

# Transplantácia krvotvorných buniek u pediatrických pacientov so zlyhaním krvotvorby

MUDr. Sabina Šufliarska, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Jana Košťálová<sup>2</sup>, MUDr. Júlia Horáková, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Ivana Boďová, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Peter Švec, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Alica Chocholová, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Lucia Géczová<sup>1</sup>, MUDr. Oksana Fabri<sup>3</sup>, MUDr. Tomáš Sýkora<sup>1</sup>, MUDr. Jaroslava Adamčáková<sup>1</sup>, MUDr. Miroslava Pozdechová<sup>1</sup>, MUDr. Dominika Tanušková<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Transplantačná jednotka kostnej drene, KDHO LF UK a DFNSP, Bratislava

<sup>2</sup>UVN SNP-FN, Ružomberok

<sup>3</sup>OLM, DFNSP, Bratislava

Zlyhanie kostnej drene (KD) zahŕňa skupinu vrodených alebo získaných ochorení, ktoré sú charakterizované poruchou hemopoetickej kmeňovej bunky a prejavujú sa cytopéniou jednotlivých línii krvotvorby (erytroidnej, myeloidnej, megakaryocytárnej) alebo pancytopéniou. Cieľom práce bola analýza vybraných laboratórnych parametrov u pacientov so zlyhaním kostnej drene pri stanovení diagnózy získanej aplastickej anémie (AA), respektíve myelodysplastického syndrómu (MDS) a vyhodnotenie pravdepodobnosti celkového prežívania týchto pacientov, u ktorých bola vykonaná transplantácia krvotvorných buniek (TKB) v období od januára 2000 do decembra 2014 na Transplantačnej jednotke kostnej drene (TJKD) v Detskej fakultnej nemocnici v Bratislave. Súbor tvorilo 48 pacientov s mediánom veku pri stanovení diagnózy 11 rokov. Pri hodnotení vstupného krvného obrazu bola zistená u 93,62 % pacientov pancytopénia a u 6,38 % pacientov bicytopénia. Podľa stredného objemu erytrocytov (mean corpuscular volume, MCV) prevažovala v celom hodnotenom súbore normocytárna anémia. AA bola zistená u 27 pacientov, z nich 74 % malo veľmi ťažkú aplastickú anémiu (very severe aplastic anemia, VSAA) s absolútnym počtom neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC)  $< 0,2 \times 10^9/l$ . MDS bol diagnostikovaný u 21 pacientov, z nich 9 malo refraktérnu cytopéniu detstva (refractory cytopenia of childhood, MDS/RCC) a 12 malo pokročilý MDS: juvenilnú myelomonocytovú leukémiu (JMML), refraktérnu anémiu s excesom blastov (RAEB) a akútnu myeloidnú leukémiu, ktorá sa vyvinula na podklade MDS (AML/MDS). Pravdepodobnosť celkového prežívania (OS) celého súboru pacientov bola 75 %, pričom pacienti s AA mali OS 85 % a pacienti s MDS 59 %.

**Kľúčové slová:** aplastická anémia, myelodysplastický syndróm, pancytopénia, hypocelularita kostnej drene, transplantácia krvotvorných buniek, pravdepodobnosť celkového prežívania

## Stem cell transplantation in pediatric patients with bone marrow failure

Bone marrow failure syndrome is a group of inherited or acquired disorders affecting the hematopoietic stem cells that may manifest as single cytopenia (e. g., erythroid, myeloid, or megakaryocytic) or as pancytopenia. The purpose of our study was to analyze certain laboratory parameters in patients with bone marrow failure at diagnosis of acquired aplastic anemia (AA) or myelodysplastic syndrome (MDS) and to estimate the overall survival probability in patients who underwent stem cell transplantation between January 2000 and December 2014 at the Bone Marrow Transplantation Unit of the University Children's Hospital in Bratislava. We analyzed a cohort of 48 patients with median age at diagnosis of 11 years. Evaluation of the blood count revealed pancytopenia in 93,62 % and bicytopenia in 6,38 % of patients. According to mean corpuscular volume majority of patient had normocytic anemia. AA was diagnosed in 27 patients of whom 74 % suffered from very severe AA (VSAA) with absolute neutrophil count, (ANC)  $< 0,2 \times 10^9/l$ . MDS was diagnosed in 21 patients of whom 9 had refractory cytopenia of childhood (MDS/RCC) and 12 suffered from advanced MDS (juvenile myelomonocytic leukemia, refractory anemia with excess of blasts and acute myeloblastic leukemia that evolved from MDS). The overall survival probability (OS) of the whole cohort was 75 %, OS of AA and MDS patients was 85 % and 59 % respectively.

**Key words:** aplastic anemia, myelodysplastic syndrome, pancytopenia, bone marrow hypocelularity, bone marrow transplantation, overall survival probability

Pediatr. prax, 2016, 17(1): 20–23

## Úvod

Hypoproliferatívna anémia je výraznou črtou hematologických chorôb, ktoré sa označujú ako stavy zlyhania KD. Tieto ochorenia môžu byť vrodené alebo získané a sú charakterizované etiologicky heterogénnou poruchou kmeňovej krvotvornej bunky s periférnou cytopéniou jednej alebo viacerých krvotvorných línii a zväčša hypocelulárnou KD (1).

Aplastická anémia je ochorenie, ktoré charakterizuje výrazná hypocelularita KD pri súčasnom chýbaní infiltrácie malígnymi bunkami

a pancytopénia v periférnej krvi. Patrí medzi zriedkavé ochorenie, ktorého incidencia sa pohybuje od 0,7 – 4,1 prípadov na 1 milión obyvateľov za rok (2). Príčina vzniku ochorenia sa v 70 – 80 % prípadov nezistí (idiopatická AA). Medzi faktory, ktoré vyvolávajú útlm KD patria ionizujúce žiarenie a liečba cytotoxickými chemoterapeutikami. V minulosti bola AA najčastejšie asociovaná s používaním chloramfenikolu (3). Infekcie tvoria asi 9 % príčin vzniku ochorenia. Najčastejšie ide o infekciu parvovírusom B19 a vírusom hepatitídy A, B a C. U 2 % pacientov

sa AA vyvinie ako komplikácia infekčnej mononukleózy (4, 5). Nástup klinických príznakov AA býva u detí obvykle rýchly a priamo súvisí s pancytopéniou pacienta. Dýchavičnosť, palpácie, závraty, slabosť, únava, bledosť, bolesti hlavy sú prejavmi anémie. Trombocytopénia sa prejavuje epistaxou, tvorbou petechií alebo hematómov, ako aj retinálnym a subkonjunktívnym krvácaním. Pri granulocytopénii sa objavujú febrility, ťažké bakteriálne a mykotické infekcie, ktoré nereagujú na bežnú antibiotickú terapiu. U pacientov sa nevyskytuje lymfadenopatia a hepa-

tosplenomegália (6). Diagnostika ochorenia sa opiera o vyšetrenie krvného obrazu a KD.

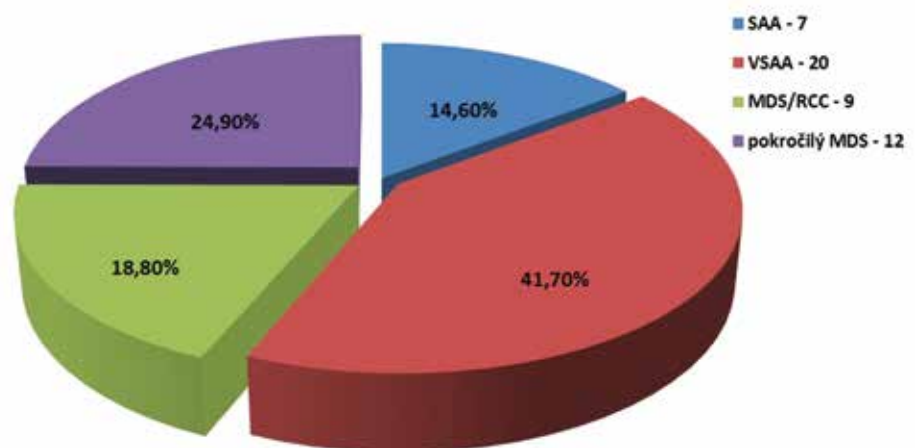
Morfologické vyšetrenie vzoriek KD odhalí výrazné zníženie alebo až úplné chýbanie prekursorových buniek erytroidného, myeloidného a megakaryocytového radu. Histologickým vyšetrením sa zisťuje hypocelulárna KD s celularitou nižšou ako 30 % a zvýšeným zastúpením tukových buniek. Zvyškové hematopoetické bunky sú morfológicky normálne. Infiltrácia malígnymi bunkami a známky fibrózy nie sú prítomné. Závažnosť ochorenia sa určuje na základe vyhodnotenia týchto diagnostických kritérií: celularita kostnej drene, absolútny počet neutrofilov (absolute neutrophil count, ANC), počet trombocytov, anémia a absolútny počet neutrofilov. Podľa toho rozlišujeme miernu (nie ťažkú) AA (non-severe aplastic anemia, NSAA), ťažkú AA (severe aplastic anemia, SAA) a veľmi ťažkú AA (very severe aplastic anemia, VSAA). U detí sa najčastejšie vyskytuje VSAA (7).

Urgentná terapia AA závisí od hĺbky pancytopenie a spočíva v podpornej liečbe – transfúzie krvných derivátov, antiinfekčná liečba.

Potenciálne kuratívnu liečebnou metódou u pacientov s AA je alogénna TKB. U detí je TKB od vhodného súrodeneckého darcu prvou líniou liečby, pričom 70 – 90 % pacientov dlhodobovo prežijú bez príznakov a recidívy ochorenia. Alternatívou, v prípade neprítomnosti súrodence zhodného s pacientom v ľudských leukocytárných antigénoch (human leukocyte antigens, HLA), tzv. HLA-identického súrodeneckého darcu, je kombinovaná imunosupresívna terapia (IST), na ktorú iniciálne odpovedá až 80 % pacientov. TKB od vhodného nepríbuzného darcu (matched unrelated donor, MUD) je indikovaná pri neúspechu IST. Vzhľadom na výrazné zlepšenie prežívania po MUD transplantácii sa dnes dostáva do prvej línie liečby spolu s TKB od vhodného súrodence. Intenzívna kombinovaná IST pozostáva z králičieho alebo konského antitymocytového globulínu (ATG), cyklosporínu A (CS-A), prednisonu a rastových faktorov krvotvorby. V prípravnom režime pred transplantáciou sa používa kombinácia cytostatík a ATG, napríklad cyklofosfamid, fludarabín + ATG (8, 9).

Myelodysplastický syndróm predstavuje rôznorodú skupinu ochorení, ktoré sú typické neefektívnou hemopoézou, nerovnakým dozrievaním myeloidných progenitorových buniek, cytopéniou, dysplastickými zmenami a rizikom rozvoja akútnej myeloblastovej leukémie (AML). Aj keď väčšina pacientov má normocelulárnu alebo hypercelulárnu KD, asi pätina chorých má výrazne hypocelulárnu KD, čo sťažuje diferenciál-

**Graf 1.** Percentuálne zastúpenie ochorení u pacientov transplantovaných od januára 2000 do decembra 2014



Legenda: SAA – severe aplastic anemia (získaná ťažká aplastická anémia), VSAA – very severe aplastic anemia (veľmi ťažká aplastická anémia), MDS/RCC – myelodysplastické syndromy, refractory cytopenia in childhood (refraktérna cytopénia detstva ako podskupina myelodysplastického syndrómu), MDS – myelodysplastický syndróm

ne diagnostické odlišenie SAA. Ročná incidencia MDS je 3 – 4/milión detí do 15 rokov, medián veku manifestácie ochorenia je 6 rokov. U chlapcov sa ochorenie vyskytuje 1,6-krát častejšie ako u dievčat (10). WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) a FAB (francúzsko-americko-britská) klasifikácia MDS, ktoré sa používajú u dospelých, nie sú dobre aplikovateľné u detí. V pediatrii sa preto používa pozmenená klasifikácia MDS. Revízia WHO klasifikácie pre myelodysplastické a myeloproliferatívne ochorenie pre pediatrických pacientov bola uverejnená v roku 2003 a 2008 a rozoznáva tri diagnostické skupiny: 1. JMML, 2. špecifické ochorenia pri Downovom syndróme a 3. MDS – refraktérna cytopénia detstva (refractory cytopenia of childhood, RCC), refraktérna anémia s excesom blastov (RAEB) a refraktérna anémia s excesom blastov v transformácii (RAEBT) (11, 12).

Najčastejším laboratórnym nálezom u detí s MDS je anémia s typickými klinickými príznakmi (celková slabosť, únava, neprospievanie), asi 25 – 30 % pacientov má leukopéniu a 10 % trombocytopeniu v čase stanovenia diagnózy. U niektorých sa môže ochorenie prejavovať artralgiami, intermitentnou horúčkou a krvácanými prejavmi. U 20 % pacientov býva prítomná splenomegália, pričom hepatomegália a lymfadenopatia sú prítomné vzácné (13, 14).

Diagnostika ochorenia sa podobne ako pri AA opiera o vyšetrenie krvného obrazu a KD. V periférnej krvi býva prítomná anizopoikilocytóza a makrocytóza červených krviniek, ako aj anizocytóza trombocytov s občasným nálezom obrovských krvných doštičiek. Neutrofilý často vykazujú prítomnosť pseudo-Pelger-Huëtovej anomálie jadra a zrnitosť cytoplazmy. Punkcia KD umožňuje detailné cy-

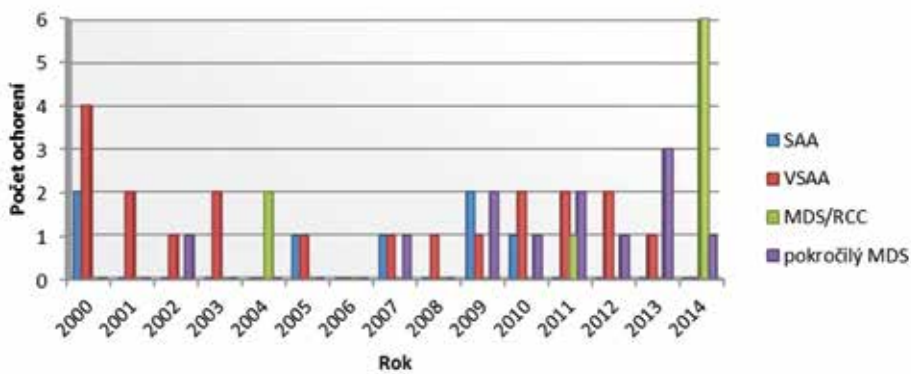
tomorfologické vyhodnotenie hemopoetických buniek a určenie stupňa dysplázie v každej bunkovej línii. Biopsia KD je rozhodujúca pri hodnotení celularity, architektúry KD, zhlukovania nezrelých erytroidných foriem so zvýšenou mitotickou aktivitou a iné sprevádzajúce zmeny, ako je fibróza drene. Posúdenie celularity KD je zvlášť dôležité na diferenciálnu diagnostiku SAA.

Terapiou voľby pre väčšinu pediatrických pacientov s MDS je alogénna TKB od HLA-identického súrodence alebo nepríbuzného darcu. Alternatívou je u malej skupiny pacientov s MDS/RCC bez chromozómových anomálií, podobne ako u pacientov s AA, kombinovaná IST, ktorá pozostáva z ATG, CS-A a prednisonu. Najlepšiu prognózu majú pacienti s MDS/RCC, ktorí sú odtransplantovaní. Z nich dlhodobovo prežijú 80 – 90 % pacientov. Pacienti s pokročilým MDS a najmä s JMML majú podstatne nižšiu pravdepodobnosť dlhodobého prežívania aj po TKB. Azacitidín sa používa u pacientov s JMML na preklopenie obdobia do transplantácie s časťou efektom (15, 16, 17).

### Súbor pacientov a metódy

Sledovaný súbor tvorilo 48 pacientov s AA a MDS, u ktorých bola v období od januára 2000 do decembra 2014 vykonaná na Transplantačnej jednotke kostnej drene DFNSP alogénna TKB od vhodného súrodeneckého alebo nepríbuzného darcu. V skupine s AA bolo 7 pacientov, ktorí spĺňali kritériá SAA a NSAA a 20 pacientov s VSAA. V skupine s MDS bolo 12 pacientov s pokročilým MDS (RAEB-2, JMML-3, AML/MDS-7) a 9 pacientov s MDS/RCC (graf 1). Polovicu súboru tvorili chlapci a medián veku pri stanovení diagnózy bol 11 rokov s rozsahom od 4 do 19 rokov. U pacientov

**Graf 2.** Počet transplantovaných pacientov s SAA, VSAA, MDS/RCC a pokročilým MDS od januára 2000 do decembra 2014, v jednotlivých rokoch



Legenda: SAA – severe aplastic anemia (získaná ťažká aplastická anémia), VSAA – very severe aplastic anemia (veľmi ťažká aplastická anémia), MDS/RCC – refraktory cytopenia of childhood subtype of myelodysplastic syndrome (detská refraktérna cytopénia ako podskupina myelodysplastického syndrómu), MDS – myelodysplastický syndróm

sme retrospektívnou analýzou chorobopisov a údajov z nemocničného informačného systému hodnotili parametre krvného obrazu pri prvom vyšetrení pacienta v DFNSP a vyhodnotili sme počet leukocytov, erytrocytov, trombocytov, ako aj ANC a MCV, morfológické a cytogenetické vyšetrenie kostnej drene, vyšetrenie prietokovou cytometriou na vylúčenie PNH a FA. Následne sme stanovili pravdepodobnosť celkového prežívania (overall survival, OS) transplantovaných pacientov k 31. 12. 2014. Výsledky sme vyhodnotili pomocou tabuľkového procesoru Microsoft Excel a štatistického softvéru SPSS 13.0. Pravdepodobnosť OS pacientov bola stanovená Kaplan-Meierovou metódou.

## Výsledky

**Parametre krvného obrazu.** Pri prvom vyšetrení pacienta v DFNSP bol vyhodnotený počet leukocytov, erytrocytov, trombocytov, ako aj ANC a MCV. U 93,62 % pacientov bola potvrdená

pancytopenia a u 6,38 % pacientov bicytopenia. Podľa MCV prevažovala v celom hodnotenom súbore normocytárna anémia. Piaty pacient s SAA mali ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l a 20 pacientov s VSAA malo ANC < 0,2 x 10<sup>9</sup>/l. V súbore pacientov s AA boli len dvaja s NSAA, ktorí mali ANC < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l a tých sme priradili do skupiny SAA.

**Morfologické vyšetrenie kostnej drene.** Z 27 pacientov s SAA a VSAA bola u 18 zistená výrazne hypocelulárna KD, znížená hemopoéza vo všetkých troch radoch a neprítomnosť megakaryocytov. Deväť pacientov mali zistený MDS/RCC a cytomorfológické vyšetrenie KD potvrdilo u väčšiny z nich hypopláziu všetkých troch radov krvotvorby, bez prítomnosti malígnych buniek. U všetkých boli potvrdené dysplastické zmeny hematopoézy aspoň v dvoch radoch. Pokročilý MDS bol diagnostikovaný u 12 pacientov, z nich u siedmich bol potvrdený vývoj AML na podkla-

de MDS, u ďalších dvoch RAEB s blastmi a u troch pacientov JMML. U týchto cytomorfológických vyšetrení potvrdilo výraznú hypocelularitu KD a obraz myeloproliferatívnych a dysplastických zmien s prítomnou blastickou populáciou.

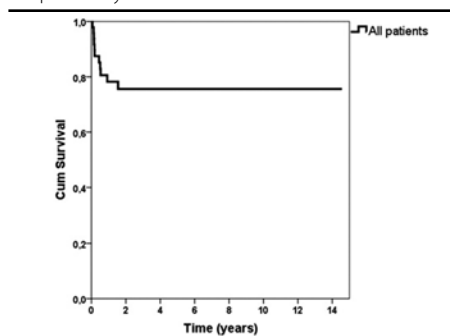
**TKB u pacientov podľa diagnózy v jednotlivých rokoch.** V roku 2000 boli transplantovaní pacienti iba s diagnózou SAA a VSAA. Počet transplantovaných pacientov s AA sa postupne znižoval, no na druhej strane, stúpala počet transplantácií pacientov s MDS/RCC a pokročilým MDS. Prví pacienti s MDS/RCC a pokročilým MDS boli transplantovaní v rokoch 2002 a 2004, avšak výraznejší nárast počtu transplantácií s touto diagnózou nastal až od roku 2009 (graf 2).

**Pravdepodobnosť 5-ročného celkového prežívania (overall survival, OS) pacientov po TKB** bola stanovená Kaplan-Meierovou metódou k 31. 12. 2014. Graf 3 ilustruje pravdepodobnosť OS celej skupiny pacientov (SAA, VSAA, MDS/RCC a pokročilým MDS). Pravdepodobnosť OS pacientov s SAA a VSAA – group 2, bola 0,85 ± 0,068 verzus 0,59 ± 0,125 u pacientov s MDS/RCC a pokročilým MDS – group 3 (graf 4). Podobne bola vyhodnotená aj pravdepodobnosť OS pacientov s MDS/RCC – group 5 a pokročilým MDS – group 4 (graf 5). Pacienti s pokročilým MDS majú pravdepodobnosť OS 0,79 ± 0,131, pacienti s MDS/RCC ju majú nulovú.

## Diskusia

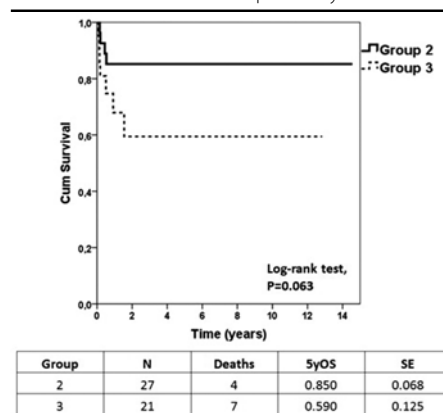
Cieľom predkladanej práce bola analýza vybraných laboratórnych parametrov u transplantovaných pacientov so zlyhaním kostnej drene pri stanovení diagnózy AA, respektíve MDS a vy-

**Graf 3.** Pravdepodobnosť 5-ročného celkového prežívania u pacientov s SAA, VSAA, MDS/RCC a s pokročilým MDS



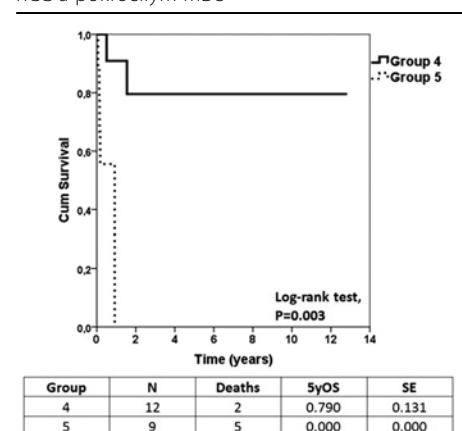
Legenda: N – počet pacientov, deaths – úmrtia, 5yOS – 5 year overall survival (5-ročné celkové prežívania), SE – standard error, all patients – všetci pacienti, cum survival – celkové prežívania, time (years) – čas (roky)

**Graf 4.** Porovnanie pravdepodobnosti 5-ročného celkového prežívania pacientov s SAA a VSAA verzus MDS/RCC a pokročilým MDS



Legenda: group 2 – pacienti s SAA a VSAA, group 3 – pacienti s MDS/RCC a s pokročilým MDS, N – počet pacientov, deaths – úmrtia, 5yOS – 5 year overall survival (5-ročné celkové prežívania), SE – standard error, cum survival – celkové prežívania, time (years) – čas (roky), Log-rank test: štatistický test na porovnanie dvoch súborov celkového prežívania

**Graf 5.** Porovnanie pravdepodobnosti 5-ročného celkového prežívania u pacientov s MDS/RCC a pokročilým MDS



Legenda: group 4 – pacienti s pokročilým MDS, group 5 – pacienti s MDS/RCC, N – počet pacientov, deaths – úmrtia, 5yOS – 5 year overall survival (5-ročné celkové prežívania), SE – standard error, cum survival – celkové prežívania, time (years) – čas (roky), Log-rank test: štatistický test pre porovnanie dvoch súborov celkového prežívania



hodnotenie pravdepodobnosti ich celkového prežívania. Sledovaný súbor tvorilo 48 pacientov, u ktorých bola v období od januára 2000 do decembra 2014 vykonaná na Transplantačnej jednotke kostnej drene DFNSP alogénna TKB pre SAA (7 pacientov), VSAA (20 pacientov) a MDS (21 pacientov), z ktorých 12 malo pokročilý MDS a 9 MDS/RCC. Polovicu súboru tvorili chlapci a medián veku pri stanovení diagnózy bol 11 rokov. U väčšiny pacientov hodnoteného súboru bola pancypoténia prvým patologickým nálezom pri manifestácii ochorenia a indikáciou na cytomorfológické a histologické vyšetrenie kostnej drene. Na základe týchto vyšetrení bola u 27 pacientov stanovená diagnóza získanej AA a u deviatich MDS/RCC. Zaujímavý je pokles diagnostikovaných a transplantovaných AA v sledovanom období, sprevádzaný nárastom počtu MDS/RCC. Túto zmenu si môžeme vysvetliť presnejším a spoľahlivejším cytomorfológickým a histologickým vyhodnotením kostnej drene, ktoré tak umožnilo zachytiť predtým asi nedostatočne diagnostikovaný MDS/RCC. Viacerí autori potvrdzujú náročnosť odlíšenia týchto nozologických jednotiek s podobnými morfológickými charakteristikami, najmä v situácii, keď pri MDS nie sú v dreni prítomné blasty, ale zdôrazňujú aj riziko nesprávne stanovenej diagnózy MDC/RCC s následným nadliečením pacientov toxickejším prípravným režimom a rizikovejšou TKB od nepríbuzného darcu (18, 19). Pri stanovení pravdepodobnosti celkového prežívania transplantovaných pacientov Kaplan-Meierovov metódou sme sledovaný súbor rozdělili len podľa diagnóz. Preto sú jednotlivé skupiny značne heterogénne, zahŕňajú pacientov transplantovaných od HLA-identického súrodenca, ako aj od vhodného nepríbuzného darcu a v skupine AA aj pacientov, ktorí boli pred transplantáciou neúspešne liečení kombinovanou IS. Pravdepodobnosť 5-ročného prežívania pacientov s AA v našom súbore  $0,85 \pm 0,068$ , ako i pokročilého MDS  $0,79 \pm 0,131$  zodpovedá údajom publikovaným inými autormi (20). Čiastočne prekvapivá bola pravdepodobnosť prežívania pri MDS/RCC, kde bol v našom súbore dosiahnutý veľmi slabý výsledok (pozri graf 5). Možným vysvetlením tohoto výsledku sú viaceré okolnosti: počet pacientov v hod-

notenej skupine je nízky, lehota sledovania krátka, včasná peritransplantačná mortalita vysoká (4 pacienti z 9 zomreli do dňa +64 po TKB) a jedno neskoré úmrtie (pacient zomrel +335. deň po TKB). Štyria prežívajúci pacienti nedosiahli ešte deň +335 (deň neskorého úmrtia), a tým nie sú zohľadnení v krivke prežívania. Včasné úmrtia po TKB môžu odrážať neprimeranú toxicitu prípravného režimu a mali by byť podnetom na jeho prehodnotenie.

## Záver

V súčasnosti neustále pribúdajú poznatky o mechanizmoch zlyhania kostnej drene, no jasné kritériá na jeho diagnostiku sú stále predmetom diskusie. Veľmi náročná je najmä diferenciálna diagnostika jednotlivých typov zlyhania kostnej drene vzhľadom na ich prekrývajúce sa morfológické charakteristiky. Za uplynulé roky boli spresnené cytomorfológické, histologické a molekulárne genetické charakteristiky MDS a v roku 2003 bola H. Haslem et al. navrhnutá nová klasifikácia myelodysplastických a myeloproliferatívnych ochorení v pediatrickej populácii (11), čo viedlo k zlepšeniu diagnostiky hypoplastických MDS a ich oddiferencovaniu od získaných AA. Spomenuté faktory a úzka spolupráca s univerzitným pracoviskom vo Freiburgu, ktoré koordinuje štúdium a terapiu pediatrických MDS (European Working Group of Myelodysplastic Syndromes in Childhood), v nemalej miere prispeli k nárastu diagnostikovaných MDS aj u nás na Slovensku. Výsledky tohto hodnotenia by mali byť podnetom kritickej analýzy pomerne vysokej peritransplantačnej mortality pacientov transplantovaných pre MDS/RCC s cieľom zlepšiť ich prežívanie.

## Literatúra

1. Mistrík M. Stav zlyhania kostnej drene. In: Mistrík M. *Choroby červených a bielych krviniek*. Bratislava: ProLitera; 2014: 72–75.
2. Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, et al. 2006. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol*. 2006;81(1):65–67.
3. Kubisz P. Anémie. In: Kubisz P, et al. *Hematológia a transfúziológia*. Praha: Grada Publishing, a. s.; 2006: 54–55.
4. Goss JA, Schiller GJ, Martin P, et al. 1997. Aplastic anemia complicating orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):865.
5. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1311.

6. Sakalová A. Červené krvinky. In: Sakalová A, Bátorová A, Mistrík M, et al. *Klinická hematológia*. Martin: Osveta; 2010: 75–78.
7. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br Haematology*. 2009;147(1):43–70.
8. Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015;171(4):585–94.
9. Dietz AC, Lucchini G, Samarasinghe S, et al. Evolving hematopoietic stem cell transplantation strategies in severe aplastic anemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):3–11.
10. Stary J, Locatelli F, Niemeyer CM. Stem cell transplantation for aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(1):13–16.
11. Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases. *Leukemia*. 2003;17(2):277–282.
12. Baumann I, Niemeyer CM, Bennett JM, et al. Childhood myelodysplastic syndrome. In: Swerdlow S, Campo E, Harris NL, eds. *International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008: 104–107.
13. Málek F. Myelodysplastický syndrom – pohľad internisty. *Interná medicína pro praxi*. 2005;(2):65–69.
14. Chudej J, Sokol J, Hrnčár M, et al. Myelodysplastický syndróm – liečba šitá na mieru. *Onkológia*. 2014;9(6):396–400.
15. Yoshimi A, Baumann I, Fuhrer M, et al. Immunosuppressive therapy with anti-thymocyte globulin and cyclosporine A in selected children with hypoplastic refractory cytopenia. *Haematologica*. 2007;92(3):397–400.
16. Strahm B, Locatelli F, Bader P, et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(4):329–33.
17. Cseh A, Niemeyer CM, Yoshimi A, et al. Bridging to transplant with azacitidine in juvenile myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group. *Blood*. 2015;125(14):2311–3.
18. Rovó A, Tichelli A, Dufour C. Diagnosis of acquired aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(2):162–167.
19. Šufliarska S, Horáková J, Boďová I. Transplantácia krvotvorných buniek v pediatrickej onkológii. *Onkológia*. 2006;1(2):93–97.
20. Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *Haematologica*. 2014;99(10):1574–1581.

**MUDr. Sabina Šufliarska, PhD.**  
Transplantačná jednotka kostnej drene  
KDHO LF UK a DFNSP  
Limbová 1, 833 40 Bratislava  
sufliarska@dfnsp.sk

