

АНЕМИЯ НА FANCONI

Синоними:

Конституционална апластична анемия на Fanconi

Панцитопения на Fanconi

ICD-10 code: D61.0

Orphanet code: 84

OMIM code: 141900, 604131

Определение на заболяването

Анемията на Fanconi представлява наследствена апластична анемия, която се характеризира с тотална костномозъчна аплазия. Унаследява се по автозомно-рецесивен път, от което следва, че болни са само хомозиготите по рецесивен алел, а хетерозиготите са клинично здрави. В действителност, обаче, при много хетерозиготи са установени скелетни аномалии. Анемията на Fanconi е известна още като конституционална (вродена) панцитопения с малформации. В етиологията на заболяването важна роля играят различни фактори на външната среда - химични вещества, ултравиолетови и гама-лъчи, които увреждат структурата на ДНК. Освен това клетките не са в състояние да отстранят вредните свободни радикали. Уврежданията са на ниво прогениторни клетки и плурипотентна стволова клетка. При болните с помощта на цитогенетични методи се откриват хромозомни аберации. Клинично, заболяването се проявява предимно при деца, по-често от мъжки пол, но може да се изяви и в по-късна възраст. Характерна е бледостта на кожата с хиперпигментации по туловището. Те се дължат на нарушената обмяна на меланина, поради увеличената секреция на АКТХ. Болните са с нисък ръст, което се обяснява с недостатъчната секреция на соматотропен хормон от хипофизата и изостават в растежа. Установяват се различни скелетни аномалии - липса на палец, полидактилия, синдактилия, липса на лъчева кост, микроцефалия, хидроцефалия, микрофтальмия, микрогнатия, страбизъм. Липсата на радиус (лъчева кост) в комбинация с развитата тромбоцитопения оформят отделен синдром. При индивидите от мъжки пол се наблюдават нарушения в половото развитие - хипогонадизъм (атрофия на тестисите), крипторхизъм, а при жените се получават нарушения в менструалния цикъл. Наблюдават се вродени аномалии, засягащи различни органи и системи, като най-тежките са несъвместими с живота. Такива аномалии са: тетралогия на Фало, коарктация на аортата, отворен ductus Botalli, атрезия на хранопровод, дуоденум, тънко черво, трахеоезофагеални фистули, кисти на панкреаса, подковообразни бъбреци, ектопия на бъбреците, пиелонефрит. Анемичният синдром се развива в комбинация с намаления брой на левкоцитите и тромбоцитите - оформя се панцитопения в периферната кръв. Еритроцитите са макроцитни с анизо- и пойкилоцитоза и намалена преживяемост. Наред с намаления хемоглобин, се установява повишение на феталния хемоглобин. Анемията е нормохромна или хиперхромна, ретикулоцитите са понижени или липсват. Диагнозата на апластичната анемия на Fanconi включва: 1. Изследване на периферна кръв - ПКК (периферна кръвна картина) анемия, левкопения, тромбоцитопения. Ретикулоцитите са намалени или липсват. Установява се повишен брой на лимфоцитите и повишено серумно желязо; 2. Електрофореза на хемоглобин - увеличен фетален хемоглобин; 3. Костен мозък - хипоцелуларен с лимфоцитна инфилтрация; 4. Инструментални изследвания - ехография на бъбреци, рентгенография за доказване на скелетни аномалии; 5. Цитогенетични изследвания – доказват чуплива хромозома и някои хромозомни аномалии.

Лечението се провежда с: 1. Приложение на андрогенни хормони - Anapolon, Nandrolone decanoate, Etiocholanolone. Тези препарати стимулират продукцията на еритропоетин в бъбреците. Лечебният курс продължава няколко месеца. Андрогенната терапия може да се комбинира с кортикостероиди - Prednisone. Като странични ефекти се наблюдават тумори на черния дроб, а при жените - вирилизация и аменорея. 2. Приложение на растежни фактори - GM-CSF, IL-3. 3. Алогенна трансплантация на стволови клетки. 4. Хемотрансфузии. 5. Хелатиращо лечение. 6. Костно-мозъчна трансплантация. Прогнозата е неблагоприятна. Най-често в хода на заболяването се развиват злокачествени процеси - остра миелобластна левкоза, солидни тумори - хепатоцелуларен карцином, хепатом и тумори на други органи.

Епидемиологични данни за заболяването в Република България

Около 10 деца в България

Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз

От откриването на заболяването през 1920 г. са описани около 1200 случая в света. Точният брой не е ясен.

Критерии за диагностициране на заболяването

Диагнозата на апластичната анемия на Fanconi включва:

- (1) Изследване на периферна кръв - ПКК (периферна кръвна картина) анемия, левкопения, тромбоцитопения. Ретикулоцитите са намалени или липсват. Установява се повишен брой на лимфоцитите и повишено серумно желязо]
- (2) Електрофореза на хемоглобина - увеличен фетален хемоглобин]
- (3) Костен мозък - хипоцелуларен с лимфоцитна инфилтрация]
- (4) Инструментални изследвания - ехография на бъбреци, рентгенография за доказване на скелетни аномалии]
- (5) Цитогенетични изследвания – повишена хромозомна чупливост; липсват специфични хромозомни аномалии.

Алгоритми за лечение на заболяването

1. Андрогенна терапия.
Половината от пациентите отговарят на андрогенната терапия
2. Цитокини
G-CSF при наличие на средна до тежка цитопения
3. Заместително лечение с еритроцитна и тромбоцитна маса се провежда при липса на ефект от андрогенното лечение
4. При трансфузионно лечение се провежда редовна оценка на железен товар и се прилага хелатиращо лечение с един от двата хелатора *deferoxamine* и *deferasirox*:
 - *Deferoxamine (DFO, Desferal®)*
 - Първа линия терапия
 - Дозиране: деца – 20-40 мг/кг (възраст под 5 години – 20-30 мг/кг)
възрастни – 20-50 мг/кг
 - Начин на приложение: подкожно или венозно чрез инфузионна помпа за 10-12-24 часа на ден, 5-7 инфузии седмично
 - *Deferasirox (DFX, Exjade®)*
 - Първа линия терапия след 6-годишна възраст
 - Втора линия терапия след 2-годишна възраст, когато лечението с *Deferoxamine* е противопоказано или неефективно
 - Дозиране: 20-40 мг/кг
5. Алогенна трансплантация на хематопоетични стволови клетки – единственият курабилен терапевтичен метод
6. Генна терапия – в предклинични проучвания.

Алгоритми за проследяване на заболяването

Проследяването на заболяването се провежда от интердисциплинарен екип с опит при диагностиката и лечението на основното заболяване и на неговите усложнения. В екипите са включени хематолог, кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог (хепатолог), стоматолог, акушер-гинеколог, генетик, психолог и социален работник. Специалистите са ангажирани изцяло с диагностиката, лечението и проследяването на усложненията, свързани с основното заболяване или провеждано лечение, и осъществяват допълнителни консултации при необходимост.

Алгоритъма на проследяване е разработен от Работна група по таласемия към БМСХ и е включен към Изисквания на НЗОК за провеждане на хелатираща терапия при бета-таласемия, наследствена хемолитична анемия, конституционална апластична анемия, наследствена сидеробластна анемия и конгенитална дизеритропоетична анемия в извънболничната помощ.

Показатели	Исходни стойности при започване	+ 3 м.	+ 6 м.	+ 12м.	+24 м.
------------	---------------------------------	--------	--------	--------	--------

	на първото хелатиращо лечение				
Кръвна картина + АНБ	x	x	x	x	X
Феритин	x	x	x	x	X
Креатинин (само за пациенти на <i>Deferasirox</i>)	x	x	x	x	X
ALAT, ASAT, GGTP	x	x	x	x	X
Билирубин, LDH	x	x	x	x	x
Протеинурия	x	x	x	x	x
Абд. ехография	x			x	X
Аудиометрия (> 10 г. само за пациенти на <i>Deferoxamine</i>)	x			x	X
Зрение (> 10 г само за пациенти на <i>Deferoxamine</i>)	x			x	X
Са, Р, РТН (> 12 г.)	x			x	X
FT4, TSH (> 12 г.)	x			x	X
Пуберт. р-е (> 12 г., до завършване на пубертета)	x			x	X
HCV, HBsAg, HIV	x			x	X
ЕКГ, ЕхоКГ + ФИ (> 10г.)	x			x	X
МРТ на сърце	x				X
МРТ на черен дроб	x				X
Кр. глюкоза	x		x	x	X
Гл. тол. тест (> 10 г.)	x			x	X
Костна възр.: китка (< 12 г.);	x			x	X
DEXA scan (> 18 г.)	x			x	X
Тегло (деца, подраств.)	x		x	x	X
Ръст (деца, подраств.)	x		x	x	X
Консулти (кардиолог, ендокринолог, гастроентеролог)	x		x	x	X

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип задължително трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната анемия, съпътстващите усложнения и необходимостта от хемотрансфузии и хелатираща терапия и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност един постоянен лекар и психолог да води лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължително.

Пациентите не се нуждаят от специфична рехабилитация. Като всяко хронично заболяване психологичната подкрепа и подкрепата за социална интеграция са задължителни и в интердисциплинарния екип задължително трябва да има включен психолог и социален работник. Целта е да се помогне на пациента да се справи психологически с хроничната анемия, съпътстващите усложнения и необходимостта от хемотрансфузии и хелатираща терапия и да намери сили да организира и поддържа нормален ход на живот. Подходящата психологическа подкрепа се основава не само на мотивиран и способен екип от психолог и клиницисти, но и нужда от стабилна организационна структура, която да позволява адекватна доставка на грижа. Необходимо е при възможност един постоянен лекар и психолог да води лечението и подкрепата на пациента в рамките на организираната здравна структура. Добре лекуваните пациенти могат да упражняват по-голямата част от познатите професии и рядко се срещат непреодолими трудности при изпълнение на трудова ангажираност. Оказването на помощ за професионално ориентиране е задължително.

Библиография:

1. Fanconi anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. Third Edition, 2008
2. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Haematologic abnormalities in Fanconi anaemia: an International Fanconi Anaemia Registry study. *Blood* 1994; **84**: 1650–5.