



**Katarzyna Pawelec**

**Niedokrwistości z zaburzeń  
wytwarzania u dzieci (aplastyczne  
wrodzone i nabyte)**

**Katedra i Klinika Pediatrii Hematologii i Onkologii AM,  
Warszawa**

# Niewydolność szpiku

- izolowany brak jednej linii komórkowej (erytrocytarnej, mieloidalnej lub płytkowej)  
lub
- całkowity brak wszystkich trzech linii z towarzyszącą jej pancytopenią związaną z hipoplazją lub całkowitą aplazją szpiku

# Niewydolność szpiku

- wrodzona
- nabyta

# Pancytopenie

- **Niedokrwistość aplastyczna typu Fanconiego**
- **Dyskeratoza wrodzona**
- **Zespół Shwachmana-Diamonda**
- **Małopłytkowość amegakariocytarna**
- **Nabyta niedokrwistość aplastyczna**

# Hipoplazje krwinek czerwonych

- **Niedokrwistość Diamona-Blackfana**
- **Przejściowa erytroblastopenia dziecięca**
- **Niedokrwistości dyserytropoetyczne**

# **Anemia aplastyczna typu Fanconiego (Fanconi Anemia-FA)**

- **Dziedziczenie autosomalne recesywne**
- **1200 przypadków**
- **chłopcy do dziewcząt jak 1,2:1**
- **Około 21 typów mutacji  
(FANCA, B, C, D1, D2, E, F, G, I, J, L itd)**
- **8 chromosomach  
(16q24.3; 9q22.3; 3q12.3; 13p25.3; 6p21.3; 11p15; 9p13;  
2p16.1)**
- **Najczęstszy typ FANCA 65-70% chorych  
następnie FANCC i FANCG u 8-10%**

# Patogeneza FA

- defekt naprawy DNA,
- wrażliwość na tlen
- nieprawidłowości hematopoezy komórek pnia w wyniku:  
apoptozy komórek,  
spadku poziomu IL-6, GM-CSF, IL-1 $\beta$   
wzrostu TNF- $\alpha$ .
- łamliwość chromosomów pod wpływem:  
promieni jonizujących,  
czynników klastogennych: mitomycyna C (MMC),  
diepoksybutan (DEB)  
spadku stężenia tlenu.

# Fanconi anaemia-the phenotype

Growth retardation and abnormal development



Stem cell failure



1000 fold risk of cancer





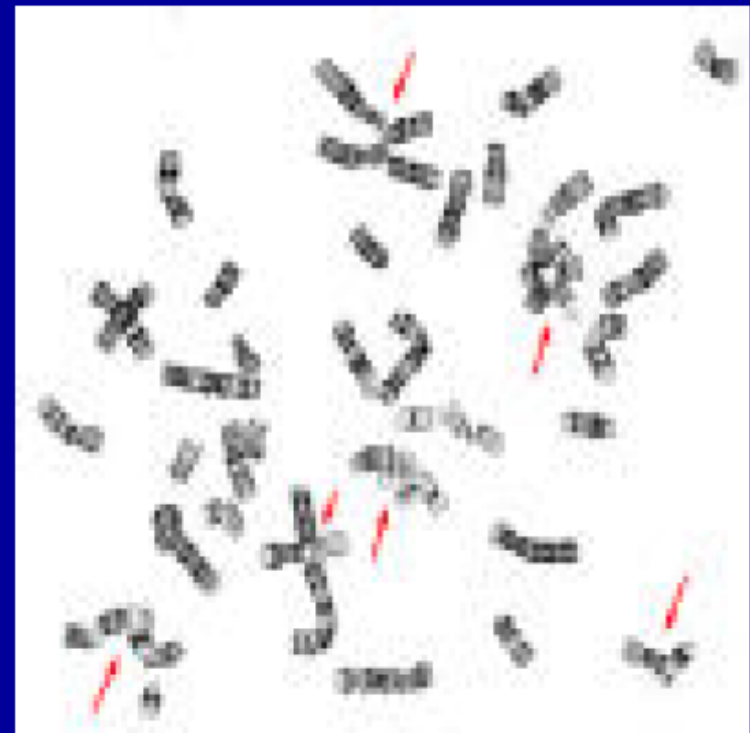
# Diagnosis

- Cultured lymphocytes  
Increased chromosomal  
breakage with exposure to  
diepoxybutane (DEB)  
and/or mitomycin C  
(MMC)



**10% with FA will be normal!**

DEB/MMC sensitivity does  
**not** correlate with disease  
severity





# FA „*klasyczne*” objawy

- niski wzrost,
- brak kciuka,
- małogłowie,
- „*cafe-au-lait*”
- charakterystyczny wygląd twarzy  
małożuchwie,  
szeroka podstawa nosa,  
zmarszczka nakątna

# FA pancytopenia

- brak w chwili urodzenia
- makrocytoza
- małopłytkowość
- hipoplazja pozostałych układów
  
- wiek 5-10 rż, mediana 7, >80% do 20 rż

# FANCONI ANEMIA

Clinical Features

## Autosomal Recessive Genetic Disorder

- Due to Chromosomal Breakage
- Common in Ashkenazi Jews

Rx

Bone Marrow Replacement



# FA badania

- **Morfologia - pancytopenia krwi obwodowej.**

**E - normocytarne, makrocyty,  
polikilocytoza.**

**Liczba L, PLT, RTC jest obniżona lub  
zerowa. Poziom Hb - obniżony,**

**Poziom HbF i EPO podwyższony**

# FA badania

- Szpik z oceną histopatologiczną oraz łamliwością chromosomów.
- Inne w poszukiwaniu wad:  
RTG układu kostnego,  
USG jamy brzusznej,  
EKG, ECHO serca,  
Badanie wzroku i słuchu.

# FA leczenie

Z wyboru ze znaczną pancytopenią krwi obwodowej (granulocyty obojętnochłonne  $<1000/\text{mm}^3$ , poziom Hgb  $<8\text{g/dl}$  lub płytek  $<40\text{-}50,000/\text{mm}^3$ )

- przeszczep szpiku od zgodnego dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego
- wykluczenie FA u dawcy rodzinnego na podstawie badania klinicznego, hematologicznego oraz cytogenetycznego.
- bez napromieniania i cyklofosfamidu



# FA leczenie

Zachowawcze: androgeny pierwszy rzut ,

Terapia łączona:

anaboliki (oksymetolon, dawka 2-5mg/kg/dobę)

kortikosteroidy (prednison 5-10mg/dzień),

wysokie dawki metylprednisolonu,

globulina antylimfocytarna,

cyklosporyna dla pacjentów bez możliwości przeszczepu,

Krwiotwórcze czynniki wzrostowe NIE.

Terapia genowa FA przyszłość

# FA

**Okolo 15% pacjentów rozwija:**

**MDS,**

**AML,**

**guzy lite: szczególnie**

**przewodu pokarmowego,**

**układu moczowego,**

**wątroby oraz mózgu.**

# **Niedokrwistość Diamonda – Blackfana (Diamond – Blackfan Anemia – DBA)**

- **2-7 przypadków na milion żywych urodzeń**
- **Selektywna depresja prekursorów układu czerwonokrwinkowego w szpiku.**
- **Układ granulocytów i płytkotwórczy bez odchyleń.**
- **Pierwszy raz choroba została opisana w roku 1936.**

# DBA

- Często rodzinnie.
- U około 25% pacjentów z DBA mutacja RPS19 (19q13.2) w obrębie chromosomu 19.
- Drugi gen stwierdzono na chromosomie 8 (8p23.2-p22).
- Typ dziedziczenia autosomalny dominujący rzadziej recesywny.
- W 50-60% przypadków mutacji RPS19 jest przypadkowych lub pojawiających się „*de novo*”.

## **DBA patogeneza**

- **Defekt erytroidalnych komórek potomnych zwiększona apoptozy  
zmniejszenie wrażliwości komórek progenitorowych na erytropoetynę w wyniku mutacji genu dla receptora erytropoetyny (EPO).**

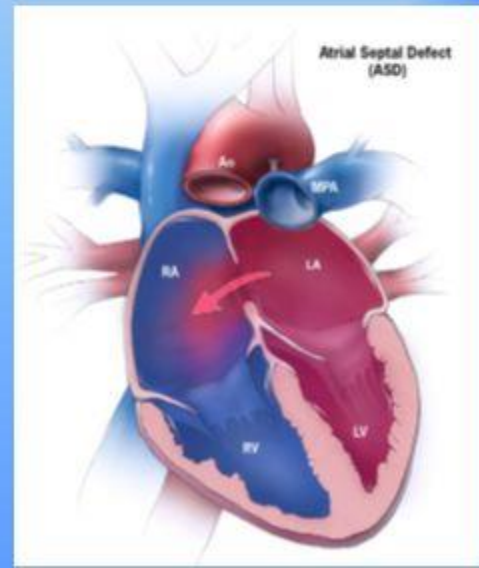
## DBA objawy

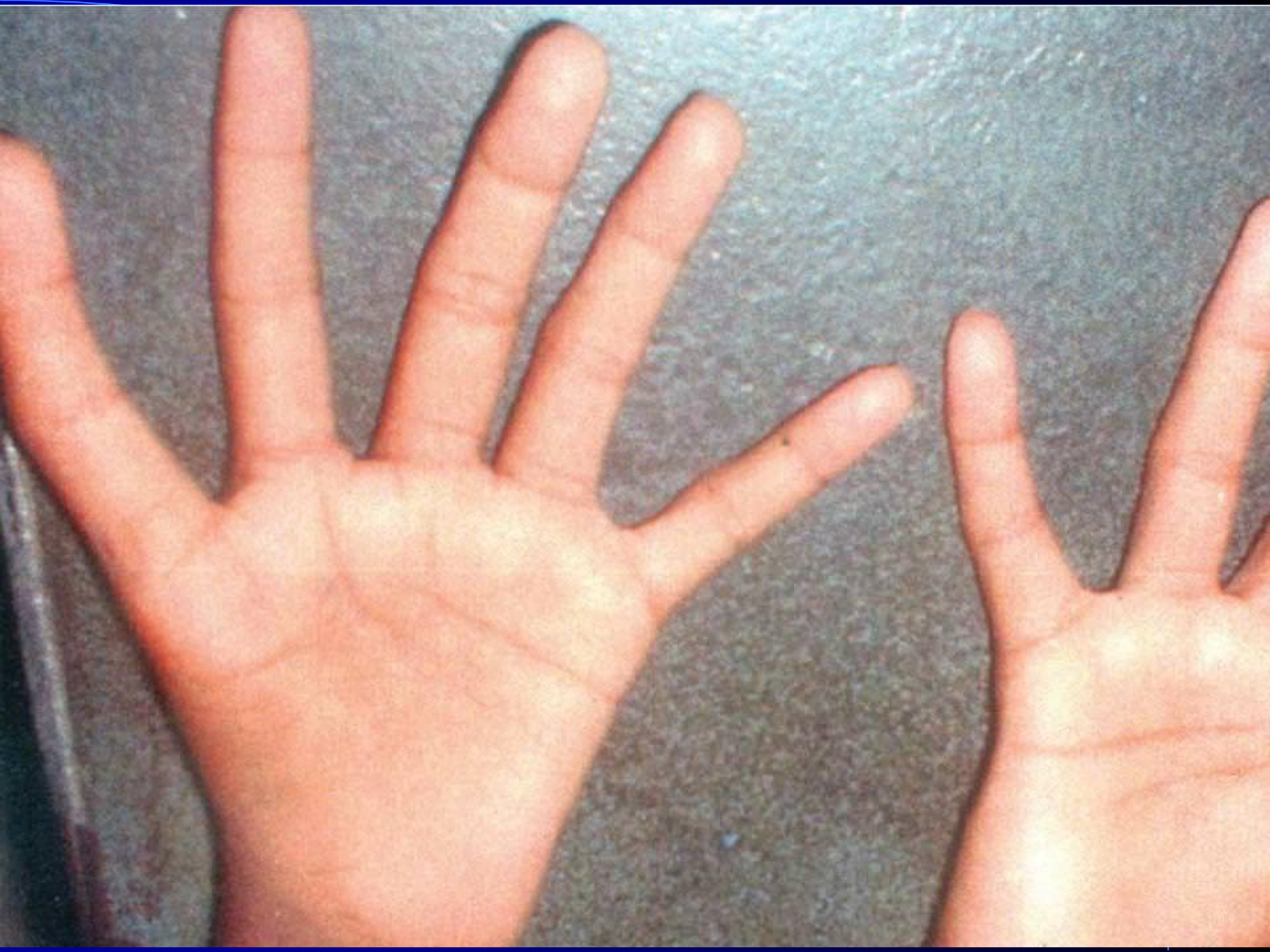
- Pierwsze objawy zwykle przy urodzeniu lub w pierwszych tygodniach, czy miesiącach życia.
- 90% przypadków DBA rozpoznawana jest do 18 miesiąca życia.
- Dominują objawy niedokrwistości: bladość, przyśpieszona czynność serca, szmer skurczowy nad sercem.

# Red Blood Cell Disorder

- Diamond Blackfan Anemia

- Rare, 5-7 per million
- bone marrow fails to make RBC, severely anemic
- Associated with birth defects (most common head and face, arms and hands, heart, genitourinary)







# Kryteria diagnostyczne DBA

- **Krwinki czerwone normochromiczne i normocytarne lub makrocytowe**
- **Liczba retykulocytów obniżona.**
- **Szpik bogatokomórkowy ze zmniejszeniem liczby erytroblastów lub ich brakiem.**
- **Liczba L jest prawidłowa lub nieco obniżona.**
- **Liczba PLT jest prawidłowa lub nieco podwyższona.**

## **DBA inne badania**

- **Fe w surowicy krwi wysoki,**
- **HgF i EPO podwyższony**
- **U 85% pacjentów z DBA podwyższony poziom deaminazy adenozynowej w krwinkach czerwonych (ADA).**

## **DBA wady wrodzone**

**Niski wzrost występuje u około 47% dzieci.**

- Szerokiego rozstawienie gałek ocznych,**
- Rozszczep wargi i podniebienia,**
- Zez, retinopatia stwierdzane są u prawie 50% pacjentów.**
- Wrodzone wady serca, układu moczowego i kostnego spotykane są u 8% chorych z DBA.**
- Achondroplazja i nieprawidłowa pigmentacją.**

# DBA leczenie

- Do roku 1951 roku tylko uzupełniające przetoczenia krwi.
- Samoistne remisje 1 na 3 lub 1 na 5 przypadków.

# DBA leczenie

- Leczenie glikokortykosteroidami rozpoczyna się po 2-3 miesiącach od rozpoznania DBA bo możliwość samoistnej remisji.
- Początkowa dawka prednisonu 2mg/kg/dobę w 3-4 dawkach podzielonych.
- Najwcześniej poprawa Hb i retykulocytów po 2-4 tygodniach.

# DBA odpowiedź na sterydy

- „steroidooporność”- brak efektu leczniczego, u około 30%-40% przypadków,
- „steroidowrażliwość”- uzyskanie poprawy z możliwością odstawienia leków, u około 10% przypadków
- „steroidozależność”- konieczność stałego podawania sterydów w dawkach podtrzymujących, u około 60% pacjentów

## **DBA inne metody leczenia**

- **Androgeny, cyklofosfamid, 6-merkapotopuryna, globulina antylimfocytarna.**
- **Wyższe dawki steroidów (4-6mg/kg/d prednisonu), pulsy z metylprednisonu (30-40mg/kg/d przez 3-4 dni)**
- **Cyklosporyna.**
- **Interleukiną 3 (IL-3) nie skuteczna.**

## **DBA przeszczep**

- **Przeszczep szpiku od rodzinnego dawcy szpiku (po wykluczeniu DBA) dla pacjentów steroidoopornych i zależnych od transfuzji**

**Dzieci z DBA mają predyspozycje do MDS, AML/ALL oraz innych chorób nowotworowych (guzy lite, chłoniaki).**



# **Przejściowa erytroblastopenia dziecięca (transient erythroblastopenia of childhood- TEC)**

- **Przyczyna: toksyny, alergeny, zakażenia**
- **Wiek: średnio około 26 m życia**
- **Bez anomalii rozwojowych**
- **Badania laboratoryjne: niska Hgb -5-6g/dl, retykulocytopenia- poniżej 1%, prawidłowe L i PLT**
- **Hemoglobina płodowa - norma i stężenie eADA w erytrocytach w normie**
- **Samoistne wyleczenie po 1-2 miesiącach**

## Diamond Blackfan Anemia compared to Transient Erythroblastopenia of Childhood

	<b>DBA</b>	<b>TEC</b>
Diagnosis (Median)	2.5 mo	23 mo
Age > 1 yr	12%	83%
Etiology	Inherited ?	Acquired
Antecedent History	None	Viral illness
Abnormal Physical Findings	24%	< 1%
Red cell Adenosine Deaminase (ADA)	Increased	Normal
MCV Increased (at dx)	80%	8%
Hb F Increased (at dx)	100%	25%
i Antigen Increased (at dx)	100%	20%

# **Niedokrwistości dyserytropoetyczne wrodzone (congenital dyserythropoietic anemia- CDA)**

- **Nieefektywna erytropoeza,  
Szpik: hiperplazja układu  
czerwonokrwinkowego z niedostateczną  
liczbą erytrocytów we krwi obwodowej**
- **W zależności od obrazu szpiku III typy**

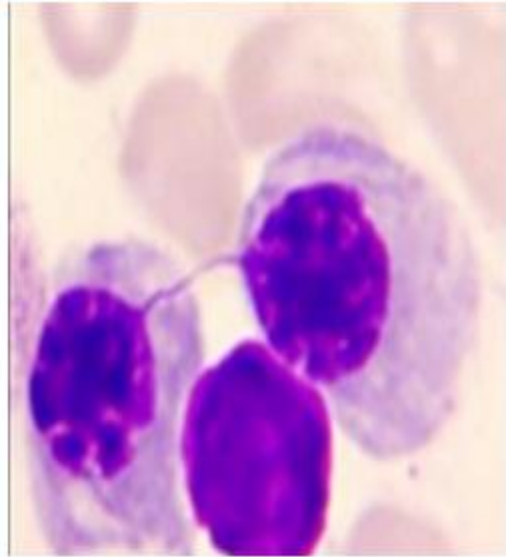
# CDA

**Typ I - makrocytoza, megaloblastyczny szpik, śródjądrowe mostki chromatyny, dziedziczenie autosomalne recesywne, gen CDAI**

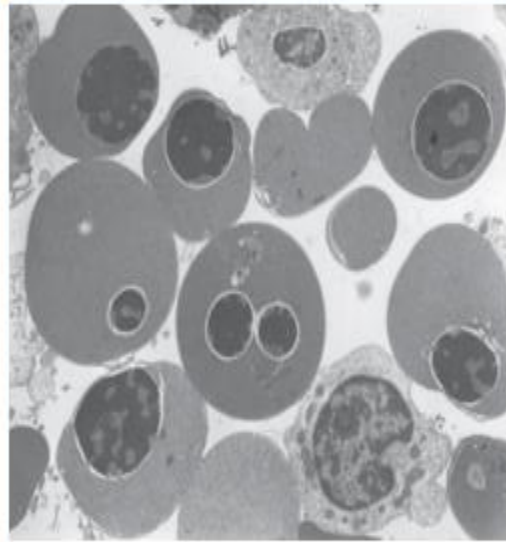
**Typ II- normocytoza lub makrocytoza z dwu lub wielojądrowymi erytroblastami, dziedziczenie autosomalne recesywne, gen CDAll**

# CDA

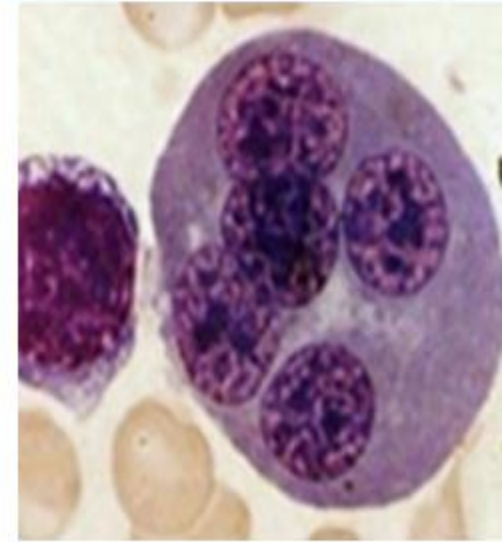
**Typ III- makrocytoza, erytroblasty  
wielojądrowe (gigantoblasty)  
dziedziczenie autosomalne dominujące  
gen CDAlII**



CDA I



CDA II



CDA III

# CDA

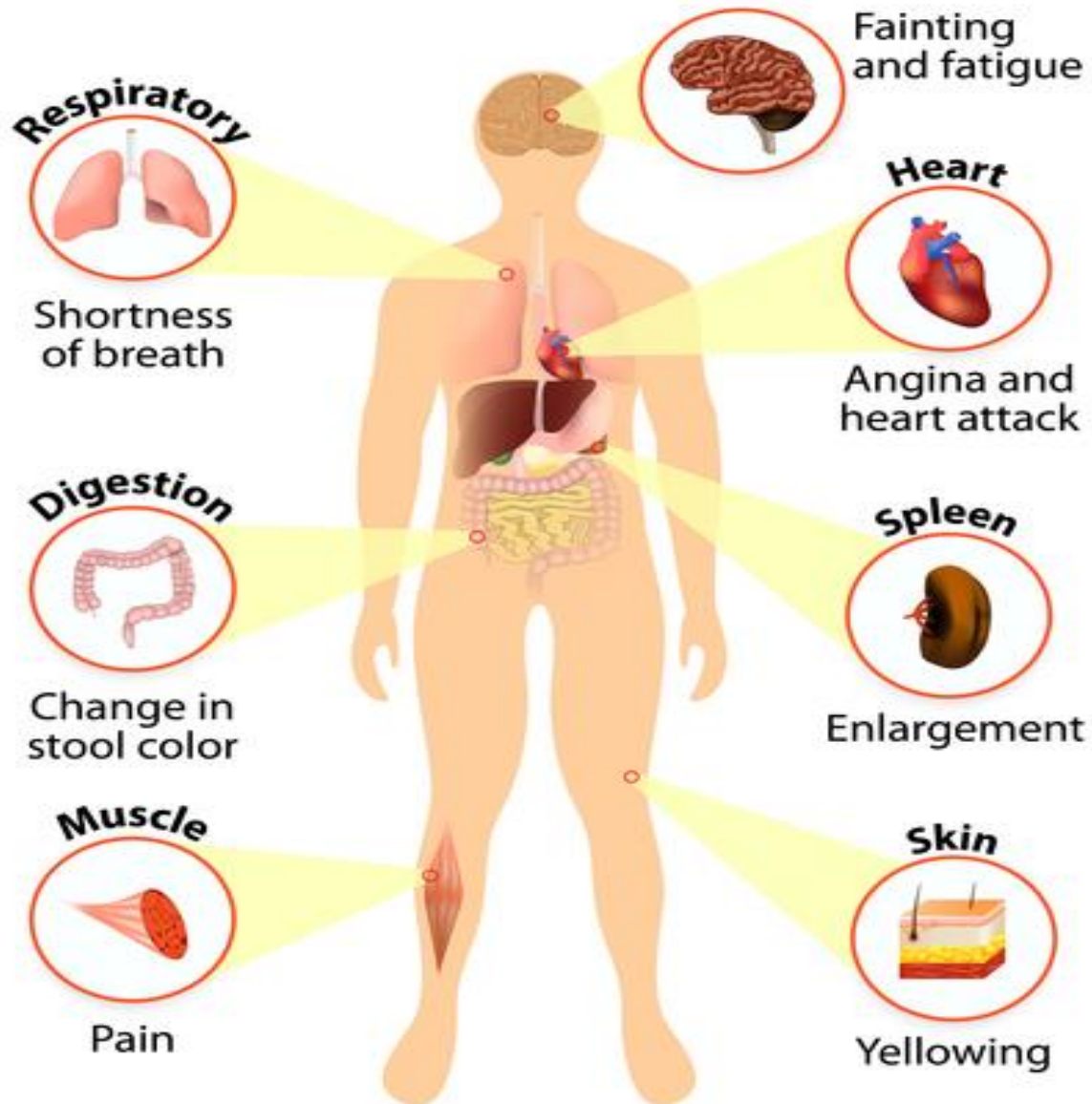
- **Najczęstszy typ CDAII**  
wrodzona wielojądrowość  
erytroblastyczna z dodatnim testem  
zakwaszania (hereditary erythroblastic  
multinucleavity with a positive acidified  
serum test= HEMPAS)
- **Rozpoznanie**  
typ II CDA - badanie serologiczne test  
Hama (liza krwinek czerwonych w  
zakwaszonej surowicy)

# CDA

- **Klinika:** wiek 10-14 rż w typie III około 24 rż  
niedokrwistość,  
żółtaczka, brązowe plamy  
zrośnięcie palucha czy nieprawidłowe palce,  
splenomegalia,  
kamica pęcherzyka żółciowego
- **Badania laboratoryjne:**  
niedokrwistość 9g/dl, makrocytoza z  
retikulocytozą 1-7%,  
czas przeżycia erytrocytów skrócony,  
L i PLT - norma,  
podwyższona bilirubina,  
LHD wysokie,



# SYMPTOMS OF ANEMIA



# CDA

- **Leczenie**

**Splenektomia skuteczna w  
50% w CDA I,  
70% w CDA II,  
100% w CDA III**

# Summary\*

Features	Diamond Blackfan	Fanconi's Anaemia	Sideroblastic Anaemia	Congenital Dyserythropoietic Anaemia
<b>Pathophysiology</b>	Red cell aplasia	Inherited anaemia leading to bone marrow failure	Enzyme disorder	3 forms have been described
<b>Prevalence/ incidence</b>	5–10 per 1 million births	Unknown	?	< 1 per 100,000 births
<b>Mutation</b>	25% of affected children have gene defect called RPS19	FA genes (A, B, C, D1 (BRCA2), D2, E, F, G, I, J, L, M, and N Carrier frequency estimated between 1/600 and 1/100	Hereditary, acquired due to prolonged exposure to toxins or idiopathic X-linked recessive	Codanin-1 associated with CDA-I
<b>Age of presentation</b>	2 months	3–12 years of age		5 years
<b>Treatment</b>	Bone marrow transplantation	Bone marrow transplantation Androgens	Pyridoxine B <sub>6</sub> blood transfusion	Symptomatic and includes blood transfusion
<b>Complications</b>	Transfusional haemosiderosis	Transfusional haemosiderosis Myelodysplasia	Transfusional haemosiderosis Leukaemia Myelodysplasia	Transfusional haemosiderosis

\*Sources as in previous slides.

# Nabyta niedokrwistość aplastyczna

Pancytopenia krwi obwodowej i hipoplazja szpiku.

2-10/milion /rok w Europie i USA,  
w Azji 2-3x częściej.

Gł. między 6 a 9 rokiem życia,

Rzadko u młodszych poniżej 3 roku życia.

# **Zaburzenia krwiotworzenia mogą rozwijać się w następstwie zaburzeń dotyczących:**

1. populacji komórek pnia i komórek potomnych
2. zaburzeń mikrośrodowiska szpiku
3. czynników regulujących
4. mechanizmów immunologicznych.

# Gł. czynniki etiologiczne NA

1. **Nieznane (około 50%)**
2. **Czynniki chemiczne i fizyczne:**  
leki, środki chemiczne i toksyczne
3. **Czynniki zakaźne:** wirusy, bakterie
4. **Czynniki immunologiczne:**  
humoralne, komórkowe

# Najważniejsze związki chemiczne, które mogą być przyczyną NA

1. Benzen
2. Insektycydy
3. Pochodne ropy naftowej

*(genetyczne predyspozycje -brak lub niedobór GST - transferazy S glutationowej (GSTT1 i GSTM1/GSTT1) wykryty u 22-30% pacjentów z NA*

# Najważniejsze grupy leków mogących spowodować NA

- 1. Antybiotyki:** chloramfenicol, sulfonamidy
- 2. Leki przeciwzapalne:** diclofenac, indometacyna, złoto, penicylamina, naproxen, piroksykam przeciwzapalne
- 3. Leki przeciwpadaczkowe:** fenytoina, karbamazepina
- 4. Leki przeciwdepresyjne:** phenothiazyna, dothiepin
- 5. Leki przeciwcukrzycowe:** chlorpropamid, tolbutamid



# **Polekowa NA mechanizm działania leków**

## **1. Mechanizm cytotoksyczny:**

zależy od dawki leku, jest zwykle odwracalny

## **2. Mechanizm idiosynkrazji:**

nie zależy od dawki, czasu podania leku,  
może być nieodwracalny

# **Najważniejsze zakażenia wirusowe wywołujące NA**

**HAV, HBV, HCV,**

**HIV, EBV, HSV, CMV**

**różyczka, grypa, świnka,**

**parwovirus B<sub>19</sub>**

# Objawy kliniczne NA

1. Bładość, męczliwość, osłabienie, utrata łaknienia ( niedokrwistość)
2. Wybroczyny, łatwe siniaczenie, krwotoki w tym do OUN ( małopłytkowość)
3. Zwiększona podatność na zakażenia , owrzodzenia jamy ustnej, źle reagujące na antybiotykoterapię ( leukopenia)

# Badania dodatkowe

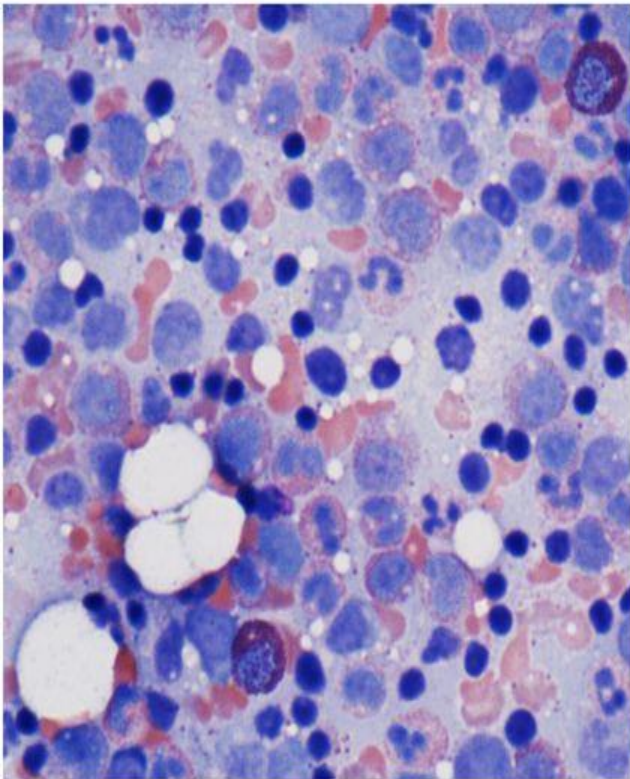
## 1. Morfologia:

pancytopenia z limfocytozą, retikulocytopenią, niedokrwistość normocytowa, (mogą być makrocyty), ziarnistości toksyczne w neutrofilach

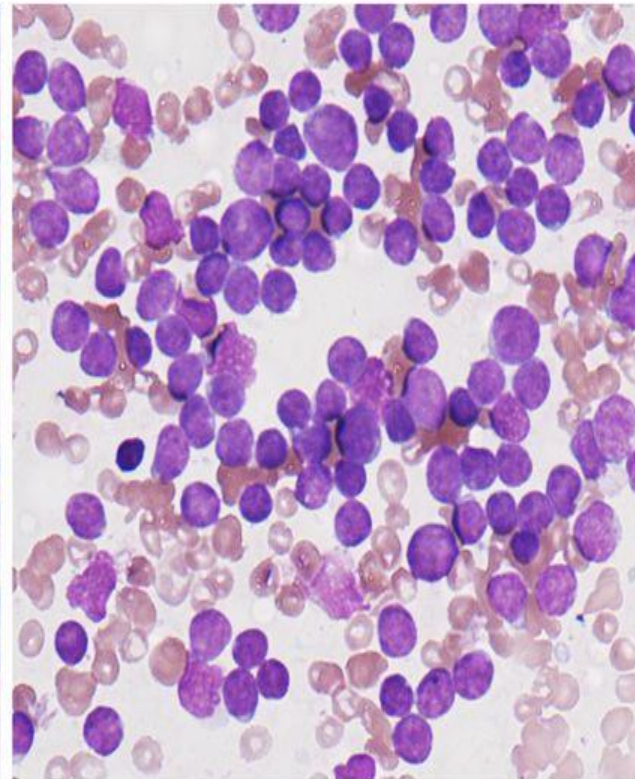
## 2. Badanie szpiku:

- rozmaz ubogokomórkowy z poj. komórkami
- histopatologia: ocena komórkowości, pościeliska, ( pusty szpik tłuszczowy)

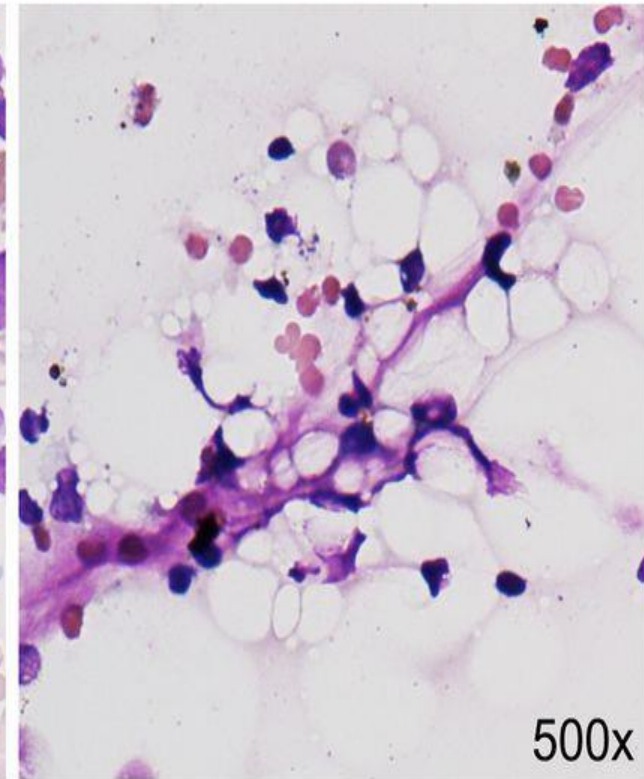
A Normal bone marrow



B Acute leukemia



C Aplastic bone marrow



# **Badania dodatkowe**

- 1. Ocena funkcji wątroby :**  
transaminazy , bilirubina
- 2. Badania wirusologiczne:**  
HAV, HBV, HCV, EBV, CMV
- 3. Przeciwciała przeciwjądrowe i p-dsDNA**
- 4. Poziom Vit B12 i kwasu foliowego**
- 5. Rtg kl piersiowej**
- 6. USG jamy brzusznej**

# Inne badania dodatkowe

## 1. Ocena kariotypu

(ok. 26% chorych z NA - nieprawidłowości chromosomu 7 i 13, trisomię 8 (*FISH, lepiej krew obwodowa niż szpik, )*)

## 2. Badanie w kierunku anemii Fanconiego

(ocena łamliwości chromosomów )

# Inne badania dodatkowe

## 3. Badanie poziomu CD 34+ we krwi obwodowej

(cytometr przepływowy- spadek poziomu CD 34+)

## 4. Badanie w kierunku PNH

(test Hama, GPI, CD55 i CD59)



# **Kryteria ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej**

**Komórkowość szpiku  $\leq 25\%$  normy dla wieku lub  
25-50% z  $<30\%$  rezerwą kom. hematopoetycznych**

**Dwa z poniższych parametrów:**

**a/ ANC  $\leq 0,5 \times 10^9/l$**

**b/ Retikulocyty  $\leq 20,0 \times 10^9/l$**

**c/ i/lub liczba płytek krwi  $\leq 20,0 \times 10^9/l$**

# **Kryteria bardzo ciężkiej postaci niedokrwistości aplastycznej**

**Wszystkie kryteria ciężkiej postaci**

**&**

**ANC  $\leq 0,2 \times 10^9/l$**

# Leczenie NA:postać ciężka

## I rzut

1. Przeszczep szpiku od dawcy rodzinnego

**Gdy brak rodzinnego dawcy szpiku :**

2. ATG lub ALG+ Cyklosporyna+G-CSF

**Gdy brak odpowiedzi na IST to  
przeszczepienie od dawcy  
niespokrewnionego**

# **Inne metody immunosupresyjnego leczenia NA**

**Cyklofosfamid**

**Monophenolate mofetil**

**anty IL-2R (Daclizumab)**

**sirolimus (Rapamune)**

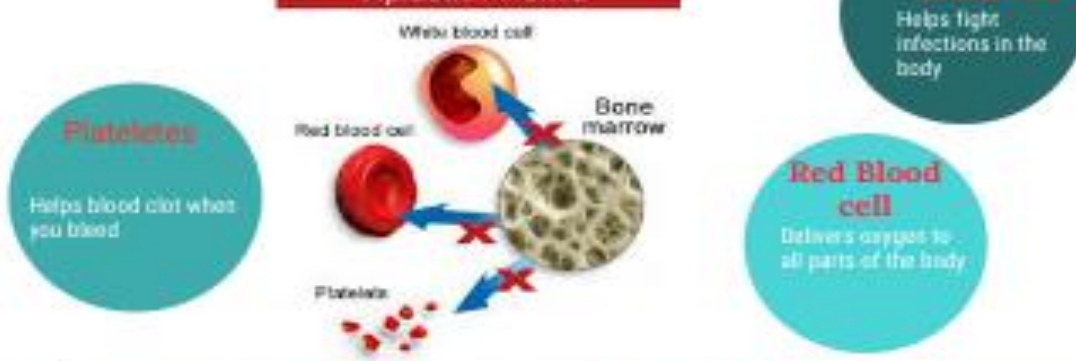
**anty CD52 (Campath-1H)**

**eltrombopac**

# APLASTIC ANEMIA

A rare condition in which the body stops producing enough new blood cells. (RBC's, WBC's, and Platelets)

## Aplastic Anemia



**White blood cell**  
Helps fight infections in the body

**Platelets**  
Helps blood clot when you bleed

**Red Blood cell**  
Delivers oxygen to all parts of the body

## Signs and symptoms of Aplastic Anemia



Bleeding



Fever

Pallor



Tachycardia (Increased heart rate)

Fatigue and headache



## Diagnostic tests



Complete blood count



Bone marrow examination

## Medical management

- \*Antithymocyte globulin
- \*Cyclosporine
- \*Corticosteroids (prednisolone)
- \*Hematopoietic stem cell transplant (HSCT)

## Causes

- Primary:**
- Idiopathic acquired - without apparent cause (67% of cases)
  - congenital conditions (Diamond Blackfan syndrome, Fanconi's anemia).
- Secondary:**
- Chemicals eg. benzene, toluene, glue sniffing.
  - Drugs eg. chemotherapeutics, antibiotics.
  - Insecticides
  - Ionizing radiations.



About 300-900 new cases each year in the US



Affect mostly patients between 15-25 and over 60 years of age