

Клинический случай апластической анемии Фанкони

Т.А.Емельянова¹, Т.А.Миненкова¹,
А.В.Серёжкина¹, Н.С.Разинькова¹,
И.Г.Хмелевская¹, Г.М.Сычева²,
Н.В.Чаплыгина², Т.В.Феоктистова²

¹Курский государственный медицинский
университет

²Областная детская клиническая больница,
Курск

Анемия Фанкони (АФ) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся множественными врожденными физическими аномалиями, прогрессирующей костно-мозговой недостаточностью и предрасположенностью к развитию злокачественных новообразований. Клетки всех больных АФ характеризуются гиперчувствительностью к ДНК-повреждающим агентам, что определяет нестабильность генома. В статье описан клинический случай анемии Фанкони у ребенка 6 лет и результат успешной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга.

Ключевые слова: анемия Фанкони, стволовые клетки, дети, гематология, аллогенная трансплантация.

Clinical Case of Fanconi Aplastic Anemia

T.A. Emelyanova¹, T.A. Minenkova¹,
A.V. Seryozhkina¹, N.S. Razinkova¹,
I.G. Khmelevskaya, G.M. Sycheva²,
N.V. Chaplygina², T.V. Feoktistova²

¹Kursk State Medical University, Kursk

²Regional Children's Clinical Hospital, Kursk

Fanconi anemia (FA) is a rare autosomal recessive disorder, manifested by multiple congenital physical abnormalities, progressive bone marrow failure, and a predisposition to the development of malignant neoplasms. The cells of all patients with FA have a certain hypersensitivity to DNA-damaging agents, which determines the instability of the genome. The article describes a clinical case of a 6-year-old child with FA and the result of successful transplantation of hematopoietic stem cells of the bone marrow.

Keywords: Fanconi anemia, stem cells, children, hematology, allogeneic transplantation.

Анемия Фанкони является редким врожденным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования, вариабельной пенетрантностью и генетической гетерогенностью [1]. Заболевание характеризуется нестабильностью геномного аппарата, врожденными аномалиями развития и нарушением гемопоэза, а также повышенной склонностью к развитию опухолевых заболеваний [2].

В настоящий момент в литературе имеется описание более 2 тыс. случаев анемии Фанкони у детей и к настоящему времени их количество быстро увеличивается, благодаря внедрению методов лабораторной диагностики, позволяющих установить диагноз у сиблингов больного анемией Фанкони еще до манифестации апластической анемии, а так же у больных с характерными пороками развития, но без гематологических аномалий [3].

Частота встречаемости данной патологии составляет 1:360 тыс. родившихся детей, с соотношением 1,1:1 в пользу мальчиков [1].

Впервые анемия Фанкони описана в 1927 г. швейцарским педиатром Гвидо Фанкони как семейный случай панцитопении у трех братьев с физическими пороками развития [4]. В 1931 г. Нигели был предложен термин «анемия Фанкони» для обозначения комбинации семейной апластической анемии и врожденных физических пороков [5].

Генетической основой анемии Фанкони являются 19 ассоциированных с заболеванием генов, продуцирующих белки, которые участвуют в патогенезе заболевания. Один из них – FANCB – находится в X-хромосоме, остальные – на аутосомах [6].

При данной форме анемии выявлено более быстрое укорочение теломераз в клетках крови, что играет определенную роль в генетической нестабильности клеток [7, 8]. Мутировавшие гены продуцируют белки, взаимодействующие с протеинами, которые участвуют в репарации повреждений ДНК [5]. Нарушение процесса репарации клеток является одной из важных причин повышенной чувствительности клеток к ДНК-повреждающим воздействиям и обуславливает наклонность к развитию опухолевых процессов у данной категории больных [9].

При анемии Фанкони клетка теряет способность исправлять определенный тип повреждений ДНК-поперечных межхроматидных сшивок, препятствующих работе репликационной вилки [10].

Данное заболевание имеет полиморфную клиническую картину, средний возраст установления диагноза анемии Фанкони составляет 7,5 лет у мальчиков и 9 лет у девочек, в 75% случаев диагностируется в возрасте 4–12 лет, когда появляется гематологическая симптоматика [3].

Наряду с проявлениями аплазии кроветворения и цитопении отмечаются физические аномалии. Уже с рождения клинически характерна задержка физического развития, сохраняющаяся в дальнейшем. У части больных костный возраст отстает на 5–7 лет от паспортного.

К основным симптомам анемии Фанкони относится задержка физического развития, имеющая пропорциональный характер: отставание в росте, массе, микроцефалия, микрофтальмия, гипогонадизм, крипторхизм [9]. Специфичный признак – аномалии развития верхних конечностей: аплазия или гипоплазия большого пальца кисти, синдактилия, косорукость, уменьшение количества костей запястья, отсутствие и недоразвитие лучевой кости и др. [7]. Встречаются аномалии нижних конечностей и позвоночника (косолапость, врожденный вывих бедра, сколиоз, кифоз и др. [10]. Могут быть аномалии глаз (стробизм, эпикантус, птоз века, гирпертелоризм).

Характерны пороки мочевыделительной системы (аплазия почки, подковообразная почка, мегауретер и др.), половой системы, врожденные пороки сердца, пищеварительной системы, органов дыхания. У некоторых больных имеются изменения ЦНС, представленные косоглазием, глухотой, умственной от-

сталостью или замкнутостью, психической инфантильностью, реже – дебильностью [6].

Около 10–33% больных не имеют врожденных пороков развития [8].

У большинства больных отмечена пигментация на коже и слизистых оболочках диффузного или очагового типа с участками слияния в естественных складках и в местах, защищенных от солнца, различной степени выраженности и цвета от «кофе с молоком» до почти черных участков. Изменения на коже появляются у некоторых больных с рождения, у других предшествуют развитию гематологической симптоматики [7].

Заболевание имеет хронический характер, протекает с чередованием периодов ремиссии и обострения, медленно прогрессирует.

По мере взросления у людей с анемией Фанкони прогрессирует трехростковая апластическая анемия, подавляются все функции костного мозга [2]. Чаще в дебюте гематологических проявлений лидирует тромбоцитопения, проявляющаяся спонтанными экхимозами и петехиальной сыпью, носовыми кровотечениями с последующим присоединением прогрессирующей анемии и лейкопении. Выраженная панцитопения отсутствует у детей 3–8 лет. Анемия имеет нормохромный характер, сопровождается анизоцитозом, макроцитозом, умеренным пойкилоцитозом [4]. Типичным при апластической анемии является повышение фетального гемоглобина вкупе с макроцитозом [9]. Лейкопения обычно стойкая, достигает максимального уровня в терминальном периоде. В костномозговом пунктате отмечается снижение клеточности с относительным преобладанием эритроцитопоза, лимфоцитов, встречаются плазматические, тучные клетки и стромальные элементы. В биоптатах костного мозга на ранних стадиях заболевания встречаются гиперклеточные участки активного резидуального гемопоэза, которые исчезают по мере прогрессирования заболевания. В последующем развивается гипоплазия костного мозга [6].

Средняя продолжительность жизни детей с момента появления гематологической симптоматики составляет в среднем 6 лет. Причиной летального исхода являются тяжелые кровотечения и кровоизлияния во внутренние органы и развитие инфекционных осложнений [4].

Около 10% пациентов, описанных в литературе, в дебюте заболевания развернули картину острого лейкоза и миелодиспластического синдрома [7]. Согласно исследованиям международного регистра анемии Фанкони, риск развития острого миелобластного лейкоза и миелодиспластического синдрома у больных с анемией Фанкони равен 52% к 40 годам.

Кроме гематологических аномалий, для больных анемией Фанкони характерна склонность к развитию опухолей. Риск развития злокачественных опухолей у этой категории больных составляет 10%, из них 5% приходится на долю опухолей печени и 5% – на остальные опухоли [6]. У детей опухоли встречаются редко, средний возраст диагностики составляет 16 лет.

«Золотым стандартом» скрининга для выявления анемии Фанкони является тест диэпоксидуваном (ДЭБ, DEB, 1,3-butadienedioxide) и его вариант с митомицином С (ММС) [4]. Одним из феноменов, характерных для клеток больных анемией Фанкони является их склонность к формированию специфических хромосомных аномалий (разрывов, сестринских обменов, эндорепликаций) при культивировании клеток *in vitro* [1]. Инкубация стимулированных

лимфоцитов больных с алкилирующими агентами резко увеличивает количество аберраций. Данный кластерный эффект лежит в основе диагностики и дифференциальной диагностики анемии Фанкони. Под влиянием бифункциональных алкилирующих агентов происходит замедление клеточного цикла – клетки больных анемией Фанкони останавливаются в G2 фазе митотического цикла, в связи с этим, разработан еще один тест диагностики – проточная цитофлуориметрия [8].

На современном этапе существуют две возможности коррекции апластической анемии Фанкони: замещение недостающего пула стволовых клеток донорскими и снятие ингибции пролиферации резидуальных стволовых клеток [10].

На настоящий момент аллогенная трансплантация костного мозга является единственным методом окончательного лечения гематологического синдрома при анемии Фанкони. Оптимальный возраст для проведения операции – до десяти лет. Донорами могут выступать здоровые сестры и братья, подходящие по критериям совместимости и «молекулярно» совместимые неродственные доноры. Эффективность проведения трансплантации составляет 75–90% полного выздоровления [5].

Симптоматическое лечение включает андрогены – препараты, способствующие улучшить краткосрочный и долгосрочный прогноз при анемии Фанкони, но не способные коренным образом изменить прогноз заболевания [9]. На лечении андрогенами гематологический ответ достигается у 50% больных [7]. После наступления резистентности к андрогенам развивается прогрессия цитопении, осложнением которой наряду с лейкоемией и солидными опухолями являются главной причиной смерти пациентов [9].

Необходимые методы лечения подбираются индивидуально, определяются тяжестью течения заболевания, возрастом пациента, наличием аномалий развития и их выраженности [4].

В качестве примера мы приводим *клинический случай* апластической анемии Фанкони, диагностированной у ребенка 6 лет.

В гематологический стационар областной детской больницы г. Курска (ОДКБ) поступил ребенок Николай Ю. с жалобами на изменения в анализах крови в виде анемии, снижения уровня тромбоцитов и носовые кровотечения.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рожден от III беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода, задержки внутриутробного развития плода II степени, III преждевременных оперативных родов на сроке 35 нед. по поводу несостоятельности рубца на матке. Масса при рождении – 1900 г, длина тела – 44 см. Оценка по шкале Апгар – 7 баллов. В возрасте 1 мес. переведен в отделение патологии новорожденных с диагнозом: врожденный порок сердца: открытый артериальный проток, открытое овальное окно, стеноз легочной артерии, НК 1 ст. гипотрофия 1–2-й степени. Пре- и перинатальное поражение ЦНС. Синдром тонусных нарушений. Ретинопатия недоношенных 0–1-й степени. Полидактилия обеих кистей. Внутриутробная инфекция. Консультирован в НЦССХ им. А.Н.Бакулева, оперативная коррекция порока не проводилась. Данные о дальнейшем динамическом развитии ребенка отсутствуют, в связи с неоднократной переменной родителями места жительства и утратой медицинской документации.

23.03.2018 амбулаторно у ребенка отмечалось обильное носовое кровотечение, с 27.03 по 05.04.2018 г. на-

Рис. 1. Стигмы дисэмбриогенеза при анемии Фанкони – клювовидная деформация носа, низко посаженные уши.

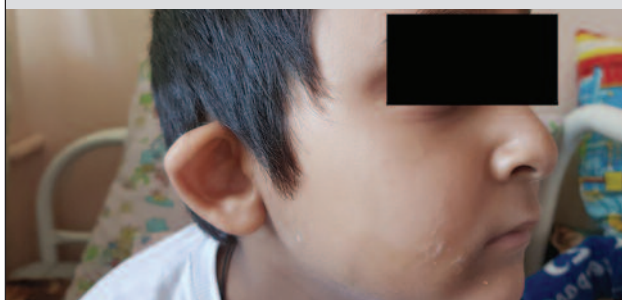


Рис. 2. Стигмы дисэмбриогенеза при анемии Фанкони – удвоение ногтевой фаланги обеих первых пальцев рук.



ходил на лечение в Областной инфекционной больнице им. Семашко г. Курска по поводу острой правосторонней интерстициальной пневмонии средней степени тяжести. Во время госпитализации рецидивировали носовые кровотечения, в лабораторном контроле выросли явления анемии (Hb – 88–75 г/л). С подозрением на постгеморрагическую анемию доставлен в гематологический стационар ОДКБ 05.04.2018.

При осмотре: выражена задержка физического (возраст 6 лет: рост – 118 см, масса тела – 20 кг) и нервно-психического развития. Пониженного питания. Обращает на себя внимание характерный фенотип пациента: кожные покровы смуглые с желтушным оттенком (пациент цыган), пигментация скулы, периорбитальной и периоральной областей, области шеи, боковых поверхностей туловища со сгущением темного оттенка до черного в области естественных складок, на коже туловища единичные пятна цвета «кофе с молоком», геморрагических элементов на коже и слизистых оболочках не отмечено. Черепно-лицевые признаки: зауженное небо, клювовидная деформация носа, низко посаженные уши, птоз обеих век, монголоидный разрез глаз (рис. 1).

Имеет место удвоение ногтевой фаланги обеих первых пальцев рук (рис. 2). Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над всей областью сердца грубый систолический шум, ЧСС – 100 в минуту, АД – 100/60 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Отмечается ночной энурез.

Проведено динамическое лабораторное обследование, в результате которого выявлено нарастание анемического синдрома в виде нормохромной анемии от легкой до тяжелой степени (Hb – 63 г/л, эритроциты $1,83 \times 10^{12}/л$), требующей проведения гемотрансфузии, тромбоцитопении до единичных клеток в препарате, нуждающейся в заместительной терапии.

В миелограмме: костный мозг гипоклеточный, тип кроветворения нормобластический, бласты 0,4 (левая точка) и 1,8% (правая точка), угнетение всех ростков кроветворения: гранулоцитарный: слева 4,2%, справа 9%, эритроидный: 7% слева и 18,4% справа, в препа-

ратах присутствуют по 1 мегакариоциту, без отшнуровки тромбоцитов. В препарате жировые пустоты, скопления из ретикулярных и стромальных клеток эритроидного ряда и единичных нейтрофилов. Присутствуют митозы клеток эритроидного ряда.

Рентгенограмма костей кистей рук: удвоение ногтевых фаланг первых пальцев обеих кистей, развитие костей кистей соответствует 2 годам.

УЗИ сердца: пролапс правой створки митрального клапана без нарушения функции клапана и гемодинамических нарушений.

УЗИ почек: ротационная дистопия правой почки.

Консультация невропатолога: резидуальное поражение ЦНС. Легкие когнитивные нарушения. Ночной энурез.

Консультация генетика: синдром Рубинштейна-Тейби.

24.04.2018 амбулаторно проведена консультация гематолога ФГБУ НМИНЦ ДГОИ им. Д. Рогачева г. Москва, с проведением ДЭБ-теста в лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики: исследовано 30 метафаз, выявлено 108 аббераций. ДЭБ-тест положительный.

На основании проведенного обследования поставлен диагноз: D 61.3 Врожденная апластическая анемия Фанкони. Синдром Рубинштейна-Тейби. Пролапс митрального клапана без нарушения гемодинамики. Резидуальное поражение ЦНС, легкие когнитивные нарушения. Ночной энурез. Отставание в физическом развитии, дефицит массы тела. Ротационная дистопия правой почки.

Проведено типирование на HLA-совместимость возможных доноров (сиблингов: родного брата и сестры), результат исследования отрицательный.

В настоящий момент отмечается трансфузионная зависимость от компонентов крови, госпитализации ежемесячно, в связи с ухудшением состояния.

Кровь ребенка находится в банке для подбора донора для трансплантации костного мозга (ТКМ). 29.10.10 мальчик госпитализирован в стационар кратковременного лечения ФГБУ НМИНЦ ДГОИ им. Д.Рогачева для проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых (ТГСК). Проведено предтрансплантационное обследование перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток от неродственного полностью совместимого донора с TCRab деплецией (ПСКК). Абсолютных противопоказаний к ТГСК не выявлено. С 08.11.18 по 13.11.18 проведено кондиционирование по схеме ТАО 2 Гр (08.11.18) + Тимоглобулин 5 мг/кг + Эндоксан 40 мг/кг + Мабтера + Флударабин 150 мг/м². Кондиционирование перенес удовлетворительно на фоне сопроводительной терапии. Миелоинфузия от 14.11.18: NC/кг ($\times 10^8$): 2,80, CD34+ ($\times 10^6/кг$): 13,07, TCRab+ ($\times 10^3/кг$): 0,28, CD3+ ($\times 10^6/кг$): 5,80, CD19+ ($\times 10^6/кг$): 0,05, CD56+ ($\times 10^6/кг$): 23,27. На девятые сутки у ребенка зафиксировано приживление лейкоцитарного ростка (лейкоциты 1,27 тыс./мкл). Проведена профилактика РТПХ – циклоспорин с первых суток. Отмечалось проявление осложнений после ТГСК: мукозит потребовавший обезболивания трамадолом, почечная токсичность на фоне терапии циклоспорином (нормализация показателей после паузы в 5 дней, доза уменьшена по 50%). В дальнейшем динамика положительная, состояние ребенка за время пребывания в СКЛ стабильное. Инфекционных осложнений не было. Проявлений РТПХ не было. Концентрация циклоспорина удовлетворительная, признаков нефротоксичности нет. В стабильном состоянии, на сроке 60 сут. после ТГСК ребенок выписан для продолжения терапии по месту жительства.

В последние годы анемия Фанкони является предметом интенсивных исследований, прежде всего в области репарации ДНК. Многие открытия привели к пониманию канонического пути, где все протеины, связанные с развитием АФ, функционируют последовательно в различных комплексах для репарации повреждений межнитевых поперечных сшивок ДНК. Развиваются и исследования детальной архитектуры этих путей. Вопрос о том, как дефектный процесс репарации ДНК приводит к тому или иному фенотипу, пока до конца не решен. Для оптимизации диагностики АФ все пациенты должны быть направлены на генетическое консультирование совместно с их родителями и родственниками. Анализ на наличие мутаций должен выполняться всем сиблингам пациента, особенно при планировании трансплантации стволовых кроветворных клеток, а также в семьях, планирующих иметь детей.

Анемия Фанкони имеет относительно неблагоприятный прогноз. Продолжительность жизни больных определяется степенью нарушения функции костного мозга. Прогноз наиболее благоприятен при своевременном проведении аллогенной трансплантации костного мозга, после которой есть шанс полного восстановления нормального кроветворения и увеличения срока жизни [5].

Литература

1. Панферова А.В., Тимофеева, Н. М., Ольшанская, Ю.В.. Генетическая диагностика анемии Фанкони. Обзор литературы. Онкогематология. – 2010. – Т. 11. – С. 76–83. / Panferova A.V., Timofeeva, N. M., Ol'shanskaya, Yu.V.. Geneticheskaya diagnostika anemii Fankoni. Obzor literatury. Onkogematologiya. 2010; 11: 76–83. [in Russian]
2. Auerbach A.D. Fanconi Anemia and its Diagnosis. *Mutat Res.* 2009; 668: 1–2.
3. Емельянова Т.А., Миненкова Т.А., Яковлева А.В., Хмелевская И.Г., Сычева Г.М., Чаплыгина Н.В., Феоктистова Т.В., Фисюн И.В. Клинический случай врожденного дискератоза. Трудный пациент. – 2018. – Т. 16. – № 5. – С. 41–43. / Emel'yanova T.A., Minenkova T.A., Yakovleva A.V., Khmelevskaya I.G., Sycheva G.M., Chaplygina N.V., Feoktistova T.V., Fisyun I.V. Klinicheskiy sluchay vrozhdennogo diskeratoza. *Trudnyy patsient* 2018; 16: 5: 41–43. [in Russian].
4. Fanconi Anemia: Guidelines for diagnostic and management. Fourth edition 2014 Fanconi Anemia Research Fund, Inc., Eugene, Oregon, 2014.
5. Дикин Д.С., Мазин А.В. Анемия Фанкони: на перекрестке репарации ДНК (обзор). Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 1. – С. 46–61. / Dikin D.S., Mazin A.V. Anemiya Fankoni: na perekrestke reparatsii DNK (obzor). *Biokhimiya*. – 2011. – Т. 76. – № 1. – С. 46–61. [in Russian].
6. Kitao H., Takata M. Fanconi anemia: a disorder defective in the DNA damage response. *Int. J. Hematol.* 2011; 93 (4): 417–424.
7. Самочатова Е.В., Масчан А.А., Кравченко Е.Г., Новичкова Г.А., Skorobogatova E.V., Maschan M.A., Stobetskiy V.I., Румянцев А.Г. Анемия Фанкони: диагностика и терапия. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – Т. 1. – № 1. – С. 12–17. / Samochatova E.V., Maschan A.A., Kravchenko E.G., Novichkova G.A., Skorobogatova E.V., Maschan M.A., Stobetskiy V.I., Rumyantsev A.G. Anemiya Fankoni: diagnostika i terapiya. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2002; 1: 1: 12–17. [in Russian].
8. Румянцев А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. А.Г.Румянцев, А.А.Масчан. – М.: МИА, 2003. / Rumyantsev A.G. *Transplantatsiya gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u detey*. A.G.Rumyantsev, A.A.Maschan. М.: МИА, 2003. Rumyantsev A.G. *Transplantatsiya gemopoeticheskikh stvolovykh kletok u detey*. A.G.Rumyantsev, A.A.Maschan. – М.: МИА, 2003 [in Russian].
9. Vanuytsel K., Cai Q., Nair N. et al. FANCA knockout in human embryonic stem cells causes a severe growth disadvantage. *Stem Cell Res.* 2014; 13 (2): 240–250. [in Russian].
10. Rogers K. J., Fu W., Akey J. M., Monnat R. J. Global and disease-associated genetic variation in the human Fanconi anemia gene family. *Hum Mol Genet.* 2014; 23 (25): 6815–6825.

Сведения об авторах:

Емельянова Татьяна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

Миненкова Татьяна Александровна – к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВО КГМУ Минздрава России Курск

Серёжкина Александра Владимировна – ассистент кафедры педиатрии ГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

Разинькова Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

Хмелевская Ирина Григорьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии ГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск

Сычева Галина Михайловна – главный внештатный детский нефролог комитета здравоохранения Курской области, заведующая отделением гематологии и нефрологии ОБУЗ ОДКБ, Курск

Чаплыгина Наталья Васильевна – главный внештатный детский гематолог комитета здравоохранения Курской области, врач –педиатр отделения гематологии и нефрологии ОБУЗ ОДКБ

Феоктистова Татьяна Васильевна – врач –педиатр отделения гематологии и нефрологии ОБУЗ ОДКБ, Курск