

Αληθής Απλασία Ερυθράς Σειράς (PRCA)



*Έλενα Σολωμού
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Αιματολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών*

PRCA

- Η PRCA αποτελεί ένα **σπάνιο** αυτοάνοσο νόσημα που χαρακτηρίζεται συνήθως από νορμόχρωμη νορμοκυτταρική **αναιμία**, με **πολύ χαμηλό αριθμό ΔΕΚ** (<1%, <10,000 μL) και μείωση ή και πλήρη **απουσία της ερυθράς σειράς** από το μυελό.
- Οι διαταραχές αφορούν **μόνο την ερυθρά** σειρά
- Μπορεί να είναι **συγγενής ή επίκτητη**
- Η διάγνωση τίθεται από τη **μορφολογία**

Κατάταξη PRCA

- Συγγενής PRCA: Diamond-Blackfan Anemia
- Επίκτητη PRCA:
 - Πρωτοπαθής αυτοάνοση PRCA (περιλαμβάνει και την παροδική ερυθροβλαστοπενία της παιδικής ηλικίας)
 - Πρωτοπαθής ΜΔΣ- PRCA
- Δευτεροπαθής που συνοδεύει κάποια άλλη κατάσταση

Κατάταξη Επίκτητη PRCA

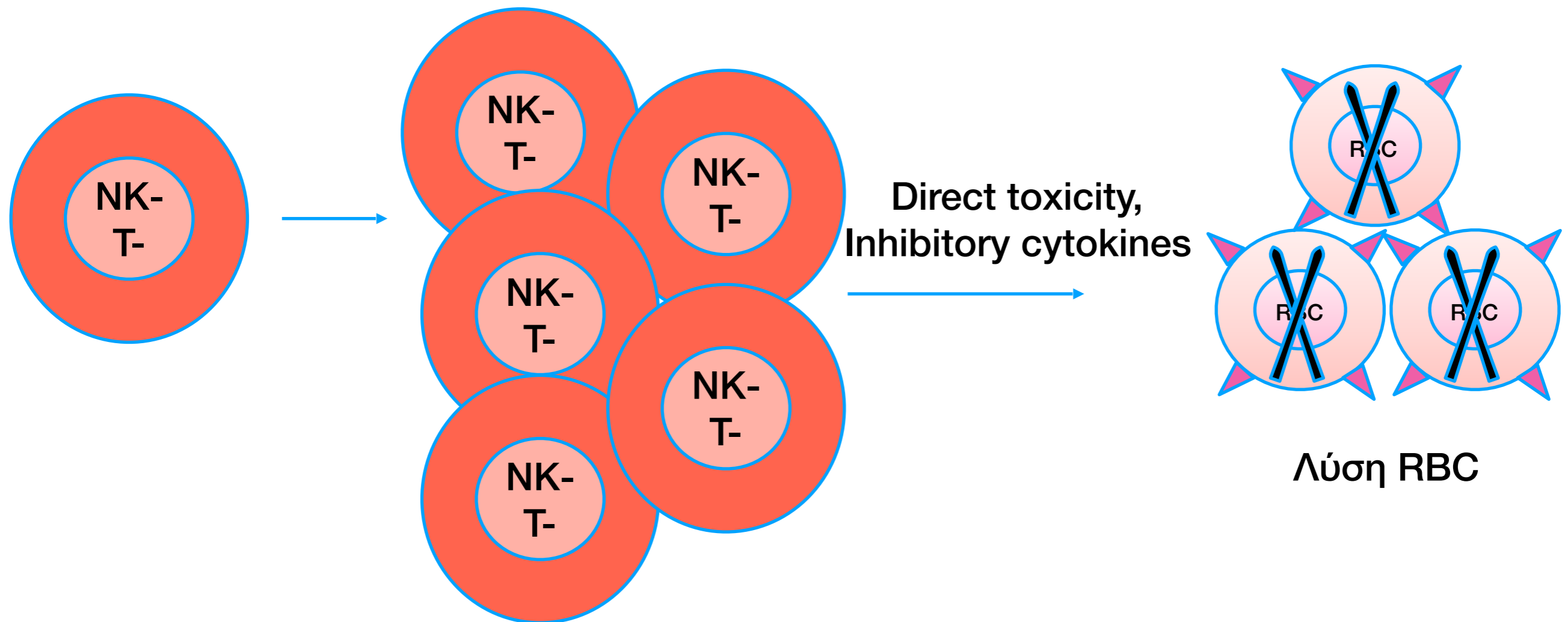
- **Πρωτοπαθής PRCA** (ανοσολογικός μηχανισμός)
 - Ιδιοπαθής
 - Παροδική ερυθροβλαστοπενία της παιδικής ηλικίας
- **Δευτεροπαθής**
 - Θύμωμα
 - Parvovirus B19
 - Αιματολογικές και μη κακοήθειες
 - Λοιμώξεις
 - Νοσήματα συνδετικού ιστού
 - Φάρμακα
 - Κύηση
 - Μετά από allo-HSCT με ασυμβατότητα ABO
 - ΜΔΣ

Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA

- **Ανοσολογικός μηχανισμός** —> Μέσω **T ή NK-cell-mediated** καταστροφή των CFU-E και BFU-E, άρα **εμποδίζουν τις** πρόδρομες μορφές να **εξελιχθούν** σε ώριμα RBC
- **IgG-mediated, Ab** against EPO
- Ιογενής (Parvo B19)
- Μυελοδυσπλασία

Ανοσολογικός Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA (II)

- T ή NK-cells: Κλωνική συνήθως ή πολυκλωνική έκπτυξη



Rational management approach to pure red cell aplasia

Suresh Kumar Balasubramanian,¹ Meena Sadaps,² Swapna Thota,³ Mai Aly,¹ Bartlomiej P. Przychodzen,¹ Cassandra M. Hirsch,¹ Valeria Visconte,¹ Tomas Radivoyevitch¹ and Jaroslaw P. Maciejewski^{1*}

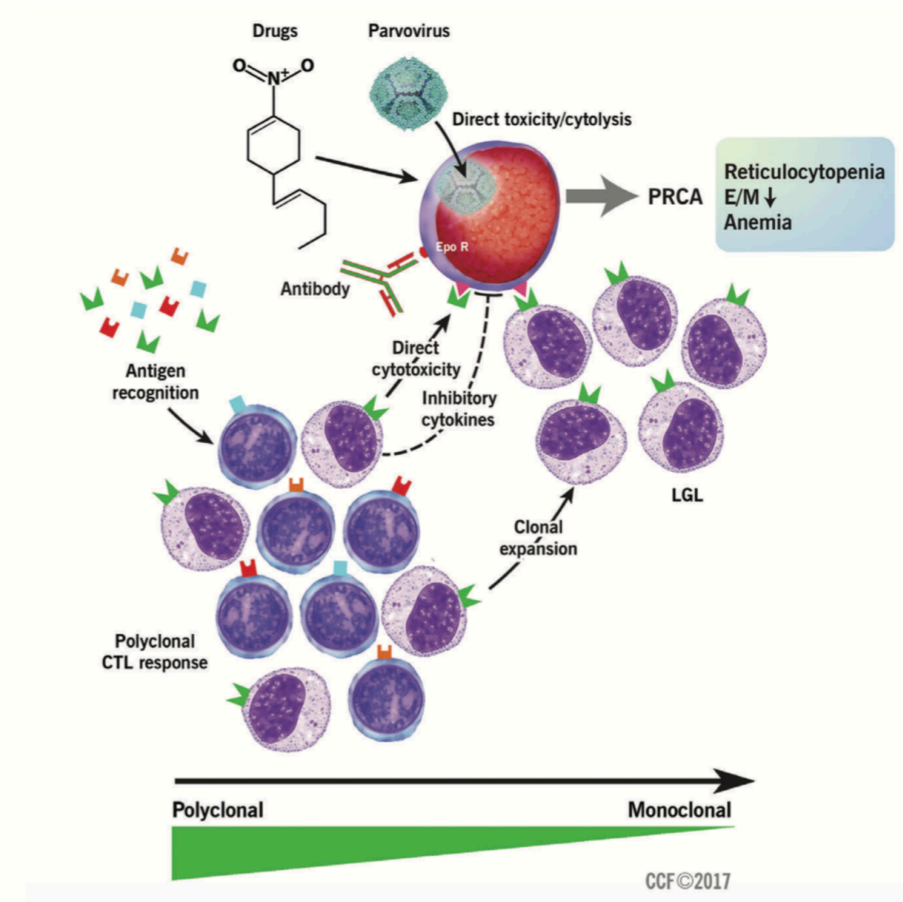
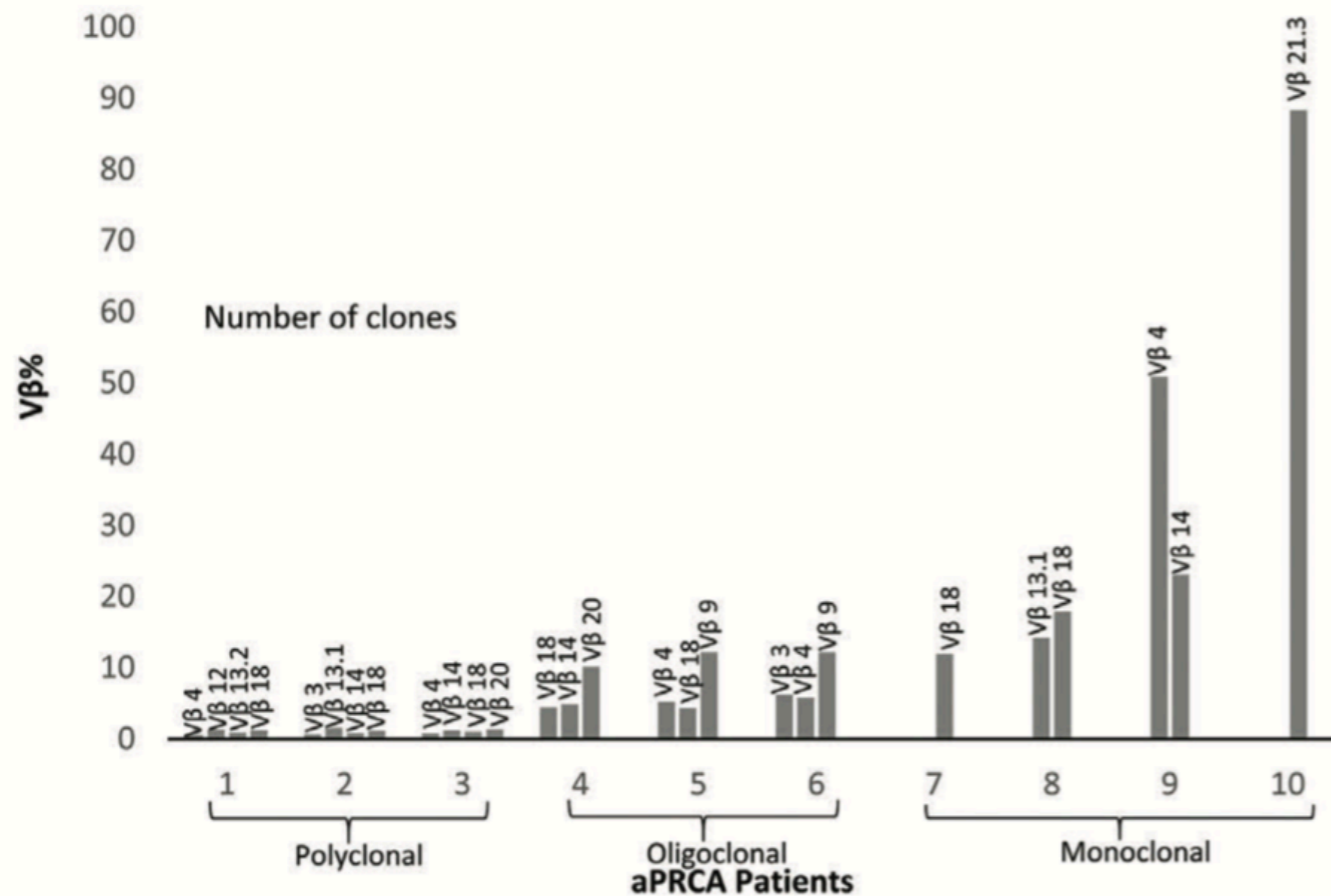
¹Department of Translational Hematology and Oncology Research, ²Department of Internal Medicine and ³Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, OH, USA



EUROPEAN HEMATOLOGY ASSOCIATION

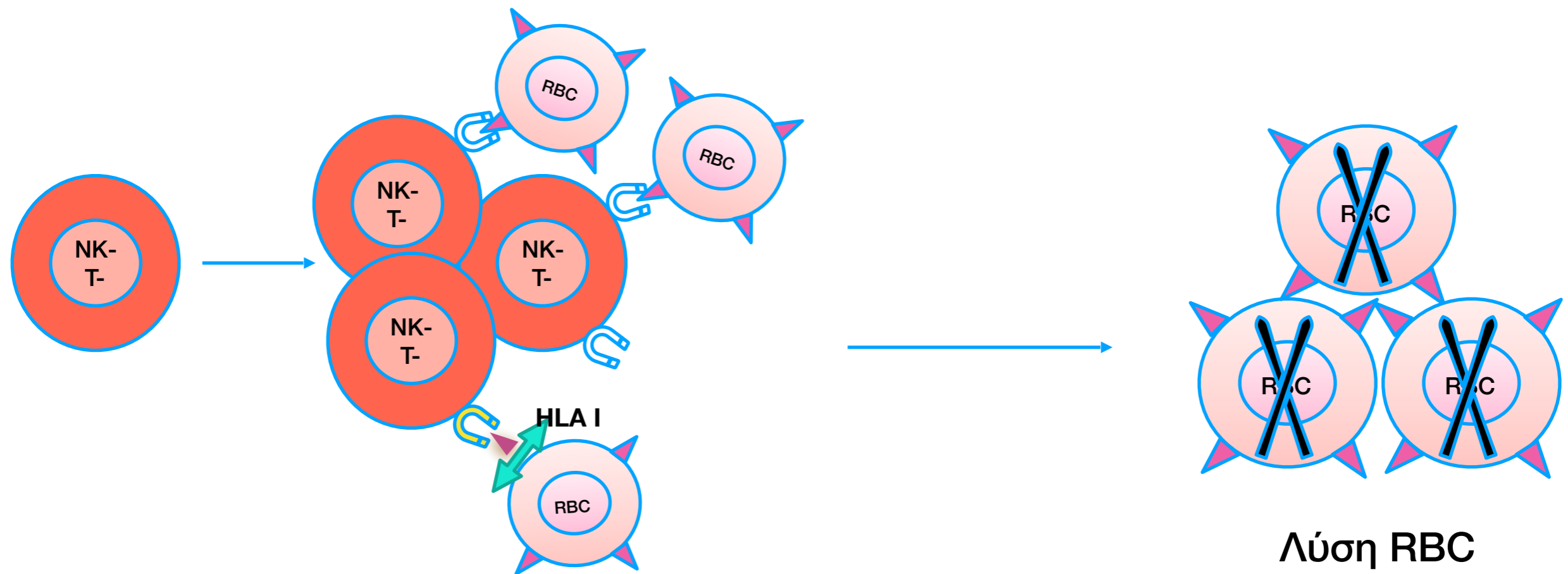


Haematologica 2018
Volume 103(2):221-230



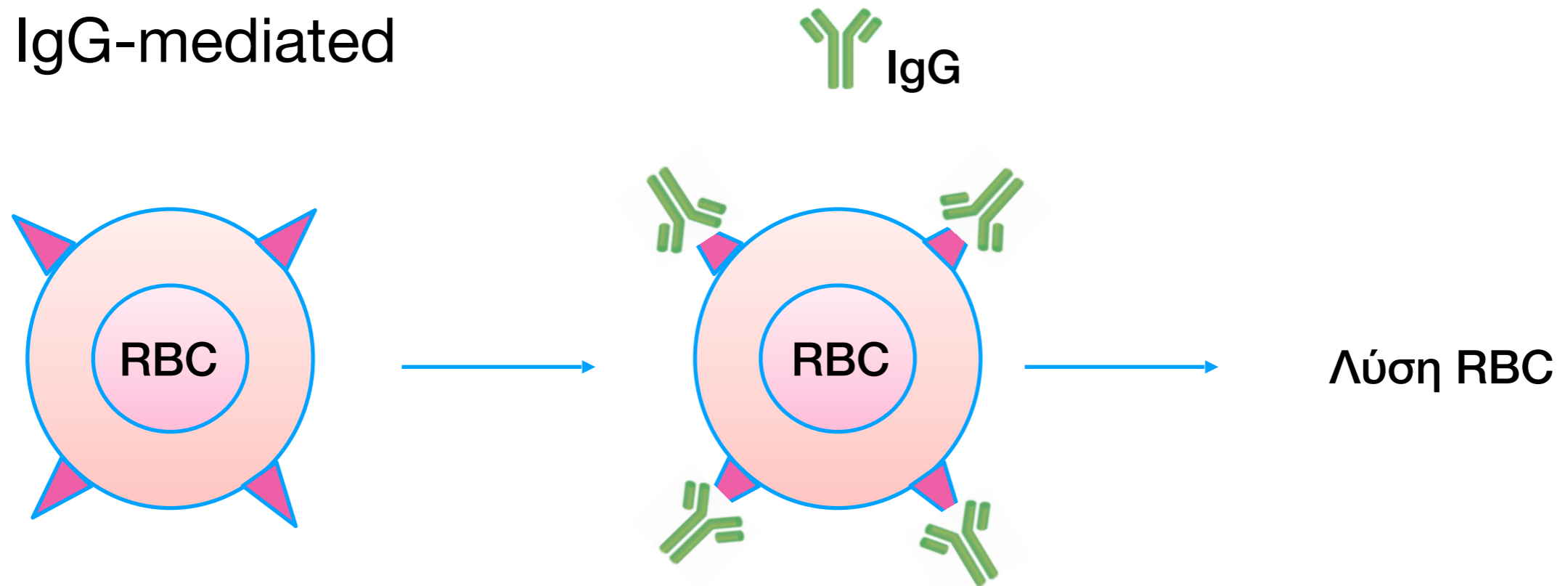
Ανοσολογικός Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA (II)

- Τα NK ή τα T-LGL κύτταρα μπορεί να αναγνωρίζουν ένα **πεπτίδιο που παρουσιάζεται από ένα HLA -class I** στην επιφάνεια των RBC ή να αναγνωρίζουν ένα **υποδοχέα απ'ευθείας στα RBC** και καταστρέφουν τα RBC

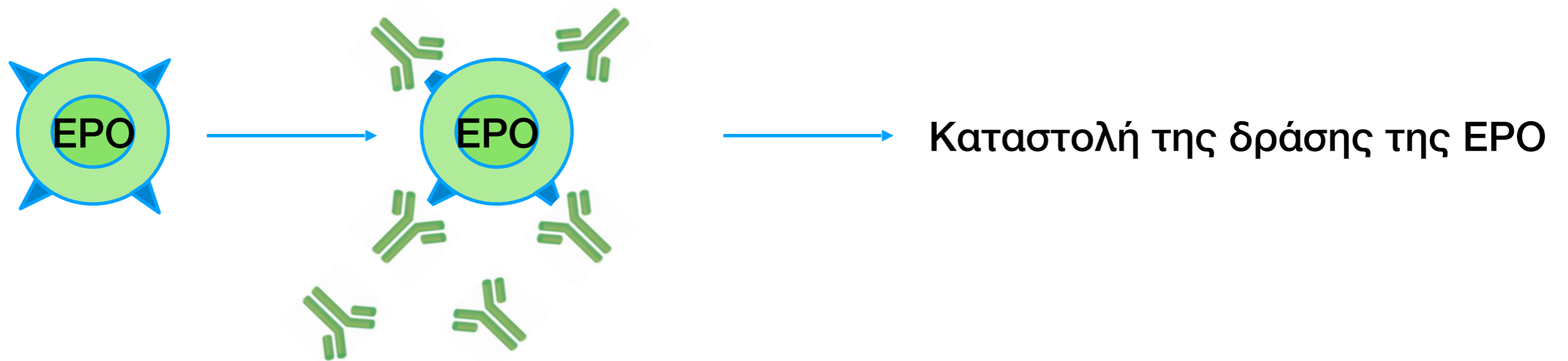


Ανοσολογικός Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA (III)

- IgG-mediated

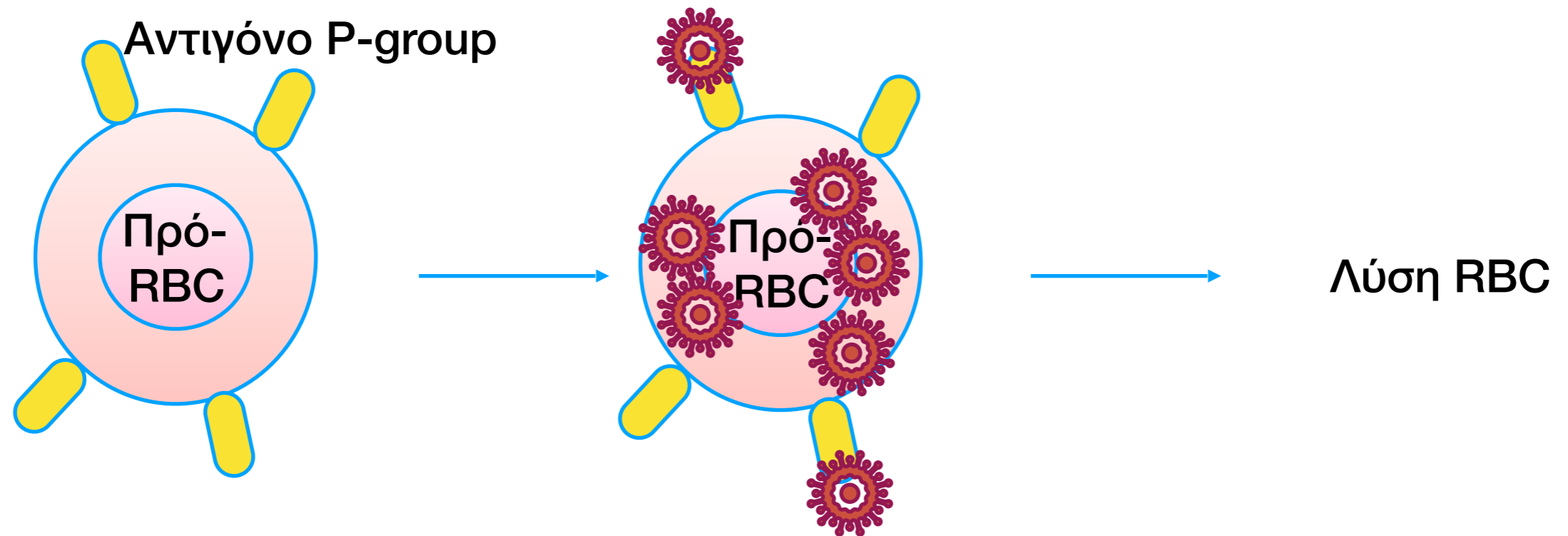


- Abs έναντι EPO



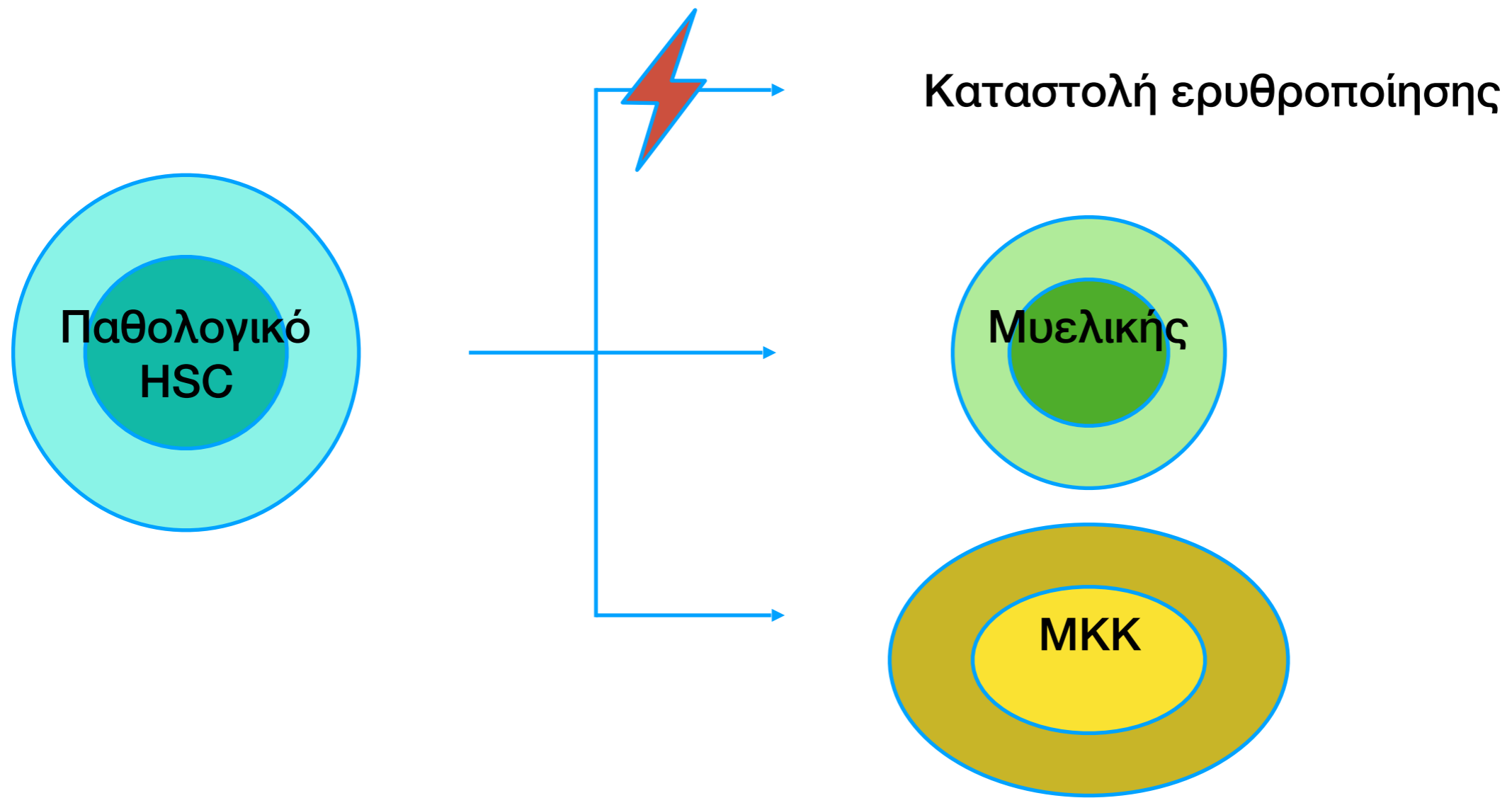
Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA μέσω ιών

- Παρβοϊός- B19 



Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA

- Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο



Μεταλλάξεις και PRCA

- Αν υπάρχουν **καρυοτυπικές** ανωμαλίες → συνήθως αποτελεί ΜΔΣ-PRCA και όχι PRCA
- Μεταλλάξεις στο **STAT3**
- Μεταλλάξεις στα γονίδια όπως στην Απλαστική αναιμία και ΜΔΣ (**BCOR/BCORL1**)



60th Annual Meeting and Exposition (December 1-4, 2018)

536 Frequent *STAT3* Mutations in CD8⁺ T Cells from Patients with Pure Red Cell Aplasia

Program: Oral and Poster Abstracts

Type: Oral

Session: 508. Bone Marrow Failure: A Hematology Disease Topics & Pathways aplasia, Anemias, Diseases, aplastic a

Monday, December 3, 2018: 7:15 A Grand Ballroom 2 (Marriott Marquis

Toru Kawakami, MD^{1*}, Nodoka Sekiguchi, PhD^{7*}, Taku Yamane^{8*}, Sayaka Nishina, PhD^{9*}, Tomonobu Koizumi, MD, PhD^{1*}, Fumihiko Ishida, MD, MD^{2*}

REGULAR ARTICLE

blood advances

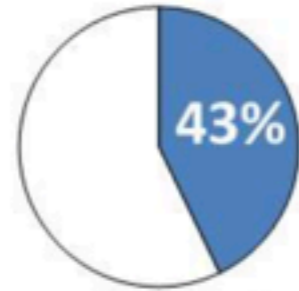
Frequent *STAT3* mutations in CD8⁺ T cells from patients with pure red cell aplasia

Toru Kawakami,¹ Nodoka Sekiguchi,^{1,2} Jun Kobayashi,^{3,4} Tatsuya Imi,⁵ Kazuyuki Matsuda,⁶ Taku Yamane,⁷ Sayaka Nishina,¹ Yasushi Senoo,¹ Hitoshi Sakai,¹ Toshiro Ito,⁸ Tomonobu Koizumi,² Makoto Hirokawa,⁹ Shinji Nakao,⁵ Hideyuki Nakazawa,¹ and Fumihiko Ishida^{1,3,7}

- Οι μεταλλάξεις στο *STAT3* παρατηρούνται στο ~40% των ασθενών, ενώ το % φτάνει στο 70% όταν συνδιάζεται με T-LGL.
- Παρατηρούνται αποκλειστικά στα CD8+ T cells
- Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο *STAT3* είναι συνήθως **πιο νέοι** και συνήθως με **λιγότερο** καλή **ανταπόκριση** στη κυκλοσπορίνη

STAT3 mutation in BMF

PRCA (N= 42)



AA (N= 54)



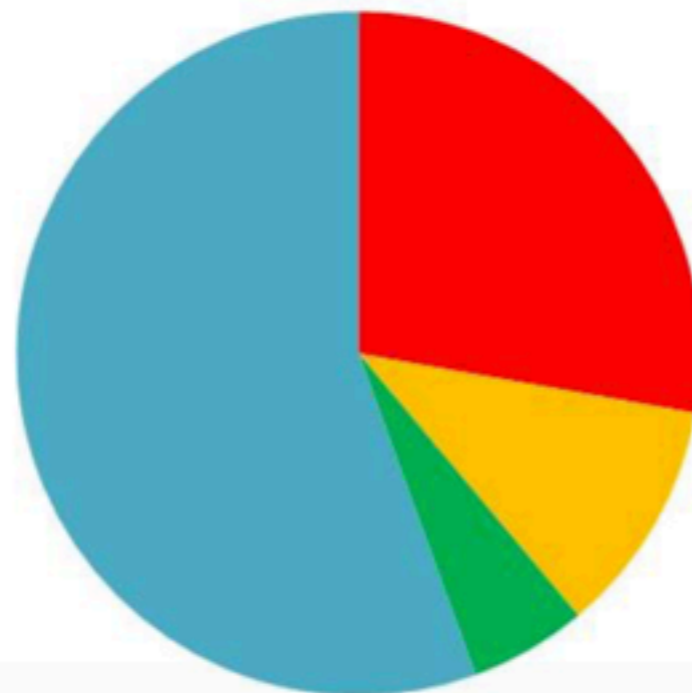
AA-PNH (N= 7)



MDS (N= 21)



STAT3 mutation (+) PRCA (N= 18)



■ idiopathic

■ thymoma-associated

■ autoimmune disorder-associated

■ T-LGLL-associated



60th Annual Meeting and Exposition (December 1-4, 2018)

2592 Gene Mutation Profile in Patients with Acquired Pure Red Cell Aplasia

Program: Oral and Poster Abstracts

Session: 508. Bone Marrow Failure: Poster II

Hematology Disease Topics & Pathways:

Diseases, Anemias, aplasia, Bone Marrow Failure, Clinically relevant

Sunday, December 2, 2018, 6:00 PM-8:00 PM

Hall GH (San Diego Convention Center)

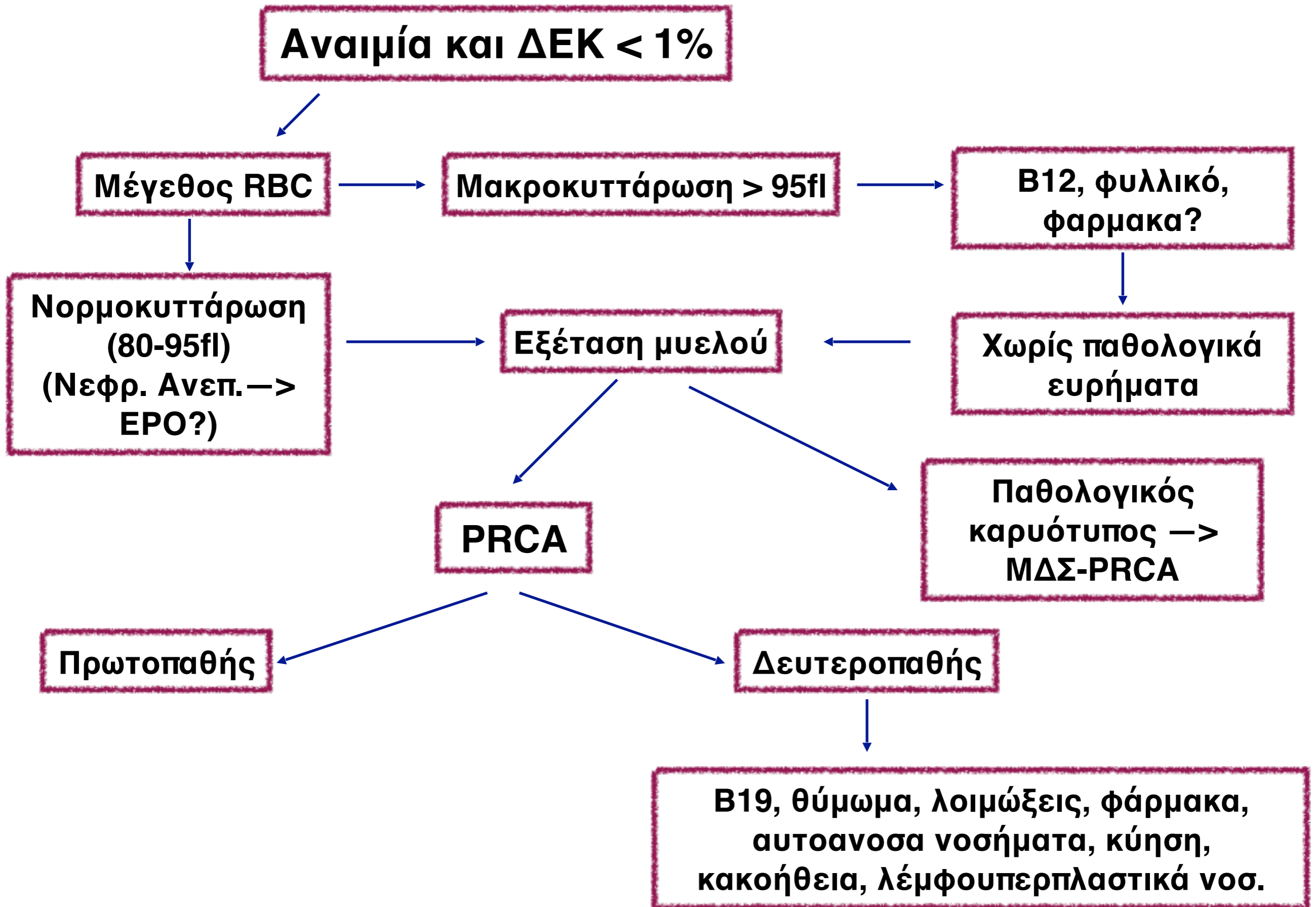
Zhangbiao Long, MD^{1}, Hongmin Li, PhD^{1*}, Yali Du^{1*}, Zhao Wang, MD, PhD² and Bing Han, MD, PhD^{1*}*

¹*Peking union medical college hospital, Beijing, China*

²*Beijing Friendship Hospital, Beijing, CHN*

- Πιο συχνά αναγνωρίζονται μεταλλάξεις στο **BCOR** και **BCORL1**.
- Οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο **BCOR** και **BCORL1** —> **ίδια ανταπόκριση στην IST** με τους ασθενείς που δεν έχουν την μετάλλαξη αλλά **καλύτερη** ανταπόκριση σε σχέση με τις **άλλες μεταλλάξεις**

Διαγνωστική προσέγγιση PRCA



Diamond-Blackfan Anemia

- Η διάγνωση γίνεται συνήθως τους πρώτους μήνες της ζωής (95% διάγνωσης μέχρι τα 2 έτη).
- Νορμόχρωμη, μακροκυτταρική αναιμία (<5% ερυθρά σειρά), φυσιολογική κυτταροβρίθεια μυελού
- Μπορεί να συνδιάζεται με λευκοπενία, και θρομβοπενία ή θρομβοκυττάρωση
- Ετεροζυγωτία για *RPS19* (~50% DBA), άγνωστος μηχανισμός πως προκαλεί DBA
- Μεταλλάξεις στο *GATA1*
- Διαφορική διάγνωση από αναιμία Fanconi και παροδική ερυθροβλαστοπενία της παιδικής ηλικίας

Diamond-Blackfan Anemia

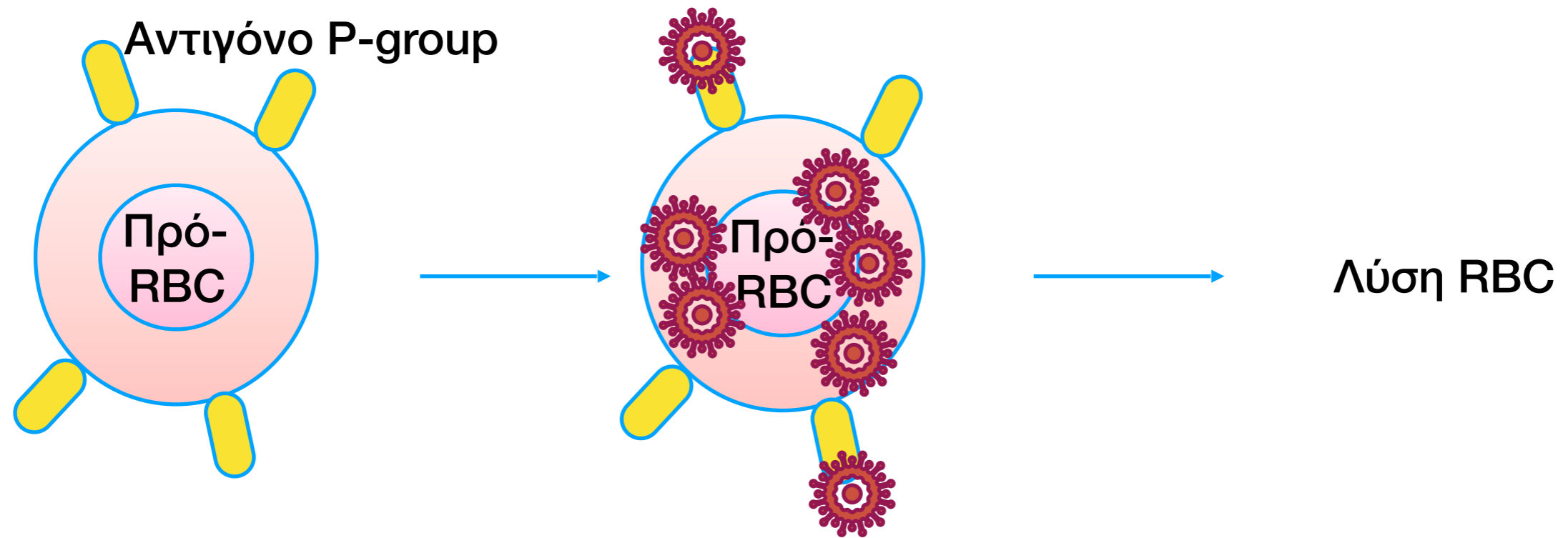


B19-parvovirus-PRCA

- Προκαλεί απλαστική κρίση σε χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες και χρόνια PRCA σε ανοσοκαταστελμένους ασθενείς
- Άτομα χωρίς το αντιγόνο P στα ερυθρά τους δεν μολύνονται από τον παρβοϊό
- Σε ανοσοεπαρκή άτομα ο παρβοϊός παραμένει για 2-3 εβδομάδες σε ψηλά επίπεδα στο αίμα και στο μυελό —> επιβίωση ερυθρών 120 μέρες, δεν προλαβαίνει να εμφανιστεί αναιμία
- Σε ανοσοκαταστολή και σε HIV —> χρόνια PRCA που μιμείται την α PRCA

Παθοφυσιολογικός Μηχανισμός PRCA μέσω ιών

- Παρβοϊός- B19 



Thymoma associated- PRCA

- Μπορεί να προηγείται της εμφάνισης του θυμώματος ή να εμφανίζεται μετά την χειρουργική αφαίρεση του
- Πιο παλιά επικρατούσε η άποψη ότι το 50% των περιπτώσεων με θύμωμα συνδιάζεται με PRCA.
- Σήμερα ξέρουμε ότι σε ασθενείς με PRCA σχετίζεται με ~ 7-10% με θύμωμα και σε ασθενείς με θύμωμα η πιθανότητα εμφάνισης PRCA είναι ~ 5%
- Υποχώρηση της PRCA μόνο στο 1/3 των ασθενών μετά τη θυμεκτομή
- Μπορεί να εμφανιστεί PRCA που δεν προϋπήρχε, ακόμα και μετά τη θυμεκτομή
- Η επιπλέον ανοσοκαταστολή συνήθως είναι απαραίτητη

Good's syndrome -mediated PRCA

- **Good's syndrome:** σπάνιο νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από **θύμωμα** και **ανοσοανεπάρκεια** τόσο στα T και B λεμφοκύτταρα
- Οι ασθενείς είναι πολύ ευπαθείς σε λοιμώξεις με κοινά μικρόβια, αλλά και ευκαιριακές λοιμώξεις, ιογενείς και μυκητιασικές
- Συνδιάζεται με θύμωμα και συνήθως απαιτεί γ-σφαιρίνη

Lymphoproliferative disorders associated-PRCA

- Πιο συχνά μαζί με CLL και LGL. Έχει περιγραφεί όμως και με Hodgkin, non-Hodgkin, και μακροσφαιριναιμία Waldenstrom
- Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει αντίσωμα, αλλά ένας κλωνικός T πληθυσμός υπεύθυνος για τη καταστροφή των ερυθρών

Αυτοάνοσα νοσήματα και PRCA

- Μπορεί να συνδιάζεται με ΣΕΛ, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ή και φλεγμονώδη νόσο του εντέρου.
- Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε γαγγραινώδες πυόδερμα.



Case Report | [Free Access](#)

Pure red cell aplasia in a Sjögren's syndrome/lupus erythematosus overlap patient

Clio P. Mavragani, Eythymia Vlachaki, Michalis Voulgarelis [✉](#)

First published: 21 March 2003



Seminars in Arthritis and Rheumatism

Volume 31, Issue 4, February 2002, Pages 279-283




Pure red cell aplasia and lupus * **

George S. Habib, Walid R. Saliba, Paul Froom

Κακοήθη νοσήματα και PRCA

- Μπορεί να παρατηρηθεί σε θύμωμα, κα μαστού, πνεύμονα, στομάχου, ΗΚΚ, πνεύμονα, θυρεοειδούς, και σε αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας.



American Journal of
Hematology **AJH**

Letters and Correspondence | [Free Access](#) |

Remission of pure-red-cell aplasia associated with operative cure of lung cancer

Tetsuzo Tauchi, Hiroshi Iwama, Hiroshi Kaku, Yukihiro Kimura, Kazuma Ohyashiki, Makoto Saito, Harubumi Kato ... [See fewer authors](#) ^

First published: 01 June 1999 |

Λοιμώξεις και PRCA

- Παρβοϊός B19
- HIV
- HTLV-1
- Ιογενής ηπατίτιδα (A, B, C, και E)
- Κυτταρομεγαλοϊός
- Λοιμώδης μονοπυρήνωση
- Φυματίωση
- Group C *Streptococcus*

Drugs and chemicals

- Υπάρχουν περίπου 50 διαφορετικά **φάρμακα** που έχουν ενοχοποιηθεί για PRCA
- **Δεν** έχει βρεθεί ο **μηχανισμός** που προκαλεί τη PRCA από το κάθε φάρμακο, αλλά στις πιο πολλές περιπτώσεις υπάρχει ένα **IgG αντίσωμα εναντίον των RBC** που ευθύνεται για την PRCA

Table 2. Selected drugs associated with PRCA based on PubMed review

Agent	Multiple reports	Mechanism investigated
Alemtuzumab		
Allopurinol	✓	
Ampicillin		
Azathioprine	✓	✓
Carbamazepine	✓	
Cephalothin		
Cladribine		
Chlorpropamide	✓	
Chloroquine		
Clopidogrel		
Dapsone/pyrimethamine	✓	
Diphenylhydantoin	✓	✓
Recombinant Epo	✓	✓
Estrogens		

Table 2. Selected drugs associated with PRCA based on PubMed review

Agent	Multiple reports	Mechanism investigated
Fenoprofen	✓	
Fludarabine	✓	
Interferon- α	✓	
Isoniazid	✓	✓
Lamivudine	✓	
Leuprolide	✓	
Linezolid	✓	
Micafungin		
Mycophenolate mofetil	✓	
d-Penicillamine	✓	
Phenylbutazone		
Procainamide	✓	
Ribavirin	✓	
Rifampicin		✓
Sulfasalazine	✓	
Sulindac		
Tacrolimus	✓	
Trimethoprim/sulfamethoxazole	✓	
Valproic acid	✓	✓
Zidovudine	✓	

rhEpo-induced antibody-mediated PRCA

- Έχει περιγραφεί PRCA λόγω **αντισωμάτων έναντι ενδογενούς EPO**.
- Πιο συχνά γύρω στο 1990 σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που λάμβαναν rhEpo → αίτιο rubber stoppers σε προγεμισμένες σύριγγες.
- Μετά τη διόρθωση → πολύ σπάνια νέα περιστατικά
- Συνήθως χρήζει **ανοσοκαταστολή** και προτείνεται να μην γίνει ξανά χρησιμοποίηση της rhEpo

Κύηση

- Συνήθως υποχωρεί μετά τον τοκετό
- Η παρουσία PRCA στην κύηση δεν σημαίνει υποχρεωτικά PRCA και σε επόμενη κύηση
- Πρέπει πάντα να γίνεται έλεγχος για τη πιθανότητα λοίμωξης από παρβοϊό B19
- Μεταγγίσεις και χορήγηση κορτικοειδών συνήθως
- Θεραπεία για τον παρβοϊό B19 όταν υπάρχει επιβεβαιωμένη λοίμωξη

ABO-incompatible stem cell transplantation -PRCA

- Εμφανίζεται σε περίπου 7,5% των περιπτώσεων, πιο συχνά σε δότη ομάδας A και δέκτη ομάδας O
- Μπορεί να υποχωρήσει αυτόματα μετά από μεταγγίσεις σε περίπου 2 μήνες
- Σε ~ 30-40% καταλήγει σε χρόνια PRCA
- Αν δεν υπάρχει υποχώρηση σε 2 μήνες → απίθανο να υπάρξει αυτόματη υποχώρηση, πιθανά να χρειαστεί DLI, Rituximab, ή πλασμαφαίρεση.

Κλινικές εκδηλώσεις

- Δεν υπάρχουν ειδικές εκδηλώσεις της PRCA
- Συμπτώματα **αναιμίας** τα οποία είναι **δυσανάλογα του βαθμού της αναιμίας** λόγω της σταδιακής προσαρμογής
- Στη δευτεροπαθή PRCA υπάρχουν τα συμπτώματα του **υποκείμενου νοσήματος**

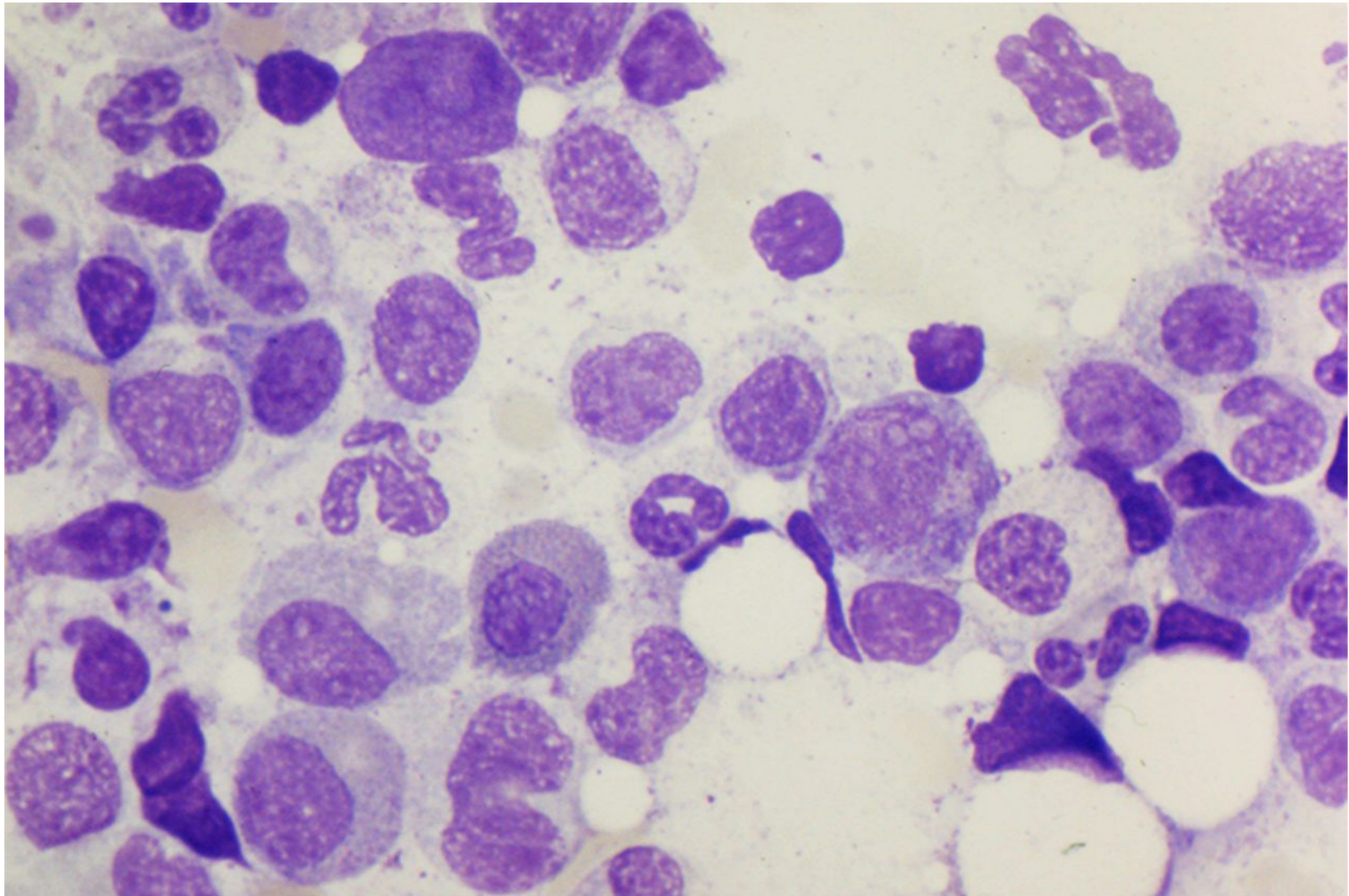
Εργαστηριακά ευρήματα

- Συνήθως νορμόχρωμη νορμοκυτταρική **αναιμία**
- Απόλυτος αριθμός **ΔΕΚ <10,000/μL (<1%)** ή και πιο χαμηλά
- Τα WBC και τα PLT είναι συνήθως φυσιολογικά
- Μπορεί να υπάρχει ήπια λεμφοκυττάρωση

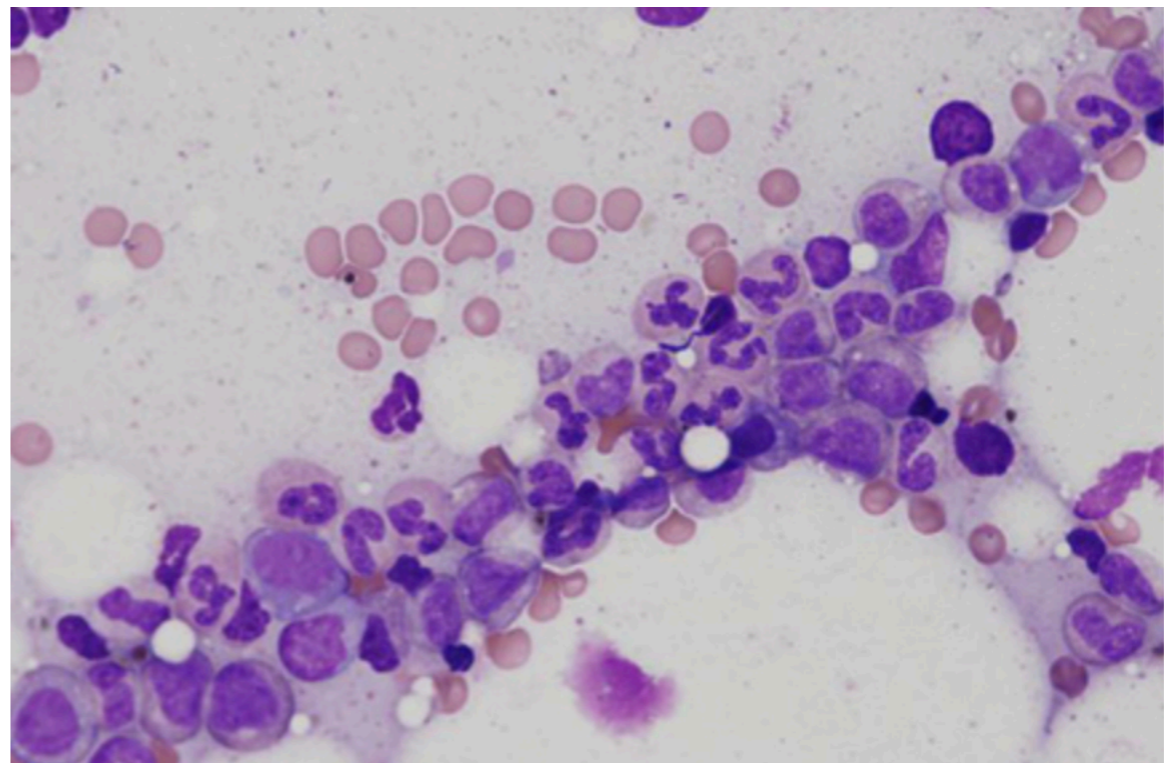
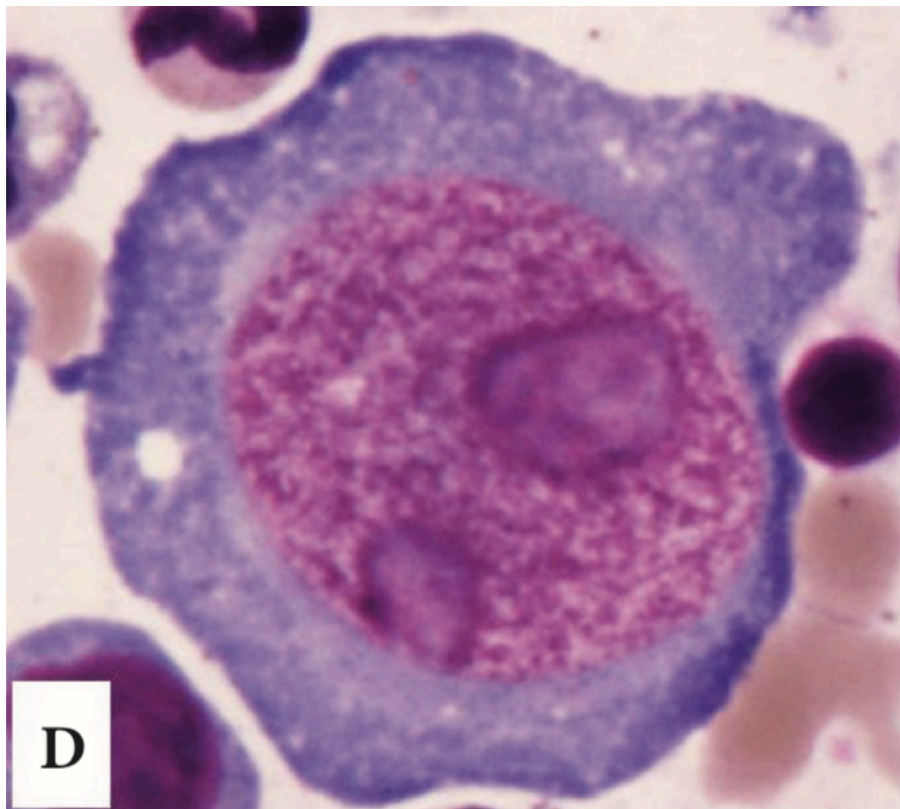
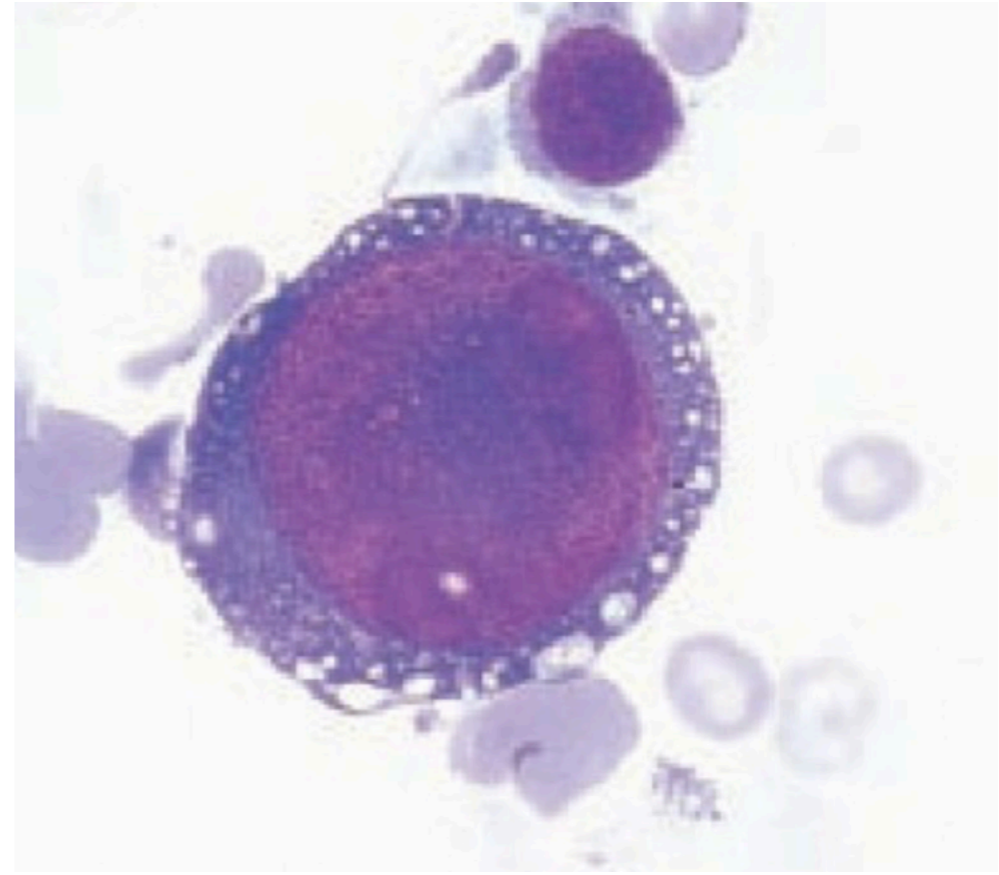
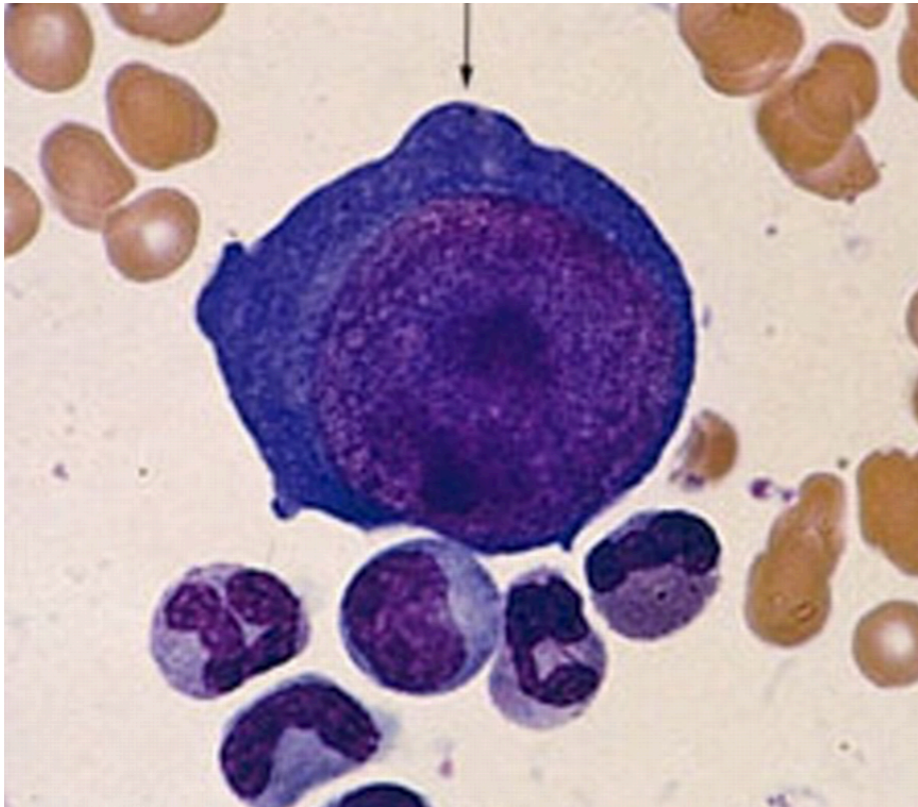
Ευρήματα στο μυελό

- Η διάγνωση τίθεται από την εξέταση του μυελού: σχεδόν **πλήρης απουσία ερυθράς σειράς** σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό μυελό
- Μπορεί να υπάρχουν κάποιοι **προερυθροβλάστες και βασεόφιλοι ερυθροβλάστες** αλλά **<5%** των κυττάρων
- “**Γιγάντιοι προερυθροβλάστες**” —> Μεγάλοι προερυθροβλάστες με **κενοτόπια** στο κυτταρόπλασμα και **ψευδοπόδια** χαρακτηριστικοί της λοίμωξης με παρβοϊό B19
- Στη πρωτοπαθή PRCA η κυτταριβρίθεια μυελού, η μυελική και ΜΚΚ σειρά είναι φυσιολογικές

Bone marrow aspirate specimen from human immunodeficiency virus–infected patient with PRCA as a result of parvovirus.



Robert T. Means Jr Blood 2016;128:2504-2509



Θεραπευτικές επιλογές

- Κυκλοσπορίνη
- Κορτικοστεροειδή
- γ-σφαιρίνη
- Alemtuzumab (anti-CD52)
- ATG
- Πλασμαφαίρεση

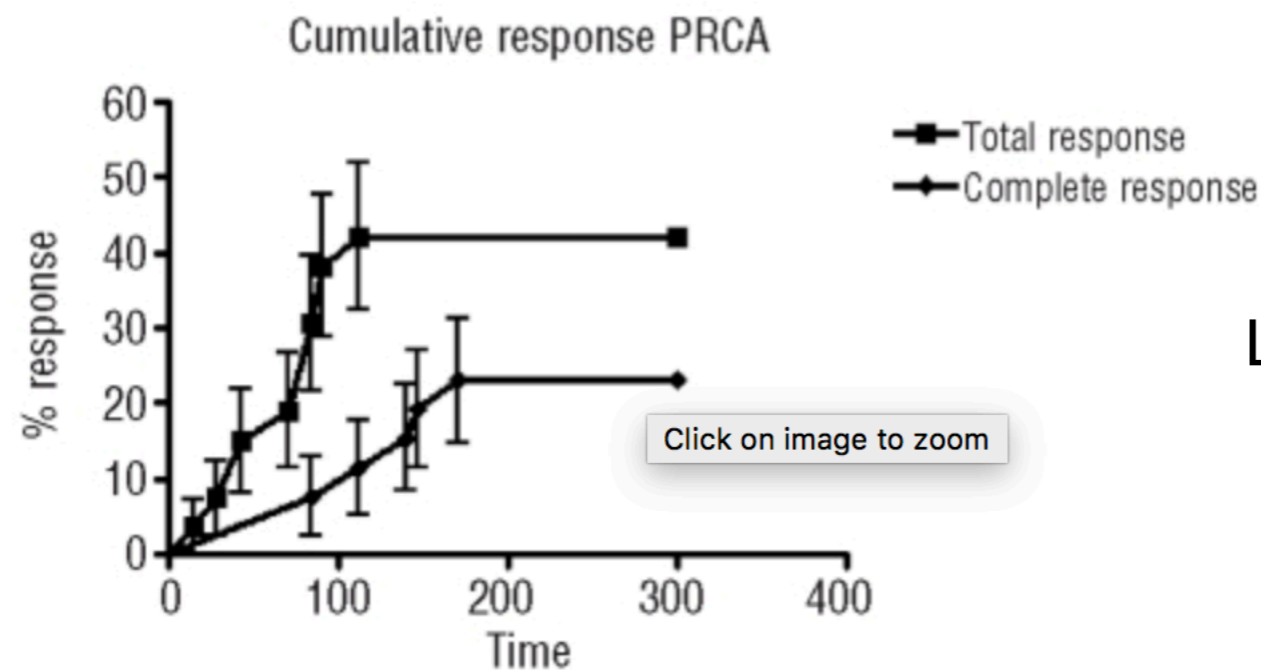
Ανοσοκαταστολή

- **Κυκλοσπορίνη**: Θεραπεία εκλογής με ανταπόκριση ~70% 6mg/kg (θεραπευτικά όρια 150-250ng/mL). Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από τη αρχή ή μετά από αποτυχία στα κορτικοειδή
- Η κυκλόσπορίνη μπορεί να συνδιαστεί με prednisone 30mg/day
- Αφού τα επίπεδα της Hb είναι ικανοποιητικά, γίνεται σταδιακή διακοπή ενώ μπορεί να χρειαστεί και **μικρή δόση συντήρησης**
- **Κορτικοειδή**: 1mg/kg → ανταπόκριση 40%

- Κυκλοφωσφαμίδη και αζαθειοπρίνη σε συνδιασμό με κορτικοειδή
—> ανταπόκριση 40%
- Tacrolimus: Μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την PRCA ενώ το παράδοξο είναι ότι μπορεί να προκαλέσει PRCA
- Rituximab: Συνήθως σε PRCA που συνοδεύει λεμφουπερπλαστικά νοσήματα
- ATG: Όπως στην απλαστική αναιμία, ανταπόκριση ~50%
- Σε ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί με χαμηλά όμως ποσοστά επιτυχίας—> IVIg, πλασμαφαίρεση, σπληνεκτομή και μεταμόσχευση
- Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί Alemtuzumab, Daclizumab και Bortezomide

Long-Term Follow-Up Of Patients With Moderate Aplastic Anemia And Pure Red Cell Aplasia Treated With Daclizumab

Elaine M. Sloand, Matthew J. Olnes, Barbara Weinstein, Colin Wu, Jaroslaw Maciejewski, Phillip Scheinberg, Neal S. Young
Haematologica March 2010 95: 382-387; **Doi:**10.3324/haematol.2009.013557




Long-term response ~ 40%

 Free Access

Alemtuzumab is safe and effective as immunosuppressive treatment for aplastic anaemia and single-lineage marrow failure: a pilot study and a survey from the EBMT WPSAA

Antonio Maria Risitano, Carmine Selleri, Bianca Serio, Giovanni Fernando Torelli ... See all authors 

First published: 09 February 2010 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.08027.x> | Cited by: 42

Correspondence |  Free Access

Therapeutic outcomes using subcutaneous low dose alemtuzumab for acquired bone marrow failure conditions

Swapna Thota, Bhumika J. Patel, Meena Sadaps, Suresh Balasubramanian ... See all authors 

First published: 14 September 2017 | <https://doi.org/10.1111/bjh.14907> | Cited by: 2

Rational management approach to pure red cell aplasia

Suresh Kumar Balasubramanian,¹ Meena Sadaps,² Swapna Thota,³ Mai Aly,¹ Bartlomiej P. Przychodzen,¹ Cassandra M. Hirsch,¹ Valeria Visconte,¹ Tomas Radivoyevitch¹ and Jaroslaw P. Maciejewski^{1*}

¹Department of Translational Hematology and Oncology Research, ²Department of Internal Medicine and ³Department of Hematology and Medical Oncology, Taussig Cancer Institute, Cleveland Clinic, OH, USA



EUROPEAN
HEMATOLOGY
ASSOCIATION



Haematologica 2018
Volume 103(2):221-230

B19-παρνονίρις-PRCA-θεραπεία

- γ-σφαιρίνη: 2g/kg διαιρεμένο σε 5 μέρες (400mg/kg/day)
- Ανταπόκριση ~ 93%, αλλά σε περίπου 4-5 μήνες το 1/3 των ασθενών υποτροπιάζει
- Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ανοσοκατεσταλμένοι

Συμπερασματικά.....

- Η PRCA αποτελεί **σπάνιο νόσημα** που πρέπει να σκεφτόμαστε σε ασθενείς με **αναιμία και πολύ χαμηλά ΔΕΚ**, χωρίς διαταραχές WBC και PLT.
- Η διάγνωση τίθεται από τη **μορφολογία του μυελού** —> απουσία ή πλήρης απουσία ερυθροβλαστών σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό μυελό
- Αναζήτηση **δευτεροπαθούς αιτίας** (ΜΔΣ, λεμφουπερπλαστικά νοσήματα, θύμωμα, παρβοϊό Β19, HIV, αυτοάνοσα νοσήματα,.....) και χορήγηση ειδικής θεραπείας
- **Κυκλοσπορίνη μαζί με κορτικοειδή** δίνουν τη καλύτερη ανταπόκριση



RARE DISEASE DAY®

28 FEBRUARY 2019

Show your rare
Show you care

#ShowYourRare #RareDiseaseDay

rarediseaseday.org