

90

KONGENITALNA DISERITROPOETSKA ANEMIJA

Definicija bolesti

Kongenitalna diseritropoetska anemija (CDA) je heterogena skupina hematoloških poremećaja kasne eritropoeze i abnormalnosti crvenih krvnih stanica koje dovode do anemije. Definirano je pet tipova CDA-a: CDA I, CDA II, CDA III, CDA IV i trombocitopenija s CDA-om (vidjeti ove pojmove).

Epidemiologija

Prevalencija CDA-a na globalnoj razini nije točno poznata. U razdoblju od 42 godine (1967. – 2009.) u Europi su prijavljena 122 slučaja bolesti CDA I i 367 slučajeva bolesti CDA II. U svijetu je prijavljeno oko 60 slučajeva bolesti CDA III, kao i 4 slučaja bolesti CDA IV do danas. Prijavljeno je da tri obitelji imaju trombocitopeniju s CDA-om.

Klinički opis

CDA se obično javlja u djetinjstvu ili ranoj odrasloj dobi, čak i ako se klinički znakovi povremeno mogu primijetiti u neonatalnom razdoblju. Oboljelim je osobama zajednička kronična anemija različite težine te žutica koja je često povezana sa splenomegalijom i/ili hepatomegalijom. Simptomi anemije uključuju umor, poteškoće u razvoju dojenčadi, glavobolju, vrtoglavicu, grčeve u nogama, tahikardiju i nesanicu. Eritropoeza je

uvijek disfunkcionalna, što otkrivaju stanične anomalije i eritroidna hiperplazija. Osobe koje boluju od CDA I imaju umjerenu makrocitnu anemiju s čestom splenomegalijom i povremenom hepatomegalijom. Žutica je povremena, a kod otprilike 1/3 oboljelih osoba javljaju se kongenitalne malformacije koje uglavnom zahvaćaju udove, ali i srce, bubrege ili kuk. Glavna komplikacija je preopterećenje željezom koje može dovesti do oštećenja organa. Kod CDA II, najčešćeg tipa bolesti, anemija i/ili žutica obično se otkriva u djece ili mladih odraslih osoba sa splenomegalijom. Preopterećenje jetre željezom i žučni kamenci česti su. CDA III vrlo je rijedak podtip koji karakterizira blaga hemolitička anemija i predispozicija za retinalne angiodne pruge, gamapatije i mijelom. CDA IV karakterizira prisutnost vrlo velikog broja eritrocita s jezgrom u perifernoj krvi. Trombocitopeniju s CDA-om karakteriziraju dismorfni eritrociti i nedostatak trombocita.

Etiologija

Etiologija CDA nije u potpunosti definirana. CDA I posljedica je mutacija u genu CDAN1 (15q15.2), koji kodira za protein u interakciji s histonskim šaperono ili u genu C15ORF41 (15q14) koji kodira za

predviđenu endonukleazu, a koja je navodno uključena u replikaciju DNA i/ili sklapanje kromatina. Budući da u nekim slučajevima CDA I nema poznate mutacije ni u jednom od ova dva gena, može postojati treći lokus. Većina slučajeva bolesti CDA II uzrokovana je mutacijama u genu SEC23B (20p11.23) koji kodira za protein omotača uključen u transport retikulum-Golgi. Bolest CDA III posljedica je mutacija u genu KIF23 (15q23) koji kodira konzervirani mitotički kinezin (MKLP1) ključan za citokinezu. Posljednja dva tipa bolesti CDA uzrokovana su mutacijama gena eritroidnog transkripcijskog faktora KLF1 (19p13.2) i GATA1 (Xp11.23).

Genetsko savjetovanje

CDA I i CDA II nasljeđuju se autosomno recesivno dok se CDA III i CDA IV nasljeđuju autosomno dominantno. Trombocitopeniju s CDA-om karakterizira X-vezan obrazac nasljeđivanja. Genetsko savjetovanje moguće je za sve vrste bolesti CDA s poznatom mutacijom.