

# Získaná a vrozená selhání kostní dřeně

<b>Selhání kostní dřeně</b>	<b>Název nemoci</b>
Získaná onemocnění s postižením všech tří krvinek linií	- Aplastická anemie
	- Paroxysmální noční hemoglobinurie
	- Refrekterní cytopenie
Vrozená onemocnění s postižením všech tří krvinek linií	- Fanconiho anemie
	- Dyskeratosis congenita
	- Shwachmanův-Diamondův syndrom
	- Amegakaryocytová trombocytopenie
Onemocnění s izolovaným postižením erythropoezy	- Diamondova-Blackfanova anemie
	- Vrozená dyserythropoetická anemie
	- Transientní erytoblastopenie dětského věku
Onemocnění s izolovaným postižením granulopoezy	- Těžká vrozená neutropenie (Kostmannův syndrom)
Onemocnění s izolovaným postižením megakaryopoezy	- Trombocytopenie s aplázií radií (TAR syndrom)

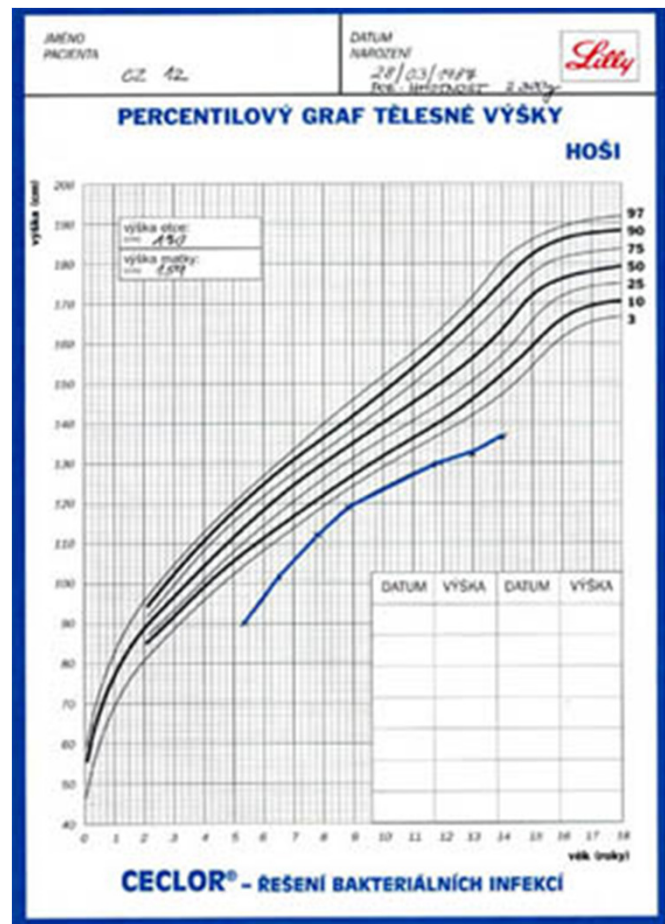
# Diamondova-Blackfanova anemie

- **Vrozená aplázie červené řady, manifestující se v 90% případů před 1. rokem života (při porodu v 25%)**
- **Heterogenní onemocnění**
- **Incidence: 4-7/1 mil. narozených**
- **80% případů sporadických, 20% autozomálně dominantní nebo recesivní dědičnost**
- **Somatické anomálie u 50% dětí: kraniofaciální abnormity, palec HK, porucha sluchu, malá postava**

# Anomálie palce



# Malý vzrůst u pacienta s DBA



# Diamondova-Blackfanova anemie

## Hematologické nálezy

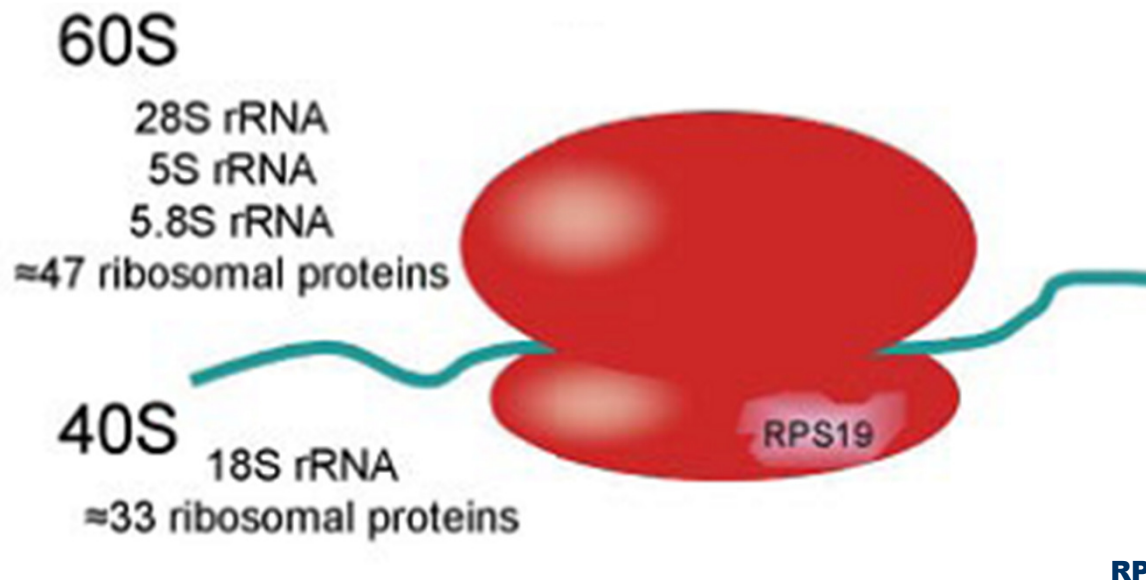
- **Normocytární/makrocytární anemie**
- **Retikulocytopenie**
- **Leukocyty a trombocyty normální**
- **Zvýšený HbF, zvýšená exprese *i* antigenu**
- **Izolovaná redukce erytroid. prekurzorů v KD**
- **Zvýšená ADA v erytrocytech**
- **Obvykle snižená tvorba kolonií BFU-E,CFU-E *in vitro*, rezistence k EPO**

# Diamondova-Blackfanova anemie

## Etiopatogeneze

- Heterogenní onemocnění typem dědičnosti, klinickými projevy, asociovanými anomáliemi, odpovědí na léčbu
- Mutace v 9 DBA ribosomálních proteinových genech u 50% pacientů (RPS19 25%, RPL5 7%, RPS26 6%)
- Selhání erytropoezy je důsledkem haploinsuficience ribosomálních proteinů
- Ribozomální stres zvyšuje expresi p53, což má za následek zástavu buněčného cyklu a apoptózu buněk erytropoezy, která v průběhu fetálního/časného vývoje prudce expanduje a vyznačuje se vysokou proliferační aktivitou
- Chybná funkce některých transkripčních faktorů erytropoezy (GATA1) v důsledku ribozomální dysfunkce

# Eukaryotický ribozom



RP: jsou nezbytné pro proteosyntézu, reprezentují 5-10% všech buněčných proteinů. Vliv na erytropoezu? Vliv na vznik přídatných anomálií?

## **Snímek 7**

---

**u1**

user; 22.11.2015



# Diamondova-Blackfanova anemie

## Léčba a průběh

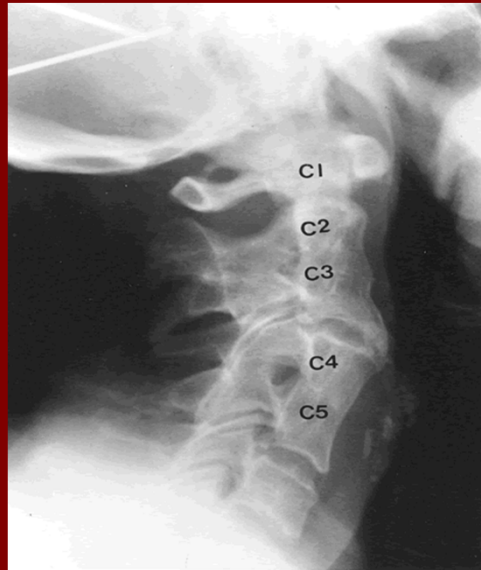
- **Steroidy** (redukuje expresi p53)
- **Transfúze**
- **Chelátory železa**
- **TKD**
- **Spontánní remise/malé dávky steroidů u 1/3, závislost na steroidech v 1/3, rezistence na steroidy/závislost na trf v 1/3**
- **Sekundární hemosideróza**

# Pacientka, DBA

- RA: zdravá starší sestra
- OA: p.h. 3160/46, Klippel-Feilův sy a Sprengelova anomálie lopatek
- První transfúze erymasy v 3 týdnech života na Hb 60 g/l, v KD 6% a 2,8% červené řady, retikulocyty 1%, MCV zvýšen
- Léčba kortikoidy v kojeneckém věku neúspěšná
- V r. 2010 nalezena mutace RPS26
- Závislost na transfúzích v intervalu 4-6 týdnů
- Od 2 let života léčena deferasiroxem (Exjade) pro opak. feritin > 1000

# Klippelův-Feilův syndrom a Sprengelova anomálie lopatek

Fúze cervikálních obratlů C2-C3, C4-C5  
vysoký stav lopatek



# Transientní erythroblastopenie dětského věku (TEC)

- **Anemie normocytární, retikulocytopenie, erythroblastopenie v KD**
- **Normální počet leukocytů a trombocytů (obvykle)**
- **HbF a ADA v ery normální**
- **Získaná anemie, více než 80% pacientů > 1 r, pouze 10% > 3 roky**
- **U 60% předchází virový infek, protilátky proti erytroidním progenitorům**
- **Úprava KO a KD do 1-2 m, 10% pacientů > 4 m**
- **Léčba: sledování, transfuse při klinických potížích**

# TEC - kasuistiky

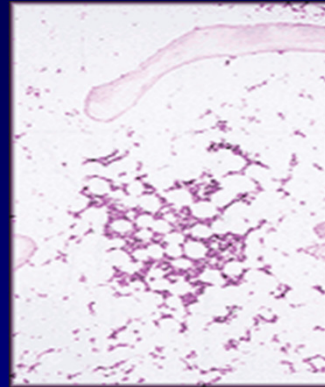
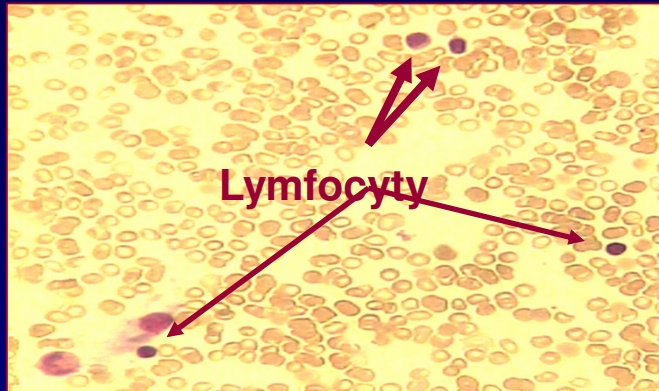
- **děvče, 21 m, přijata v spádové nemocnici pro kolaps, Hb 57, přeložena na KDHO.**
- **KO: Hb 52, ery 1,83, MCV 81,7, retikulo 0,39, leu 7,8, trombo 415. KD: č.ř. 1,2%. Virologie negativní. Trf 1 TU ery masy. V průběhu měsíce sledování vzestup retikulocytů na 5,8%.**
- **děvče, 3,5r, 3 týdny před přijetím „chřipka“, pro bledost a nechutenství vyšetřena u OL, Hb 46, odeslána k přijetí.**
- **KO: Hb 43, ery 1,5, MCV 78,4, retikulo 1,65%, leu 11,0, trombo 757. KD: č.ř. 21,2%. Skrínink virů negativní. 1 TU erymasy. Ve stolici Salmonela enteritidis.**

# Diferenciální diagnóza selhání kostní dřeně (hypoplastická kostní dřeň)

- **Selhání KD s postižením více krvetvorných řad**
  - Získaná aplastická anemie
  - MDS-refrakterní cytopenie
  - PNH-SAA
  - Hypoplastická předfáze BCP-ALL
  - Hemofagocytující lymfohistiocytóza
- **Vrozená selhání KD:**
  - Fanconiho anemie (FA)
  - Dyskeratosis congenita (DC)
  - Shwachmanův-Diamondův syndrom (SDS)
  - Vrozená amegakaryocytární trombocytopenie (CAMT)
  - Amegakaryocytární trombocytopenie s radioulnární synostózou (ATRUS)
  - Vrozená selhání KD blíže nezařazená

# Diagnostika selhání kostní dřeně

Hypoplastická kostní dřeň



**Aspirace a biopsie KD**

v intervalu  
2 týdnů

**Druhá aspirace a biopsie KD**  
(referenční laboratoř)

**Vyloučení Fanconiho anemie**  
(DEB test)

**Vyloučení ostatních vrozených selhání KD**  
(pečlivé fyzikální vyš., rodinná anamnéza,  
elastáza ve stolici , molekulární vyš.)

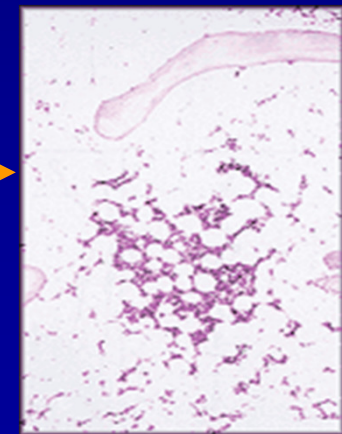
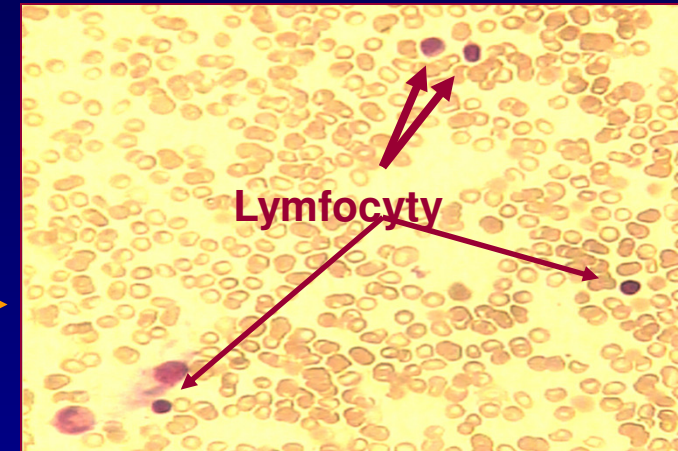
**Vyloučení PNH**  
(průtoková cytometrie, hemolýza, trombózy)

**Vyloučení cytogenetického klonu**  
(klasická cytogenetika a/nebo FISH)

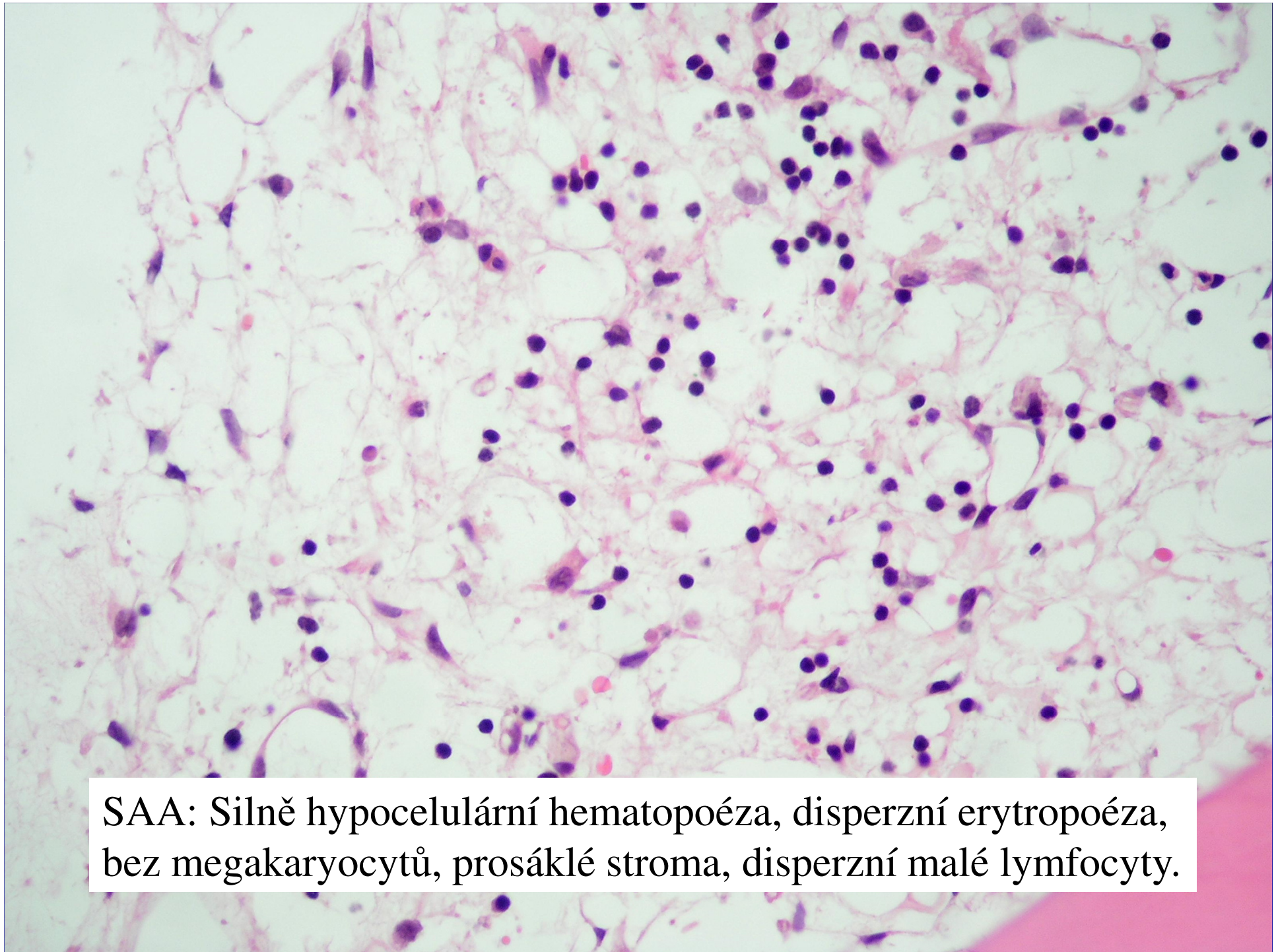
## Získaná aplastická anemie u dětí – diagnostická kritéria

- **Hematologická kritéria SAA:**  
periferní pancytopenie ve 2 liniích:  
plt <  $20 \times 10^9/l$   
ANC <  $0.5 \times 10^9/l$   
ret <  $20 \times 10^9/l$

+ snížená buněčnost (<30%) v biopsii KD





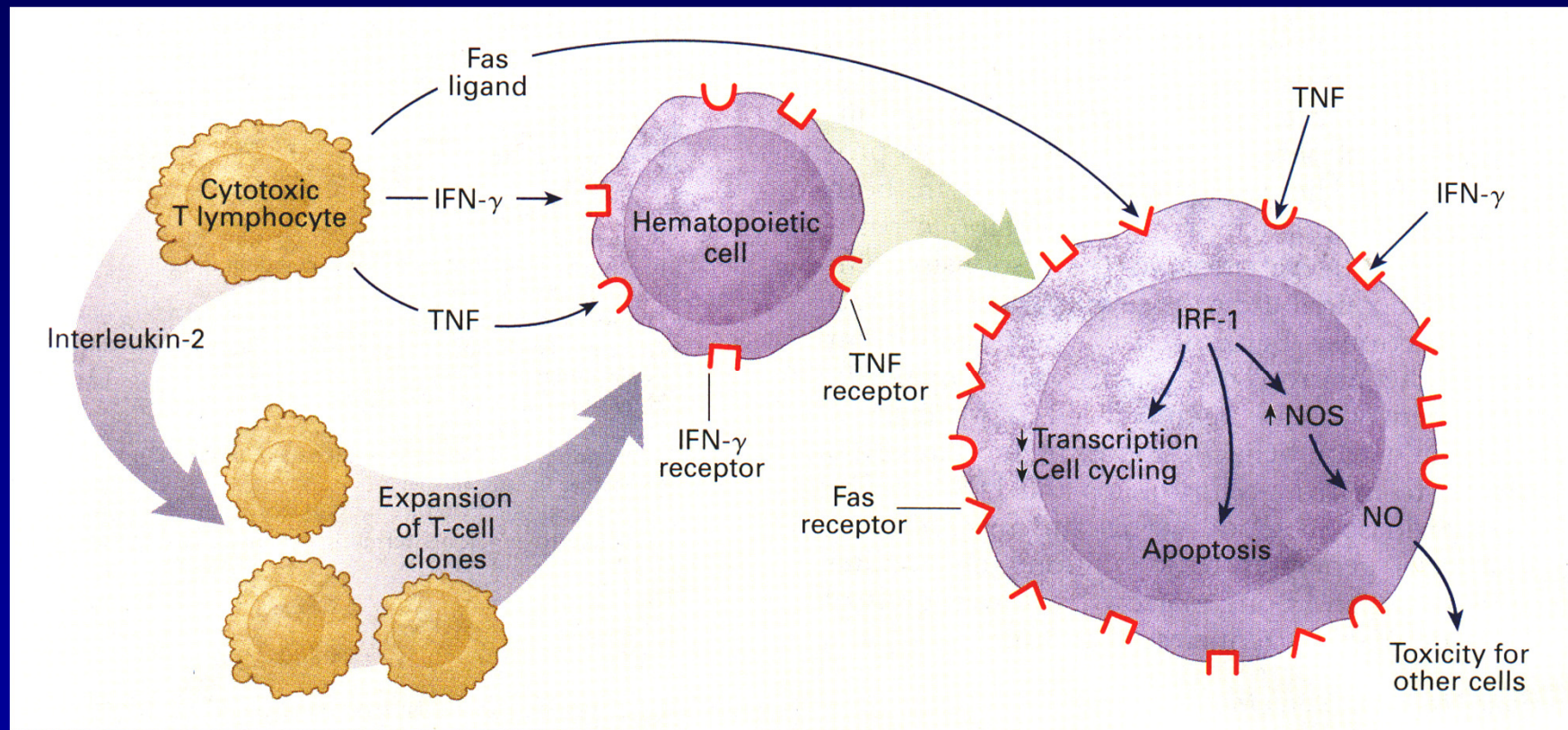


SAA: Silně hypocelulární hematopoéza, disperzní erytropoéza, bez megakaryocytů, prosáklé stroma, disperzní malé lymfocyty.

## Pacient, Dx Hepatitis-SAA sy

- **17letý chlapec** hospitalizován na infekčním oddělení pro **akutní hepatitidu non-A,B,C**, pro závažný průběh přeložen do IKEM, kde nasazen Prednison, fce jater zlepšena a přeložen na PK do FNM. Biopsie jater. Vyloučena autoimunitní hepatitida.
- V průběhu zlepšování fce jater rozvoj pancytopenie, **5 týdnů od začátku hepatitidy Dx SAA** s KO: Hb142, MCV 87, retikulo 0,85%, leuko 3,0, AGC 1890, trombo 21, během týdne pokles AGC pod 100, trombo pod 5.
- Aspirace KD: střední buněčnost ve sternu s oj. mgkc, v kyčlích krvetvorba prakticky chybí. Biopsie KD: buněčnost 10%, krvetvorba ve většině obsahu chybí, difusní lymfocytóza. Svědčí pro SAA. Cytogenetika norm.
- MSD-HSCT 2,5 m od Dx hepatitidy a 3 týdny od Dx SAA

# Imunitní poškození krvetvorby



## Pacientka 18 r, Dx velmi těžká aplastická anemie

- RA a OA bez pozoruhodností
- 3 týdny před Dx hemoragická diatéza, v předchorobí lehká viróza
- **KO:** Hb 76, MCV 98,7, retikulo 3,08%, leu 4,2, S42, T10, AGC 2184, trombocyty 57.
- Aspirace KD ze 2 míst: Zvýšená buněčnost ve sternu, gr.ř. 42,5%, č.ř. 16%, **mgkc zcela oj.**, lymfo 33,6%. V kyčli snížená buněčnost, gr.ř. 17,2% (zralé formy), č.ř. 5,6%, lymfo 70,4%.
- Biopsie KD: **Buněčnost pod 5%**, dominuje disperzní lymfoidní infiltrace, mgkc nezastiženy, bez dysplastických rysů. Odpovídá SAA.
- Cytogenetika: 46,XX (10)
- **Aspirace KD za 2 týdny.:** Aspirát ze sternu významně zhoršen, ubylo buněčnosti, gr.ř. 12,8%, č.ř. 2,8%, mgkc chybí, lymfo 76%. V kyčli krvetvorba nezastižena.
- Biopsie KD: Buněčnost pod 5%, odpovídá SAA.
- **KO :** Hb 80, retikulo 0, leu 1,6, AGC 123, trombo 22.
- **Dx: velmi těžká aplastická anemie (vSAA)**

## Pacientka, Dx vSAA

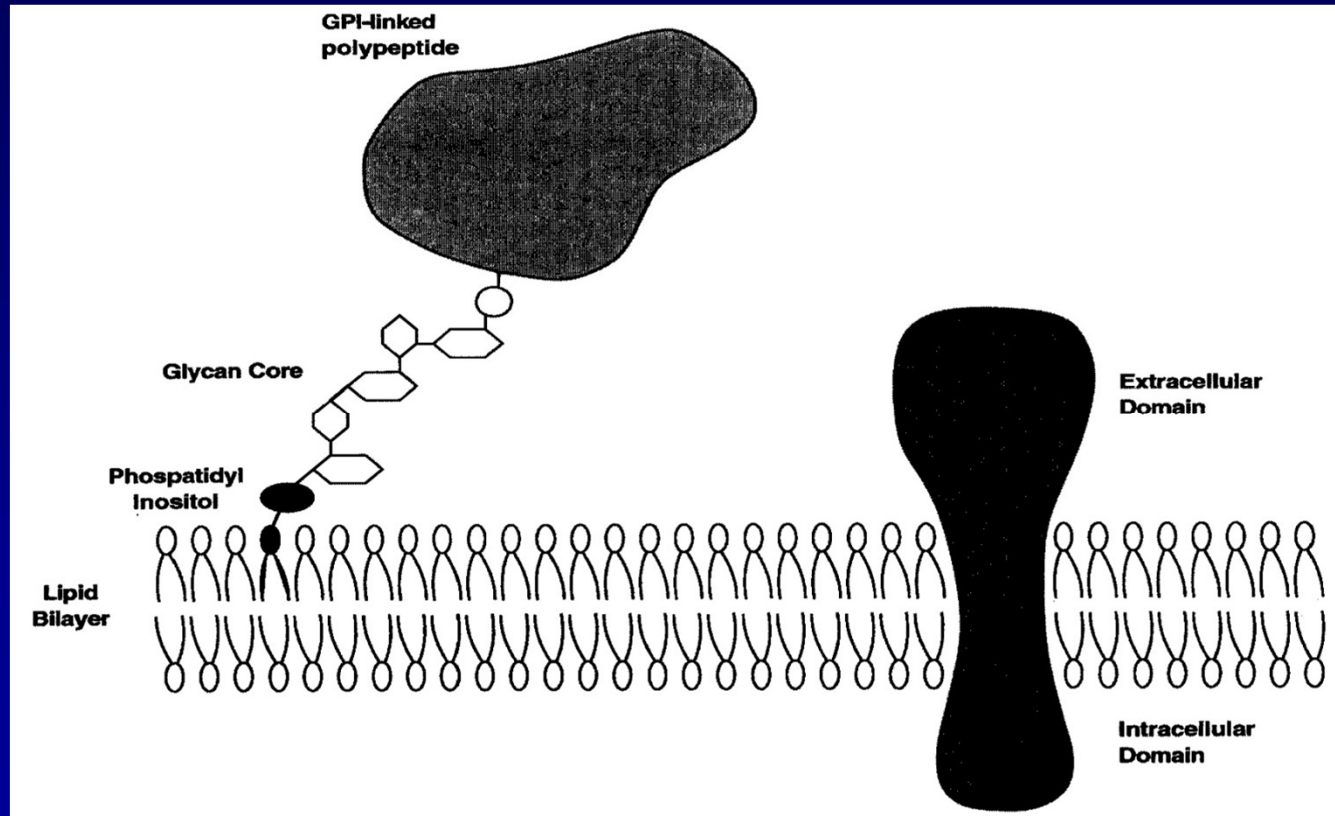
- Terapie: bratr haploidentický, **IST (králičí ATG + CsA)**, Neupogen
- **Od d27 postupný vzestup leuko**
- **D+50 od IST:** Hb 83, **retikulo 9,8%**, leuko 4,7, **AGC 4037**, trombo 155
- **D+120:** KO: Hb 115, MCV 98,3, retikulo 2,13%, leuko 2,7, AGC 2022, trombo 144.
- **Aspirace KD:** Zvýšená buněčnost, gr.ř. 51,6%, č.ř. 34%, mgkc dosti, lymfocyty 8,4%.
- **Průběh nemoci:** CsA v plné dávce 3 měsíce po dosažení CR, dále postupné vysazování,
- **Relaps 2 roky od Dx:** závislá na trf, není odpověď na CsA, **AGC 0**, nalezena 1 HLA neshodná (8/10) dárkyně v registrech, 2 m od relapsu sepse a flegmóna genitálu, Klebsiella pneumonie ESBL, granul trf, alo anti M protilátka
- PNH klon: FC: gran 4% ery 0,3%
- koňské ATG za 3 m od relapsu, od D+90 zlepšování KO, vysazen G-CSF
- metrorrhagie, HRT bez efektu, trf ery a trombo
- Za 6 m hysterektomie
- Jeden rok od relapsu KO: Hb 107, leu 2,9, ANC 1293, trombo 59, retikulo 2%. Předána k dalšímu sledování do ÚHKP Praha
- progrese PNH klonu: gran. 63% ery 7%, rozvoj hemolýzy, opak. potřeba transfuzí, zahájena léčba eculizumabem v r. 2015

## Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

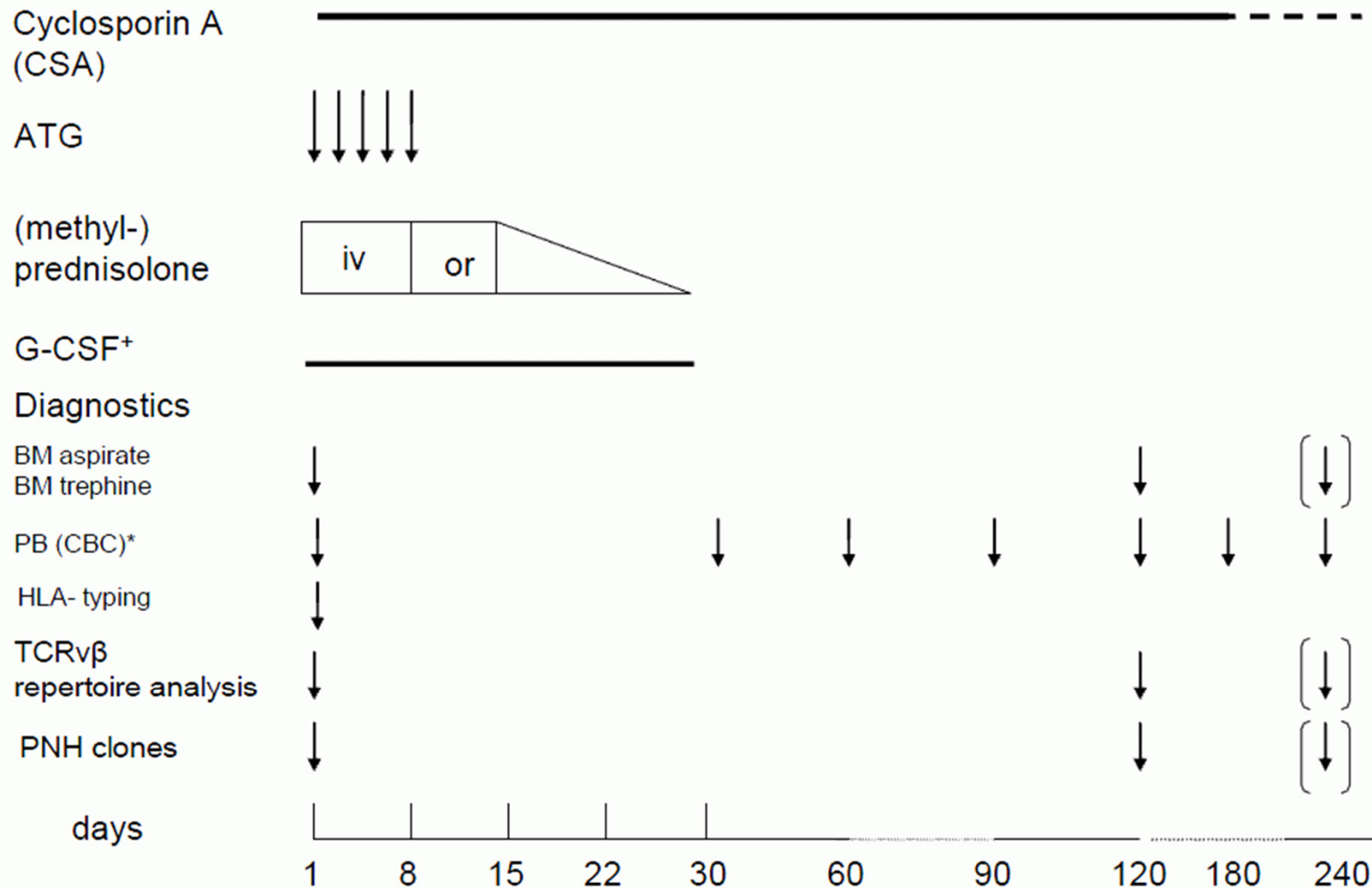
- Klonální onemocnění pluripotentní kmenové buňky
- Vzácné onemocnění (5-10x méně časté než SAA)
- **Korpuskulární hemolytická anemie**
- Intravaskulární komplementem vyvolaná hemolýza s hemoglobinurií
- Ataky tmavé moči, často navazující na infekci
- **Žilní trombózy** v neobvyklých lokalizacích (Budd-Chiari syndrom, mozkové splavy, mesenterické žíly)
- **Rozvoj aplastické anemie, MDS, AML**
- Opakované infekce

Mutace genu **PIG-A** (Phosphatidyl Inositol Glycan). Důsledkem je chybění glykosylfosfatidylinositolonové (GPI) kotvy povrchových proteinů k membráně buňky  
Chybění/snížená exprese komplement regulujících proteinů **CD55** a **CD59** na erytrocytech a granulocytech.

Aktivovaný komplement hemolyzuje erytrocyty  
Chybění **CD59** na trombocytech je rizikovým faktorem trombózy



# SAA/RC - IST

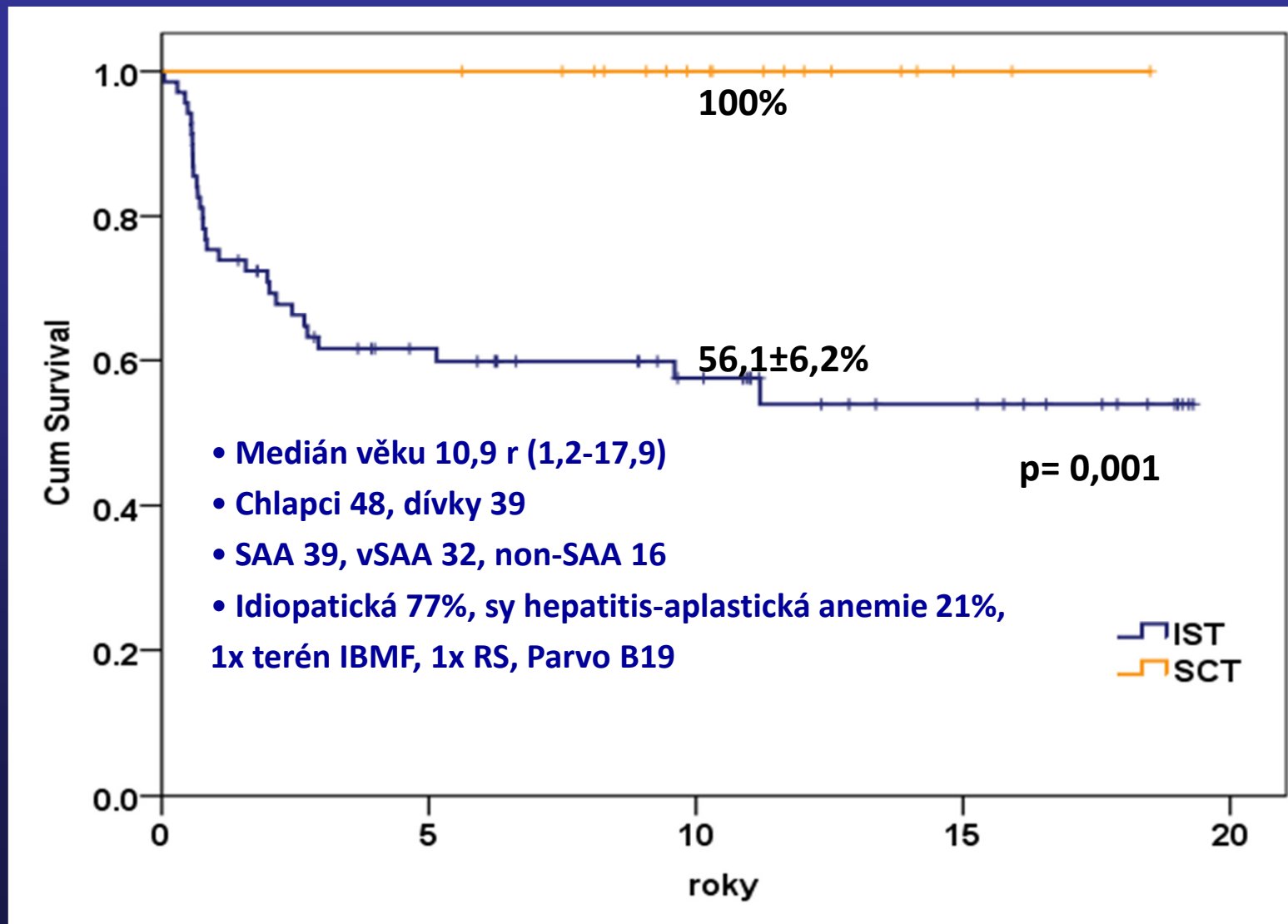


+ G-CSF at day 1 for patients with an ANC < 500

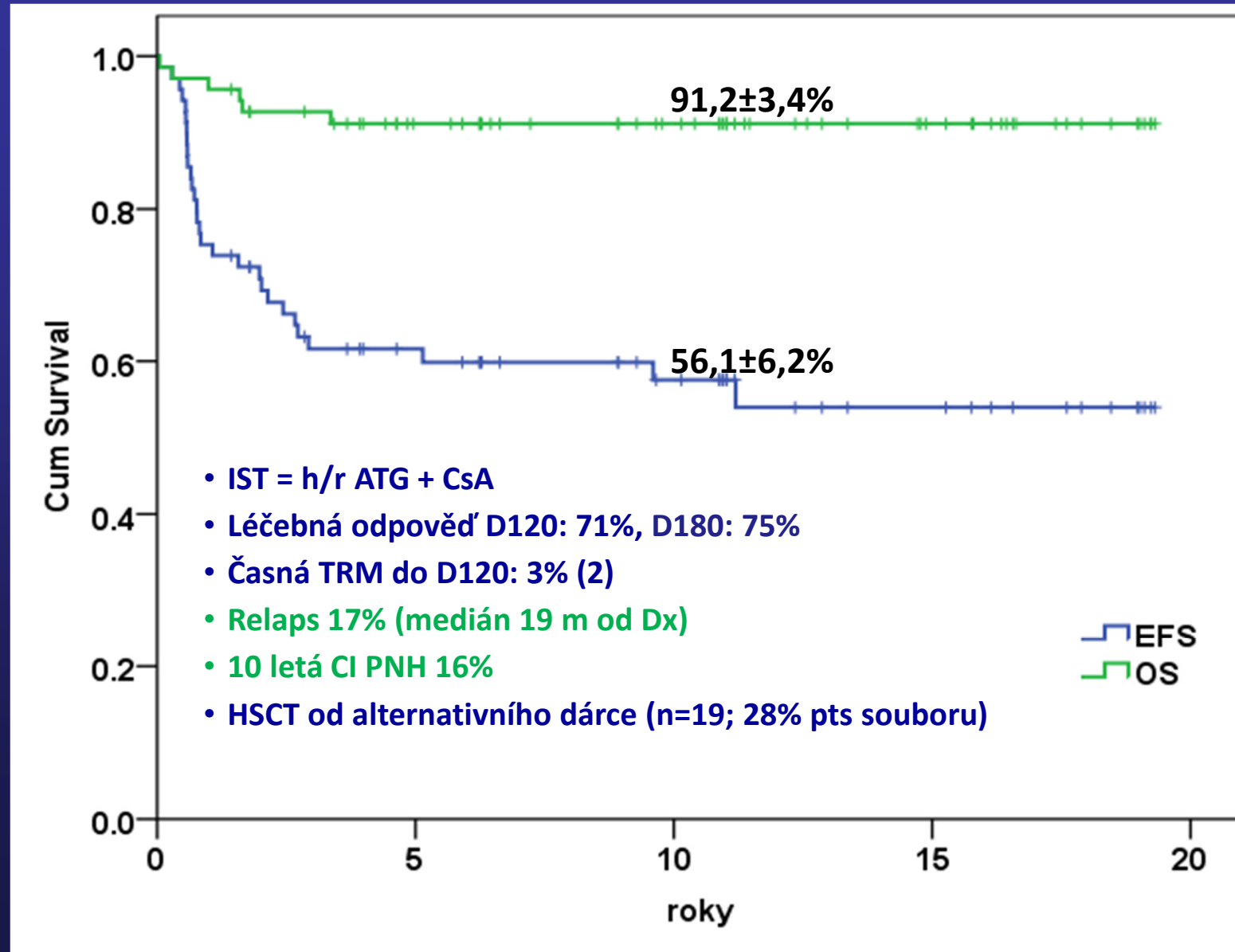
\* CBC for response evaluation: day 30, day 60, day 90, day 120, day 180, day 240, day 360, 1.5 yrs, 2 yrs, and thereafter yearly



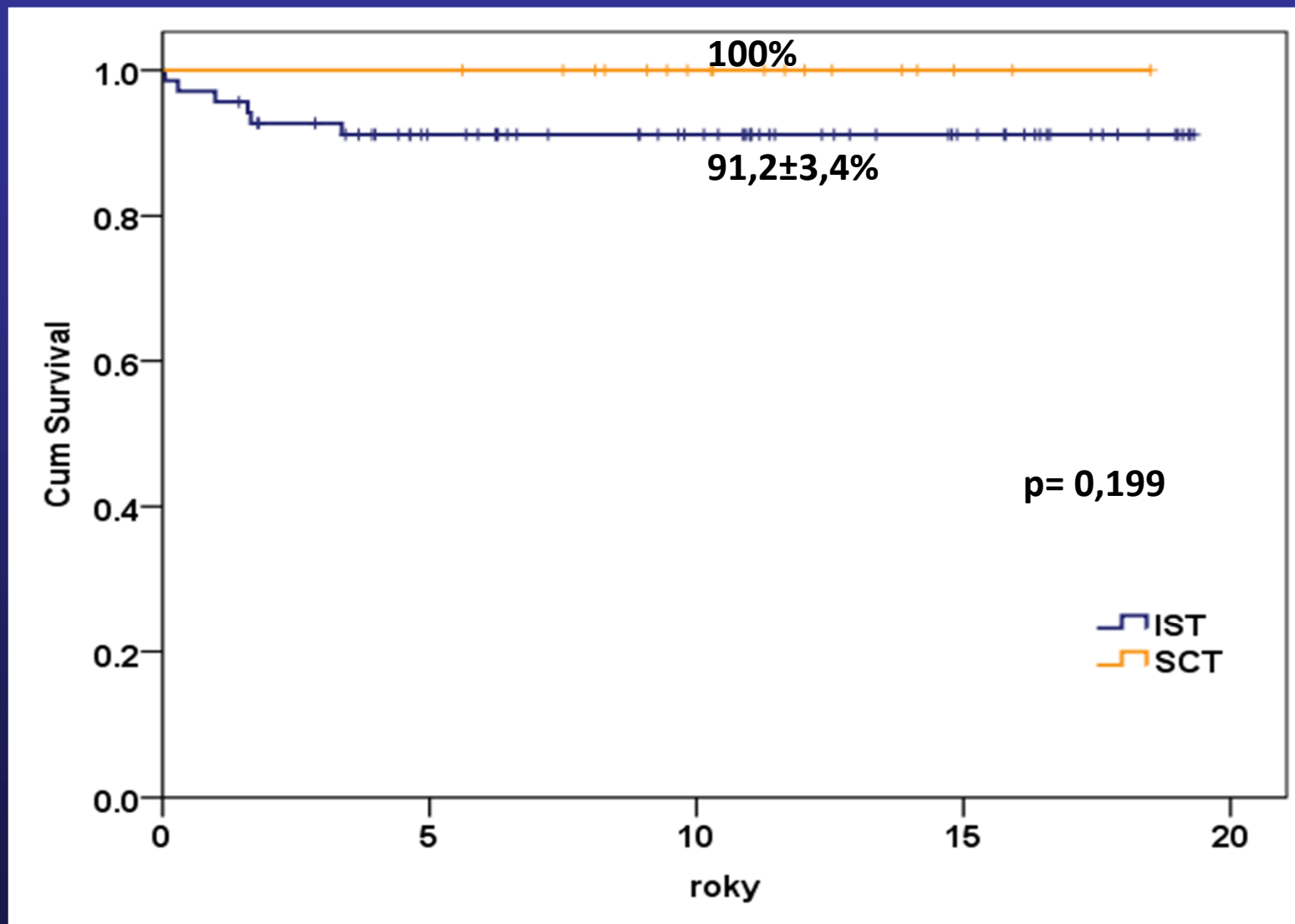
# Léčba získané aplastické anemie 1996-2013 (n=87) 10y EFS MSD HSCT (n=18) vs. IST (n=69)



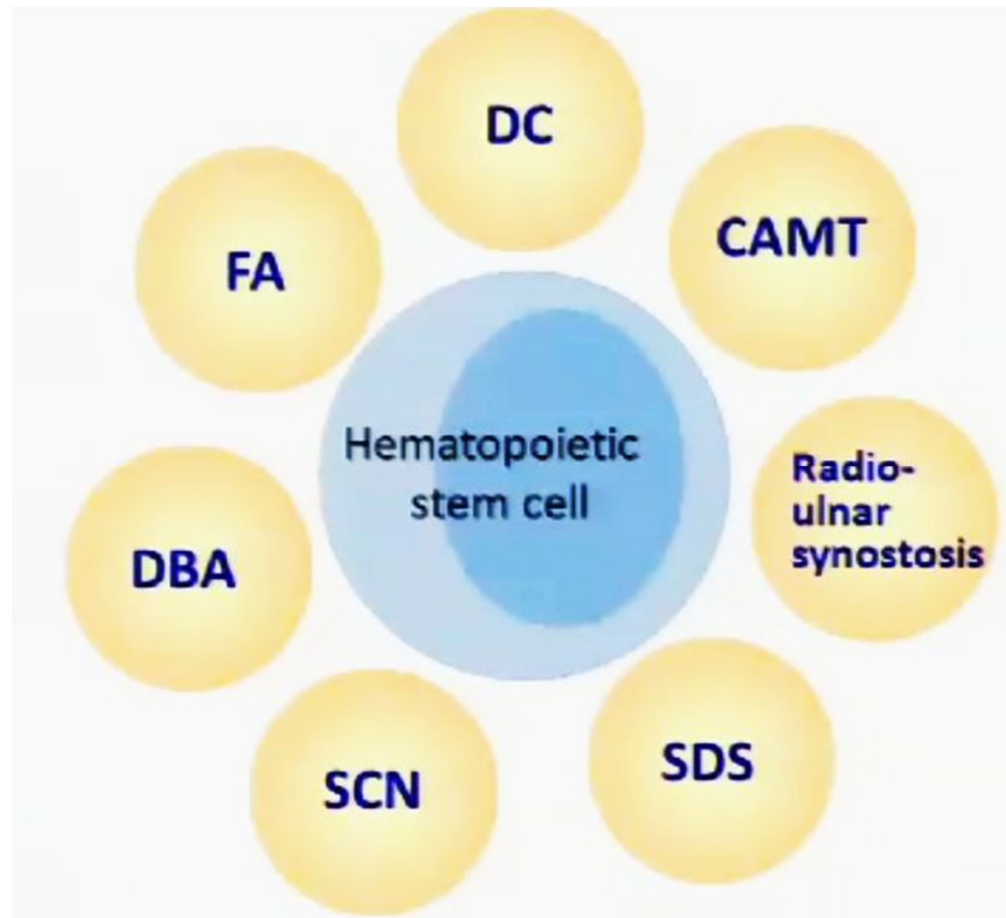
# Imunosupresivní léčba získané aplastické anemie EWOG MDS 1996-2013 (n=69), 10y EFS/OS



# Léčba získané aplastické anemie 1996-2013 (n=87) 10y OS MSD HSC T (n=18) vs. IST (n=69)



Vrozená selhání KD a  
RCC mají překrývající se morfolocké znaky



## Pacientka, Dx FA

- 1995 (4 r) amputace rudimentu palce HK, trombocytopenie  $70-90 \times 10^9/l$
- 1997 (6 r) selhání KD s pancytopenií a závislostí na trf ery a trombo
- Hypoplastický palec PHK, kožní pigmentace, hypertelorismus, malý vzrůst
- Dx FA
- Léčba: anabolika mající za následek plnou obnovu fce KD a normalizaci KO
- Hirsutismus, amenorhea, DM I. typu
- Onkologická dispenzarizace

# Pacientka 11r, Dx FA

- Zdravá sestra, p.h. 3040g, OA bpn.
- V 11 letech bronchopneumonie, v KO pancytopenie Hb 49, MCV 117, leu 1,7, AGC 350, trombo 16, zpětně rodiče udávají snadnější tvorbu hematomů v posledních 2 letech. Trf ery a trombo.
- KO po odeznění infektu: Hb 69, MCV 97,5, retikulo 0,55%, leu 3,0, AGC 480, trombo 51.
- Aspirace KD: Normocelularita, gr. ř. 22%, č.ř. 40,8%, mgkc snižené, lymfo 29,6%. Bez nápadnější dysplázie.
- Biopsie KD: Trilineární nepravidelně rozložená krvetvorba kolem 40%, mgkc redukované, bez výraznější dysplázie.
- FCM: Významná suprese CD34 i CD117+ bb
- Cytogenetika: 46,XX (15)
- HbF 2,5%                      PNH klon neprokázán

# Pacientka Dx FA

- Antropologické vyšetření: Porucha růstu s významnou familiární složkou, mikrocefalie. Nález svědčící pro FA není jednoznačný. Výrazné opoždění osifikace skeletu HK.
- Spontánní chromozomální zlomy 13%, DEB indukované 30%, spontánní blokáda buněk v G2 fázi, hypersensitivita buněk k mitomycinu C (Würzburg).
- Dx: Fanconiho anemie, komplementační skupina A
- Sestra 7 r, FA vyloučena, HLA identická
- Transplantace kostní dřeně od HLA id sestry, předtransplantační režim fludarabin 4x30mg/m<sup>2</sup> + cyklofosfamid 4x300 mg/m<sup>2</sup> + ATG, CsA + MP
- aGVHD gr I, kompletní dárcovský chimerismus
- Žije bez známek GVHD, Lansky skóre 100%

# Fanconiho anemie

syndrom chromozomální instability charakterizovaný selháním kostní dřeně a zvýšeným výskytem malignit

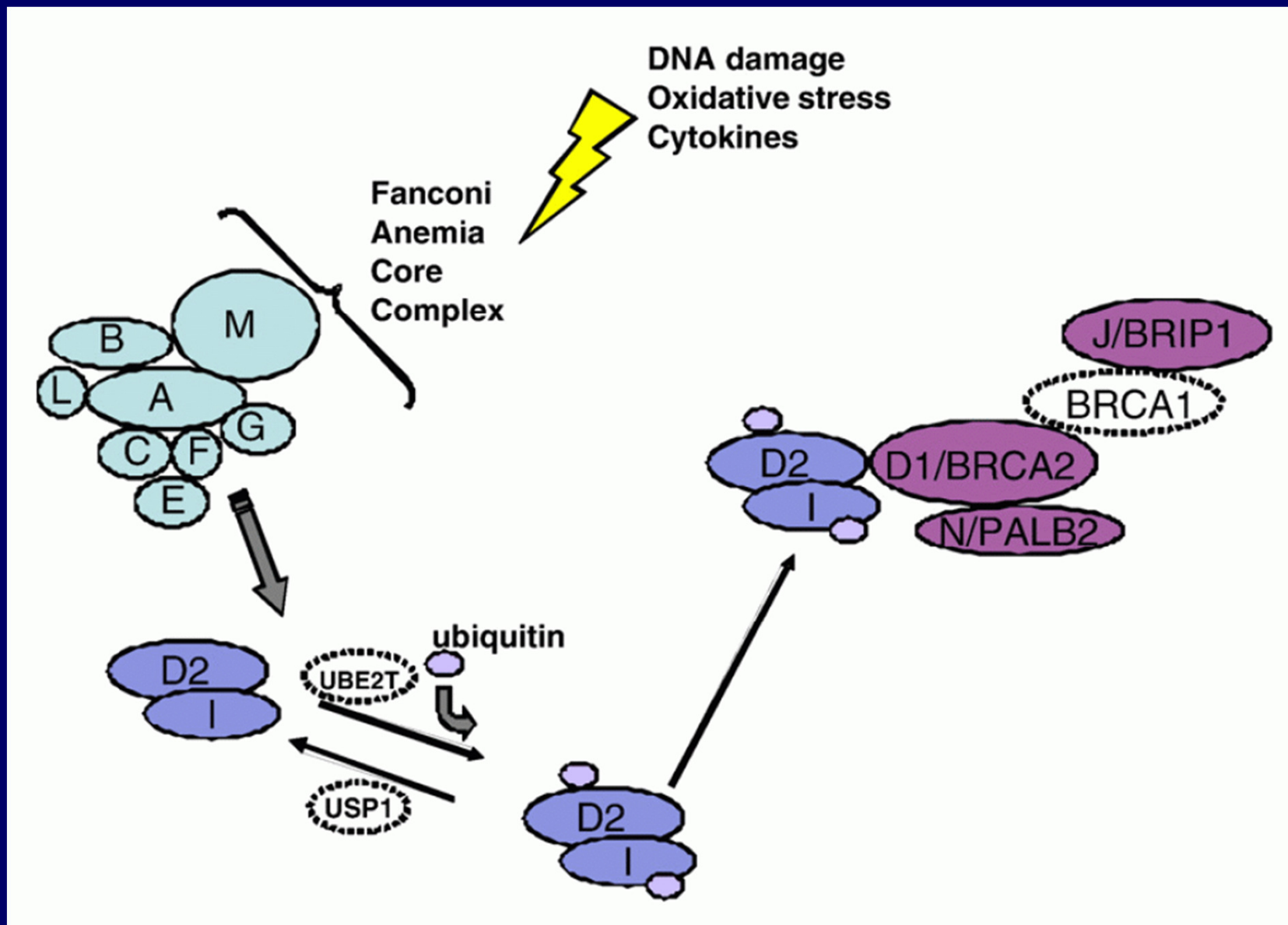




**Tabulka 13.2.2.-1. Nejčastější lokalizace anomálií u Fanconiho anemie (N = 955 pacientů)**

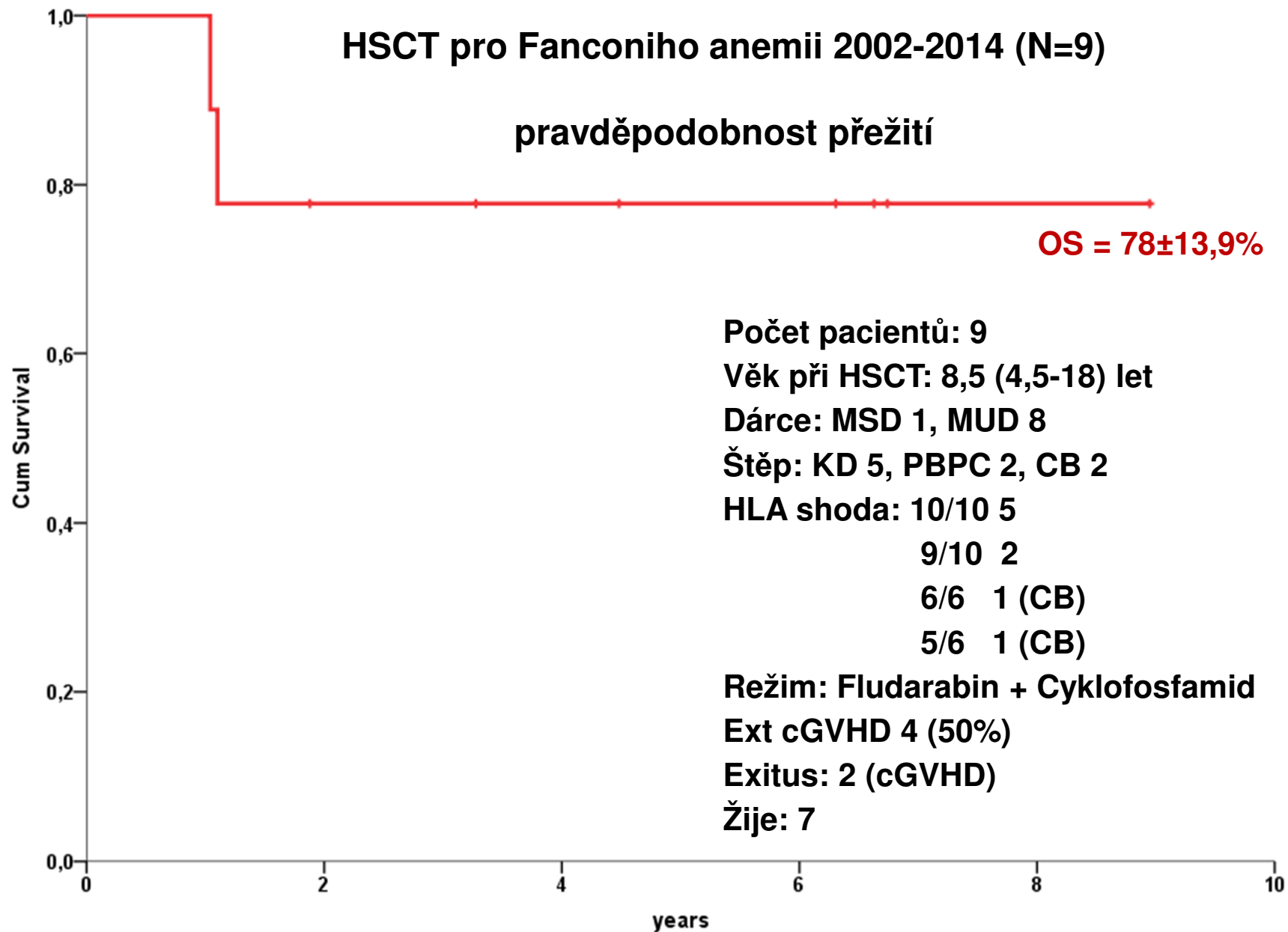
<b>Abnormalita</b>	<b>N (%)</b>
Kůže	60
Malá postava	57
Anomálie horní končetiny	48
Mužský hypogonadismus	37
Hlava	27
Oči	26
Ledviny	23
Psychomotorická retardace	13
Porodní hmotnost < 2 500g	12
Uši	10
Jiné anomálie skeletu	6
Kardiopulmonální	6
Gastrointestinální	4
Žádné anomálie	20
Pouze malá postava	1
Pouze kůže	3
Pouze malá postava a kůže	4

# Mutace v jednom z 13 FA genů – defektní schopnost opravy porušené DNA



## HSCT pro Fanconiho anemii 2002-2014 (N=9)

pravděpodobnost přežití



## Výskyt zhoubných nádorových onemocnění u vrozených selhání kostní dřeně

- **Fanconiho anemie:** přežití do prvního nádoru 29 r, medián věku Dx AL 13 r (0,1-49), MDS 14 r(2-49), ca hlavy a krku 29 r (13-56)
- **Dyskeratosis congenita:** přežití do prvního nádoru 68 r, medián věku AML/MDS 12 r(8-20), nádory hlavy a krku 32 r (16-49)
- **Diamondova-Blackfanova anemie:** přežití do prvního nádoru 40 r, medián věku AML/MDS 21 r (1,2-45), osteosarkom 12 r (4-23)
- **Shwachmanův-Diamondův syndrom:** přežití do prvního nádoru 37 r, medián věku Dx AL 21 r(2-43), MDS 8 (0,5-42)