

УДК 616.155.194.7-056.7-053.2

Н.И. Макеева^{1,2}, Ю.В. Одинец^{1,2}, И.Н. Поддубная^{1,2}
Случай анемии Фанкони у ребенка¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина²Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская клиническая детская больница №16»
Харьковского городского совета, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.8(96):65-69; doi 10.15574/SP.2018.96.65

Анемия Фанкони у ребенка является редким заболеванием (его частота составляет 1:350 000), что требует проведения тщательной дифференцировки с другими формами апластической анемии. Прогноз анемии Фанкони неблагоприятный. Консервативная терапия и трансплантация костного мозга помогают в 50% случаев. Излечения гематологического синдрома при анемии Фанкони можно добиться только с помощью аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Цель: привлечь внимание педиатров к диагностике редких гематологических синдромов.**Материалы и методы.** Приведено описание клинического случая анемии Фанкони у ребенка 5 лет.**Результаты.** На основании оценки анамнеза, клинического осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования и дифференциального диагноза установлен диагноз анемии Фанкони.**Выводы.** Постановка диагноза анемии Фанкони требует проведения расширенного обследования ребенка и тщательной дифференцировки с другими формами апластической анемии.**Ключевые слова:** апластические анемии, анемия Фанкони, дети.**Case of Fanconi anemia in a child****N. Makieieva^{1,2}, Yu. Odinets^{1,2}, I. Poddubnaya^{1,2}**¹Kharkiv National Medical University, Ukraine²Communal non-profit enterprise «Municipal Clinical Children's Hospital №16» of the Kharkiv City Council, Ukraine

Fanconi anemia in a child is a rare disease (its frequency is 1:350,000), due to it thorough differential diagnosis with other forms of aplastic anemia is necessary. The prognosis of Fanconi anemia is unfavorable. Conservative therapy and bone marrow transplantation help in 50% of cases. Allogenic transplantation of hematopoietic stem cells (THSC) is the one and only effective treatment approach.

Aim: to attract the attention of pediatricians to the diagnosis of rare hematological syndromes.**Materials and methods.** Description of the clinical case of Fanconi anemia in a child of 5 years old is given.

An extended examination of the child and a thorough differential diagnosis with other forms of aplastic anemia has been performed.

Results. Based on the evaluation of history, clinical examination, laboratory and instrumental methods of examination, and differentiation with other forms of aplastic anemia the diagnosis of Fanconi anemia was made.**Conclusions.** The diagnosis of Fanconi anemia requires an extended examination of the child and careful differentiation with other forms of aplastic anemia.**Key words:** aplastic anemia, Fanconi anemia, children.**Випадок анемії Фанконі у дитини****Н.І. Макєєва^{1,2}, Ю.В. Одинець^{1,2}, І.М. Піддубна^{1,2}**¹Харківський національний медичний університет, Україна²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна дитяча лікарня №16» Харківської міської ради, Україна

Анемія Фанконі у дитини є рідкісним захворюванням (його частота становить 1:350 000), що вимагає проведення ретельного диференціювання з іншими формами апластичної анемії. Прогноз анемії Фанконі несприятливий. Консервативна терапія і трансплантація кісткового мозку допомагають у 50% випадків. Вилікування гематологічного синдрому при анемії Фанконі можна досягти тільки за допомогою аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Мета: привернути увагу педіатрів до діагностики рідкісних гематологічних синдромів.**Матеріали і методи.** Наведений опис клінічного випадку анемії Фанконі у дитини 5 років.**Результати.** На підставі оцінки анамнезу, клінічного огляду та результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження та диференційного діагнозу встановлено діагноз анемії Фанконі.**Висновки.** Постановка діагнозу анемії Фанконі вимагає проведення розширеного обстеження дитини і ретельного диференціювання з іншими формами апластичної анемії.**Ключові слова:** апластична анемія, анемія Фанконі, діти.**Введение**

Конституциональные анемии — это гетерогенная группа врожденных наследственных заболеваний, к числу которых относятся анемия Фанкони, анемия Даймонда—Блекфена, врожденный дискератоз и др. [5]. Анемия Фанкони, впервые описанная в 1927 году, является аутосомно-рецессивным заболеванием, характеризующимся прогрессирующей панцитопенией, меланодермией, эндокринными нарушениями, наличием различных врожденных аномалий и предрасполо-

женностью к злокачественным заболеваниям. Частота анемии Фанкони составляет 1:350000. Мальчики поражаются чаще. Заболевание наиболее распространено среди народов Южной Африки и евреев ашкенази. В литературе описано более 1000 случаев анемии Фанкони.

Описано 15 генов, мутации в которых приводят к панцитопении. Один из них локализован на X-хромосоме, остальные — на аутосомах (20, 22 и других). Эти гены кодируют белки, отвечающие за репарацию ДНК [6]. В 2015 году описан еще один новый подтип

анемии Фанкони [8]. Клинические проявления анемии Фанкони возникают в возрасте 4–10 лет. Ранними признаками патологии являются беспричинные кровотечения, кровоизлияния на коже, бледность кожных покровов и слизистых оболочек, вялость, утомляемость. Дети, страдающие анемией Фанкони, подвержены частым инфекционным заболеваниям. Гепатолиенальный синдром при этом не возникает, но могут увеличиваться лимфатические узлы. Приблизительно у 2/3 пациентов определяются врожденные аномалии, такие как избыточная пигментация кожи, маленький рост и размер головы, косолапость, вывих бедра, недоразвитие лучевой кости, укорочение (отсутствие) больших пальцев на руках, косолазие, птоз век, глухота, недоразвитие глаз, умственная отсталость, гипоплазия половых органов, монорхизм, аномальное расположение внешнего отверстия мочеиспускательного канала, почечные аномалии, пороки сердца [9]. Согласно исследованиям Международного регистра анемии Фанкони, риск развития острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома у больных анемией Фанкони равен 52% к 40 годам [1]. Кроме того, для больных анемией Фанкони характерна склонность к развитию опухолей. Риск развития злокачественных опухолей у них составляет 10%, из них 5% приходится на долю опухолей печени и 5% — на остальные опухоли. В детском возрасте опухоли встречаются реже, средний возраст диагностики опухолей печени составляет 16 лет, а остальных опухолей — 23 года. Опухоли печени (гепатоцеллюлярная карцинома, гепатома, аденома и др.), а также пелиоз («кровяные озера») встречаются чаще у мужчин (соотношение 1,6:1), причём применение андрогенов увеличивает риск их возникновения. В то же время внепечёночные опухоли чаще встречаются у женщин (соотношение 3:1) даже после исключения опухолей гинекологической сферы. Самые частые формы рака при анемии Фанкони — чешуйчатоклеточные карциномы языка и рак пищевода, на которые приходится более 30% всех внепечёночных опухолей при анемии Фанкони, остальные опухоли встречаются в 5–7 раз реже [2]. Диагноз анемии Фанкони основывается на типичных внешних признаках, семейном анамнезе, данных клинического анализа крови и цитогенетического исследования.

В анализе крови в начале заболевания отмечается снижение количества тромбоцитов

и лейкоцитов, при прогрессировании заболевания — панцитопения, повышение фетального гемоглобина. При цитогенетическом исследовании выявляются специфические хромосомные аномалии. Число хромосом не изменяется [3].

Костный мозг обеднен кроветворными клеточными элементами, преобладают лимфоциты, встречаются плазматические, тучные клетки и стромальные элементы — клиническая картина не отличима от идиопатической апластической анемии. Зачастую в аспирате костного мозга обнаруживают дисмиелопоэз и дизэритропоэз, в частности, мегалобластность, из-за которой Фанкони назвал эту анемию «пернициозиформной». В биоптатах костного мозга на ранних стадиях заболевания выявляются гиперклеточные участки активного резидуального кроветворения, которые исчезают по мере прогрессирования заболевания.

Основной группой препаратов, позволяющих улучшить прогноз при анемии Фанкони, являются андрогены. При лечении андрогенами гематологический ответ, проявляющийся через 1–2 месяца, получают приблизительно у 50% больных, вначале происходит повышение количества лейкоцитов, а затем — тромбоцитов, причём повышения количества тромбоцитов можно ожидать в течение 6–12 месяцев. После достижения гематологического улучшения дозу андрогенов следует постепенно снижать, не отменяя её полностью, поскольку отмена андрогенов практически у всех пациентов вызывает рецидив заболевания. При применении андрогенов у ответивших на лечение пациентов продолжительность жизни увеличивается: медиана продолжительности жизни составляет 9 лет после установления диагноза по сравнению с 2,5 годами соответственно для тех пациентов, у которых лечение андрогенами не было эффективным. Ранее в целях предотвращения несвоевременного закрытия зон роста совместно с андрогенами назначали преднизолон в дозе 5–10 мг через день, однако самостоятельного значения в лечении анемии Фанкони глюкокортикостероиды не имеют.

Единственным методом окончательного излечения гематологического синдрома при анемии Фанкони служит аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Всего в мире проведено более 250 трансплантаций гемопоэтических клеток по поводу анемии Фанкони [4].

Прогноз анемии Фанкони неблагоприятный, особенно он ухудшается при развитии

острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). Консервативная терапия и трансплантация костного мозга помогают в 50% случаев. Средняя продолжительность жизни пациентов — 30 лет. Как правило, летальный исход наступает в результате повышенной кровоточивости и присоединения оппортунистических инфекций на фоне угнетения иммунитета. Предупредить заболевание можно только с помощью медико-генетического консультирования при планировании беременности.

Клиническое наблюдение

Ребенок П., 5 лет, из цыганской семьи, находился на стационарном лечении в гематологическом отделении Коммунального некоммерческого предприятия «Городская клиническая детская больница №16» Харьковского городского совета с 14.11.16 по 06.12.16 с диагнозом: «Анемия Фанкони (конституциональная апластическая анемия). ХЗП III ст., ХПН II ст., врожденная аномалия развития органов МВС (агенезия левой почки — экоскопически) со снижением СКФ. Функционирующее овальное окно. Примордиальный нанизм. Субклинический гипотиреоз. Задержка темпов физического развития. Хроническая герпесвирусная инфекция (герпес 6 типа). Токсический гепатит».

Ребенок впервые поступил в гематологическое отделение в феврале 2016 г. с жалобами на бледность кожных покровов, единичные «синячки» на нижних конечностях.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3 беременности, 3 родов, протекавших на фоне трихомонадного кольпита. Мать на учете не состояла. Роды в сроке 38 недель, масса тела 2,800 г, рост 45 см, оценка по шкале Апгар 5–7 баллов. Развивался с задержкой по весу и росту. Мать умерла, достоверная причина смерти неизвестна. Братья, со слов отца, здоровы. Из анамнеза заболевания известно, что мальчик болеет с 11.12.15, когда отмечалось повышение температуры, покашливание.

С 18.12.15 по 21.12.15 находился на лечении в Купянской ЦРБ по поводу анемии неясной этиологии тяжелой степени; ВПР, агенезии левой почки, деформации правой почки; задержки психофизического развития. Реконвалесцент трахеобронхита. В связи со снижением уровня Нв до 50 г/л для дальнейшего лечения и обследования был переведен в отделение интенсивной терапии (ОИТ) ХГДКБ № 16, где находился два дня. В ОИТ была проведена гемотрансфузия, для дальнейшего лече-

ния ребенок переведен в педиатрическое отделение для детей старшего возраста, где находился до 28.12.15, генез анемии не был уточнен. Был выписан с улучшением под наблюдение участкового педиатра.

С 21.01.16 по 31.01.16 находился на повторном обследовании в педиатрическом отделении для детей старшего возраста. При поступлении общее состояние ребенка средней тяжести. В сознании, активен. Отмечается грубая задержка физического развития. Вес — 9400 г, рост — 80 см. Кожные покровы бледные, на нижних конечностях подкожные кровоизлияния разных размеров и степени зрелости, на коже бедер и живота единичные пигментные пятна светло-кофейного цвета. Аускультативно в легких жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Печень ниже края реберной дуги на 2,0 см, селезенка — у края реберной дуги. Микропенис, гипоплазия мошонки, яички не пальпируются. Стул, мочеиспускание в норме.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом (ЛЭК) всех участвующих учреждений. На проведение исследований было получено информированное согласие родителей.

В клиническом анализе крови отмечалось снижение Нв до 73 г/л, эритроцитов до $2,7 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов до 30×10^9 /л, ускорение СОЭ до 21 мм/час. В динамике уровень Нв снизился до 60 г/л, была проведена повторная гемотрансфузия. Была заподозрена апластическая анемия. В миелограмме отмечалось малое количество клеточных элементов и незначительное раздражение эритронормобластического ростка кроветворения. Мегакариоциты — малое количество, зрелые без свободно лежащих тромбоцитов. Трепанобиоптат костного мозга — морфологическая картина наиболее соответствует апластической анемии. Группа крови — А (II) Rh+.

Мочевина крови, креатинин крови, функциональные пробы печени, сахар крови, острофазовые показатели, свободный Нв, сывороточное железо, К, Na, мочевиная кислота крови, сахар мочи, копрограмма, 17-ОН-прогестерон, свободный тироксин, инсулиноподобный фактор роста, витамин В12, фолиевая кислота — в пределах нормы. ПЦР к герпесу

6 типа и ВЭБ — пол., к ЦМВ — отр. Анализ крови на РМП маркеры вирусных гепатитов В и С, ВИЧ — отр. В протеинограмме — гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, гипергаммаглобулинемия — 426,4 г/мл (N — 192–663). Эритропоэтин — 1004 МЕ/мл (норма — 4,3–29). Клубочковая фильтрация снижена (56,7 мл/мин при норме 130–140), уровень цистатина С умеренно повышен (1,25 мг/л), что свидетельствует о нарушении фильтрационной функции почек.

Магнитно-резонансная томография головного мозга — очаговой патологии вещества головного мозга и патологических объемных образований не выявлено. Специфических феноменов на ЭЭГ не выявлено. Рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости без патологии. Определяется функционирующее овальное окно, ложная хорда в полости левого желудочка, дефект межпредсердной перегородки, данных за легочную гипертензию нет; гипоплазия щитовидной железы, агенезия левой почки, яички в пахово-мошоночной области не лоцируются. Рентгенография верхних конечностей — в задне-передней проекции костный возраст соответствует возрасту 2–3 года. Проба с митомицином С: по результатам проведенного исследования выявлен повышенный уровень ломкости хромосом, который может определяться при анемии Фанкони. Количество выявленных аберраций наиболее соответствует возможной мозаичной форме. Молекулярно-цитогенетическое исследование костного мозга (FISH) не выявило хромосомных нарушений.

Ребенок консультирован невропатологом, эндокринологом, нефрологом, инфекционистом, генетиком.

Проведено лечение: трансфузия эритроцитов №3 10 мл/кг, тромбоцитов №7 10 мл/кг, сандиммун 50 мг/сут, затем данабол 1,25–2,5 мг через день в течение 14 дней, тироксин 25 мкг/сутки. На фоне приема данабола отмечалось развитие токсического гепатита, выраженное повышение азотистых шлаков, нарушение общего состояния в виде агрессии, снижения аппетита, нарастание панцитопении в динамике, в связи с чем препарат был отменен и вновь назначен сандиммун.

Проведено типирование родственников ребенка для возможности проведения трансплантации костного мозга — выявлено два родственных донора (брата). В 2016 г. консультирован заводделения трансплантации костного мозга (г. Киев): пациент имеет показания к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и в первую очередь — от HLA-идентичного семейного донора. Однако на сегодняшний день по результатам уже проведенных исследований пациент имеет и абсолютные противопоказания к проведению алло-ТГСК (не столько непосредственно к алло-ТГСК, сколько к миелоаблятивному режиму предтрансплантационного кондиционирования, который является единственно возможным при анемии Фанкони). Абсолютными противопоказаниями к алло-ТГСК на данный момент являются резко выраженная гипотрофия (в 5 лет ребенок весит 10 кг при минимально допустимой массе тела 14,8 кг; оптимум — 20 кг), снижение клубочковой фильтрации более чем в два раза от нижней границы нормы (56,7 мл/мин. против 130–140 в норме) и активная HHV-6 инфекция (по данным ПЦР).

В настоящее время получает тироксин 25 мкг 1 раз в сутки утром натощак, холосас 1/4 ч. л. 3 раза в сутки внутрь, карболайн 1 ч. л. 3 раза в сутки внутрь, галстена 4 капли 3 раза в сутки, тиотриазолин по 1/4 таб. 2 раза в сутки.

Выводы

1. На сегодняшний день критериями диагноза анемии Фанкони являются данные, подтверждающие гиперчувствительность клеток больных к митомицину С или к DEB, или данные молекулярного анализа комплементарной группы на основе анализа имеющихся мутаций гена.

2. Постановка диагноза анемии Фанкони требует проведения тщательной дифференцировки с другими формами апластической анемии.

3. Излечения гематологического синдрома при анемии Фанкони можно добиться только с помощью алло-ТГСК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Alter BP, Hanenberg H., Kinsey S. (2014). Hematologic Abnormalities in Patients with Fanconi Anemia. In: Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management, 4th ed. Frohnmayer D, Frohnmayer L, Guinan E. Oregon (Eds.), Fanconi Anemia Research Fund, Inc, Eugene:43–73.
- Alter BP. (2017). Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Blood. 130 (21):2257–2264.
- Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, Trujillo JP, Minguillon J, Ramirez MJ, Pujol R, Casado JA, Banos R, Rio P, Knies K, Zuniga S, Benitez J, Bueren JA, Jaspers NG, Scharer OD, de Winter JP, Schindler D, Surralles J. (2013). Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. Am J Hum Genet. 92:800–6.
- Bonfim C, Riberio L, Nichele S, Loth G, Kuwahara C, Koliski A, Bitencourt M, Scherer F, Rodrigues L, Pilonetto D, Pasquini R. (2015). Excellent outcomes for Fanconi anemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) without radiation: a single center experience on 103 patients. Biol Blood Marrow Transplant. 21:S94a.
- Chirnomas SD, Kupfer GM. (2013). The inherited bone marrow failure syndromes. Pediatr Clin North Am. 60:1291.
- Guo Y, Kartawinata M, Li J et al. (2014). Inherited bone marrow failure associated with germline mutation of ACD, the gene encoding telomere protein TPP1. Blood. 124:2767.
- Rose SR, Kim MO, Korbee L, Wilson KA, Douglas Ris M, Eyal O, Sherfat-Kazemzadeh R, Bollepalli S, Harris R, Jeng MR, Williams DA, Smith FO. (2014). Oxandrolone for the treatment of bone marrow failure in Fanconi anemia. Pediatr Blood Cancer. 61:11–9.
- Sawyer SL, Tian L, Kahkonen M, Schwartzentruber J, Kircher M., University of Washington Centre for Mendelian Genomics. FORGE Canada Consortium, Majewski J, Dymont DA, Innes AM, Boycott KM, Moreau LA, Moilanen JS, Greenberg RA. (2015). Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype. Cancer Discov. 5:135–42.
- Yoon BG, Kim HN, Han UJ et al. (2014). Long-term follow-up of Fanconi anemia: clinical manifestation and treatment outcome. Korean J Pediatr. 57(3):125–34.

Сведения об авторах:

Макеева Наталья Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Одинец Юрий Васильевич — д.мед.н., проф. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Поддубная Ирина Николаевна — к.мед.н., доц. каф. педиатрии №2 Харьковского НМУ. Адрес: г. Харьков, просп. Науки, 4; тел. (0572) 95-40-93.

Статья поступила в редакцию 17.07.2018, принята к печати 24.11.2018.



Main topics:

- Setting the scene of birth in Europe
- Women centred care
- Induction and augmentation of labour
- Labour in specific situations
- Intrapartum clinical targets
- Maternal morbidities & mortality
- Intrapartum care
- Improving organization and teamwork in labour care

Precongress courses

- **HANDS-ON TRAINING COURSE 1**
Training of vacuum, forceps, and shoulder dystocia
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 2**
Repair of 3rd and 4th degree tears
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 3**
Neonatal Resuscitation
- **PRE-CONGRESS COURSE 1**
FIGO intrapartum fetal monitoring course
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 4**
Ultrasound on the labour ward
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 5**
Maternal Position in Labour
- **HANDS-ON TRAINING COURSE 6**
Post Partum Hemorrhage

More information: <https://www.mcascientificevents.eu/ecic>