



ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΟΥΡΓΕΙΟΥ ΥΓΕΙΑΣ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΔΑΠΑΝΗΣ, ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΩΝ
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ ΚΑΙ
ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	2
ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε.....	6
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ.....	7
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΑ.....	9
ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	9
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	10
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ.....	10
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ.....	12
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ / ΜΥΕΛΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ.....	13
ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	14
ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	14
ΕΙΚΟΝΑ 1:ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ.....	15
ΕΙΚΟΝΑ 2:ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ.....	16
ΕΙΚΟΝΑ 3: ΠΟΣΟΣΤΑ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΑΛΛΟΓΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ.....	16
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	17

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος (Συντονιστής), Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Ε.Κ.Π.Α.

Βασιλακόπουλος Π. Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αναπλ. Καθηγητής Αιματολογίας ΕΚΠΑ, Αιματολογική Κλινική Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Γρουζή Ελισάβετ, Αιματολόγος, Συντονίστρια Δ/ντρια ΕΣΥ Ν.Υ. Αιμοδοσίας Γ.Α.Ν. Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Ηλιάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Αιματολογικό Τμήμα Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Καττάμης Αντώνης, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Διευθυντής Πανεπιστημιακής Ογκολογικής Αιματολογικής Μονάδας, Α΄ Παν/κή Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείου Παίδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ»

Κουράκλη Αλεξάνδρα, Αιματολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών, Υπεύθυνη Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας και Αιμοσφαιρινοπαθειών

Ματσούκα Χάρης, Αιματολόγος, Δ/τρια Αιματολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Πρόεδρος Εθνικού Κέντρου Αιμοδοσίας (Ε.ΚΕ.Α.)

Παγώνη Μαρία, Αιματολόγος, Δ/ντρια, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Πλατά Ελένη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική, Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ»

Σακελλάρη Ιωάννα, Αιματολόγος, Δ/ντρια Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μ.Μ.Ο. Γ.Ν. Θεσ/νίκης «Γ.ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

Συμεωνίδης Αργύρης, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας Π. Πατρών, Δντής Αιματολογικού Τμήματος Παθολογικής Κλινικής Π.Γ.Ν. Πατρών «ΠΑΝΑΓΙΑ Η ΒΟΗΘΕΙΑ»

Τέρπος Ευάγγελος, Αιματολόγος, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας, Θεραπευτική Κλινική ΕΚΠΑ Γ.Ν. Α. «ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ», Αντιπρόεδρος Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

Τσαταλάς Κωνσταντίνος, Αιματολόγος, Καθηγητής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Παν. Θράκης, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης

Τσιριγώτης Παναγιώτης, Αιματολόγος, Επ. Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Χαρχαλάκης Νικόλαος, Διευθυντής, Επιστημονικά και Διοικητικά υπεύθυνος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων, Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών, ΓΝ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΟΜΑΔΩΝ ΕΡΓΑΣΙΑΣ – ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΚΕΙΜΕΝΩΝ

Θηραίος Ελευθέριος. Γενικός Ιατρός, Δ/ντής Ε.Σ.Υ., Γενικός Γραμματέας της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών

Μήτρου Παναγιώτα, MD, PhD. Ειδικός Παθολόγος. Συνεργάτις Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

Ποδηματάς Ιωάννης. Φαρμακοποιός. Ειδικός Σύμβουλος Γενικού Γραμματέα Υπουργείου Υγείας

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΚΕΦΑΛΑΙΩΝ

Αραπίδου Ζωή, Ειδικευόμενη Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Κλινική Μεταμοσχεύσεων Μυελού των Οστών, Π.Γ.Ν. "Ευαγγελισμός"

Γαβριατοπούλου Μαρία, Επ. Καθηγήτρια Μεθοδολογίας Κλινικής Έρευνας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Γκίρκας Κωνσταντίνος, Επικουρικός Επιμελητής Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο, Δελαπόρτα Πολυξένη, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

Διαμαντίδης Μιχάλης, MSc, PhD, Διδάκτωρ ΑΠΘ, Αιματολόγος, Επιμελητής Β ΕΣΥ, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, Γ.Ν. Λάρισας

Καστρίτης Ευστάθιος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο "Αλεξάνδρα"

Κατσαρού Όλγα, Παθολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων, Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Κώτση Παρασκευή, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας - Εθνικό Κέντρο Αναφοράς Αιμορραγικών Διαθέσεων Π.Γ.Ν. "Λαϊκό"

Μαρινάκης Θεόδωρος, Αιματολόγος, Διευθυντής, Αιματολογική Κλινική Π.Γ.Ν. "Γ. Γεννηματάς"

Νομικού Ευφροσύνη, Αιματολόγος, Διευθύντρια, Επιστημονική Υπεύθυνη, Νοσοκομειακή Υπηρεσία Αιμοδοσίας- Κέντρο Αιμορροφιλικών Γ.Ν. "Ιπποκράτειο"

Πλατοκούκη Ελένη, Παιδιάτρος, Συντονίστρια Διευθύντρια, Μονάδα Αιμορραγικών Διαθέσεων και Κέντρο Αιμορροφιλικών Παιδιών, Νοσοκομείο Παιδών "Η Αγία Σοφία"

Σολωμού Έλενα, Επ. Καθηγήτρια Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίο

Σταμούλη Μαρία, Επιμελήτρια Α' Αιματολογίας, ΑΤΤΙΚΟ Νοσοκομείο

Σταυρογιάννη Νίκη, Αιματολόγος, Δ/ντρια ΕΣΥ, Αιματολογική Κλινική-ΜΜΜΟ, Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

Κακούτη Φωτεινή
Λεγάντη Μαρία

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΓΕΝΙΚΟΥ ΓΡΑΜΜΑΤΕΑ

Το Υπουργείο Υγείας βρίσκεται σε διαδικασία υλοποίησης μιας μεγάλης μεταρρυθμιστικής προσπάθειας προς όφελος του Πολίτη. Συγκεκριμένα, σε μία προσπάθεια διασφάλισης της ταχύτερης διάγνωσης, της βέλτιστης θεραπείας, της αποτελεσματικότερης παρακολούθησης των ασθενών αλλά και της πλέον αποδοτικής διαχείρισης των πόρων για την υγεία, έχει προχωρήσει από τον Μάιο του 2017 σε ανασύσταση της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης, την κατάρτιση και επεξεργασία των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τη δημιουργία μητρώων ασθενών.

Η Επιτροπή αυτή είναι υπεύθυνη για την έγκριση και εφαρμογή των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων συνταγογράφησης στην κλινική πράξη, μέσω της ενσωμάτωσής τους στις ηλεκτρονικές εφαρμογές υγείας. Παράλληλα προωθείται η ανάπτυξη κλινικών πρωτοκόλλων τα οποία θα ενσωματωθούν στα πληροφοριακά συστήματα των νοσοκομείων και θα διασυνδεθούν με το σύστημα των Κλειστών Ενοποιημένων Νοσηλίων, η ανάπτυξη και ενσωμάτωση στη συνταγογράφηση ενός συνοπτικού ιατρικού ιστορικού, η ανάπτυξη του Ατομικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Ασθενή και η δημιουργία Μητρώων Χρονίων Παθήσεων.

Η σύνταξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών πρωτοκόλλων βασίστηκε στις εισηγήσεις των αντίστοιχων Επιστημονικών Ομάδων Εργασίας αποτελούμενων από ιατρούς με αποδεδειγμένη εκπαίδευση, εξειδίκευση και εμπειρία στο εκάστοτε γνωστικό αντικείμενο.

Απώτερος στόχος είναι να αποτελέσουν τα εργαλεία αυτά ηλεκτρονικής υγείας ένα χρήσιμο βοήθημα για την εφαρμογή κανόνων ορθής κλινικής πρακτική με στόχο την αποτελεσματική παροχή φροντίδας υγείας, αλλά και ένα εργαλείο συλλογής μεγάλων δεδομένων (big data) για τη λήψη αποφάσεων σχετικών με πολιτικές υγείας.

Ευχαριστούμε θερμά όσους εργάστηκαν με συνέπεια, υπευθυνότητα και θυσία του προσωπικού τους χρόνου για την ολοκλήρωση του έργου.

Γιώργος Γιαννόπουλος

Γενικός Γραμματέας Υπουργείου Υγείας

Πρόεδρος της Επιτροπής για την παρακολούθηση της φαρμακευτικής δαπάνης,
την ολοκλήρωση των διαγνωστικών/θεραπευτικών πρωτοκόλλων και
τη δημιουργία μητρώων ασθενών

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗ Ο.Ε

Την πρόσφατη δεκαετία οι εξελίξεις στα νοσήματα της Αιματολογίας είναι ραγδαίες. Έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη νέες διαγνωστικές εξετάσεις. Έχουν εγκριθεί πολλά νέα φάρμακα και στοχευμένες θεραπευτικές αγωγές. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών με αιματολογικές παθήσεις αλλά μεγαλύτερη δυσκολία των Αιματολόγων να επιλέξουν την καταλληλότερη εξέταση και αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών τους.

Η Ομάδα Εργασίας (ΟΕ) της Αιματολογίας συγκροτήθηκε με σκοπό τη δημιουργία Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων σε όλο το φάσμα των Αιματολογικών παθήσεων. Η Ο.Ε. της Αιματολογίας πλαισιώθηκε από έγκριτους αιματολόγους με εξειδίκευση σε συγκεκριμένα καλοήθη και κακοήθη νοσήματα του αίματος. Στην ΟΕ συμμετέχουν με αλφαβητική σειρά οι:

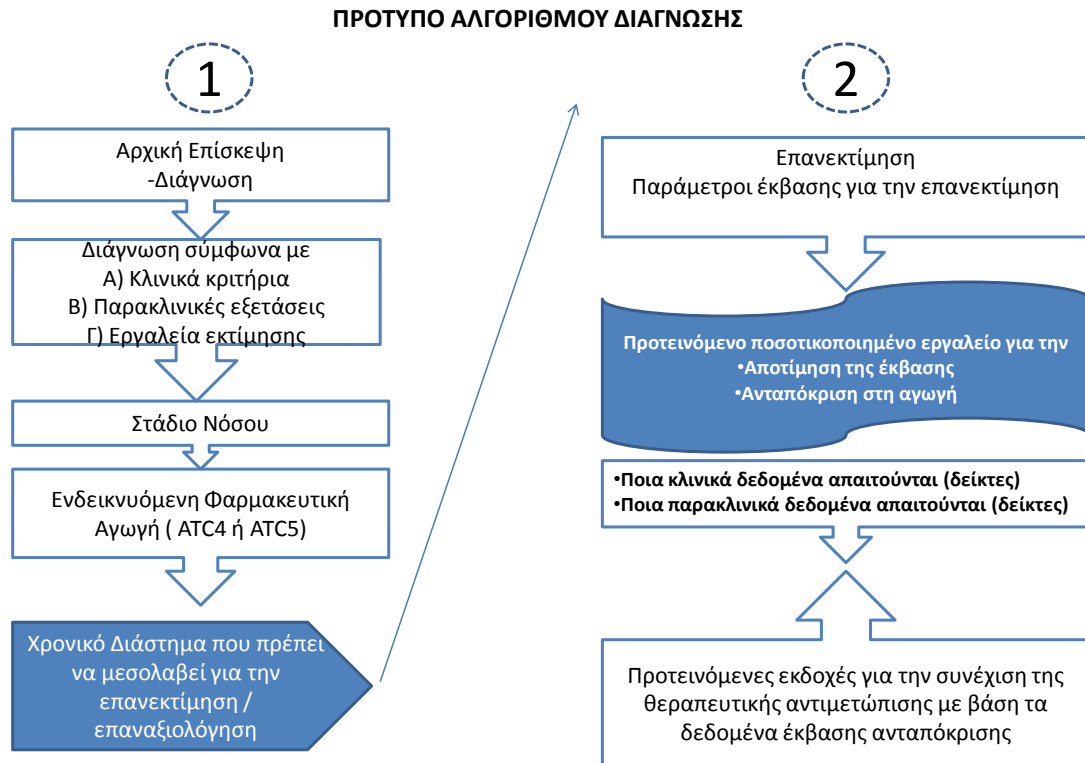
Θ. Βασιλακόπουλος, Ε. Γρουζή, Θ. Ηλιάκης, Α. Καττάμης, Α. Κουράκλη, Χ. Ματσούκα, Μ. Παγώνη, Ε. Πλατά, Ι. Σακελλάρη, Α. Συμεωνίδης, Ε. Τέρπος, Κ. Τσαταλάς, Π. Τσιριγώτης, Ν. Χαρχαλάκης. Μέσα σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, οι συνάδελφοι περιέγραψαν σε εξαιρετικά κείμενα τις εργαστηριακές εξετάσεις που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση του κάθε νοσήματος, την παρακολούθησή του και την αξιολόγηση των παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής καθώς και των εξετάσεων που χρειάζονται στην υποτροπή συγκεκριμένων ασθενειών. Επίσης παρουσιάστηκαν με σαφήνεια οι θεραπευτικές επιλογές για κάθε φάση της νόσου και αναλύθηκαν οι δόσεις των φαρμάκων και τα θεραπευτικά σχήματα που έχουν λάβει έγκριση για χρήση στην Ελλάδα. Σε δεύτερο χρόνο, τα πρωτόκολλα αυτά παρουσιάστηκαν σε όλα τα μέλη της Ο.Ε. τα οποία βοήθησαν με συγκεκριμένες προτάσεις στην τελική διαμόρφωσή τους. Το έργο της Ο.Ε. υποστηρίχτηκε ουσιαστικά από συναδέλφους (Ε. Θηραίος, Π. Μήτρου) και υπαλλήλους του Υπουργείου Υγείας. Θα ήθελα από τη θέση του Προέδρου της ΟΕ να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλλαν στη δημιουργία των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων.

Στόχος μας είναι τα διαγνωστικά και θεραπευτικά αυτά πρωτόκολλα, που καλύπτουν όλο το φάσμα των αιματολογικών νόσων, να αποτελέσουν ένα πολύτιμο οδηγό για τους συναδέλφους αιματολόγους στην καθημερινή πρακτική τους αλλά και να βοηθήσουν την Πολιτεία στη διαμόρφωση του απαραίτητου πλαισίου για την ομαλή συνταγογράφηση των απαραίτητων εξετάσεων και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τους αιματολογικούς ασθενείς.

Με τη συνεργασία όλων πιστεύω ότι αυτός ο στόχος είναι εφικτός.

Μελέτιος Α. Δημόπουλος,
Καθηγητής Θεραπευτικής Αιματολογίας-Ογκολογίας
Διευθυντής Θεραπευτικής Κλινικής
Νοσοκομείο Αλεξάνδρα
Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών
Πρύτανης ΕΚΠΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ



Σχετικά με την ανάπτυξη των θεραπευτικών αιματολογικών πρωτοκόλλων έχει ληφθεί υπόψη

- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε νεοδιαγνωσθέν νόσημα/νεόπλασμα
- η κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων ή θεραπευτικών συνδυασμών σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό νόσημα/νεόπλασμα

με βάση αρχικά κριτήρια (εγκεκριμένες ενδείξεις, αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα, αποζημίωση φαρμακευτικού κόστους) και με αναφορά σε δοσολογικά σχήματα, θεραπευτικούς κύκλους, διάρκεια θεραπείας και επαναληπτικότητα κύκλων, με συνοδά κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού/αποτυχίας αγωγής.

Ειδικότερα, στην κατηγοριοποίηση των θεραπευτικών σχημάτων, συνεκτιμήθηκαν στη διαμόρφωσή τους:

- θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών

- σχημάτων, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα
- Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, τεκμηριωμένο σημαντικό κλινικό όφελος έναντι άλλων θεραπευτικών σχημάτων όπως καταδεικνύεται από πολυκεντρικές μελέτες ιδιαίτερης βαρύτητας αλλά που χρειάζονται μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να επιδείξουν πλεονέκτημα συνολικής επιβίωσης, περιγράφονται στις διεθνείς οδηγίες με σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης και κατά συνέπεια αποζημιώνονται από τον ασφαλιστικό φορέα (σε αναμονή της επαναξιολόγησης της συνολικής αξίας των όψιμων δεδομένων τους)
 - Θεραπευτικά σχήματα που έχουν ήδη έγκριση στην αναφερόμενη γραμμή θεραπείας, αλλά είτε ωφελούν συγκεκριμένες ομάδες ασθενών, είτε έχουν περιορισμένο όφελος/ ή και σημαντική τοξικότητα έναντι άλλων εγκεκριμένων θεραπευτικών σχημάτων που επίσης αποζημιώνονται και που στις διεθνείς οδηγίες ενδεχομένως περιγράφονται με λιγότερο σημαντικό βαθμό τεκμηρίωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΓΙΑ ΤΑ ΕΠΙΚΤΗΤΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΥΠΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ

Κωδικοί ICD-10

- D60.0 Χρόνια επίκτητη αμιγής ερυθροβλαστοπενία**
- D60.1 Παροδική επίκτητη αμιγής ερυθροβλαστοπενία (από Parvo-B19)**
- D60.8 Άλλες μορφές επίκτητης αμιγούς ερυθροβλαστοπενίας
- D60.9 Επίκτητη αμιγής ερυθροβλαστοπενία, μη καθορισμένη
- D61.0 Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία συγγενής - πρωτοπαθής
Απλασία αμιγής της ερυθράς σειράς (συγγενής, βρεφική, πρωτοπαθής ή σύνδρομο Blackfan-Diamond)
Οικογενής υποπλαστική αναιμία Αναιμία του Fanconi
Παγκυτταροπενία με δυσπλασίες – Υποπλαστικό ΜΔΣ
- D61.1 Απλαστική αναιμία φαρμακευτικής αιτιολογίας**
- D61.2 Απλαστική αναιμία οφειλόμενη σε άλλους εξωγενείς παράγοντες**
- D61.3 Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία**
- D61.8 Άλλες καθορισμένες απλαστικές αναιμίες
- D61.9 Απλαστική αναιμία, μη καθορισμένη - Μυελική υποπλασία – Πανμυελόφθιση
- D46.7 Άλλα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (υποπλαστικό)**
- D70.0 Ακοκκιοκυτταραιμίες**
 - Βρεφική γενετική ακοκκιοκυτταραιμία - Νόσος Kostmann**
 - Ουδετεροπενία συγγενής**
 - Ουδετεροπενία κυκλική, περιοδική**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο «επίκτητα σύνδρομα υποπλασίας του μυελού» (ΕΣΥΜ) υποδηλούνται η ιδιοπαθής απλαστική αναιμία, η δευτεροπαθής μυελική απλασία, τα υποπλαστικού τύπου μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (PNH). Με εξαίρεση το τελευταίο νόσημα, που έχει ιδιαίτερη παθογένεια, κλινική πορεία και αντιμετώπιση, και η διαχείρισή του περιγράφεται χωριστά, τα υπόλοιπα, περιλαμβανομένης της δευτεροπαθούς μυελικής απλασίας από ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση σε φάρμακο, χαρακτηρίζονται από αρκετά κοινά παθογενετικά και κλινικά χαρακτηριστικά και από ομοιόμορφο τρόπο αντιμετώπισης, για τον λόγο αυτό και περιγράφονται σαν μία ενότητα.

Τα κοινά χαρακτηριστικά των ΕΣΥΜ είναι η ανάπτυξη ισχυρής ανοσολογικής αντίδρασης εναντίον του πολυδύναμου προγονικού αιμοποιητικού κυττάρου με αποτέλεσμα την εμφάνιση πανκυτταροπενίας και μυελικής υποπλασίας/απλασίας. Σπανιότερα η ανοσολογική αντίδραση στρέφεται εναντίον ωριμότερων/δεσμευμένων προγονικών κυττάρων, με συνέπεια μυελική υποπλασία και κυτταροπενία μίας αιμοποιητικής σειράς. Τέτοια σύνδρομα είναι η επίκτητη αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, η κυκλική ουδετεροπενία, η ουδετεροπενία της λεμφοκυττάρωσης από μεγάλα κοκκίωδη λεμφοκύτταρα (LGL) και η χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία (CIN). Η ανάδειξη

της ανοσολογικής διαταραχής, υπό μορφήν αριθμητικών και ανοσοφαινοτυπικών διαταραχών των λεμφοκυττάρων του αίματος ή/και του μυελού έχει σκοπιμότητα, γιατί μπορεί να αναδείξει τον παθογενετικό ρόλο της ενεργοποίησης αυτής και να απομακρύνει υποψία μυελοκαταστολής από εξωγενείς μυελοτοξικούς παράγοντες, αν και σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν και τα δύο. Τα ΕΣΥΜ περιγράφονται πίνακα 1.

Οι ασθενείς με ΕΣΥΜ μπορεί να είναι τελείως ασυμπτωματικοί και η διάγνωση να τεθεί στα πλαίσια διερεύνησης κυτταροπενιών, ή μπορεί να εμφανίσουν κλινικές εκδηλώσεις μυελικής ανεπάρκειας. Στη σοβαρή απλαστική αναιμία συνήθως εμφανίζονται εμπύρετα επεισόδια και αιμορραγικές εκδηλώσεις, που απαιτούν νοσηλεία, οπότε και τεκμηριώνεται η διάγνωση με εξέταση μυελού. Η τεκμηρίωση απαιτεί αναρρόφηση μυελού και οστεομυελική βιοψία με επαρκή οστικό κύλινδρο από δύο διαφορετικά σημεία, ιδιαίτερα σε υπερηλίκους ασθενείς, όπου έκπτωση της λειτουργίας του μυελού ή περιοχικά χαμηλή κυτταροβρίθεια αποτελούν ευρήματα δυνητικά ερμηνευόμενα από την παρωχημένη ηλικία και μόνον. Η διαπίστωση υποκυτταρικού μυελού (κυτταροβρίθεια <30% - συνηθέστερα 5-10%) θέτουν τη διάγνωση της ιδιοπαθούς απλαστικής αναιμίας (ΙΑΑ) αν αποκλειστεί εξωγενές λοιμώδες, τοξικό- περιβαλλοντικό ή ιατρογενές αίτιο (μυελοκατασταλτική δράση φαρμάκου, προηγηθείσα ακτινοθεραπεία κλπ). Στην περίπτωση που υπάρχει σχετική υποψία είναι απαραίτητη η απομάκρυνση του εξωγενούς παράγοντα και η επανεκτίμηση του μυελού μετά από εύλογο χρονικό διάστημα συνήθως 2-6 μηνών. Για τη διαβάθμιση της βαρύτητας της ΙΑΑ αξιολογείται κυρίως ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η πλήρης σταδιοποίηση γίνεται όπως αναγράφεται στον Πίνακα 2.

Για την ολοκλήρωση της διαγνωστικής διαδικασίας και την τεκμηρίωση της διάγνωσης των συνδρόμων υποπλασίας του μυελού απαιτείται να πραγματοποιηθεί ο παρακάτω παρακλινικός έλεγχος:

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. Πλήρης αξιολόγηση των παραμέτρων της γενικής αίματος και των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) και μορφολογική εκτίμηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος. Οι εξετάσεις αυτές μπορεί να χρειάζονται επανάληψη έως καθημερινά σε νοσηλευόμενο ασθενή ή έως δύο φορές την εβδομάδα σε μη νοσηλευόμενο, εξωνοσοκομειακό ασθενή, την περίοδο της αρχικής διάγνωσης, και έως μία φορά την εβδομάδα σε διαγνωσμένο ασθενή που παρακολουθείται.
2. Πλήρης βιοχημικός έλεγχος με παραμέτρους νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, ηλεκτρολύτες, δείκτες αιμόλυσης (ολική και έμμεση χολερυθρίνη, LDH, απτοσφαιρίνη ορού) και δείκτες φλεγμονής, που μπορούν να πραγματοποιούνται έως τρεις φορές την εβδομάδα σε νοσηλευόμενο ασθενή και έως μία φορά την εβδομάδα σε εξωνοσοκομειακό ασθενή. Οι παράμετροι λιπιδίων ορού (ολική, LDL- και HDL- χοληστερίνη, τριγλυκερίδια, ολικά λιπίδια) και οι παράμετροι σιδήρου (σίδηρος, TIBC, φερριτίνη) μπορούν να πραγματοποιούνται έως μία φορά την εβδομάδα σε νοσηλευόμενους ασθενείς και έως μία φορά κάθε 4 εβδομάδες σε εξωνοσοκομειακούς.
3. Επίπεδα B12, φυλλικού και ερυθροποιητίνης ορού άπαξ προ της έναρξης της θεραπείας.

4. Ορολογικός έλεγχος ιογενών λοιμώξεων (HBV, HCV, HAV, CMV, EBV, HSV, VZV, HIV, Parvo-B19 κλπ) και ανίχνευση οργανοειδικών (Coombs, αντιθυρεοειδικά κλπ) και μη οργανοειδικών (RF, ANA, αντι-DNA, αντι-ENA, AMA κλπ) αυτοαντισωμάτων. Επί HBV- ή HCV-ιαμίας, μέτρηση ιϊκού φορτίου (HBV-DNA, HCV-RNA) με ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Οι παραπάνω εξετάσεις είναι απαραίτητες στον αρχικό, βασικό εργαστηριακό έλεγχο και επαναλαμβάνονται μεταγενέστερα, μόνον επί παθολογικών ευρημάτων ή επί συγκεκριμένης ενδείξεως.
5. Απεικόνιση μεγέθους υποχονδρίων σπλάγγνων και διερεύνηση ύπαρξης εσωτερικών λεμφαδένων με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας. Δυνατότητα επανάληψης των εξετάσεων επί παθολογικών ευρημάτων ή συγκεκριμένων ενδείξεων ανά 2-12 μήνες.
6. Έλεγχος ολικών λευκωμάτων, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων και επίπεδα ανοσοσφαιρινών ορού. Οι παραπάνω εξετάσεις δεν μπορούν να επαναλαμβάνονται συχνότερα του 3-μήνου, εκτός εάν έχουν προκύψει παθολογικά ευρήματα ή άλλος ειδικός λόγος.
7. Κυτταρομετρία ροής ολικού περιφερικού αίματος, ή λεμφομονοκυττάρων κυττάρων αίματος ή ολικού μυελού, με ταυτοποίηση των T-λεμφοκυτταρικών υποπληθυσμών και ανοσοφαινοτυπικών δεικτών λεφοκυτταρικής και μονοκυτταρικής διέγερσης. Χρησιμοποίηση έως 15 μονοκλωνικών αντισωμάτων σε πολυχρωμίες. Δυνατότητα επανάληψης της εξέτασης όχι νωρίτερα από 6-μηνο, για έλεγχο της εξέλιξης της νόσου και της ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική αγωγή.
8. Κυτταρομετρία ροής περιφερικού αίματος για ανίχνευση κλώνου PNH (έως 5 μονοκλωνικά αντισώματα).
9. Μυελόγραμμα και οστεομυελική βιοψία έως και από 2 διαφορετικές θέσεις. Κυτταροχημικές χρώσεις μυελού και ανοσοϊστοχημικές χρώσεις οστεομυελικής βιοψίας. Δυνατότητα επανάληψης της εξέτασης ανά 3-6 μήνες επί υπάρξεως δυσχερειών ακριβούς διάγνωσης ή ελέγχου ανταπόκρισης στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία.
10. Καρυότυπος μυελού με κλασική κυτταρογενετική (G-banding), FISH για αναζήτηση συγκεκριμένων χρωμοσωματιών διαταραχών που συνδέονται με υποπλαστικό μυελό (π.χ. τρισωμία 8, μονοσωμία 7, Del(20)q, τρισωμία 1q, κλπ). Δοκιμασίες χρωμοσωματικής ευθραυστότητας για αποκλεισμό αναμίας Fanconi. Δυνατότητα επανάληψης των εξετάσεων ανά 6-μηνο τουλάχιστον και μετά από εφαρμογή ειδικής θεραπευτικής αγωγής.
11. Έλεγχος μεταλλάξεων στα γονίδια της τελομεράσης HTERC και HTERT, καθώς και σε γονίδια με αναγνωρισμένη προγνωστική σημασία (π.χ. ASXL1, TP53, PIG-A, DNMT3A κλπ) και προσδιορισμός του μήκους των τελομερών. Δυνατότητα επανάληψης επί παθολογικών ευρημάτων μόνο.
12. Για παιδιατρικούς ασθενείς, συνιστάται έλεγχος και για άλλα συγγενή σύνδρομα υποπλασίας μυελού, και κυρίως για το σύνδρομο Shwachman-Diamond, τη συγγενή δυσκεράτωση και την αμεγακαρυοκυτταρική θρομβοπενία.
13. Για όλους τους ασθενείς ≤ 40 ετών και για επιλεγμένους ασθενείς πέραν αυτού του ορίου, ή όσους δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία έλεγχος αντιγόνων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας και ορολογικά και με μεθόδους μοριακής ανάλυσης και αναζήτηση συμβατού συγγενικού ή μη συγγενικού δότη για πραγματοποίηση αλλογενούς μεταμόσχευσης.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

Οι βασικές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με ΙΑΑ αναφέρονται στον Πίνακα 3 και ο αδρός διαγνωστικός και θεραπευτικός αλγόριθμος παρουσιάζεται στις Εικόνες 1 και 2. Για τους μη υπερήλικες ασθενείς (<60 ετών), όπως και στους παιδιατρικούς ασθενείς, αρχική θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί η ανοσοκατασταλτική θεραπεία (ΑΚΘ) με κυκλοσπορίνη (CyA) ή/και αντιθυμοκυτταρικό ορό (ATG). Ο ATG προέρχεται από ανοσοποίηση ζώων (άλογο ή κουνέλι) με ανθρώπινα λεμφοκύτταρα. Στην Ευρώπη δεν υπάρχει ATG αλόγου, μολονότι δίνει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με αυτόν από κουνέλι. Το μέσο ποσοστό ανταπόκρισης στην ΑΚΘ είναι 60-65%. Στο σχήμα θεραπείας χορηγούνται ATG 40 mg/kg/ημέρα επί 4-5 συνεχόμενες ημέρες μαζί με CyA από το στόμα, σε δόση 5 mg/kg/12 ώρες. Η δόση της CyA προσαρμόζεται ώστε να επιτευχθούν επίπεδα ορού 200-400 ng/mL. Μετά τον πρώτο μήνα η δόση της CyA μπορεί να μειωθεί με στόχο επίπεδα ορού 180-250 ng/mL. Η διάρκεια χορήγησης της CyA είναι περίπου 6 μήνες και εφόσον οι ασθενείς ανταποκριθούν, μειώνεται σταδιακά μέχρι διακοπής, αλλά δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για τον τρόπο διακοπής και τη διάρκεια θεραπείας. Επειδή ο ATG προκαλεί ορονοσία, συγχωρηγούνται προφυλακτικά κορτικοειδή (πρεδνιζόνη 1-2 mg/kg/ημέρα) για 2 εβδομάδες με προοδευτική μείωση της δόσης μέχρι την ημέρα +30. Η χορήγηση του ATG σε άτομα >60 ετών θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά λόγω της τοξικότητας. Να σημειωθεί ότι μία μελέτη από την Αυστραλία αναφέρει παρόμοια ποσοστά αποτελεσματικότητας στις δόσεις 15 mg/kg x 5 ημέρες και 40 mg/kg x 4 ημέρες. Άλλες παρενέργειες της ΑΚΘ εκτός της ορονοσίας είναι αλλεργικές αντιδράσεις, κοινές και ευκαιριακές λοιμώξεις, αναζωπύρωση παλαιών λοιμώξεων, νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση. Η υποστηρικτική αγωγή γίνεται πάντοτε με ακτινοβολημένα και λευκαφαιρεμένα παράγωγα αίματος και αποφεύγονται μεταγγίσεις από συγγενείς/πιθανούς δότες. Επί εμφάνισης λοιμώξεων πρέπει να χρησιμοποιούνται ευρέως φάσματος αντιβιοτικά και ισχυρά αντιμυκητιασικά φάρμακα. Σε αρκετές μελέτες η χορήγηση G-CSF μαζί και αμέσως μετά την ΑΚΘ ελάττωσε τη συχνότητα και βαρύτητα των λοιμώξεων αλλά η θεραπεία αυτή μολονότι συνιστάται από πολλούς, δεν έχει καθιερωθεί γιατί έχει ενοχοποιηθεί για πιθανή ευόδωση κλωνικής εξέλιξης της νόσου.

Η ανταπόκριση εκτιμάται σε 3-4 μήνες και έχει οριστικοποιηθεί στους 6. Όσοι ασθενείς δεν ανταποκριθούν, μπορούν να λάβουν ένα δεύτερο κύκλο ΑΚΘ με πιθανότητα ανταπόκρισης 30% περίπου ή να λάβουν δεύτερης γραμμής θεραπεία. Σαν τέτοια έχει πρόσφατα εγκριθεί το Eltrombopag για όσους ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στην ΑΚΘ. Το Eltrombopag, που χορηγείται σαν θεραπεία της ανθεκτικής ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας, είναι μικρομοριακός διεγέρτης του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης, χορηγούμενο από το στόμα. Σε μεγάλες δόσεις (150-200 mg) μπορεί να προκαλεί αύξηση και των τριών σειρών του αίματος, δρώντας στο αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο. Σε εξέλιξη ευρίσκονται μελέτες τριπλής αρχικής θεραπείας (Eltrombopag + ATG + CyA) με πολύ καλά αποτελέσματα και ανταποκρίσεις μέχρι 95%. Η χρήση του Eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς ως αρχική ή ως δεύτερης γραμμής θεραπείας μαζί με την ΑΚΘ βρίσκεται ακόμα σε φάση κλινικών μελετών.

Για τους υπερήλικες ασθενείς η ΑΚΘ γίνεται λιγότερο καλά ανεκτή, ωστόσο συχνά επιχειρείται, και όσοι ασθενείς δεν θα υποκύψουν σε λοιμώξεις ή σε άλλες επιπλοκές το πρώτο διάστημα μετά την θεραπεία εμφανίζουν εξ ίσου ικανοποιητικές ανταποκρίσεις. Στον πληθυσμό αυτόν όμως τα αποτελέσματα είναι εξαιρετικά με eltrombopag, το οποίο αποτελεί πλέον την συνιστώμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς αυτούς.

Σε ασθενείς νεότερους των 40 ετών με συμβατό συγγενικό δότη η αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί την κύρια θεραπευτική επιλογή, με ποσοστά μακράς

ανταπόκρισης/ίσης 75-90% (Εικόνα 3). Η απλαστική αναιμία είναι το μόνο νόσημα στο οποίο προτιμάται μυελικό μόσχευμα και όχι από το περιφερικό αίμα. Μεταμόσχευση από ομφαλοπλακουντιακό αίμα δοκιμάζεται σήμερα σε κάποιες περιπτώσεις, κυρίως σε παιδιά. Η αλλογενής μεταμόσχευση από μη συγγενικό δότη έχει πολύ πτωχότερα αποτελέσματα και εφαρμόζεται μόνο σε νέους ασθενείς σαν τελευταία λύση. Ακόμα πιο αρνητικά αποτελέσματα έχει στην απλαστική αναιμία η αλλογενής μεταμόσχευση από εναλλακτικές πηγές δοτών (μη απόλυτα συμβατούς, απλοταυτόσημους) για τον λόγο αυτό και εφαρμόζεται μόνο σε πολύ επιλεγμένες περιπτώσεις νεαρών ασθενών, όταν δεν υπάρχει ανταπόκριση σε άλλες θεραπείες και δεν είναι διαθέσιμοι συμβατοί δότες. Άλλα φάρμακα τα οποία έχουν δοκιμαστεί με ποικίλη ανταπόκριση είναι το Alemtuzumab, η κυκλοσφραμίδη και τα ανδρογόνα. Η αποσιδήρωση είναι βασικό στοιχείο της υποστηρικτικής αγωγής σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς.

Στους ανταποκριθέντες στην ΑΚΘ ασθενείς υπάρχει το ενδεχόμενο υποτροπής, και επιπλέον, 15-20% των ασθενών, είτε ανταποκρίθηκαν είτε όχι στην ΑΚΘ, υπάρχει κίνδυνος κλωνικής εξέλιξης (PNH, MDS, AML), οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά την πορεία του νοσήματος. Η 5-ετής επιβίωση είναι 70-80% περίπου και δεν φαίνεται να διαφέρει μεταξύ των ασθενών που αντιμετωπίζονται με διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (μεταμόσχευση ή ΑΚΘ). Με την εισαγωγή ωστόσο της ασφαλέστερης θεραπείας με Eltrombopag τα δύο τελευταία χρόνια, αναμένεται τα ποσοστά αυτά να βελτιωθούν.

Για τα λιγότερο σοβαρά ΕΣΥΜ ο κορμός της θεραπευτικής στρατηγικής είναι επίσης η ανοσοκατασταλτική αγωγή κυρίως με κορτικοειδή, κυκλοσπορίνη ή άλλα ανάλογα φάρμακα. Για την Τ-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα (LGL) έχουν αναφερθεί πολύ καλά αποτελέσματα στην θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή κλαδριμπίνη. Η χρόνια ιδιοπαθής ουδετεροπενία είναι το ελαφρότερο σύνδρομο για το οποίο δεν απαιτείται συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση. Σε κάθε περίπτωση η αντιμετώπιση των ΕΣΥΜ θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία στο αντικείμενο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Επίκτητα σύνδρομα υποπλασίας μυελού

- Ιδιοπαθής απλαστική αναιμία (ΙΑΑ)
- Επίκτητη αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
 - Μετά από λοίμωξη από παρβοϊό Β-19
 - Με ανάπτυξη αντισωμάτων εναντίον της Ερο ή του υποδοχέα της
 - Ιδιοπαθής
- Υποπλαστικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
- Ινωτικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο
- Παροξυντική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (PNH)
- Φαρμακευτική μυελοκαταστολή
 - Από μυελοκατασταλτικά φάρμακα
 - Από μή μυελοκατασταλτικά φάρμακα (ιδιοσυγκρασιακά)
 - Από ακτινοθεραπεία
- Σοβαρή λοίμωξη από ιό HIV
- Τ-λευχαιμία από μεγάλα κοκκιώδη λεμφοκύτταρα
- Κυκλική ουδετεροπενία
- Χρόνια Ιδιοπαθής ουδετεροπενία
- Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο

Πίνακας 2. Προγνωστική βαρύτητα απλαστικής αναιμίας

Μέτριας βαρύτητας απλαστική αναιμία:

- Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $> 500/\text{ΜΙ}$, με ανάγκη μεταγγίσεων με αιμοπετάλια ή με συμπυκνωμένα ερυθρά
- Καταστολή τουλάχιστον δύο κυτταρικών σειρών

Σοβαρή ή βαριά απλαστική αναιμία:

- Παρουσία τουλάχιστον 2 από τα παρακάτω:
- απόλυτος αριθμός ΔΕΚ $< 20,000/\mu\text{L}$;
- Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 500/\mu\text{L}$
- Αριθμός αιμοπεταλίων $< 20,000/\mu\text{L}$.

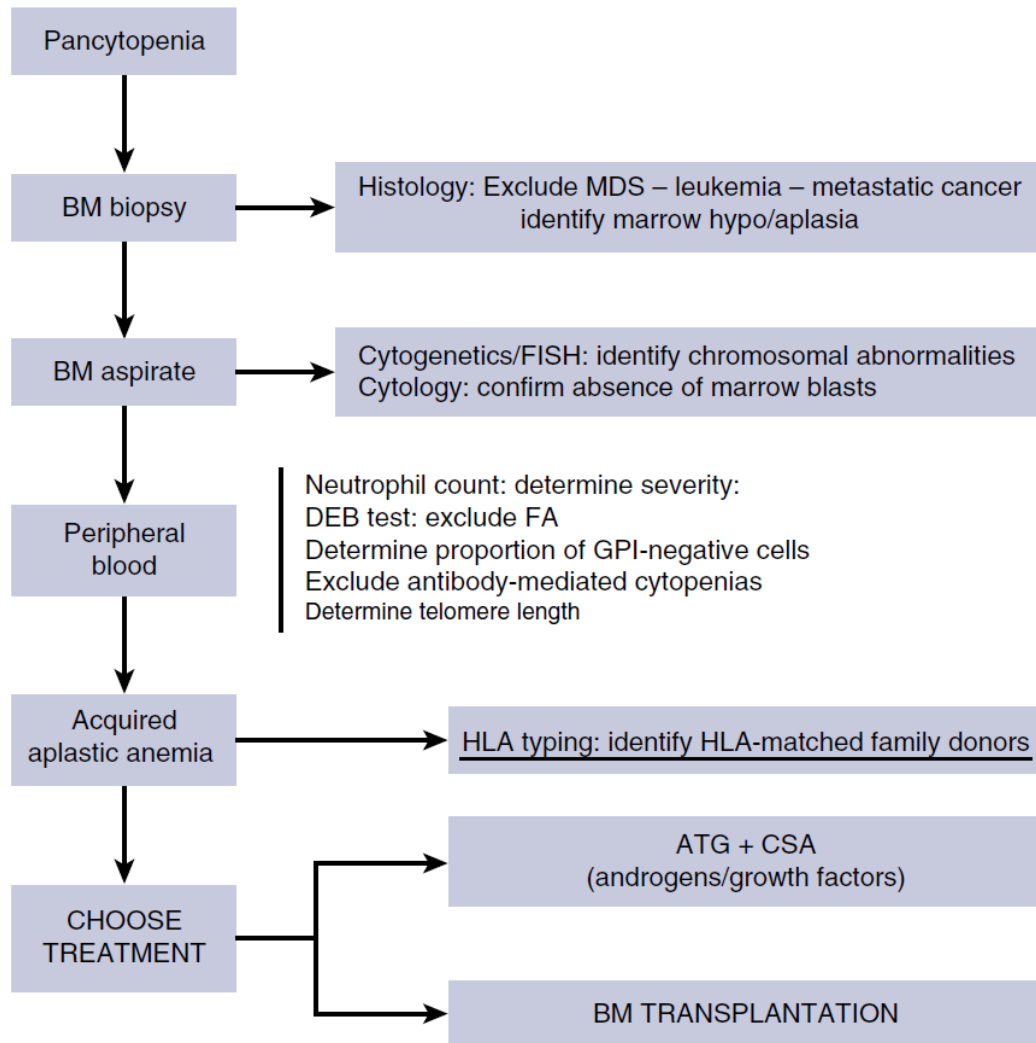
Πολύ βαριά απλαστική αναιμία:

- Παρουσία των κριτηρίων της βαριάς απλαστικής αναιμίας, αλλά ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $< 200/\mu\text{L}$.

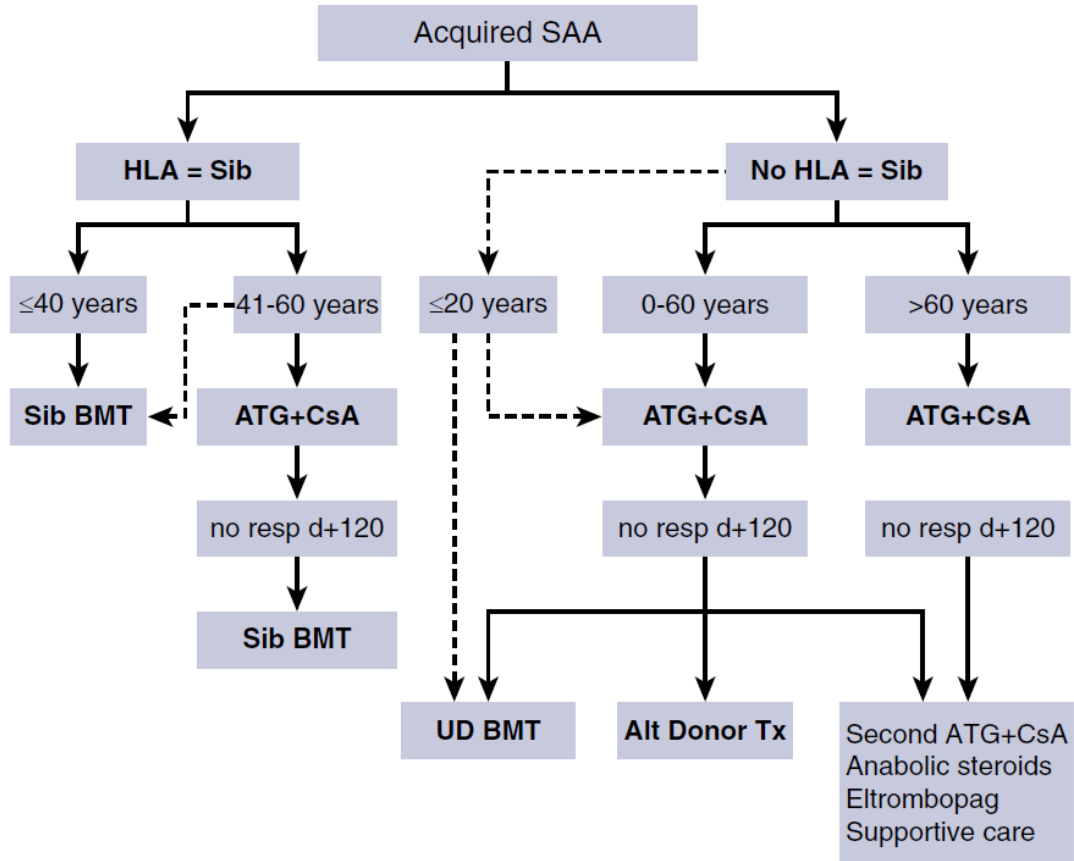
Πίνακας 3. Θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς με απλαστική αναιμία

- Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων
- Αντιλεμφοκυτταρικός ή αντιθυμοκυτταρικός ορός
- Κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολικό οξύ
- Κυκλοφωσφαμίδη, κορτικοειδή, άλλα ανοσοκατασταλικά φάρμακα
- Eltrombopag
- Αναβολικά στεροειδή

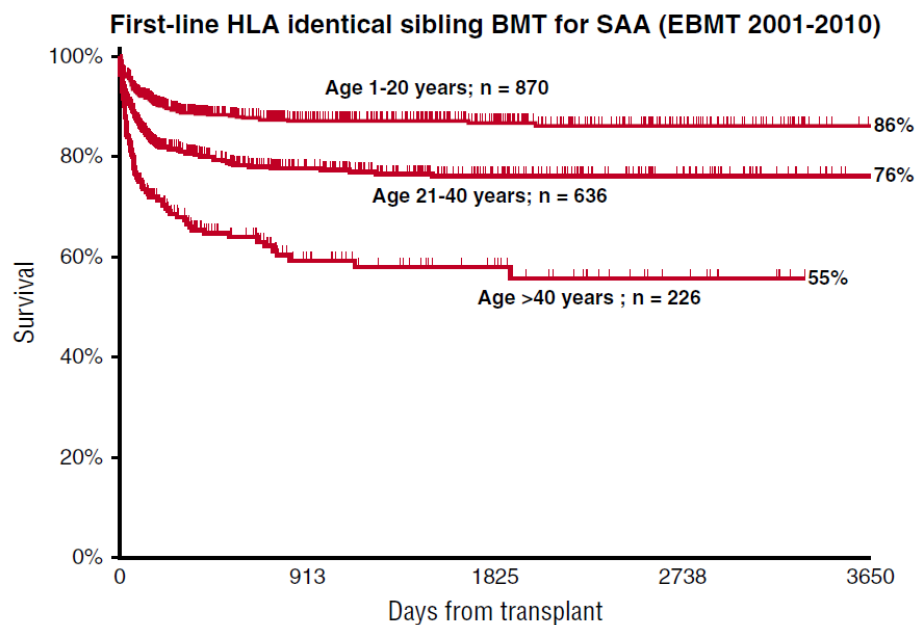
Εικόνα 1: Διαγνωστικός αλγόριθμος



Εικόνα 2: Θεραπευτικός αλγόριθμος



Εικόνα 3: Ποσοστά ανταπόκρισης αλλογενούς μεταμόσχευσης



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boddu PC, Kadia TM. Updates on the pathophysiology and treatment of aplastic anemia: a comprehensive review. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(5):433-448.
2. Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol*. 2015; 180(3):361-370.
3. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017; 18(12): 70. doi: 10.1007/s11864-017-0511-z.
4. Martinez P, Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol* 2017; 216(4): 875-887.
5. Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014; 124(18):2775-2783.
6. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120(6):1185-1196.
7. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129(11): 1428-1436.
8. Yang N, Chen J, Zhang H et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naïve aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2017; 96(12):2031-2043.
9. Scheinberg P, Rios O, Scheinberg P, Weinstein B, Wu CO, Young NS. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2014; 89(6):571-574.
10. Gill H, Wong RSM, Kwong YL. From chronic immune thrombocytopenia to severe aplastic anemia: recent insights into the evolution of eltrombopag. *Ther Adv Hematol*. 2017; 8(5):159-174.
11. Hwang YY, Gill H, Chan TSY, Leung GMK, Cheung CYM, Kwong YL. Eltrombopag in the management of aplastic anaemia: real-world experience in a non-trial setting. *Hematology*. 2018 Jan 5:1-6. doi: 10.1080/10245332.2017.1422306.
12. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(16):1540-1550.
13. Kumar R, Bonfim C, George B. Hematopoietic cell transplantation for aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(6):509-514.
14. Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*. 2016; 23(6):495-500.