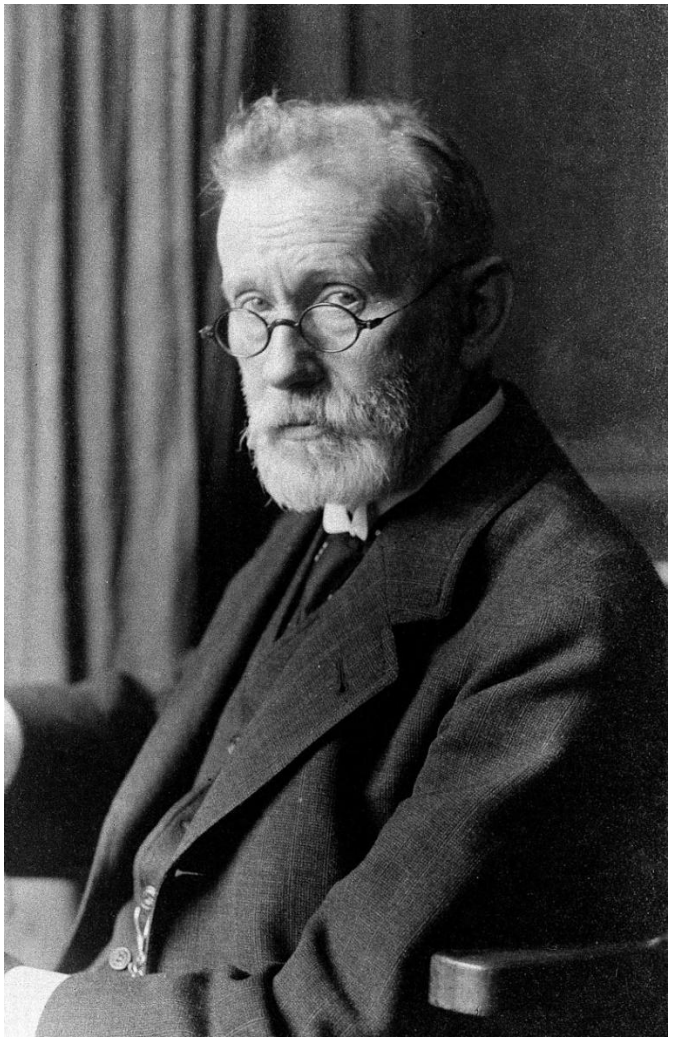
ИММУНООПОСРЕДОВАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОСТНОГО МОЗГА

Выполнила:
студентка IV курса
Якимович Ксения

Апластическая анемия

- *Впервые описана Паулем Эрлихом в 1888 году у беременной женщины 21 года.*
- *Сам термин «апластическая анемия» ввел в медицинский оборот британец А.Чауфорд в 1904 году.*



Paul Ehrlich

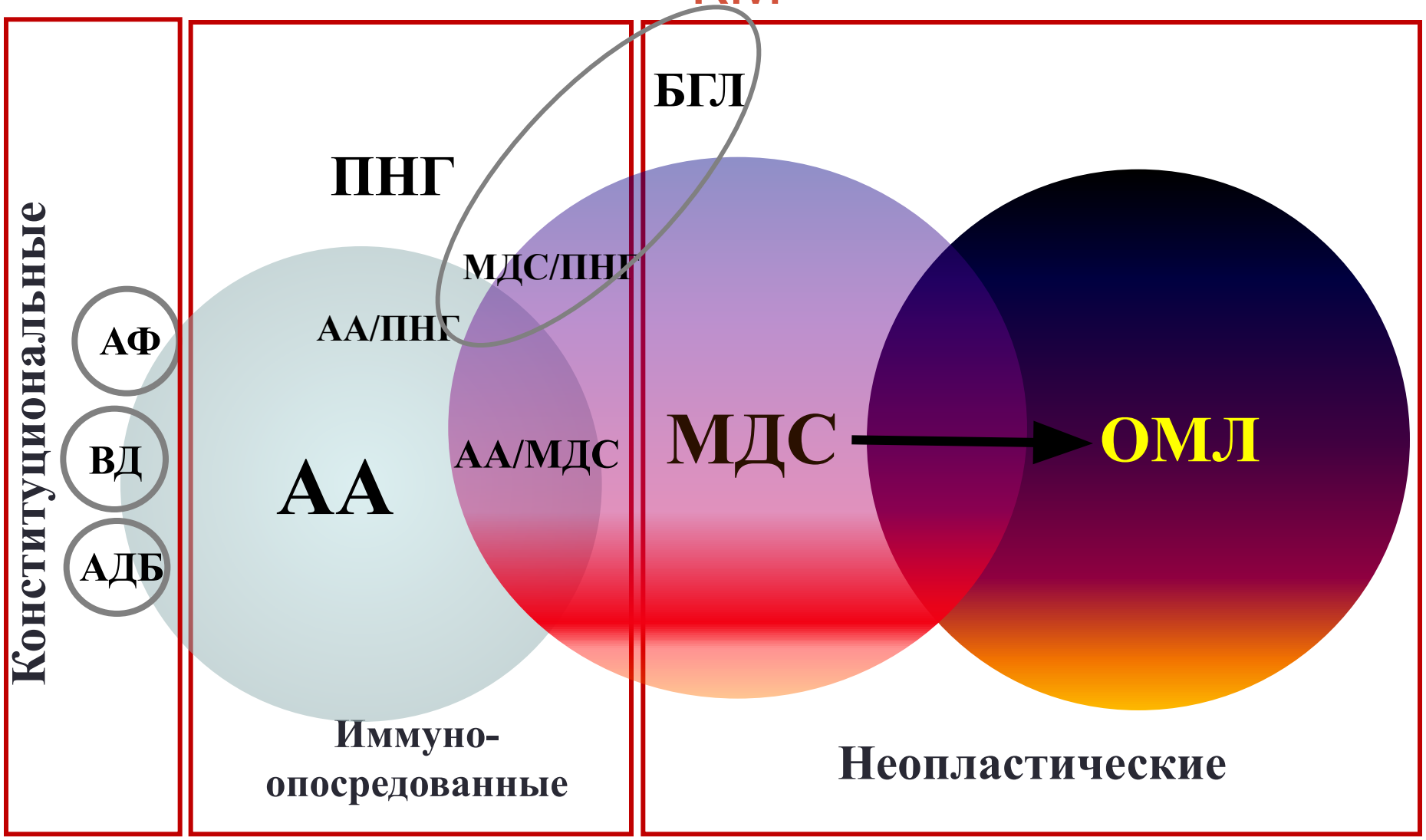
Апластическая анемия

- ***Конституциональная***

(анемия Даймонда - Блекфена, анемия Фанкони и другие)

- ***Приобретенная***

Взаимосвязь синдромов недостаточности КМ



Приобретенная АА. Эпидемиология

- 2 случая на 1 000 000 населения в мире ежегодно

- страны Азии : страны Запада = 2-3 : 1
- 4 случая на 1 000 000 населения Таиланда
- 7 случаев на 1 000 000 среди детей азиатского происхождения - жителей сельской местности

- 2 возрастных пика:
  - ✔ 15-25 лет
  - ✔ старше 60 лет

Классификация приобретенной АА

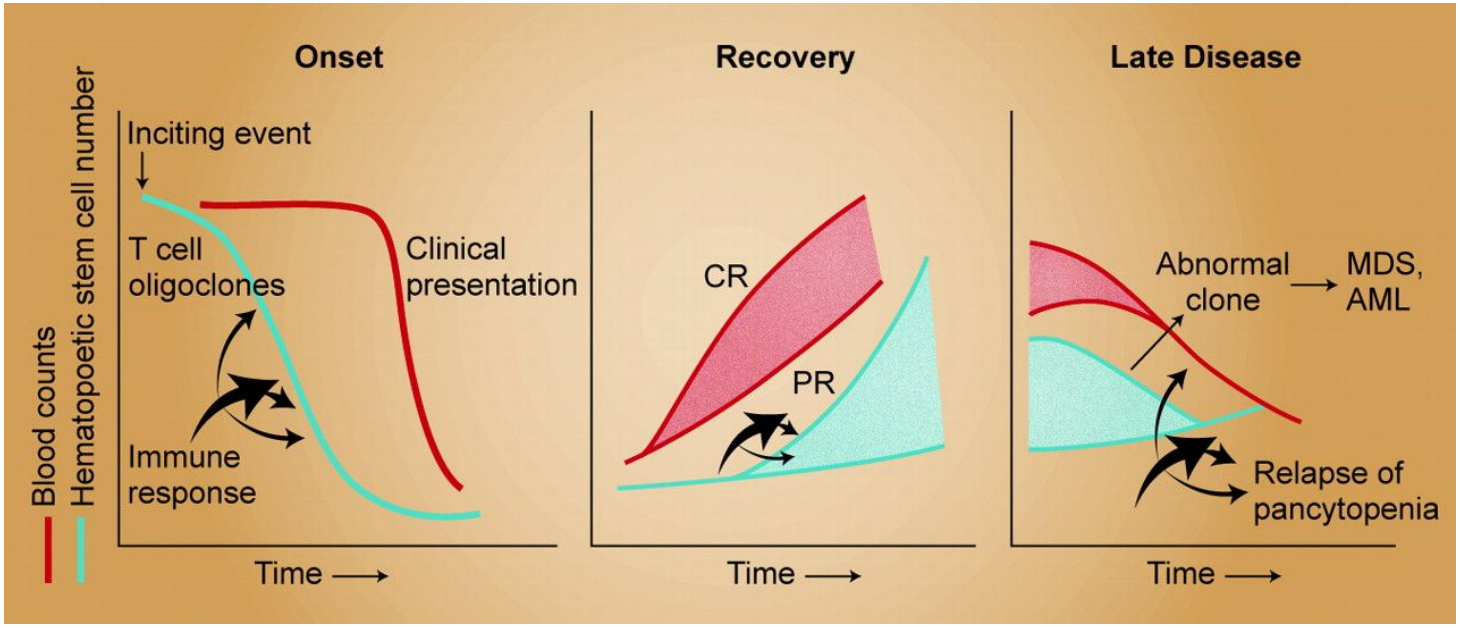
1. ***Идиопатическая АА***
2. ***Вторичные АА****, связанные с:*

- радиацией;
- л/с и химическими токсинами (цитотоксические препараты, бензол / хлорамфеникол, НПВС, судьфаниламиды, антитиреоидные и др.);
- вирусами (EBV, HIV, вирусный гепатит);
- иммунопатологией (эозинофильный фасциит, гипоиммуноглобулинемия, тимома и карцинома тимуса, РТПХ при иммунодефицитах);
- беременностью

АА как результат иммунной патологии

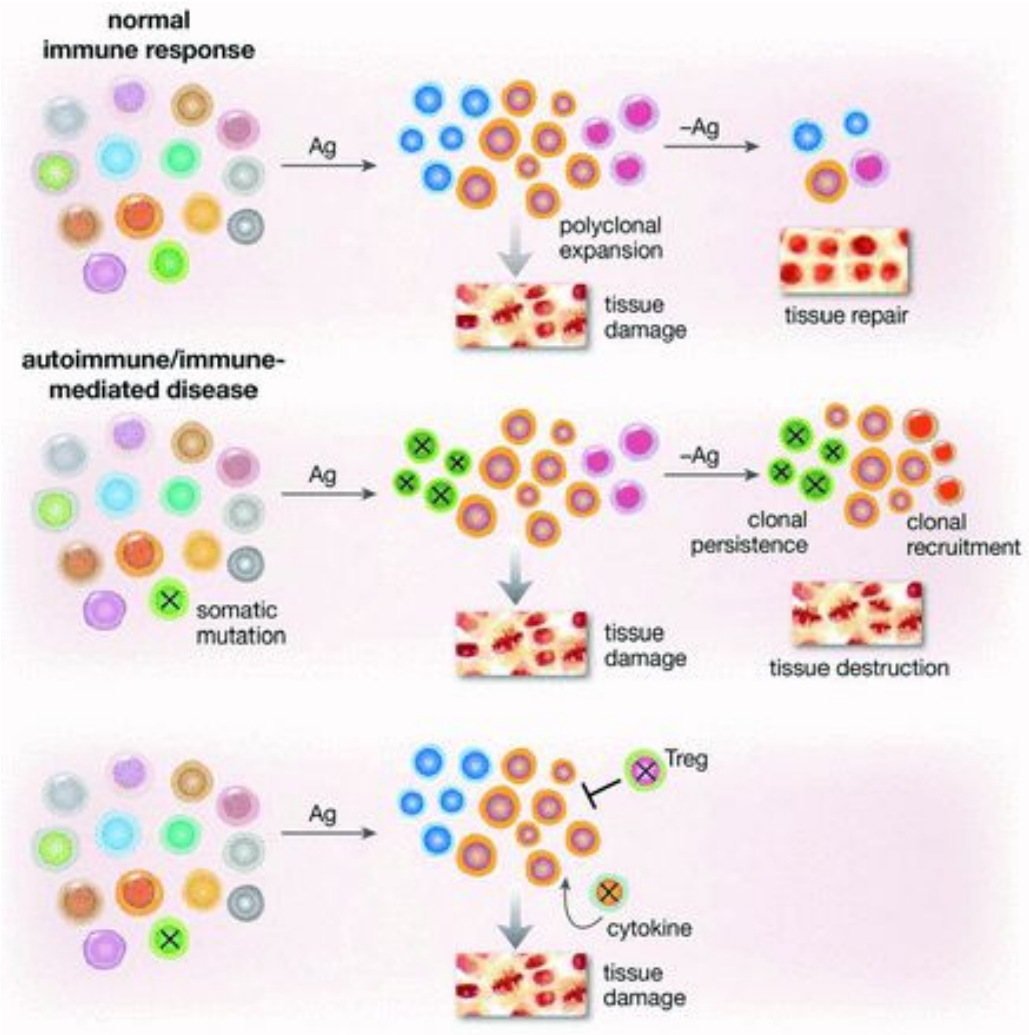
Компартмент HSCs – мишень для иммунного ответа

1. Инициация аберрантного иммунного ответа с олигоклональной экспансией CD8+CTL → поражение HSCs
2. BMT/IST → полный или частичный ответ благодаря элиминации/угнетения Т-клонов
3. Рецидив – возобновление иммунного ответа с возможной селекцией аномальных гемопоэтических клонов → MDS, AML



YOUNG et al BLOOD, 15 OCTOBER 2006VOLUME 108, NUMBER 8

Иммунопатофизиология АА



ASH Education Book December 6, 2013

- *Формирование аберрантного иммунного ответа:*

✔ *Клональная экспансия Т-лимфоцитов (CD8+,CD4+) при*

-срыве аутотолерантности,

-наличии предрасполагающих иммуногенетических факторов

Th1-поляризации ответа *(HLADRB1*15,*

повышенная экспрессия ЦК I типа,

и при мутации SAP/t-bet)

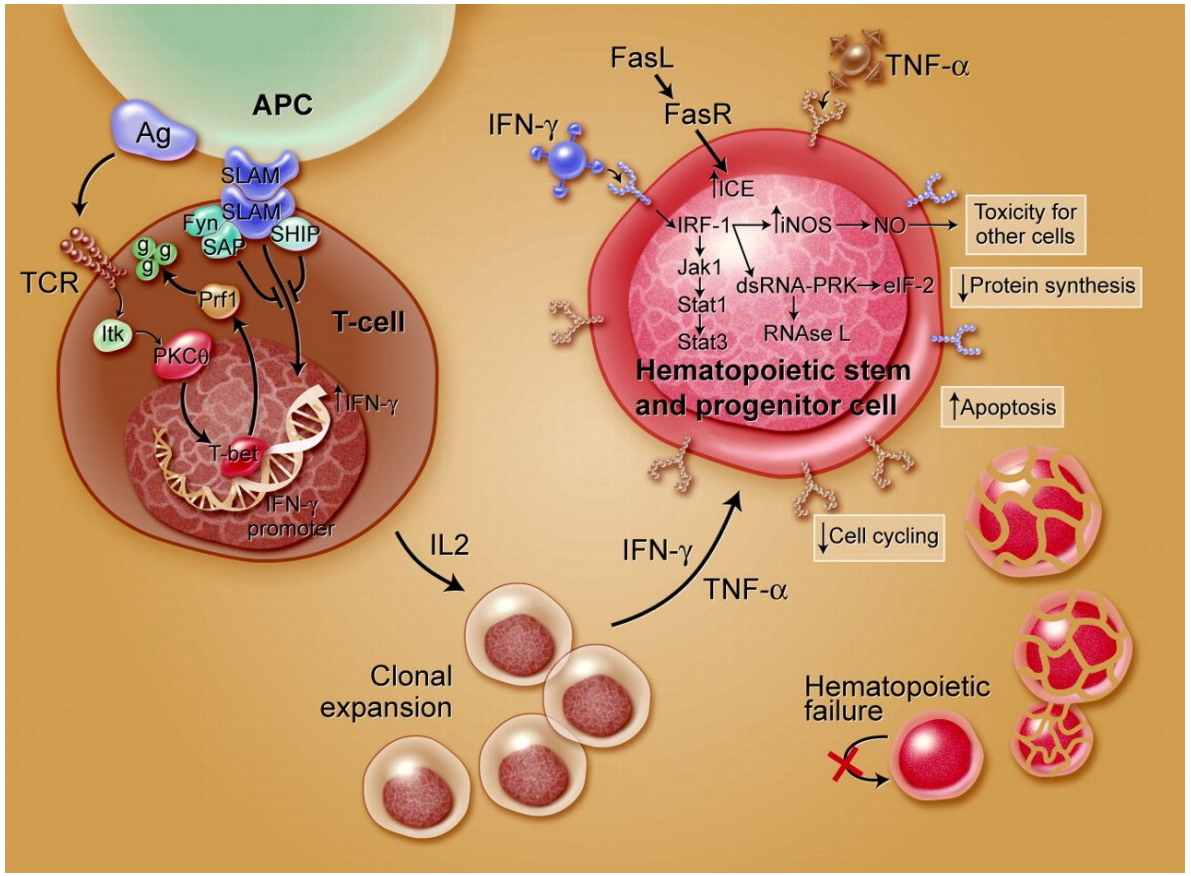
✔ *Дефицит и нарушение функции CD4+CD25+FoxP3+ клеток*

✔ *Персистирование доминантного клона, разрушение тканей, рост числа новых АГ, активация новых иммунных клеток*

Иммунопатофизиология АА

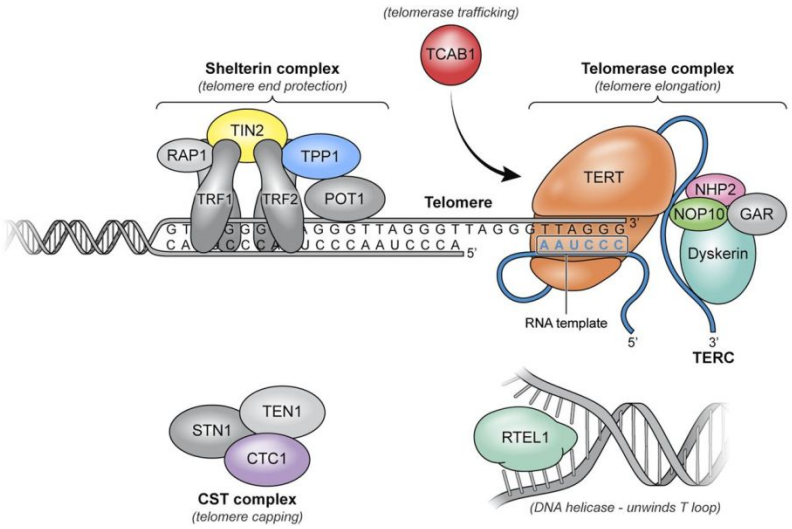
- Механизм иммунной деструкции HSCs

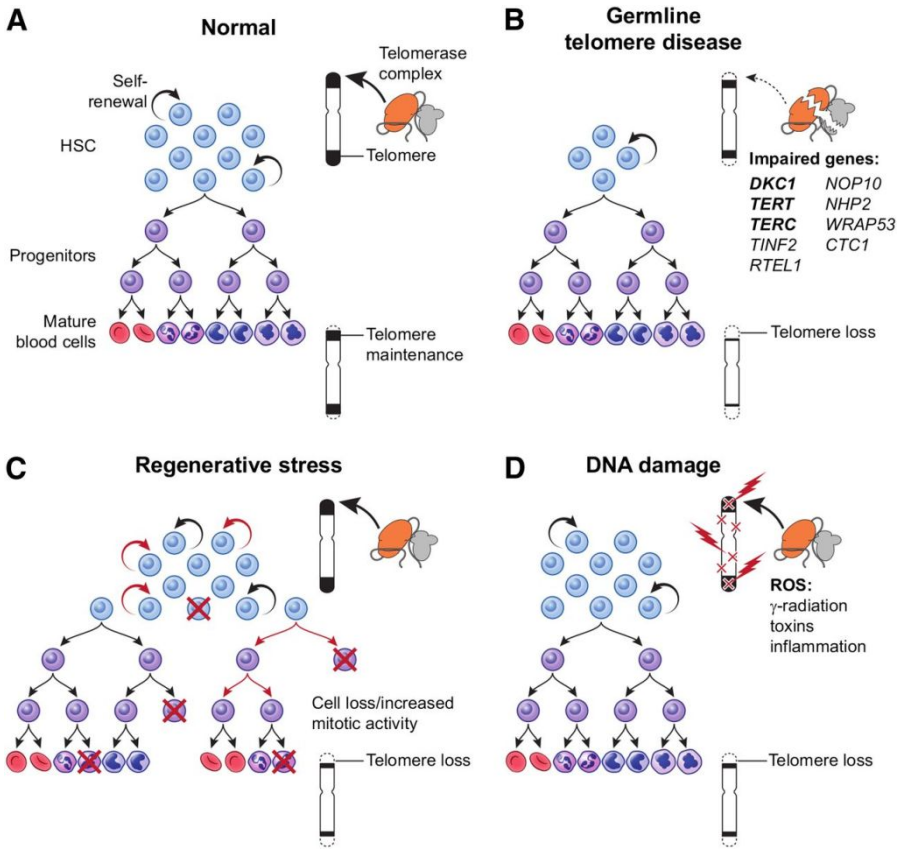
- ✔ Прямое токсическое действие CD8+, перфориново-гранзимовый механизм индукции апоптоза.
- ✔ Гиперпродукция IFNγ и TNFα. ↑ экспресии FAS – FAS/FASL-зависимый апоптоз, TNFα-апоптоз .
- ✔ Прямое действие IFNγ через специфический рецептор - IRF-1 путь сигналинга – угнетение клеточного цикла
- ✔ Активация NO-синтазы



Reproduced from Young NS, Calado RT,Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 108:2509, 2006, with permission of The American Society of Hematology

Укорочение теломер





Danielle M. Townsley, Bogdan Dumitriu and Neal S. Young Blood 2014

- **Обнаружение укороченных теломер в**

1/3 - 1/2 случаев приобретенной АА

Теломеропатию следует рассматривать у всех пациентов с АА/MDS, особенно, когда от этого зависит план терапии;

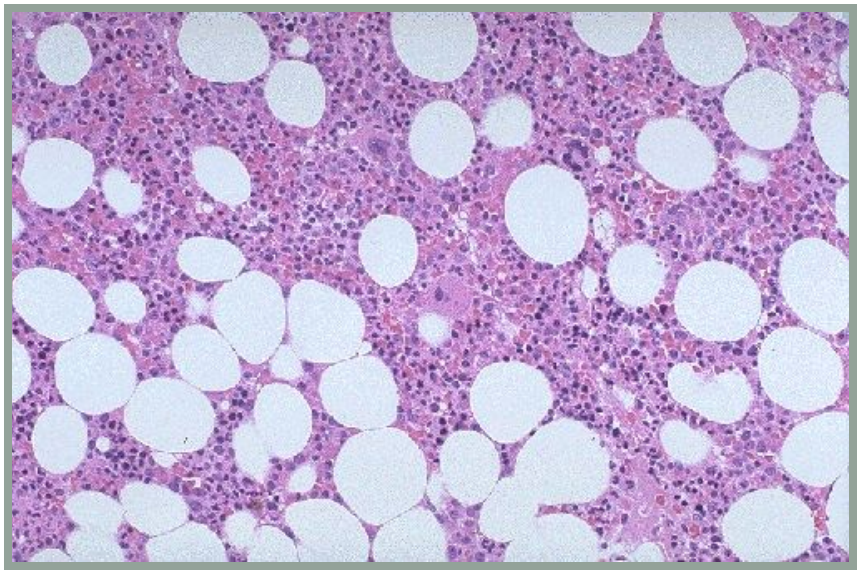
нет совпадения по всем критериям АА, но имеется длительная цитопения, макроцитарная анемия или гипоклеточность КМ;

Критерии диагноза АА (IAAAS)

1. Панцитопения (не менее 2 из 3):
   гемоглобин ≤ 100 г/л или ***гематокрит*** ≤ 30%
   Количество ***тромбоцитов*** ≤ $50*10^9$/л
   нейтрофилов ≤ $1,5*10^9$/л

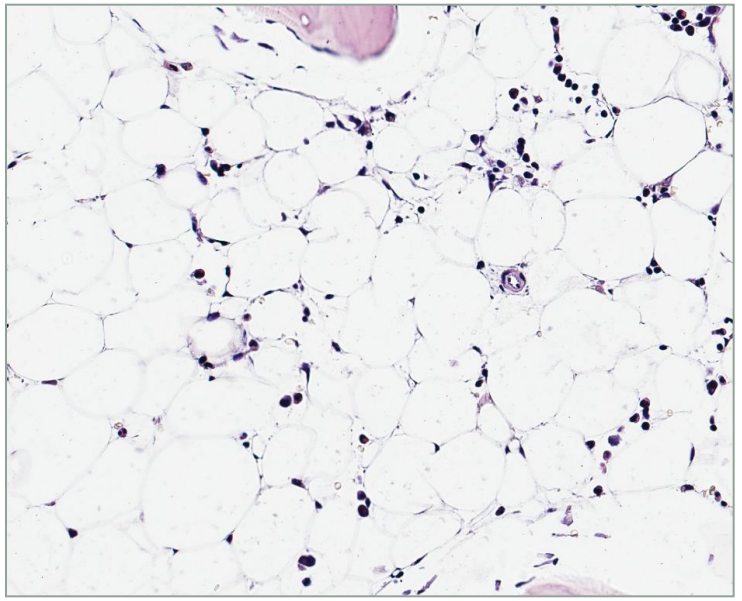
2. Снижение клеточности КМ в трепанобиоптате < 30% с уменьшением или отсутствием ГСК или
   нормальная клеточность (фокальная эритроидная гиперплазия) при деплеции гранулоцитопоэза и мегакариоцитопоэза

3. Отсутствие признаков фиброза и опухолевой инфильтрации



Нормальная клеточность костного мозга

- Кроветворная ткань занимает около 50% площади пазух (морфометрическая оценка)
- Возрастные особенности (у пожилых больных 30-50%)
- Неравномерность (субкортикально сниженная клеточность)



Резко гипоклеточный костный мозг, с трёхлинейной редукцией гемопоэза

жировая ткань; стрелочка – небольшие скопления эритрокариоцитов на разных стадиях созревания; 1 – костные трабекулы губчатого вещества. Окраска: – гематоксилин и эозин. Ув.: × 20.

Оценка тяжести АА

- **Сверхтяжелая апластическая анемия (СТАА)**

Как для тяжелой АА при уровне нейтрофилов **< 0,2*10^9/л**

- **Тяжелая апластическая анемия (ТАА)**

Клеточность КМ <25% или 25-50% при <30% резидуальных гемопоэтических клеток

2 из 3 критериев: нейтрофилы **< 0,5*10^9/л;**

тромбоциты **< 20*10^9/л;**

ретикулоциты **< 20*10^9/л;**

- **Нетяжелая апластическая анемия (НТАА)**

Пациенты не удовлетворяющие критериям ТАА и СТАА

с гипоклеточностью КМ,

с 2 из 3 критериев: нейтрофилы < 1,5*10^9/л; тромбоциты < 100*10^9/л; гемоглобин < 100 г/л

The modified Camitta criteria (Camitta et al, 1975; Bacigalupo et al, 1988)

Первичное обследование пациента

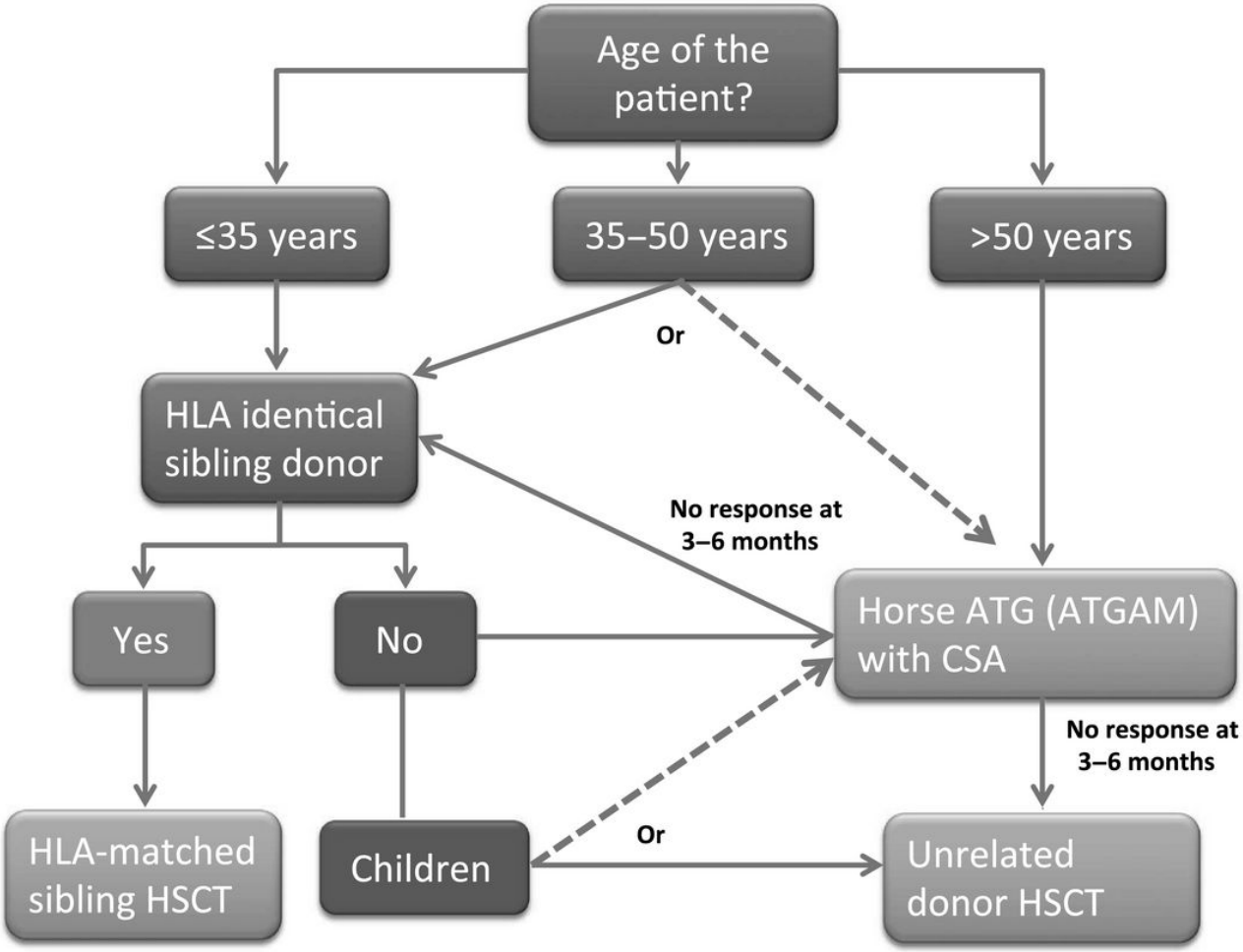
- **Пункция и трепанобиопсия КМ** → *гипоклеточность*
- **ОАК с подсчетом лейкоцитарной формулы и числа Rtc**

  панцитопения/изолированная цитопения на ранних стадиях, снижение числа Rtc

Далее: исключение костномозговой недостаточности другой этиологии и конституциональной АА

- ***Цитогенетика*** клеток КМ (FISH-анализ 5,7,8,13 ХС; МДС?)
- ***DEB-тест*** (Анемия Фанкони)
- ***GPI – связанные белки:*** CD55, CD59 и др. (ПНГ, минорные клоны)
- ***Витамин B12 и фолат*** (как причина редко, но требует коррекции)
- ***Маркеры вирусных инфекций*** (hepatitis A/B/C, EBV, CMV, HIV and Parvovirus B19)
- ***Anti-nuclear antibody, anti-dsDNA*** (СКВ)
- ***Rg, CT грудной клетки, УЗИ брюшной полости, ЭХОКГ*** (инфекция, лимфомы)
- ***Исследование длины теломер (flow-FISH, qPCR)***

Терапия ТАА. Алгоритм



EBMT SAAWP, Sureda et al, 2015

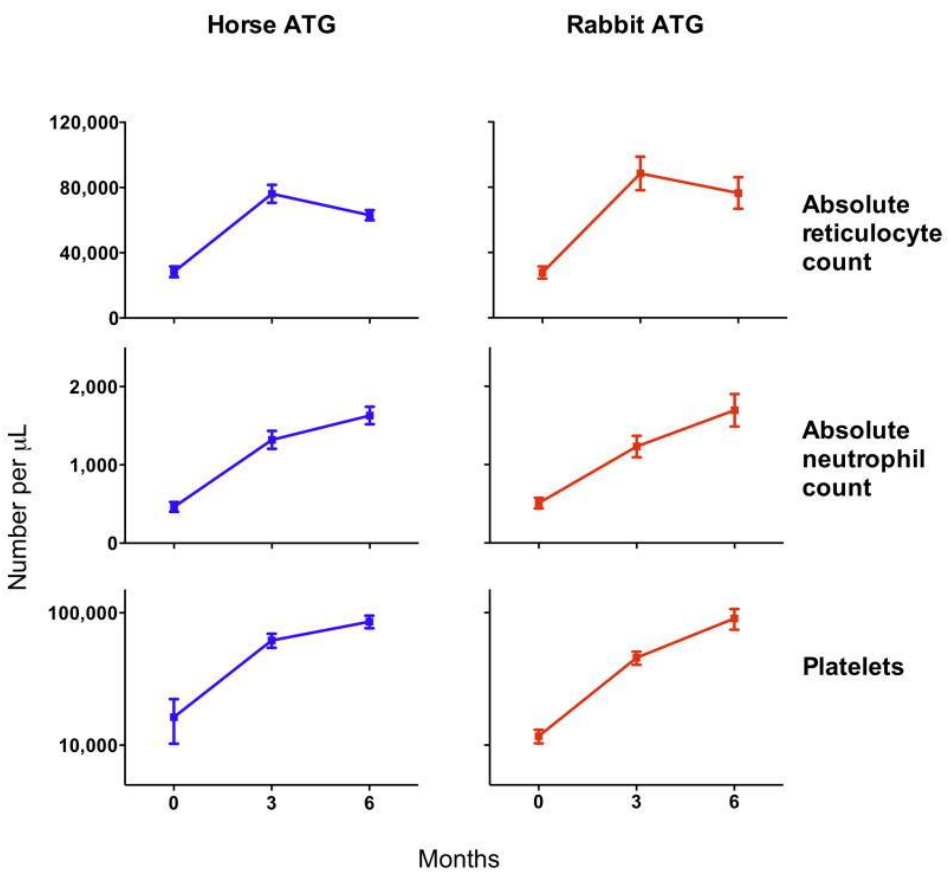
АТГ + ЦсА как первая линия ИСТ

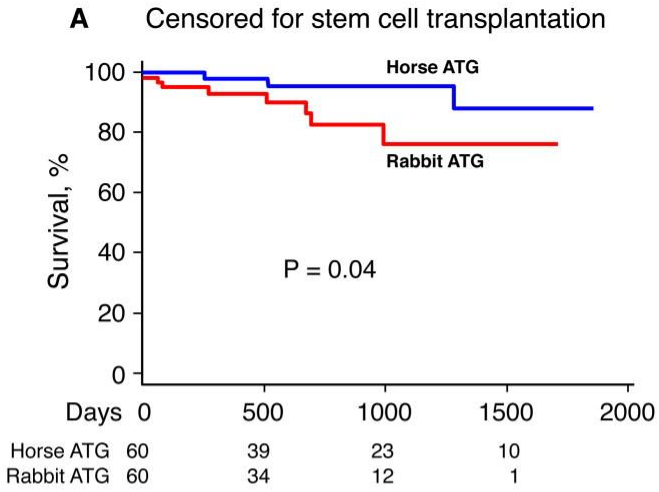
- НТАА вне зависимости от выраженности цитопении и трансфузионного статуса – ранее назначение ИСТ без выжидательной тактики

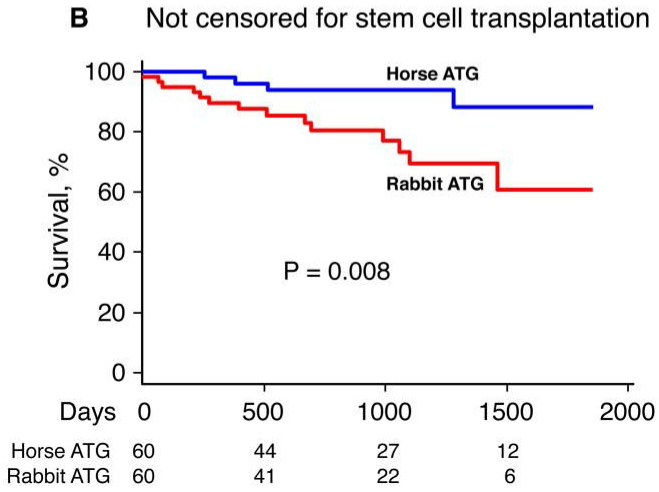
- ТАА/СТАА при отсутствии HLA-совместимого родственного донора

- ТАА/СТАА у пациентов старше 35-50 лет

Horse versus rabbit ATG in SAA







Response	Horse ATG	95% CI	Rabbit ATG	95% CI	P-value
3 months	37/60 (62%)	49, 74	20/60 (33%)	21, 46	0.002
6 months	41/60 (68%)	56, 80	22/60 (37%)	24, 49	< 0.001

Scheinberg, P., Nunez, O., Weinstein, B., Biancotto, A., Wu, C.O. & Young, N.S. (2011) Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. New England Journal of Medicine

Протокол первой линии ИСТ

Атгам
40 мг/кг/д

ГКС в/в с ATG, затем per os

1 2 3 4 14 *дни*

- ***Профилактика сывороточной болезни: Преднизолон 0,5-1 мг/кг/сут с 5 до 14-21 дня per os***
- ***Лечение сывороточной болезни:***
- ***+ Дексаметазон 4-8 мг в/в 2-3 р/сут***
  антигистаминные 2-5 сут
- ***Профилактика инфекций***

ЦсА 5 мг/кг/д

месяцы

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 24

ТГСК в терапии АА

АллоТГСК:

- Родственная
- Неродственная
- Альтернативный донор (гаплоидентичная, пуповинная кровь)

Проведение **аллоТГСК** зависит от:

- возраста пациента
- доступности донора

Сингенная ТГСК: всем пациентам, независимо от возраста!
(Marsh & Kulasekararaj, 2013) **ОВ 90%**

Определение тактики лечения

- **Пациенты < 40 лет** с наличием родственного HLA-совместимого донора → ***аллоТКМ в первой линии***

Режим кондиционирования: Циклофосфамид (200 мг/кг) + АТГ/Алемтузумаб.

*Профилактика РТПХ:*ЦсА + Метотрексат, если АТГ; ЦсА, если Алемтузумаб.

Ожидаемая эффективность:

80-90% выживаемость,

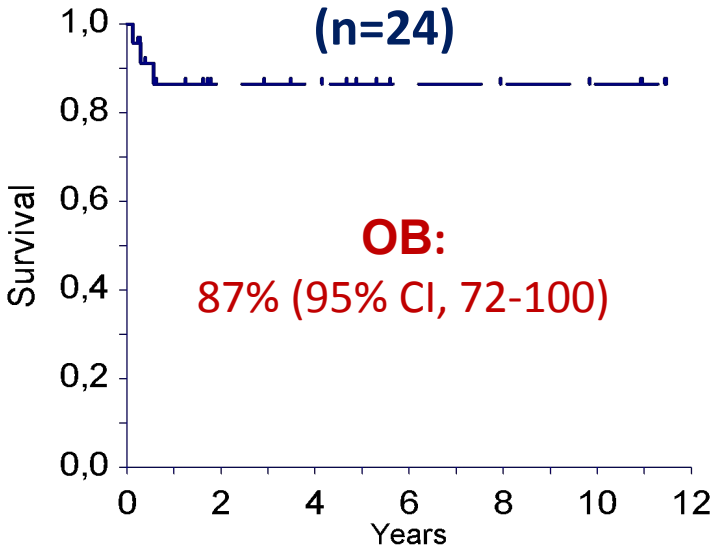
10-20% хРТПХ

- **Пациенты > 40 лет** → ***ИСТ в первой линии*** с ранней идентификацией групп риска неудач лечения → ***ИСТ/неродственная трансплантация КМ***

Кондиционирование: ФЛУ + ЦФ + АТГ или Алемтузумаб +/- ТОТ 2 Гр

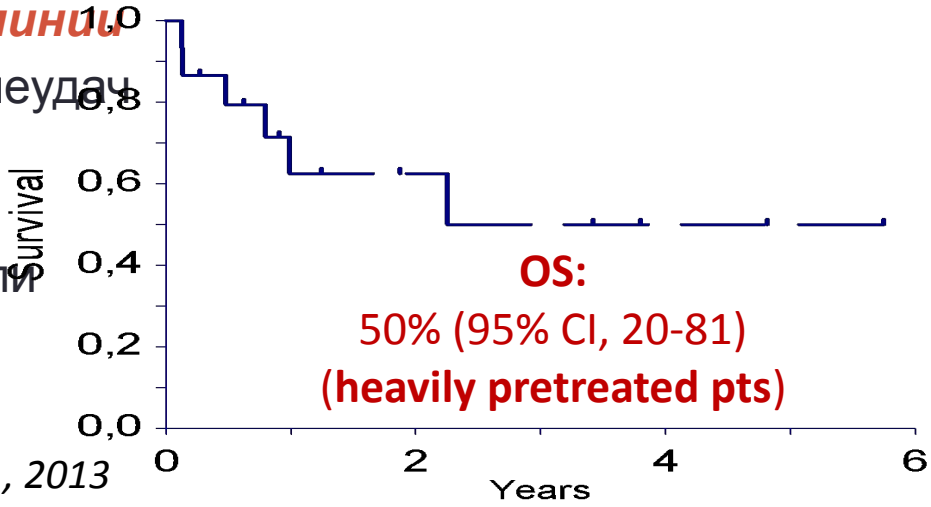
Профилактика РТПХ: ЦсА + МТХ

HLA-идентичный сиблинг (n=24)



ОВ:
87% (95% CI, 72-100)

HLA-совместимый неродственный донор (n=15)



OS:
50% (95% CI, 20-81)
(heavily pretreated pts)

Кулагин А.Д., 2013

Поддерживающая терапия

1. **Трансфузия эритроцитов и тромбоцитов**

- Гемотрансфузия улучшает качество жизни (1A);
- Показания к трансфузии эритроцитов индивидуализируются (1A).
- **Трансфузия тромбоцитов показана:**
- ***Уровень тромбоцитов < $10*10^9$/л*** (1B);
- *Факторы риска геморрагий* (тяжелая инфекция, инвазивные вмешательства) *при уровне тромбоцитов < $20*10^9$/л* (2C);
- ***Терапия АТГ при уровне тромбоцитов < $20*10^9$/л*** (2C);
- Решение о *хелаторной терапии* – на индивидуальном уровне (1B)
- Кандидаты на трансплантацию получают ***облученные компоненты крови*** (1A)

Поддерживающая терапия

2. **Профилактика инфекционных осложнений**

Инфекции – одна из частых причин смерти при АА (Marsh & Kulasekararaj, 2013)

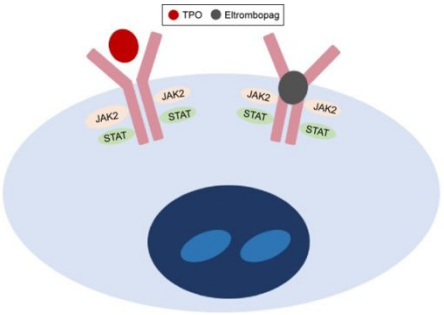
Риск инфекционных осложнений при числе нейтрофилов < 500/мкл превышает 50% (J.P.Bodey)

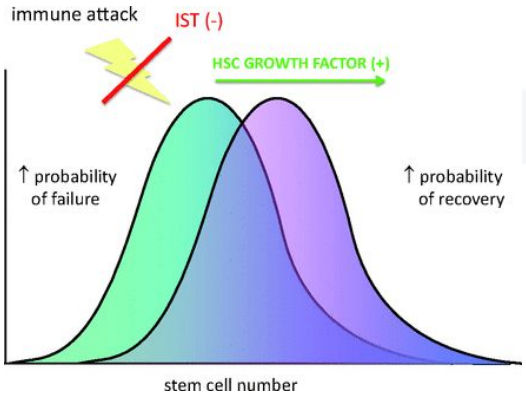
- ✔ *сокращение сроков госпитализации;*
- ✔ *антибиотикопрофилактика в соответствии с уровнем нейтрофилов;*
- ✔ *антимикотики;*
- ✔ *терапия по общим протоколам*

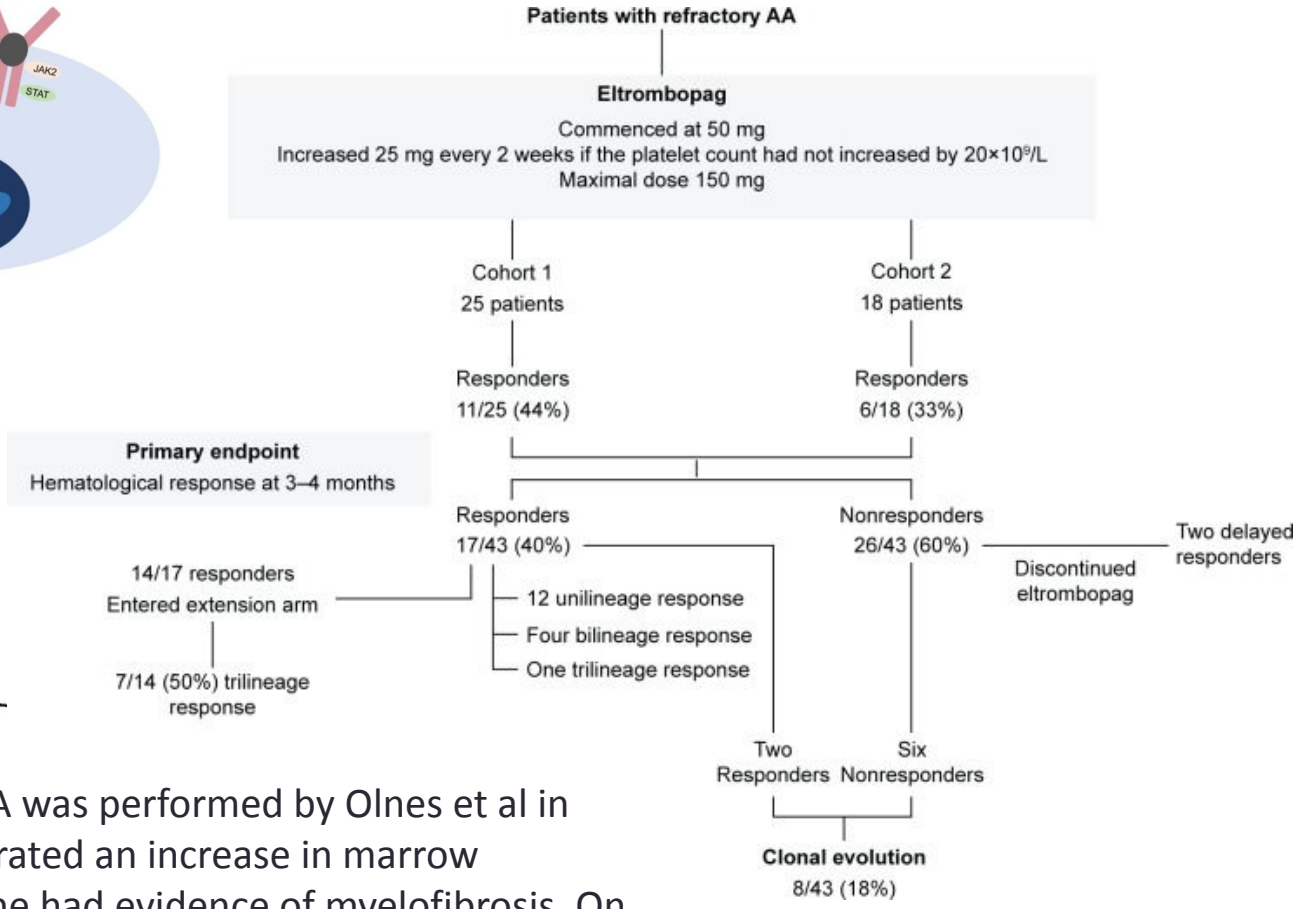
3. **Гемопоэтические факторы роста. Малая эффективность**

- ✔ G-CSF (ускорение нейтрофильного ответа на фоне ИСТ?)

Eltrombopag in AA







Clinical trial of eltrombopag in AA was performed by Olnes et al in 2012. Eltrombopag has demonstrated an increase in marrow cellularity in responders, and none had evidence of myelofibrosis. On the back of these results, FDA has granted expedited approval for the use of eltrombopag in adults with acquired SAA who did not respond to IST and cannot receive HSCT.

Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: current perspectives. Su Han Lum and John D Grainger. Drug Des Devel Ther. 2016

Выводы:

- Приобретенная АА – результат многокомпонентного иммунопатологического процесса с наличием конституциональной предрасположенности
- Изучение длины теломер – перспективное направление оценки резидуального кроветворения и риска клональной эволюции АА
- АллоТГСК и комбинированная ИСТ остаются основой терапии приобретенной АА, с длительной выживаемостью 60-90%
- Исследование препаратов-стимуляторов гемопоэза – один из путей изменения стратегии терапии АА в будущем

Спасибо за внимание!