

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία Παθογενετικοί μηχανισμοί και σύγχρονη θεραπεία

Η απλαστική αναιμία (AA) αποτελεί μια σοβαρή αιματολογική διαταραχή, επίκτητη και συνήθως ιδιοπαθή. Η κατανομή της επίπτωσής της παρουσιάζει δύο αιχμές, στις ηλικιακές ομάδες των 15–25 ετών και των άνω των 60 ετών. Στα παιδιά ηλικίας <15 ετών αναφέρονται 1–3 περιστατικά ανά 10⁶. Στα παιδιά, σημαντική είναι η αναγνώριση πιθανών συγγενών συνδρόμων μυελικής ανεπάρκειας πριν από την οριστική διάγνωση της AA. Δεν υπάρχει παθογνωμονική εξέταση για τη διάγνωση της AA. Η μείωση των έμμορφων συστατικών του περιφερικού αίματος συνοδεύεται από μείωση της κυτταροβρίθειας του μυελού των οστών και συνοδές αιμορραγίες, λοιμώξεις και ωχρότητα. Η πλειοψηφία των περιπτώσεων ιδιοπαθούς AA αφορά σε έναν αυτοάνοσο μηχανισμό καταστροφής του μυελού των οστών. Συνήθως, ένας άγνωστος παράγοντας οδηγεί σε μια Th1 κυτταρική απάντηση, με υπερπαραγωγή μυελοκατασταλτικών κυτταροκινών, όπως ιντερφερόνης-α (IFN-α), παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και ιντερλευκίνης-2 (IL-2), με παράλληλη ενεργοποίηση της οδού του Fas και συνοδό αυξημένη απόπτωση των μυελικών κυττάρων. Η αναστροφή της ανωτέρω εξεργασίας με κατάλληλη θεραπεία οδηγεί σε κλινική ύφεση, ενώ επανενεργοποίησή της έχει ως αποτέλεσμα υποτροπή της AA. Ακόμη, υπάρχει και η πιθανότητα της απώτερης εμφάνισης κλωνικής νόσου με τη μορφή του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου ή της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Θεραπεία της AA με την αναστροφή της ανωτέρω μυελοκαταστροφικής ανοσολογικής διαταραχής επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής (AKA) με αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη και κυκλοσπορίνη, καθώς και με τη διενέργεια μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (MAAK) από κατάλληλο δότη. Η MAAK προτιμάται σε νεαρούς ασθενείς, με βαριά απλαστική αναιμία και διαθέσιμο συμβατό αδελφό, καθώς και σε περιπτώσεις αποτυχίας της AKA (όπου χρησιμοποιείται κατάλληλος, μη συγγενής δότης). Ανοσοκατασταλτική αγωγή προτιμάται σε ασθενείς ηλικίας >40 ετών και σε νεότερους ασθενείς που δεν έχουν διαθέσιμο συμβατό αδελφό. Με την ανωτέρω θεραπευτική προσέγγιση, στις σύγχρονες μελέτες αναμένεται πενταετής επιβίωση >75% και συνήθως >85%. Σημαντική παραμένει η άρτια και έγκαιρη διαγνωστική διερεύνηση, καθώς και η επιμελής υποστηρικτική αγωγή των ασθενών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίκτητη απλαστική αναιμία (AA) αποτελεί σπάνια νόσο στην παιδική ηλικία. Δεν υπάρχει μία μοναδική παθογνωμονική εξέταση για τη διάγνωση της AA και συνεπώς η τεκμηρίωση της διάγνωσης βασίζεται σε κριτήρια, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί άλλα νοσήματα που μπορεί να προβάλλουν αντίστοιχα, αλλά παριστούν άλλες νοσολογικές οντότητες.^{1–7}

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η συχνότητα της AA αναφέρεται σε 1–3 περιπτώσεις ανά 10⁶ παιδιά ηλικίας <15 ετών ανά έτος. Η ηλικιακή κατανομή της εμφάνισης AA παρουσιάζει δύο κορυφές, στις ηλικίες των 15–25 ετών και των άνω των 60 ετών. Η πλειοψηφία των παιδιών που διαγιγνώσκονται με AA έχουν βαριά νόσο στη διάγνωσή τους, με τα αγόρια να υπερτερούν. Η νόσος εμφανίζεται συχνότερα στην περιοχή

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(6):897–906
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(6):897–906

Β. Παπαδάκης,¹
Γ.Χρ. Μελέτης²

¹Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

²Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστήμιο Αθηνών, Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

Aplastic anemia in children:
Pathogenetic mechanisms and
current therapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Απλαστική αναιμία
Θεραπεία
Παθογένεια
Παιδί

Υποβλήθηκε 18.3.2010
Εγκρίθηκε 6.4.2010

της Ασίας και γι' αυτό έχουν ενοχοποιηθεί τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες.^{1,4-10}

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Η νόσος είναι ιδιοπαθής σε ποσοστό τουλάχιστον 70–80% και σε μικρότερο ποσοστό δευτεροπαθής. Για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς ΑΑ έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς φάρμακα-τοξίνες, ιογενείς λοιμώξεις, ηπατίτιδα (οροαρνητική ηπατίτιδα), αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία.^{1,3,4,8-13}

Σημαντική είναι η επικρατούσα εντύπωση ανάπτυξης ΑΑ μετά από τη χρήση χλωραμφαινικόλης, επειδή το φάρμακο αυτό είχε ενοχοποιηθεί από παλιά λόγω της μυελικής απλασίας που μπορεί να προκαλέσει. Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή δεν είναι ισχυρή και σίγουρα η σημαντική μείωση της χρήσης της χλωραμφαινικόλης δεν έχει οδηγήσει σε αντίστοιχη μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΑΑ. Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνουν την πενικιλामीνη, τα άλατα χρυσού, την καρβαμαζεπίνη, τα σαλικυλικά, την ινδομεθακίνη, τη δικλοφενάκη, τις σουλφοναμίδες, τα αντιθυρεοειδικά φάρμακα και τη φουροσεμίδη. Τα δύο πρώτα (πενικιλामीνη και άλατα χρυσού) πράγματι συνδυάζονται με την επαγωγή ΑΑ. Όσον αφορά σε άλλους τοξικούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί τα φυτοφάρμακα, τα χρώματα, οι οργανικοί διαλύτες και το βενζένιο. Ωστόσο, δεν είναι πάντα εφικτό να ενοχοποιηθεί η χορήγηση των ανωτέρω ως η αιτία ανάπτυξης ΑΑ.^{1,3,4,8-15}

Επίσης, διάφοροι ιοί έχουν αναφερθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες και σε αυτούς περιλαμβάνονται ο ιός Epstein-Barr, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός του απλού έρπητα 6, ο παρβοϊός Β19, οι ιοί ηπατίτιδας Α και Β, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμευλογιάς και οι φλαβοϊοί.^{8,10,11,14,16}

Στη βιβλιογραφία παρουσιάζεται σημαντική συσχέτιση οροαρνητικής ηπατίτιδας και ανάπτυξης ΑΑ. Παρ' όλο που στη Δύση η συσχέτιση αυτή αφορά σε <5% των περιπτώσεων, στην Ασία περιλαμβάνει το 25% των διαγνωσμένων ασθενών με ΑΑ. Συνήθως αφορά σε νεαρά αγόρια, με μέση ηλικία τα 10 έτη. Η ηπατίτιδα είναι συνήθως ήπια, αλλά η ΑΑ θανατηφόρος. Ήδη το 1988, σε ελληνική αναφορά σειράς 20 ετών από 5.500 παιδιά με ηπατίτιδα, 4 ανέπτυξαν ΑΑ και κατέληξαν, ενώ η εν λόγω ηπατίτιδα ήταν οροαρνητική.^{8,16-18}

Επίσης, σαφής είναι η συσχέτιση ηπατικής νέκρωσης με την ανάπτυξη ΑΑ, η οποία ενισχύεται από τα δεδομένα της διάγνωσης ΑΑ μετά από μεταμόσχευση ήπατος με ένδειξη κεραυνοβόλο οροαρνητική ηπατίτιδα. Συγκεκριμένα, απλαστική αναιμία ανευρίσκεται σε ποσοστό 28–33% των

παιδιών και στο 5% των ενηλίκων ασθενών, αλλά μόλις σε <1% σε ασθενείς με άλλες ενδείξεις μεταμόσχευσης ήπατος.^{8,17}

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ΑΑ είναι επίκτητη αιματολογική διαταραχή με τα ακόλουθα κριτήρια διάγνωσης: Αιμοσφαιρίνη ≤ 10 g/dL, αιμοπετάλια $\leq 50 \times 10^9/L$, ουδετερόφιλα $\leq 1,5 \times 10^9/L$, μειωμένη κυτταροβρίθεια στην οστεομελική βιοψία και απουσία σημαντικής ίνωσης ή νεοπλασματικής διήθησης.^{4,9}

Δεν υπάρχει μία μοναδική παθογενωμονική εξέταση για τη διάγνωση της ΑΑ. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο αποκλεισμός συγγενών συνδρόμων μυελικής έκπτωσης (αναιμία Fanconi κ.ά., πίν. 1) και άλλων νοσημάτων που μπορεί να προβάλλουν με την ίδια κλινικοεργαστηριακή εικόνα, όπως είναι η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία και το υποκυτταρικό μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.^{4-7,11,12,19-21}

Η ΑΑ χαρακτηρίζεται ως βαριά (severe aplastic anemia, SAA) όταν η κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών (ΜΟ) είναι $\leq 25\%$ και συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω: Αιμοπετάλια $\leq 20 \times 10^9/L$, ουδετερόφιλα $\leq 0,5 \times 10^9/L$ και δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) $\leq 40 \times 10^9/L$ ή <1% διορθωμένα για τον Ht. Ως πολύ βαριά (very severe aplastic anemia, VSAA) θεωρείται η ΑΑ όταν τα ουδετερόφιλα είναι $\leq 0,2 \times 10^9/L$.⁴

5. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τρεις είναι οι βασικοί μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να αναπτυχθεί ΑΑ: (α) Αυτοάνοση προσβολή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ), (β) ενδογενής βλάβη των ΑΑΚ και (γ) διαταραχές του στρώματος ή του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών (ΜΟ).

5.1. Αυτοάνοση προσβολή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Η ύπαρξη και η δράση του συγκεκριμένου μηχανισμού ανάπτυξης ΑΑ αποδεικνύεται από (α) την εργαστηριακή πιστοποίηση αυτοάνοσου μηχανισμού μέσω κυτταροτοξικών κυττάρων προς τα κύτταρα του ΜΟ, με αποτέλεσμα μυελική έκπτωση, (β) την ανταπόκριση των ασθενών σε ανοσοκατασταλτική αγωγή, (γ) την αυξημένη συχνότητα διάγνωσης ΑΑ σε ασθενείς με HLA-DR2 αντιγόνο ιστοσυμβατότητας, το οποίο ενέχεται στην ανάπτυξη και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων, (δ) την εργαστηριακή πιστοποίηση της αναστολής ανάπτυξης φυσιολογικού ΜΟ από τα λεμφοκύτταρα των ασθενών με ΑΑ, (ε) την

Πίνακας 1. Συγγενή σύνδρομα μυελικής ανεπάρκειας που πρέπει να αποκλείονται πριν τεθεί η διάγνωση της επίκτητης απλαστικής αναιμίας (προσαρμογή από Alter²⁰).

Σύνδρομο	Ηλικία (έτη)	Φύλο	Ιστορικό	Κλινικά χαρακτηριστικά	Αιματολογικά χαρακτηριστικά	Κληρονομικότητα
Αναιμία Fanconi	0– →50	A=Θ	Αδέλφια	Café-au-lait κηλίδες, υπέρχρωση δέρματος, βραχύ ανόστημα, τριγωνικό πρόσωπο, παθολογικοί αντίχειρες	Μαστοκυττάρωση, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, υποκυτταρικός ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, συμπαγείς όγκοι	Αυτοσωματική, υπολειπόμενη, φυλοσύνδετη (X)
Συγγενής δυσκεράτωση	0– →50	A>Θ	Άρρενες συγγενείς	Όνυχες δυσκερατωσικοί, δαντελωτό εξάνθημα, λευκοπλακία στόματος	Μαστοκυττάρωση, θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία, υποκυτταρικός ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, συμπαγείς όγκοι	Φυλοσύνδετη (X), αυτοσωματική επικρατούσα
Αναιμία Diamond-Blackfan	0– →50	A=Θ	Γονείς	Βραχύ ανόστημα, παθολογικοί αντίχειρες	Μαστοκυττάρωση, αναιμία, δικτυοερυθροπενία, υποπλασία ερυθράς σειράς στο ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία, συμπαγείς όγκοι	Αυτοσωματική επικρατούσα
Σύνδρομο Shwachman-Diamond	0–5	A=Θ	Αδέλφια	Βραχύ ανόστημα, δυσαπορρόφηση	Ουδετεροπενία, υποπλασία κοκκιδώδους σειράς στο ΜΟ, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία	Αυτοσωματική υπολειπόμενη
Συγγενής ουδετεροπενία	0–1	A=Θ	Γονείς	Σοβαρές λοιμώξεις	Ουδετεροπενία, αναστολή ωρίμανσης στο επίπεδο του προμυελοκυττάρου, ΜΔΣ, οξεία λευχαιμία	Αυτοσωματική επικρατούσα
Θρομβοπενία με απουσία των κερκίδων	0	A=Θ	Αδέλφια	Απουσία κερκίδων με φυσιολογικούς αντίχειρες	Θρομβοπενία, μείωση μεγακαρουκυττάρων στο ΜΟ, λευχαιμία	Αυτοσωματική υπολειπόμενη
Αμεγακαρουστική θρομβοπενία	0–5	A=Θ		Πετέχειες	Θρομβοπενία, μείωση μεγακαρουκυττάρων στο ΜΟ, ΑΑ, ΜΔΣ, λευχαιμία	Αυτοσωματική υπολειπόμενη

ΜΟ: Μυελός των οστών, ΜΔΣ: Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, ΑΑ: Απλαστική αναιμία

ανεύρεση αυξημένων *–in vivo* και *in vitro*– συγκεντρώσεων μυελοανασταλτικών/κατασταλτικών κυτταροκινών, όπως ιντερφερόνης- γ (IFN- γ), παράγοντα νέκρωσης του όγκου- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) και ιντερλευκίνης-2 (IL-2), καθώς και (στ) από την πιστοποίηση ανοσιακής απάντησης του τύπου των Τ-βοηθητικών κυττάρων (T-helper cell [Th1]-type response), κατά την οποία επάγονται οι υποδοχείς Fas, με επακόλουθο την αυξημένη απόπτωση των μυελικών κυττάρων. Τα ανωτέρω πιθανόν ενισχύονται και από την αυξημένη ευαισθησία των ΑΑΚ στις προαναφερθείσες βλαπτικές δράσεις.

Η αυτοάνοσου τύπου μυελοκαταστολή συνιστά τον κύριο παθοφυσιολογικό μηχανισμό ανάπτυξης ΑΑ (εικ. 1).^{3,4,9,22–31}

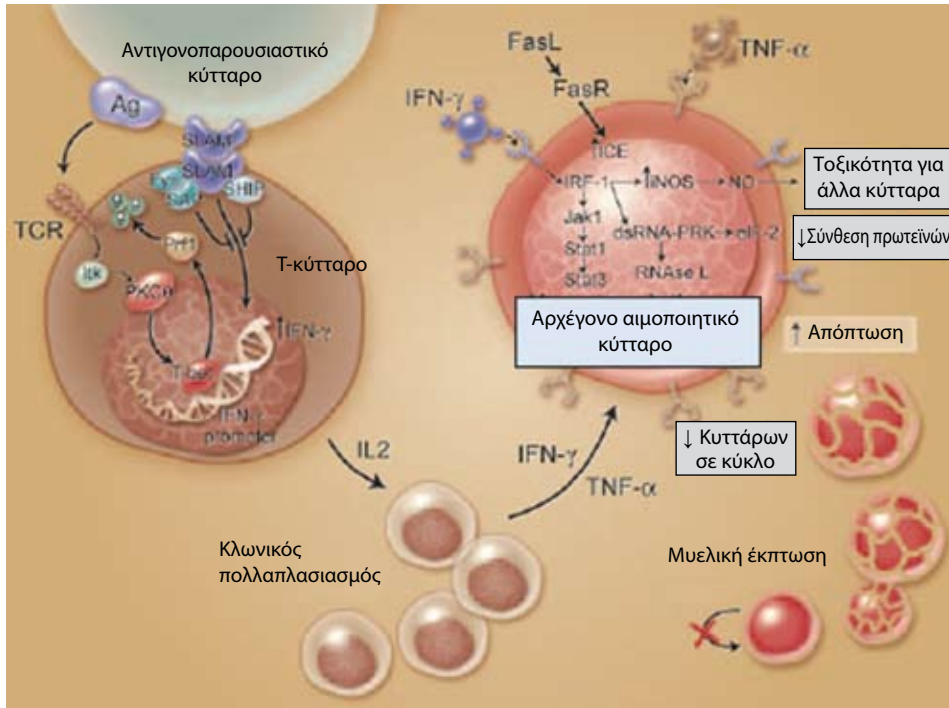
5.2. Ενδογενής βλάβη των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Η ύπαρξη και η δράση του εν λόγω μηχανισμού ανάπτυξης ΑΑ αποδεικνύεται από (α) την ανεύρεση μειωμένου αριθμού CD34+ κυττάρων στο ΜΟ, (β) τη μειωμένη

δυνατότητα αναπαραγωγής των ΑΑΚ ασθενών με ΑΑ σε *in vitro* κυτταροκαλλιέργειες, (γ) το μειωμένο αριθμό κυττάρων που αντέχουν σε μακροχρόνιες κυτταροκαλλιέργειες (long-term culture initiating cells, LTCICs), (δ) τη μη επαρκή ανάπτυξη των ΑΑΚ των ασθενών *in vitro* και υπό ιδανικές συνθήκες καλλιέργειας, (ε) το μειωμένο μήκος τελομερών (γηρασμένα κύτταρα;) και (στ) την εμμονή των ανωτέρω στο ΜΟ των ασθενών μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία της ΑΑ, ενώ μετά από μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ) παρατηρείται πλήρης αιμοποιητική ανάκαμψη και αναστροφή των ως άνω φαινομένων.^{1,3,4,9,26,31,32}

5.3. Διαταραχές του στρώματος ή του μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών

Η ύπαρξη και η δράση του συγκεκριμένου μηχανισμού ανάπτυξης ΑΑ υποτίθεται από τις παρακάτω παρατηρήσεις: (α) Οι ασθενείς με ΑΑ παρουσιάζουν παθολογική ανάπτυξη των στρωματικών κυττάρων του ΜΟ σε *in vitro* καλλιέργειες (περίπου στο 50% του φυσιολογικού), (β) οι ασθενείς με



Εικόνα 1. Αυτοάνοσος μηχανισμός ανάπτυξης της απλαστικής αναιμίας (τροποποιημένο από Young³). Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) επάγουν στα πολυκλωνικά έκπτυξη T-κυττάρων (T-cell), καθώς και την παραγωγή ιντερφερόνης-α (IFN-α), παράγοντα νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και ιντερλευκίνης-2 (IL-2), ενώ ενεργοποιείται και η απόπτωση μέσω της οδού του Fas-Fas ligand. Τελικό αποτέλεσμα είναι η αυξημένη απόπτωση και η καταστροφή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων του μυελού (hematopoietic stem and progenitor cell), καθώς και η εμφάνιση απλαστικής αναιμίας.

AA μετά από ΜΑΚΚ εμφανίζουν μακρύτερο χρόνο έως την αιματολογική αποκατάσταση, (γ) παρατηρείται παθολογική (μειωμένη) έκκριση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων από το στρώμα του ΜΟ ασθενών με AA.

Παρά όλα αυτά, το στρώμα του μυελού των ασθενών με AA υποστηρίζει επαρκώς την ανάπτυξη φυσιολογικών ΑΑΚ σε *in vitro* κυτταροκαλλιέργειες, διατηρείται μετά από τη ΜΑΑΚ και υποστηρίζει επαρκώς τα ΑΑΚ του δότη του ΜΟ. Συνεπώς, η συμμετοχή του μυελικού στρώματος των ασθενών στην παθογένεια της AA είναι μάλλον περιορισμένη.^{1,3,4,9,26,31-34}

5.4. Φάρμακα – Τοξίνες – Ιοί

Μολονότι τα ανωτέρω αφορούν στην πρωτοπαθή, ιδιοπαθή AA, φαίνεται ότι μέσω των προαναφερθέντων τριών μηχανισμών αναπτύσσεται η AA και σε ασθενείς με τη δευτεροπαθή μορφή, λόγω της δράσης ιών, φαρμάκων και τοξινών (εικ. 1). Ανάλογα με τη φάση και την κυτταροβρίθεια του ΜΟ υπάρχει και η αντίστοιχη κλινική προβολή (εικ. 2).^{1,3,4,9,11-14,16,18,26,35,36}

6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΒΟΛΗ

Η κλινική προβολή των ασθενών με AA αφορά σε άμεσες και σε έμμεσες συνέπειες της ουδετεροπενίας, της αναιμίας και της θρομβοπενίας. Χωρίς θεραπεία, η AA καταλήγει σύντομα σε θάνατο, κυρίως λόγω αιμορραγιών

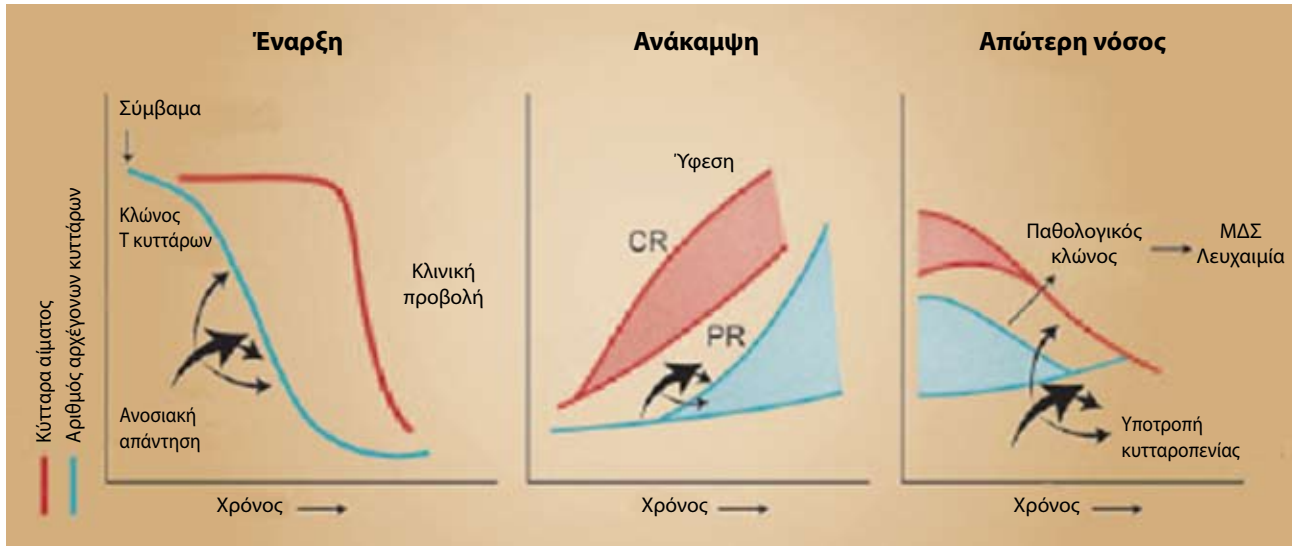
ή λοιμώξεων. Η διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη διάγνωση είναι συνήθως <1 μήνας, ενώ στο 80% των ασθενών είναι <3 μήνες.

Συνήθως δεν ανευρίσκονται στίγματα γενετικών νοσημάτων, π.χ. δυσμορφικά χαρακτηριστικά, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία ή ηπατομεγαλία. Η ανεύρεση των ανωτέρω θα πρέπει να κατευθύνει τη διάγνωση σε νόσο άλλη της ιδιοπαθούς AA.^{1,3,4,14}

7. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση τίθεται μετά από λήψη πλήρους ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και, ακολούθως, με τη λεπτομερή κλινική εξέταση και τα προαναφερθέντα ευρήματα (κριτήρια διάγνωσης AA) της εξέτασης του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών. Βασική είναι και η εξέταση δείγματος οστεομυελικής βιοψίας, για τον ακριβέστερο καθορισμό της κυτταροβρίθειας του ΜΟ. Στο ιστορικό αναζητούνται και πιθανές εκθέσεις για τη διάγνωση δευτεροπαθούς AA.

Επιβάλλεται ο αποκλεισμός άλλων αιτιών μειωμένης κυτταροβρίθειας του ΜΟ. Ο κυτταρογενετικός και μοριακός έλεγχος για αναιμία Fanconi και άλλα σύνδρομα συγγενούς μυελικής ανεπάρκειας, ο κυτταρογενετικός έλεγχος για αποκλεισμό υποπλαστικού μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (ΜΔΣ) και ο έλεγχος για τον αποκλεισμό παροξυντικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας (ΠΝΑ) αποτελούν βασικές



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογία της απλαστικής αναιμίας (τροποποιημένο από Young⁹). Γραφικά, παριστάται η συσχέτιση μεταξύ της δράσης ανοσολογικών μηχανισμών έναντι των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΑΑΚ) και της απλαστικής αναιμίας (ΑΑ). Αρχικά, η δράση ενός παράγοντα (ιού; φαρμάκου;) διεγείρει μια μη φυσιολογική ανοσιακή απάντηση, η οποία σημασιοδοτείται από την ανάπτυξη ολιγοκλωνικών, κυτταροτοξικών Τ-κυττάρων, που καταστρέφουν τα ΑΑΚ και η νόσος προβάλλει κλινικά (αριστερά, *έναρξη*). Με τη θεραπεία ανοσοκαταστολής ή τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ) ο μηχανισμός αυτός αναστρέφεται και παρατηρείται πλήρης ή μερική αιματολογική αποκατάσταση (κέντρο, *ανάκαμψη*). Στην περίπτωση που ο εν λόγω μηχανισμός ενεργοποιηθεί εκ νέου, παρατηρείται υποτροπή της νόσου, ενώ εάν από το μυελό των οστών (ΜΟ) που λειτουργεί σε συνθήκες stress αναπτυχθούν παθολογικοί κλώνοι αιμοποιητικών κυττάρων, εμφανίζεται μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) ή οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) (δεξιά, *απώτερη νόσος*).

εξετάσεις στο πλαίσιο της διερεύνησης πιθανής απλαστικής αναιμίας/μυελικής απλασίας.

Παράλληλα, πρέπει να εξετάζεται άμεσα η HLA-συμβατότητα των μελών της οικογένειας, για την κατά το δυνατόν συντομότερη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.^{1,3,4,8,12,14,20,31,37-40}

8. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία της ΑΑ βασίζονται στα κοινώς παραδεκτά, καθώς και στη σύγχρονη βιβλιογραφία, όπως αυτή –πολύ σωστά– συνοψίζεται στις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και θεραπεία της απλαστικής αναιμίας της British Committee for Standards in Haematology.^{41,42}

8.1. Υποστηρικτική αγωγή

Σε αρκετούς ασθενείς η νόσος προβάλλει και διαγιγνώσκεται λόγω ωχρότητας, αιμορραγιών ή και λοιμώξεων. Σημαντική είναι η αρχική σταθεροποίηση, καθώς και η συνεχής υποστήριξη των ασθενών, στοιχεία που αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα της ορθής αντιμετώπισής τους και της ευνοϊκής απώτερης έκβασης.

Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων συνήθως χορηγείται σε τιμές αιμοπεταλίων <10×10⁹/L. Επί πυρετού, όχι

σπάνια οι ασθενείς μεταγγίζονται σε τιμές αιμοπεταλίων <20×10⁹/L. Η χρήση ακτινοβολημένων παραγώγων αίματος επιβάλλεται σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή ή μεταμόσχευση ΑΑΚ, αλλά δεν είναι απολύτως αναγκαία πριν από τα ανωτέρω.

Εάν ο ασθενής παρουσιάζει σημαντική λοίμωξη σε φάση ουδετεροπενίας, η οποία δεν ανταποκρίνεται στα κατάλληλα αντιμικροβιακά και αντιμυκητιασικά φάρμακα, η χορήγηση μεταγγίσεων ακτινοβολημένων ουδετεροφίλων μπορεί να βοηθήσει. Σε ασθενείς με ελεγχόμενη λοίμωξη, η άμεση διενέργεια μεταμόσχευσης ΑΑΚ ενδεχομένως να αποτελεί και τον ταχύτερο τρόπο βελτίωσης της ουδετεροπενίας.

Η αποσπασματική χορήγηση ερυθροποιητίνης (rHuEpo) δεν έχει θέση στη θεραπεία της ΑΑ. Αντίθετα, η βραχεία χρήση αυξητικού παράγοντα των ουδετεροφίλων (G-CSF) σε έδαφος σημαντικής, μη ανταποκρινόμενης λοίμωξης μπορεί να βοηθήσει, μολονότι πρέπει να διακόπτεται σε 1 εβδομάδα, στην περίπτωση που δεν παρατηρηθεί αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων. Χρήση G-CSF για τη θεραπεία της ΑΑ δεν συνιστάται. Η προφυλακτική χρήση αντιβιοτικών και αντιμυκητιασικών φαρμάκων συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με αριθμό ουδετεροφίλων <0,2×10⁹/L. Επίσης, η χρήση αμφοτερικίνης πρέπει να αρχίζει έγκαιρα σε μη ανταποκρινόμενο πυρετικό επεισόδιο ασθενών με ΑΑ.

Τελευταία, συνιστάται και η θεραπεία αποσιδήρωσης σε πολυμεταγγισμένους ασθενείς, με τιμές φερριτίνης ορού >1000 µg/L.^{3,4,9,31,41,42}

8.2. Οριστική θεραπεία

Η οριστική θεραπεία της ΑΑ συνιστάται (α) στη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ) ή (β) στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (ΑΚΘ). Οι λοιμώξεις και οι αιμορραγίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατάλληλα και ο ασθενής να σταθεροποιείται, κατά το δυνατόν, πριν από την έναρξη ΜΑΑΚ ή τη χορήγηση ανοσοκαταστολής. Υπενθυμίζεται και πάλι ότι η ΜΑΑΚ πιθανόν να αποτελεί το ταχύτερο μέσο αύξησης του αριθμού των λευκών/ουδετεροφίλων (και συνεπώς αντιμετώπισης των λοιμώξεων).

Δεν χορηγείται rHuEpo ή G-CSF μόνο για τη θεραπεία της ΑΑ. Αντίστοιχα, η χορήγηση πρεδνιζολόνης και γενικότερα στεροειδών, αποσπασματικά, δεν συνιστάται για τη θεραπεία ΑΑ, επειδή αφ' ενός είναι αναποτελεσματική και αφ' ετέρου επάγει σοβαρές λοιμώξεις.

8.2.1. Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΑΚ). Η ΜΑΑΚ από συμβατό αδελφό αποτελεί την αρχική θεραπεία επιλογής για ασθενείς με βαριά (SAA) και πολύ βαριά ΑΑ (VSAA), ηλικίας <40 ετών, με την προϋπόθεση βέβαια ότι υπάρχει διαθέσιμος HLA-συμβατός αδελφός. Για το λόγο αυτόν, η HLA τυποποίηση της οικογένειας επιβάλλεται άμεσα, με την υποψία διάγνωσης ΑΑ.

Οι σύγχρονες μελέτες αναφέρουν επιβίωση 91% για ασθενείς ηλικίας <16 ετών και 74% για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Δεν είναι αναγκαία η χρήση ακτινοθεραπείας στο προπαρασκευαστικό σχήμα. Συνήθως χορηγείται σχήμα κυκλοφωσφαμίδης (CY) ή CY/ATG (αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης). Η προφύλαξη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft versus host disease, GvHD) επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης (CsA) και βραχέος σχήματος μεθοτρεξάτης (MTX). Η επιβίωση με χρήση CsA μόνο, σε σύγκριση με τη χρήση συνδυασμού CsA/MTX, είναι 75% έναντι 84%, αντίστοιχα. Η χρήση μοσχεύματος από περιφερικά ΑΑK αυξάνει την πιθανότητα GvHD και συνεπώς δεν συνιστάται. Χορήγηση ΑΑΚ από συμβατό αδελφό, μετά από λήψη τους από το ΜΟ, γίνεται σε επαρκή κυτταρική δόση.

Αντίθετα, η ΜΑΑΚ από μη συγγενή δότη δεν αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση της SAA και της VSAA. Η ΜΑΑΚ από συμβατό, μη συγγενή δότη χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας <50 ετών (ή 50–60 ετών σε καλή γενική κατάσταση) μόνο αν έχει αποτύχει ένα σχήμα φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής και, φυσικά, αν

δεν υπάρχει κατάλληλος HLA-συμβατός δότης. Βέλτιστο προπαρασκευαστικό σχήμα δεν υπάρχει, συνήθως όμως σχήματα βασισμένα σε φλουδαραβίνη –χωρίς ακτινοθεραπεία– προτιμώνται για νεαρούς ασθενείς με ΑΑ.^{2–4,9,11,31,37–52}

8.2.2. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ανοσοκαταστολή συνιστάται (α) σε ασθενείς με μη βαριά απλαστική αναιμία, οι οποίοι είναι μεταγγιζο-εξαρτώμενοι, (β) σε ασθενείς με βαριά ΑΑ (SAA, VSAA), ηλικίας >40 ετών, και (γ) σε ασθενείς με βαριά ΑΑ (SAA, VSAA), ηλικίας <40 ετών, χωρίς διαθέσιμο HLA-συμβατό αδελφό για δότη σε ΜΑΑΚ.

Το βασικό σχήμα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας συνιστάται στη χορήγηση αντι-θυμοκυτταρικής σφαιρίνης (anti-thymocyte globulin, ATG) και κυκλοσπορίνης (CsA). Η αρχική φάση της θεραπείας περιλαμβάνει επίσης τη χορήγηση στεροειδών σε υψηλή δόση για την ενίσχυση της ανοσοκαταστολής και την κατά το δυνατόν, χωρίς αντιδράσεις, χορήγηση της ATG. Προτιμάται η ATG ίππιας προέλευσης και σε δεύτερο λόγο η ATG από κόνικλο. Η παρουσία πυρετού, λοιμώξεων ή αιμορραγιών δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για τη χορήγηση ATG. Δεν συνιστάται πλέον η μακροχρόνια χρήση G-CSF, γιατί –εκτός από το αυξημένο κόστος– δεν βελτιώνει αισθητά την πρόγνωση/επιβίωση και πιθανόν ενέχεται στην ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε απώτερο χρόνο. Μετά από πλήρη αιματολογική απόκριση (πίν. 2), η χορήγηση CsA συνεχίζεται για τουλάχιστον 12 μήνες ακόμη. Ο διάμεσος χρόνος αιματολογικής αποκατάστασης είναι οι 3 μήνες.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας (επιβίωση) για τη SAA έχουν βελτιωθεί αισθητά, από 37% στη δεκαετία του 1980 σε 83% τη δεκαετία του 1990.^{2–4,9,11,31,41,42,46,48,49,52–54}

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τα αποτελέσματα της θεραπείας έχουν βελτιωθεί αισθητά. Η επιβίωση μετά από ΜΑΑΚ ή ανοσοκατασταλτική θεραπεία για τους νεαρούς ασθενείς κυμαίνεται από 80–87%, ενώ πρακτικά τα αποτελέσματα είναι περίπου τα ίδια και για τους δύο τρόπους θεραπείας. Μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς έχουν χειρότερη πρόγνωση (εικ. 3). Η βελτίωση των σχημάτων προετοιμασίας για ΜΑΑΚ και της υποστηρικτικής αγωγής, σε συνδυασμό με την άμεση διερεύνηση, τη σταθεροποίηση των ασθενών και τη χορηγούμενη θεραπεία, έχουν οδηγήσει στη βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης. Μάλιστα, οι μελέτες θεραπείας με ανοσοκαταστολή που έχουν δημοσιευτεί τη δεκαετία 2000–2010 αναφέρουν επιβίωση έως και 89% μετά από θεραπεία ανοσοκαταστολής στα παιδιά (πίν. 3).^{2–4,9,11,31,38,40–44,46–49,53–56}

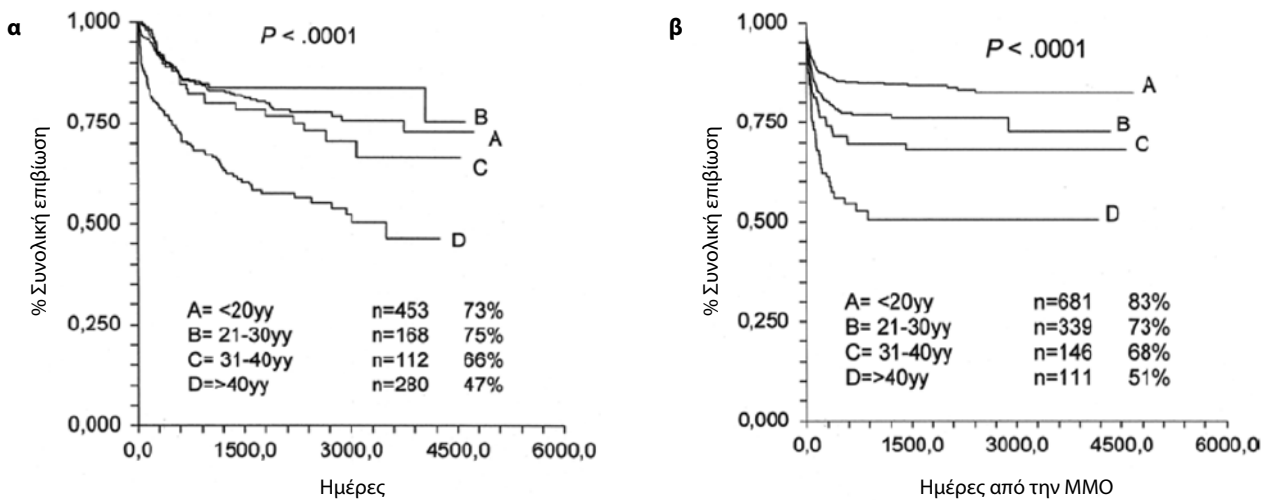
Πίνακας 2. Κριτήρια απάντησης στη θεραπεία (τροποποιημένο από Guinan⁵³).

Απάντηση	Κριτήρια	
Χωρίς ανταπόκριση	Παραμένουν τα κριτήρια AA	
Μερική ανταπόκριση	Δεν πληρούνται τα κριτήρια AA και ο ασθενής δεν χρήζει μεταγίσεων	
Πλήρης ύφεση	Hb	Φυσιολογική
	Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων	>1,5×10 ⁹ /L
	Αιμοπετάλια	>150×10 ⁹ /L

AA: Απλαστική αναιμία

9.1. Αποτελέσματα θεραπείας στην Ελλάδα

Ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του 1980 έχουν δημοσιευτεί περιπτώσεις παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών με επιτυχή έκβαση θεραπείας μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών ή χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικού ορού.^{37,38,52} Η Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» δημοσίευσε την περίπτωση 6 ασθενών με AA και επιτυχή θεραπεία μετά από ΜΑΑΚ με μοσχεύματα αδελφών, συμπεριλαμβανομένης της προετοιμασίας με κυκλοφωσφamide και αντιλεμφοκυτταρικό ορό.³⁸



Εικόνα 3. Αποτελέσματα θεραπειών ανοσοκαταστολής και μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για τη θεραπεία απλαστικής αναιμίας (AA), την τελευταία δεκαετία (από Bacigalupo³⁷). (α) Καμπύλες επιβίωσης ασθενών με AA μετά από χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. (β) Καμπύλες επιβίωσης ασθενών με AA μετά από μεταμόσχευση από HLA-απόλυτα συμβατά αδέρφια.

Πίνακας 3. Σύγχρονα αποτελέσματα ανοσοκαταστολής στα παιδιά (τροποποιημένο από Guinan⁵⁵).

Χώρα	Ασθενείς	Ανοσοκαταστολή	Απάντηση σε 6 μήνες	Υποτροπή (παρακολούθηση)	Επιβίωση (παρακολούθηση)	Συγγραφείς
Ιαπωνία	119	ATG CSA δαναζόλη ±G-CSF	55–77% CR+PR	22% (3 έτη)	88% (3 έτη)	Krjima et al, 2000
Γερμανία	146	ATG CSA G-CSF	61% CR	14% (5 έτη)	89% (5 έτη)	Fuehrer et al, 2005
Κίνα	51	Διάφορα	27–79%	Ανάλογα με το πρωτόκολλο	Ανάλογα με το πρωτόκολλο	Fang et al, 2006
Ιταλία	42	ATG CSA	71%	16% (10 έτη)	83% (10 έτη)	Saracco et al, 2008
ΗΠΑ	77	ATG CSA ±MMF ±σιρόλιμους	74% CR+PR	33% (10 έτη)	80% (10 έτη)	Scheinberg et al, 2008

ATG: Αντι-θυμοκυτταρική σφαιρίνη, CSA: Κυκλοσπορίνη A, G-CSF: Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, MMF: Mysophenolate mofetil, CR: Πλήρης ύφεση, PR: Μερική ύφεση

Η μόνη σειρά νεαρών ασθενών προέρχεται από το Τμήμα Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία».⁵⁶ Από 60 παιδιά (34 αγόρια) διάμεσης ηλικίας 7 ετών, επίκτητη ΑΑ διαγνώστηκε σε 37 (3 δευτεροπαθείς ΑΑ). Η πλειοψηφία των ασθενών δεν είχε συμβατούς συγγενείς δότες. Έτσι, μόνον 8 υποβλήθηκαν σε ΜΑΑΚ, με πενταετή επιβίωση 87,5%. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία χορηγήθηκε σε 29 ασθενείς (81,3% του συνόλου), με πενταετή επιβίωση 90%. Η δεκαετής επιβίωση ήταν 87,5% (ΜΑΑΚ) και 76,0% (ανοσοκαταστολή), αντίστοιχα, αντιπροσωπεύοντας τη χειρότερη πρόγνωση παλαιότερων πρωτοκόλλων ανοσοκαταστολής. Ένας ασθενής, μετά από θεραπεία ανοσοκαταστολής, εμφάνισε κλωνική εξαλλαγή. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα είναι ιδιαίτερα ευνοϊκά και θεωρούνται απόρροια της άμεσης διερεύνησης, θεραπείας και σχολαστικής υποστηρικτικής αγωγής. Αντίστοιχες, σύγχρονες σειρές ασθενών με αποτελέσματα ενηλίκων ασθενών με ΑΑ δεν ανευρέθηκαν δημοσιευμένες. Ωστόσο, οι Έλληνες ασθενείς επωφελούνται όλων των εξελίξεων και των σύγχρονων θεραπειών (Γ. Μελέτης, προσωπική επικοινωνία).

10. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η απλαστική αναιμία εμφανίζει σαφή βελτίωση των थे-

ραπειτικών αποτελεσμάτων κατά τις τελευταίες δεκαετίες, τόσο στα διεθνή κέντρα όσο και στην Ελλάδα. Οι γνώσεις της αιτιολογίας και της παθοφυσιολογίας εμπλουτίζονται συνεχώς.

Ο βασικός αλγόριθμος προσέγγισης νεαρού ασθενούς με πιθανή ΑΑ είναι ο ακόλουθος:

- Σχολαστική υποστηρικτική αγωγή
- Άμεση εδραίωση της διάγνωσης ΑΑ
- Αποκλεισμός άλλων νόσων (συγγενή σύνδρομα, παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαινουρία κ.ά.)
- Άμεσος έλεγχος HLA οικογένειας
- Επί ανεύρεσης HLA-συμβατού αδελφού, άμεση διενέργεια ΜΑΑΚ
- Σε μη ανεύρεση HLA-συμβατού αδελφού, άμεση χορήγηση θεραπείας ανοσοκαταστολής
- Σε αποτυχία της θεραπείας ανοσοκαταστολής, ΜΑΑΚ από εναλλακτικό δότη.

Με την παραπάνω αντιμετώπιση αναμένονται τα βέλτιστα αποτελέσματα. Ωστόσο, ιδιαίτερα μετά από ανοσοκατασταλτική θεραπεία, απαιτείται επαγρύπνηση και παρακολούθηση για ενδεχόμενη ανάπτυξη κλωνικής νόσου.

ABSTRACT

Aplastic anemia in children: Pathogenetic mechanisms and current therapy

V. PAPANAKIS,¹ J. MELETIS²

¹Department of Pediatric Hematology-Oncology, "Agia Sophia" Children's Hospital, Athens, ²First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, "Laiko" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(6):897-905

Aplastic anemia (AA) is a severe, acquired hematological disease, which is usually idiopathic. There are two peaks of incidence, at 15–25 years and above 60 years. In children under the age of 15 years, there are 1–3 cases per 10⁶ children, and at this age it is of utmost importance to recognize possible congenital bone marrow failure syndromes. There is no single hallmark for the diagnosis of AA. Decreased bone marrow cellularity and function are evidenced by a decrease in the peripheral blood count, with concomitant hemorrhage, infection and pallor. In the majority of cases, AA is the result of an autoimmune destruction mechanism targeted at the subject's own bone marrow cells. A usually unidentified triggering event leads to a Th1 type cell response, with overproduction of myelosuppressant cytokines, such as IFN- α , TNF- α and IL-2, in parallel with activation of Fas mediated, increased bone marrow cell apoptosis. Appropriate therapy results in reversal of the above pathways and clinical cure. There is a possibility of later evolution to clonal disease, i.e., myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myelogenous leukemia (AML). The forms of treatment available for AA are appropriate immunosuppressive therapy (IST) or stem cell transplantation (SCT). IST comprises anti-thymocyte globulin and cyclosporine. SCT is the treatment preferred for younger patients with severe AA who have an available HLA compatible sibling donor, and in the case of IST failure (with the use of volunteer donors). IST is reserved for older patients and for younger patients without an available sibling donor. Currently

treatment results achieve a 75% to 85% 5-year survival rate. Extremely important issues in the care of patients with AA are prompt diagnostic evaluation and the meticulous supportive care.

Key words: Aplastic anemia, Child, Pathogenesis, Therapy

Βιβλιογραφία

- HOWARD SC, NAIDU PE, HU XJ, JENG MR, RODRIGUEZ-GALINDO C, RIEMAN MD ET AL. Natural history of moderate aplastic anemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2004, 43:545–551
- PITCHER LA, HANN IM, EVANS JP, VEYS P, CHESSELLS JM, WEBB DK. Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. *Arch Dis Child* 1999, 80:158–162
- YOUNG NS, CALADO RT, SCHEINBERG P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006, 108:2509–2519
- YOUNG NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002, 136:534–546
- ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ-ΑΝΔΡΟΥΛΑΚΑΚΗ Σ, ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΙΠ. Επίκτητη και κληρονομούμενη απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία. Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και τους παθογενετικούς μηχανισμούς. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:256–272
- ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. *Απλαστική αναιμία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1998
- ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. *Απλαστική αναιμία*. Στο: Σεϊτανίδης ΧΒ (Συντ.) *Αναιμίες-διάγνωση και θεραπεία*. Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, 1999:31–80
- BROWN KE, TISDALE J, BARRETT AJ, DUNBAR CE, YOUNG NS. Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997, 336:1059–1064
- KURRE P, JOHNSON FL, DEEG HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2005, 45:770–780
- YOUNG NS, KAUFMAN DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia. *Haematologica* 2008, 93:489–492
- CLAUSEN N, KREUGER A, SALMI T, STORM-MATHISEN I, JOHANNESSEN G. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: A population based study of incidence, presentation, course, and outcome. *Arch Dis Child* 1996, 74:319–322
- VAN DEN HEUVEL-EIBRINK MM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children. *Paediatr Drugs* 2007, 9:11–16
- ΦΙΛΙΩΤΟΥ Α, ΨΥΧΟΓΙΟΥ Ε, ΣΚΟΥΝΑΚΗΣ Μ, ΠΑΠΑΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ Ε, ΜΟΥΛΑΚΑΚΗΣ Α, ΚΑΛΟΤΑΙΡΑΚΗΣ Α. Απλαστική αναιμία από τικλοπιδίνη. *Ιατρική* 2001, 79:454–457
- BAUMELOU E, GUIGUET M, MARY JY. Epidemiology of aplastic anemia in France: A case-control study. I. Medical history and medication use. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 1993, 81:1471–1478
- SYMEONIDIS A, KOURAKIS-SYMEONIDIS A, SEIMENI U, GALANI A, GIANNAKOULAS N, FRAGOPANAGOU E ET AL. Ticlopidine-induced aplastic anemia: two new case reports, review, and meta-analysis of 55 additional cases. *Am J Hematol* 2002, 71:24–32
- LIANG DC, LIN KH, LIN DT, YANG CP, HUNG KL, LIN KS. Post-hepatic aplastic anaemia in children in Taiwan, a hepatitis prevalent area. *Br J Haematol* 1990, 74:487–491
- TZAKIS AG, ARDITI M, WHITINGTON PF, YANAGA K, ESQUIVEL C, ANDREWS WA ET AL. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation for non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1988, 319:393–396
- PIKIS A, KAVALIOTIS J, MANIOS S. Incidence of aplastic anemia in viral hepatitis in children. *Scand J Infect Dis* 1988, 20:109–110
- TAMARY H, ALTER BP. Current diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Hematol Oncol* 2007, 24:87–99
- ALTER BP. Bone marrow failure: A child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:96–103
- ΤΕΡΠΟΣ Ε, ΣΑΜΑΡΚΟΣ Ε, ΜΕΛΕΤΗΣ Χ, ΚΟΜΝΗΝΑΚΑ Β, ΑΠΟΣΤΟΛΙΔΟΥ Ε, ΜΠΕΝΟΠΟΥΛΟΥ Ο ΚΑΙ ΣΥΝ. Ανίχνευση πληθυσμών ερυθρών αιμοσφαιρίων με απουσία του CD55 ή και του CD59 σε ασθενείς με απλαστική αναιμία και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:383–389
- FÜHRER M, DURNER J, BRÜNNLER G, GÖTTE H, DEPPNER C, BENDER-GÖTZE C ET AL. HLA association is different in children and adults with severe acquired aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2007, 48:186–191
- MARSH JC, GORDON-SMITH EC. Insights into the autoimmune nature of aplastic anaemia. *Lancet* 2004, 364:308–309
- RISITANO AM, KOOK H, ZENG W, CHEN G, YOUNG NS, MACIEJEWSKI JP. Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria measured by V beta CDR3 spectratyping and flow cytometry. *Blood* 2002, 100:178–183
- YOUNG NS. Gamma interferon and aplastic anemia. *Blood* 1987, 70:337–339
- YOUNG NS. Pathophysiologic mechanisms in acquired aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:72–77
- ZOUMBOS NC, GASCÓN P, DJEU JY, TROST SR, YOUNG NS. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med* 1985, 312:257–265
- ZENG W, MACIEJEWSKI JP, CHEN G, YOUNG NS. Limited heterogeneity of T cell receptor BV usage in aplastic anemia. *J Clin Invest* 2001, 108:765–773
- HARA T, ANDO K, TSURUMI H, MORIWAKI H. Excessive production of tumor necrosis factor-alpha by bone marrow T lymphocytes is essential in causing bone marrow failure in patients with aplastic anemia. *Eur J Haematol* 2004, 73:10–16
- SLOAND E, KIM S, MACIEJEWSKI JP, TISDALE J, FOLLMANN D, YOUNG NS. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood* 2002, 100:1185–1191
- BACIGALUPO A. Aplastic anemia: Pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:23–28
- PODESTA M, PIAGGIO G, FRASSONI F, PITTO A, ZIKOS P, SESSAREGO M ET AL. The assessment of the hematopoietic reservoir after

- immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 1998, 91:1959–1965
33. FIELD JJ, MASON PJ, AN P, KASAI Y, McLELLAN M, JAEGER S ET AL. Low frequency of telomerase RNA mutations among children with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006, 28:450–453
 34. POLYCHRONOPOULOU S, KOUTROUMBA P. Telomere length variation and telomerase activity expression in patients with congenital and acquired aplastic anemia. *Acta Haematol* 2004, 111:125–131
 35. ITTERBEEK P, VANDENBERGHE P, NEVENS F, FEVERY J, AERTS R, YAP SH ET AL. Aplastic anemia after transplantation for non-A, non-B, non-C fulminant hepatic failure: Case report and review of the literature. *Transpl Int* 2002, 15:117–123
 36. ROBERTS HJ. Pentachlorophenol-associated aplastic anemia, red cell aplasia, leukemia and other blood disorders. *J Fla Med Assoc* 1990, 77:86–90
 37. ΧΑΪΔΑΣ Σ, ΓΡΑΦΑΚΟΣ Σ, ΖΗΒΑ-ΠΕΤΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΚΑΡΗΣ Χ, ΚΡΙΚΟΣ Ξ, GLUCKMAN E. Μεταμόσχευση μυελού των οστών σε απλαστική αναιμία. Περιγραφή περιπτώσεως. *Δελτίο Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών* 1982, 29:46–51
 38. ΚΑΚΚΑΣ Ι, ΧΑΡΧΑΛΑΚΗΣ Ν, ΚΑΡΜΙΡΗΣ Θ, ΚΑΡΑΚΑΣΗΣ Δ, ΣΚΑΝΔΑΛΗ Α, ΝΙΚΗΦΟΡΑΚΗΣ Ε. Αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών σε ασθενείς με απλαστική αναιμία. Βελτίωση των αποτελεσμάτων με τις τρέχουσες πρακτικές. *Ιατρική* 1998, 73:140–144
 39. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι. *Μεταμόσχευση μυελού των οστών στην απλαστική αναιμία*. Εκδόσεις Νηρέυς, Αθήνα, 1989
 40. GLUCKMAN E, DEVERGIE A, MELETIS J, TRAINEAU R, VILMER E, LEHN P ET AL. Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Report of 97 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant* 1987, 2(Suppl 1):101
 41. MARSH JC, BALL SE, DARBYSHIRE P, GORDON-SMITH EC, KEIDAN AJ, MARTIN A ET AL. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2003, 123:782–801
 42. MARSH JC, BALL SE, CAVENAGH J, DARBYSHIRE P, DOKAL I, GORDON-SMITH EC ET AL. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009, 147:43–70
 43. ADES L, MARY JY, ROBIN M, FERRY C, PORCHER R, ESPEROU H ET AL. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004, 103:2490–2497
 44. BACIGALUPO A, ONETO R, BRUNO B, SOCIÉ G, PASSWEG J, LOCASCIULLI A ET AL. Current results of bone marrow transplantation in patients with acquired severe aplastic anemia. Report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. On behalf of the Working Party on Severe Aplastic Anemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Acta Haematol* 2000, 103:19–25
 45. GEORGE B, MATHEWS V, VISWABANDYA A, KAVITHA ML, SRIVASTAVA A, CHANDY M. Fludarabine based reduced intensity conditioning regimens in children undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Pediatr Transplant* 2008, 12:14–19
 46. GILLIO AP, BOULAD F, SMALL TN, KERNAN NA, REYES B, CHILDS BH ET AL. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997, 3:18–24
 47. KAHL C, LEISENRING W, DEEG HJ, CHAUNCEY TR, FLOWERS ME, MARTIN PJ ET AL. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: A long-term follow-up. *Br J Haematol* 2005, 130:747–751
 48. KENNEDY-NASSER AA, LEUNG KS, ΜΑΗΑJAN A, WEISS HL, ARCE JA, GOTTSCHALK S ET AL. Comparable outcomes of matched-related and alternative donor stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006, 12:1277–1284
 49. LOCASCIULLI A, ONETO R, BACIGALUPO A, SOCIÉ G, KORTHOFF E, BEKASSY A ET AL. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: A report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007, 92:11–18
 50. SCHREZENMEIER H, PASSWEG JR, MARSH JC, BACIGALUPO A, BREDESON CN, BULLORSKY E ET AL. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood* 2007, 110:1397–1400
 51. VASSILIOU GS, WEBB DK, PAMPHILON D, KNAPPER S, VEYS PA. Improved outcome of alternative donor bone marrow transplantation in children with severe aplastic anaemia using a conditioning regimen containing low-dose total body irradiation, cyclophosphamide and Campath. *Br J Haematol* 2001, 114:701–705
 52. ΜΕΛΕΤΗΣ Ι, ΚΡΗΤΙΚΟΥ-ΓΡΙΒΑ Ε, ΚΟΥΝΗΣ Ζ, ΛΟΥΚΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΓΙΑΤΑΓΑΝΑΣ Ξ. Επιτυχής αντιμετώπιση μιας περιπτώσεως απλαστικής αναιμίας με αντιλεμφοκυτταρικό ορό. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 1986, 3:188–192
 53. LOCASCIULLI A, ARCESEW, LOCATELLI F, Di BONA E, BACIGALUPO A, ITALIAN APLASTIC ANAEMIA STUDY GROUP. Treatment of aplastic anaemia with granulocyte-colony stimulating factor and risk of malignancy. Italian Aplastic Anaemia Study Group. *Lancet* 2001, 357:43–44
 54. SARACCO P, QUARELLO P, IORI AP, ZECCA M, LONGONI D, SVAHN J ET AL. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol* 2008, 140:197–205
 55. GUINAN EC. Acquired aplastic anemia in childhood. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009, 23:171–191
 56. ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΥ Σ, ΜΑΚΗΣ Α, ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΙΠ, ΠΑΡΧΑΡΙΔΟΥ Α, ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ Β, ΤΣΙΤΣΙΚΑΣ Κ ΚΑΙ ΣΥΝ. Απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία: Διαγνωστική προσέγγιση, θεραπεία και έκβαση. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Τόμος Πρακτικών, Αθήνα, 2010:38
- Corresponding author:*
- V. Papadakis, “Agia Sophia” Children’s Hospital, Thivon & Padiamantopoulou street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: vpapadak@otenet.gr