

IZABELA MARZEC¹, *KATARZYNA PAWELEC²

Kiedy pacjent jest oporny na leczenie – historia dziewczynki z aplazją szpiku

When the patient is refractory to treatment – the story of a girl with bone marrow failure

¹Koło Studenckie „Sferocyt” przy Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Opiekun Koła: dr hab. n. med. Katarzyna Pawelec

²Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Summary

Acquired aplastic anemia (AAA) is a rare disease of the haematopoietic system in children. In the absence of a compatible family donor of bone marrow, immunosuppressive therapy is used in combination with anti-thymocytic globulin and cyclosporine. We present a 6-year-old girl diagnosed with severe aplastic anemia (SAA), initially treated only with cyclosporine (CSA) due to lack of a drug in Ukraine. In 2 months of therapy, the child was admitted to a Polish clinic. Due to the persistence of aplasia, she received standard treatment with CSA and anti-lymphocyte globulin, to which she did not respond.

In view of disease progression and the lack of a completely compatible unrelated donor. It was decided to transplant from a 9/10 compatible donor, which was successful. Now the child is in remission of the disease and has 100% donor chimerism. Despite the difficulties in therapy, the girl has been healthy for over 2 years.

Keywords

acquired aplastic anemia, child, immunosuppressive treatment

WSTĘP

Nabyta niedokrwistość aplastyczna (NNA) jest stanem, w którym na skutek niewydolności szpiku kostnego dochodzi do pancytopenii krwi obwodowej (1). Szpik w NAA jest bardzo ubogi, tkanka tłuszczowa może stanowić nawet 90% utkania. Limfocyty i komórki plazmatyczne są często jedynymi zachowanymi elementami komórkowymi. Choroba jest bardzo rzadka, u dzieci występuje najczęściej między 6. a 9. rokiem życia, pojedynczo u młodszych poniżej 3. roku życia (1-6). Objawy chorobowe są związane z pancytopenią i należą do nich: niedokrwistość (ból i zawroty głowy, osłabienie, zaburzenia rytmu serca, błądność i brak apetytu), małopłytkowość (wybroczyny, wylewy podskórne, krwawienia), leu-

kopenia z granulocytopenią (zakażenie głównie bakteryjne i grzybicze). Leczeniem z wyboru NAA jest przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT) od zgodnego dawcy rodzinnego (2-4). W przypadku braku takiej możliwości stosuje się leczenie immunosupresyjne (IST) z użyciem globuliny antytymocytarnej końskiej lub króliczej w skojarzeniu z cyklosporyną i granulocytarnym czynnikiem wzrostowym (G-CSF) (7-10). Jeśli pacjent nie odpowiada na zastosowane leczenie IST, wówczas jest kwalifikowany do przeszczepienia od niespokrewnionego dawcy. Schemat leczenia NAA przedstawiono w tabeli 1.

W pracy opisano przypadek 6-letniej dziewczynki z NAA oporną na leczenie immunosupresyjne.

Tab. 1. Schemat leczenia nabytej ciężkiej aplazji szpiku (SAA)

Leczenie z wyboru	Leczenie alternatywne
Przeszczepienie komórek hematopoetycznych (HSCT) od dawcy rodzinnego	Leczenie immunosupresyjne (IST) (ATG + CSA + G-CSF)
	HSCT od dawcy niespokrewnionego 10/10

OPIS PRZYPADKU

Sześcioletnia dziewczynka została przyjęta na oddział hematologii w celu kontynuacji leczenia ciężkiej postaci NAA rozpoznanej w kwietniu 2017 roku na Ukrainie.

Pierwsze objawy choroby wystąpiły około miesiąca przed hospitalizacją, do szpitala dziewczynka trafiła w marcu 2017 roku. Powodem przyjęcia były nawracające gorączki oraz objawy skazy krwotocznej w skórze. Przy przyjęciu stan ogólny dziecka był ciężki. Poza błądzącością skóry, wybroczynami, wylewami podskórnymi i tachykardią około 130/min nie stwierdzano innych nieprawidłowości – bez cech infekcji oraz hepatosplenomegalii. W morfologii obecna była pancytopenia: niedokrwistość normocytarna (Hgb 7,0 g/dl, erytrocyty $2,5 \times 10^{12}/l$), leukopenia $2,0 \times 10^9/l$ z neutropenią $0,4 \times 10^9/l$ i małopłytkowość $20 \times 10^9/l$.

W badaniu zarówno rozmazu szpiku (skąpokomórkowy), jak i w badaniu histopatologicznym szpiku (komórkowość szpiku ok. 20% normy dla danej grupy wiekowej) stwierdzono niewydolność szpiku. Na podstawie parametrów krwi obwodowej oraz komórkowości szpiku rozpoznano u dziecka ciężką postać anemii aplastycznej (SAA) (11). Poszukując czynników etiologicznych nabytej postaci NAA (wykluczono wrodzoną anemię typu Fanconiego), na podstawie przeciwciał w klasie IgG stwierdzono przewlekłe zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) i Epsteina-Barr (EBV).

Z powodu braku rodzinnego dawcy szpiku w kwietniu 2017 roku włączono leczenie immunosupresyjne, ale tylko monoterapię cyklosporyną A (CSA), bez globuliny antytymocytarnej (ATG) ze względu na brak leku.

Podczas hospitalizacji na Ukrainie stan ogólny dziecka był ciężki, występowały nawracające gorączki neutropeniczne i zapalenia jamy ustnej – dziewczynka wymagała intensywnego leczenia antybiotykami i lekami przeciwgrzybiczymi. Stosowano uzupełniające transfuzje koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) i koncentratów krwinek płytkowych (KKp).

Ze względu na brak dalszych możliwości terapeutycznych na Ukrainie rodzice uzyskali zgodę na leczenie dziecka w Polsce.

Do naszej kliniki dziewczynka zgłosiła się pod koniec maja 2017 roku – po 2 miesiącach leczenia CSA. Przy przyjęciu na oddział dziecko było w stanie ogólnym dość dobrym. Z odchyłem w badaniu przedmiotowym stwierdzono błądzącość śluzówek, pojedyncze wybroczyny oraz nadmierne owłosienie na całym ciele.

W celu weryfikacji skuteczności leczenia CSA, poza morfologią z oceną rozmazu krwi obwodowej wykonano retikulocyty oraz badanie szpiku. Nadal stwierdzano SAA: neutrofile $0,06 \times 10^9/l$, płytki $20 \times 10^9/l$, retikulocyty 0%. Badanie histopatologiczne potwierdziło SAA, utkanie szpiku było

ubogokomórkowe (elementy upostaciowione stanowiły 15% utkania szpiku, nie wykazano komórek CD 34+).

Zgodnie ze standardem przy braku dawcy rodzinnego, dziewczynka otrzymała leczenie skojarzone: globulinę antytymocytarną (ATG) króliczą 3,75 mg/kg m.c./dobę przez 5 dni, w osłonie sterydowej (prednizolon), CSA 5 mg/kg m.c./dobę 1-180 dni i czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). W czasie wlewu z ATG nie obserwowano powikłań. Przez kolejne 4 miesiące dziecko przebywało na oddziale i wymagało regularnych przetoczeń uzupełniających KKCz i KKp. Ze względu na przeładowanie żelazem w wyniku częstych transfuzji KKCz (poziom ferrytyn w surowicy powyżej 1000 ug/dl), stosowano terapię chelatującą deferoksaminą. Z powodu głębokiej neutropenii pacjentka otrzymywała profilaktykę antybiotykową, przeciwgrzybiczą oraz przeciwwirusową, mimo to okresowo występowały infekcje górnych dróg oddechowych oraz gorączki neutropeniczne. Ponadto często dochodziło do zapalenia jamy ustnej, w związku z czym zdecydowano o przeprowadzeniu sanacji jamy ustnej w osłonie koncentratu płytkowego i antybiotyków.

Po 120 dniach od podania ATG oceniono leczenie. Niestety na podstawie morfologii krwi obwodowej oraz histopatologii szpiku nie stwierdzono remisji choroby. W rozmazie krwi obwodowej nadal była pancytopenia: płytki $11 \times 10^9/l$, neutrofile $0,58 \times 10^9/l$, retikulocyty 0%; w badaniu szpiku kostnego komórkowość 20%, a komórki CD 34+ tylko pojedyncze. Ze względu na brak odpowiedzi na leczenie dziewczynka została zakwalifikowana do przeszczepienia szpiku od dawcy niespokrewnionego. Wszczęto procedurę poszukiwania dawcy. Z powodu braku w pełni zgodnego dawcy oraz zależności od transfuzji KKCz i KKp zdecydowano o przeszczepieniu HSCT od dawcy niespokrewnionego, ale zgodnego tylko w 9 na 10 alleli.

Okres okołoprzeszczepowy powikłany był chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) – postać skórna, leczona CSA, a w okresie zaostrzenia sterydami.

Obecnie dziewczynka jest 2,5 roku po transplantacji, w remisji choroby, bez leczenia immunosupresyjnego, z chimeryzmem 100% dawcy.

OMÓWIENIE

Aplazja szpiku to stosunkowo rzadka choroba u dzieci, a jej początkowe objawy są niecharakterystyczne. Węzły chłonne, wątroba i śledziona nie są powiększone. Główne objawy NAA związane są ze stopniem pancytopenii krwi obwodowej. Niedokrwistość powoduje zazwyczaj błądzącość, osłabienie i utratę łaknienia. Z kolei wybroczyny, łatwe siniaczenie i ciężkie krwotoki (także do OUN) są rezultatem małopłytkowości. Leukopenia powoduje zwiększoną zapadalność na infekcje i owrzodzenia jamy ustnej, które słabo odpowiadają na antybiotykoterapię (1, 4-6).

Przebieg niedokrwistości aplastycznej jest zazwyczaj cięższy u dzieci niż u dorosłych.

Za najskuteczniejszą metodę leczenia ciężkiej postaci NAA uznaje się HSCT od HLA-identycznego dawcy rodzinnego. Taka zgodność z dawcą rodzinnym występuje u mniej niż 30% chorych, podobnie też było w przypadku naszej pacjentki, która nie miała zgodnego dawcy wśród rodzeństwa (2-5, 7, 8).

Wobec braku dawcy rodzinnego stosuje się skojarzone leczenie IST. Polega ono na podaniu w skojarzeniu końskiej lub króliczej ATG, CSA oraz G-CSF. Skuteczność takiego leczenia może sięgać nawet 70% (w przypadku końskiej ATG) (2-4, 7-10). Nasza pacjentka początkowo przyjmowała tylko CSA bez ATG (brak dostępu do leku), ale po przyjęciu do naszej Kliniki włączono pełny schemat leczenia immunosupresyjnego z użyciem globuliny króliczej. Niestety nie uzyskano remisji. Na niepowodzenie terapii mógł wpłynąć długi czas, jaki upłynął od rozpoznania choroby do włączenia standardowego leczenia – prawie 3 miesiące. W przypadku braku efektu leczenia IST stosuje się przeszczepianie szpiku od dawcy niespokrewnionego lub od rodzinnego dawcy niecałkowicie zgodnego, co niesie ze sobą większe ryzyko odrzucenia przeszczepu. Nasza pacjentka posiada niezwykle rzadkie antygeny HLA, co skutkowało dużymi trudnościami w doborze dawcy.

W przebiegu choroby pacjenci z NNA wymagają transfuzji krwi, przez co dochodzi do ich immunizacji i zwiększenia ryzyka odrzucenia przeszczepu oraz choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. U chorych z aplazją szpiku, którzy są wielokrotnymi biorcami, powinno się stosować preparaty krwi napromieniane oraz filtrowane w celu zminimalizowania niebezpieczeństwa immunizacji pacjentów i zmniejszenia ryzyka zakażenia CMV. Wielokrotnym biorcom KKCz podaje się terapię chelatującą – tak jak naszej pacjentce, u której nastąpiło przeładowanie żelazem (12).

Ze względu na zależności od transfuzji i ciężką neutropenię zdecydowano o transplantacji od dawcy niespokrewnionego, niecałkowicie zgodnego (zgodność tylko w 9/10 antygenów), która znacząco zwiększała ryzyko powikłań okołoprzeszczepowych (2-5, 7, 9). U naszej pacjentki obserwowaliśmy tylko postać skórą GvHD i to miernie nasiloną, wymagającą dodatkowych dawek sterydów.

W opisanym przypadku z powodu braku dawcy rodzinnego włączono leczenie immunosupresyjne, a gdy stwierdzono brak poprawy po leczeniu, rozpoczęto poszukiwanie dawcy niespokrewnionego. Po wykonaniu przeszczepienia, pomimo braku pełnej zgodności między dawcą a biorcą, dziewczynka miała pełną odnowę hematopoezy. Jest w trakcie remisji.

PODSUMOWANIE

Nabyta niedokrwistość aplastyczna charakteryzuje się niepewnym rokowaniem i wysokim współczynnikiem śmiertelności. Istotne jest tutaj szybkie postawienie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia odpowiadającego stopniu ciężkości choroby.

W prezentowanym przypadku mimo szeregu czynników złego rokowania, takich jak: długi czas od rozpoznania choroby do włączenia IST, przeładowanie żelazem, niecałkowicie zgodny dawca niespokrewniony, uzyskano pełną i trwałą remisję choroby.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Katarzyna Pawelec
Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii
i Onkologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Żwirki i Wigury 63A, 02-091 Warszawa
tel.: +48 (22) 317-94-83
katarzyna.pawelec@uckwum.pl

nadesłano: 13.04.2020
zaakceptowano do druku: 4.05.2020

Piśmiennictwo

1. Young NS: Aplastic anemia. *N Engl J Med* 2018; 379: 1643-1656.
2. Bacigalupo A: How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129: 1428-1436.
3. Scheinberg P, Young NS: How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2012; 120: 1185-1196.
4. Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A et al.: First-line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin. *Adv Exp Med Biol* 2015; 836: 55-62.
5. Furlong E, Carter T: Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health* 2020; 56: 1023-1028.
6. Wang L, Liu H: Pathogenesis of aplastic anemia. *Hematology* 2019; 24: 559-566.
7. Lan Y, Chang L, Yi M et al.: Long-term outcomes of 172 children with severe aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine. *Ann Hematol* 2020 Oct 8. doi: 10.1007/s00277-020-04296-9.
8. Tichelli A, de Latour RP, Passweg J et al.: Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2020; 105: 1223-1231.
9. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M et al.: Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2009; 94: 712-719.
10. Young DJ, Dunbar CE: Immunosuppression and growth factors for severe aplastic anemia: new data for old questions. *Haematologica* 2020; 105: 1170-1171.
11. Camitta BM: What is the definition of cure for aplastic anemia? *Acta Haematol* 2000; 103: 16-18.
12. Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A et al.: Influence of Iron Overload on Immunosuppressive Therapy in Children with Severe Aplastic Anemia. *Adv Exp Med Biol* 2015; 866: 83-89.