

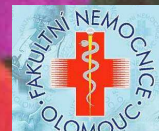
**Projekt sponzorován z fondů FRVŠ  
2334/2010 – G3**

# **Vzácné vrozené poruchy erytropoezy**

**Dagmar Pospíšilová  
Barbora Ludíková**

**Dětská klinika – Fakultní nemocnice Olomouc  
Lékařská fakulta – Univerzita Palackého v Olomouci**

**Copyright LF UPOL**



# Základní složky procesu erytropoezy

- ❑ Erytroidní progenitorové buňky
- ❑ Mikroprostředí kostní dřeně
- ❑ Substráty pro tvorbu Hb: **Fe**,  
protoporfyrin IX, globin
- ❑ Růstové faktory a jejich  
receptory (erytropoetin)
- ❑ Transkripční faktory

apoptóza

Anémie

Polycytémie

# Vrozené poruchy buněčného metabolismu Fe

- ❑ porucha sérových transportních a vazebných bílkovin (transferin, ferritin)
- ❑ porucha bílkovin účastnících se nitrobuněčného transportu Fe v enterocytech, hepatocytech, makrofázích, erytroblastech (DMT1, TfR1 a 2, ferroportin, hephaestin)
- ❑ porucha regulačních (hepcidin, BMP, TMPRSS6) a pomocných bílkovin (HJV, ceruloplasmin)

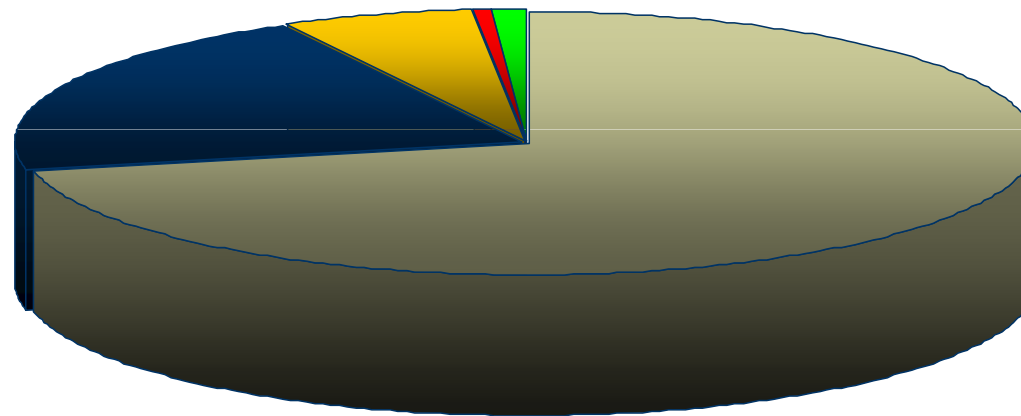


vedou ke vzniku vzácných onemocnění, často provázených  
přetížením železa a/nebo anémií

# Důsledky poruch proteinů metabolismus Fe

Název proteinu	Důsledek chybění / mutace
transferin (Tf)*	<b>mikrocytární anémie</b> , přetížení Fe
TfR2 (játra)	hemochromatóza typu 3
HFE	hemochromatóza typu 1
ferritin	neuroferritinopatie
Nramp 2 (DMT1)	<b>mikrocytární anémie</b> , hemosideróza jater
hemojuvelin	juvenilní hemochromatóza (typ 2)
ferroportin	hemochromatóza typu 4
hepcidin (snížení)	přetížení Fe, hemochromatóza (typ 2)
TMPRSS 6	<b>mikrocytární anémie</b>

# Mikrocytární anémie



■ SA ■ Talasémie ■ ACHN ■ VPMFe ■ Jiné

SA: sideropenická anémie, ACHN: anémie chronických chorob, VPMFe: vrozené poruchy metabolismu Fe

## Kazuistika – žena, 21 let

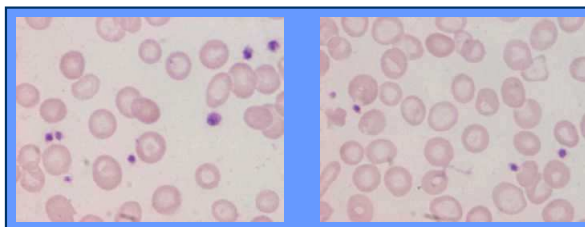
**RA: rodiče, zdraví, konsanguinita, 3 sestry -  
zdravé**

**OA: dítě ze 6 gravidity (2x spont. abort, 1x  
mrtvorozený plod), gravidita nekomplikovaná,  
porod ve 40.týdnu per SC. P.hm. 2400 g, dítě  
asfyktické, bledé, spavé, v novoroz. věku anémie,  
opakovaně transfúze. Od kojeneckého věku  
sledována pro těžkou mikrocytární anémii (Hb  
55-85 g/l, ery 3,5-4,15, MCV 54-56 fl)  
Další diagnózy: DAP, VUR bilat. II. stupně  
lehká centrální tonusová porucha**

# Výsledky laboratorních vyšetření

## Krevní obraz:

Hb g/l	Ery $\times 10^{12}/l$	htk	MCV fl	Ret %	Hb ery (pg)	Le $\times 10^9/l$	Tr $\times 10^9/l$
74	4,58	0,25	54	0,021	15	6,8	324



## Metabolizmus Fe:

Copyright FNOI

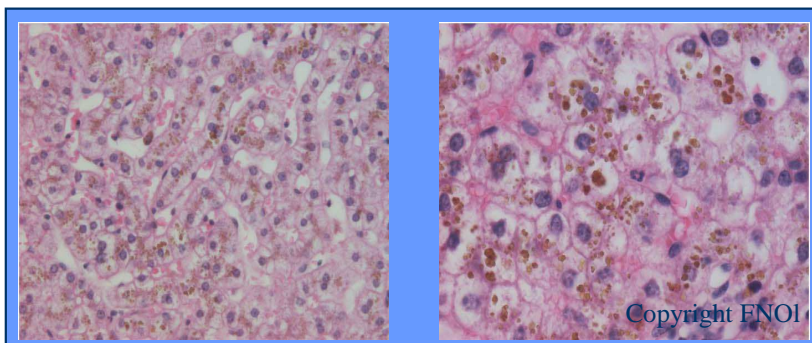
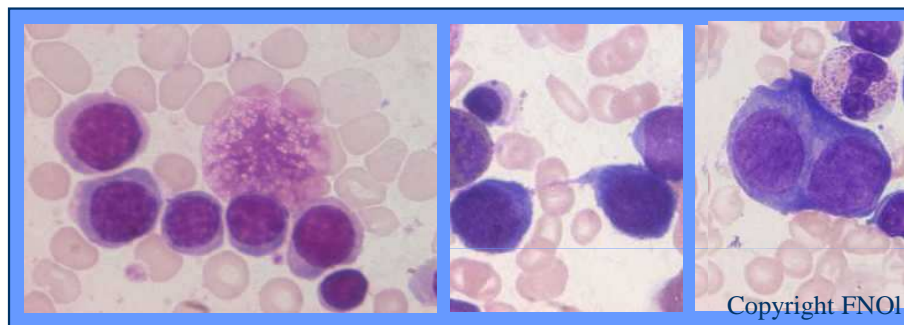
Vyšetření	Fe v séru umol/l N: 14,5-26	CVK umol/l N: 44,8-71,6	Feritin ng/ml N: 20-150	sTfR mg/l N: 1,9-4,4	Transferin g/l N: 1,8-4
Výsledky	43-53	48-58	153	41,5	2,23



# Ostatní nálezy

Kostní dřeň: hyperplazie erytropoezy, známky dyserytropoezy (dvojjaderné proerytroblasty).

**Sideroblasty ve dřeni: 0-5%. Fe v MMS: 0**



Histologické vyšetření jater:

**hemosideróza IV. stupně, prokázáno železo v Kupferových buňkách i hepatocytech**

**Fe v sušině jaterní tkáně (2002): 16 286,15 µg/g s.t..**

**Analýza mutací genů: C282Y, F63D, TfR1: bez patol. nálezu**

Copyright LF UPOL



# Hematologická vyšetření

**HbF:** 2,2 %

**ELFO Hb:** standardní spektrum\*

**isopropanolový test:** negat.

**Heinzova tělíska:** negat.

**vit B12, kys. listová:** norm. hodnoty

**Erytropoetin:** 80-168 U/l

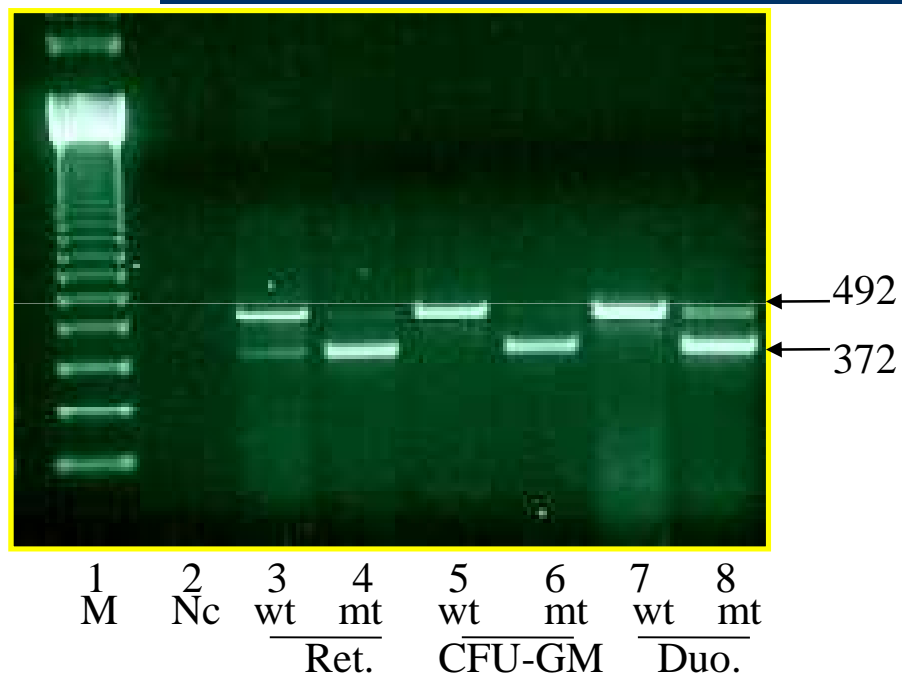
**Nejsou známky hemolýzy !**

**\* Talasémie vyloučena molekulárně-genetickou analýzou**

# DMT1 (divalent metal transporter 1, NRAMP2)

- ❑ přenašeč pro redukované Fe a jiné divalentní proteiny (Cu, Mn, Zn, Pb)
- ❑ zajišťuje přenos Fe přes endosomální membránu v erytroblastech a přes lumenální membránu enterocytů
- ❑ mutace DMT1 způsobují hypochromní mikrocytární anémii u myši a krys (Belgrade rats)

## DMT1 – gelová elektroforéza

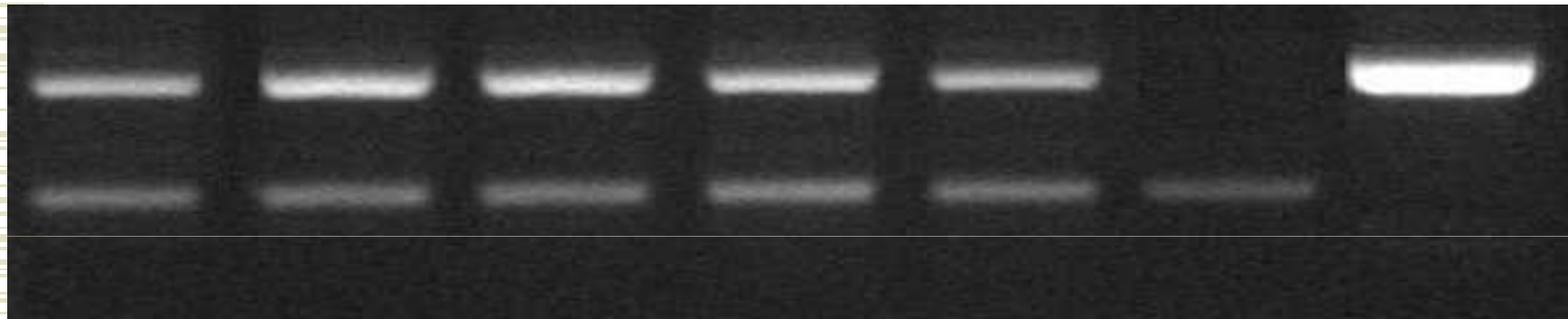


Copyright FNOI

**Sekvenační analýza: 1285G>C - mutace měnící  
smysl v terminálním nucleotidu exonu XII**

Copyright LF UPOL

# DMT1 mutace u rodičů a sourozenců



Copyright FNOI

**mother**

**father**

**sister 1**

**sister 2**

**sister 3**

**patient**

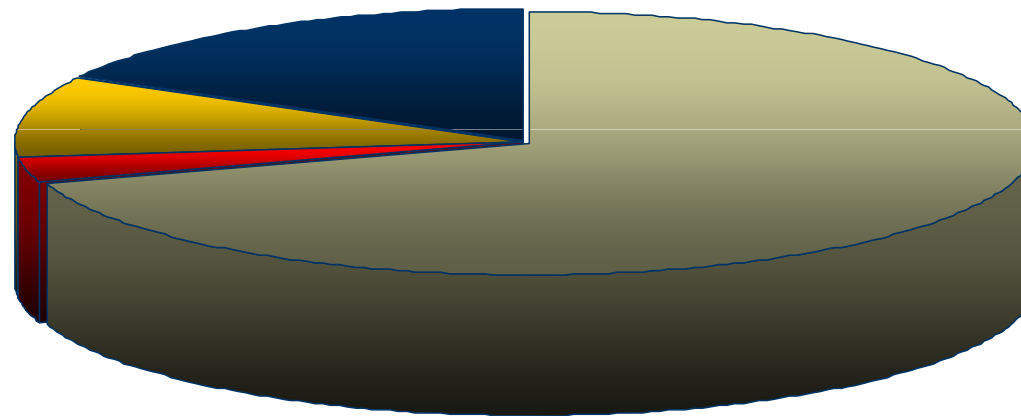
**control**

Copyright LF UPOL

# Diferenciální diagnóza mikrocytární anémie

1. Těžká sideropenická anémie
2. Hemoglobinopatie
3. Anémie chronických chorob
4. Sideroblastická anémie
5. Deficit Cu, intoxikace Pb
6. **Atransferinémie**
7. **Mutace genu pro TMPRSS6,  
DMT1**

# Makrocytární anémie



■ Získané ■ SSKD ■ Malignity ■ Jiné

**Získané:** jaterní onemocnění, perniciózní anémie, deficit vit. B12 a kys. listové, **SSKD:** vrozené syndromy selhání kostní dřeně



# Vrozené syndromy selhání kostní dřeně

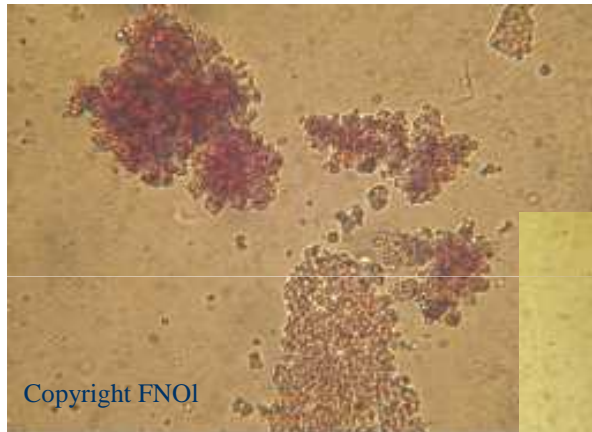
Syndrom	Počet případů	Dědičnost
<b>Diamondova- Blackfanova anémie</b>	<b>860</b>	<b>AR, AD,</b>
Shwachmannův-Diamondův syndrom	200	AR
Fanconiho anémie	1300	AR
Amegakaryocytární trombocytopenie	50 XL	AR
Kostmannův syndrom	200	AR

# **Diamondova-Blackfanova anémie (DBA)**

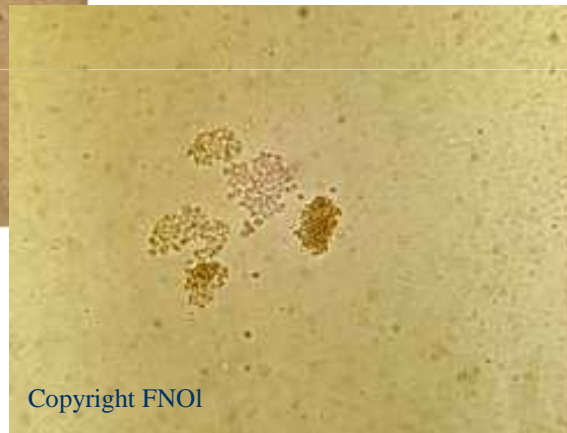
- ☐ **vzácná vrozená čistá aplazie erytropoezy**
- ☐ **makrocytární anémie s retikulocytopenií a deficitem prekurzorů erytropoezy v kostní dřeni bez postižení ostatních linií**
- ☐ **u 25 - 40% pacientů přídatné anomálie**
- ☐ **zvýšená tendence ke vzniku maligních chorob**

**Průměrná doba přežití: 46 let (u neléčené těžké formy: 15 let!)**

# DBA: porucha produkce erytrocytů



**Zdravý  
jedinec**



**DBA: snížení  
počtu BFU-E a  
snížení produkce  
erytrocytů**

# Diagnostická kritéria

- ☐ normochromní makrocytární anémie
- ☐ retikulocytopenie pod 5 ‰
- ☐ aplazie erytropoezy nebo snížení prekurzorů erytropoezy pod 5% v kostní dřeni bez postižení ostatních linií
- ☐ normální nebo lehce snížený počet leukocytů
- ☐ normální nebo lehce zvýšený počet trombocytů

# **Závažnost anémie**

- ☐ těžká, závislost na transfúzích  
závažné přetížení železem
- ☐ středně těžká s dobrou odpovědí na  
kortikoidy
- ☐ lehká – remise onemocnění?
- ☐ asymptomatictí nosiči?

**Diagnóza stanovena obvykle do 1 roku života.**

## **Přidatné anomálie (Willig, 1999)**

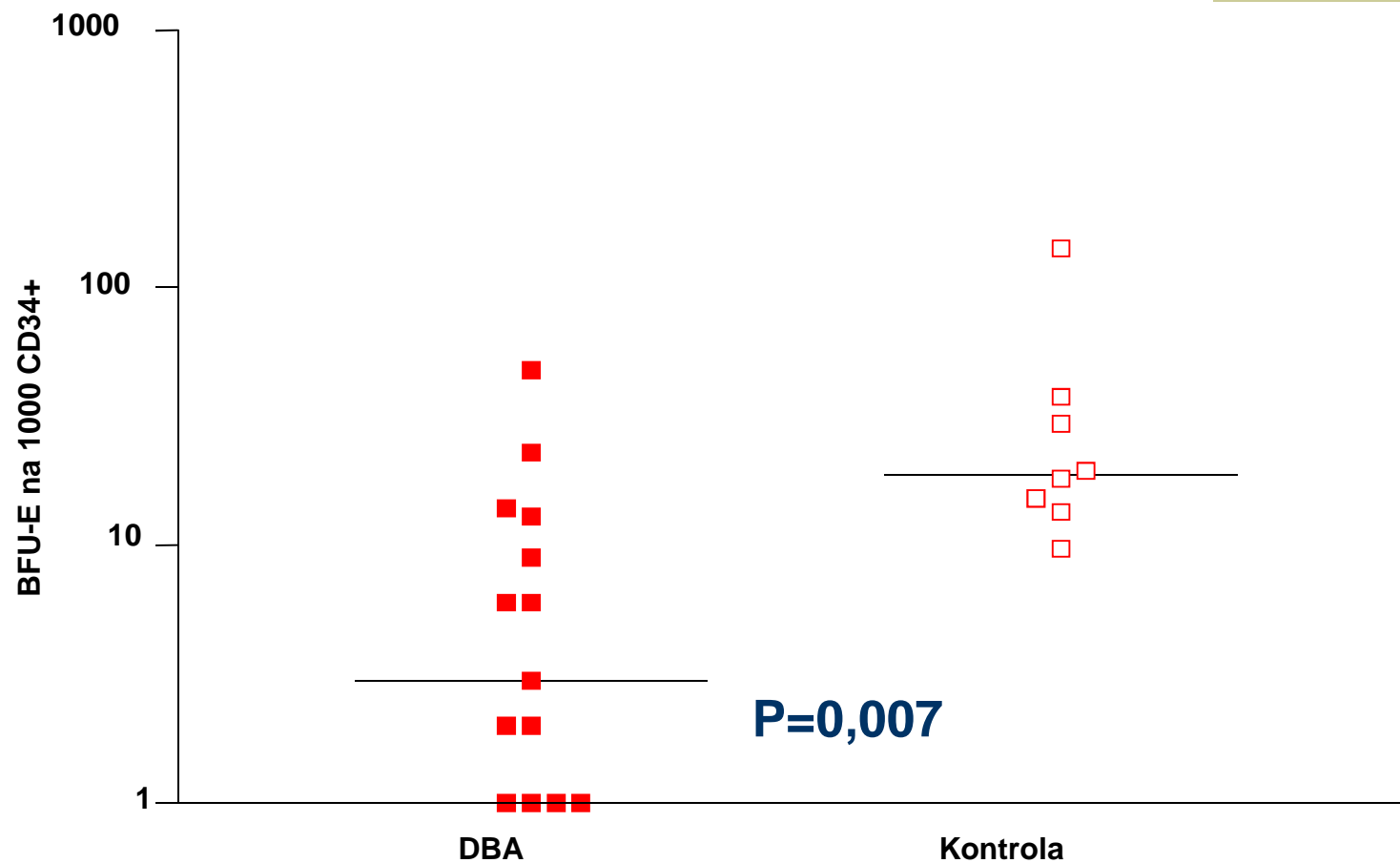
<b>Typ anomálie</b>	<b>Frekvence výskytu</b>
<b>Kraniofaciální dysmorfie</b>	<b>31%</b>
<b>Anomálie palce</b>	<b>14,6%</b>
<b>Anomálie srdce</b>	<b>5%</b>
<b>Anomálie skeletu</b>	<b>8,8%</b>
<b>Anomálie ledvin</b>	<b>8%</b>
<b>Jiné</b>	<b>22,8%</b>



Copyright LF UPOL



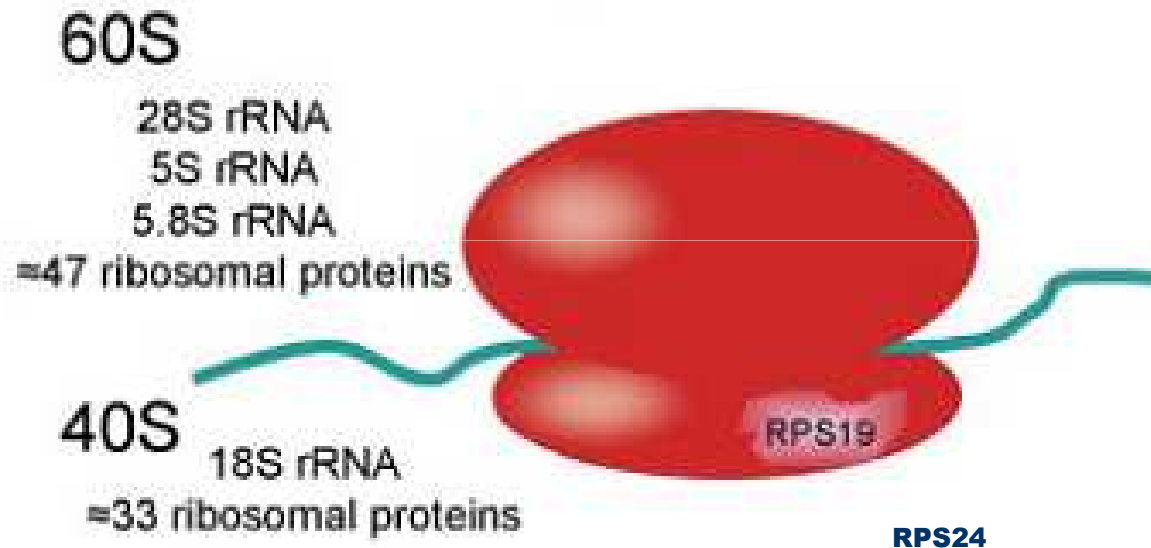
## CD34+ BFU-E: 5637/Epo



# Etiologie

- ☐ vyloučena patologie:
  - EPO, IL-3, SCF, TPO a jejich receptoru
  - mikroprostředí kostní dřeně
  - transkripčních faktorů (GATA-1 aj.)
- ☐ **1999: t(X;19) (p21;q23), u 20% pacientů nalezeny mutace ribosomálního proteinu RPS19!**
- ☐ **haploinsuficience RP: etiopatogenetický mechanismus?**

# Eukaryotický ribosom



**RP: jsou nezbytné pro proteosyntézu, reprezentují 5-10% všech buněčných proteinů. Vliv na erytropoezu? Vliv na vznik přídatných anomálií?**

## DBA – mutace dalších RP

- ❑ 2006: mutace RPS 24 (Gazda et al)
- ❑ 2007: mutace RPS 17 (Čmejla, Pospíšilová, Čmejlová)
- ❑ 2007: mutace RP 35a
- ❑ 2007: mutace RPL 5 a RPL11 (Gazda et al)
- ❑ 2007: mutace RPL14 u 5q- u MDS

**Změny aktivace signální dráhy p53 proteinu!**

# Diferenciální diagnóza - děti

- ☐ **TEC**
- ☐ **Infekce parvovirem B19, EBV, CMV, HIV**
- ☐ **Fanconiho anémie**
- ☐ **První manifestace ALL**
- ☐ **Pearsonův syndrom**



# Diferenciální diagnóza - dospělí

## Primární hypoplazie erytropoezy:

- ☐ Autoimunitní PRCA
- ☐ Preleukemie
- ☐ Idiopatická PRCA

## Sekundární hypoplazie erytropoezy:

- ☐ Hematologická maligní onemocnění
- ☐ Solidní nádory (Ca plic, žaludku, ledvin)
- ☐ Infekce (Parvovirus B19, EBV, CMV, HIV)
- ☐ Onemocnění pojiva (SLE, RA)
- ☐ Léky, chemikálie

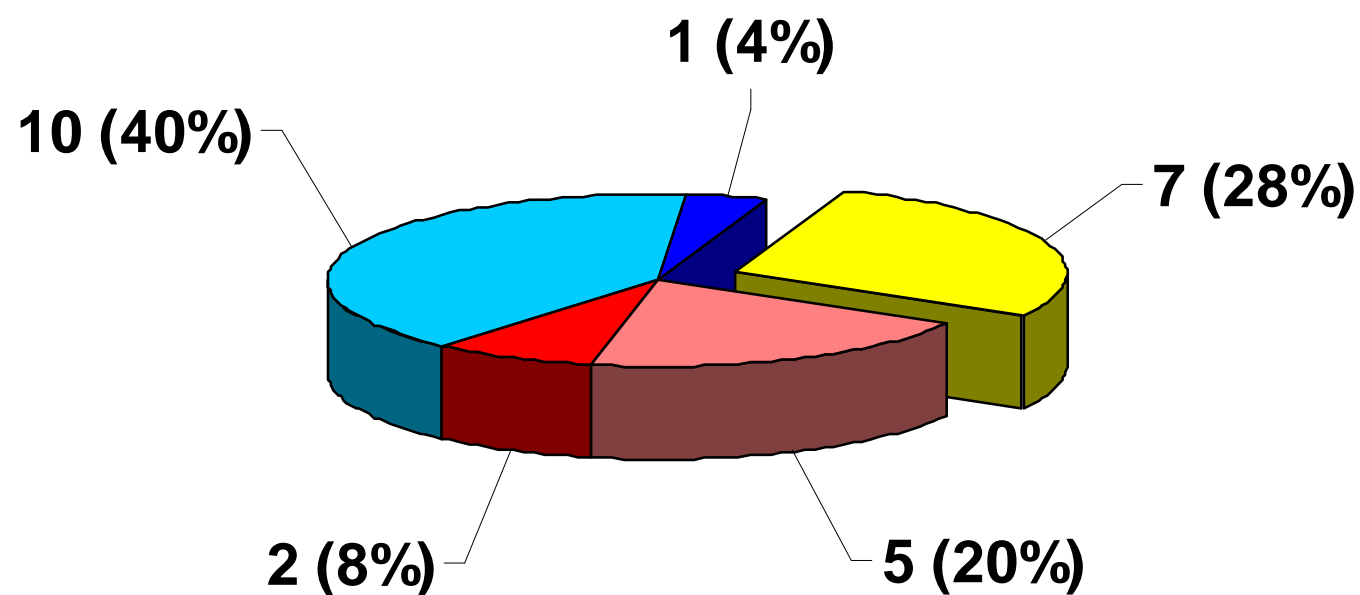
# Léčba

- ☐ kortikoidy
- ☐ transfúze erytrocytární masy s podáváním chelátorů železa (Desferal, Exjade)
- ☐ transplantace kmenových buněk

## Další možnosti léčby:

- ☐ androgeny
- ☐ Cyklosporin A
- ☐ Metoclopramid
- ☐ leucin

# Odpověď na léčbu u pacientů s DBA



■ Závislost na transfúzích    ■ SCT u závislých na transfúzích    ■ Závislost na kortikoidech  
■ SCT u závislých na kortikoidech    ■ Remise

# Těhotenství pacientek s DBA

**Vysoce rizikové, nutné sledování na pracovištích s dostupnou hematologickou konziliární službou!**

**Faivre et al, Haematologica 2006:**

**64 těhotenství u 26 žen s DBA, komplikace: 66%:**

- ☐ **Preeklampsie**
- ☐ **Úmrtí plodu**
- ☐ **IUGR**
- ☐ **Předčasný porod**
- ☐ **Malformace plodu**

**34 živě narozených dětí (53%), z toho 13 DBA**

# **Diamondova-Blackfanova anémie**

## **Prognóza**

**Medián přežití pacientů s DBA: 31-42 let**  
**Neléčená těžká forma: 13 let**

**Maligní onemocnění popsána u DBA:**

- ☐ **AML, ALL**
- ☐ **Hodgkinův lymfom**
- ☐ **Osteosarkom**
- ☐ **Rakovina prsu, žaludku, jater**

## Přehled registrů pacientů s DBA

Stát	Autor, rok publikace	Počet pacientů	Incidence DBA*	Výskyt anomálií
Velká Británie	Ball, 1996	80	5	37%
Itálie	Ramenghi, 1999	88	6,5	45%
Francie a Německo	Willig, 1999	229	7,3	40,6%
Nizozemí	Bresters, 1991	19	4	30%
USA a Kanada	Lipton, 2001	354	neudáno	45%
Česká republika	Pospíšilová, 2000	34	6,5	60%
Celkem		784		

\* incidence udávána jako počet pacientů na 1 milion živě narozených

# Onemocnění s ribosomální dysfunkcí

Typ onemocnění	Mutovaný protein	Výsledná porucha
DBA	RPS 19, 17, 24, 35a, RPL5, RPL11	Haploinsuficience RPS, porucha biogeneze ribozomů, porucha translace, anémie
Shwachmann-Diamondův syndrom	SBDS	Leukopemie, pankreat. insuficience
Dyskeratosis congenita	TERC, TERT	Kožní změny, aplazie KD
MDS – 5q-	RPS 14	Anémie



**Na výzkumu vrozených poruch erythropoezy spolupracují:**

**Doc.MUDr.Vladimír Divoký, Ph.D.**

**Mgr. Monika Horváthová, Ph.D.**

**Katedra biologie LF UP a FN v Olomouci**

**MUDr. Jaroslav Jelínek, CSc.**

**Mgr. Radek Čmejla, Ph.D.**

**Mgr. Jana Čmejlová, Ph.D.**

**Ústav hematologie a krevní transfúze v Praze**

**Pracovní skupina pro dětskou hematologii při ČHS**

**Děkuji za pozornost**