**125. DŘEŇOVÉ ÚTLUMY**

dřeňový útlum – **aplastická anémie** (aplastická pancytopenie)

**etiologie**

 idiopatická aplastická anémie (40 – 70%)

 léky: chloramfenikol (20 – 25%), phenylbutazon (NSA) (5%), sulfonamidy (2%) a jiné (5%)

 chemické látky (5 – 10%)

 infekce (1 – 3%)- hepatitida, EBV, parvovirus, HIV

 ostatní vyvolávající faktory: ionizující záření, chemoterapeutika (15 – 20%)

 **ionizující záření** – při celotělové expozici dávce 1,3 – 2,4 Gy je aplazie reverzibilní

 při dávce 2,5 Gy a více je poškození nevratné

 **chemoterapeutika** (cytostatika) – po odeznění účinku dochází k obnovení krvetvorby

 myelotoxicita chemických látek: benzeny (benzol, xylol, toluol), pesticidy

**patogeneze**

 uplatňují se různé mechanismy

 přímé toxické poškození kmenové krvetvorné buňky → indukce apoptózy

 apoptóza může být aktivována také imunologickými mechanismy

 viry a chemické látky – přímé toxické působení na DNA

 chemické látky mohou také jako hapteny aktivovat imunitní mechanismy

 ionizují záření – porušuje chemické vazby, indukuje tvorby volných hydroxylových radikálů (iniciace peroxidativního štěpení lipidů)

 významnou úlohu hraje i poškození hematopoetického stromatu

*klinický obraz*

 v každém věku, postihuje stejně muže i ženy

 **akutně** vzniklý dřeňový útlum: infekční a krvácivé projevy na podkladě agranulocytózy a trombocytopenie – septické horečky, nekrotizující stomatitida, kožní a slizniční krvácení, epistaxe, gynekologické krvácení

 **chronická** forma: příznaky méně vyjádřeny – horečka, známky krvácení, výraznější projevy anémie (bledost, únava, bolesti hlavy)

**laboratorní vyšetření**

 těžká aplastická anémie: buněčnost kostní dřeně pod 30% normy, současně alespoň 2 z kritérií v periferním krevním obrazu:

* + - počet retikulocytů < 0,1% nebo 4\*109/l
		- počet neutrofilních segmentů < 0,5\*109/l
		- počet trombocytů < 20\*109/l

středně těžká aplastická anémie: pancytopenie nesplňující kritéria pro těžkou aplastickou anémii při současném vyloučení jiné choroby

 anémie je většinou **makrocytární** s MCV > 100 fl

 v diferenciálním rozpočtu převažují lymfocyty

 při těžké leukopenii je i absolutní lymfocytopenie

 sternální punktát, trepanobioptický vzorek kostní dřeně – snížení celularity v tukové dřeni, mohou být četnější buňky monocyto-makrofágového systému, plazmocyty nebo tkáňové bazofily, někdy lymfocytóza (nemá klonální charakter)

 kultivace dřeňových buněk in vitro – nulový růst prekurzorů granulopoézy a erytropoézy

*diferenciální diagnóza*

 hypoplastická forma MDS – nemocní s aplastickou anémií nemají ve sternálním punktátu výraznější morfologické ani cytochemické dysplastické změny a nejsou přítomny změny karyotypu, eventuelně zmnožení počtu blastů

 ve čtvrtině případů může útlum krvetvorby postupně přejít do MDS nebo PNH → teorie o společném patogenetickém mechanismu

 PNH – deficit některých povrchových antigenů erytrocytů, granulocytů a monocytů, intravaskulární hemolýza s hemoglobinurií

 do obrazu útlumu krvetvorby nepatří ani přítomnost fibrózy v kostní dřeni a splenomegalie (jsou u myelofibrózy)

 hypoplastická forma akutní leukémie – většinou pro dif. dg nutná charakteristika buněk průtokovou cytometrií

 Fanconiho anémie

 trichocelulární leukémie – vlasaté buňky s pozitivní reakcí na tartarát rezistentní kyselou fosfatázu

 infiltrace dřeně metastázami ca

 k ověření nálezu nutné trepanobioptické vyšetření kostní dřeně

 vzácně projev diseminované TBC, legionelóza, těžká hypotyreóza

*terapie*

 *transplantace krvetvorných buněk*

 indikována u mladších nemocných s těžkou formou aplastické anémie

 medián přežití u těchto nemocných při podpůrné léčbě: 3 – 6 měsíců

 nejlepší výsledky při časné allogenní transplantaci od HLA identického příbuzného dárce – 3 roky bez známek choroby přežívá 80 – 90%

 transplantace od HLA shodného nepříbuzného dárce – dlouhodobé přežití 60 – 70% nemocných, ale indikuje se až po neúspěchu léčby antithymocytárním globulinem

 výsledek transplantace může být nepříznivě ovlivněn opakovaným podáváním transfuzí, které vedou k přetížení železem

 *kombinovaná imunosuprese*

 **antithymocytární globulin** (ATG) spolu s **methylprednisolonem**

 následné podávání **ciklosporinu** – nejméně po dobu 6 měsíců

 kombinovaná imunosuprese má efekt u 60 – 70% nemocných

 u starších nemocných výsledky srovnatelné s transplantací

 lékem třetí řady je dnes podávání **androgenů** – efekt u středně těžkých forem

 **podpůrná léčba** – podávání deleukotizovaných transfuzí erytrocytů a trombocytů, i.v. ATB, antimykotika, virostatika a Ig

 pro účinné podávání **růstových faktorů** (G-CSF, erytropoetin) je nutným předpokladem zachování alespoň zbytkové krvetvorby

*komplikace*

 komplikace léčby: úmrtí v akutní fázi na sepsi nebo krvácení

 úmrtí na peritransplantační komplikace (zejména při akutní GVHR)

 u cca 35% relaps – častěji po kombinované imunosupresi

 u 10% rozvoj PNH, u 15% vzniká obraz MDS s možným vývojem akutní leukémie

 po transplantaci byl popsán i zvýšený výskyt solidních nádorů

***čistá aplazie červené řady***

 izolované chybění prekurzorů červené řady

 normálně zachovalá granulopoéza a trombopoéza

 *etiologie a patogeneze*

 kongenitální forma – Diamondův-Blackfanův syndrom – mutace tzv. DBA genu na chromozomu 19 → defektní odpověď na induktory erytroidní diferenciace, abnormální aktivace apoptózy erytroidních prekurzorů

 získaná forma – může být idiopatická

 akutní formy vznikají nejčastěji v souvislosti s virovou infekcí (parvovirus B 19, EBV, virus hepatitidy)

 v 10 – 15% je aplazie červené řady sdružená s thymomem

 může doprovázet solidní nebo hematologické nádory (zejména chronické lymfoproliferace) nebo systémová onemocnění

 důležitá úloha imunitních mechanismů – vedou k aktivaci TC-lymfocytů, supresi krvetvorby T-lymfocyty a k tvorbě protilátek proti erytropoetinu

 *klinický obraz*

 akutní forma: dramatický pokles Hb – zejména pokud je kombinace s útlumem erytropoézy nebo s hyperhemolýzou při aplastické krizi po virovém infektu u nemocných s hemolytickými chorobami

 chronická forma: pozvolný rozvoj anemických příznaků

 *laboratorní vyšetření*

 **normocytární normochromní** anémie

 pokles počtu retikulocytů pod 0,1%

 normální počet leukocytů a trombocytů

 v kostní dřeni chybějí prekurzory erytropoézy (< 0,5%) při zachovalé granulopoéze a trombopoéze

 ověření nálezu – trepanobiopsie dřeně

 *diferenciální diagnóza*

 MDS, aplastická anémie, myelofibróza

 u čisté aplazie červené řady nejsou změny karyotypu, v kostní dřeni není fibróza a koncentrace erytropoetinu v séru je výrazně zvýšená

 *terapie*

 imunosuprese – prednison, možná kombinace s cyklofosfamidem a ciclosporinem A – efekt cca u 70% nemocných

 u dětí přichází u těžkých forem kromě imunosuprese i transplantace krvetvroných buněk

nemocní s thymomem → thymektomie

 plazmaferéza, podávání ATG

 u kongenitální formy rezistentní na imunosupresi je indikována transplantace krvetvorných buněk