

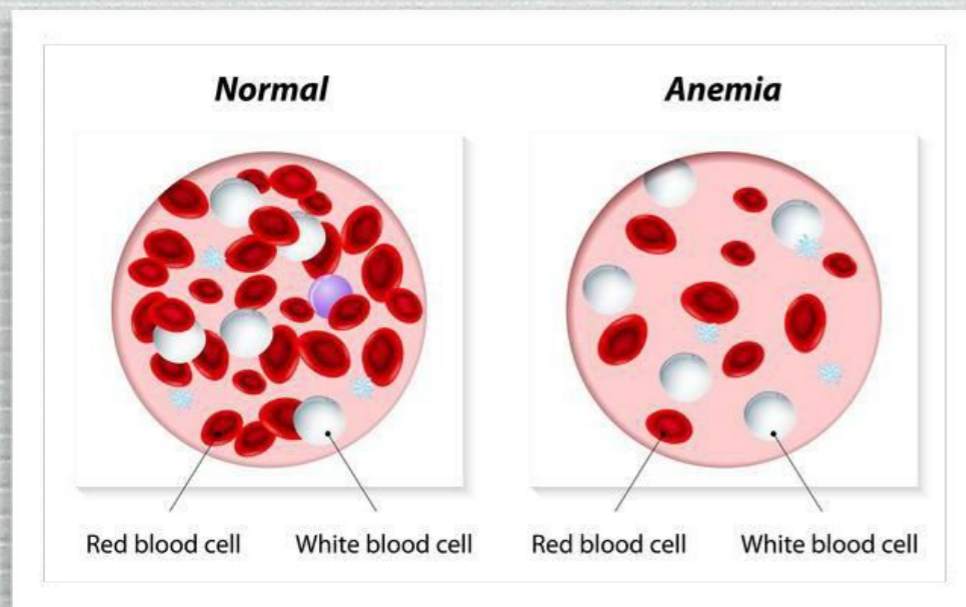


# Анемия Даймонда -Блекфена. Синдром Швахмана - Даймонда.

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  
кровообразования 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 -  $6,3 \pm 0,34$  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 - RPS19 (27,4%) и RPL5 (13%).

Ген	Кол-во пациентов (n=124)	Частота выявления %	
		Данные регистра	Международные данные*
<i>RPS19</i>	34	27,4	25
<i>RPS10</i>	4	3,2	6,4
<i>RPS24</i>	1	0,8	2
<i>RPS26</i>	8	6,5	2,6
<i>RPL5</i>	16	13	6,6
<i>RPL11</i>	8	6,5	4,8
<i>RPL35a</i>	2	1,6	3,5
<i>RPS7</i>	8	6,5	1
<i>RPS17</i>	0	0	1
<i>GATA1</i>	0	0	Единичные случаи
<i>46,XY,t(8;19)(q24;q13)c[13]</i>	1	0,8	Единичные случаи
микроделеция 3q29, размер: 1199022 п.н. ( <i>SEN5, NCBP2, RPL35A, FIGZ, MFI2, DLG1, BDH1, KIAA0226, IQCG, LMLN</i> )	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



**Начало клинических**

**проявлений** **Клиническая картина**

**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).**



отлическое носовое, носовая расщелина, плоская спинка

носа, микрогнатия, микроцефалия, микротия, низко

расположенные ушные раковины) – 50%

# Клиническая картина

**-аномалии кистей рук** (удвоенный,

расщепленный, 3-фаланговый большой палец,

синдактилия) – 38%



**-патология сердца** (дефект

межжелудочковой перегородки, дефект

межпредсердной перегородки, коарктация аорты,

тетрада Фалло) – 30%





# Физическое развитие низкое Клиническая картина

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,**

**остеомиелитом и т.д.**





# 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).



**ВНИМАНИЕ!**

**ВАЖНАЯ**

**ИНФОРМАЦИЯ!**



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



# Новорожденного (Rh или ABO конфликт) - может сохраняться в течение Дифференциальная диагностика

нескольких месяцев.

. Транзиторная эритробластопения

. Врожденная гипопластическая анемия

вследствие транспланцентарно переданной

инфекции парвовирусом В19 (выявление с помощью ПЦР образца

костного мозга)

. Синдром Пирсона - характеризуется рефрактерной регенераторной



# Дифференциальная диагностика АДБ и транзиторной эритробластопении

Признак	Транзиторная эритробластопения	Анемия Даймонда-Блекфена
Частота встречаемости	Редко	Очень редко (5-10 на 10 <sup>6</sup> 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	20%	80%
- в течении	90%	100%
- в ремиссии	0%	100%
Повышение HbF		
- в начале	25%	100%
- в течении	100%	100%
- в ремиссии	0%	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 мг/кг/сут каждые 2 недели, затем каждые 4 недели, каждые 8 недель.
- **Максимально допустимая поддерживающая доза ГКС - <0,25 мг/кг/сут.**



**ВНИМАНИЕ!**

**ВАЖНАЯ**

**ИНФОРМАЦИЯ!**



гематологического 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 Нв 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 эритроцитарной массой, т.е. содержание Нв после трансфузии должно составлять 115-120 г/л. Объем трансфузируемой эритроцитарной массы 10-15 мл/кг, кратность — каждые 3 - 4 нед.



# системе АВ0, 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.



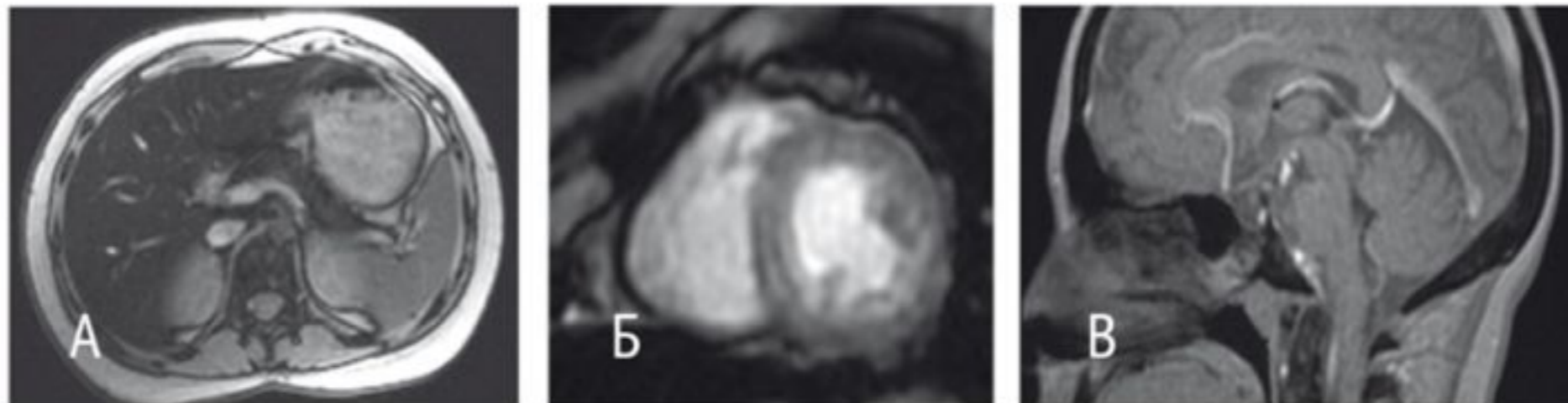
# Хелаторная терапия

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 *per os* 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.

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

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

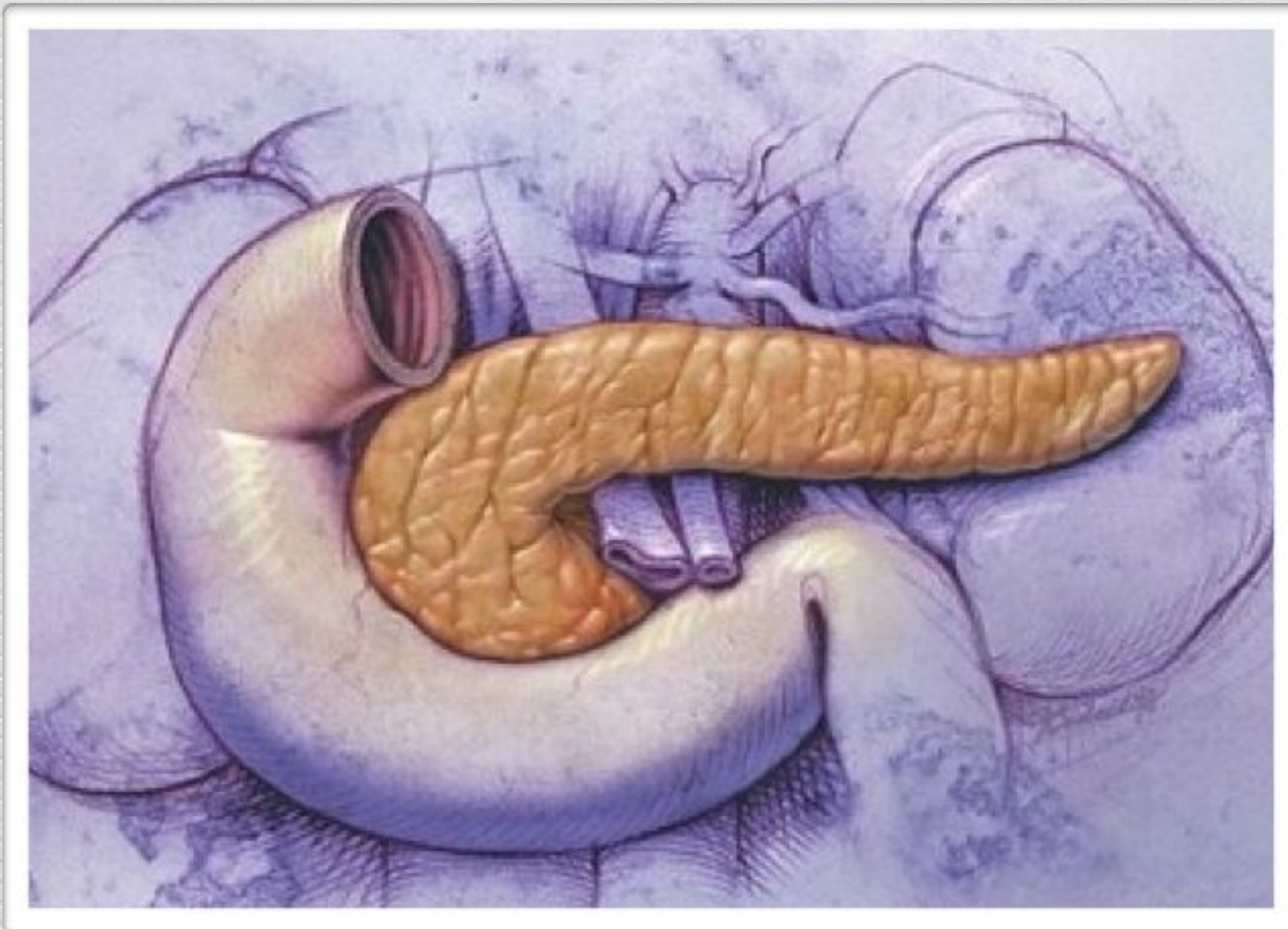
Продолжительность жизни больных: **до 40 лет доживает 75,1±4,8%** больных; в случае достижения ремиссии или медикаментозной ремиссии выживаемость составляет 85-100%; трансфузионно зависимые пациенты доживают до взрослого возраста в 60% случаев.

**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.





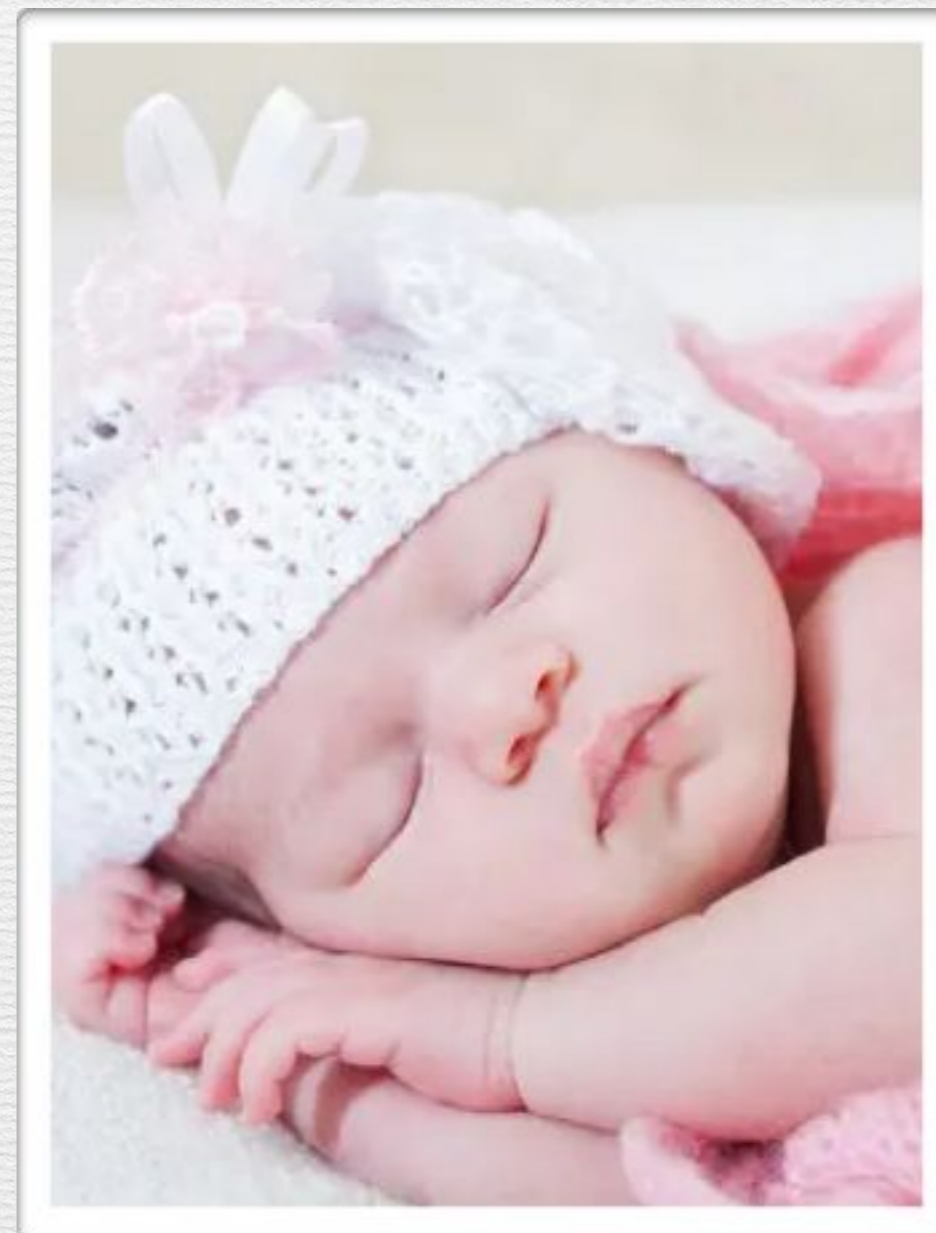
Синдром Швахмана - Даймонда



# 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 А, D, Е, К.
- нарушение всасывания железа, кальция

## **Гематологические изменения:**

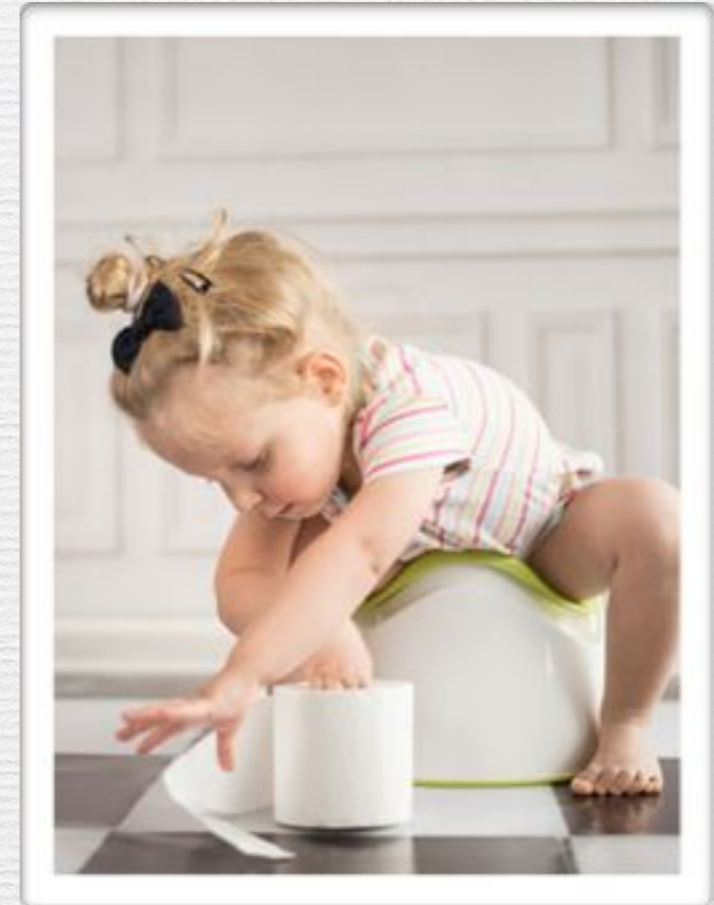
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения

## **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