

## **Anemia aplastica - P-HTM-10**

### **Definitie**

Pancitopenie asociata cu hipoplazie medulara, in absenta unui infiltrat medular si fara reticulina.

Anemia aplastica (AA) are incidenta maxima in doua grupe de varsta: copii si adulti tineri (10-30 ani) si varstnici (<60 ani).

AA este congenitala (rar) sau dobandita (frecvent).

Important: cautarea unei cauze a AA (anexa 1).Daca nu se pune in evidenta niciun agent etiologic, AA este definita ca idiopatica dobandita.

### **Evaluare initiala**

a) clinic: simptome, expunere la solventi organici, pesticide sau la radiatii; boala infectioasa; consum de medicamente; imunizari; transfuzii. Semne vitale, anomalii congenitale.

b) paraclinic: hemograma cu formula leucocitara, indici si reticulocite

punctie biopsie osoasa (mentiune: pentru un diagnostic de acuratete se recomanda ca fragmentul de os prelevat sa fie de cel putin 2 cm)

biochimie serica uzuala hepato-renala si ionograma serica

ex sumar urina

ex. serologice pentru infectii virale (HBV, HVC, HIV, EBV, CMV, parvovirus)

grup sanguin

test Ham si hemosiderina urinara

teste imunoserologice

nivel seric vit. B 12 si folati

flow-citometrie pentru CD55/59 (HPN)

imagistic: obligatoriu radiografie toracica si ecografie abdominala; alte investigatii imagistice se vor efectua la pacientii cu semne specifice

Mentiune: avand in vedere ca AA poate evolua spre o boala clonala, se recomanda efectuarea de studii citogenetice din sange periferic sau din maduva osoasa, daca aceasta nu este foarte hipocelulara.

testarea HLA a potentialilor donatori de celule stem (frati, surori), daca pacientul este eligibil pentru alotransplant de celule stem

•consimtamantul informat scris al pacientului sau familiei (daca pacientul este minor)

### **Criterii de diagnostic**

Cel putin doua criterii din urmatoarele:

Hb<10g/dl

Trombocite<50.000/mmc

Neutrofile<1.500/mmc

plus maduva osoasa cu celularitate,25% la examenul histologic.

Impartirea pe grade de severitate:

Anemia aplastica severa (AAS): doua criterii din trei: neutrofile<500/mmc  
trombocite<20.000/mmc  
reticulocite<0,2%

Mentiune: anemia aplastica foarte severa (AAFS): la fel, dar neutrofile<200/mmc

Anemia aplastica non-severa (AANS): forma de AA la care nu sunt intrunite criteriile de AAS.

## Tratament

Principiu (anexa nr.2): tratamentul se alege in functie de:

gradul de severitate a AA

varsta

existenta unui donator

existenta comorbiditatilor in momentul diagnosticului

Pacientii cu AANS care nu sunt dependenti de tratamentul substitutiv cu produse de sange nu necesita tratament si vor fi urmariti clinic si hematologic periodic. (anexa nr.3)

Tratamentul cu celule stem hematopoietice este tratamentul standard pentru copii si adolescenti cu AAS care au donator compatibil.

Alotransplantul de celule stem de la donator inrudit HLA identic in AAS:

- rezultate dependente de varsta (tratament de electie sub 20 de ani, optiune de tratament intre 20 si 40 de ani, optiune de tratament peste 40 de ani la pacientii la care a esuat tratamentul imunosupresor).

- regimul de conditionare indicat: ciclofosfamida + ATG (anexa nr.4). Conditionarea non-mieloablative si iradierea corporeala totala nu sunt indicate in regimul de conditionare pretransplant.
- este de preferat grefon cu celule din maduva hematogena, fata de celule stem periferice.
- doza de celule infuzate este importanta in evitarea rejetului.
- profilaxia bolii de grefa contra gazda: ciclosporina + methotrexat.
- iradierea produselor de sange pretransplant. Testarea statusului CMV al pacientului (toate transfuziile trebuie sa fie de la donatori CMV negativi sau sa fie deleucocitate, pentru a reduce riscul de infectie CMV).

Alotransplantul de celule stem de la donator neinrudit compatibil HLA in AAS:

- rezultate dependente de varsta.
- cu cat potrivirea este mai buna, cu atat rezultatele sunt mai bune.
- este necesara o doza mare de celule infuzate pentru a reduce riscul rejetului.
- optiune de tratament la pacientii < 20 ani la care a esuat prima linie de imunosupresie.

- optiune de tratament la celelalte grupe de pacienti , la care a esuat a doua linie de imunosupresie.
- regimul de conditionare nu este standardizat.

Factorii de risc pentru esecul grefarii postalotransplant:

- numar mare de transfuzii pretransplant.
- numar de celule stem medulare  $< 3 \times 10^8$  celule nucleate/kgc.
- depletia de limfocite T a maduvei donatorului.
- regimul de conditionare si imunosupresia posttransplant.
- sex-mismatch-ul dintre donator si recipient (M-F).
- paternul de chimerism.

### **Tratamentul imunosupresiv combinat**

Este considerat tratamentul standard pentru pacientii care nu au un donator compatibil familial de celule stem hematopoietice si la cei la care transplantul este contraindicat.

Spre deosebire de transplantul de celule stem hematopoietice, tratamentul imunosupresiv nu este curativ per se.

Evolutia spre boli clonale sau recaderi este destul de frecventa, dar tratamentul imunosupresiv ofera sansa unor remisiuni de lunga durata la peste 50% din pacienti. De aceea este recomandat la pacientii la care nu este posibil transplantul de celule stem.

Indicatii:

- pacientii cu AANS dependenti de transfuzii (anexa 2)
- pacientii cu AAS sau AAFS cu varsta  $> 40$  ani
- pacientii cu AAS sau AAFS cu varsta  $< 40$  ani care nu au donator histocompatibil de celule stem sau la care exista comorbiditati

### **Tratamentul imunosupresiv combinat: globulina antilimfocitara (ATG) si cyclosporina A (Cy A).**

ATG

Doua preparate: pe ser de cal (limfoglobulina) si pe ser de iepure (timoglobulina).

Administrare:

- in conditii de internare obligatorie
- acces venos central
- testarea tolerantei: 1 mg in 100 ml ser fiziologic in PEV timp de 1 ora.
- inainte de administrarea ATG: 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon si un antihistaminic p o.
- doza: 15 mg/kgc/zi ATG pe ser de cal sau 3,5 mg/kgc/zi ATG pe ser de iepure PEV de 18 ore x 5 zile.
- se asociaza substitutie cu masa trombocitara (asigurarea  $Tr.>30.000/mm^3$ ). Masa trombocitara nu va fi administrata concomitent cu ATG (activitate antitrombocitara a ATG).
- orice episod febril, chiar daca este suspectata boala serului, va fi tratat cu antibiotice cu spectru larg.

- in ziua 5 se va incepe prednisolon 1 mg/kgc/zi x 9 zile, doza scazuta ulterior treptat in 5 zile (total 14zile), pentru prevenirea bolii serului (artralgii, mialgii, rash, febra, proteinurie, consum de trombocite).
- monitorizare: zilnic: examen clinic, hemograma cu formula leucocitara; la 2 zile biochimie hepatica si renala, ionograma serica; investigatii imagistice sau microbiologice, daca situatia clinica o impune.

#### Cyclosporina A

- administrare: se incepe tratamentul in ultima zi de prednisolon (ziua + 14): doza: 5 mg/kgc/zi per os, divizata in 2 prize (concentratie serica terapeutica: 200-400 ng/ml).
- durata: 180 zile cu scaderea lenta a dozei (cel mult 10% din doza pe saptamana).
- monitorizarea tratamentului combinat, pe termen lung: pentru primele 3 luni dupa externare:examen fizic, hemograma cu formula leucocitara, creatinina – la 2 saptamani; nivelul seric al CyA – la 4 saptamani; reevaluare la 3 luni (ziua 90), la 6 luni, apoi annual, cu: examen histologic al maduvei osoase si cu examen citogenetic si screening HPN (potential evolutiv spre boala clonala). Daca nu sunt semne de raspuns terapeutic in ziua 90, tratamentul va fi continuat pana la ziua 180 (anexa nr.5).

#### **Tratament suportiv**

##### Substitutie.

Scop: sa asigure un nivel convenabil al Hb si al numarului de trombocite pentru o perioada scurta de timp. Administrarea de concentrat trombocitar se recomanda la trombocite <10.000/mmc sau <20.000/mmc daca pacientul este febril, chiar si in absenta manifestarilor hemoragice.

Se recomanda produse de sange deleucocitizate, si/sau iradiate, pentru evitarea aloimunizarii pacientilor politransfuzati.

Pacientii candidati la alogrefa de la donatori inruditi nu vor primi produse de sange de la acestia.

Produsele de sange trebuie sa fie CMV negative, pana se stabileste daca pacientul este sau nu CMV pozitiv.

Nu s-a dovedit eficienta administrarii de masa granulocitara, nici macar in cazurile de neutropenie severa cu infectie grava.

##### Factori de crestere a coloniilor granulocitare.

Doza: 5 mcg/kgc/zi sc (doza ajustabila in caz de febra, mialgii, dureri osoase) ziua 1 – 90. Ar reduce riscul de infectii pana la refacerea hematologica, ar ameliora raspunsul la tratamentul imunosupresiv.

Profilaxia infectiilor: fluoroquinolona po + azol po; profilaxia antivirala se face numai la pacientii transplantati si la cei sub tratament cu ATG.

Antibioterapie cu spectru larg, in caz de neutropenie febrila (a se vedea ghid neutropenie febrila – diagnostic si tratament).

Antisecretorii gastrice.

Reechilibrare hidro-electrolotica.

Suport psihologic pentru pacient si familie: a se sublinia de la inceput natura cronica a bolii si caracteristica de raspuns lent la tratament.

Atentie! Corticosteroizii sunt ineficienti, in plus predispun la infectii bacteriene si fungice, pot favoriza complicatii ca HDS, diabet zaharat, HTA.

### **Evaluarea raspunsului terapeutic**

Raspunsul terapeutic se confirma prin cel putin 2 hemograme cu formula leucocitara efectuate la interval de o luna.

Fara raspuns: persistenta criteriilor de AA si necesar de transfuzii nemonificat.

Raspuns minim: cresterea neutrofilelor la >500/mm<sup>3</sup> fara suport de factori de crestere, dar necesar de transfuzii nemonificat.

Raspuns partial: ameliorare pe toate cele 3 linii, fara normalizare (trombocite >20.000/mm<sup>3</sup>, neutrofile >500/mm<sup>3</sup> fara suport de factori de crestere, absenta infectiilor, fara necesar de transfuzii.

Raspuns complet: Hb >11g/dl, neutrofile >1.500/mm<sup>3</sup> fara suport de factori de crestere, trombocite >100.000/mm<sup>3</sup>.

### **Alte tratamente**

Oxymetholon. Folosit frecvent in tratamentul AA inainte ca ATG si Cy A sa fie disponibile. Actiune: stimuleaza, in primul rand, eritropoieza. Efecte adverse: colostaza (se asociaza cu un drenaj biliar); virilizare. Reprezinta o optiune la pacientii care nu au raspuns dupa mai multe cure ATG + Cy A sau in cazuri in care, din anumite motive, tratamentul imunosupresiv nu se poate face.

Ciclofosfamida in doza mare, fara suport de celule stem hematopietice. Doza: 45 – 50 mg/kgc/zi x 4 zile csecutive. Se asociaza cu pancitopenii severe si prelungite, deci cu rata mare de mortalitate, costuri mari prin tratamente indelungate cu antibiotice si produse de sange, la pacienti internati.

### **Probleme deosebite**

**AA si hemoglobine paroxistica nocturna (HPN).**

Poate preceda, insoti sau urma AA (refacerea maduvei osoase cu tara HPN).

Trebuie banuita cand: scade hemoglobina (eventual cu reticulocitoza) si se asociaza cu icter.  
apar dureri abdominale si icter.

maduva osoasa este hipercelulara, cu hiperplazie eritroida.

testele de screening HPN sunt pozitive.

Tratamentul consta in: substitutie cu masa eritrocitara deleucocitizata, acid folic 5 mg/zi po, feroterapie (in caz de sideropenie prin hemoglobinurie), prednisolon 10 – 15 mg/zi po, daca hemoliza este severa, eventual CyA 5 mg/kgc/zi po.

Nu se recomanda ATG in conditii de HPN (hemoliza este agravata de boala serului).

### **AA si sarcina.**

Debutul AA in timpul sarcinii este, mai probabil, o coincidenta sau se datoreaza altor cauze.

Evolutia AA in timpul sarcinii este, cel mai frecvent, spre agravare sau recadere (dupa tratament imunosupresiv, nu si dupa alotransplant), necesitand tratament suportiv pe parcursul sarcinii si la nastere.

Evolutia sarcinii in prezenta AA: in 50% cazuri apar complicatii ale mamei sau ale fatului (nastere prematura sau avort spontan). Copiii nascuti vii au o dezvoltare normala.

Se recomanda nastere prin cezariana.

### **AA si hepatita.**

S-au semnalat cazuri de hepatita acuta foarte grava, cu icter si crestere importanta a transaminazelor si cu evolutie spre insuficienta hepatica fulminanta, la care nu s-a identificat un virus, dar este suspectata existenta unui virus hepatitic non-A, non-B, non-C.

Daca pacientul supravietuieste insuficientei hepatice este posibil sa apara AAS sau AAFS. In aceste cazuri tratamentul imunosupresiv poate sa dea rezultate.

Pentru cazuri selectate si transplantul alogen de maduva osoasa este o optiune.

### **AA – esec terapeutic sau recadere.**

1. esec dupa prima cura de tratament imunosupresiv:

- pacientii sub 50 ani cu donator inrudit HLA compatibil au indicatie de transplant de maduva osoasa.

- pacientii peste 50 ani si cei sub 50 ani fara donator vor urma o a doua cura de tratament IS, avand 40% sanse sa obtina remisiune. Dar: repetarea curei cu ATG este asociata cu risc crescut de aparitie a bolilor clonale.

- esec dupa a doua cura de tratament imunosupresiv:

nu exista recomandari clare. Acesti pacienti ar putea fi inrolati in trialuri clinice care sa evalueze eficacitatea si toxicitatea unor noi regimuri imunosupresive sau a unor noi factori de crestere.

