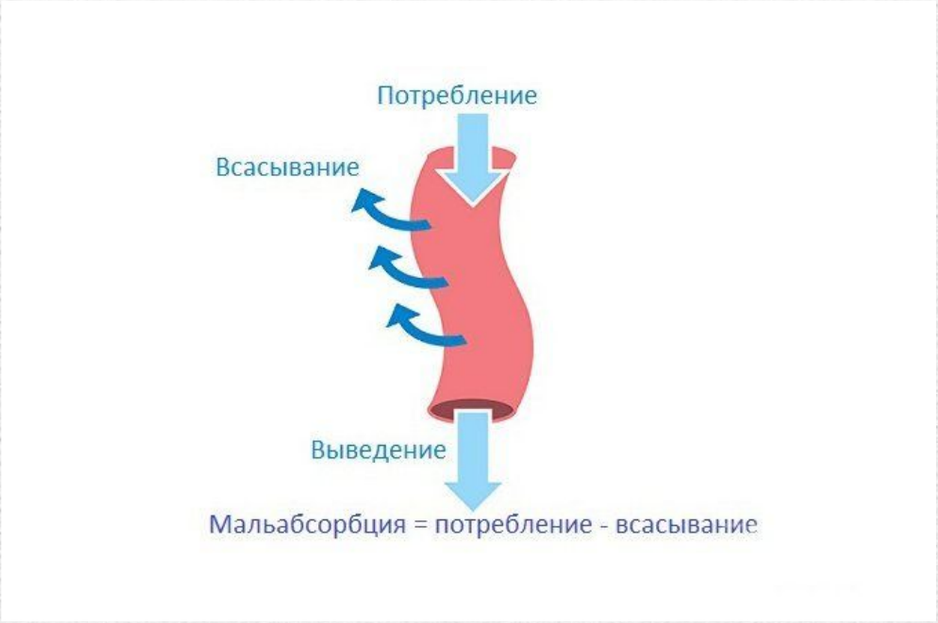
-метафизарная дисхондроплазия, гипоплазия фаланг

-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.

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