

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Kazuistyka/Case report

# Powikłania terapii niedokrwistości Blackfana i Diamonda – studium dwóch przypadków klinicznych



## The treatment's of Blackfan–Diamond anemia complications – two clinical cases

Agnieszka Szymczyk\*, Katarzyna Radko, Arkadiusz Macheta, Marek Hus, Monika Podhorecka

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Kierownik: dr hab. n. med. Marek Hus, Lublin, Polska

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 02.04.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- niedokrwistość Blackfana i Diamonda
- sterydoterapia
- przeszczepianie komórek krwiotwórczych

Keywords:

- Diamond–Blackfan anemia
- Steroid therapy
- Hematopoietic stem cell transplantation

#### ABSTRACT

Diamond–Blackfan anemia (DBA) is a rare congenital hypoplastic anemia, diagnosed most frequently in early childhood. Since 1936, when it was first reported, many methods have been proposed for the treatment of the disease. Some of those are still used nowadays, though the rest have gone out of practice in the history of medicine. These approaches are broadly discussed in the literature in terms of their efficacy and safety. Low occurrence of the disease explains small number of systematic reports focusing of this clinical problem. In this article, we present two case reports of patients diagnosed with Diamond–Blackfan anemia, who were treated in the Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin with different therapeutic strategies depending on the course of the disease.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

\* Adres do korespondencji: Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 81 534 54 68.

Adres email: [agnieszka.szymczyk.med@wp.pl](mailto:agnieszka.szymczyk.med@wp.pl) (A. Szymczyk).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.013>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

## Wprowadzenie

Niedokrwistość Blackfana i Diamonda (BDA) jest rzadko występującą, wrodzoną chorobą, dla której charakterystyczna jest hipoplazja układu erytocytarnego z towarzyszącymi zaburzeniami rozwojowymi, a także większa niż w populacji ogólnej skłonność do powstawania nowotworów [1]. Częstość występowania BDA szacuje się na 5–10 przypadków na milion żywych urodzeń w Europie [2–4]. U zdecydowanej większości chorych niedokrwistość oraz inne objawy choroby rozwijają się w ciągu pierwszego roku życia, a jedynie w 25% przypadków anemię obserwuje w chwili urodzenia [5]. W badaniach laboratoryjnych dominuje obniżony poziom hemoglobiny ze zwiększoną średnią objętością krwinki (MCV; *mean corpuscular volume*) oraz retikulocytopenia, a w rozmazie szpiku kostnego hipoplazja linii erytocytarnej przy prawidłowej komórkowości szpiku. Dodatkowo rozpoznanie mogą ułatwić zwiększone stężenia hemoglobiny płodowej i erytropoetyny w surowicy. U starszych dzieci w 40% przypadków ujawniają się zmiany w budowie ciała, takie jak: zahamowanie wzrostu, nieprawidłowy rozwój kciuka, twarzoczaszki, serca i układu moczowo-płciowego [6]. Rozpoznanie BDA jest często trudne z uwagi na dużą zmienność w przebiegu klinicznym. Do postawienia ostatecznej diagnozy niezbędne jest spełnienie kryteriów, które przedstawiono w tabeli I [5].

W patogenezie BDA kluczową rolę odgrywają zaburzenia w obrębie genów kodujących białka rybosomalne, których uszkodzenie prowadzi do zaburzeń syntezy rybosomalnego RNA (rRNA) [7]. Pierwsze zidentyfikowane mutacje dotyczą genu RPS19, zlokalizowanego na chromosomie 19q13. Mechanizm, który leży u podstawy zaburzeń spowodowanych mutacjami w obrębie tego genu, nie jest do końca poznany – prawdopodobnie białko RPS19 oprócz funkcji rybosomalnych ma także funkcje pozarybosomalne, które mogą prowadzić do zaburzeń erytropoezy i embriogenezy [5]. Inne mutacje genów, np. RPS24 i RPS17 występujących u chorych z BDA są o wiele radsze [8]. Pomimo dużej liczby zidentyfikowanych dotychczas zaburzeń genetycznych w BDA nadal u około 40–45% pacjentów nie udaje się wykryć żadnej mutacji [7]. Wszystkie dotychczas opisane przypadki BDA są heterozygotami, nasuwa to podejrzenie, że w przypadku homozygot jest to choroba letalna [8].

Pierwszą linię leczenia w BDA powinny stanowić glikokortykosteroidy (GKS). Szacuje się, że ich zastosowanie

pozwala uzyskać u ok. 80% chorych odpowiedź pierwotną na leczenie. Jednak u części z nich dochodzi do wytworzenia oporności wtórnej, a w efekcie zależności od transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), z którymi wiąże się ryzyko groźnych powikłań narządowych wynikających z akumulacji żelaza w ustroju [9, 10].

Do terapii BDA próbowano także wprowadzić erytropoetynę, androgeny, metoklopramid, czynniki wzrostu, a także kwas walproinowy, jednak badania nie potwierdziły ich skuteczności. Najnowsze dane literaturowe donoszą o dobrej odpowiedzi na leczenie lenalidomidem, z którym związane są ogromne nadzieje [10].

W pracy zaprezentowano dwa przypadki kliniczne chorych z ustalonym rozpoznaniem BDA, leczonych w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, u których stosowano różne strategie terapeutyczne wynikające z odmiennego przebiegu choroby. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na powikłania i trudności w terapii BDA oraz przybliżenie sposobów leczenia tej rzadkiej choroby.

## Opis przypadku

### Przypadek 1

Mężczyzna lat 29 z rozpoznaniem niedokrwistości Blackfana i Diamonda postawionym w 8. roku życia. W terapii pierwszoliniowej zastosowano steroidoterapię, uzyskując bardzo dobrą odpowiedź – chory w pierwszych latach leczenia jedynie sporadycznie wymagał transfuzji koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). W czwartym roku steroidoterapii obserwowano objawy dyspeptyczne oraz dolegliwości bólowe okolicy przyczepu dolnego ścięgna Achillesa. W wykonanych wówczas radiogramach bocznych obu pięt rozpoznano martwicę aseptyczną guza prawej kości piętowej oraz osteoporozę umiarkowanego stopnia. W związku z powikłaniami zdecydowano o odstawieniu sterydów na ok. 5 miesięcy. Stan chorego uległ wówczas pogorszeniu, obserwowano zmniejszenie liczby erytrocytów oraz stężenia hemoglobiny, a w terapii stosowano częstsze transfuzje KKCz (średnio 2 jednostki KKCz/miesiąc). W związku z tym podjęto decyzję o ponownym zastosowaniu sterydów, co pozwoliło na uzyskanie stabilizacji parametrów układu czerwonekrwinkowego. Z uwagi na cechy akumulacji żelaza w organizmie zdecydowano o zastosowaniu deferoksaminy w dawce 1000 mg/dobę co drugi dzień. Ponadto podjęto próby leczenia erytropoetyną, jednocześnie kontynuując steroidoterapię. Rozważano także opcję transplantacji allogenicznej rodzinnej (chory był konsultowany w Oddziale Immunoterapii i Przeszczepiania Szpiku Szpitala im. K. Dłuskiego we Wrocławiu), jednak ze względu na brak dawcy odstępiono od zastosowanie tej procedury. W 18. roku życia u chorego pojawiła się oporność na sterydy – ponownie obserwowano zmniejszenie wartości parametrów układu czerwonekrwinkowego.

Obecnie pacjent wymaga częstych transfuzji KKCz (2–4 j. KKCz w miesiącu). Z powodu wysokiego poziomu ferrytyny chory przyjmuje deferoksaminę w dziesięciogodzinnych podskórnych wlewach kroplowych, jednak ze względu na aktywny tryb życia pacjenta wlewy nie są wykonywane regularnie.

**Tabela I – Kryteria diagnostyczne dla anemii Blackfana i Diamonda zaakceptowane przez grupę roboczą European Society for Paediatric Haematology and Immunology, ESPHI [5]**  
**Table I – The diagnostic criteria for anemia Blackfan-Diamond approved by the working group European Society for Paediatric Haematology and Immunology, ESPHI [5]**

Normochromiczna, zwykle makrocytarna anemia rozwijająca się w ciągu pierwszym roku życia  
 Głęboka retikulocytopenia  
 Prawidłowa komórkowość szpiku z selektywnym niedoborem prekursorów układu czerwonekrwinkowego  
 Prawidłowa lub nieznacznie obniżona liczba leukocytów  
 Prawidłowa lub nieznacznie obniżona liczba trombocytów

W badaniu fizykalnym zwraca uwagę niskorosłość (164 cm), charakterystyczny dla chorych przyjmujących sterydy rozkład tkanki tłuszczowej, nadwaga (80 kg) oraz podniebienie gotyckie. Cechy dysmorfii twarzy nie są silnie wyrażone. Nie stwierdza się wad wrodzonych.

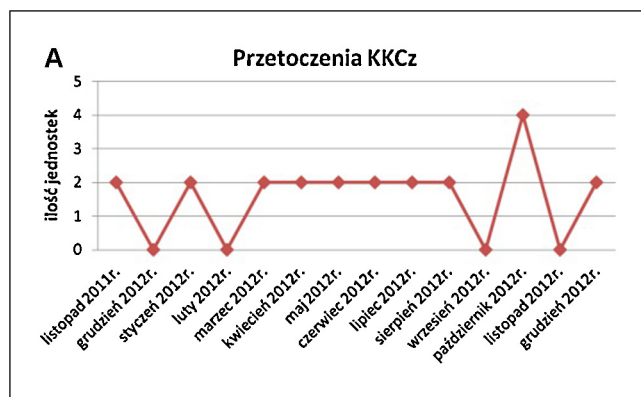
## Przypadek 2

Pacjentka z rozpoznaniem BDA postawionym w 9. roku życia. Do 19. rż. leczona w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Lublinie, następnie od września 2011 r. przekazana do Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie.

W badaniu fizykalnym zwracała uwagę niskorosłość, słabo zaznaczone cechy dysmorfii twarzy oraz niska linia włosów. Chora przeszła także operację korekcji kciuków.

W okresie dziecięcym w terapii stosowano transfuzje KKCz oraz leczenie chelatujące żelazo. Ze względu na niekompletność dokumentacji medycznej brak jest danych na temat steroidoterapii oraz innych metod leczniczych.

W trakcie leczenia w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie chora wymagała licznych transfuzji KKCz (Ryc. 1). Stężenie hemoglobiny w momencie, gdy zgłaszała się do Kliniki, wahało się 5,9–7,1 g/dl i często towarzyszyły mu objawy ogólne niedokrwistości, takie jak: bóle głowy oraz obniżenie tolerancji wysiłku fizycznego. Ze względu na podwyższony poziom ferrytyny (wartości 393–594,6  $\mu\text{g/l}$ ) w terapii stosowano także deferoksaminę podawaną w powolnych wlewach podskórnych w warunkach domowych. Pacjentka zgłaszała się systematycznie do



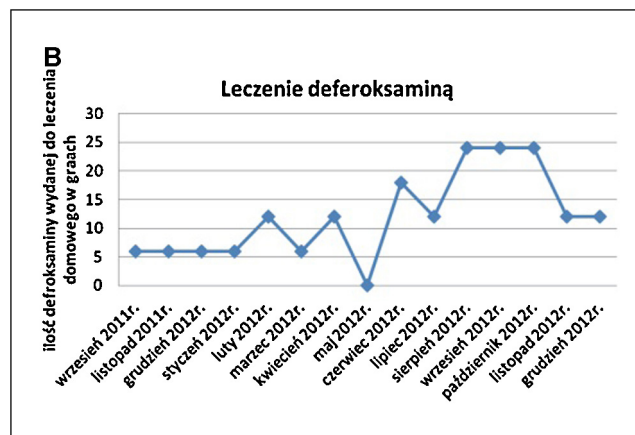
**Ryc. 1 – Leczenie w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przed transplantacją szpiku kostnego. Transfuzje KKCz w trakcie leczenia w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie (nie uwzględniono okresu powikłań potransplantacyjnych, gdy chora wymagała częstych transfuzji KKCz)**

**Fig. 1 – The treatment before the bone marrow transplantation in the Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin. The red cell transfusions during treatment in the Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin (period of complications following transplantation, when the patient required frequent transfusions of red cell not included)**

Pobytu Jednodniowego Kliniki w celu otrzymania preparatu do leczenia domowego (Ryc. 2).

W 21. roku życia u chorej przeprowadzono przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego (alloURD-SCT; *unrelated donor allogeneic stem cell transplantation*) w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku w Katowicach. W +31. dobie po procedurze przeszczepienia szpiku chora została przyjęta do Kliniki Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku w Lublinie z powodu trwającej od ok. 2 dni masywnej biegunki, gorączki i osutki skórnej w przebiegu ostrej choroby przeszczep-przeciwko-gospodarzowi (aGvHD).

Przy przyjęciu stan ogólny średni, nasilenie aGvHD: biegunka II–III stopnia, niezbyt intensywne wysypka drobno-grudkowa skóra zajmująca ~80–90% powierzchni ciała, dobra czynność krwiotwórcza szpiku, w stolcu obecność rotawirusa. Początkowo kontynuowano immunosupresję mykofenolanem mofetilu (MMF), zastosowano leki przeciwinfekcyjne i wspomagające. Od +34. doby wobec nasilenia biegunki i intensywności osutki skórnej oraz wykluczeniu infekcji, w immunosupresji zastosowano dodatkowo metyloprednizolon (mPDN) w dawce 2 mg/kg m.c. Od +36. doby po transplantacji bez objawów skórnych aGvHD, jednak bez znaczącej poprawy stanu jelit, wobec czego dodatkowo zastosowano w immunosupresji cyklosporynę (CsA). W związku ze stabilizacją liczby i objętości wypróżnień w +41. dobie oraz toksycznością CsA i wynikiem badania PCR sugerującym bezobjawową reaktywację zakażenia cytomegalowirusem (CMV), wstrzymano CsA i zamieniono mPDN na budezonid dojelitowy. Od +49. doby, wobec reaktywacji CMV (zwiększenie liczby kopii w badaniu PCR, gorączka, małopłytkowość) rozpoczęto leczenie gancyklowirem. W stolcu stwierdzano obecność adenowirusów. W kolejnych dniach chora przestała gorączkować, jednak biegunka nadal się utrzymywała. Pacjentka zgłaszała postępujące osłabienie, jednak nie wyrażała zgody na żywienie pozajelitowe. W +53. dobie doszło do



**Ryc. 2 – Leczenie w Klinice Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Lublinie przed transplantacją szpiku kostnego. Ilość deferoksaminy (w gramach) wydanej do leczenia domowego**

**Fig. 2 – The treatment before the bone marrow transplantation in the Department of Hematooncology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Lublin. Dose of deferoxamine (in grams) given in the home treatment**

nasilenia objawów i zaburzeń biochemicznych, w kale stwierdzano obecność rotawirusów i adenowirusów. W badaniu RTG klatki piersiowej widoczne były zmiany zapalne w płucach. Chora gorączkowała, w związku z powyższym zmieniono antybiotyk, ponadto stosowano intensywną suplementację IVIG, albumin, elektrolitów, koncentratu krwinek płytkowych (KKP). W +54. dobie obserwowano szybko postępujące pogorszenie stanu ogólnego, ciężką pancytopenię wymagającą masywnych transfuzji, progresję zmian zapalnych w płucach. Następnego dnia doszło do dalszego pogorszenia wydolności oddechowej, wobec czego chorą przekazano do leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT). W otrzymanych później badaniach mikrobiologicznych stwierdzono posocznice *Enterococcus faecium*, a w posiewie z dróg oddechowych *Acinetobacter baumannii*. W OIT rozpoczęto wentylację nieinwazyjną, a następnie pacjentkę zaintubowano i podłączono do respiratora, uruchomiono także terapię nerkozastępczą CVVHD, wdrożono sedację farmakologiczną, antybiotykoterapię szerokospektralną, kontynuowano leczenie przeciwwirusowe, wspomagano funkcje układu krążenia wlewem ciągłym amin katecholowych, uzupełniano niedobory objętości krwi krążącej, uzupełniano niedobory płytek krwi, wdrożono żywienie parenteralne oraz leczenie immunosupresyjne. Pomimo intensywnego leczenia stan chorej szybko się pogarszał. W +59. dobie po transplantacji pacjentka zmarła.

---

## Omówienie

Pomimo że dane literaturowe donoszą, iż aż ok. 75,1% pacjentów dotkniętych BDA dożywa 40. roku, jest to nadal choroba, która naraża wielu trudności diagnostycznych i terapeutycznych klinicyście oraz badaczom. Złotym standardem w leczeniu BDA jest steroidoterapia – szacuje się, że u ok. 80% udaje się uzyskać pierwotną odpowiedź na tego typu leczenie, a zwiększenie stężenia hemoglobiny obserwuje się zwykle już po okresie 2–4 tygodni podawania kortykosteroidów. Dawki sterydów u poszczególnych pacjentów mogą być różne – z reguły zaczyna się od mniejszych i stopniowo się je zwiększa, aby zminimalizować skutki uboczne, a jednocześnie uniknąć konieczności transfuzji [10]. Pomimo stosowania minimalnych dawek koniecznych do uzyskania stabilizacji parametrów układu czerwonokrwinkowego, u wielu pacjentów w przebiegu długotrwałej steroidoterapii obserwuje się występowanie skutków ubocznych. Najczęściej w przebiegu tego typu leczenia dochodzi do zwiększenia glikemii, która powoduje hiperinsulinomię oraz insulinooporność prowadzącą do nadwagi. Ponadto u części chorych rozwija się osteoporoza wynikająca ze zmniejszonego wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym, hamowania jego resorpcji zwrotnej w cewkach nerkowych, a także zmniejszonej czynności i proliferacji osteoblastów. Obserwuje się także zaburzenia rozwoju fizycznego, zaćmę posterydową oraz krwawienia z przewodu pokarmowego [11].

U chorego prezentowanego w pracy stosowano GKS w terapii pierwszoliniowej, uzyskując dobrą odpowiedź na zastosowane leczenie – pacjent przez ok. 10 lat nie wymagał częstych transfuzji KKCz. Jednak rozpoczęcie terapii sterydami w tak młodym wieku spowodowało zaburzenia wzrastania. Doszło także do rozwoju osteoporozy. Ze względu na

niekompletność dokumentacji medycznej z wieku dziecięcego pacjentki, brak jest wiarygodnych danych dotyczących zastosowania glikokortykosteroidów w leczeniu. Możemy jedynie przypuszczać, że tego typu leczenie było stosowane, jednak nie przyniosło oczekiwanych efektów.

W przypadku pacjentów opornych na steroidoterapię niezbędne okazują się częste transfuzje KKCz. Uważa się, że docelowo należy utrzymać stężenie hemoglobiny powyżej 8 g/dl, aby nie doszło do zaburzeń rozwoju i wzrastania. Jednak tego typu leczenie nieodłącznie jest związane z ryzykiem infekcji przenoszonych drogą krwionośną oraz nadmiernym obciążeniem ustroju żelazem, które, gromadząc się, uszkadza najważniejsze organy wewnętrzne (serce, wątrobę, trzustkę, tarczycę i narządy wydzielania wewnętrznego). Dlatego w leczeniu wspomagającym stosuje się wlewy preparatów chelatujących żelazo, a tego typu terapia pozwala na opóźnienie powstawania uszkodzeń narządowych [10, 12].

Kolejną opcją terapeutyczną, którą należy rozważyć w przypadku chorych zależnych od transfuzji KKCz, jest przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT; *hematopoietic stem cell transplantation*). Dane literaturowe donoszą, że w przypadku pacjentów, u których allo-HSCT wykonano przed 9. rokiem życia, wyniki leczenia są znacznie lepsze niż w przypadku pacjentów, u których szpik przeszczepiono po 9. roku życia [12]. Co prawda, wyniki leczenia po roku 2000 są znacznie lepsze, jednak procedura ta nadal obciążona jest licznymi powikłaniami [10, 12]. U naszej pacjentki doszło do rozwoju ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (aGvHD) oraz powikłań infekcyjnych, które pomimo intensywnego leczenia doprowadziły do zgonu.

W krótkim czasie wypróbowano wiele metod leczniczych, jednak nadal jesteśmy daleko od wynalezienia nowego farmaceutyku mającego zastosowanie w terapii BDA. Kortykosteroidy, przewlekłe transfuzje oraz przeszczepianie komórek krwiotwórczych są obecnie metodami powszechnie stosowanymi w terapii. Ze względu jednak na powikłania wyżej wymienionych terapii należy wciąż poszukiwać alternatywnych form leczenia.

---

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:487-491.
- [2] Ball SE, Mc Guckin CP, Jenkins G, Gordon-Smith C. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20year birth cohort. *Br J Hematol* 1996;4: 645-653.
- [3] Willig T-N, Niemeyer CM, Leblanc T, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. *Pediatr Res* 1999;46:553-561.
- [4] Willing TN, Ball S, Tcherniaa G. Current concepts and issues in Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Hematol* 1998;5:109-115.
- [5] Campagnoli MF, Garelli E, Quarello P, et al. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica* 2004;89:480-483.
- [6] Olivieri NF, Grunberger T, Ben David Y, et al. Diamond-Blackfan anemia: heterogenous response of hematopoietic progenitor cells in vitro to the protein product of the steel locus. *Blood* 1991;78:2211-2215.
- [7] Farrar JE, Vlachos A, Atsidaftos E, et al. Ribosomal protein gene deletions in Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2011;118:6943-6944.
- [8] Cretien A, Hurtaud C, Moniz H, et al. Study of the effects of proteasome inhibitors on ribosomal protein S19 (RPS19) mutants, identified in patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica* 2008;93:1627-1628.
- [9] Lipton JM, Ellis RE. Diamond Blackfan Anemia: Diagnosis, Treatment and Molecular Pathogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:261-282.
- [10] Vlachos A, Murin E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 2010 November 11;116:3715-3723.
- [11] Papierska L, Rabijewski M. Osteoporoza posterydowa. *Pol Arch Med Wewn* 2007;117:363-369.
- [12] Vlachos A, Ball S, Dahl N. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol* 2008;142:859-876.