

DIAMONDOVA–BLACKFANOVÁ ANÉMIA. CHRONICKÁ VRODENÁ APLÁZIA ČERVENÝCH KRVINIEK

Filip Schmidt

Diamondova–Blackfanová anémia (DBA) je vrodenná aplázia čisto erytroidnej línie charakterizovaná anémiou, retikulocytopeniou, makrocytózou a v drvivej väčšine prípadov nedostatkom prekursorov erytroidnej línie v kostnej dreni. Asi v 85 % prípadov je znížená aktivita enzýmu erytrocytarnej adenosindeaminázy. Tento syndróm je spojený v menej ako 30 % prípadov aj s rôznymi telesnými abnormalitami týkajúcimi sa hlavne hlavy, horných končatín, srdca a urogenitálneho systému. Napriek tomu, že od prvého popísania DBA uplynulo viac ako 70 rokov, skutočná príčina tohto ochorenia zostáva stále nejasná. Liečba pacientov s DBA je takisto veľmi problematická. Nakoľko liečba steroidmi má mnoho nežiaducich účinkov a opakované transfúzie sú iba symptomatickou terapiou, najlepšou terapeutickou možnosťou pre pacientov sa zdá byť transplantácia krvotvorných kmeňových buniek (KKB). Keďže DBA sa zvyčajne zistí u pacientov už v rannom veku, najlepšou alternatívou pre týchto pacientov je transplantácia KKB z pupočníkovej krvi.

Kľúčové slová: Diamondova–Blackfanová anémia, pupočníková krv, transplantácia

DIAMOND–BLACKFAN ANAEMIA. CHRONIC CONGENITAL RED CELLS APLASIA

Diamond–Blackfan Anaemia (DBA) is a congenital pure red cell aplasia characterized by anaemia, reticulocytopenia, macrocytosis and, in the vast majority of cases, a paucity of bone marrow erythroid precursors. Elevated erythrocyte adenosine deaminase activity is found in approximately 85% of patients. The syndrome is associated with a variety of somatic malformations in less than 30% of cases. Despite the first case of DBA was described more than 70 years ago the true cause of this disease is still unknown. Therapy of DBA patients is also very problematic. Since the steroid therapy has numerous side effects and repeated transfusions are only symptomatic treatment, the best option for the patients seems to be the transplantation of haematopoietic stem cells (HSC). As the DBA is usually diagnosed in newborns or infants, the best option for these patients is HSC transplantation from umbilical cord blood.

Key words: Diamond–Blackfan anaemia, umbilical cord blood, transplantation

Pediatrics (Bratisl.) 2007; 2 (2): xx-xx

Charakteristika ochorenia

Chronická forma hypoplázie čisto erytroidnej línie, ktorá sa prejaví už v rannom detstve s predpokladom, že išlo o vrodennú alebo zdedenú poruchu, bola prvýkrát opísaná Josephom v roku 1936 a o dva roky neskôr Diamondom a Blackfanom. Odvtedy boli opísané stovky takýchto prípadov, dnes známe ako Diamondova–Blackfanova anémia (DBA). Ide o ochorenie, pre ktoré je charakteristická normocytová alebo makrocytová anémia, retikulocytopenia, obraz kostnej drene so zníženým počtom erytroidných prekursorov a u viac ako tretiny pacientov sú prítomné aj telesné abnormality⁽¹⁾. DBA je typickým ochorením, ktoré je prejavom vnútornej genetickej poruchy prekursorov erytrocytov v kostnej dreni⁽²⁾. Súčasní odborníci považujú za príčinu vzniku humorálnu alebo bunkovú supresiu erytropoézy a blokádu v maturácii erytrocytov vo vývojovom štádiu medzi multipotentnou myeloidnou progenitorovou bunkou a skorou erytroidnou progenitorovou bunkou. U 25 % pacientov sa vyskytujú mutácie v géne RPS19, avšak presná úloha tohto génu v procese erytropoézy zostáva stále neobjasnená⁽³⁾. Napriek tomu, že boli popísané stovky prípadov, mnoho klinických a patogenetických aspektov ochorenia zostáva stále nejasných. Klinické prejavy tohto ochorenia, ako aj dedičnosť a odpoveď na terapiu sú veľmi variabilné, čo poukazuje na značnú heterogenitu DBA.

Epidemiológia a dedičnosť

Výskyt DBA sa odhaduje v rozmedzí od 5 do 10 prípadov na milión živo narodených detí v Európe, s najnižšími hodnotami vo Veľkej Británii a najvyššími v severnej Európe. Pomer pohlaví postihnutých týmto ochorením je približne 1 : 1.

Nahromadenie výskytu DBA pri pôrodoch v určitých mesiacoch (pozorované Ballom a spolupracovníkmi v 1996) by svedčilo pre sezónnosť charakteristickú pre vírusové ochorenia, čo sa však v následných populačných štúdiách nepotvrdilo. Výborná vnímateľnosť pacientov na liečbu kortikosteroidmi naznačuje, že ochorenie má dôležitú imunologickú zložku, avšak pre túto teóriu sa nenašiel žiaden spoľahlivý dôkaz⁽²⁾. Väčšina prípadov má sporadický výskyt, dedičný výskyt v rodinách sa udáva u asi 10–20 % prípadov, predpokladaná dedičnosť je autozómovo dominantná, avšak v niektorých prípadoch bol popísaný aj recesívny model dedičnosti.

Klinický obraz

Medzi základné príznaky všetkých anémií patrí bledosť slizníc a kože. Prítomné symptómy môžu byť rôzne, v závislosti od stupňa postihnutia pacienta. Nepokoj a nechúť do jedenia patria medzi prvé príznaky DBA, medzi neskoršie patria dýchavičnosť, hepatomegália a splenomegália, neskôr sa môže pridružiť až somnolencia.

Hematologické parametre

Všetci pacienti s DBA, ako hovorí už aj samotný názov, sú anemickí. Anémia je zrejma už pri pôrode asi u 25 % prípadov a u drvivej väčšiny sa toto ochorenie diagnostikuje do 1 roku veku dieťaťa. Červené krvinky sú zvyčajne makrocytové, počet retikulocytov je znížený na nulu. Množstvo hemoglobínu môže byť až dramaticky znížené (20 g/l). Ostatné hematologické abnormality nebývajú prítomné vždy, ale môže sa vyskytnúť abnormálne znížený počet leukocytov a zvýšený počet krvných doštičiek. Aspiračná biopsia kostnej drene odhalí izolovaný nedostatok prekurzorov erytrocytov, erytroblastov, ktorých je menej ako 5 % spomedzi všetkých jadrových buniek v nátere z kostnej drene. Tento nález sa vyskytuje asi u 90 % pacientov. U ostatných pacientov môžeme v nátere z kostnej drene pozorovať erytroidnú hyperpláziu s poruchou dozrievania erytroblastov a výnimočne boli popísané aj normálne obrazy kostnej drene.

Hodnoty železa a feritínu v sére sú zvyčajne na hornej hranici normy, transferín má zvýšenú saturáciu železom. Hodnoty kyseliny listovej a vitamínu B₁₂ sú normálne. Vo väčšine prípadov je zvýšené množstvo fetálneho hemoglobínu v erytrocytoch, ktorý je medzi krvinkami nerovnomerne rozdelený.

U väčšiny pacientov s DBA býva zvýšená aj aktivita erytrocytárneho enzýmu adenozyndeaminázy (eADA).

Diagnostika

Diagnostika DBA je často veľmi ťažká, pretože neexistuje jednoznačný fenotypový obraz ochorenia. Medzi hlavné kritériá na stanovenie diagnózy patria:

- normochrómna, často makrocytová anémia, ktorá sa objaví už v priebehu prvého roka života
- ťažký nedostatok retikulocytov v periférnej krvi, retikulocytopenia
- normocelulárna kostná dreň so selektívnym deficitom erytroidných prekurzorov
- normálny alebo mierne znížený počet leukocytov
- normálny alebo mierne zvýšený počet krvných doštičiek

Pri stanovovaní diagnózy DBA je dôležité vylúčiť Fanconioho anémiu a infekciu Parvovírusom. Chronický výskyt anémie, zvýšená hladina eADA, dobrá odpoveď na liečbu kortikosteroidmi a prítomnosť telesných abnormalít môžu taktiež napomôcť pri stanovovaní diagnózy.

Terapia

Liečba steroidmi

Viac ako polovica pacientov reaguje na štandardnú steroidovú terapiu (prednizón 2 mg/kg/deň per os) a niektorí dosahujú dlhé obdobia remisie. Avšak u mnohých pacientov nemožno steroidy vysadiť a po čase sa u nich objavujú typické komplikácie súvisiace s dlhodobým používaním týchto liečiv. Ako glukokortikoidy ovplyvňujú erytropoézu, je stále nejasné. Zdá sa, že účinok glukokortikoidov nie je v tomto prípade sprostredkovaný ich imunosupresívnymi účinkami, keďže iné imunosupresíva sú pri liečbe DBA neúčinné. Keďže steroidy sú regulátormi transkripcie, predpokladá sa, že ovplyvňujú expresiu cytokínov, rastových faktorov a ich receptorov.

Iné druhy liečby

Medzi terapeutické možnosti pre pacientov, ktorí nereagujú na liečbu steroidmi, patria opakované transfúzie erytrocytov alebo alogénna transplantácia krvotvorných kmeňových buniek. Transplantácie kostnej drene od príbuzenských, ako aj od nepríbuzenských darcov, sa u pacientov rezistentných voči liečbe steroidmi vykonávajú od roku 1976 ako alternatíva k opakovaným transfúziám.

Androgény, rastové faktory (interleukín-3 a erytropetín) a cyklosporín A sa príležitostne používali, ale kvôli slabej efektívnosti liečby alebo nežiaducim účinkom sa od ich používania upustilo. Účinok metoklopramidu, ktorý ovplyvňuje erytropoézu cez zvýšené hladiny prolaktínu, treba ešte overiť vo väčších štúdiách.

Génová terapia

Identifikácia génu RPS19, ako génu, ktorý by mohol byť kauzálnym génom pre DBA, otvorila cestu k experimentom s genetickými transfermi. Hamaguchi a spolupracovníci demonštrovali, že zvýšená expresia génu RPS19 v CD34+ bunkách od štyroch pacientov s DBA s poruchami v RPS19 géne, ktorú dosiahli pomocou onkoretrovírusových vektorov, výrazne posilnila vytváranie erytroidných kolónií in vitro. Avšak keďže vytváranie erytroidných kolónií sa u pacientov dosť líši, nebude jednoduché dosiahnuť rovnaký efekt pri transfere génu RPS19 in vivo. Napriek tomu sa génová terapia pre toto ochorenie javí ako vcelku uskutočniteľná.

Transplantácia krvotvorných kmeňových buniek z pupočníkovej krvi

Transplantácie kmeňových buniek kostnej drene a periférnej krvi sa využívajú ako jedna z možností pri liečbe DBA už pomerne dlhý čas. Avšak transplantácia kostnej drene so sebou prináša značnú toxicitu spojenú s liečbou, ktorá je nutná pred, ako aj po transplantácii. Jedným z najrizikovejších faktorov je posttransplantačná choroba Graft versus host disease (GVHD). Pomocou transplantácie pupočníkovej krvi ako zdroja kmeňových buniek je možné znížiť riziko vzniku aj vážnosť priebehu ako akútnej, tak aj chronickej GVHD, čo vedie k podstatnému zlepšeniu stavu pacientov po transplantácii.

Prvá úspešná transplantácia krvotvorných kmeňových buniek pupočníkovej krvi pre DBA sa uskutočnila v roku 1996 v Japonsku, kde bol transplantovaný 4-ročný chlapec⁽⁴⁾. Darkyňa pupočníkovej krvi bola jeho HLA-identická sestra. Odvtedy sa pupočníková krv

používa čoraz viac na liečenie hematologických ochorení, najmä u malých detí. Časy prihojenia neutrofilov sú porovnateľné s časmi pri použití kostnej drene, navyše pre použitie pupočníkovej krvi hovorí nižšia toxicita spojená s prípravným režimom a nižšia miera výskytu akútnej a chronickej GVHD.

Na Slovensku sa uskutočnili dve transplantácie pupočníkovej krvi pre DBA na Transplantačnej jednotke kostnej drene na II. Detskej klinike vo Fakultnej nemocnici s poliklinikou akad. L. Déreza v Bratislave. Išlo o súrodenecké HLA identické transplantácie a u oboch pacientov boli tieto transplantácie úspešné.

Keďže transplantácia kmeňových buniek z pupočníkovej krvi sa považuje za úspešnú liečbu v terapii DBA, najmä foriem rezistentných na liečbu steroidmi a u pacientov, ktorí sú závislí na transfúziách, odporúča sa zvážiť možnosť takejto transplantácie. Prijemcovia HLA zhodných súrodeneckých štepov majú štatistickú mieru prežitia až 80 %⁽⁶⁾. Transplantácia buniek krvotvorby je zároveň jedinou dnes známou metódou, ktorá dokáže ťažké formy DBA vyliečiť.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Filip Schmidt
Ústav fyziológie, Lekárska fakulta UK
Sasinkova 4, 813 72 Bratislava
e-mail: fildoschmidt@gmail.com

Literatúra

1. BEUTLER E., LICHTMAN M.A., COLLIER B.S., KIPPS T.J., SELIGSOHN U. *Williams Hematology*, Sixth Edition. Mc. Graw-Hill, 2001, s. 393-394.
2. RUBIN E., FARBER, J.L. *Pathology*. J.B. Lippincott Company, 1994, s. 1016-1017.
3. CAMPAGNOLI M.F., GARELLI E., QUARELLO P., CARANDO A., VAROTTO S., NOBILI B., LONGONI D., PECILE V., ZECCA M., DUFOUR C., RAMENGI U., DIANZANI I. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry. *Haematologica*, 2004, 89, s. 480-489.
4. BONNO M., AZUMA E., NAKANO T., HIGASHIKAWA M., KAWASKI H., NISHIHARA H., OBATA M., UMEMOTO M., SAKATOKU H., KOMADA Y., NAGAI M., SAKURAI M. Successful hematopoietic reconstitution by transplantation of umbilical cord blood cells in a transfusion-dependent child with Diamond-Blackfan anemia, 19, 1997, č. 1, s. 83-5.
5. BAGBY G.C., LIPTON J.M., SLOAND E.M., SCHIFFER C.A. Marrow failure. *Hematology*, 2004, č. 1, s. 318.