

**Cornelis J H Pronk**, ST-läkare vid Barn- och ungdomssjukhuset (BUS), Universitetssjukhuset i Lund samt forskarstuderande vid hematopoetiska stamcellslaboratoriet, Centrum för stamcellsbiologi och cellterapi, Lunds universitet ([kees-jan.pronk@stemcell.lu.se](mailto:kees-jan.pronk@stemcell.lu.se))

**Albert N Békássy**, överläkare med ansvar för hematopoetisk stamcellstransplantation vid BUS, Universitetssjukhuset i Lund, medlem i arbetsgruppen för aplastisk anemi, European group for blood and marrow transplantation (EBMT)

# Aplastisk anemi hos barn botas med immunsuppression

■ Aplastisk anemi med sviktande produktion av samtliga cellinjer (pancytopeni) är en sällsynt sjukdomsyttring. Incidensen är två per miljon barn och år i Sverige [1, 2]. Den sviktande benmärgsfunktionen är ett potentiellt fatalt tillstånd på grund av infektion (septikemi), blödning och/eller svår anemi. Gösta Gahrton redogjorde 1977 i Läkartidningen för bot med hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) med stamceller från en syskongivare, ofta kallad för allogen benmärgstransplantation (BMT) [3]. Avsaknad av vävnadsidentisk syskongivare hos drygt hälften av patienterna utgjorde dock på 1970- och 80-talen ett oöverkomligt hinder. Alternativa behandlingar har provats med varierande effekt, t ex kortikosteroider, ensamt [4] eller i kombination med andra medel såsom anabola steroider [5]. Bruno Speck visade redan 1973 att behandling med antilymfocytglobulin (ALG) inducerade återhämtning av hematopoesen [6]. Immunsuppression som monoterapi presenterades 1991 i Läkartidningen av Per Ljungman och medarbetare [7], men det riktiga genombrottet med kombinerad immunsuppression (ALG och CsA [ciklosporin A]) kom i början av 1990-talet [8]. Immunsuppression hos patienter i åldersgruppen över 30 år medförde till och med lägre morbiditet och mortalitet än HSCT. Därför är immunsuppression numera förstahandsbehandling för vuxna patienter även vid tillgång till syskongivare [4], medan HSCT med goda resultat förblir förstahandsval för barn som har tillgång till HLA(human leucocyte antigen)-identisk syskongivare (Figur 1) [9].

Under drygt 20 år har 24 barn med aplastisk anemi (AA) behandlats i Lund (Fakta 1 och Tabell I), vilket utgör närmare 40 procent av samtliga registrerade barn med AA i Sverige [2]. Vi visar att förvärvad AA botas i lika hög grad med immunsuppression som med HSCT när det sjuka barnet saknar syskongivare. Vår erfarenhet med begränsat antal patienter från ett enskilt centrum stämmer väl överens med de publicerade resultaten, såväl när det gäller diagnostiken och behandlingen som komplikationerna [10, 11]. Vi föreslår livslång uppföljning efter immunsuppression med fokusering på möjliga AA-relaterade komplikationer (paroxysmal nokturn hemoglobinuri alternativt förvärvade sekundära klonala problem såsom myelodysplastiskt syndrom och leukemi).

## Aplastisk anemi – när benmärgen sviktar

AA kan debutera i alla åldrar med cytopeni drabbande en, två eller samtliga tre hematopoetiska cellinjer. Klinisk debut varierar med etiologi, även om överlappningarna är stora.

## Sammanfattat



Aplastisk anemi är ett mycket sällsynt tillstånd som författarna presenterar utifrån 20-års erfarenhet vid Universitetssjukhuset i Lund.

Kombinerad immunsuppression hos barn med förvärvad aplastisk anemi är en framgångsrik behandling. Den är likvärdig med benmärgstransplantation – numera kallad för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Författarna föreslår livslång uppföljning för att upptäcka potentiella komplikationer som förväntas kunna uppträda under vuxenlivet efter de båda behandlingsmodaliteterna.

Morfologin av en »tom« – dvs aplastisk/hypoplastisk – benmärg vid undersökning med biopsi ger ett tämligen entydigt intryck. Diagnosställandet och behandlingen blir emellertid mer komplexa.

AA hos barn indelas i två stora grupper: ärftliga och förvärvade. Diagnoskriterier, definition och graden av förvärvad benmärgssvikt [9] framgår av Tabell II. Behandlingen (Figur 1) utgörs i grunden av

- understödjande terapi (såsom blodtransfusioner, antibiotika, användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer, m m),
- definitiv eller botande terapi, som innebär HSCT eller immunsuppression.

**Ärftliga syndrom med benmärgssvikt.** Dessa syndrom utgör ca 10 procent av alla AA-patienter i barnålder. HSCT är för närvarande den enda kurativa behandlingen för samtliga ärftliga syndrom med benmärgssvikt och är indicerad för transfusionskrävande patienter. Övriga patienter följs med regelbundna blod- och benmärgskontroller. De vanligaste formerna är Fanconis anemi, dyskeratosis congenita, Pearsons syndrom, kongenital amegakaryocytisk trombocytopeni, Seckels syndrom, Shwachman-Diamonds syndrom (Fakta 2). Enstaka patienter som saknade syskongivare har dock i en desperat situation behandlats med »immunmodulerande« medel.

**Tabell I.** Aplastisk anemi hos barn i Lund 1981–2002. SAA = svår aplastisk anemi; FA = Fanconis anemi; Seckel = Seckels syndrom; CAMT = Kongenital amega-karyocytisk trombocytopeni; † = avliden; sysk HSCT = HSCT med syskongivare; alt HSCT efter IS = alternativ HSCT efter immunsuppression; Rekonstit = komplett hematologisk rekonstitution.

	Ålder (år) vid diagnos: median (variationsvidd)	†/Total	†/sysk HSCT	†/alt HSCT efter IS	†/enbart IS	Rekonstit/ enbart IS	Icke behandlings- krävande	Uppföljningstid (år) median (variations- vidd)
SAA (N = 16)	10,8 (2,0–16,8)	2/16	0/6	1/2	1/8	7/10	0/16	6,3 (1,3–19,0)
FA (N = 6)	4,1 (0,5–8,7)	3/6	3/4	–	1/1	–	1/6	15,6 (6,6–21,0)
Seckel (N = 1)	5,3	1/1	–	–	1/1	–	0/1	6,8
CAMT (N = 1)	4,2	0/1	0/1	–	–	–	0/1	1,0

## II Fakta 1

### Patientmaterial

Vid sektionen för barnonkologi-hematologi, Universitetssjukhuset i Lund, har 24 barn med primär benmärgssvikt diagnostiserats och behandlats under 21 år; 16 med förvärvad svår aplastisk anemi (SAA) och 8 med medfödd märgsvikt. Könsfördelningen är 2,4 pojkar mot 1 flicka. Definitiv behandling med hematopoetisk stamcellstransplantation/immunsuppression (HSCT/IS) påbörjades snabbare hos barn med SAA (2 månader efter diagnosen) jämfört med 4,3 år för Fanconis anemi (FA). Medianuppföljning av 6 barn med FA är 15,6 år medan den för SAA är 6,3 år. Barn med idiopatisk SAA som avled efter HSCT dog långt tidigare (1,3 respektive 1,5 år) än barn med FA efter HSCT (6,5; 12 respektive 17 år).

### Behandling av förvärvad SAA med HSCT eller IS

6 av 16 barn med SAA genomgick allogen HSCT med syskongivare, nästan utan GvHD (transplantat kontra värdsjukan). De hade bevarat märganslag och låg avstöttningsfrekvens. 10 barn med förvärvad SAA, som saknade syskongivare fick IS-behandling. Av dessa barn återhämtade sig hematologiskt 7 patienter komplett, 1 avled utan hematologiskt svar 1,5 år senare (i en septikemi) och 2 genomgick HSCT med obeläktad donator varav ett barn avled i GvHD.

### Behandling av ärftliga tillstånd

5 av 6 patienter med FA krävde behandling. HSCT erbjöds 4 av 5 transfusionskrävande barn. 1 av dessa barn blev framgångsrikt retransplanterat på grund av tidig märgavstötning (inom 100 dagar). 3 patienter avled senare (upp till 10 år) efter HSCT: 1 på grund av uteblivet märganslag och 2 i GvHD.

### Konditionering (förbehandling) inför HSCT

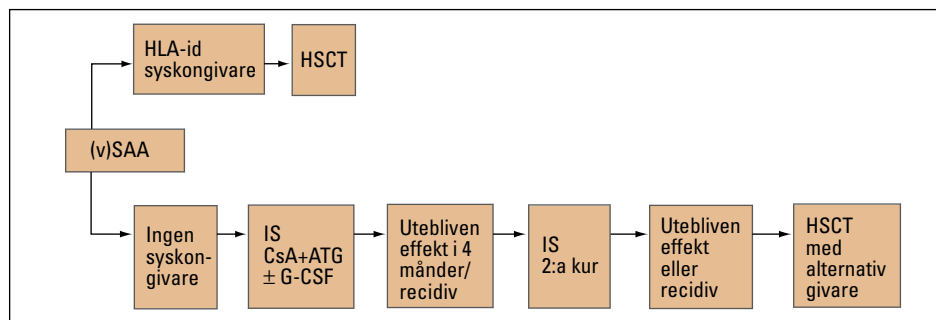
Förbehandlingen inför HSCT bestod av cyklofosamid ± ATG. CsA användes som GvHD-profylax, ibland i kombination med metotrexat, steroider eller mykofenolatmofetil. 2 av 4 barn utvecklade akut GvHD (<100 dagar) efter HSCT med obeläktad donator jämfört med 1 av 8 barn som transplanterades med syskongivare. Avstöttningsrisken blev avsevärt större (2 av 3) vid haploidtisk transplantation med föräldragivare. Sena komplikationer (>100 dagar) i båda grupperna (immunsuppression och HSCT) var allvarliga bakteriella, virus- och svampinfektioner som uppträdde hos 6 patienter med bl a kronisk GvHD. Övriga problem var blödningsproblem, sekundär katarakt (2 patienter), aseptisk bennekros (1 patient), steroidinducerad diabetes mellitus (1 patient), cerebral tromboembolism orsakad av antifosfolipidsyndrom och krampsjukdom (5 patienter). 1 patient med FA-mozicism utvecklade skivepitelcancer i tungbotten 15 år efter immunmodulerande behandling.

**Förvärvad benmärgssvikt.** Det spekuleras i att autoreaktiva T-celler spelar en avgörande roll i uppkomsten av förvärvad AA genom sitt specifika angrepp på benmärgens omogna blodbildande celler [12, 13]. Tillståndet uppfattas som en förvärvad immunologisk sjukdom med t ex en FAS-medierad apoptos. Mekanismerna bakom uppkomsten av märgsvikten förblir i de flesta fall oklara och den »idiopatiska« formen utgör 70–80 procent av fallen [2, 10].

I enskilda fall har exposition för läkemedel (kloramfenikol), kemikalier (bensenföreningar) eller virus (t ex hepatit non-A–E) satts i samband med sjukdomen, som då benämns som »sekundär« AA. Incidensen av förvärvad AA hos barn visades i en nordisk studie vara cirka två per miljon barn och år. Pojkarna dominerar könsfördelningen 2:1 [1]. Från 1982 till och med 2000 har ca 60 barn med »svår aplastisk anemi« (SAA) (Tabell II) blivit registrerade i Sverige. Anamnesen vid diagnosställande är vanligtvis mindre än tre månader. Samtliga tre blodcellinjer är drabbade hos majoriteten av patienterna [10] som fyller kriterier för SAA (Tabell II). Sjukdomsdebuten karakteriseras ofta av petekier, blåmärken och blödningsmanifestationer från tandkött, näsa, urinvägar etc. Smygande insjuknande med trötthet är vanligt; debut utan påverkat tillstånd med påfallande lågt Hb <50 g/l kan förklaras med barns anpassningsförmåga till den gradvis inträdande anemin. Oklara febertoppar och infektioner (ofta hals- och öroninfektion, pneumoni, m m) orsakas av neutropeni [12, 13]. Symtomen följer i stort sett bilden man ser vid märgsvikt orsakad av t ex akut leukemi. Dessa besvär i sin tur leder till besök hos läkare, varvid en blodstatuskontroll snabbt kan leda in patienten på utredning och diagnosställande. Bakteriella infektioner kontrolleras väl med dagens effektiva antibiotika. Risken är emellertid desto större för allvarliga svampinfektioner (såsom icke albicans-arter, aspergillus, m m), som vanligtvis uppträder efter en längre period med neutropeni [14].

### Benmärgssvikt: alltid akut utredning!

Ett patologiskt blodstatus med avsaknad av framför allt retikulocyter och i kombination med pancytopeni kräver omgående benmärgskontroll. Utredningen består av crista-aspiration och biopsi. Utöver en morfologisk bedömning av benmärgsutstryk som utesluter t ex leukemi eller hemofagocytiskt syndrom hos små barn, utgör kvantifiering av hematopoesen ett oavvisligt krav. De tomma märgrummen i benmärgen visar släktdrag med ett antal klonala sjukdomar såsom paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH), myelodysplastiskt syndrom (MDS) och leukemi [10]. Cytogenetisk undersökning av benmärgen och bedömning av karyotypen syftar till att finna typiska förändringar (monosomi -7, monosomi -5, trisomi 8, m m) talande för hypo-/aplastisk MDS eller leukemi. Vid PNH leder en förvärvad mutation i PIG-A-genen (som kodar för glukosylfosfatidylinositol – en struktur som förankrar vissa proteiner till cellytan) till avsaknad av ytmarkörer (CD55 och CD59) på perifera blodceller.



**Figur 1.** Behandlingsprotokoll för förvärvad aplastisk anemi hos barn. HLA-id = HLA-identiskt syskon; HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation; IS = immunsuppression med CsA (ciklosporin-A) + ATG (antitymocytglobulin) ± G-CSF (med eller utan G-CSF); (v)SAA = mycket svår aplastisk anemi.

**Tabell II.** Diagnostiska kriterier, definition och gradering av aplastisk anemi. PMN = polymorfkärniga neutrofiler.

	Benmärgen hypocellulär utan fibros/neoplasi	Periferit blod		
		<sup>1</sup> PMN × 10 <sup>9</sup> /l	<sup>1</sup> Trombocyter × 10 <sup>9</sup> /l	<sup>1</sup> Retikulyter procent eller × 10 <sup>9</sup> /l
Aplastisk anemi AA	+	0,5–1,0	20–40	1–2 procent eller 20–40
Svår aplastisk anemi SAA	+	<0,5	<20	<1 procent eller <20
Mycket svår aplastisk anemi vSAA	+	<0,2	<20	<1 procent eller <20

<sup>1</sup> 2 av 3 kriterier nödvändiga för diagnosen.

## II Fakta 2

### Medfödda syndrom med benmärgssvikt

*Fanconis anemi* (FA) är autosomalt recessivt med heterozygotfrekvensen 1:200. Patienter uppvisar antingen hematologiska rubbningar, somatiska fenotypiska avvikelser, bådadera eller inga symtom alls [11]. Kongenitala, anatomiska abnormiteter fanns hos 4 av våra 6 FA-patienter. Sjukdomen debuterar vanligtvis med trombocytopeni mellan 3 och 15 års ålder, följd av neutropeni och transfusionskrävande anemi [28]. FA predisponerar för maligniteter, främst akut myeloid leukemi, levercancer och myelodysplastiskt syndrom med en risk på 40 procent rapporterad upp till 12 år efter HSCT, sannolikt på grund av nedsatt förmåga att reparera DNA-skador [29]. Det stora antalet FA-mutationer som avslöjats i diverse kombinationer har medfört att sjukdomens svårighetsgrad – fenotyp – kliniskt bäst har kunnat relateras till olika komplementeringsgrupper, som har till uppgift att bevara intakt DNA-sträng under celledelningen. Denna metod undersöker somatiska cellhybrider och kan avslöja huruvida en speciell fenotyp kan uppkomma från mutationer i samma eller separata gener. I skrivandets stund har 11 komplementeringsgrupper identifierats som betecknas med bokstäver från FA-A till FA-J. De två mest vanliga är FA-A och FA-C, som tillsammans står för 75–80 procent av patienterna. Fastställande av komplementeringsgrupp tillhörighet för varje patient är en undersökning som bör kompletteras med individuell mutationsanalys. Genen för 6 subtyper (A, C, D2, E, F och G) av 8 identifierade FA-undergrupper har kartlagts. Mutationer finns beskrivna i 8 FA-gener. Dessa kodar för proteiner som samarbetar i cellernas skydd mot kromosomskador [30]. Två års överlevnad efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) med vävnadsidentisk syskongivare är 66–85 procent. Efter transplantation med en icke-besläktad givare överlever knappt 30 procent [11, 31]. HSCT kan framgångsrikt ersätta den sviktande benmärgsfunktionen, medan i långtidsprognos övriga problem, bl a cancerutvecklingen, kvarstår. Även icke transplanterade medelålders patienter löper risk att utveckla elakartade solida tumörer på grund av nedsatt förmåga att reparera DNA-skador, varav skivepitelcancer i munhålan/tungbotten samt hals- och huvudområdet tillhör de mest vanliga. Patienter utan framträdande sjukdomsyttringar förekommer också. De har ett tillstånd som kallas för lymfocyt »mozaicism« och deras sjukdomsalstrande gendefekt tycks ha genomgått ett slags »naturlig korrektion«. Alla FA-patienter i Sverige erbjuds att delta i ett antal pågående forskningsstudier och registrering i det Europeiska Fanconi Anemi-forskningsregistret (EUFAR) med en av författarna (ANB) som nationell koordinatör.

*Dyskeratosis congenita* (DC) är en X-bunden sjukdom hos pojkar (annat ärftlighetsmönster kan dock förekomma). DKC1-genen som

kodar för äggviteämnet dyskerin – uttryckt hos alla av kroppens celler – medför påverkan på telomeraskomplexet. Den kliniska bilden domineras av en typisk symptomtriad från mukokutan vävnad: nageldystrofi, leukoplaki (på tungan och munslemhinnor – att inte förväxla med oral candidiasis) – i kombination med abnorm hudpigmentering. Sjukdomen leder till benmärgssvikt och fatala infektioner på grund av immunologisk svikt (ca 70 procent) före 20 års ålder, fatala lungkomplikationer (10–15 procent) och malignitet (5–10 procent) [32].

*Pearsons syndrom* karakteriseras av sideroblastanemi, exokrin pankreasdysfunktion, ibland även njur- och leverpåverkan, orsakad av mitokondriell DNA-skada. Hos pancytopena patienter kan i mikroskop ses en karakteristisk »vakuolisering« av de flesta benmärgscellerna [33]. Sjukdomen orsakas av bortfall i stora delar av DNA i den mitokondriella arvsmassan, som leder till rubbningar i cellens energiomsättning. Deletionen finns i alla vävnader i kroppen och storleken varierar mellan olika individer. Andelen förändrat mitokondriellt DNA i olika vävnader avgör vilka symtom som uppträder. Det förekommer en infantil, en juvenil och en adult typ.

*Kongenital amegakaryocytisk trombocytopeni* (CAMT) debuterar med trombocytopeni redan under första levnadsåret och komplett pancytopeni utvecklas med trelinjär benmärgssvikt inom något år [34, 35]. Patienterna saknar trombopoetin (TPO)-receptorer på sina celler och lider av bristande TPO-reglering av hela trombopoesen och hematopoetiska stamceller. Sjukdomens molekylärgenetiska orsak är läsramsförskjutning på grund av homozygoti avseende genmutationen i c-Mpl-genen.

*Barn med Seckels syndrom* är proportionella dvärgar, oftast med mikrocefali och extrem kortvuxenhet. Fågelliknande ansiktsdrag med syndromartade fenotypiska karakteristika leder till diagnosen. Dessa barn utvecklar SAA under uppväxten [36].

*Shwachman–Diamonds syndrom* omfattar exokrin pankreasinsufficiens, neutropeni och dvärgväxt. Ärvs antagligen som autosomalt recessivt utan identifierad gendefekt (ännu). Neutropenin utgör ett konstant eller cykliskt delfenomen, men samtliga tre cellinjer kan drabbas. Benmärgen visar varierande grad av hypoplasi. Myelodysplastiskt syndrom utvecklas med benägenhet till leukemisk transformation. En inåtvänt konusformat defekt karakteriserar de metafysära förändringar på röntgen som uppträdes först i collum femoris och medför coxa vara-ställning [37].

## II Fakta 3

### Uppföljning efter framgångsrik behandling

Själva uppföljningen är beroende av ett antal faktorer, såsom grundsjukdom, typ av behandling, behandlingens effektivitet, eventuella komplikationer och patientens ålder. Fysikalisk status och blodstatus bör alltid ingå. Chimärismanalys efter hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är viktig under nedtrappning av immunsuppression (IS) samt vid kvarstående blandchimärism. Med benmärgsundersökning och cytogenetik efter IS fokuseras utvecklingen på sena komplikationer (paroxysmal nokturn hemoglobinuri, myelodysplastiskt syndrom/leukemi). Vi har följt våra patienter med rutinmässig benmärgsundersökning tre till femårsvis och föreslår att den bör genomföras med valda tidsintervall eller omgående vid avvikande perifera blodvärden.

Flödescytometriskt test för paroxysmal nokturn hemoglobinuri används därför i screeningsyfte [11, 13, 15]. Benmärgsodling har betydelse för studier av hematopoetiska prekursorer. Fanconis anemi (FA) måste alltid fokuseras med kromosombrottsfrekvensanalys i cirkulerande perifera lymfocyter. Alternativt, vid uteblivna mitoser kan stimuleringsstest i korttidsodling med mitomycin/diepoxybutandiskriminering och efterföljande flödescytometrisk cellcykelanalys av perifera lymfocyter vara behjälplig. Ackumulering av celler i G<sub>2</sub>-fasen och/eller ökad kromosombrottsfrekvens är diagnostiskt för FA [16]. Efterforskning avseende aktuell/genomgången virusinfektion kan eventuellt ge ledtråd till etiologin.

### Två behandlingsformer för förvärvad SAA

Obehandlade patienter med SAA dör undantagslöst. Det finns två etablerade behandlingsformer för förvärvad SAA: HSCT för barn som har vävnadsidentisk syskongivare och immunsuppression för dem som saknar syskongivare. Det europeiska HSCT-registret, European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) förordade ursprungligen HSCT vid SAA. Framgångsrik behandling rapporterades redan för 30 år sedan, och HSCT med vävnadsidentisk syskongivare har varit förstahandsalternativ med >90 procent läkningsfrekvens under de senaste årtiondena [17, 18, 19]. Yngre vuxenpatienter (<30 år) i allmänhet och barn med vävnadsidentisk syskongivare i synnerhet fick en icke-myelobladerande förbehandling med enbart (högdos) cyklofosfamid. Fördelen med detta är att man klarar sig utan seneffekter, och förfarandet balanserar väl risken för uteblivet anslag med den tillförda benmärgen. Transplantation med obesläktade givare (URD) sker fortfarande inom ramen av kontrollerade studier [4]. Överlevnad efter URD har rapporterats till mellan 37 och 54 procent, även om mortalitet och sena komplikationer, såsom GvHD och sviktande graftfunktion (framför allt med perifera blodets stamceller), är ett problem [4, 9, 10].

Med kombination av olika immunsuppressionsmedel genomförde EBMTs arbetsgrupp för AA ett antal studier angående alternativt behandlingsform för patienter som saknade givare. Monoterapi med t ex antitymocytyglobulin (ATG) eller CsA var inte framgångsrik [9]. Genombrottet med kombinerad immunsuppression – det s k Bacigalupo-protokollet – kom 1995 och bestod av ATG + CsA + G-CSF med ett behandlingssvar på 82 procent [8]. Behandlingens sammanfattade stomdetaljer visas i Figur 1. Fem av våra sex SAA-pati-

enter som saknade syskongivare uppnådde komplett hematologisk återhämtning med denna behandling. Användning av G-CSF och behovet av behandling med tillväxtfaktor har på sistone blivit ifrågasatt. I en nyligen publicerad behandlingsstudie med ATG + CsA ± G-CSF visades att användning av G-CSF kan åstadkomma ett neutrofilsvär, dock utan att detta resulterar i några överlevnadsvinster [20]. Samtidigt spekuleras i att G-CSF kan ge långtidspåverkan på hematopoesen. En randomiserad EBMT-studie som fokuserar seneffekten av G-CSF-behandling pågår för närvarande. Uppföljning av japanska patienter under mindre än fyra år har inte kunnat påvisa ökad risk för sena komplikationer såsom myelodysplastiskt syndrom, paroxysmal nokturn hemoglobinuri och sekundär leukemi [21].

### Behandling, komplikationer och seneffekter

Med dagens kunskap om SAA och effektiva behandlingsalternativ, blir nio av tio barn botade antingen med immunsuppression eller HSCT [9]. Behandlingen syftar dock inte längre enbart till transfusionsfri överlevnad utan fokuserar också det pris som barnen måste betala i form av biverkningar och seneffekter för att nå varaktigt bot mot sjukdomen [22]. Seneffekter kan indelas i två grupper: den ena som följd av eller komplikationer till grundsjukdomen; den andra med behandlingsrelaterade komplikationer. Komplikationer kan också indelas i tidiga – akuta – (<100 dagar) och sena (>100 dagar). Akuta komplikationer är oftast behandlingsrelaterade och kan uppstå både efter HSCT och immunsuppression. Blödning är ett välkänt problem. Transplanterade patienter löper risk för allvarliga bakteriella infektioner, virus- samt svampinfektioner, ofta i samband med GvHD (graft versus host disease = transplantat-kontra-värdsjukan). Ytterligare komplikationer är steroidinducerad diabetes mellitus, steroidkatarakt och aseptisk bennekros, CsA-inducerad njurpåverkan, strålningsrelaterade tillväxt- och endokrina rubbningar, störningar i könsmognad och fortplantningsförmåga, tidig kataraktutveckling, lungfunktionsinskränkning och nedsatt njurfunktion [23].

I vårt material drabbades fem patienter av behandlingskrävande epilepsi samt två patienter av cerebral tromboembolism orsakad av antifosfolipidsyndrom. Dessa komplikationer är tydligt överrepresenterade och finns inte rapporterade i litteraturen.

### Otillräcklig kunskap om långtidseffekter

Frågan »Kan dessa män eller kvinnor någonsin betraktas som friska personer?« ställs ofta till pediatriker när patienter överlämnas till vuxenhematologer. Den nu funktionellt återställda hematopoetiska stamcellen efter immunsuppressionsbehandling är densamma som tidigare varit sjuk. Vårt svar måste därför utformas utifrån potentiella risker samt komplikationer och känt biologiskt samband mellan AA och andra klonala sjukdomar som myelodysplastiskt syndrom, paroxysmal nokturn hemoglobinuri och leukemi [10, 15]. Dessa komplikationer rapporteras kunna uppträda hos vuxna patienter efter immunsuppression. Paroxysmal nokturn hemoglobinuri, PNH, t ex ses hos 10–25 procent av vuxna patienter med fungerande hematopoese 15 år efter avslutad immunsuppression [22]. Denna icke maligna klonala sjukdom ger upphov till intraosseal hemolys, ökad trombos och benmargssvikt på nytt [15, 24]. Någon PNH-studie på barn efter immunsuppressionsbehandling finns inte, men risken hos vuxna att drabbas av en nästföljande malign klonal benmargssjukdom (myelodysplastiskt syndrom och leukemi) fem år efter immunsuppression rapporteras uppgå till ca 15–20 procent [25]. Cytogenetisk undersökning av benmärgen är enda sättet att upptäcka en klonal förändring innan myelodysplastiskt

syndrom/leukemi eller PNH debuterar med fullt utvecklad klinik. Därför menar vi att benmärgsundersökning med cytogenetik skall ingå i långtidsuppföljning (Fakta 3).

Sena komplikationer (10–15 år) efter HSCT är uppkomst av solida tumörer (malignt melanom, skivepitelcancer i munhålan/tungbotten, tyreoidcancer, bentumörer, tumörer i centrala nervsystemet och levercancer) [22, 26]. Risken är åtminstone åtta gånger så stor som hos åldersmatchad, frisk befolkning och rapporteras vara mellan 6,7 procent [27] och 12,8 procent [26] efter 15 års uppföljning. Samma risk är fem gånger större efter immunsuppressionsbehandling [22]. Det är ännu oklart om förekomst av efterföljande solida tumörer både efter HSCT och immunsuppression kommer att nå någon plattform, eftersom dessa patienter ännu inte följts tillräckligt länge. Kunskapen om långtidseffekter kan tillvaratas enbart om den fokuseras enligt ett uppföljningsprotokoll. Vid artikelskrivningens tidpunkt har många f d barnpatienter »försvunnit« till vuxenvärlden. Livslång uppföljning av barn efter behandling för AA är därför en nödvändighet och torde ses som en gemensam angelägenhet både för vuxen- och pediatrika hematologer.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

- Clausen N, Kreuger A, Salmi T, Strom-Mathisen I, Johannesson G. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: a population based study of incidence, presentation, course, and outcome. *Arch Dis Child* 1996;74:319-22.
- Nordic Society of Pediatric Haematology and Oncology (NOPHO), working party on severe aplastic anaemia in children, SAA protocol 2000. Annual Meeting. Aalborg: NOPHO; 2000.
- Gahrton G, Groth CG, Lundgren G, Lockner D, Möller E, Sundelin P, et al. Benmärgstransplantation – ett behandlingsalternativ vid aplastisk anemi och leukemi. *Läkartidningen* 1977;74:2907-11.
- Schrezenmeier H, Passweg J, Bacigalupo A. Aplastic Anemia, for the EBMT Aplastic Anemia Working Party: ESH/EBMT. In: *Handbook on blood and marrow transplantation*. Paris: European school of haematology; 2004.
- Gustafsson G, Kreuger A, Sjölin S. Steroidbehandling av förvärd aplastisk anemi hos barn. *Läkartidningen* 1979;76:3416-8; Acquired aplastic anaemia in children treated with corticosteroids and anabolic steroids. *Scand J Haematol* 1981; 26:195-201.
- In memoriam Bruno Speck 1934-1998. Is there a cure for aplastic anaemia? *Acta Haematol* 2000;103:1-66.
- Ljungman P, Aschan J, Bolme P, Lindqvist R, Lönnqvist B, Ringdén O, et al. Benmärgstransplantation eller antitymocytyglobulin vid aplastisk anemi? Båda behandlingsalternativen ger god livskvalitet. *Läkartidningen* 1991;88:2308-11.
- Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotentuno M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anaemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA working party. *Blood* 1995;85:1348-53.
- Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruna B, Socie G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anaemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy – the European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000;37:69-80.
- Doyle JJ, Freedman MH. Acquired aplastic anaemia. In: Lilliey J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. pp. 51-64.
- Freedman MH, Doyle JJ. Inherited bone marrow failure syndromes. In: Lilliey J, Hann I, Blanchette V, editors. *Pediatric hematology*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 1999. pp. 23-50.
- Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anaemia. *Semin Hematol* 2000;37:3-14.
- Young NS. Acquired aplastic anaemia. *Ann Intern Med* 2002;136:534-46.
- Weinberger M, Elattar I, Marshall D, Steinberg SM, Redner RL, Young NS, et al. Patterns of infection in patients with aplastic anaemia and the emergence of Aspergillus as a major cause of death. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71:24-43.
- Taniguchi T, Garcia-Higuera I, Xu B, Andreassen PR, Gregory RC, Kim ST, et al. Convergence of the Fanconi anemia and ataxia telangiectasia signaling pathways. *Cell* 2002;109:459-72.
- Fouladi M, Herman R, Rolland-Grinton M, Jones-Wallace D, Blanchette V, Calderwood S, et al. Improved survival in severe acquired aplastic anaemia of childhood. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26:1149-56.
- Führer M, Rampf U, Burdach S, Dörfel W, Ebell W, Friedrich W, et al. Immunosuppressive therapy (IST) and bone marrow transplantation (BMT) for aplastic anaemia (AA) in children: results of the study SAA 9 [abstract 631]. *Blood suppl* 1998;92:156a.
- Lawlor ER, Anderson RA, Davis JH, Fryer CJ, Pritchard SL, Rogers PC, et al. Immunosuppressive therapy: a potential alternative to bone marrow transplantation as initial therapy for severe acquired aplastic anaemia in childhood? *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:533-44.
- Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, Nikiforakis E, Tavakoli F, Cohen-
- Scali S, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party for Severe Aplastic Anemia. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human-granulocyte stimulating factor as support for immunosuppressive therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119:1075-82.
- Imashuku S, Hibi S, Bessho F, Tsuchida M, Nakahata T, Miyazaki S, et al. Pediatric AA Follow-up Study Group in Japan. Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anaemia in children, treated with recombinant human G-CSF. *Haematologica* 2003;88:ECR31.
- Socie G, Rosenfeld S, Frickenhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anaemia. *Semin Hematol* 2000;37:91-101.
- Socie G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, et al. Late Effects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373-85.
- Karadimitris A, Luzatto L. The cellular pathogenesis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Leukemia* 2001;15:1148-52.
- Hast R. Gammal sjukdom förklarad med ny teknik, PNH – paroxysmal nocturn hemoglobinuri. *Läkartidningen* 1997;94:4323-5.
- De Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, Hows JM, Devergie A, Frickhofen N, et al. Long-term follow-up of severe aplastic anaemia patients treated with antilymphocyte globulin. *Br J Haematol* 1989;73:121-6.
- Kolb HJ, Socie G, Duell T, van Lint MT, Tichelli A, Apperley JF, et al. Malignant neoplasms in long-term survivors of bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1999;131:738-44.
- Curtis A, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336:897-904.
- Zetterström R. Världsmdborgare inom pediatriken, mannen bakom Fanconis anemi. *Läkartidningen* 1996;93:1857-65.
- Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927–2001. *Cancer* 2003;97:425-40.
- Blom E, Van de Vrugt HJ, De Vries Y, De Winter JP, Arwet F, Joenje H. Multiple TPE motifs characterize the Fanconi anemia FANCG protein. *DNA Repair* 2004; 3:77-84.
- Dufour C, Rondelli R, Locatelli F, Miano M, Di Girolamo G, Bacigalupo A, et al. Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP); Gruppo Italiano di Midollo Osseo (GITMO). Stem cell transplantation from HLA-matched related donor for Fanconi's anaemia: a retrospective review of the multicentric Italian experience on behalf of AIEOP-GITMO. *Br J Haematol* 2001;112:796-805.
- Dokal I. Dyskeratosis congenita in all its forms. *Br J Haematol* 2000;110:768-79.
- Pearson HA, Lobel JS, Kocoshis SA, Naimal JL, Windmiller J, Lammi AT, et al. A new syndrome of refractory sideroblastic anaemia with vacuolization of marrow precursors and exocrine pancreatic dysfunction. *J Pediatr* 1979;95:976-84.
- Germeshausen M, Ballmaier M, Welte K. Implications of mutations in hematopoietic growth factor receptor genes in congenital cytopenias. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:305-20.
- Lackner A, Basu O, Bierings M, Lassay L, Schaefer UW, Revesz T, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2000;109:773-5.
- Butler MG, Hall BD, Maclean RN, Luzzio CB. Do some patients with Seckel syndrome have hematological problems and/or chromosome breakage? *Am J Med Gen* 1987;27:645-9.
- Dror Y, Freedman MH. Shwachman-diamond syndrome. *Br J Haematol* 2002;118:701-13.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

Acquired aplastic anaemia (AA) is considered to be an autoimmune mediated disease whereas in inherited bone marrow failure syndromes the genetic abnormalities account for the bone marrow dysfunction. The only curative treatment for inherited AA is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Successful treatment for acquired AA has traditionally been considered with HSCT, whereas single agent therapy with different immunosuppressive (IS) drugs has been disappointing as alternative treatment modality when sibling donors were lacking. Over the last decades however, treatment with combined IS (e.g. Cyclosporin-A, CsA, + Anti Thymocyte Globuline, ATG), has made great progress, resulting in hematological reconstitution comparable with results achieved with HSCT. We present a single centre retrospective analysis of 24 children with primary marrow failure at onset and treated subsequently during the years 1981-2002. 16 children were diagnosed with acquired severe aplastic anaemia (SAA), 6 Fanconi anaemia (FA), 1 Seckel syndrome and 1 with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. International randomized co-operative studies are required in order to gain knowledge on best treatment options of the disease. Long-term follow-up is of vital importance in order to elucidate the risk of secondary clonal diseases (PNH, MDS and leukemia) and other late effects.

Cornelis J H Pronk, Albert N Békássy

Correspondence: Cornelis J H Pronk, Barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85 Lund, Sweden