

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА ААЗЕ

Москва, 2017

Авторский коллектив:
Жукова Т. П., заведующая медико-генетической консультацией КДП ФГБУ
«Ивановский НИИ материнства и детства им. В. Н. Городкова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук
г. Иваново

Оглавление.

№ п/п		Стр.
1.	Методология	4
2.	Определение	5
3.	Распространенность	5
4.	Диагностические критерии	5
5.	Этиология, патогенез и генетика	7
6.	Диагностическое тестирование	7
7.	Дифференциальная диагностика	7
8.	Проявления и клиническое ведение синдрома	9
9.	Особенности роста и питания	9
	Оценка роста и массы тела	9
	Лечение	9
10.	Особенности развития и поведения	8
	Оценка особенностей развития и поведения	9
	Лечение	9
11.	Особенности скелетных аномалий	10
	Оценка состояния скелета	10
	Лечение	10
12.	Особенности сердечно-сосудистой системы	10
	Оценка состояния сердечно-сосудистой системы	11
	Лечение	11
13.	Особенности мочевыделительной системы	11
	Оценка состояния мочевыделительной системы	11
	Лечение	11
14.	Особенности паренхиматозных органов	12
	Оценка состояния паренхиматозных органов	12
	Лечение	12
15.	Особенности состояния системы крови	12
	Оценка состояния системы крови	13
	Лечение	13
16.	Список литературы	13

Методология.

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://nevvenglandconsortium.org>; <http://www.cdlsusa.org/growthcharts.shtml>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1995 по 2014 гг. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму. Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по коду изложения текста рекомендаций.

Определение.

Основными особенностями синдрома Аазе является среднетяжелая или тяжелая анемия с ретикулоцитопенией, начинающейся в период новорожденности и не сопровождающаяся лейкопенией и тромбоцитопенией. Наблюдается резкое снижение или отсутствие ретроидных клеток в костном мозге при нормальных миелоидном и мегакариоцитарном ростках. Синдром был впервые описан в 1938 г. L. Diamond и K. Blekfan. В 1969 г. Д. Аазе и Д. Смит описали трех братьев с врожденной анемией и трехфаланговым первым пальцем на руках. Большинство случаев спорадические, семейные случаи составляют примерно 10-25%. Наследование предположительно аутосомно-доминантное, но описаны семьи и с аутосомно-рецессивным наследованием (Hurst J. A. et all, 1991). Около 20% случаев вызваны мутациями в гене, кодирующем рибосомальный белок (RPS 19), расположенном в локусе 19q13.2, другой локус картирован на хромосоме 8p23.3-p22 (Draptchinskaia N. et all, 1999).

Заболевание получило несколько описательных названий: эритрогенез несовершенный, синдром Даймонда – Блекфана, синдром Аазе, синдром Аазе – Смита. OMIM: 147800. Код по МКБ 10:

Распространенность.

Синдром Аазе – чрезвычайно редкая патология. Популяционная частота – 7,3:1000000.

Диагностические критерии.

Диагноз устанавливается на основании сочетания гипопластической анемии с проявлениями дизморфогенеза (Козлова С. И., Демикова Н. С., 2007; Наследственные синдромы по Дэвиду Смигу, 2011; Aase J. M., Smith D. W., 1968, 1969; Murry S, Lubin D, 1972).

1. Среднетяжелая или тяжелая анемия с ретикулоцитопенией при отсутствии лейкопении и тромбоцитопении. В общем анализе крови гемоглобин 20-80 г/л, эритроциты нормохромные, нормальной формы и размеров (возможен макроцитоз), время жизни эритроцитов не изменено. Ретикулоцитов менее 2%. Иногда имеется повышение относительно содержания фетального гемоглобина.
2. Характерная картина костного мозга: количество эритробластов снижено, миелоидный и мегакариоцитарный ростки нормальные.
3. Наличие врожденных аномалий (встречается в 30-40% случаев) со стороны:
 - верхних конечностей (Becker K., Splitt M. A., 2001, Gorlin R. J., Cohen M. M., Levin L. S., 1996): трехфаланговый первый палец (рис. 1), его удвоение, недоразвитие мышц первого пальца, гипоплазия лучевой

кости, маленькие суставы пальцев или их отсутствие, уменьшение количества кожных складок на суставах пальцев, тугоподвижность суставов кисти;

Рис. 1 Трехфаланговый первый палец при синдроме Аазе.



- черепной и челюстно-лицевой областей: позднее закрытие родничков, полная верхняя губа, гипертелоризм, широкий нос, дефект верхней губы и неба, опущение века, деформация уха (Muis N. et all, 1986; Patton M. A., Sharma, A., Winter R. M., 1985);

- скелета: агенезия ключицы, аномалии позвонков, гипоплазия подвздошных костей, крестца и копчика;

- врожденные пороки сердца (чаще всего, дефект межжелудочковой перегородки);

- пороки мочеполовой системы.

4. По мере нарастания анемии появляется бледность кожных покровов, усталость, слабость, учащение пульса, развитие сердечной недостаточности и тяжелой пневмонии.

5. При длительном лечении гемотрансфузией появляются признаки гемосидероза внутренних органов. Печень и селезенка увеличиваются только при сердечной недостаточности и возникновении гемосидероза (Hing A. V., Dowton S. B., 1993).

К наиболее частым симптомам синдрома Аазе относятся: гипопластическая и апластическая анемия, трехфаланговый первый палец на обеих руках, легкое недоразвитие лучевой кости, узкие плечи, позднее закрытие родничков. Заболевание обычно распознается в возрасте 2-3 месяцев. Наиболее раннее проявление признаков – сразу после рождения, наиболее поздние – в возрасте 6-12 месяцев (Козлова С. И., Демикова Н. С., 2007; Higinbottom M. S., et all, 1978).

Этиология, патогенез и генетика.

Семейные случаи составляют 10-25%. Описаны как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования. Около 20% случаев заболевания связано с мутациями в гене, кодирующем рибосомальный белок (RPS 19), расположен в локусе 19q13.2, другой локус картирован на хромосоме 8p23.3-p22.

Генная мутация приводит к нарушению синтеза рибосомального белка (RPS 19) и, как следствие, недоразвитию костного мозга, вследствие чего эритроциты образуются в недостаточном количестве.

Диагностическое тестирование.

Обнаружение мутаций в локусе 19q13.2 или 8p23.3-p22 служит генетическим подтверждением синдрома Аазе. У индивидов, не имеющих данных мутаций, этиология синдрома или точность диагностики является неопределенной.

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить с анемией Фанкони, тромбоцитопенией с отсутствием лучевой кости, синдромом, синдромом Холта – Орама.

Как и при **анемии Фанкони**, при **синдроме Аазе** отмечается гипопластическая анемия, которая манифестирует на первом году жизни. Однако, если при **анемии Фанкони** поражаются все элементы костного мозга, и наряду с гипопластической анемией наблюдается лейкопения и тромбоцитопения, то при **анемии Аазе** поражение костного мозга ограничивается только красным ростком, в котором резко снижено число эритроидных клеток или они вообще отсутствуют, миелоидный и кариоцитарный ростки при этом не страдают.

В связи с отсутствием миелоидного и кариоцитарного ростков, при **синдроме Аазе** обычно отсутствует геморрагический синдром и повышена восприимчивость к бактериальным инфекциям, что наблюдается при **анемии Фанкони**.

При обоих заболеваниях встречаются аномалии верхних конечностей, но при **синдроме Аазе** чаще встречается трехфаланговый первый палец, удвоение первого пальца, а **анемии Фанкони** - гипоплазия или аплазия первого пальца, и реже – широкое основание проксимальных фаланг, синдактилия, гипо- и аплазия первых метакарпальных костей.

При **синдроме Аазе** встречаются аномалии черепной и челюстно-лицевой области, что не характерно для **анемии Фанкони**.

Для **синдрома Аазе** не характерны офтальмологические нарушения в виде микрофтальмии, косоглазия, нистагма, птоза. Для **синдрома Аазе**, в

отличие от **анемии Фанкони** не характерны офтальмологические нарушения в виде микрофтальмии, косоглазия, нистагма, птоза (но встречается глаукома). Гиперпигментация кожи в паховых и подмышечных областях, гипоплазия наружных половых органов, крипторхизм, часто встречающиеся при **анемии Фанкони**, для **синдрома Аазе** не характерны.

Цитогенетический анализ при **анемии Фанкони** выявляет множественные поломки хромосом, чего не наблюдается при **синдроме Аазе**. В то же время, при **анемии Фанкони** не обнаруживаются генные мутации в локусах 9q13.2 и 8p23.3-p22.

Общими симптомами **синдрома Аазе** и **тромбоцитопении с отсутствием лучевой кости** является часто встречающаяся аплазия лучевой кости, а также возможное наличие врожденных пороков сердца и глаукомы. Но при **синдроме Аазе** отсутствует тромбоцитопения, которая при **тромбоцитопении с отсутствием лучевой кости** встречается в 100% случаев. Различается и картина костного мозга: при **синдроме Аазе** мегакариоцитарный росток не изменен, тогда как при **тромбоцитопении с отсутствием лучевой кости** число мегакариоцитов снижено, они могут вообще отсутствовать или быть функционально неактивными.

Костная патология при **тромбоцитопении с отсутствием лучевой кости** более тяжелая, чем при **синдроме Аазе**, и наряду с отсутствием лучевой кости могут встречаться: аномалии кисти, укорочение и деформация локтевой кости, одностороннее или двухстороннее отсутствие локтевой кости, аномалии плечевой кости, тетрафокомелия, вывихи тазобедренных суставов, косолапость, аномалии ребер и позвоночника. В отличие от **синдрома Аазе**, при данном синдроме встречаются также спинномозговая грыжа и умственная отсталость.

Общими симптомами **синдрома Аазе** и **синдрома Холта-Орама** являются дефекты верхней конечности, наличие врожденного порока сердца. Однако, врожденные пороки сердца при **синдроме Аазе**, а при **синдроме Холта-Орама** – в 80% случаев.

Пороки развития верхних конечностей при обоих синдромах чаще всего проявляются патологией первого пальца кисти (трифаланговый первый палец, его аплазия или гипоплазия), гипоплазия или аплазия лучевой кости. Также при обоих синдромах могут встречаться и другие скелетные аномалии.

Основным отличием **синдрома Аазе** от **синдрома Холта-Орама** является наличие апластической анемии, манифестирующей на первом году жизни и дефект эритроидного ростка, выявляемый при исследовании костного мозга (при **синдроме Холта-Орама** цитологическая картина периферической крови и костного мозга не изменена).

Проявления и клиническое ведение синдрома.

Особенности роста и питания.

Для синдрома Аазе характерна небольшая задержка роста (рост около 3 процентиля для данного возраста). Клинически значимого отклонения массы тела обычно не наблюдается.

Оценка роста и массы тела.

- Необходимо мониторировать рост и массу пациента при помощи их измерения и оценки по центильным таблицам.
- В тех случаях, когда выявляется задержка роста, может быть назначено определение костного возраста, функции щитовидной железы, измерение гормона роста (СТГ).

Лечение.

Обычно целенаправленного лечения задержки физического развития не требуется.

Если из-за выраженной слабости ребенок не в силах сосать из бутылки, адекватное питание обеспечивается адекватным кормлением через зонд.

Особенности развития и поведения.

Умственная отсталость и нарушение поведения не характерны для синдрома Аазе.

Оценка особенностей развития поведения.

Оценка психомоторного развития осуществляется по стандартным схемам.

Лечение.

Целенаправленного лечения отклонений развития и поведения обычно не требуется.

Особенности скелетных аномалий.

В 30-40% случаев у пациентов с синдромом Ааза наблюдаются скелетные аномалии:

- со стороны верхних конечностей (укорочение фаланг пальцев, трехфаланговый первый палец, недоразвитие мышц первого пальца, удвоение первого пальца, гипоплазия лучевой кости, маленькие суставы пальцев или их отсутствие, уменьшение количества кожных складок на суставах пальцев);
- со стороны черепной и челюстно-лицевой областей (позднее закрытие родничков, дефекты верхней губы и неба, широкий нос, гипертелоризм глаз, опущение верхнего века, деформация уха);
- другие скелетные аномалии (агенезия ключицы, аномалии позвонков, гипоплазия подвздошных костей, крестца и копчика, может наблюдаться тугоподвижность суставов).

Оценка состояния скелета.

1. Клиническое обследование, в том числе консультация ортопеда.
2. Рентгеновское обследование.
3. Корректирующая и реконструктивная хирургия с целью исправления черепно-лицевых пороков развития, скелетных дефектов. Типы хирургических процедур зависят от тяжести и локализации анатомических аномалий, связанных с ними симптомов и ряда других факторов.

Лечение.

- Для предотвращения контрактур суставов и улучшения двигательных навыков рекомендуется применение физической нагрузки.
- Реконструкция неба и верхней губы выполняется специалистами, имеющими опыт в данной сфере. Методы лечения отличаются от таковых для общей популяции.

Особенности сердечно-сосудистой системы.

У части больных с синдромом Ааза наблюдаются врожденные пороки сердца. Кроме того, при длительно текущей анемии встречается учащенный пульс, увеличение размеров сердца, развитие сердечной и сердечно-легочной недостаточности, что способствует возникновению и длительному течению пневмонии.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы.

- Кардиологические обследования, включающие эхокардиографию и электрокардиографию при постановке диагноза и далее в динамике 1 раз в месяц

Лечение.

- Согласно стандартным кардиологическим рекомендациям, пациенты с пороком сердца должны проходить стандартную антибиотикопрофилактику до и во время процедуры, которая вызывает транзиторную бактериурию (например, лечение зубов), чтобы предотвратить инфекционный эндокардит.
- При возникновении сердечно-сосудистой недостаточности – лечение по общим схемам.
- Все пациенты с врожденным пороком сердца должны быть направлены к кардиологу.
- Показания для операции на сердце те же, что и в общей популяции.

Особенности мочевыделительной системы.

При синдроме Аазе у небольшого числа больных отмечается гипоплазия почек.

Оценка состояния мочевыделительной системы.

- Во время диагностики синдрома необходимо выполнить ультразвуковое исследование почки (почек).
- Анализы мочи (общий и по Нечипоренко) назначаются в среднем 1 раз в квартал.
- Биохимические показатели крови для выявления почечной недостаточности (исследование мочевины, креатинина) назначаются дважды в год.
- Экскреторная урография назначается при подозрении на аномалию мочевыводящих путей.
- Консультация нефролога, а при подозрении на аномалию мочевыделительной системы – детского уролога.

Лечение.

- Профилактика врожденных заболеваний мочевыводящих путей.
- При возникновении почечной недостаточности – гемодиализ.
- По показаниям – хирургическая коррекция.

Особенности паренхиматозных органов.

При длительном существовании анемии и частых гемотрансфузиях наблюдается увеличение печени и селезенки вследствие развития гемосидероза.

Оценка состояния паренхиматозных органов.

- Увеличение паренхиматозных органов выявляется при пальпации.
- Ультразвуковое обследование паренхиматозных органов.
- Для диагностики гемосидероза производится исследование содержания железа в плазме крови, общей железосвязывающей способности крови, ставится десфераловая проба (исследование содержания железа в моче, собранной в промежуток 6-24 часа после внутримышечного введения десферала).

Лечение.

При возникновении гемосидероза органов проводится лечение дефероксамином (десфералом). Его применяют в дозе 1-3 мг в сутки, курс лечения не менее 3 недель. Для получения стойкого эффекта необходимы курсы под контролем десфераловой пробы. Также назначаются аскорбиновая кислота, препараты кальция, ангиопротекторы.

Особенности состояния системы крови.

Определяющим симптомом синдрома Аазе является среднетяжелая или тяжелая гипопластическая анемия при отсутствии лейкопении, тромбоцитопении, манифестирующая с рождения или на первом году жизни. Уровень гемоглобина 20-80г/л, ретикулоцитов менее 2%. Эритроциты нормохромные, нормальных размеров (иногда может быть макроцитоз). Иногда повышается относительное содержание фетального гемоглобина.

В цитограмме костного мозга резко снижено содержание эритробластов, миелоидный и мегакариоцитарный ростки кроветворения не изменены.

Оценка состояния системы крови.

- Диагноз гипопластической анемии устанавливается на основании общего анализа периферической крови, имеющего характерные отклонения.
- Исследование костного мозга (цитологическое исследование образца костного мозга, полученного путем стерильной пункции, гистологическое исследование костного мозга, полученного путем билатеральной трансбиопсии).
- При назначении курса кортикостероидов проводится общий анализ периферической крови еженедельно; коагулограмма, биохимическое исследование крови (общий белок, белковые фракции, мочевины, креатинин, билирубин, аминотрансферазы, магний, натрий калий, кальций), общий анализ мочи – 1 раз в месяц; стерильная пункция и трепанобиопсия – каждые 6-12 месяцев.

Лечение.

- Назначение кортикостероидов. С возрастом под воздействием кортикостероидов проявления анемии ослабевают.
- Повторные гемотрансфузии.
- Трансплантация костного мозга.
- При возникновении гемосидероза вследствие повторных гемотрансфузий назначают препараты, связывающие железо и способствующие его выведению (десферал).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту (атлас-справочник) – М., 2011. – С. 386-387.
2. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М, 2007 – С. 29-30.
3. Aase J. M., Smith D. W.: Dysmorphogenesis of joints, brain and palate: a new dominantly inherited syndrome. // J. Pediatr 73: 606-609, 1968.
4. Aase J. M., Smith D. W.: Congenital anemia and triphalangeal thumbs: a new syndrome. // J. Pediatr. 74: 417, 1969.
5. Becker K., Splitt M. A family with distal arthrogyrosis and cleft palate: possible overlap between Gordon syndrome and Aase - Smith syndrome. // Clin. Dysmorph. 10:41-45, 2001.
6. Draptchinskaia N et al: The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond – Blackfan anaemia. // Nat. Genet. 21:169, 1999.

7. Gorlin R. J., Cohen M. M., Jr., Levin L. S. Syndromes of the Head and Neck. (3rd ed.)- New York: Oxford Univ. Press (pub.),1990.- P. 744.
8. Higginbottom M. S., et all: Case report: the Aase syndrome in a female patient.// J. Med. Genet. 15:484, 1978.
9. Hing A. V., Downton S. B.: Aase syndrom: novel radiographic features.// Am. J. Med. Genet. 45:413,1993.
10. Hurst J. A. et all: Autosomal dominant transmission of congenital erythroid hypoplastic anemia with radial abnormalities.// Am. J. Med. Genet. 40:482,1991.
11. Murpy S., Lubin B.: Triphalangeal thumbs and erythroid hypoplasia: report of a case with unusual features.// J. Pediatr. 81: 987, 1972.
12. Muis N. et all: The Aase syndrome: case report and review of the literature// Eur. J. Pediatr .145: 153, 1986.
13. Patton M. A., Sharma, A., Winter R. M. The Aase syndrome.// Clin. Genet. 28: 521-525, 1985.