

# **Анемия Diamond-Blackfan, редкая наследственная форма парциальной красноклеточной аплазии. Обзор**

*Евгений Ликунов*

*Студент 6 курса медицинского факультета*

*Мордовского госуниверситета им. Н.П. Огарева*

*ноябрь 2004 г., г. Саранск*

## **Определение**

Анемия Diamond-Blackfan (DBA) – редкое заболевание, врожденная (наследственная) форма парциальной красноклеточной аплазии встречающаяся у детей [1]. Большинство больных с этой формой заболевания нуждаются в своевременном проведении терапии стероидами (высокие дозы преднизолона), трансфузионной терапии, назначение циклоспорина А или спленэктомии, а больным резистентным к проводимому лечению требуется своевременная трансплантация костного мозга (ТКМ) или периферических стволовых клеток (ТПСК) [2].

## **Эпидемиология**

Впервые заболевание было описано 27-летним педиатром Diamond и врачом Blackfan в 1938 году, DBA носит аутосомно-рецессивный тип наследования, проявляется преимущественно у детей до 1 года. На сегодняшний день в мире описано не более 500 случаев заболевания, из них в 25% случаев обнаруживаются мутации гена RPS19 [3]. Заболеваемость в Европе составляет 6,5 случаев на миллион детского населения. Соотношение по полу мальчики/девочки 1,04:1. Заболевание проявляется тяжелой нормохромной, микроцитарной реже макроцитарной анемией с низким уровнем ретикулоцитов, отсутствием или резким снижением количества эритрокариоцитов в костном мозге (<5% эритробластов при нормоклеточном составе). Наряду с гематологическими нарушениями у 10-15% больных детей наблюдаются врожденные аномалии развития, такие как неправильный роста костей черепа, аномалии мочеполового тракта и сердечно-сосудистой систем [4].

## **Генетика**

В 1997 году были изучены мутации гена RPS19, характеризующиеся транслокациями t(X;19)(p21;q13), делецией 19q и миссенс-мутацией (Arg62Trp) [6]. Ген RPS19, кодирует рибосомальный протеин S19, связанный с 40S рибосомальной субъединицей, экспрессирующийся в гемопоэтической ткани. При этом в эритроидных линиях дифференцировки отмечается повышение активности фермента аденозиндезаминазы (АДА) [7], который снижает чувствительность предшественников красного кровяного ростка к фактору дифференцировки эритроцитов эритропоэтину (ЭПО) IL-3, IL-6, и КСФ, что, в конечном счете, приводит к нарушению регуляции эритроидных предшественников. Интересным остается тот факт, что эритроидные предшественники морфологически и фенотипически остаются нормальными [8].

Имеется предположение, что причиной снижения эритрокариоцитов костного мозга может быть репликация и размножение парвовируса В19, обнаруживаемого с помощью ПЦР-анализа в 15% случаев. Доказано, что вирус реплицируется, только у иммуносупрессивных больных (дети с острым лимфобластным лейкозом после химиотерапии) [9].

### **Клинические случаи**

Описывается случай наследственного характера заболевания у 3-летнего мальчика и его сестер в возрасте 2 и 4 лет. Клинически течение заболевания в виде анемии с выраженной гепатоспленомегалией и аплазией эритроидного ростка в костном мозге. Дети получали заместительную терапию компонентами крови (эритромаасса), введение стероидов (преднизолон в дозе 2мг/кг/день. Через несколько лет больные становятся резистентными к гормональному лечению, проводится спленэктомия. Дети остаются на заместительном лечении компонентами крови [10,11].

Описывается редкий клинический случай больного 4 лет с множественными аномалиями развития: билатеральная микроглия, микрогнатия, волчья пасть. При обследовании больного обнаружены изменения в общем анализе крови: нормохромная, микроцитарная анемия с низким уровнем ретикулоцитов, аплазия красного ростка костного мозга. Поставлен диагноз анемии Diamond-Blackfan и назначено консервативное лечение метипредом, при сохранении рабочего уровня гемоглобина до 100 г/л. Через 4 месяца больной не отвечает на гормональное лечение, проводится курс циклоспорина, удаляется селезенка. Ребенок готовится к трансплантации периферических стволовых клеток. Через 7 месяцев успешно проводится трансплантация, после которой больной уходит в продолжительную ремиссию без потребности в заместительной терапии компонентами крови [12,13].

Были описаны 20 больных с анемией Diamond-Blackfan без ответа на лечение гормонами, циклоспорином А, которым была проведена аллогенная HLA-идентичная трансплантация периферических стволовых клеток с мобилизацией КСФ. Средняя выживаемость для всех больных составляла 8 лет. Всем больным был проведен режим кондиционирования с использованием бусульфана и циклофосфана и тотального облучения тела TOT [14,15].

Описываются клинические случаи остеогенной саркомы у больных с анемией Diamond-Blackfan. У одного 6 летнего мальчика на фоне заболевания развился миелодиспластический синдром, у 2 и 4 летней девочки аденокарцинома кишечника. Таким образом, молодой возраст больных может быть ассоциирован с развитием онкологических осложнений [16].

Девочке с диагностированной анемией, после лечения преднизолоном в течении 8 месяцев, появилась резистентность к гормональным препаратам, вскоре был назначен циклоспорин А, ответ на который продолжался 5 месяцев. У больной на фоне лечения развился афтозный стоматит, больная оказалась резистентной к терапии, и нуждалась в постоянном гемотрансфузионном лечении [17,18].

## Лечение

На сегодняшний день основным в лечении анемии Diamond-Blackfan является кортикостероидная терапия, преимущественно преднизолон или метипред в больших дозах (1-3 мг/кг/сут), регулярные гемотрансфузии: размороженные, отмытые, индивидуально подобранные эритроциты, на фоне введения дисферала. В случае отсутствия эффекта проводится продолжительный курс циклоспорином А, спленэктомия. Наиболее эффективным методом лечения является трансплантация костного мозга [19,20].

Основными осложнениями лечения являются гемосидероз внутренних органов, инфекционные осложнения при трансфузиях, анафилактические реакции [21].

Имеются данные по клиническому использованию в лечении КСФ, интерлейкин 1,3, эритропоэтин, но они требуют дальнейшего тщательного изучения [22].

## Литература

1. Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohandas N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. Lawrence Berkeley National Laboratory, California 94720, USA. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Feb;13(1):10-5.
2. Azuma E, Hirayama M, Bonno M, Iwamoto S, Kumamoto T, Kobayashi M, Komada Y, Taniguchi K, Nakano T, Kamiya H. Successful immunization following cord blood transplantation in a child with Diamond-Blackfan anemia. Department of Pediatrics and Clinical Immunology, Mie University School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan *Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Apr-May;18(3):193-7.
3. Cmejla R, Blafkova J, Stopka T, Jelinek J, Petrtlylova K, Popisilova D. Ribosomal proteins S3a, S13, S16 and S24 are not mutated in patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2001;97:579-80.
4. Tentler D, Gustavsson P, Elinder G, Eklof O, Gordon L, Mandel A, et al. A microdeletion in 19q13.2 associated with mental retardation, skeletal malformations, and Diamond-Blackfan anaemia suggests a novel contiguous gene syndrome. *J Med Genet* 2000; 37:128-31.
5. Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y, Schwartz CL, Hilliard LM, Clark JL, et al. Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:39-44.
6. Proust A, Da Costa L, Rince P, Landois A, Tamary H, Zaizov R, et al. Ten novel Diamond-Blackfan anemia mutations and three polymorphisms within the rps19 gene. *Hematol J* 2003;4:132-6.
7. Scott EG, Haider A, Hord J. Growth hormone therapy for short stature in Diamond Blackfan anemia. *Pediatric Emergency Medicine, Akron Children's Hospital, One Perkins Square, Akron, Ohio, USA Pediatr Blood Cancer*. 2004 Oct; 43(5):542-4.
8. Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, Carando A, Varotto S, Nobili B, Longoni D, Pecile V, Zecca M, Dufour C, Ramenghi U, Dianzan I. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Dipartimento di Scienze Pediatriche, Universita di Torino, Italy. Haematologica*. 2004 Apr; 89(4):480-9.
9. Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. Department of Cellular and Molecular Medicine (Haematology), St George's Hospital Medical School, Cranmer Terrace, London SW17 0RE, UK. *Br J Haematol*. 2004 Apr;125(2):243-52.
10. Bourhama MH, Al-Matter ER, Aboobacker KC, Al-Humood S. Familial Diamond-Blackfan anemia. Case reports and a review of the related literature. *Pediatric Hematology Unit, NBK Children Department, Al-Sabah Hospital, Kuwait. J Trop Pediatr*. 2004 Feb; 50(1):54-6.
11. Brannan S. Living with Diamond Blackfan anemia: a challenge toward survival. Department of Nursing, Lamar University, Beaumont, Texas 77710, USA. *Dimens Crit Care Nurs*. 2004 Jan-Feb;23(1):4-7; quiz 8-9.
12. Cmejla R, Cmejlova J. Molecular basis of Diamond-Blackfan anaemia: what have we learnt so far? Review article. Institute of Haematology and Blood Transfusion, P.O. Box 74, U Nemocnice 1, 128 20, Prague, Czech Republic *Lek*. 2003; 104(2):171-81.
13. Cmejla R, Cmejlova J, Manglani M, Lokeshwar MR, Sharma R. Diamond-Blackfan anemia: report of 6 cases. Division of Pediatric Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, L.T.M.M. College and General Hospital, Sion, Mumbai 400 050, India. *Indian Pediatr*. 2003 Apr;40(4):355-8.
14. Hamaguchi I, Flygare J, Nishiura H, Brun AC, Ooka A, Kiefer T, Ma Z, Dahl N, Richter J, Karlsson S. Proliferation deficiency of multipotent hematopoietic progenitors in ribosomal protein S19 (RPS19)-deficient diamond-Blackfan anemia

improves following RPS19 gene transfer. *Molecular Medicine and Gene Therapy*, 221 84 Lund, Sweden. *Mol Ther.* 2003 May; 7(5 Pt 1):613-22.

15. Stimac M, Calo J, Turjak N, Loncar B. Dominant form of Diamond-Blackfan anemia. *Klinicka bolnica Osijek, Klinika za pedijatriju, J. Huttlera* 4, 31000 Osijek. *Lijec Vjesn.* 2002 Nov-Dec;124(11-12):354-9.

16. Leblanc T, Gluckman E, Brauner R. Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr.* 2003 Mar;142(3):358.

17. Souka AP, Bower S, Geerts L, Huggon I, Nicolaidis KH. Blackfan-Diamond anemia and dyserythropoietic anemia presenting with increased nuchal translucency at 12 weeks of gestation. *Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, Denmark Hill, London, UK. Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Aug;20(2):197-9.

18. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *Division of Pediatric Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation, Schneider Children's Hospital, Albert Einstein College of Medicine at the Long Island Jewish Medical Center, New Hyde Park, New York 11040, USA. Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Aug-Sep; 23(6):377-82.

19. Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y, Schwartz CL, Hilliard LM, Clark JI, Vlachos A; Diamond-Black Anemia Registry. Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *Division of Pediatric Hematology/Oncology and Stem Cell Transplantation, Schneider Children's Hospital, Albert Einstein College of Medicine at the Long Island Jewish Medical Center, New Hyde Park, New York 11040, USA Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Jan;23(1):39-44.

20. Alessandri AJ, Rogers PC, Wadsworth LD, Davis JH. Diamond-blackfan anemia and cyclosporine therapy revisited. *Department of Paediatrics, University of British Columbia and British Columbia's Children's Hospital, Vancouver, Canada. Pediatr Hematol Oncol.* 2000 Mar-Apr;22(2):176-9.

21. Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Departement de Pediatrie et Laboratoire d'Hematologie, Hopital Bicetre, Assistance Publique-Hopitaux de Paris, et Faculte Medicine Paris Sud, France. Curr Opin Hematol.* 2000 Mar;7(2):85-94.

22. Scott EG, Haider A, Hord J. Growth hormone therapy for short stature in Diamond Blackfan anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Oct;43(5):542-4.