

Апластические анемии у детей

Выполнил: Берікбай Нұрбек 626
ВОП

Проверила:

Определение:

- Апластические анемии (АА) - состояния, характеризующееся угнетением продукции стволовых клеток одного, двух или всех ростков кроветворения в костном мозге, результатом которого является панцитопения периферической крови.

Апластическая анемия



Апластические анемии



1. Недостаточность одной линии кроветворения.

- 1.1. Эритроидный росток.
- 1.1.1. Врожденные:
 - 1.1.1.1 Анемия Блекфана-Даймонда;
 - 1.1.1.2. Аз – синдром;
 - 1.1.1.3. Врожденные дизэритропоэтические анемии;
 - 1.1.1.4. Синдром Пирона.
- 1.1.2. Приобретенная (острая):
 - 1.1.2.1. идиопитечская
 - 1.1.2.2. транзиторная эритробластпения у детей.
 - 1.1.3. Вторичные:
 - 1.1.3.1. лекарственные;
 - 1.1.3.2. инфекционные;
 - 1.1.3.3. нарушение питания;
 - 1.1.3.4. тимома.
 - 1.1.4. Гематологические состояния:
 - 1.1.4.1. хронические гемолитические анемии (ассоциированные с парвовирусом В19);
 - 1.1.4.2. ЖДА;
 - 1.1.4.3. дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты.

1. Недостаточность одной линии кроветворения.

- 1.2. Лейкоцитарный росток:
- 1.2.1. Синдром Швахмана-Даймонда;
- 1.2.2. Синдром Костмана;
- 1.2.3. ретикулярный дизгенез.

1.3. Тромбоцитарный росток:

- 1.3.1. врожденная амегакариоцитратная тромбоцитопения (ТАР-синдром)

2. Трехостковая панцитопения:

- 2.1. Врожденная:
 - 2.1.1. анемия Фанкони (связанная с хромосомными поломками);
 - 2.1.2. семейные апластические анемии (несвязанные с хромосомными поломками, но со стигмальными нарушениями);
 - 2.1.3. врожденный дизкератоз;
 - 2.1.4. апластические анемии с врожденными хромосомными нарушениями;
 - 2.1.5. синдром Дубовица (врожденные аномалии, умственная отсталость);
 - 2.1.6. синдром Швахмана-Даймонда.
- 2.2. Приобретенные панцитопении:
 - 2.2.1. идиопатические;
 - 2.2.2. вторичные:
 - 2.2.2.1. облучение;
 - 2.2.2.2. лекарства и химикаты: цитотоксические, бензин, хлорамфеникол, противовоспалительные, противосудоржные, препараты золота;
 - 2.2.2.3. Вирусы: ВЭБ, гепатиты, парвовирусы, ВИЧ;
 - 2.2.2.4. иммунные заболевания;
 - 2.2.2.5. эозинофильный фасцит;
 - 2.2.2.6. гипоиммуноглобулинемия;
 - 2.2.2.7. тимома;
 - 2.2.2.8. ПНГ;
 - 2.2.2.9. прелейкемия

Факторы развития АА



ЭКЗОГЕННЫЕ

ЭНДОГЕННЫЕ

ПРИЧИНЫ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

ИОНИЗИРУЮЩАЯ
РАДИАЦИЯ

ХИМИЧЕСКИЕ
ВЕЩЕСТВА

ВИРУСЫ

* бензол

* инсектициды

* цитостатики

* антиконвульсанты

* препараты золота

* НПВП

* гепатита С

* ВИЧ-1

* парвовирус

} ЛС

Схема развития АА

Повреждающее действие на костный мозг больного



Уменьшение содержания пролиферирующих
клеток в костном мозге



Уменьшение клеточности костного мозга

Схема развития АА

Замещение костного мозга жировой тканью



Увеличение числа лимфоидных элементов и клеток стромы



Апластическая анемия

КЛИНИКА АА



Геморрагический синдром

- Возникает первым и зависит от количества тромбоцитов, резко выражен.
- Проявляется петехиальной сыпью, экхимозами, носовыми кровотечениями, кровоточивостью слизистых – микроциркуляторный тип кровоточивости (петехиально-петнистый).
- Непосредственной причиной смерти у таких больных чаще всего являются кровоизлияния в жизненно важные органы.



Геморрагический синдром

FIGURE 3



IMAGE: SHARLEI M. KEM MD, BARNESJEWORLD
LIBRARY, WWW.BARNESJEWORLD.COM

The latter stage of a brown recluse spider bite shows necrosis. The area around the bite turns reddish blue in the first 24 hours. A small blister that forms at the center can develop into an eschar over several days. Sloughing of the eschar can result in a large necrotic ulcer.

Геморрагический синдром

Medscape® www.medscape.com



Инфекционно-септический синдром

- Обусловлен нейтропенией.
- Нейтропения является причиной язвенного стоматита, бактериальных инфекций, лихорадки.
- Для больных с АА характерно тяжелое течение инфекций, вызванных не только патогенной флорой, но и условно-патогенными и грибковыми возбудителями.

Инфекция



Анемический синдром

- Проявляется бледностью, утомляемостью, тахикардией, слабостью.
- У больных с приобретенной АА в отличие от наследственных форм отсутствуют врожденные аномалии развития, физическое и психическое развитие детей не изменено.

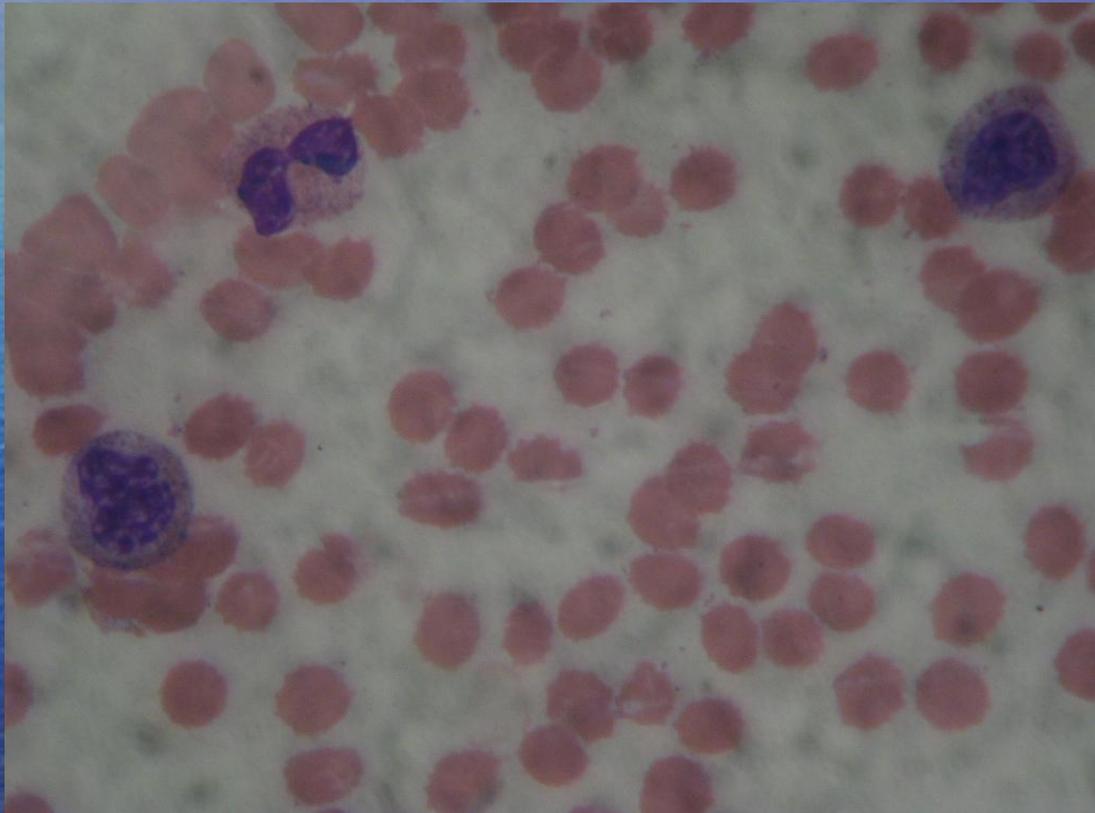
Периферическая кровь: нейтропения



Пернициозная анемия



Периферическая кровь: аплазия



Клиника АА

- Лимфатические узлы, печень и селезенка у больных с приобретенной АА не увеличены.

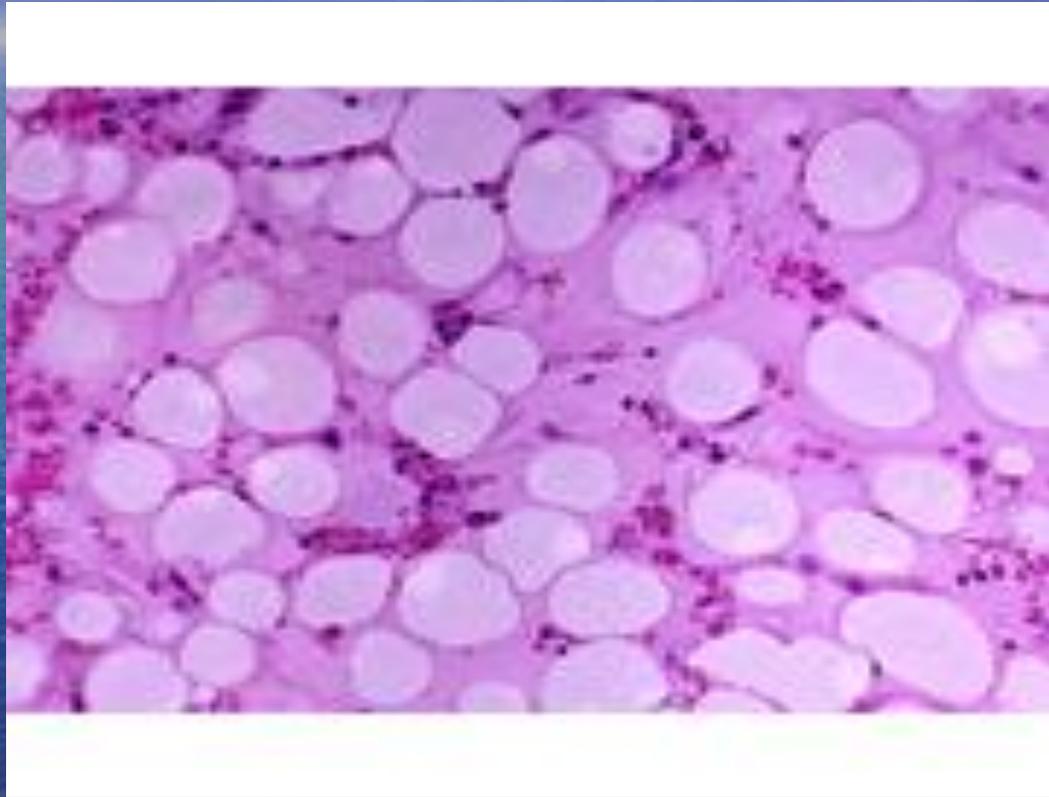
Гемограмма при АА

- нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов менее $1.5 \times 10^9/\text{л}$)
- анемия ($\text{Hb} < 110 \text{ гр/л}$);
- тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$);
- ретикулоцитопения.

Костный мозг при АА

- Резкое снижение кроветворения (панцитопения – угнетение всех ростков кроветворения);
- Снижение клеточности (количество миелокариоцитов менее 80.000);
- Замещение кроветворения жировой тканью.

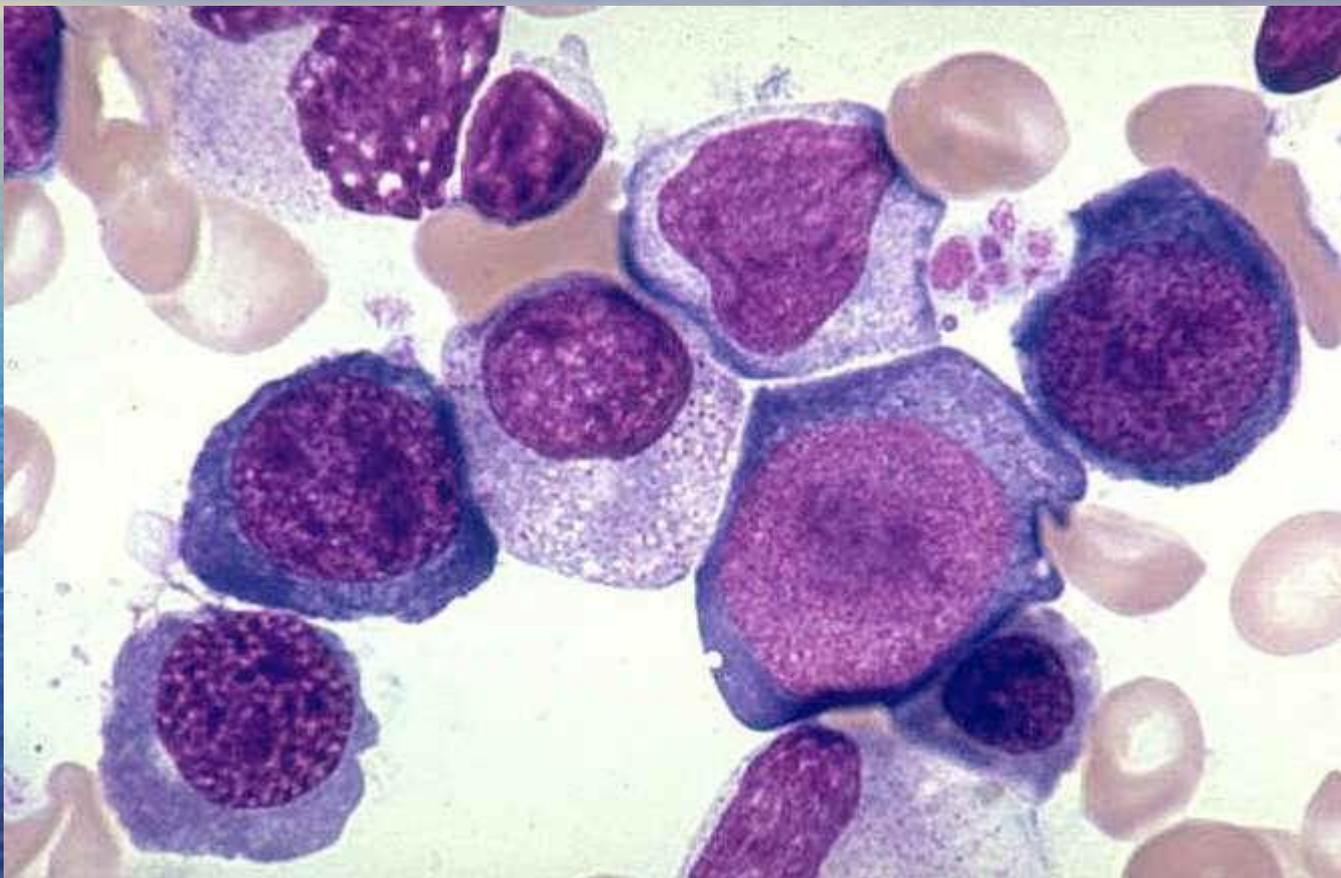
Морфология АА



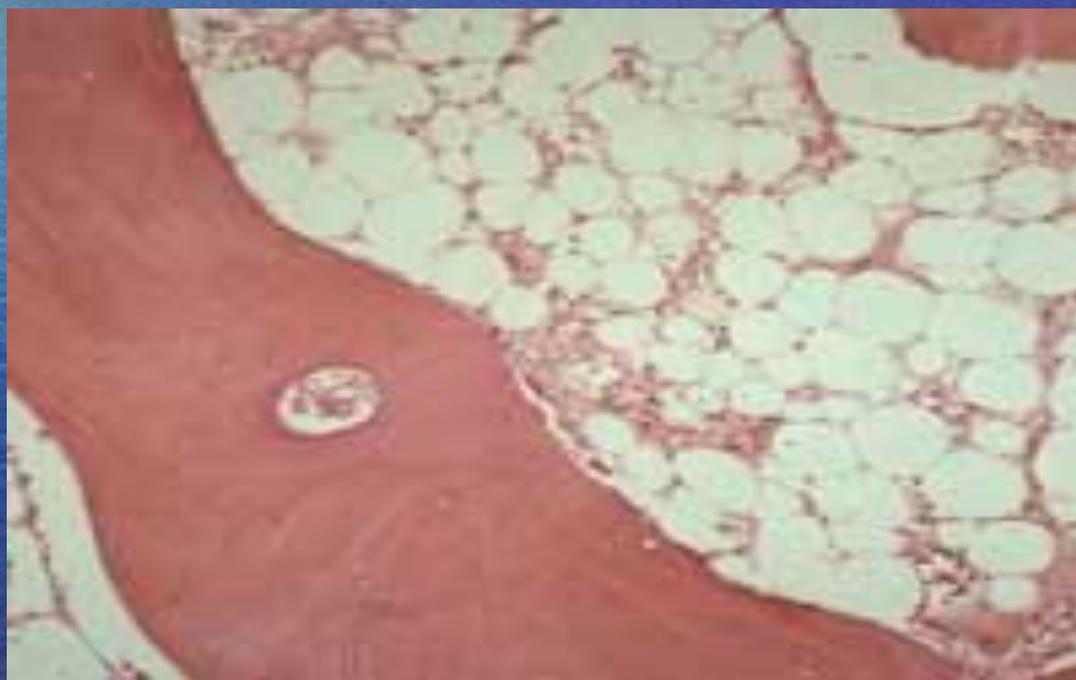
Костный мозг: аплазия



Апластическая анемия к/м



Костный мозг при АА



Тяжесть АА

- По тяжести приобретенные АА анемии делятся в зависимости от глубины панцитопении.
- Используются критерии тяжести АА, разработанные международной группой изучения АА – «критерии Камитты» [Camitta V. M et al., 1976]:

Тяжесть АА

- число гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- число тромбоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$;
- число ретикулоцитов менее 40 000 в 1 мкл.
- АА считается тяжелой, если присутствуют любые два указанных выше показателя крови в сочетании со сниженной клеточностью. Если гематологический синдром соответствует критериям тяжелой АА, но число гранулоцитов менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ – сверхтяжелая АА. Все остальные случаи характеризуются как не тяжелая АА.

Диагностика ПАА

- детальный анамнез заболевания: токсины, облучение, лекарства, наследственные АА;
- клиническая симптоматика (геморрагический синдром – микроциркуляторный тип кровоточивости; нейтропения - инфекционные осложнения; анемический синдром);
- общий анализ крови + формула + тромбоциты + ретикулоциты + гематокрит;

Диагностика ПАА

- миелограмма из трех анатомических точек;
- определение колонийобразующих свойств кроветворных клеток;
- трепанобиопсия (клеточность $< 25\%$);
- цитогенетические исследования костного мозга, периферической крови (тест на ломкость хромосом);

Диагностика ПАА

- иммунологическое исследование клеток костного мозга (иммунофенотипирование) с определением CD34+ клеток (норма – 1,5-2%);
- биохимическое исследование крови с определением АлАТ, АсАТ, билирубина, общего белка, протеинограмма, мочевины, креатинина, ревматоидный фактор, глюкозы, гаптоглобина, фетального гемоглобина, С-реактивного протеина;

Диагностика ПАА

- титр РНК, ДНК, проба Кумбса, туберкулиновый тест;
- серологические исследования на вирусы в частности на вирус ГА, парвовирусы, ГВ, ГС, ВИЧ, ВЭБ, парвовирус В19, герпесгруппу (ВПГ 1-2 тип, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, 7,8 типы) и др.;

Диагностика ПАА

- содержание В 12 и фолиевой кислоты в сыворотке и эритроцитах,;
- Проба Хема;
- скелетограмма и рентгенограмма;
- УЗИ брюшной полости и по показаниям сердца;

Трепанобиопсия (исследование костного мозга в его соотношении с окружающими тканями) выполняется при взятии на исследование столбика костного мозга с костью и надкостницей, обычно из крыла подвздошной кости (область таза человека, расположенная наиболее близко к коже) с помощью специального прибора – трепана. Наиболее точно характеризует состояние костного мозга.

Алгоритмы диагностики ки АА

*Нв, Нt, ретикулоциты,
лейкоциты и тромбоциты*



спленомегалия

**Нет
спленомегалии**

спленомегалия

**Исследование
костного
мозга**

**Изменения: лейкоз,
болезни накопления,
Болезнь Гоше,
Нимана-Пика**

**Норма: лимфома,
Гиперспленизм, коллагенозы,
порт. Гипертензия,
Гепатит, цисты,
Гранулематоз (саркоидоз,
ТБ)**

Нет спленомегалии

Исследование костного мозга

**Норма:
ИДС,
Лекарства,
Инфекции,
ВИЧ**

**Бласт
ы:
Лейко-
зы**

**Гипоклет
о-
чный:
Ранние
АА**

**Снижена
Клеточ-
ность**



Диагноз ПАА:

- **Диагноз ПАА выставляется только при наличии следующих критериев:**
- клеточность костного мозга $< 25\%$ от нормы (по данным трепанобиопсии);
- в ОАК: тромбоциты менее $20\ 000 /\text{мм}^3$, гранулоцитов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и ретикулоцитов менее $20 \times 10^9/\text{л}$.

Дифференциальная диагностика:

- МДС;
- лейкозы;
- миелофиброз;
- врожденная анемия Фанкони;
- лимфомы,
- волосатоклеточный лейкоз.

ЛЕЧЕНИЕ ПАА

- Минимальное время наблюдения до начала терапии: при СТАА и ТАА - 2 недели; для НТАА - 6 недель.

ЛЕЧЕНИЕ ПАА

- Схема тактики лечения ПАА:



**наличие HLA –
идентичного
родственного донора
- ТКМ;**

при отсутствии - ИСТ

Трансплантация костного мозга

- ТКМ от полностью гистосовместимого донора - терапия выбора при первично диагностированной тяжелой АА и должна быть проведена немедленно, поскольку данный вид лечения именно у детей наиболее результативен.
- Частота долгосрочной выживаемости у детей, перенесших ТКМ на ранних стадиях болезни от полностью гистосовместимого донора, по литературным данным составляет **65 – 90%** [Locascilli A. et al., 1996].

ТКМ при ПАА

- Наибольшее распространение получила аллогенная родственная ТКМ от родных братьев или сестер, имеющих наибольшую антигенную близость к реципиенту.
- При невозможности получения костного мозга от сиблингов стараются использовать костный мозг от других родственников или HLA-совместимых неродственных доноров.
- К сожалению, только для 20 – 30% больных с приобретенной АА можно найти гистосовместимого донора.

ТКМ при ПАА

- Осложнением аллогенной ТКМ является наступление реакции «трансплантат против хозяина», частота которой составляет 25% при использовании костного мозга от родственников и 50% - при неродственных ТКМ [Glusman E., 1992].

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

- Альтернативный метод лечения ТКМ -- иммуносупрессивная терапия (ИСТ).

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

- **Противопоказания к проведению ИСТ:**
- злокачественные новообразования, в том числе лейкозы, цитостатическая терапия в анамнезе;
- гиперчувствительность к препаратам, изготовленным на основе *E. Coli* в анамнезе;
- врожденные апластические синдромы (в том числе анемия Фанкони);
- тяжелые нарушения функции органов;
- ПНГ.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

● План ИСТ:

- антилимфоцитарный глобулин - 0,75 мл/кг в сутки, медленная инфузия на 8 - 12 часов, 8 дней;
- циклоспорин А назначается с первого дня ИСТ с дозы 5 мг/кг в сутки внутрь, в двух равных дозах с 12 - ти часовым интервалом. 1 раз в неделю контролировать уровень в крови. Требуемый уровень 200 - 450 пгр./мл.
- метилпреднизолон - 1 мг/кг в сутки с 1 дня по 14, затем снижение дозы и прекращение к 28 дню.
- Г- КСФ с первого дня в дозе 5 мкг/кг в сутки 28 дней.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

- Непосредственные результаты ИСТ не отличаются от результатов ТКМ, однако отмечено, что после успешной иммуносупрессии высок риск рецидива АА, а также риск развития (до 32%) поздних клональных аномалий – МДС и ОМЛ.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

- **Оценка эффективности лечения.**
- **1. Полная ремиссия:**
- гемоглобин 120 гр./л;
- тромбоциты более 100×10^9 /л;
- гранулоциты более $1,5 \times 10^9$ /л

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

- **Оценка эффективности лечения.**
- **Частичная ремиссия:**
 - повышение гранулоцитов минимум до $0,5 \times 10^9$ /л;
 - тромбоцитов до 30×10^9 /л;
 - ретикулоцитов минимум до 30×10^9 /л;
 - независимость от трансфузий.

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) при ПАА

- **Оценка эффективности лечения.**
- **Отсутствие ответа:**
 - дальнейшая зависимость от трансфузий;
 - отсутствие улучшения картины крови.

Поддерживающее лечение.



Поддерживающее лечение.

- **Переливание эритроцитарной массы:**
 - Отмытые эритроциты;
 - для снижения аллосенсибилизации - фильтрация крови и ее компонентов через фильтры, задерживающие лейкоциты, что позволяет уменьшить вероятность развития РТПХ.
 - Облучение компонентов крови.
 - Переливание эритроцитов: по индивидуальному подбору.

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
 - из-за боязни аллоиммунизации стараться не применять трансфузии профилактически.
 - **Лечебные трансфузии показаны:**
 - При глубокой тромбоцитопении и наличии кровоточивости из слизистых полости рта, операционных ран, гениталий, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, церебральные геморрагии;

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **При геморрагической сыпи на глазном дне, наличии неврологических проявлений у больных с глубокой тромбоцитопенией. Что указывает на опасность развития кровоизлияния в ЦНС.**

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **При появлении петехиальной сыпи и экхимозов на коже лица и верхней половине туловища;**
- **При уровне тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$ и ниже у клинически стабильных детей.**

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **Профилактические трансфузии:**
- **У детей с числом тромбоцитов 30×10^9 /л и менее перед выполнением инвазивных (травматических) процедур (спинномозговая пункция, катетеризация кровеносных сосудов);**

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **Профилактические трансфузии:**
- **С целью поддержания числа тромбоцитов на уровне не менее 30×10^9 /л при проведении специальной медикаментозной терапии (АТГ, АЛГ, амфотерецин В);**
- **У детей с числом тромбоцитов 20×10^9 /л и менее при наличии осложняющих факторов (лихорадка, инфекция, сепсис, спленомегалия, ДВС и др.);**

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **Профилактические трансфузии:**
- **У детей с числом тромбоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$ и менее, с коагулопатиями при проведении антикоагулянтной терапии;**
- **При выраженной тромбоцитопении (менее $50 \times 10^9/\text{л}$) у детей во время или после операции с экстракорпоральным кровообращением и значительное кровотечение, не связанное с недостаточным хирургическим гемостазом и применением гепарина;**

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **Профилактические трансфузии:**
- **Быстрое (до 50×10^9 /л) снижение числа тромбоцитов в периферической крови.**
- **при уровне тромбоцитов < 10.000 / мкл. Показанием также является быстро распространяющаяся пурпура, кровоизлияния в слизистую щеки или обширные кровоизлияния в сетчатку глаза.**

Поддерживающее лечение.

- **Переливание тромбоцитарной массы:**
- **Профилактические трансфузии:**
- **У больных с продолжающимися кровотечениями необходимо поддерживать уровень тромбоцитов не более 50.000/мкл.**

Поддерживающее лечение.

- Профилактика инфекций:
- при нейтропенической лихорадке необходимо назначение АБ широкого спектра действия.
- При затяжной лихорадке проводится исследование на наличие грибковой инфекции.
- Для предотвращения развития инфекций назначаются факторы роста: Г- и ГМ-КСФ.

Поддерживающее лечение.

- Профилактика гемосидероза:
- Назначение хелаторов железа:
подкожное введение дефероксамина.

Прогноз при апластической анемии: без лечения 90% больных погибает в течение года.

Трансплантация (пересадка донорского) костного мозга – самый эффективный метод лечения, позволяет прожить более 5 лет 9 из 10 пациентов.