

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней
с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н, доцент Галактионова М.Ю.

Реферат

На тему: «Миелодиспластический синдром»

Выполнил: ординатор Саликова А.В.

Проверил: д.м.н. доцент Галактионова М.Ю.

5 (отлично)
М.Ю. Галактионова

2016

Содержание:

Введение.

1. Понятие и классификация.
2. Эпидемиология.
3. Причины.
4. Патогенез.
5. Клиника.
6. Диагностика.
7. Лечение.
8. Прогноз.
9. Заключение.

Используемая литература

Введение.

Миелодиспластические синдромы (МДС) - это группа заболеваний гемопоэза, носящих клоновый характер и возникающих в результате мутации стволовой клетки крови. При этом на начальном этапе потомки мутировавшей стволовой клетки крови сохраняют способность к дифференцировке до зрелых клеток. Однако процесс дифференцировки носит неэффективный характер, что приводит к уменьшению количества зрелых клеток в периферической крови, их морфологическим нарушениям и функциональной неполноценности.

МДС из-за разнообразия клинических проявлений, трудностей в диагностике и лечении является одной из сложных нозологических форм в педиатрической онкогематологии.

1. Классификация

Классификация миелодиспластического синдрома (по Bennett et al., 1982).

1. Рефрактерная анемия:

- а) количество бластов в костном мозге менее 5%
- б) количество кольцевых сидеробластов в костном мозге менее 15%
- в) количество бластов в периферической крови менее 1%
- г) количество моноцитов в периферической крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$

2. Рефрактерная анемия с кольцевыми сидеробластами:

- а) количество бластов в костном мозге менее 5%
- б) количество кольцевых сидеробластов в костном мозге не менее 15%
- в) количество бластов в периферической крови менее 1%
- г) количество моноцитов в периферической крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$

3. Рефрактерная анемия с избытком бластов:

- а) количество бластов в костном мозге более 5%, но менее 20%
- б) количество кольцевых сидеробластов в костном мозге менее 15%
- в) количество бластов в периферической крови менее 5%
- г) количество моноцитов в периферической крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$

4. Рефрактерная анемия с избытком бластов на стадии трансформации:

- а) количество бластов в костном мозге более 20%, но менее 30%
- б) количество кольцевых сидеробластов в костном мозге менее 15%
- в) количество бластов в периферической крови менее 1%

г) количество моноцитов в периферической крови менее $1 \times 10^9/\text{л}$

5. Хронический миеломоноцитарный лейкоз:

а) количество бластов в костном мозге менее 20%

б) количество кольцевых сидеробластов в костном мозге любое

в) количество бластов в периферической крови менее 5%

г) количество моноцитов в периферической крови не менее $1 \times 10^9/\text{л}$

2. Эпидемиология

Основной контингент больных МДС составляют пожилые люди (средний возраст - 70 лет). У лиц старше 70 лет заболеваемость достигает почти 23, а в возрастной группе старше 80 лет - почти 40 случаев на 100 000 населения в год.

Заболеваемость мужчин незначительно преобладает над заболеваемостью женщин. МДС в детском возрасте встречается крайне редко. В 10-15% случаев МДС является осложнением проведенной химиотерапии и облучения по поводу другого онкологического заболевания. Истинная заболеваемость МДС остается неизвестной. Связано это с бессимптомным течением заболевания у многих больных, трудностями диагностики и др. причинами.

3. Причины

Причины миелодиспластических синдромов неизвестны. Установлены лишь некоторые провоцирующие факторы - наследственные заболевания, ионизирующее излучение и химические мутагены.

I. Наследственные заболевания.

Синдром Дауна повышает риск миелодиспластических синдромов, а также лейкозов. Миелодиспластические синдромы часто наблюдаются при анемии Фанкони и нейрофиброматозе.

II. Ионизирующее излучение.

Эпидемиологические исследования подтвердили этиологическую роль рентгеновского излучения и гамма-излучения, действующих длительно или в высоких дозах. Риск вторичных миелодиспластических синдромов повышается после лучевой терапии с высокой суммарной очаговой дозой (например, по поводу рака молочной железы или лимфогранулематоза).

III. Органические соединения и лекарственные средства. Заболеваемость миелодиспластическими синдромами и лейкозами резко возрастает при длительных контактах с бензолом. Алкилирующие средства -

также одна из причин вторичных миелодиспластических синдромов. У 30-60% больных апластической анемией, получавших иммунодепрессанты, через несколько лет в клетках костного мозга развиваются морфологические изменения или хромосомные аномалии, характерные для миелодиспластических синдромов. То же самое наблюдается у некоторых детей с врожденной нейтропенией, постоянно получающих препараты Г-КСФ.

4. Патогенез

Первично поражается стволовая клетка: в клетках миелоидной линии, в моноцитах, эритроидных предшественниках, Т- и В-лимфоцитах обнаруживают одинаковые хромосомные aberrации. Возможна трансформация миелодиспластического синдрома в острый миелоидный или немиелоидный лейкоз. Вместе с тем хромосомные aberrации могут быть обнаружены в клетках миелоидного ростка и отсутствовать в лимфоидных, тем самым предполагается возможность первичного поражения миелоидной предшественницы кроветворения. Мутация проонкогенов, гена опухолевой прогрессии сопровождается клеточной пролиферацией миелодиспластического синдрома.

5. Клиника

Миелодиспластические синдромы трудно диагностировать на ранней стадии, поскольку в это время больные обычно не предъявляют жалоб. Нередко заболевание выявляют случайно при физикальном исследовании или анализе крови.

Первой жалобой обычно бывает легкое недомогание. Жалобы, как правило, обусловлены анемией - это слабость, утомляемость, сердцебиение, головокружение, головная боль, раздражительность. Тромбоцитопения проявляется сильной кровоточивостью после малейшей травмы или хирургического вмешательства либо появлением синяков без видимой причины. Одним из первых симптомов могут быть обильные и продолжительные менструации.

При глубокой нейтропении (число нейтрофилов менее 200 1/мкл) первым симптомом бывают инфекции, но такая нейтропения наблюдается нечасто.

Иногда заболевание начинается со стойких или рецидивирующих ярко-красных папулезных высыпаний. При физикальном исследовании обнаруживают признаки анемии - бледность и тахикардию. Гепатоспленомегалия бывает редко. Обычно она умеренная, за исключением

больных с хроническим миеломоноцитарным лейкозом. Увеличение лимфоузлов и геморрагическая сыпь нехарактерны.

6. Диагностика

План обследования при подозрении на миелодиспластический синдром включает:

1. общий анализ крови с ретикулоцитами, тромбоцитами,
2. цитологическое и биопсийное исследование костного мозга,
3. цитохимическое исследование клеток гемопоэза,
4. цитогенетическое исследование костного мозга;
5. в целях исключения миелодиспластического синдрома как паранеопластического процесса - эндоскопическое исследование ЖКТ, УЗИ печени, селезенки, почек, поджелудочной железы, эндокринных органов;
6. иммунодиагностику вирусных гепатитов.

В периферической крови выявляют нормохромную норморегенераторную или гипорегенераторную анемию. Среди эритроцитов обнаруживают макроovalоциты, гипохромные микроциты, пойкилоциты и акантоциты. В пунктате костного мозга количество эритрокариоцитов чаще резко уменьшено - до 5 % либо, напротив, увеличено до 60 %. В эритрокариоцитах наблюдается базофильная пунктация, а при окраске железистосинеродистым калием выявляется большое количество сидероцитов - эритрокариоцитов, содержащих железо в большом количестве, гранулы которого расположены вокруг ядра (кольцевидное расположение). В периферической крови определяется обычно гранулоцитопения, в нейтрофилах - гипосегментация, увеличение или обеднение зернистости, тельца Князькова-Деле.

Исследование костного мозга необходимо для подтверждения диагноза. Препараты характеризуют по трем признакам: соотношению кроветворных клеток и жира (клеточность), число бластов и кольцевых сидеробластов, наличие диспластических изменений. Клеточность костного мозга либо в норме, либо повышена, хотя в отдельных случаях обнаруживают опустошение костного мозга. По числу бластов и кольцевых сидеробластов определяют конкретный синдром. Диспластические изменения костного мозга бывают у большинства больных.

Цитогенетическое исследование костного мозга - важный метод диагностики. Примерно в половине случаев первичных и в 75% случаев вторичных миелодиспластических синдромов обнаруживают хромосомные аномалии. Среди них нет патогномоничных, но можно выделить наиболее

характерные - это моносомия по 7-й хромосоме, делеция в 5q и трисомия по 8-й хромосоме. Часто обнаруживают транслокации.

При хроническом миеломоноцитарном лейкозе увеличивается содержание моноцитов и промоноцитов в периферической крови и костном мозге. В моноцитах обнаруживают ASD-хлорацетатэстеразу, характерную для гранулоцитов, а в самих гранулоцитах - снижение активности миелопероксидазы. Нарушается иммунофенотип гранулоцитов и моноцитов. Содержание тромбоцитов в периферической крови чаще понижено, реже наблюдается тромбоцитоз, причем тромбоциты, как правило, аномальны - с пониженным содержанием грануломера; встречаются и гигантские формы; их способность к агрегации снижена. В пунктате костного мозга количество мегакариоцитов уменьшено, а морфологически они изменены: мелкие, одно- и двоядерные. При некоторых формах миелодиспластического синдрома увеличено содержание бластов; морфологически они могут быть разделены на 3 типа. Первый из них характеризуется высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, наличием нуклеол в ядре; второй - морфологически ближе к промиелоцитам: в цитоплазме палочки Ауэра, азурофильная зернистость; ядро расположено центрально (в отличие от промиелоцита), а соотношение ядро/цитоплазма ниже, чем в бластах 1-го типа; третий тип бластов характеризуется наличием выраженной зернистости в цитоплазме. Все типы бластов дают положительную реакцию на миелопероксидаз.

7. Лечение

Излечение миелодиспластических синдромов возможно только с помощью аллотрансплантации костного мозга, но она применима лишь в немногих случаях - имеющих совместимого по HLA донора.

Трансплантация.

После родственной трансплантации совместимого по HLA костного мозга выздоровление наступает в 60% случаев. Главные причины неудач - посттрансплантационные осложнения и рецидив.

Основное посттрансплантационное осложнение - реакция "трансплантат против хозяина".

Миелодиспластическими синдромами страдают в основном пожилые, а у них чаще всего и развивается эта реакция.

Рецидивы обычно возникают, если трансплантации предшествовал высокий бластоз. Так, при рефракторной анемии с избытком бластов и рефрактерной анемии с избытком бластов на стадии трансформации частота

характерные - это моносомия по 7-й хромосоме, делеция в 5q и трисомия по 8-й хромосоме. Часто обнаруживают транслокации.

При хроническом миеломоноцитарном лейкозе увеличивается содержание моноцитов и промоноцитов в периферической крови и костном мозге. В моноцитах обнаруживают ASD-хлорацетатэстеразу, характерную для гранулоцитов, а в самих гранулоцитах - снижение активности миелопероксидазы. Нарушается иммунофенотип гранулоцитов и моноцитов. Содержание тромбоцитов в периферической крови чаще понижено, реже наблюдается тромбоцитоз, причем тромбоциты, как правило, аномальны - с пониженным содержанием грануломера; встречаются и гигантские формы; их способность к агрегации снижена. В пунктате костного мозга количество мегакариоцитов уменьшено, а морфологически они изменены: мелкие, одно- и двуядерные. При некоторых формах миелодиспластического синдрома увеличено содержание бластов; морфологически они могут быть разделены на 3 типа. Первый из них характеризуется высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, наличием нуклеол в ядре; второй - морфологически ближе к промиелоцитам: в цитоплазме палочки Ауэра, азурофильная зернистость; ядро расположено центрально (в отличие от промиелоцита), а соотношение ядро/цитоплазма ниже, чем в бластах 1-го типа; третий тип бластов характеризуется наличием выраженной зернистости в цитоплазме. Все типы бластов дают положительную реакцию на миелопероксидаз.

7. Лечение

Излечение миелодиспластических синдромов возможно только с помощью аллотрансплантации костного мозга, но она применима лишь в немногих случаях - имеющих совместимого по HLA донора.

Трансплантация.

После родственной трансплантации совместимого по HLA костного мозга выздоровление наступает в 60% случаев. Главные причины неудач - посттрансплантационные осложнения и рецидив.

Основное посттрансплантационное осложнение - реакция "трансплантат против хозяина".

Миелодиспластическими синдромами страдают в основном пожилые, а у них чаще всего и развивается эта реакция.

Рецидивы обычно возникают, если трансплантации предшествовал высокий бластоз. Так, при рефракторной анемии с избытком бластов и рефракторной анемии с избытком бластов на стадии трансформации частота

рецидивов в первые два года составляет 25-50%, в то время как при рефрактерной анемии и рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами она не превышает 1%.

Для предупреждения рецидивов используют два метода.

Первый включает высокодозную химиотерапию непосредственно перед трансплантацией, чтобы попытаться уничтожить опухолевый клон. Однако чем интенсивнее такое лечение, тем чаще оно дает осложнения и приводит к гибели больного.

Второй метод - индукционная химиотерапия для достижения ремиссии или устранения избытка бластов с последующей трансплантацией костного мозга.

К сожалению, подобрать совместимого по HLA донора среди родных братьев и сестер больных удается только в 25-30% случаев. Успех неродственной трансплантации совместимого по HLA костного мозга или родственной трансплантации костного мозга, несовместимого по одному антигену HLA, невелик из-за осложнений, прежде всего реакции "трансплантат против хозяина", как острой, так и хронической, а также инфекций.

Применение препаратов ростовых кроветворных факторов устраняют цитопению лишь в небольшом числе случаев, причем для поддержания эффекта их надо вводить постоянно, а это способствует трансформации в острый лейкоз. Наилучшие результаты дают препараты эритропоэтина и препараты Г-КСФ. Первые увеличивают продукцию эритроцитов только при низком исходном уровне эритропоэтина в сыворотке. Препараты Г-КСФ эффективны при нейтропении, осложнившейся инфекцией. Увеличение числа нейтрофилов в таких случаях может спасти жизнь больному. Профилактическое назначение препаратов Г-КСФ рекомендуется только при падении числа нейтрофилов ниже 200 1/мкл.

ПХТ препаратами Цитарабин, азациитидин и топотекан в малых дозах вызывают ремиссию у некоторых больных. Эти препараты не являются индукторами дифференцировки клеток. Они подавляют рост опухолевого клона и тем самым дают возможность оставшимся нормальным клеткам снова заселить костный мозг и восстановить кроветворение. К сожалению, это временный эффект, и наблюдается он в немногих случаях. На фоне полихимиотерапии - такой же, какую проводят при острых миелоидных лейкозах, - частота ремиссий достигает 40-60%, но все они кратковременные. Полихимиотерапия часто вызывает тяжелые осложнения, тем не менее ее имеет смысл проводить при высоком риске трансформации в острый лейкоз, если планируется трансплантация костного мозга. Обычно

полихимиотерапию назначают при тяжелых миелодиспластических синдромах.

Остальным проводят симптоматическое лечение. Основу симптоматического лечения составляют переливания эритроцитарной и тромбоцитарной массы и антибиотикотерапия инфекций.

8. Прогноз.

Прогноз (исход) МДС зависит от многих факторов.

Продолжительность жизни и вероятность трансформации (перехода) в острый лейкоз при МДС существенно варьируются.

Самая короткая продолжительность жизни (5-7 месяцев) отмечается у больных МДС, вызванным химиотерапией и облучением. Кроме того, прогноз менее благоприятный у мальчиков и при наличии симптомов интоксикации.

Среди показателей крови к неблагоприятным прогностическим признакам относятся:

1. уровень гемоглобина ниже 100 г/л
2. число тромбоцитов менее 100 000 в мл³
3. более 5% бластных (опухолевых) клеток
4. повышенный уровень ЛДГ (лактатдегидрогеназы) и пр.

Наибольшее прогностическое значение имеет степень опухолевой инфильтрации (поражения) костного мозга. Прогноз менее благоприятный, если число опухолевых клеток в костном мозге превышает 10%. Некоторые выявленные хромосомные изменения также отрицательно сказываются на исходе заболевания.

Прогноз при миелодиспластических синдромах

Синдром	Медиана выживаемости (мес)	Частота трансформации в острый лейкоз, %
Рефрактерная анемия	37	11
Рефракторная анемия с кольцевыми сидеробластами	49	5
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	22	20

Рефрактерная анемия с избытком бластов	9	23
Рефрактерная анемия с избытком бластов на стадии трансформации	6	48

Заключение.

Многие вопросы этиопатогенеза, дифференциальной диагностики, лечения в настоящее время окончательно не изучены и вызывают трудности не только у врачей-педиатров общего профиля, но и детских гематологов. Малая информированность приводит не только к ошибкам в диагностике и увеличению диагностического периода, что сказывается на тактике лечения больного и нередко определяет прогноз, а в некоторых случаях - и исход заболевания. Осведомленность врачей разного профиля об этой сложной патологии, безусловно, будет способствовать расширению представлений о МДС и позволит положительно решить данную проблему у детей.

Используемая литература:

1. Гематология / Под редак. О. А. Рукавицына. СПб.: 2007. С. 193—226
2. Учебное пособие для врачей/ Т. И. Козарезова, Н.Н. Климкович – Мн.: БелМАПО, 2005. – с. 56

Рецензия на реферат

Саликовой Айсуи Валехкыхы

«Миелодиспластический синдром»

Термин МДС объединяет группу приобретенных, клонально обусловленных, гетерогенных опухолевых заболеваний системы кроветворения, при которых поражается ранний полипотентный или миелоидный предшественник. При этом происходит нарушение созревания клеток гемопоэза с изменением их морфологических особенностей и функциональных свойств. Характерной чертой заболевания является пролиферация бластных клеток с дальнейшим развитием острого лейкоза в среднем у 25% больных, в зависимости от варианта МДС

Различают первичный и вторичный МДС. Первичный является идиопатическим, а вторичный может возникать через несколько лет после химио- и/или лучевой терапии.

Диагностика и лечение МДС - актуальная и не вполне решенная проблема современной онкогематологии. Особое внимание уделяется в докладе особенностям течения данного заболевания у детей, обусловленные возрастными анатомо-физиологическими особенностями развития детского организма. Ординатор последовательно и доходчиво излагает теоретический материал. В тексте используются схемы, облегчающие понимание излагаемого материала. Оценивая представленную работу, можно отметить тот факт, что есть стремление максимально подробно разобраться и изложить изучаемый теоретический материал. Данная тема является актуальной, содержит научную и практическую значимость и может быть использована в качестве ознакомительного материала для врачей-педиатров и онкогематологов.

Рекомендуемая оценка реферата Саликовой А.В. – 5 (отлично).

Заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и протекции детских болезней с курсом ПО дми, доцент Галактионова М.Ю.

М.Ю. Галактионова

28.09.2016 г. у.с.