**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