

**I POSTER DEGLI SPECIALIZZANDI**

**UN CASO DI ANEMIA MACROCITICA NON MEGALOBLASTICA:  
LA SINDROME DI BLACKFAN DIAMOND**

Giulia Aquisti<sup>1</sup>, Maria Eleonora Basso<sup>2</sup>, Ivana Rabbone<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scuola di Specializzazione in Pediatria

<sup>2</sup>SS Oncoematologia Pediatrica, Università del Piemonte Orientale UNIUPO

**Indirizzo per corrispondenza:** giulia.aquisti@gmail.com

Se tra le anemie macrocittiche la megaloblastica è la forma di più frequente riscontro clinico in età pediatrica con diagnosi rapida e lineare, l'incremento del volume corpuscolare medio (MCV) da cause rare può, nella scelta degli esami e del ragionamento diagnostico, mettere in difficoltà lo stesso pediatra. Un esempio sono le forme secondarie a insufficienza midollare, come la sindrome di Blackfan Diamond, aplasia congenita rara della linea rossa con maggiore incidenza nel primo anno di vita<sup>1</sup>.

Tale sindrome è caratterizzata da anemia macrocittica ipoplastica con riduzione dei progenitori eritroidi, e da malformazioni congenite prevalentemente dell'apparato osteoarticolare associate ad anomalie geniche a carattere autosomico dominante o di tipo sporadico<sup>2,4</sup>. Queste alterazioni comportano una riduzione degli rRNA con carenza di proteine ribosomiali e conseguente morte cellulare secondaria all'interruzione della sintesi proteica citoplasmatica, fenomeno descritto come «stress ribosomiale»<sup>2</sup>. A supporto di tale condizione, i livelli di adenosina deaminasi eritrocitaria (eADA) risultano elevati in più del 75% dei casi<sup>1</sup>.

Si porta all'attenzione il caso di Alessandro, di due anni, a cui il pediatra di famiglia riscontra un'anemia macrocittica grave (Hb 6,1 g/dl, MCV 109,5 fl) in corso di infezione delle alte vie aeree. In anamnesi remota emoglobina neonatale 13,5 mg/dl, in concomitanza con evento infettivo materno e indici di flogosi elevati; negatività per incompatibilità materno-fetale (dato di Hb non ricontrattato nel corso del mese successivo). Anamnesi familiare negativa per patologie ematologiche.

Al controllo clinico il bimbo appare vigile e reattivo con cute pallida e occhi lievemente alonati; non presenti macchie caffelatte. Bozze frontali prominenti senza dismorfismi ossei degni di nota e non evidente micrognazia. Soffio sistolico 1/6.

Si sottopone il paziente a esami ematici volti all'esclusione dapprima della forma megaloblastica ed emolitica (entrambe negative); si procede quindi all'esame dello

striscio periferico con riscontro di poichilocitosi (schistociti, dacriociti, stomatociti) e neutrofilii ipersegmentati (compatibile con forme carenziali). Si valutano successivamente le catene globiniche con riscontro di rialzo dell'emoglobina fetale (HF 14,1%) in assenza di forme anomale e si esegue dosaggio per l'eritropoietina, risultato notevolmente aumentato (> 750 mIU/ml); si esegue infine la valutazione degli eritroblasti, risultati assenti sia in percentuale che in valore assoluto. Nell'ipotesi di forma di anemia macrocittica geneticamente-correlata, a scopo stadiativo, si escludono cardiopatie congenite e malformazioni addominali.

Nel sospetto di un'anemia diseritropoietica da insufficienza midollare, si esclude dapprima infezione da parvovirus B19 (peraltro non temporalmente correlabile) indi si esegue dosaggio di adenosina deaminasi eritrocitaria (incrementata, 2,51 U/g Hb). Si rende quindi necessaria esecuzione per il piccolo paziente di aspirato midollare e biopsia del midollo osseo in sedazione (previa trasfusione di emazie concentrate), a conferma di anemia iporigenerativa idiopatica. L'esame microscopico ha evidenziato una riduzione della serie eritroide (circa 10%) in assenza di precursori, con serie leucocitaria e megacariocitaria di norma e negatività di cellule blastiche midollari. Richieste inoltre valutazione citogenetica e cariotipo molecolare (CGH array) per ricerca di mutazioni correlate ad aplasie midollari congenite della linea rossa come la sindrome di Fanconi o di Blackfan Diamond.

Nonostante l'esito degli esami genetici non abbia riportato la presenza di nessuna tra le principali mutazioni sindrome-correlate, si è posta diagnosi di **sindrome di Blackfan Diamond (BD)** per identificazione di 3 criteri diagnostici (anemia macrocittica senza altre citopenie, reticolocitopenia e attività midollare presente a eccezione della linea rossa) e 3 criteri minori (rialzo dell'emoglobina fetale, aumento eADE e non evidenza di altre cause di disfunzione midollare).

Da parte del centro *hub* di riferimento, si è deciso di

impostare terapia corticosteroidica con prednisone alla dose di 1 mg/kg/die per un mese e di intraprendere follow-up clinico-ematologico del paziente.

Dalla trasfusione in data 30/11/21 al 15/03/22 i livelli di emoglobina si sono mantenuti superiori a 7 g/dl, con il corrispettivo di una qualità di vita e di reattività del piccolo paziente ottimali.

### DISCUSSIONE

Da questo caso clinico emerge come la diagnosi di esclusione, supportata da esami mirati, permetta una corretta identificazione della sindrome di BD come anemia macrocitica rara.

I test genetici attualmente utilizzabili, seppur negativi, non escludono la presenza di patologia, la cui variabilità di esordio e il decorso clinico sono espressione di differente penetranza delle alterazioni geniche.

### BIBLIOGRAFIA

- [1] Da Costa L, Narla A, Mohandas N. An update on the pathogenesis and diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. *F1000Res*. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1350. DOI: 10.12688/f1000research.15542.1.
- [2] Engidaye G, Melku M, Enawgaw B. Diamond Blackfan Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *EJIFCC*. 2019;30(1):67-81.
- [3] Sieff C. Diamond-Blackfan Anemia. 2009 Jun 25 [updated 2023 Mar 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024.
- [4] Da Costa L, O'Donohue MF, van Dooijeweert B, et al. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. *Eur J Med Genet*. 2018;61(11):664-73. DOI: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017.