

ВРОЖДЕННЫЕ И ПРИБРЕТЕННЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

Трехлинейная апластическая анемия впервые описана Паулем Эрлихом в 1888 году у беременной молодой женщины, погибшей от фульминантной болезни, проявлявшейся тяжелой анемией, лихорадкой, кровотечениями. Он подчеркнул удивительное несоответствие между анемией, лейкопенией и опустошенным, лишенным эритроидных и миелоидных предшественников «жирным» костным мозгом.

- Апластическая анемия – это панцитопения различной тяжести при сниженной клеточности костного мозга,, не сопровождаемая гепатоспленомегалией, при отсутствии миелофиброза, острого лейкоза или миелодиспластического синдрома.

Классификация приобретенных апластических анемий

- Идиопатические апластические анемии
- Вторичные апластические анемии
 - медикаментозные
 - дозозависимые
 - идиосинкратические
 - препараты золота
 - тиреостатики
 - НПВП
 - противоэпилептические
 - хлорамфеникол
 - поствирусные
 - гепатит
 - ВЭБ
 - вирус иммунодефицита человека

Классификация приобретенных апластических анемий

- На фоне иммунопатологических синдромов
болезнь трансплантат против хозяина
гипогаммаглобулинемия
эозинофильный фасциит

- 87%- идиопатические
- 13% - случаи с выясненной этиологией
из них 6% приходится на
постгепатитные и лекарственные

- Дозозависимые АА
Результат миелотоксических
воздействий- ионизирующая радиация,
цитотоксические препараты(
поражаются слизистые ротовой
полости, кишечника)

- Идиосинкратические АА- непредсказуемое действие нецитотоксического препарата. Механизм развития неизвестен.
- Постгепатитные- начинаются с тяжелого гепатита (ни один из известных вирусов гепатита не является причиной синдрома гепатит-аплазия)
- Остальные причины менее 1 %

- Апластическая анемия является редким заболеванием.
- В Европе частота АА 2 случая на 1 млн населения

ПАТФИЗИОЛОГИЯ

- Строма секретирует нормальное количество ростовых факторов и способна поддерживать долгосрочные структуры костного мозга
- Гемопоэтическая составляющая повреждена. Выявлен глубокий дефицит примитивных предшественников гемопоэза, который сохраняется после успешной терапии
- Имеется существенный дефицит стволовых клеток
- АА – иммуноопосредованный синдром

- Средний интервал от воздействия этиологического фактора до возникновения панцитопении составляет 6-8 недель

- Симптомы апластической анемии напрямую связаны со степенью снижения трех важнейших показателей периферической крови-гемоглобина, тромбоцитов, нейтрофилов.
 - Характерны –петехиальная сыпь , кровоточивость десен, легко возникающие ЭКХИМОЗЫ
- Анемический синдром проявляется легкой утомляемостью, шумом в ушах, ощущением пульсации в голове

Не характерны для АА

- снижение веса
- спленомегалия
- лимфоаденопатия
- боли

в этих случаях ищем другую причину
панцитопении

Диагностические тесты при подозрении на АА

- Гемограмма с определением ретикулоцитов
- Миелограмма и 2-3 анатомических точек
- Трепанобиопсию костного мозга
- Проба на ломкость хромосом с диэпоксибутаном или митомицином С
- Биохимический анализ крови

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АА

- тяжелая

- общее количество клеток костного мозга 25-30%, при менее 30% резидуальных гемопоетических клеток

- присутствует 2 из 3 следующих признаков

нейтрофилы менее 0,5

тромбоциты менее 20000

Ретикулоциты менее 20000

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АА

- Сверхтяжелая- все признаки тяжелой АА, а уровень нейтрофилов 0,2

Терапия

- При тяжелой форме пациенты, которые имеют HLA-идентичного семейного донора должны получить трансплантацию стволовых гемопоетических клеток-это дает им 75-90% шансов на полное выздоровление

Терапия

- При отсутствии донора-назначается курс иммуносупрессивной терапии комбинацией антитимоцитарного глобулина АТГ и циклоспорина А
- АТГ вводится длительными инфузиями на протяжении 5 дней
- Циклоспорин А назначается 5 мг/кг в сутки в комбинации с ГКС 1 мг\кг сутки
- Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы Г-КСФ 5-10 мг\кг на 28-42 дня

Терапия

- Нетяжелая форма
назначается АТГ и циклоспорин А, или
только циклоспорин А

Оценка ответа на терапию

- Полная гематологическая ремиссия
 - гемоглобин более 110 г\л
 - тромбоциты более 150000
 - нейтрофилы более 1,5

Оценка ответа на терапию

- Частичная гематологическая ремиссия
 - гемоглобин 90-110 г\л
 - тромбоциты 30000-100000

Оценка ответа на терапию

- Минимальный гематологический ответ

Гемоглобин 80-90 г\л

Тромбоциты 10000-20000

Клинический эффект должен быть
подтвержден не менее 6 анализами
крови на протяжении 4 недель

- При отсутствии ответа на терапию назначается повторный курс не ранее чем через 3 месяца от предыдущего.
- При отсутствии эффекта ТКМ от несемейного донора

- Больные после окончания курса терапии подлежат долгосрочному мониторингу для исключения возможного рецидива или развития МДС или ОМЛ

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРЕХРОСТКОВЫЕ АПЛАСТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ

- Врожденные
Анемия Фанкони
Врожденный дискератоз
Ретикулярный дисгенез
- «Парциальные» монолинейные цитопении
Синдром Швахмана-Даймонда
- Симптоматические- синдромы Секеля,Мак
Кьюсика

Анемия Фанкони

- Швейцарский педиатр Гвидо Фанкони в 1927 году описал трех братьев с панцитопенией и физическими пороками
- Термин предложен в 1931 году для обозначения семейной апластической анемии и врожденных физических пороков

- Средний возраст установления диагноза 7,5 лет мальчики, 9 лет девочки
- 75% диагностируются в возрасте от 3 до 14 лет
- Встречается 1 на 360000 новорожденных
- Соотношение 1,1-1 в пользу мальчиков

Классический облик больного

- Низкий рост
- Микрофтальмия
- Микроцефалия
- Смуглый оттенок кожи
- Участки гипо и гиперпигментации кожи
- Уродливые 1 пальцы рук
- 6% больных не имели аномалий

Лабораторные признаки

- Трехростковая дисплазия развившаяся после ОРВИ, прививок, гепатитов
- Даже в доанемическую фазу выявляется макроцитоз, повышение уровня фетального гемоглобина
- Обеднение костного мозга
- Выявление хромосомных разрывов

- Гематологическая презентация-острые лейкозы и МДС
- Риск развития МДС и о. лейкоза 52% к 40 годам
- Риск развития злокачественных опухолей 10%

Патфизиология

- В основе развития лежит снижение количества и низкий пролиферативный потенциал гемопоэтических предшественников, в то время как функции стромы костного мозга не нарушены
- Нарушены разные этапы репарации поперечных сшивок ДНК

Лечение

- ТМЛ при этом вероятность развития вторичной злокачественной опухоли составляет 42%
- 3 больным предпринята попытка генной терапии- внедрением гена в стволовые клетки

Врожденный дискератоз

- Первое описание выполнено дерматологом Цинссером в 1906 году
- Характера триада симптомов
 - ретикулярная гиперпигментация кожи лица, шеи, надплечий,
 - дистрофия ногтей
 - лейкоплакия слизистых
 - м.б. тяжелый прогрессирующий иммунодефицит иногда сочетающийся с гипоплазией мозжечка

- Описано 200 случаев
- Три четверти наследуются по X-сцепленному рецессивному типу, остальные аутосомно-рецессивные и доминантные
- Средний возраст диагностики 8 лет

- Фенотипически ДК похож на АФ, однако прием не определяют повышенного числа хромосомных аномалий
- Лечение мало перспективно. При нормальном приживлении КМ после трансплантации отмечается аномально высокая смертность от РТПХ, веноокклюзионной болезни, идиопатического цирроза

Парциальная красноклеточная дисплазия

- Врожденные-конституциональные
анемия Даймонда-Блекфана
Фетальные- водянка плода-в\у инфекция
парвовируса 819
- Приобретенные
Транзиторные
транз. Эритробластопения
на фоне парвовирусной инфекции

Опухолеассоциированные-тимомы,
лимфома ХМЛ,

-Иммунные

идиопатические

системные заболевания

соединительной ткани

-Лекарственные

Анемия Даймонда-Блекфана

- 500 случаев с 1938 года
- 4-10 на 1000000
- М-д 1-1
- Доказан доминантно-доминантна и аут-рец. Пути наследования
- 10% семейные