



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

首页

职称晋升

医学期刊

专科文献

期刊阅读

特色服务

医学新知

医学教育

网上商城

医学考试

经典专题

专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献 >> 血液内科

血液内科

老年再生障碍性贫血的诊断和治疗

发表时间: 2011-10-12 9:29:10 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 李建勇,沈文怡 作者单位: 210029江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院血液科

【关键词】 老年,再生障碍性贫血,诊断,治疗

再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)是一组化学、物理、生物因素或不明原因所致的骨髓造血功能衰竭症。通常又称为获得性AA。获得性AA大多发生于年轻人,但第二个发病高峰在50~60岁,通常年龄≥60岁者称为老年AA[1]。

对于老年AA患者,最主要的是与低增生骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)相鉴别,骨髓增生低下常可妨碍骨髓细胞形态学的正确评价及降低染色体核型分析的成功率,此外, MDS亦可表现为正常染色体核型,因而一些老年AA常被误诊为MDS,辨别MDS的主要线索包括发现小巨核细胞等

骨髓发育不良和残留造血细胞等[1]。

1 老年AA的诊断

AA的诊断标准如下: (1)骨髓增生低下(通常小于正常的25%);(2)三系血细胞中至少两系减少;(3)排除其他因素引起的血细胞减少。既往接受过化疗的患者不能诊断为特发性AA。对于正常染色体核型是不是诊断AA所必须的条件目前尚有争论,大多数专家一致的意见是:染色体核型异常有助于MDS的诊断,但也有染色体核型异常AA的报道,通常染色体核型为+8。而对于治疗,这种差别意义不大,总体而言具有异常核型的低增生型MDS患者对于免疫抑制治疗的反应与AA类似。

依据血细胞减少的程度将AA分为重型(severe aplastic anemia, SAA)和慢性(轻型)AA(chronic aplastic anemia, CAA)2种[2],并据此来评价进一步治疗的紧迫性及采取何种合适的治疗。重型AA的诊断标准必须满足以下3条中的2条: (1)中性粒细胞绝对值(ANC)<5×10⁹/L,网织红细胞<1%,血小板<20×10⁹/L。不符合SAA诊断标准者诊为CAA,但CAA的诊断必须满足持续性血细胞减少>>3月。

骨髓穿刺和活检是AA诊断所必须的,有助于了解骨髓细胞构成以排除其他疾病。局灶性造血和较多巨核细胞的存在可排除AA的诊断,如患者有转氨酶的升高需排除AA 肝炎综合征,在AA诊断时须常规应用流式细胞术(flow cytometry, FCM)排除大颗粒淋巴细胞白血病和毛细胞白血病等淋巴细胞增殖性疾病,这些疾病某些时候极易混淆AA的诊断。HLA配型检测有利于HLA DR15等位基因的发现,其在AA和阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)中均有一定的发生比例,它的存在常提示患者对免疫抑制治疗具有较好的反应。同样FCM分析可用来检测PNH克隆的存在,应用多参数FCM技术同时检测CD55、CD59等标志。约1/3的AA患者隐含数量不等的PNH克隆,这类患者在疾病进展过程中可有PNH的临床表现,与年轻AA患者相比,老年患者存在PNH克隆的比例可能更高[3]。存在PNH克隆的AA患者可能对免疫抑制治疗反应较好。

CAA与SAA不同, CAA通常预后较好,不需要立即治疗。但CAA的界定比较困难, >3月的慢性非进展性血细胞减少,随着

特色服务
Serves

- 论文推荐
- 著书代理
- 统计学分析
- 学分获取
- 专业修稿
- 专业审稿
- 英文翻译
- 写作辅导

期刊约稿

- 中国社区医师
- 医学信息
- 吉林医学
- 按摩与康复医学
- 临床合理用药杂志

推荐期刊

吉林医学

期刊介绍
在线阅读
在线订阅
在线投稿

职称晋升政策汇总
让您的晋升不留下半点遗憾

我要立即投稿

--最便捷的绿色通道

在线客服...

QQ交谈 1254635326

QQ交谈 4006089123

545493140(重要)

400-6089-123 68590972

时间的延长, 仍可进展为SAA。目前仍不清楚CAA是否可作为一种单独的疾病, 如家族性的骨髓衰竭综合征或是典型SAA病情变化过程中的一个特定时期。因而目前不同的治疗方法均可供CAA采用, 包括观察病情变化或者SAA患者常用的积极的免疫抑制治疗。由于病情进展缓慢, 低强度的免疫抑制治疗如抗胸腺细胞球蛋白(antithymocyte globulin, ATG)、环孢素A(cyclosporin A, CsA)单独应用或是白介素 2受体(IL 2R)单抗均可应用[1,4]。治疗指征包括一系受累细胞极度增生低下, 如血小板极度低下或是输血依赖的贫血。有专家认为早期治疗CAA可能可以有效阻止免疫攻击导致的进行性干细胞丢失[1]。但CAA对免疫抑制治疗的反应率低于SAA。

2 AA少见的临床亚型

2.1 AA PNH综合征 目前认为免疫攻击导致AA患者干细胞衰竭的同时可能也存在一个允许处于休眠期的PNH克隆发生演变, 如干细胞对于T细胞介导的干细胞功能抑制的敏感性存在差异[3]。存在PNH克隆的AA可诊断为AA PNH综合征, 与典型PNH不同, 此类患者骨髓增生低下, 网织红细胞减少。由于具有PNH克隆, 存在克隆演变的可能性, 此类患者可能进展为溶血性贫血, 一部分患者很快进展为典型PNH, 而一部分患者的PNH克隆可保持相对稳定的状态[5]。对这类患者须注意的是, ATG应用可能导致溶血发作, 免疫抑制治疗对清除PNH克隆无益。

2.2 肝炎相关AA AA 肝炎综合征被认为是一种少见、但具有相当启发性的AA的变异。该诊断明确了部分AA患者病毒感染的病因学依据。尽管已有大量实验室研究, 但特异性病毒尚未鉴定, 报道可能存在一种非A、B、C的肝炎病毒导致发病。通常肝炎可表现为黄疸, 常伴转氨酶的升高甚至可有爆发性肝炎的发生, 肝炎期后, 转氨酶逐渐下降, 经历长短不一的间歇期后, 患者出现各类血细胞进行性减少进展为SAA[6]。ATG治疗对此类患者有效并常可达完全缓解。此类患者总体预后很差, 一般AA离肝炎发生时间越短, 病情越重, 预后越差。

3 老年AA的治疗

3.1 治疗策略的制定 不需要输血支持的CAA患者, 应该密切随访以便及时发现病情的进展, 在病情稳定期通常可给予支持治疗或是院外给予雄激素或是小剂量CsA口服治疗。雄激素治疗AA在免疫抑制治疗出现之前应用广泛, 国内仍常规使用, 在国外, 雄激素仅用于对免疫抑制治疗无反应的难治AA患者, 雄激素可通过提高CD34+细胞端粒酶的活性而发挥疗效[7]。需要输血支持的患者必须住院治疗, 老年AA患者通常也采用免疫抑制治疗作为初始治疗, 免疫抑制治疗可应用于各个年龄段的患者, 但其不是治愈性手段[8]。

3.2 支持治疗 主要依据血细胞减少的严重程度, 包括红细胞输注治疗贫血, 血小板输注治疗出血, 抗细菌、抗真菌和抗病毒等抗感染治疗, 红细胞输注必须使用白细胞过滤器去除白细胞以降低可能存在的同种异体免疫反应和病毒感染风险。血细胞照射是否必要尚不明确, 一般建议免疫抑制治疗的患者采用经辐照的血制品, 以防止致命的输血相关的移植物抗宿主病的发生。

3.3 免疫抑制治疗 免疫抑制治疗仍然是AA患者最重要的治疗方法, 药物相关或是感染相关性AA并不影响其疗效。最常见的给药方法: ATG(马抗)20 mg/(kg·d), 4 d或者ATG(兔抗)3.5 mg/(kg·d), 5d联合CsA 3~6 mg/(kg·d), 分2次口服。类固醇激素常用于减少ATG应用过程中极易发生的血清学反应。马抗和兔抗疗效类似, 马抗反应率通常为70%~80%, 5年生存率80%~90%[9]。ATG的疗效优于CsA, 联合应用ATG和CsA优于单药应用, 总体来说对ATG/CsA治疗起效者通常存活佳, ATG治疗3月后的血细胞数值与患者的长期预后相关。已有报道强化免疫抑制治疗(联合应用ATG+CsA)在老年AA患者中取得成功, 5年生存率在≥60岁患者为50%, 50~59岁患者为57%[10]。免疫抑制治疗的反应率和年龄无关, 但老年AA治疗相关死亡率增加。ATG应用的主要不良反应是血清学反应, 除了疾病本身由于粒细胞缺乏导致的感染, ATG并不额外增加感染的发生, 因而不能依据年龄决定患者是否采用免疫抑制治疗, 而应该综合考虑整个医疗条件能否给患者足够的环境保护而定。Killick等[11]建议≥60岁的老年患者采用小剂量ATG治疗(常规剂量的1/3), 基于老年患者使用ATG后死于感染和出血的风险明显升高, 但若能很好耐受ATG、而小剂量又不能起效者仍可考虑应用标准剂量。

目前用药剂量仍是经验性应用, 尚无明确的剂量调整指南。CsA浓度必须监测, 通常开始用药28 d, 应保证CsA浓度在100~300 ng/ml, 28 d以后CsA浓度尽量维持在50~150 ng/ml[12], 起效后CsA方可逐步减量。Young等[7]报道极低剂量的CsA仍可能维持AA患者的血细胞水平, 此时血液中可能检测不到CsA, 相应的不良反应也明显降低。治疗失败可能是由于剂量不足或是干细胞储备的衰竭阻碍了造血的恢复, 此外尚需排除有无诊断错误或非免疫机制导致发病的遗传性AA的可能性。早期终止免疫抑制治疗常导致本病的复发, 患者血细胞计数常表现为CsA依赖[1]。难治性AA患者再次应用ATG仍可能有效, 研究提示对马抗无效者改用兔抗后, 50%患者仍达到了长期生存[13]。

大剂量环磷酰胺(CTX)亦被提议作为AA的一线治疗, 其预防复发的效果显著, 但长期的血细胞特别是中性粒细胞减少导致相关并发症发生率增高。长期随访发现, 复发或是继发其他克隆性疾病均有发生, 提示CTX治疗并不优于ATG/CsA, 作为一线治疗须谨慎[7]。

其他免疫抑制治疗药物包括骁悉、抗IL 2R单抗(CD25)、西罗莫司, 但效果均不明确, Campath 1H(CD52)对于难治性AA疗效尚待评估。

3.4 其他治疗 造血生长因子不应单独应用于AA的初始治疗, 粒细胞集落刺激因子(G CSF)应用可改善部分患者的粒细胞减少但对长期生存率无益且SAA患者的粒细胞减少通常都较难治, 联合应用ATG/CsA及G CSF方有可能改善中性粒细胞减少, 同时对G CSF的较早反应可能提示较好的预后[2]。有G CSF联合其他药物治疗AA的病例报道, 部分患者达到了血细胞上升, 但延长应用G CSF常易导致克隆性改变特别是染色体核型 7的出现[14]。包括植物血凝素、左旋咪唑、一叶秋碱、胸腺肽等均应用于AA治疗。疗效不肯定。临床应用中医中药治疗AA, 也有一定疗效。

3.5 复发患者的治疗 AA的复发被定义为患者脱离红细胞或血小板输注至少3月再次出现输血依赖。免疫抑制治疗后7年复发率约35%，但复发并不提示预后不佳，复发患者的生存期无明显缩短[2,9]。应用ATG强化治疗作为诱导治疗时，通常需要较长时间的CsA维持治疗或者是再次诱导治疗，否则复发率将显著增高。对于血细胞减少的复发患者，可先予CsA试验，如血细胞无恢复，则再次应用ATG，ATG总体起效率类似初治病例[1]。初始即对ATG治疗无效的难治病例，再次应用ATG仍可能有效，但可能性较低。临床试验中除了重复应用ATG外，Campath 1H和抗CD3单抗亦可试用。

3.6 非清髓性造血干细胞移植 目前异基因造血干细胞移植的AA患者年龄上限为40~55岁不等。非清髓性造血干细胞移植通过减低预处理强度达到降低治疗相关死亡率的目的[15]。如果成功，老年AA患者可能从中获益，目前年长者仍主要依靠免疫抑制治疗。

4 疾病的演变

常比AA本身疾病的复发后果更加严重，通常AA可转变为的另一种克隆性疾病包括PNH、MDS和白血病，约15%的患者最终疾病演变为MDS或白血病。对于诊断初期就存在PNH克隆的患者，疾病常可较长时间处于稳定状态，但也可能因克隆的大量增殖导致症状性溶血反应的发生。

【参考文献】

- [1] Maciejewski JP, Risitano AM. Aplastic anemia: management of adult patients [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005,110 117.
- [2] Bacigalupo A, Passweg J. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2009,23(2):159 170.
- [3] Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, et al. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol anchored protein deficient clones [J]. Br J Haematol, 2001,115(4):1015 1022.
- [4] Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. Blood,1999,93(7):2191 2195.
- [5] Young NS, Maciejewski JP. Genetic and environmental effects in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: this little PIG A goes “Why? Why? Why?” [J]. J Clin Invest, 2000,106(5):637 641.
- [6] Brown KE, Tisdale J, Barrett AJ, et al. Hepatitis associated aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 1997,336(15):1059 1064.
- [7] Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia [J]. Blood, 2006,108(8):2509 2519.
- [8] Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy: the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience [J]. Semin Hematol,2000,37(1): 69 80.
- [9] Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, et al. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long term outcome [J]. JAMA,2003,289(9): 1130 1135.
- [10]Tichelli A, Soci G, Henry Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia [J]. Ann Intern Med,1999,130(3):193 201.
- [11]Killick SB, Cavenagh JD, Davies JK, et al. Low dose antithymocyte globulin for the treatment of older patients with aplastic anaemia [J]. Leuk Res,2006,30(12):1517 1520.
- [12]Sleijfer S, Lugtenburg PJ. Aplastic anaemia: a review [J]. Neth J Med, 2003,61(5):157 163.
- [13]Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [J]. Br J Haematol,1999,107(2):330 334.
- [14]Gluckman E, Rokicka Milewska R, Hann I, et al. Results and follow up of a phase III randomized study of recombinant human granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2002, 119(4): 1075 1082.
- [15]Klingemann HG, Storb R, Fefer A, et al. Bone marrow transplantation in patients aged 45 years and older [J]. Blood,1986,67 (3):770 776.



创新之冠花落谁家?



医学编辑中心成立了



考试第一练兵平台



看视频学在线投稿

相关文章



▶ 老年再生障碍性贫血的诊断和治疗

2011-10-12

- ★ 加入收藏夹
- 👤 复制给朋友
- 🌐 分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页