

Απλαστική αναιμία

ΓΙΑΝΝΗΣ ΧΡ. ΜΕΛΕΤΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο απλαστική αναιμία ή μυελική απλασία αναφέρονται στη βιβλιογραφία οι ποσοτικές ανεπάρκειες του μυελού των οστών, που εκδηλώνονται με εμφάνιση παγκυτταροπενίας. Ο ορισμός αυτός δεν περιλαμβάνει τη μεμονωμένη εξαφάνιση μιας μυελικής σειράς, που η πορεία της διαφέρει τόσο όσον αφορά την παθοφυσιολογία, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την πορεία, όσο και την εξέλιξη της σε σχέση με την απλαστική αναιμία. Στην κλασική απλαστική αναιμία δεν συμπεριλαμβάνονται οι περιπτώσεις έντονης καταστολής του μυελού των οστών από ακτινοβολήση ή/και χορήγηση κυτταροστατικών φαρμάκων. Σ' αυτές τις περιπτώσεις συνήθως η τοξική δράση στο μυελό αποκαθίσταται σχετικά γρήγορα, χωρίς καμιά ιδιαίτερη φροντίδα, γεγονός που παρατηρείται σπάνια στην κλασική απλαστική αναιμία. Η διάκριση αυτή είναι συχνά τεχνητή, αφού μερικά κυτταροστατικά φάρμακα, όπως π.χ. η βουσουλφάνη, μπορεί όταν δοθούν σε μεγάλες δόσεις ή για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς την κατάλληλη παρακολούθηση, να έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση ή εξαφάνιση των πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από το μυελό και εμφάνιση βαριάς μυελικής απλασίας. Η απλαστική αναιμία θα πρέπει επίσης να διακρίνεται από τις παγκυτταροπενίες που οφείλονται σε έντονη δυσμυελοποίηση με παρουσία υπερπλαστικού μυελού, που έχουν εντελώς διαφορετική εξέλιξη και αντιμετώπιση.

Το 1888 Paul Ehrlich¹ περιέγραψε την περίπτωση μιας νεαρής γυναίκας, που πέθανε από μια νόσο που συνοδεύταν από πυρετό, εξέλκωση των ούλων, μητρορραγίες, έντονη αναιμία και λευκοπενία και που στη νεκροψία βρέθηκε λιπώδης μυελός πολύ φτωχός σε κυτταρικά στοιχεία. Ήταν η πρώτη περιγραφή μιας νόσου που το 1904 ο Chauffard ονόμασε απλαστική αναιμία. Στη συνέχεια

θα αναφερθούν πολλές περιπτώσεις της νόσου, αλλά συγχρόνως αρχίζει να εμφανίζεται κάποια σύγχυση, γιατί μέσα σ' αυτόν τον όρο περιλαμβάνονταν καταστάσεις με όμοια κλινική και αιματολογική εικόνα, στις οποίες όμως η κυτταροβρίθεια του μυελού ήταν φυσιολογική ή και αυξημένη. Το 1959 ο Wintrobe πρότεινε ο όρος απλαστική αναιμία να δίνεται μόνο για τις παγκυτταροπενίες με φτωχό μυελό των οστών (εξ ου και ο όρος μυελική απλασία)²⁻⁴. Σήμερα ως απλαστική αναιμία ή μυελική απλασία ονομάζεται ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από παγκυτταροπενία του περιφερικού αίματος και από μείωση ή εξαφάνιση των κυτταρικών στοιχείων στο μυελό, που οφείλεται σε μια ποσοτική ή ποιοτική διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, χωρίς την παρουσία στο μυελό κακοήθους νόσου ή ίνωσης.

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Η απλαστική αναιμία είναι μια σπάνια νόσος, η οποία προσβάλλει κυρίως νέους άνδρες και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και των δύο φύλων, που η πραγματική της συχνότητα δεν είναι απόλυτα γνωστή. Η ετήσια συχνότητα της νόσου κυμαίνεται από 2-13 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκων ή και περισσότερο και διάφορες μελέτες δείχνουν ότι η συχνότητά της κυμαίνεται ευρέως στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Ευθύνεται περίπου για το 0,2% των θανάτων στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη. Για την εμφάνιση της νόσου σε κάθε περιοχή ενοχοποιούνται διάφορα αίτια, που φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο, αλλά κανένα από αυτά δεν έχει αποδειχτεί ότι σχετίζεται άμεσα με τη νόσο. Φαίνεται ότι με την εμφάνιση της νόσου σχετίζονται κυρίως η οικονομική ανάπτυξη, οι ιδιαίτερες ασχολίες και συνήθειες ορισμένων ομάδων του πληθυσμού και η επίπτωση μερικών λοιμώξεων⁵. Γενικά η συχνότητα της νόσου είναι δύσκολο να καθοριστεί και διαφέρει στις διάφορες περιόδους του έτους, ανάλογα με την παρουσία ή όχι των διαφόρων αιτιολογικών παραγόντων. Οι πληροφορίες λαμβάνονται συνήθως από τις εισαγωγές στα μεγάλα νοσοκομεία, όπου νοσηλεύονται όμως μόνον οι πολύ βαριές περιπτώσεις της νόσου και έτσι εξηγούνται οι διαφορές, ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες, στα στατιστικά δεδομένα που αφορούν τη συχνότητα των διαφόρων μελετών (διακύμανση από 2.3 μέχρι 24.6/10⁶/έτος)⁶⁻⁸. Η Διεθνής Ομάδα Μελέτης για την Απλαστική Αναιμία καθόρισε τη συχνότητα της νόσου στην Ευρώπη και στο Ισραήλ σε περίπου 2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο τον χρόνο κατά τη δεκαετία του 1980, ενώ η νόσος ήταν συχνότερη στην Άπω Ανατολή σε σχέση με τις αναπτυγμένες Δυτικές χώρες^{9,10}. Την ίδια περίοδο διαπιστώνεται μια μεγάλη γεωγραφική διακύμανση, με συχνότητα εμφάνισης της νόσου 1.5 ανά εκατομμύριο κατοίκων το έτος στη Γαλλία, 3.7 στην Μπανγκόκ, 7.4 στην Κίνα, ενώ η νόσος ήταν 4 φορές πιο συχνή στην Ιαπωνία σε σχέση με την Ευρώπη⁸.

Η γεωγραφική εμφάνιση της νόσου σχετίζεται επίσης και με διαφορές τόσο στο φύλο όσο και στην ηλικία των πασχόντων. Στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη φαίνεται ότι η νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε άτομα ηλικίας 15-30 ετών ή άνω των

50-60 ετών, εμφανίζοντας έτσι μια δικόρυφη κατανομή στην καμπύλη της ηλικίας εμφάνισης της νόσου. Γενικά φαίνεται ότι η νόσος εμφανίζεται συχνότερα με την πάροδο της ηλικίας, με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης στις γυναίκες άνω των 60 ετών, ενώ είναι σπάνια στα παιδιά κάτω των 4 ετών. Για την Κίνα αναφέρονται δύο ομάδες ηλικιών έξαρσης της νόσου, για τις γυναίκες άνω των 50 ετών και για τους άνδρες άνω των 60 ετών⁹, ενώ χαρακτηριστικά φαίνεται ότι οι άνδρες εμφανίζουν βαρύτερη νόσο σε σχέση με τις γυναίκες. Σε πολλές Δυτικές χώρες φαίνεται ότι τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί σημαντικά η συχνότητα εμφάνισης της νόσου στην παιδική ηλικία, γεγονός που πιθανότατα οφείλεται στην διακοπή χρησιμοποίησης της χλωραμφενικόλης σαν αντιβιοτικό πρώτης γραμμής⁶⁻⁸.

Η εξήγηση των διαφορών μεταξύ ηλικίας και φύλου εμφάνισης της νόσου, μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές ασχολίες των διαφόρων ομάδων ατόμων, ενώ η γεωγραφική διακύμανση πιθανόν να σχετίζεται με παράγοντες του περιβάλλοντος, με φυλετικούς παράγοντες ή στη χρήση διαφόρων «παραδοσιακών» φαρμάκων. Στις περιοχές που η συχνότητα της νόσου είναι αυξημένη, φαίνεται ότι οι περιπτώσεις είναι ηπιότερες σε βαρύτητα και εμφανίζουν καλύτερη πορεία σε σχέση με την πορεία και τη βαρύτητα της νόσου στις αναπτυγμένες Δυτικές περιοχές.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Ανάλογα με τις διάφορες στατιστικές και τα κριτήρια για την ενοχοποίηση του υπεύθυνου παράγοντα, στο 40-70% των επίκτητων απλαστικών αναιμιών, δεν ανευρίσκεται κάποιο γνωστό αίτιο και οι απλαστικές αναιμίες χαρακτηρίζονται ως ιδιοπαθείς. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις τα αίτια είναι κυρίως τοξικά ή λοιμώδη.

Τοξικά αίτια - Φάρμακα

Η απλαστική αναιμία σε μεγάλο ποσοστό των περιπτώσεων, που κυμαίνεται στις διάφορες χώρες από 30-80%, φαίνεται να είναι τοξικής αιτιολογίας^{11,12}. Οι διαφορές στις διάφορες μελέτες φαίνεται ότι πιθανότατα οφείλονται στην ατελή και συχνά δύσκολη αιτιολογική διερεύνηση για την ενοχοποίηση κάποιας τοξικής ουσίας στην αιτιολογία της νόσου, ανάλογα με τη δόση και το χρόνο λήψης. Η διερεύνηση αυτή είναι συχνά αρκετά δύσκολη όταν δίνονται συγχρόνως πολλά φάρμακα.

Με την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας σχετίζονται αρκετά φάρμακα ή ουσίες όπως η χλωραμφενικόλη, το βενζόλιο και τα κυτταροστατικά φάρμακα καθώς και η ιονίζουσα ακτινοβολία. Η δράση τους σχετίζεται με τη δόση και η βαρύτητα της απλαστικής αναιμίας εμφανίζει ατομική διακύμανση, ενώ συχνά η τοξική δράση στο μυελό αποκαθίσταται σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή τους. Ενοχοποιούνται επίσης διάφορα εντομοκτόνα, αντιε-

πιληπτικά, αντιβιοτικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που η δράση τους στο μυελό δεν εξαρτάται συνήθως από τη δόση. Στις περιπτώσεις αυτές, δεν μπορεί να αποφευχθεί η εμφάνιση απλαστικής αναιμίας με τη συχνή αιματολογική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της χορήγησής τους, αφού η νόσος μπορεί να εμφανιστεί ακόμα και μετά τη διακοπή τους. Οι άρρωστοι με απλαστική αναιμία τοξικής αιτιολογίας από φάρμακα εμφανίζουν την ίδια κλινική εικόνα και τα ίδια δημογραφικά χαρακτηριστικά, έχουν παρόμοια πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο και στην ιδιοπαθή νόσο¹³. Η εμφάνιση τοξικής δράσης των φαρμάκων στις καλλιέργειες αιμοποιητικών μυελικών κυττάρων *in vitro* δεν δείχνει πάντα ότι έχουν και την ίδια δράση και *in vivo*, αφού διαφέρουν σημαντικά τόσο οι πυκνότητές τους όσο και οι συνθήκες δράσης τους¹⁴⁻¹⁶. Αν και οι κλινικές μελέτες είναι χρονοβόρες, εντούτοις δίνουν σημαντικές πληροφορίες για την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης απλαστικής αναιμίας με τη χρήση ορισμένων φαρμάκων (π.χ. 9 φορές μεγαλύτερη με τη χρήση αντιθρομβωτικών φαρμάκων κλπ)¹⁷. Κάθε μέρα στη βιβλιογραφία αναφέρονται και καινούργιες ουσίες που ενοχοποιούνται για την πρόκληση απλαστικής αναιμίας (πίνακας 1).

Από τις διάφορες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι μερικά φάρμακα που στο παρελθόν ήταν τα κύρια αίτια για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας, σήμερα ενοχοποιούνται πολύ λιγότερο (όπως π.χ. χλωραμφενικόλη, σουλφοναμίδες), ενώ έχουν προστεθεί ή ενοχοποιηθεί όλο και περισσότερο άλλα φάρμακα που αντικατέστησαν θεραπευτικά τα παλαιότερα (όπως π.χ. άλατα χρυσού κλπ).

Αν και τα διάφορα φάρμακα και οι χημικές ουσίες θεωρούνται σήμερα τα κύρια αίτια της μυελικής ανεπάρκειας, εντούτοις σημαντική στατιστικά συσχέτιση υπάρχει μόνο σε λίγες περιπτώσεις (πιθανές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συνδυασμός φαρμάκων κλπ). Για το μόνο σχεδόν φάρμακο που υπάρχουν σημαντικά στατιστικά δεδομένα ότι προκαλεί απλαστική αναιμία είναι η κιν ακρίνη, που χρησιμοποιήθηκε ως προληπτική θεραπεία της ελονοσίας. Εμφανίστηκαν 3 περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας σε 100.000 στρατιώτες που έπαιρναν το φάρμακο, ενώ σ' αυτούς που δεν το έπαιρναν η συχνότητα ήταν 0.2/100.000. Η συσχέτιση των διαφόρων φαρμάκων με την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας βασίζεται κυρίως σε αναδρομικές μελέτες και συχνά η εμφάνιση της νόσου σχετίζεται με τη χορηγούμενη δόση και τη συνολική διάθεση του φαρμάκου και συχνά είναι αποτελέσματα λάθους. Έτσι αναφέρεται ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση απλαστικής αναιμίας μετά τη λήψη χλωραμφενικόλης έχει εκτιμηθεί ότι είναι αυξημένος κατά 13 φορές, για την κιν ακρίνη 10 φορές και για τη φενυλβουταζόνη 5 φορές¹⁸⁻²⁰.

Για τη σπάνια εμφάνιση απλαστικής αναιμίας μετά λήψη πολύ χαμηλής δόσης διαφόρων συνήθων φαρμάκων, ενοχοποιούνται διάφορες ιδιοσυστασιακές αντιδράσεις, ενώ συνήθως δεν συμβαίνει το ίδιο για τις μεγάλες δόσεις των ίδιων φαρμάκων. Για την τοξική δράση των συνήθων δόσεων των φαρμάκων παίζουν σημαντικό ρόλο η κατάσταση τόσο της ηπατικής όσο και της νεφρικής λειτουργίας. Αντίθετα, στον ιδιοσυστασιακό τύπο τοξικής δράσης αναφέρεται ότι ακόμα και

Πίνακας 1. Μυελοτοξικοί παράγοντες

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ: (σταθερή τοξικότητα συνδεδεμένη με τη δόση). Όλα τα κυτταροστατικά που χρησιμοποιούνται στην ογκολογία, αιματολογία και ανοσολογία

ΒΕΒΑΙΑ ΜΥΕΛΟΤΟΞΙΚΑ: (όχι πάντοτε)

Χλωραμφενικόλη και θειαμφενικόλη

Παράγωγα πυραζολόνης: φενυλβουταζόνη, οξυφενυλβουταζόνη, αμινοπυρίνη

Υδαντοΐνη και παράγωγα: μεφενυτοΐνη, διφενυλοϋδαντοΐνη, τριμεναδιόνη, πριμιδόνη, φενακεμίδη, εθουσουσιμίδη

Σουλφοναμίδες: σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη, σουλφαθιαζόλη, σουλφαδιμεθοξίνη

Σουλφονουλορίες: τολβουταμίδη, καρβουταμίδη, χλωροπροπαμίδη

Διουρητικά: ακεταζολαμίδη, χλωροθειαζίδη, υδροφλουμεθιαζίνη

Αντιθρομβωτικά σύνθεσης: καρβιμαζόλη, μεθυλθειουρακίλη, προπυλθειουρακίλη, μαθιμαζόλη, βενζυλθειουρακίλη

Άλατα χρυσού: πενικιλλαμίνη, κολχικίνη

Παράγωγα αρσενικού και υδραργύρου

Τικλοπιδίνη (οξείες βραχείας διάρκειας απλασίες)

Ιντερφερόνη (α και γ), TNF

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΜΥΕΛΟΤΟΞΙΚΑ (σπάνια απλασία)

Αζιδοθυμίδη

Μεθαζολαμίδη

Σιμεθιδίνη

Άλατα βισμούθιου

Μεθειαμίδη

Σουλφαμεθοξυπυριδαζίνη

Ακεταζολαμίδη

Μεθικιλίνη

Σουλφιζοξαζόνη

Αλλοπουρινόλη

Μεθοτρεξάτη (μικρές δόσεις)

Στρεπτομυκίνη

Αμοδιακίνη

Μεθυλπριλόνη

Τετρακυκλίνη

Αμφοτερικίνη Β

Μεπαζίνη

Τριπελεναμίδη

Ασπιρίνη

Μεπροπαμάτη

Υπερχλωρικό κάλιο

Δινιτροφενόλη

Mercurochrome

Φενυλινδανεδιόνη

Θειοκυανικά

Methylropa

Φενοθειαζίνη

Ιβοπρουφένη

Οξυτετρακυκλίνη

Χλωροδιαζεποξίδη

Ινδομεθακίνη

Πενικιλίνη

Χλωροπρομαζίνη

Καρβαμαζεπίνη

Προμαζίνη

Χλωροτετρακυκλίνη

Κινακρίνη

Πυριναμίνη

Χλωροφενιραμίνη

Κινιδίνη

Σαλικυλαμίδη

ΑΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΥΔΡΟΓΟΝΑΝΘΡΑΚΕΣ

Βενζόλιο

Τολουόλιο

Οργανικοί διαλύτες

Βαφές

Κόλλες

ΕΝΤΟΜΟΚΤΟΝΑ

Chlordane

Chlorphenothane

Gammabenzene-hexachloride (lindane), DDT

Οργανοφωσφορικά (παραθείο)

Πενταχλωροφενόλη

ΦΥΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ιονίζουσα ακτινοβολία (δόση στο μυελό σε συνδυασμό με ραδιομιμητικά φάρμακα)

Ακτίνες γ (ακτινοθεραπεία)

Ακτίνες Χ (ακτινογραφία, σπινθηρογράφημα Χ)

Ραδιενεργά ισότοπα (πυρηνική ιατρική)

Χρήση στη βιομηχανία (μεταλλουργία, ατομικοί αντιδραστήρες - νετρόνια και πρωτόνια)

Εργαστήρια βιολογικής έρευνας (ραδιενεργά ισότοπα)

πολύ μικρή ποσότητα του φαρμάκου (π.χ. σταγόνες κολλυρίου χλωραμφενικόλης) μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας^{20,21}. Υπάρχουν διάφορες ενδείξεις παρουσίας διαταραχών του μεταβολισμού των διαφόρων φαρμάκων, αύξηση μερικών τοξικών μεταβολιτών λόγω π.χ. επιβράδυνσης της κάθαρσης (ακετανιλίδη επί χορήγησης φενυλβουταζόνης) και βραδεία ακετυλίωση (σουλφασαλαζίνη). Μερικά φάρμακα έχουν γενικότερη τοξική δράση μέσω αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης στα μιτοχόνδρια, διαταραχής σύνθεσης της αίμης και δημιουργίας βλαβών των μιτοχονδρίων λόγω μειωμένης σύνθεσης κυτοχρωμάτων (χλωραμφενικόλη). Οι μηχανισμοί της ιδιοσυστασιακής τοξικής δράσης είναι πολλαπλοί και μπορεί να είναι συγγενείς ή και επίκτητοι. Ελάχιστες δόσεις του υπεύθυνου φαρμάκου προκαλούν αναστολή σύνθεσης DNA, μείωση του αριθμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων με καταστροφή των πιο ευαίσθητων και παραμονή μόνο του ανθεκτικού πληθυσμού, ο οποίος όμως εμφανίζει πολύ βραδύ πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση.

Η πρώτη περίπτωση απλαστικής αναιμίας από χλωραμφενικόλη περιγράφηκε το 1950 και έκτοτε έχουν περιγραφεί εκατοντάδες περιπτώσεις, αν και συνήθως εμφανίζεται μόνο βαριά ουδετεροπενία. Κατά την περίοδο αυτή η χλωραμφενικόλη ευθυνόταν περίπου για το 45% των περιπτώσεων απλαστικής αναιμίας, ενώ μετά την ενοχοποίησή της η συχνότητα της νόσου από το φάρμακο μειώθηκε σημαντικά και σήμερα ευθύνεται για το 20-30% περίπου όλων των περιπτώσεων απλαστικής αναιμίας και για το 50% των περιπτώσεων απλαστικής αναιμίας από φάρμακα. Τα τελευταία χρόνια, η απλαστική αναιμία από τη χλωραμφενικόλη έχει σχεδόν εξαφανιστεί λόγω του περιορισμού των ενδείξεων της χορήγησης του φαρμάκου²². Ο μηχανισμός με τον οποίο η χλωραμφενικόλη μπορεί να είναι μυελοτοξική δεν είναι καλά γνωστός. Ενοχοποιούνται η άμεση προσβολή των αιμοποιητικών προβαθμίδων σε άτομα γενετικά ευαίσθητα ή η έμμεση προσβολή της αιμοποίησης λόγω βλαβών του στρώματος του μυελού είτε εμφάνιση απλαστικής αναιμίας λόγω διαταραχών της ανοσολογικής λειτουργίας.

Για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας ενοχοποιούνται επίσης οι πυραζολόνες και τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οι υδαντοΐνες και άλλα αντιεπιληπτικά, οι σουλφοναμίδες (αντιβιοτικά, αντιδιαβητικά, διουρητικά), τα αντιθρεοειδικά φάρμακα κλπ, αν και συνήθως συνοδεύονται κυρίως από ουδετεροπενία και όχι από παγκυτταροπενία. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας μετά λήψη φενυλβουταζόνης είναι 6.6 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο, ενώ είναι μεγαλύτερος για τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (10 περιπτώσεις/εκατομμύριο για την ινδομεθακίνη, 6.8 περιπτώσεις/εκατομμύριο για την δικλοφενάκη) και η εμφάνιση απλαστικής αναιμίας συνδυάζεται συνήθως με την παρατεταμένη λήψη μεγάλων δόσεων των φαρμάκων²³.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης απλαστικής αναιμίας έχει αναφερθεί ιδιαίτερα μετά τη λήψη υψηλών δόσεων αλάτων χρυσού, ανόργανων και οργανικών ενώσεων αρσενικού, υδραργύρου και βισμούθιου²⁴.

Η οξεία καταστολή του μυελού μετά τη λήψη κυτταροστατικών φαρμάκων εξαρτάται κυρίως από τη δόση και αναμένεται σχεδόν σταθερά ιδιαίτερα μετά

χορήγηση μεγάλων δόσεων. Η εμφάνιση όψιμης αληθούς απλαστικής αναιμίας σε ανθρώπους μετά τη λήψη χημειοθεραπείας είναι σπάνια. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις βαριάς απλασίας μετά από παρατεταμένη χορήγηση ακόμα και μικρών δόσεων βουσουλφάνης, χωρίς την έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου, λόγω της παρατεταμένης τοξικής δράσης και σημαντικής μείωσης του αριθμού των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στο μυελό²⁵.

Σημαντική συμμετοχή για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας έχουν οι διάφοροι τοξικοί παράγοντες²⁶. Κυρίως πρόκειται για αρωματικούς υδρογονάνθρακες (βενζόλιο και τα παράγωγά του). Αυτοί ενοχοποιούνται κυρίως για την πρόκληση δυσμυελοποίησης, παρά για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας με την ακριβή σημασία του όρου και θεωρούνται γενικά ως λευχαιμιόγόνες ουσίες. Εντούτοις η δράση του βενζολίου είναι αναμφισβήτητη για μερικές περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας. Αν και υπάρχει μια κυμαινόμενη ατομική ευαισθησία, ο βαθμός μυελοτοξικότητας που προκαλούν, εξαρτάται από τη δόση και από τη διάρκεια έκθεσης στον τοξικό παράγοντα. Με το βενζόλιο και τα παράγωγά του έρχονται σε επαφή κυρίως βιομηχανικοί εργάτες και η μείωση της χρήσης αυτών των οργανικών διαλυτών, αλλά και τα μέτρα ελέγχου της βιομηχανικής χρήσης τους, είχαν ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης τόσο της απλαστικής αναιμίας όσο και των άλλων αιματολογικών νόσων. Το βενζόλιο και οι μεταβολίτες του συνδέονται μη αναστρέπτά με το DNA και αναστέλλουν τη σύνθεση του, με αποτέλεσμα πιθανή πρόκληση χρωμοσωματικών διαταραχών και βλάβη κατά προτίμηση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που βρίσκονται σε κυτταρικό κύκλο. Η βλάβη αυτή είναι μεγαλύτερη στην περίπτωση της χρόνιας διαλείπουσας έκθεσης, ενώ συχνά εμφανίζονται βλάβες τόσο στα κύτταρα του στρώματος του μυελού, όσο και στα λεμφοκύτταρα²⁷. Η απλαστική αναιμία από την τοξική δράση του βενζολίου, όπως και οι άλλες αιματολογικές διαταραχές, μπορεί να εκδηλωθούν άμεσα ή ακόμα και δεκαετίες μετά τη διακοπή της έκθεσης. Για την εμφάνιση μυελοκαταστολής ευθύνονται επίσης και άλλες ουσίες με παρόμοια κατασκευή, όπως διάφορα εντομοκτόνα (chlordan, lindane, DDT κλπ) (2-6% των περιπτώσεων απλαστικής αναιμίας), το τρινιτροτολουόλιο, οι δινιτροφενόλες, η πενταχλωροφενόλη, βαφές μαλλιών, συντηρητικά ξύλου, χρώματα κλπ^{28,29}. Ο κίνδυνος εμφάνισης απλασίας από εντομοκτόνα ή βαφές μαλλιών μπορεί να οφείλεται κυρίως στα διαλυτικά τους παρά στο ίδιο το προϊόν. Ο έλεγχος της βιομηχανικής χρήσης αυτών των ουσιών μείωσε σημαντικά την επαγγελματική έκθεση, αλλά οι υδρογονάνθρακες χρησιμοποιούνται ευρέως εκτός βιομηχανίας ακόμα και σε συνήθεις συνθήκες εργασίας και σε οικιακή χρήση (βερνίκια, κόλλες, χρώματα παιχνιδιών, διαλυτικά εντομοκτόνων κλπ)³⁰. Δύσκολη επίσης είναι η ενοχοποίηση και άλλων τοξικών παραγόντων του περιβάλλοντος και συχνά απαιτείται λεπτομερής επιδημιολογική έρευνα για την απόδειξη της δράσης τους στο μυελό^{26,31}.

Ακτινοβολία

Η εμφάνιση απλαστικής αναιμίας αποτελεί την κυριότερη τοξική δράση της έντονης ακτινοβολήσης, η οποία αποτελεί και την κύρια αιτία κακής έκβασης

των προσβληθέντων μετά πυρηνικά ατυχήματα, στα οποία η εμφανιζόμενη παγκυτταροπενία επιβαρύνεται από τη σύγχρονη εμφάνιση βλαβών από το δέρμα και τον πεπτικό σωλήνα. Έτσι η απλαστική αναιμία αποτελεί ένα οξύ σύμπτωμα μετά την οξεία ακτινοβόληση (πολλοί από τους πρώιμους θανάτους οφείλονται σε οξεία απλαστική αναιμία), ενώ δεν βρέθηκε αύξηση της εμφάνισης της νόσου σ' αυτούς που επέζησαν μετά από πυρηνικά ατυχήματα. Αντίθετα, για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας δεν έχει αποδειχτεί η ευθύνη των μικρών δόσεων ακτινοβολίας (επαγγελματική, ιατρική ή του περιβάλλοντος)^{32,33}. Εντούτοις, αρκετοί ενοχοποιούν την ιονίζουσα ακτινοβολία (ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ραδιομημητικά φάρμακα), τις ακτίνες γ (ακτινοθεραπεία), τις ακτίνες Χ (ακτινογραφίες, σπινθηρογραφήματα), τα ραδιενεργά ισότοπα (πυρηνική ιατρική), την ακτινοβολία νετρονίων και πρωτονίων (βιομηχανική ή επαγγελματική έκθεση, μεταλλουργία, ατομικοί αντιδραστήρες, εργαστήρια βιολογικής έρευνας), ως πολύ σπάνια αίτια απλαστικής αναιμίας. Οι βλάβες στα κύτταρα του μυελού των οστών εμφανίζονται κυρίως από την ακτινοβολία-γ υψηλής ενέργειας (σε δόση ολόσωμης ακτινοβόλησης πάνω από 1.5-2 Gy), ενώ δόσεις πάνω από 4 Gy είναι θανατηφόρες, λόγω της τοξικής δράσης της και σε άλλα συστήματα οργάνων. Οι μικρές δόσεις ακτινοβολίας έχουν συνήθως ως αποτέλεσμα εμφάνιση παγκυτταροπενίας διάρκειας 2-4 εβδομάδων, λόγω βλάβης της δεξαμενής των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ιδιαίτερα εκείνων που βρίσκονται σε κυτταρικό κύκλο, που η βαρύτητά της εξαρτάται από τη δόση. Όσα από τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα δεν βρίσκονται σε κυτταρικό κύκλο επιβιώνουν και σε διάστημα περίπου 4-6 εβδομάδων αποκαθιστούν την αιμοποίηση³⁴. Οι απλαστικές αναιμίες μετά από ακτινοβόληση μπορεί να οφείλονται και σε μη αναστρέψιμες βλάβες που προκαλούνται στα κύτταρα του στρώματος του μυελού. Ίδιες βλάβες προκαλούνται και από επαναλαμβανόμενες μικρές δόσεις ακτινοβολίας, που μπορεί να φτάσουν μέχρι και στην εμφάνιση απλαστικής αναιμίας, όπως συμβαίνει σε εργάτες εργαστηρίων κατασκευής ρολογιών με φθορίζοντες αριθμούς ή και σε αρρώστους που πήραν θεραπεία με κάποιο βραδέως διασπώμενο ισότοπο όπως το thorostat, καθώς και μετά ακτινοβόληση ολόκληρης της σπονδυλικής στήλης λόγω αγκυλοποιητικής σπονδυλαρθρίτιδας³⁵. Η χρόνια έκθεση σε μικρές δόσεις ακτινοβολίας μπορεί να προκαλέσει αθροιστική τοξική βλάβη τόσο στα αιμοποιητικά κύτταρα όσο και στα κύτταρα του στρώματος ή μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα εξάντληση του διαμερίσματος των αιμοποιητικών κυττάρων λόγω αυξημένου πολλαπλασιασμού τους.

Λοιμώξεις από ιούς

Αν και κατά τη διάρκεια των ιογενών λοιμώξεων είναι συχνή η εμφάνιση παροδικής καταστολής του μυελού (ιδιαίτερα της κοκκιδώδους και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς), εντούτοις οι απλαστικές αναιμίες λοιμώδους αρχής φαίνεται να είναι σπάνιες³⁶. Αρκετοί ιοί μπορεί να είναι άμεσα ή έμμεσα κυτταροτοξικοί (μέσω ανοσολογικής απάντησης) για τα μυελικά κύτταρα. Ο ιός μπορεί

να έχει ως αποτέλεσμα είτε άμεση προσβολή και καταστροφή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, είτε έμμεση βλάβη μέσω των διεγερμένων T λεμφοκυττάρων και των παραγόμενων λεμφοκινών, με αποτέλεσμα αδυναμία πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησής τους. Στη δράση των ιών πιθανότατα αποδίδονται η εποχιακή και η γεωγραφική κατανομή της απλαστικής αναιμίας καθώς και οι κοινωνικές συνθήκες που επηρεάζουν την εμφάνιση της νόσου. Ο παρβοϊός συνδέεται με την εμφάνιση αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς, αλλά σπάνια ευθύνεται για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας^{11,37,38}. Ο ιός του δάγκειου πυρετού προκαλεί επίσης παροδική καταστολή του μυελού, ενώ δεν ισχύει το ίδιο για τους διάφορους ιούς που προκαλούν ηπατίτιδα και για τους φλαβοϊούς. Η απλαστική αναιμία μετά από ηπατίτιδα είναι η πιο συχνή και η πιο καλά περιγραφείσα επιπλοκή της λοίμωξης από τους ιούς αυτής της ομάδας^{39,40}. Εμφανίζεται στο 0.2-5% των αρρώστων με όλους τους τύπους ιογενούς ηπατίτιδας στις Δυτικές χώρες και σε διπλάσια περίπου συχνότητα για τις χώρες της Άπω Ανατολής^{36,41-43}. Συχνά η ηπατίτις μπορεί να είναι υποκλινική και συνοδεύεται από ήπια καταστολή του μυελού, ενώ η εμφάνιση απλαστικής αναιμίας είναι σπάνια και κυμαίνεται από 0.07% (στα παιδιά) μέχρι περίπου 2% των περιπτώσεων nonA-nonB ηπατίτιδας⁴⁴. Εμφανίζεται σχεδόν πάντοτε σε άτομα κάτω των 30 ετών, κατά την περίοδο ανάρρωσης που ακολουθεί την οξεία φάση της ηπατίτιδας και συνήθως περίπου 2 μήνες αργότερα. Συχνότερη αιτία εμφάνισης απλαστικής αναιμίας είναι η ηπατίτιδα nonA-nonB που συνήθως συνοδεύεται από κακή πρόγνωση (περίπου 80% θνησιμότητα μέσα στον πρώτο χρόνο), γεγονός που αποτελεί άμεση ένδειξη για μεταμόσχευση μυελού των οστών⁴⁵. Θα πρέπει να υπογραμμιστεί, ότι πολλοί από τους αρρώστους με απλαστική αναιμία (μέχρι και 20%) εμφανίζουν κατά τη διάγνωση της νόσου διαταραχές των εργαστηριακών παραμέτρων της ηπατικής λειτουργίας ως αποτέλεσμα είτε της ύπαρξης ηπατίτιδας, που δεν είχε προηγουμένως διαγνωστεί, είτε προσβολής του ήπατος από το ίδιο τοξικό αίτιο, που ευθύνεται και για την απλαστική αναιμία. Εκτός από την nonA-nonB ηπατίτιδα, η απλαστική αναιμία μπορεί να ακολουθεί και την ηπατίτιδα από τον ιό A (HAV), τον ιό B (HBV) και τον ιό C (HCV), είτε κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της νόσου είτε κατά τη φάση της αποκατάστασής της. Η βαρύτητα της ηπατίτιδας δεν συνδέεται με την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας. Ιδιαίτερο εύρημα είναι η μη ανεύρεση του HCV στο μυελό ή στο αίμα των αρρώστων που εμφανίζουν απλαστική αναιμία καθώς και η απουσία αντι-HCV αντισωμάτων παρά τη χρόνια εξέλιξη της ηπατίτιδας. Λόγω της απουσίας των αντι-HCV αντισωμάτων, της απουσίας του ιού στο αίμα ή στο μυελό και των αρνητικών ορολογικών αντιδράσεων για τον HAV και τον HBV, σήμερα ενοχοποιείται κάποιος άλλος ιός (non-A, non-B, non-C) τόσο για την πρόκληση της ηπατίτιδας, όσο και την εμφάνιση της απλασίας. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης της απλασίας μετά ηπατίτιδα δεν είναι πλήρως γνωστός και ενοχοποιούνται, η άμεση προσβολή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από τον ιό, η προσβολή του μικροπεριβάλλοντος του μυελού, η εμφάνιση κάποιας αυτοάνοσης διαταραχής ως απάντηση στην ιογενή λοίμωξη (βλάβη των T λεμ-

φοκυττάρων, αύξηση των κατασταλτικών Τ λεμφοκυττάρων και κυτταροτοξική απάντηση στη λοίμωξη από τον ιό), η διαταραχή της φυσιολογικής ανάπτυξης του μυελού ή και η αναστολή της ανάπτυξης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων λόγω της υπερπαραγωγής ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) ή και άλλων λεμφοκινών^{36,46,47}. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να έχουν και άλλες ιογενείς λοιμώξεις όπως από τον ιό Epstein-Barr (EBV). Είναι γνωστό, ότι η λοιμώδης μονοπυρήνωση μπορεί σπάνια να επιπλακεί από απλαστική αναιμία, αν και συχνότερα η εμφανιζόμενη παγκυτταροπενία είναι παροδική και ο μηχανισμός της είναι συνήθως δευτεροπαθής από αιμοφαγοκυττάρωση λόγω της ιστοκυτταρικής υπερπλασίας⁴⁸. Βαριά απλαστική αναιμία ως επιπλοκή της λοιμώδους μονοπυρήνωσης έχει εμφανιστεί ιδιαίτερα σε άτομα που εμφανίζουν ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας (φυλοσύνδετο λεμφοϋπερπλαστικό σύνδρομο). Ο EBV πιστεύεται ότι προκαλεί καταστολή της αιμοποίησης με διάφορους τρόπους, όπως αύξηση της σχέσης Τ-κατασταλτικών/Τ-βοηθητικών λεμφοκυττάρων και η βλάβη του ιού στα αιμοποιητικά κύτταρα μπορεί να είναι είτε άμεση είτε έμμεση μέσω διεγερμένων Τ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων ή μέσω αύξησης της παραγωγής διαφόρων λεμφοκινών^{49,50,51}. Η καλλιέργεια των Τ λεμφοκυττάρων έχει φαινότυπο διεγερμένων κατασταλτικών κυττάρων με συνοδό αύξηση της παραγωγής IFN-γ. Αν και η ακριβής παθογένεια δεν είναι γνωστή, ο EBV έχει βρεθεί στο μυελό καθώς και στα αρχέγονα κύτταρα στις καλλιέργειες αρρώστων με απλαστική αναιμία, τα οποία εκφράζουν αντιγόνα για τον ιό και φαίνεται να είναι το αίτιο αρκετών απλαστικών αναιμιών που αποκαθίστανται μετά χορήγηση θεραπείας με acyclovir.

Για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας έχουν ενοχοποιηθεί και άλλοι ιοί όπως ο μεγαλοκυτταροϊός (CMV) (συχνότερα εμφάνιση παροδικής ερυθροβλαστοπενίας)⁵², ο ιός της ερυθράς⁵³, του απλού έρπητα, της ανεμοβλογιάς (VZV) ή η λοίμωξη από ιό της ινφλουέντζας Α⁵⁴. Η λοίμωξη από HIV μπορεί να καταλήξει σε απλαστική αναιμία που ο παθογενετικός μηχανισμός της ποικίλλει⁵⁵. Η απλασία πιθανόν να οφείλεται σε προσβολή του μυελού από κάποια ευκαιριακή λοίμωξη, ιδιαίτερα στο στάδιο της πλήρους εκδήλωσης του συνδρόμου, σε άμεση κυτταροτοξική δράση του ιού στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα, σε παρουσία κάποιου αναστολέα της αιμοποίησης από τα παθολογικά μονοκύτταρα/μακροφάγα, σε παρουσία αντισωμάτων κατά πρωτεϊνών του ιού που βρίσκονται στα προσβληθέντα αρχέγονα κύτταρα ή εμφάνιση απλαστικής αναιμίας λόγω μυελοτοξικότητας από φάρμακα (AZT). Έχουν παρατηρηθεί όλοι οι τύποι βαρύτητας της απλαστικής αναιμίας, αν και πολλές περιπτώσεις εκδηλώνονται συχνά σαν μυελοδυσπλασία παρά σαν αληθής απλαστική αναιμία.

Άλλες λοιμώξεις

Απλαστική αναιμία μπορεί σπάνια να συνοδεύσει τη φυματίωση ή λοίμωξη από διάφορα άτυπα μυκοβακτηρίδια, με εμφάνιση παρατείνόμενου πυρετού ανθεκτικού στα συνήθη αντιβιοτικά, κακουχίας, κακής γενικής κατάστασης και

διόγκωσης του ήπατος ή και του σπληνός, ενώ εμφανίζεται παγκυτταροπενία και φτωχός μυελός που στη βιοψία διαπιστώνονται εστίες φυματίωσης. Η απλασία που συνοδεύει τη φυματίωση αντιμετωπίζεται καλά με τη χορήγηση αντιφυματικής αγωγής, αν και συχνά η διάγνωση τίθεται μετά θάνατο⁵⁶.

Σπάνια για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας έχουν ενοχοποιηθεί άλλες λοιμώξεις, όπως σαλμονέλλωση, βρουκέλλωση ή ιστοπλάσμωση, με συχνή εμφάνιση παγκυτταροπενίας στο περιφερικό αίμα ή εικόνα νέκρωσης του μυελού⁵⁷.

Εγκυμοσύνη

Ο σύνδυασμός ήπιας ή βαριάς απλαστικής αναιμίας με εγκυμοσύνη είναι αρκετά σπάνιος, ενώ φυσιολογικά η εγκυμοσύνη συνοδεύεται συνήθως από υπερκυτταρικό μυελό με αύξηση της ερυθροποίησης⁵⁸⁻⁶¹. Η κλινική εικόνα της απλαστικής αναιμίας συνήθως βελτιώνεται μετά τον τοκετό, ενώ συχνά παραμένει ήπια θρομβοπενία και μακροκυττάρωση. Έχει επίσης αναφερθεί πρόσφατα και εμφάνιση υποτροπής της νόσου σε επόμενη εγκυμοσύνη⁶². Τα παραπάνω δεδομένα υποθέτουν την ύπαρξη κάποιας αιτιολογικής συσχέτισης της απλαστικής αναιμίας με την εγκυμοσύνη⁶³, αν και ακόμα δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις και πιστεύεται ότι μάλλον παίζουν ρόλο διάφοροι ορμονικοί, ανοσολογικοί ή και λοιμώδεις μηχανισμοί. Η ίδια η εγκυμοσύνη είναι μια φυσιολογική κατάσταση ανοσολογικής ανοχής και φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεια της απλαστικής αναιμίας, αφού αρκετές γυναίκες εμφανίζουν υποτροπή της απλαστικής αναιμίας στην πορεία μιας άλλης εγκυμοσύνης. Στους ανθρώπους δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι τα αυξημένα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, που παράγονται από τον πλακούντα, μπορεί να ευθύνονται για τη μυελική ανεπάρκεια, αν και φαίνεται ότι τούτο ισχύει για άλλα είδη⁶⁴. Σήμερα πιστεύεται ότι η απλαστική αναιμία κατά τη διάρκεια της κύησης οφείλεται είτε στην παρουσία κάποιου αναστολέα είτε στην απουσία κάποιου διεγερτικού παράγοντα της αιμοποίησης. Η ύπαρξη αναστόλεα που διέρχεται το φραγμό του πλακούντα, φαίνεται να ενισχύεται από την ανεύρεση θρομβοπενίας σε αρκετά νεογνά μητέρων που εμφάνισαν απλαστική αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αν και αυτό δεν έχει αποδειχτεί, εντούτοις, επειδή οι άρρωστες έπαιρναν μεταγγίσεις, πιθανόν για την εμφάνιση της κυτταροπενίας στο νεογνό να ευθύνονται αλλοαντισώματα κατά των αιμοπεταλίων και των ερυθρών, που συνήθως υποχωρούν αυτόματα μερικές εβδομάδες μετά τη γέννηση⁶⁵⁻⁶⁷.

Η επικρατούσα θεωρία για την ανοσολογική κατάσταση στην εγκυμοσύνη είναι η εκλεκτική καταστολή μερικών λειτουργιών της κυτταρικής ανοσίας, που είναι απαραίτητη για την ανοχή του κυήματος, με πιθανή ύπαρξη τοπικής ανοσοκαταστολής στο επίπεδο μητέρας-εμβρύου, η οποία εκφράζεται με μείωση της λειτουργίας των μακροφάγων. Επίσης πιστεύεται ότι η ανοσολογική αναγνώριση του εμβρύου και της τροφοβλάστης, οδηγεί σε τοπική απελευθέρωση στο επίπεδο του πλακούντα διαφόρων λεμφοκινών, που ρυθμίζουν την ανάπτυξη τόσο του πλακούντα όσο και του εμβρύου.

Αν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει βρεθεί αύξηση της παραγωγής IFN- γ , είναι πιθανόν ότι η αντίδραση της τροφοβλάστης με τα μητρικά κύτταρα του αίματος εκλύει σ' αυτές τις περιπτώσεις την παραγωγή λεμφοκινών που αναστέλλουν την αιμοποίηση. Επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα δείχνουν επίσης ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει αυξημένη ευαισθησία σε αρκετές λοιμώξεις (από ιούς, ενδοκυττάρια μικρόβια, μύκητες, πρωτόζωα, έλμινθες), που υποδηλώνουν την ύπαρξη διαταραχής της κυτταρικής ανοσίας. Έτσι, διάφορες ιογενείς κυρίως λοιμώξεις μπορεί να συμμετέχουν στην παθογένεια της απλαστικής αναιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁶⁸.

Κληρονομικές απλαστικές αναιμίες

Αν και η ειδική αιτία εμφάνισης απλαστικής αναιμίας στα διάφορα συγγενή νοσήματα δεν είναι πάντα εύκολο να αποδειχθεί, εντούτοις στις περισσότερες περιπτώσεις η απλαστική αναιμία είναι σύνηθες εύρημα στην πορεία τους. Το 25% περίπου των απλαστικών αναιμιών στα παιδιά φαίνεται να έχουν κάποια υποκείμενη γενετική διαταραχή, ενώ στους ενηλίκους αυτό αποτελεί περίπου το 10% των περιπτώσεων. Οι κληρονομικές απλασίες παρατηρούνται συνήθως σε παιδιά και σε νέους ενηλίκους και οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται μεταξύ των 5 και 15 ετών, ενώ κάτω από το 10% των περιπτώσεων εμφανίζονται μεταξύ 20 και 30 ετών. Η επιδημιολογία, η παθοφυσιολογία και η αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας στα παιδιά δεν φαίνεται να διαφέρει από εκείνη των ενηλίκων. Εντούτοις τα παιδιά φαίνεται να ανταποκρίνονται καλύτερα στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία, τους αυξητικούς παράγοντες και τη μεταμόσχευση⁶⁸.

Ο πιο χαρακτηριστικός τύπος είναι η αναιμία Fanconi, μια νόσος που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, στην οποία πάνω από το 90% των ομοζυγωτών εμφανίζουν βαριά απλαστική αναιμία κατά τη διάρκεια της πρώτης δεκαετίας της ζωής. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση μιας ή περισσότερων διαμαρτιών διάπλασης (ανωμαλίες του σκελετού, απουσία φαλάγγων του μεγάλου δακτύλου ή του πρώτου μετακαρπίου, του ουροποιητικού και γεννητικού συστήματος, τριγωνικό προσωπίο με μικροκεφαλία και μικροφθαλμία), συχνά ψυχοκινητική καθυστέρηση και αύξηση των τενόντιων αντανεκλαστικών, εμφάνιση διάσπαρτων καφεοειδών κηλίδων ή διάχυτης μελανοδερμίας και ήδη από τα πρώτα χρόνια της ζωής εμφάνιση μέτριας κυτταροπενίας⁶⁹⁻⁷¹.

Η απλασία έχει χαρακτηριστικά όψιμη έναρξη και η προσβολή του μυελού είναι προοδευτική, με αρχική εμφάνιση δυσμυελοποίησης με πλούσιο μυελό και συνεχώς επιτεινόμενη μείωση της κυτταροβρίθειας, μέχρι την ανάπτυξη αληθούς απλαστικής αναιμίας. Η χορήγηση ανδρογόνων στην αρχή μπορεί να έχει παροδικά καλά αποτελέσματα, ενώ στη συνέχεια η νόσος γίνεται ανθεκτική. Η εξέλιξη είναι πάντοτε θανατηφόρα σε διάστημα 2 ή και πέραν των 10 ετών και η μόνη θεραπεία γι' αυτά τα παιδιά είναι η επιτυχής αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών από HLA-απόλυτα συμβατό δότη.

Το πιο χαρακτηριστικό και ενδιαφέρον εύρημα της νόσου είναι η ύπαρξη διαφόρων χρωμοσωματικών διαταραχών, όπως αύξηση των ρήξεων και δημιουργία αναδιατάξεων στα χρωμοσώματα, ιδιαίτερα στα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος, ενώ πρόσφατα έχει θεωρηθεί ως υπεύθυνη κάποια διαταραχή στο χρωμόσωμα 9q^{68,70,72}. Αυτές οι ρήξεις των χρωμοσωμάτων δημιουργούνται και επιτείνονται *in vitro* με την επίδραση των υπεριωδών ακτίνων και των ακτίνων X καθώς και διαφόρων κυτταροστατικών φαρμάκων και ιδιαίτερα των ραδιομιμητικών^{73,74}. Αυτές οι χρωμοσωματικές διαταραχές εμφανίζουν σημαντικό ενδιαφέρον, λόγω του αυξημένου κινδύνου αυτών των αρρώστων να εμφανίσουν λευχαιμία, ιδιαίτερα εκείνων που εμφανίζουν μακρά επιβίωση (10%), όσο και των ατόμων της οικογένειάς τους. Είναι επίσης σημαντικό στοιχείο τόσο για τη διάγνωση των ετεροζυγωτών φορέων της νόσου, όσο και για τη δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης της^{70,75,76}.

Άλλα κληρονομικά νοσήματα που μπορεί να συνοδεύονται από εμφάνιση απλαστικής αναιμίας είναι η κληρονομική δυσκεράτωση (σύνδρομο Zinsser-Cole-Engman) (μεταβίβαση με τον υπολειπόμενο φυλοσύνδετο χαρακτήρα, εμφάνιση υπέρχρωσης δέρματος, δυσκεράτωσης, λευκοπλακίας και δυστροφίας των νυχιών, εμφάνιση απλαστικής αναιμίας στο 50% των περιπτώσεων μεταξύ 10 και 30 ετών)⁷⁷. Το σύνδρομο Esten-Dameshek (οικογενής απλαστική αναιμία χωρίς διαμαρτίες διάπλασης και με καρυοτυπικές διαταραχές όμοιες με την αναιμία Fanconi, αλλά με καλύτερη πρόγνωση). Το σύνδρομο Schwachman-Diamond (κληρονομική ανεπάρκεια της εξωγενούς μοίρας του παγκρέατος, με δυσασπορρόφηση και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις δέρματος και αναπνευστικού, μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα και συνοδεύεται από θρομβοπενία ή πλήρη απλασία στο 20% των περιπτώσεων)^{68,70,78} καθώς και η αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία που συνοδεύεται από απλασία στο 40% περίπου των περιπτώσεων⁷⁹.

Στο πλαίσιο των «δευτεροπαθών» απλαστικών αναιμιών θα πρέπει να αναφερθεί η σπάνια περίπτωση εμφάνισης παγκυτταροπενίας σε παιδιά, που ακολουθείται σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα από εμφάνιση οξείας λεμφοβλαστικής αναιμίας. Συχνά η παγκυτταροπενία υποχωρεί με απλή χορήγηση κορτικοειδών και αυτή η θεαματική βελτίωση θα πρέπει να μας εντείνει την προσοχή για την πιθανή διάγνωση αυτής της σπάνιας κατάστασης. Σπάνιες περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας φαίνεται να εμφανίζονται σε διάφορες οικογενείς ή συγγενείς διαταραχές που μεταβιβάζονται με όλους τους γενετικούς τρόπους (IVIG, αταξία-παγκυτταροπενία με μονοσωμία 7 κλπ) ή σπάνια σε διάφορα σύνδρομα (Down, Dubovitz, Seckel, Noonan ή τρισωμία 18)⁶⁸. Τελευταία έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας που συνοδεύουν διάφορα σπάνια νοσήματα όπως η ηωσινοφιλική περιτονεΐτιδα, η νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή, η νευρογενής ανορεξία, περιπτώσεις που συνδυάζονται με σκλήρυνση του θυρεοειδούς και άλλα νοσήματα.

Οι παραπάνω αιτίες για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας αφορούν περίπου κάτω από το 50% των περιπτώσεων, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις δεν

ανευρίσκεται κανένα από τα παραπάνω αίτια (ιδιοπαθής απλαστική αναιμία). Στις περιπτώσεις αυτές ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός είναι ανοσολογική καταστολή της αιμοποίησης χωρίς καμιά ένδειξη συσχέτισης με κάποια νόσο όπως ίωση ή λήψη φαρμάκων. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από την επιτυχή αντιμετώπιση πολλών περιπτώσεων τόσο ήπιας όσο και βαριάς απλαστικής αναιμίας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Η φυσιολογική αιμοποίηση λαμβάνει χώρα στο μυελό των οστών και είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης μεταξύ των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων και του μικροπεριβάλλοντος του μυελού. Το μικροπεριβάλλον δημιουργείται από κύτταρα του μυελικού στρώματος, όπως ινοβλάστες, μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και λιποκύτταρα και από τα προϊόντα τους που είναι οι διάφορες λεμφοκίνες καθώς και από την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Τα παραπάνω κύτταρα ρυθμίζουν την αιμοποίηση τόσο άμεσα όσο και έμμεσα, είτε με την επίδραση διαφόρων αυξητικών παραγόντων στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ή μέσω αναστολής τους με τη μεσόλάβση παραγόντων που δρουν κατασταλτικά. Οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί στην απλαστική αναιμία αφορούν τη σημαντική μείωση ή απουσία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, την παρουσία παθολογικών αρχέγονων κυττάρων, το παθολογικό μικροπεριβάλλον του μυελού, την παρουσία παθολογικών κυττάρων που ρυθμίζουν την αιμοποίηση ή την καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Η παθογένεια της απλαστικής αναιμίας ακόμα και σήμερα δεν είναι πολύ καλά γνωστή και η διερεύνησή της είναι δύσκολη και μερικές φορές αδύνατη.

Διαταραχές των αρχέγονων κυττάρων

Τα περισσότερα από τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα βρίσκονται σε φάση ηρεμίας (G0). Σε περίπτωση εξάντλησης του διαμερίσματος, τα αρχέγονα κύτταρα έχουν την ικανότητα, υπό την επίδραση τοπικών παραγόντων, να μπουν σε κυτταρικό κύκλο και έτσι να διαφοροποιηθούν και να πολλαπλασιαστούν. Σε περιπτώσεις μεγάλης καταστροφής τους και όταν το διαμέρισμα μειωθεί κάτω από το 10% του φυσιολογικού, εμφανίζεται υπό φυσιολογικές συνθήκες μια παροδική αναστολή της διαφοροποίησης, μέχρις ότου το διαμέρισμα ανασυσταθεί με βάση τους μηχανισμούς αυτοανανέωσης. Στην απλαστική αναιμία τα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα δεν αντιλαμβάνονται πιθανόν το αρχικό ερέθισμα και έτσι συνεχίζουν τη διαφοροποίηση, με αποτέλεσμα μείωση του αριθμού τους μέχρι εξαφάνισης.

Γνωρίζοντας ότι η απλαστική αναιμία είναι κατά κανόνα μια μη αυτόματα αναστρέψιμη νόσος, που οφείλεται σε διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, θα πρέπει να δεχτούμε ότι η εξάντληση αυτού του διαμερίσματος εί-

ναι δευτερογενής, είτε λόγω μείωσης κατά προτίμηση των κυττάρων που έχουν υψηλή ικανότητα πολλαπλασιασμού, είτε λόγω αύξησης της διαφοροποίησης των αρχέγονων κυττάρων σε βάρος της αυτοανανέωσής τους⁸⁰⁻⁸².

Υπάρχουν πολλά δεδομένα που δείχνουν ότι στην απλαστική αναιμία στον άνθρωπο υπάρχει σημαντική μείωση ή και πλήρης εξαφάνιση στο αίμα και στο μυελό των οστών των προγονικών κυττάρων τόσο της κοκκιώδους όσο και της ερυθράς και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Στην περίπτωση αυτή η απλαστική αναιμία δεν οφείλεται σε αναστολή της ωρίμανσης, σε καταστολή του μυελού ή σε ανεπάρκεια κάποιου αυξητικού παράγοντα της αιμοποίησης⁸³⁻⁸⁵. Εκτός από τη μείωση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, φαίνεται ότι υπάρχει και διαταραχή της ικανότητας πολλαπλασιασμού τους. Προς το παρόν είναι δύσκολη η μελέτη του ακριβούς αριθμού των πολυδύναμων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στον άνθρωπο, αφού τα πολυδύναμα CFU-GEMM που μελετώνται, βρίσκονται ήδη σε κυτταρικό κύκλο και δεν αποτελούν ακριβείς ενδείξεις για τον υπολογισμό των αποθηκών των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που βρίσκονται σε φάση G0, που η μείωση ή εξαφάνισή τους μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας. Για τους παραπάνω λόγους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με σαφήνεια αν η ποσοτική διαταραχή των δεσμευμένων πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων οφείλεται σε διαταραχή των κοινών προβαθμίδων τους. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται από την εμφάνιση ποσοτικών διαταραχών των CFU-S στην κληρονομική απλαστική αναιμία των ποντικών Sl/Sld και στην πειραματική απλαστική αναιμία από βουσουλφάνη^{86,87}.

Η ύπαρξη μειωμένων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ενισχύεται από το γεγονός ότι δεν αναπτύσσονται καλά στις *in vitro* καλλιέργειες από μυελικά κύτταρα αρρώστων με απλαστική αναιμία. Κλινική απόδειξη του ποσοτικού ελλείμματος και της μείωσης της δεξαμενής των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί η αποκατάσταση και φυσιολογική λειτουργία και των τριών κυτταρικών σειρών μετά επιτυχή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού και η αποκατάσταση της απλασίας στο 50% περίπου με ομοιογονιδιακή μεταμόσχευση χωρίς προηγούμενη χορήγηση ανοσοκαταστολής⁸⁸. Η πλήρης απουσία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι μάλλον απίθανη, αφού σε αρκετές περιπτώσεις εμφανίζεται αιματολογική ανταπόκριση με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Τούτο δείχνει ότι πιθανότατα υπάρχει ένας πληθυσμός αρχέγονων κυττάρων που μπορεί να διεγερθεί και που έχει την ικανότητα να αποκαταστήσει τη φυσιολογική αιμοποίηση. Χωρίς αμφιβολία υπάρχει βέβαια πολύ μεγάλη ελάττωση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως φαίνεται από τη σημαντική μείωση τόσο των CD34+ κυττάρων, όσο και των δεσμευμένων κυττάρων για τις διάφορες μυελικές σειρές, τόσο στο αίμα όσο και στο μυελό των αρρώστων με απλαστική αναιμία⁸⁹⁻⁹¹.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η ανάπτυξη ενός παθολογικού κλώνου αιμοποιητικών κυττάρων. Είναι γνωστό, ότι διάφορα κλωνικά νοσήματα όπως η νυκτερινή παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (ΝΠΑ) ή οξείες λευχαιμίες (ΟΛ) κ.ά., μπορεί να εμφανιστούν κατά την εξέλιξη ακόμα και των ιδιοπαθών απλα-

στικών αναιμιών^{92,93}. Έτσι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στην απλαστική αναιμία μπορεί να προέρχονται από τον παθολογικό κλώνο, που εμφανίζει παθολογικές ιδιότητες διαφοροποίησης ή και αυτοανανέωσης. Πρόσφατα αναφέρθηκε η περίπτωση παγκυτταροπενίας με υποπλαστικό μυελό χωρίς σημεία ΝΠΑ ή ΟΛ, όπου η παραμένουσα αιμοποίηση είχε κλωνική προέλευση⁹⁴.

Οι ποιοτικές διαταραχές της ανάπτυξης των *in vitro* καλλιεργειών των παραμενόντων αρχέγονων κυττάρων διακρίνουν την απλαστική αναιμία από τις ανθεκτικές αναιμίες (μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) με υποκυτταρικό μυελό. Στην απλαστική αναιμία, τα λιγυστά παραμένοντα αρχέγονα κύτταρα δίνουν αποικίες φυσιολογικού μεγέθους και ωρίμανσης, που αντιδρούν φυσιολογικά στους αυξητικούς παράγοντες, ενώ στις ανθεκτικές αναιμίες η ανάπτυξη των αποικιών *in vitro* είναι ποιοτικά ανώμαλη, με παρουσία μεγάλου αριθμού εκτρωτικών αποικιών. Οι ποσοτικές (απλαστική αναιμία) και ποιοτικές διαταραχές (ανθεκτικές αναιμίες) που αναφέρθηκαν για τα αρχέγονα κύτταρα, αφορούν τόσο τον πολλαπλασιασμό όσο και την ωρίμανση των διαφοροποιημένων μυελικών κυττάρων, που μπορεί να αξιολογηθούν με μορφολογικές και ιστοτοπικές μεθόδους.

Η ποσοτική διαταραχή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να οφείλεται σε κάποια άμεση βλάβη, είτε σε μια διαταραχή του στρώματος του μυελού, που μπορεί να διαρκεί για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα και είναι δυνατόν να βελτιωθούν σε κάποια φάση της εξέλιξης της νόσου⁹⁵. Υπέρ της πρώτης υπόθεσης συνηγορεί η άμεση τοξική δράση στα αρχέγονα κύτταρα των διαφόρων τοξικών παραγόντων (χημειοθεραπεία, χλωραμφενικόλη, βενζόλιο, άλατα χρυσού κλπ), ενώ ένδειξη της ποσοτικής διαταραχής των αρχέγονων κυττάρων είναι η αιματολογική αποκατάσταση μετά από ομοιογονιδιακή μεταμόσχευση μυελού (δότης ο μονοωικός δίδυμος αδερφός) χωρίς προηγούμενη χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας, χωρίς να μεσολαβεί καμιά άλλη δράση εκτός από την προσφορά των ανεπαρκούντων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από το μυελό του δότη.

Διαταραχές στρώματος (μικροπεριβάλλοντος)

Το μικροπεριβάλλον του μυελού φαίνεται να διαταράσσεται σπάνια στην απλαστική αναιμία στον άνθρωπο. Όπως αναφέρθηκε, η χορήγηση ομοιογονιδιακής μεταμόσχευσης μυελού συνοδεύεται από αιματολογική αποκατάσταση στο 50% περίπου των περιπτώσεων και επί αποτυχίας της η εκ νέου μεταμόσχευση μετά προηγούμενη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας έχει ως αποτέλεσμα τη διαρκή εγκατάσταση του μοσχεύματος. Είναι πιθανόν ότι τόσο η κυκλοφωσφαμίδη όσο και η ακτινοβολία που δίνεται στη θεραπεία προετοιμασίας, εκτός από την ανοσοκατασταλτική δράση, μπορεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στο μικροπεριβάλλον, που έχει ως αποτέλεσμα να το κάνουν ικανό να δεχτεί τα μεταμοσχευόμενα αρχέγονα κύτταρα και κατάλληλο για την κανονική τους ανάπτυξη.

Επειδή φυσιολογικά το μικροπεριβάλλον, όπως αναφέρθηκε, υποστηρίζει και

ρυθμίζει τα αιμοποιητικά κύτταρα, οποιαδήποτε ανωμαλία του θα έχει ως αποτέλεσμα διαταραχές του φυσιολογικού πολλαπλασιασμού και της αυτοανανέωσής τους. Αυτό μπορεί να είναι αρκετά θεωρητικό, αφού με τη μεταμόσχευση αποκαθίστανται συνήθως και οι τρεις μυελικές σειρές, ενώ τα κύτταρα του στρώματος μετά τη μεταμόσχευση είναι προέλευσης του δέκτη και όχι του δότη, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι πιθανόν να γίνεται και μεταμόσχευση κυττάρων του στρώματος, αφού πολλά από τα κύτταρά του έχουν το ίδιο αρχέγονο κύτταρο με τις μυελικές σειρές^{96,97}. Είναι επίσης γνωστή η μη καλή εγκατάσταση του μοσχεύματος μετά διάφορους *ex vivo* χειρισμούς του, πιθανότατα λόγω διαταραχών των χορηγούμενων κυττάρων του στρώματος, εκτός από τα λεμφοκύτταρα του μοσχεύματος που ρυθμίζουν τη φυσιολογική αιμοποίηση τόσο αμέσως όσο και μέσω των διαφόρων λεμφοκινών.

Στην απλαστική αναιμία στον άνθρωπο δεν υπάρχουν άμεσες σαφείς αποδείξεις για την ύπαρξη διαταραχών του στρώματος του μυελού και η εμφάνιση μορφολογικών διαταραχών των κυττάρων του στρώματος στις βιοψίες μυελού δεν είναι σταθερό εύρημα⁹⁸⁻¹⁰². Οι διαταραχές αυτές θα μπορούσαν να μην είναι η αιτία, αλλά οι συνέπειες της ίδιας της νόσου, αφού η παραγωγή *in vitro* των γνωστών παραγόντων ανάπτυξης και ωρίμανσης των αιμοποιητικών κυττάρων και τα επίπεδά τους στον ορό των αρρώστων βρίσκονται φυσιολογικά ή αυξημένα¹⁰³. Εντούτοις, υπάρχουν αρκετά δεδομένα, που ενοχοποιούν τις διαταραχές του στρώματος σε μερικές περιπτώσεις κληρονομικής αναιμίας σε ποντικούς με διαταραχές του μικροπεριβάλλοντος (στα ποντίκια W/W^v), που δεν διορθώνονται με μεταμόσχευση φυσιολογικού μυελού. Πειράματα σε ζώα μετά χορήγηση βουσουλφάνης, βενζολίου ή τοπικής ακτινοβολίας (πάνω από 4 Gy), έδειξαν ότι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να προκαλέσουν απλαστική αναιμία λόγω διαταραχών στα κύτταρα του στρώματος¹⁰⁴. Έχει επίσης αναφερθεί και στον άνθρωπο μια κληρονομική υποπλασία του μυελού λόγω διαταραχής του μικροπεριβάλλοντος¹⁰⁵. Άλλα δεδομένα που ενισχύουν το ρόλο του στρώματος για τη φυσιολογική αιμοποίηση είναι ο βοηθητικός ρόλος μερικών υποπληθυσμών T λεμφοκυττάρων στις μεταμοσχεύσεις ζώων, η συσχέτιση της βαρύτητας της απλαστικής αναιμίας και της βαρύτητας των ιστολογικών βλαβών του στρώματος, η συχνά εμφανιζόμενη μη εγκατάσταση ενός ομοιογονιδιακού μοσχεύματος και, τέλος, η ανάγκη ύπαρξης μιας στιβάδας ινοβλαστών και λιποκυττάρων για την επί μακρόν διατήρηση των *in vitro* καλλιιεργειών αρχέγονων κυττάρων στον άνθρωπο. Έμμεση ένδειξη για την ύπαρξη βλάβης στα κύτταρα του στρώματος είναι η μερική ή η κατά τόπους επαναποίκιση ή και η αποτυχία της μεταμόσχευσης, μετά την ακτινοβολία με υψηλές δόσεις ή τη χορήγηση έντονης χημειοθεραπείας, αν και τούτο δεν είναι εύκολο να αποδειχτεί. Όπως αναφέρθηκε, σε αρκετές περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας δεν φαίνεται να επικρατούν οι διαταραχές του στρώματος του μυελού, αφού η επαναποίκιση μετά επιτυχή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι στις περισσότερες περιπτώσεις ικανοποιητική, αφού τα κύτταρα του στρώματος εκτός από τα μακροφάγα είναι προέλευσης του δέκτη¹⁰⁶. Στις περισσότερες περιπτώσεις απλα-

στικής αναιμίας, τα κύτταρα του στρώματος έχουν φυσιολογικές *in vitro* λειτουργίες, ενώ συχνά βρίσκεται περίσσεια αυξητικών παραγόντων, με σύγχρονη μείωση της IL-1 και του SCF (stem cell factor), που όμως η χορήγησή τους δεν διορθώνει την απλαστική αναιμία¹⁰.

Παθολογικά ρυθμιστικά κύτταρα

Ο ρόλος του ανοσολογικού συστήματος στη ρύθμιση της φυσιολογικής και της παθολογικής αιμοποίησης υπήρξε το αντικείμενο πολλών εργασιών τα τελευταία χρόνια και υπήρξαν σοβαρές ενδείξεις για τη συμμετοχή του ανοσολογικού συστήματος στην πρόκληση, τη συντήρηση και την εξέλιξη της νόσου στο 50% περίπου των περιπτώσεων επίκτητης απλαστικής αναιμίας.

Στους αρρώστους με απλαστική αναιμία παρατηρείται μεγάλη αύξηση διαφόρων αυξητικών παραγόντων της αιμοποίησης. Φυσιολογικά η αιμοποίηση ρυθμίζεται από διάφορες κυτταροκίνες ή και άλλες ουσίες που παράγονται τόσο από τα Τ λεμφοκύτταρα, όσο και από άλλα κύτταρα του στρώματος του μυελού, οι οποίες ασκούν τόσο διεγερτική όσο και κατασταλτική δράση στα αρχέγονα και προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα. Η παρουσία παθολογικών υποπληθυσμών λεμφοκυττάρων μπορεί να επηρεάζει αρνητικά την αιμοποίηση, παρά το γεγονός ότι τα λεμφοκύτταρα αρρώστων με απλαστική αναιμία έχουν την ικανότητα μετά διεγερση να παράγουν διάφορους αυξητικούς παράγοντες, γεγονός που δείχνει ότι τα παθολογικά ρυθμιστικά κύτταρα δεν ευθύνονται για τη δημιουργία του υποπλαστικού μυελού.

Ο μηχανισμός της διαταραχής των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή/και του μικροπεριβάλλοντος είναι πιθανόν ανοσολογικής αρχής¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, ενώ μπορεί να οφείλεται και σε μια τοπική διαταραχή της παραγωγής αυξητικών παραγόντων ή και σε διαταραχή των υποδοχέων τους στα αρχέγονα κύτταρα. Τέτοια διαταραχή των προγονικών κυττάρων, με τη μεσολάβηση αντισωμάτων, έχει βρεθεί στο συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και στις ερυθροβλαστοπενίες (χυμικοί αναστολείς της αιμοποίησης), αλλά σ' αυτές τις περιπτώσεις η διαταραχή αφορά κυρίως τα δεσμευμένα κύτταρα και όχι τα πολυδύναμα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Στην απλαστική αναιμία, η άμεση αντίδραση Coombs είναι πάντοτε αρνητική και σπάνια εμφανίζεται αναστολή της ανάπτυξης των *in vitro* αποικιών των αρχέγονων κυττάρων (CFU-E, CFU-GM) παρουσία ορού των αρρώστων. Στους αρρώστους με απλαστική αναιμία έχει βρεθεί διαταραχή της σχέσης T4/T8 λεμφοκυττάρων, αύξηση των κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων στο αίμα και κυρίως στο μυελό, αναστολή της ανάπτυξης *in vitro* των φυσιολογικών CFU-E και CFU-GM παρουσία των λεμφοκυττάρων, ενώ οι αποικίες αναπτύσσονται μετά επώαση με ορό κατά των Τ λεμφοκυττάρων (ATG)^{110,111}. Παράγοντες που αναστέλλουν την ανάπτυξη των αποικιών των αρχέγονων κυττάρων φαίνεται ότι είναι οι υπερπαραγόμενες από τα διεγερμένα λεμφοκύτταρα λεμφοκίνες¹¹² και ιδιαίτερα η IFN- γ ¹¹¹⁻¹¹³ και ο παράγων νέκρωσης των όγκων (TNF- α)¹¹⁴. Παρά τα σημαντικά αυτά δεδομένα, θα πρέπει η τελική ανάλυση της

αιτιολογικής συσχέτισης να γίνεται με πολλή προσοχή, αφού ήδη οι άρρωστοι αυτοί έχουν πάρει πολλές μεταγγίσεις και έχουν μεγάλη πιθανότητα να έχουν ευαισθητοποιηθεί κατά αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, με αποτέλεσμα εμφάνιση λεμφοκυτταροτοξικότητας *in vitro*. Τα αρχέγονα κύτταρα παραμένουν μειωμένα ακόμα και στις περιπτώσεις όπου η νόσος βρίσκεται σε κλινική ύφεση και η ανάπτυξη τους *in vitro* αναστέλλεται παρουσία των λεμφοκυττάρων του αρρώστου¹¹⁵. Μια άλλη πειραματική απόδειξη για την ανοσολογική προέλευση της απλαστικής αναιμίας είναι η αναπαραγωγή των παραπάνω πειραματικών δεδομένων σε πειραματόζωα, με χορήγηση ομόλογων λεμφοκυττάρων μετά πρόκληση απλασίας από ακτινοβόληση με μικρότερες από τις θανατηφόρες δόσεις^{116,117}. Εξάλλου, η κατασταλτική δράση των T λεμφοκυττάρων στη φυσιολογική αιμοποίηση φαίνεται και από την αύξηση των αποικιών των αρχέγονων κυττάρων *in vitro* μετά την απομάκρυνσή τους καθώς και των μονοπύρηνων κυττάρων. Εξάλλου με την εφαρμογή αντισωμάτων κατά της IFN- γ στις καλλιέργειες *in vitro* παρουσία των λεμφοκυττάρων, οι καλλιέργειες αναπτύσσονται φυσιολογικά και έτσι βρέθηκε ότι ο διαλυτός αναστολέας των *in vitro* καλλιιεργειών, τόσο του αίματος όσο και του μυελού, είναι η IFN- γ , η οποία αναστέλλει το σχηματισμό αποικιών των προγονικών κυττάρων CD34⁺ CD38⁺ ή CD34⁺CD38⁻.

Οι περισσότεροι άρρωστοι με απλαστική αναιμία εμφανίζουν αύξηση της δραστηριότητας των κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στο αίμα και ιδιαίτερα στο μυελό και αυξημένη παραγωγή IFN- γ από τα λεμφοκύτταρα και παθολογική έκφραση των γόνων της IFN- γ στα κύτταρα του μυελού¹¹⁸. Η IFN- γ προκαλεί ενεργοποίηση πολλών γονιδίων στα κύτταρα στόχους, που μπορεί να συμμετέχουν στον προγραμματισμένο θάνατο (apoptosis) των αρχέγονων κυττάρων ή και σε διαταραχές της λειτουργίας τους, όπως στον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση, τη δράση αυξητικών παραγόντων κ.λπ.¹¹⁹.

Πολλά δεδομένα δείχνουν τον ρόλο της ανοσοκαταστολής στην παθογένεση της απλαστικής αναιμίας. Αρκετοί άρρωστοι με απλαστική αναιμία απαντούν στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ενώ έχει βρεθεί ότι έχουν παθολογικές τιμές αρκετών ανοσολογικών μορίων, που παίζουν ρόλο στην αιμοποίηση. Έτσι φαίνεται ότι η IL-2, που παράγεται από τα μακροφάγα, τα NK κύτταρα, τα B λεμφοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, παίζει σημαντικό ρόλο τόσο για τις διάφορες ανοσολογικές αντιδράσεις, όσο και στη ρύθμιση της αιμοποίησης, μέσω της αυξημένης παραγωγής αυξητικών παραγόντων από τα κύτταρα του στρώματος, τόσο για τα πολυδύναμα αιμοποιητικά κύτταρα, όσο και για τα κύτταρα της ερυθράς σειράς. Έτσι με τη χορήγηση ανοσοκαταστολής γίνεται ρύθμιση και αποκατάσταση της δεξαμενής των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η ανοσολογική διαταραχή στην απλαστική αναιμία οφείλεται γενικά στην αυξημένη δραστηριότητα των NK κυττάρων, τον αυξημένο αριθμό των διεγερμένων T κατασταλτικών/κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, την αυξημένη παραγωγή IL-2 και IFN- γ και την αύξηση των διαλυτών υποδοχέων για την IL-2.

Τα NK κύτταρα είναι μεγάλα λεμφοκύτταρα με κοκκία, που προκαλούν άμεση λύση κυττάρων όγκων ή διαφόρων κυττάρων στόχων που έχουν προσβλη-

θεί από ιούς, ενώ παράγουν επίσης IFN- γ , IL-2 και ένα παράγοντα που διεγείρει την ανάπτυξη αποικιών (CSA). Τα κύτταρα αυτά υπό ορισμένες συνθήκες αναστέλλουν το σχηματισμό αποικιών *in vitro* τόσο της κοκκιώδους όσο και της ερυθράς σειράς. Φυσιολογικά στις καλλιέργειες *in vitro*, όταν δεν υπάρχουν εξωγενείς αυξητικοί παράγοντες, τα NK κύτταρα παράγουν κυτταροκίνες οι οποίες διατηρούν την ανάπτυξη των αποικιών, αν και σε ορισμένες καταστάσεις τα ίδια κύτταρα προκαλούν αναστολή της ανάπτυξης των αποικιών. Στους αρρώστους με απλαστική αναιμία η δραστηριότητα των NK κυττάρων επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα μετά την αιματολογική αποκατάσταση.

Η IFN- γ παράγεται από διεγερμένα T λεμφοκύτταρα και έχει ως αποτέλεσμα καταστολή της αιμοποίησης. Τα λεμφοκύτταρα των αρρώστων με απλαστική αναιμία *in vitro* μετά διέγερση παράγουν αυξημένα ποσά IFN- γ , η παραγόμενη IFN- γ παραμένει για περισσότερο χρονικό διάστημα, τα λεμφοκύτταρα πολλών αρρώστων παράγουν αυτόματα IFN- γ και μεγάλος αριθμός αρρώστων έχει στον ορό αυξημένα επίπεδα IFN- γ που μειώνονται μετά την εφαρμογή ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ιντερφερόνες είναι δυνητικοί αναστολείς του σχηματισμού αποικιών *in vitro*, τόσο με άμεση δράση στα προγονικά κύτταρα, όσο και εμμέσως μέσω των βοηθητικών κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος^{113,118,120}, γεγονότα όμως που δεν επιβεβαιώνονται πάντα¹²¹, ενώ έχει βρεθεί μείωση και άλλων αυξητικών παραγόντων, όπως της ερυθροποιητίνης, της IL-1 και άλλων αιμοποιητικών παραγόντων^{122,123}.

Στην απλαστική αναιμία βρίσκεται επίσης αυξημένος και ο TNF- α , που έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή της ανάπτυξης των *in vitro* αποικιών των φυσιολογικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Οι αυξημένες τιμές του TNF- α σχετίζονται με το βαθμό τόσο της θρομβοπενίας όσο και της αναιμίας και της λευκοπενίας. Ο TNF- α και η IFN- γ δρουν συνεργικά για την καταστολή της αιμοποίησης.

Η κλινική απόδειξη της ύπαρξης κάποιας δυσλειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος στην απλαστική αναιμία ενισχύεται και από τη μείωση των διεγερμένων T λεμφοκυττάρων μετά την επιτυχή ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η επικρατούσα σήμερα υπόθεση είναι ότι η απλαστική αναιμία προκαλείται από διάφορα κύτταρα και προϊόντα του ανοσολογικού συστήματος και κυρίως από τα διεγερμένα T λεμφοκύτταρα, που ευθύνονται τόσο για την άμεση καταστροφή των κυττάρων, όσο και για την παραγωγή κυτταροκινών, όπως IFN- γ και TNF- α που καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό τους.

Η συμμετοχή ενός ανοσολογικού μηχανισμού για την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας εξηγεί αρκετές κλινικές παρατηρήσεις, όπως π.χ. τη βελτίωση ή την ίαση της νόσου με τη χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικής (ALG) ή αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης (ATG), μεγάλων δόσεων κορτικοειδών, κυκλοσπορίνης ή πλασμαφαίρεσης. Η ALG προκαλεί διέγερση των T λεμφοκυττάρων των αρρώστων με απλαστική αναιμία, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή λεμφοκινών και άλλων αυξητικών παραγόντων, που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων¹²⁴. Επίσης όταν μετά την απλή χορή-

γηση ομοιογονιδιακού μοσχεύματος για την αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας, εμφανιστεί απόρριψή του, το ίδιο μόσχευμα εγκαθίσταται και λειτουργεί μετά χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας¹²⁵. Με τον ίδιο τρόπο μετά τη χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας για αλλογενή μεταμόσχευση ή μετά απόρριψη του μοσχεύματος μπορεί να εμφανιστεί αυτόλογη αποκατάσταση¹²⁶⁻¹²⁸. Ένας ανοσολογικός μηχανισμός ενοχοποιείται επίσης και για την εμφάνιση απλαστικής αναιμίας από φάρμακα (χλωραμφενικόλη) ή από ιούς (ηπατίτιδα, HIV), αν και ο μηχανισμός αυτός δεν έχει απόλυτα αποδειχτεί¹²⁹.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ¹⁻⁴

Η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι πολύ σημαντική για την ταχεία έναρξη της κατάλληλης θεραπείας, ιδιαίτερα σε μερικές περιπτώσεις που έχουν ήδη από την αρχή χαρακτηρες κακής πρόγνωσης, όπως πολύ βαριά απλαστική αναιμία ή απλαστική αναιμία μετά ηπατίτιδα.

Η έναρξη της νόσου είναι συνήθως ύπουλη και ο άρρωστος συχνά παραπονείται για προοδευτική καταβολή των δυνάμεων, εύκολη κόπωση και αδυναμία λόγω της προοδευτικής σχετικά ταχείας εγκατάστασης αναιμίας. Σε αρκετές περιπτώσεις συνοδεύεται από εμφάνιση αιμορραγικών εκδηλώσεων, ιδιαίτερα από το δέρμα και τους βλεννογόνους, λόγω της συνυπάρχουσας θρομβοπενίας. Συνήθως η αιμορραγική διάθεση είναι ήπια και συχνά τα πρώτα σημεία της νόσου μπορεί να είναι πετέχειες, ουλорραγία, επίσταξη, μηνορραγία ή αιματοουρία και αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή ή σπανιότερα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η εμφάνιση λοιμώξεων κατά την έναρξη της νόσου είναι σπάνια παρά την ύπαρξη συνήθως βαριάς λευκοπενίας και ουδετεροπενίας. Αντίθετα, οι λοιμώξεις αποτελούν το κύριο πρόβλημα κατά την πορεία και την εξέλιξη της νόσου και ευθύνονται για σημαντικό ποσοστό της νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η κλινική εξέταση δείχνει συνήθως ωχρότητα, ανάλογη με το βαθμό της αναιμίας και πετέχειες ή εκχυμώσεις, αν και αυτές δεν είναι ανάλογες με τη βαρύτητα της θρομβοπενίας. Οι άρρωστοι κατά την έναρξη της νόσου συνήθως δεν εμφανίζουν πυρετό, ούτε διόγκωση λεμφαδένων ή διόγκωση του ήπατος και του σπληνός.

Η διάγνωση βασίζεται στην ανεύρεση παγκυτταροπενίας χωρίς διήθηση του μυελού από ξένα κύτταρα και χωρίς στοιχεία δυσμυελοποίησης. Η παγκυτταροπενία υπάρχει σχεδόν πάντα ήδη κατά την πρώτη εξέταση του αρρώστου, αν και σπανιότερα σε ένα μικρό ποσοστό οι άρρωστοι δεν εμφανίζουν βαριά ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Η ανεύρεση ερυθροβλαστών ή και άωρων κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς στο περιφερικό αίμα (λευκοερυθροβλαστική αντίδραση) είναι σημαντικό στοιχείο κατά της διάγνωσης της απλαστικής αναιμίας.

Η βαρύτητα της αναιμίας ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο προσέλευσης του αρρώστου ή με τη λήψη μεταγγίσεων. Θεωρητικά, η αναιμία στην αρχή της νόσου μπορεί να μην αποτελεί την κύρια εκδήλωσή της και είναι δυνατόν να είναι

ήπια ή και να απουσιάζει. Συνήθως οι πρώτες εκδηλώσεις της νόσου, ήδη από την εγκατάσταση της ολικής μυελικής ανεπάρκειας, είναι η εμφάνιση των συνεπειών της θρομβοπενίας και της ουδετεροπενίας, λόγω του μικρού χρόνου ζωής των αιμοπεταλίων και των πολυμορφοκυττάρων. Αντίθετα, επί πλήρους αναστολής της ερυθράς σειράς, η αναιμία εμφανίζεται αρκετά αργότερα, λόγω της υπό φυσιολογικές συνθήκες μεγαλύτερης επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αναιμία είναι κλασικά ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική ή ελαφρά μακροκυτταρική, λόγω του έντονου ερυθροκυτταρικού stress. Η απουσία των παραπάνω χαρακτηριστικών δεν θα πρέπει να αποκλείει τη διάγνωση της νόσου, όταν ήδη ο άρρωστος έχει προηγουμένως κάποιους λόγους να εμφανίζει μακροκυττάρωση ή υποχρωμία και μικροκυττάρωση. Χαρακτηριστική είναι η εμφάνιση μειωμένου αριθμού δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) (συνήθως κάτω από 50.000/μl) με τάση για πλήρη απουσία τους. Η βαρύτητα της ουδετεροπενίας ποικίλλει σημαντικά (πολυμορφοπύρρηνα μεταξύ 0 και 1.500/μl), ενώ παράλληλα είναι μειωμένος και ο αριθμός των μονοκυττάρων και των ηωσινοφίλων. Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων, στις περιπτώσεις με λευκοπενία μέτριας βαρύτητας, είναι συνήθως φυσιολογικός ή/και αυξημένος, ενώ στη βαριά απλαστική αναιμία εμφανίζεται έντονη λεμφοπενία.

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι σχεδόν πάντοτε κάτω από 50.000/μl και στους περισσότερους αρρώστους είναι κάτω από 25.000/μl. Το μέγεθος των αιμοπεταλίων και οι λειτουργικές τους δοκιμασίες είναι συνήθως φυσιολογικά, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Το ίδιο ισχύει και για τη μορφολογία και τις λειτουργίες των πολυμορφοκυττάρων και έτσι ερμηνεύονται οι σπανιότερες κλινικές επιπτώσεις της ουδετεροπενίας στην απλαστική αναιμία, παρ' όλων ό,τι είναι συνήθως βαρύτερη σε σχέση με τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Η εργαστηριακή διερεύνηση του μηχανισμού πήξεως είναι φυσιολογική, ενώ είναι παρατεταμένος μόνο ο χρόνος ροής. Οι άρρωστοι επίσης εμφανίζουν φυσιολογικά ή αυξημένα επίπεδα σιδήρου και τρανσφερρίνης στον ορό, με αποτέλεσμα αύξηση του κορεσμού τρανσφερρίνης. Ο ιστοτοπικός έλεγχος της κινητικής του σιδήρου (^{59}Fe) δείχνει πρόωρη καθήλωση του ισοτόπου στο ήπαρ, ενώ λόγω της μείωσης της ερυθροποίησης είναι μειωμένη τόσο η κάθαρση του σιδήρου, όσο και η ενσωμάτωσή του στο μυελό.

Η αναρρόφηση του μυελού μπορεί να μην αποδώσει υλικό ή να περιέχει πολύ λίγα κύτταρα και των τριών μυελικών σειρών (σπάνιοι ερυθροβλάστες, λίγα προμυελοκύτταρα, λίγα ή καθόλου μεγακαρυοκύτταρα), ενώ παρατηρούνται αρκετά κύτταρα του στρώματος (ιδιαίτερα λιποκύτταρα) και αρκετά λεμφοκύτταρα ή και πλασματοκύτταρα. Ουσιαστική για τη διάγνωση της νόσου είναι η τέλεση βιοψίας μυελού ή καλύτερα περισσότερων βιοψιών σε διαφορετικές θέσεις, λόγω της πιθανότητας ύπαρξης εστιών αιμοποίησης κατά τόπους. Στην αναρρόφηση ο μυελός μπορεί σπάνια να εμφανίζει σχεδόν φυσιολογική κυτταροβρίθεια ή ακόμα και να είναι υπερκυτταρικός και γι' αυτόν τον επιπλέον λόγο, για να τεθεί η διάγνωση απαιτούνται περισσότερες βιοψίες. Έτσι για να τεθεί η διά-

Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης βαριάς απλαστικής αναιμίας

ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΑΙΜΑ (τουλάχιστον δύο)

Αναιμία με ΔΕΚ κάτω από 1%

Πολυμορφοπύρρηνα κάτω από 500/μl

Αιμοπετάλια κάτω από 20.000/μl

ΜΥΕΛΟΣ

Πολύ υποπλαστικός (κυτταροβρίθεια <25% της φυσιολογικής)

ή

Μέτρια υποπλαστικός (κυτταροβρίθεια 25-50% της φυσιολογικής, αλλά με ποσοστό αιμοποιητικών κυττάρων κάτω από 30%)

γνωση, είναι ουσιαστική τόσο η εκτέλεση μυελογράμματος όσο και βιοψίας μυελού¹³⁰⁻¹³², με τον αποκλεισμό της ανεύρεσης διήθησης του μυελού από βλαστικά κύτταρα (λευχαιμία ή λέμφωμα) ή από κακοήθη κύτταρα, της ύπαρξης μυελοϊνώσης ή δυσμυελοποίησης και της προσβολής του μυελού από φυματίωση. Συχνά σε περιπτώσεις πολύ υποκυτταρικού μυελού, υπάρχει δυσκολία για την αξιολόγηση της ανεύρεσης μιας μικρής αύξησης των βλαστικών κυττάρων, ενώ με τη βιοψία αξιολογείται καλύτερα η ομοιογενής ή ετερογενής ερήμωση του μυελού, που χαρακτηρίζουν την ύπαρξη της απλαστικής αναιμίας ή του υποπλαστικού μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου αντίστοιχα. Σημαντική επίσης είναι η ανεύρεση ή η απουσία στη βιοψία διαταραχών κατανομής ή και βλαβών των κυττάρων του στρώματος καθώς και η ανεύρεση εστιών παραμένουσας μυελοποίησης ή και αναγέννησης, που επηρεάζουν σημαντικά την πορεία και την πρόγνωση της νόσου¹³³.

Τελικά η διάγνωση βασίζεται στην ανεύρεση της κλασικής τριάδας, αναιμίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας στο περιφερικό αίμα και στην απουσία και των τριών σειρών στο μυελό. Συχνά για τον αποκλεισμό της ύπαρξης οστικών βλαβών ή νεοπλασματικών διηθημάτων απαιτείται ακτινολογικός έλεγχος. Ο υποπλαστικός μυελός μπορεί να αξιολογηθεί επίσης και με τη μαγνητική τομογραφία. Τελικά, θα πρέπει να αξιολογούνται κατάλληλα όλα τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και η διάγνωση της απλαστικής αναιμίας να τίθεται με τον αποκλεισμό όλων των άλλων περιπτώσεων που συνοδεύονται από παγκυτταροπενία. Η βαρύτητα της απλαστικής αναιμίας έχει πολύ μεγάλη κλινική και προγνωστική σημασία και τα κριτήρια της βαριάς απλαστικής αναιμίας, που απαιτεί και ιδιαίτερη θεραπευτική αντιμετώπιση, φαίνονται στον πίνακα 2.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ¹⁻⁴

Η διαφορική διάγνωση της απλαστικής αναιμίας θα πρέπει να γίνεται από όλες τις καταστάσεις που προκαλούν παγκυτταροπενία, όπως διήθηση του μυε-

λού από οξεία ή χρόνια λευχαιμία, λέμφωμα, λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα, μυέλωμα, μεταστάσεις συμπαγών όγκων, νευροβλάστωμα στα παιδιά (αποκλείονται με το μυελόγραμμα και τη βιοψία μυελού), μυελοσκληρίωση, οστεοπέτρωση, υπερσπληνισμό και θησαυριστώσεις (βιοψία και σπινθηρογράφημα μυελού, απουσία μεγαλοσπληνίας), ανεπάρκεια αιμοποιητικών παραγόντων όπως βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος ή και από παγκυτταροπενία ανοσολογικής αρχής (πλούσιος μυελός). Συχνά υπάρχουν δυσκολίες στη διαφορική διάγνωση της νεκροτικής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας (ΝΠΑ), που στην πορεία της μπορεί να επιπλακεί με εμφάνιση μυελικής απλασίας. Επίσης αρκετά συχνά, κατά τη διάγνωση ή στην εξέλιξη της απλαστικής αναιμίας, μπορεί να εμφανιστεί ένας παθολογικός κλώνος ΝΠΑ (διάκριση με τη δοκιμασία σουκρόζης και τη δοκιμασία Ham-Dacie ή με την ανίχνευση της έλλειψης του DAF (CD55) και του MIRL (CD59) από την επιφάνεια των ερυθρών^{134,135}.

Υπάρχει επίσης δυσκολία στη διαφορική διάγνωση της απλαστικής αναιμίας από τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ανθεκτικές αναιμίες) και ιδιαίτερα όταν συνοδεύονται από υποκυτταρικό μυελό (υπάρχουν έντονες αλλοιώσεις δυσμυελοποίησης, χρωμοσωματικές διαταραχές, παθολογική ανάπτυξη των *in vitro* αποικιών των αρχέγονων κυττάρων και συχνά αύξηση των βλαστικών κυττάρων). Αυτό τονίζει την ανάγκη σε κάθε περίπτωση της λεπτομερούς λήψης ιστορικού και διερεύνησης των ατομικών συνηθειών, της επαγγελματικής έκθεσης, των ασχολιών, ιδιομορφιών, προσφιλών ενασχολήσεων κ.λπ. και της καλής αξιολόγησης όλων των κλινικών ευρημάτων και των παρακλινικών εξετάσεων. Με το συγκερασμό όλων των παραπάνω στοιχείων και ευρημάτων τελικά η διάγνωση της απλαστικής αναιμίας γίνεται σχετικά εύκολη.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η άμεση πρόγνωση της απλαστικής αναιμίας σχετίζεται με την κλινική και την εργαστηριακή βαρύτητα, που σχετίζονται με την πιθανότητα επιβίωσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου και αποτελεί το σημαντικότερο στοιχείο για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας. Συνήθως η βαριά απλαστική αναιμία εμφανίζεται ήδη από τη διάγνωση της νόσου και σπάνια μπορεί να επιδεινωθεί αργότερα λόγω, π.χ., εμφάνισης κάποιας βαριάς λοίμωξης ή και της χορηγούμενης θεραπείας. Ανάλογα με την πορεία κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου από τη διάγνωση, η νόσος χαρακτηρίζεται κλινικά ως οξεία, υποξεία και χρόνια και φαίνεται ότι μπορεί να εκδηλώνεται με όλο το φάσμα της βαρύτητας, από την πολύ ήπια μέχρι την πολύ βαριά μορφή της. Η καμπύλη επιβίωσης κατά τη διάρκεια του πρώτου χρόνου από τη διάγνωση είναι εκθετική και αντανακλά τη μεγάλη κλινική ετερογένεια της βαρύτητας της νόσου.

Σημαντική σημασία για την έκβαση της νόσου έχει ο τρόπος έναρξής της. Βαρύτερη πορεία και πιθανή κακή έκβαση εμφανίζουν οι περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας με οξεία έναρξη και κλινικές εκδηλώσεις και ιδιαίτερα έντονη αιμορραγική διάθεση (πετέχειες, ουλορραγία, επίσταξη κλπ) και εμπύρετες τοπι-

κές ή γενικευμένες κοινές ή και ειδικές λοιμώξεις, που εξαρτώνται βεβαίως από το βαθμό της κυτταροπενίας. Σημαντικός παράγων για την πρόγνωση της νόσου είναι η ηλικία και οι άρρωστοι με ακραίες ηλικίες εμφανίζουν συνήθως χειρότερη κλινική πορεία, οι μεν νέοι συνήθως επειδή εμφανίζουν βαρύτερη νόσο και οι ηλικιωμένοι γιατί είναι πιο ευαίσθητοι στην εμφάνιση επιπλοκών. Μεγάλη σημασία για την πρόγνωση έχει επίσης η αιτιολογία της απλαστικής αναιμίας. Είναι γνωστό, ότι μερικά φάρμακα προκαλούν ηπιότερη μυελική απλασία, λόγω καταστροφής μόνο των αρχέγονων κυττάρων που βρίσκονται σε κυτταρικό κύκλο, χωρίς να επηρεάζουν εκείνα που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας, ενώ η παρατεταμένη χορήγηση άλλων φαρμάκων συνοδεύεται από εμφάνιση βαριάς απλαστικής αναιμίας. Βαριά είναι επίσης η απλαστική αναιμία που συνοδεύει την ηπατίτιδα και σήμερα αποτελεί την απόλυτη ένδειξη για άμεση εκτέλεση μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Η άμεση πρόγνωση των κληρονομικών απλασιών είναι συνήθως καλή και ο κίνδυνος για την ανάπτυξη απλαστικής αναιμίας είναι αυξημένος όταν συνυπάρχουν διαμαρτίες διάπλασης. Η εξέλιξη της νόσου είναι καλύτερη όσο πιο όψιμη είναι η εμφάνιση των αιματολογικών διαταραχών. Η εμφάνιση απλαστικής αναιμίας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να επιβαρύνει την πορεία της και είναι αυξημένος ο κίνδυνος εμφάνισης αυτόματων αποβολών και αιμορραγικών ή λοιμωδών επιπλοκών μετά τον τοκετό^{59,63,66}.

Σημαντικό στοιχείο για την πρόγνωση αποτελεί ο βαθμός της κυτταροπενίας και ιδιαίτερα της ουδετεροπενίας. Η απλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται ως πολύ βαριά όταν τα πολυμορφοπύρρηνα είναι κάτω από 200/μl, βαριά όταν είναι μεταξύ 200 και 400/μl, ενώ δεν υπάρχουν σαφείς διαφορές στην πορεία της νόσου όταν ο αριθμός τους κυμαίνεται περί τα 1.000/μl. Λιγότερο σημαντικό προγνωστικό στοιχείο είναι ο βαθμός της θρομβοπενίας, επειδή πιθανότατα οι περισσότεροι άρρωστοι στη διάγνωση έχουν συχνά αιμοπετάλια κάτω από 30.000/μl και έτσι είναι δύσκολο να διακριθούν σαφείς ομάδες που έχουν διαφορετική πρόγνωση ανάλογα με το βαθμό των αιμοπεταλίων. Σε διάφορες πολυκεντρικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην εξέλιξη των αρρώστων που έχουν αιμοπετάλια μεταξύ 5-25.000/μl, ενώ είναι σαφές ότι η πορεία των αρρώστων είναι καλύτερη όταν τα αιμοπετάλια ξεπερνούν τις 50.000/μl. Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για τη συσχέτιση της εξέλιξης της νόσου ανάλογα με τον αριθμό των ΔΕΚ, αφού οι περισσότεροι άρρωστοι έχουν συνήθως πολύ χαμηλό αριθμό.

Σημαντικά επιπλέον προγνωστικά στοιχεία, για τους αρρώστους με την ίδια κλινική βαρύτητα, δίνει η βιοψία του μυελού των οστών. Η πρόγνωση είναι καλύτερη όταν ο έρημος μυελός περιέχει διάσπαρτες παραμένουσες εστίες μυελοποίησης ή αναγέννησης και ιδιαίτερα αν υπάρχουν κύτταρα της ερυθράς σειράς, προμυελοκύτταρα και λίγα μεγακαρυοκύτταρα¹³². Εκτός από τη βιοψία, η κυτταροβρίθεια του μυελού μπορεί επίσης να εκτιμηθεί σχετικά εύκολα με το σπινθηρογράφημα του μυελού¹³⁶⁻¹³⁸. Κακοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η ανεύρεση σημαντικής μείωσης της κυτταροβρίθειας του μυελού, η παρουσία οιδήματος, αιμορραγικών εστιών και η διαταραχή στην κατανομή του δικτύου ρετικουλίνης. Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν το πόσο σημαντικό στοιχείο για

Πίνακας 3.

$$0.35A + 0.15B + 0.20\Gamma + 0.14\Delta + 0.53E + 2.1Z - 3.7H$$

A = % ποσοστό των μυελικών κυττάρων στην αναρρόφηση μυελού

B = ΔΕΚ $\times 10^9/l$

Γ = πολυμορφοπύρηνια $\times 10^9/l$

Δ = αιμοπετάλια $\times 10^9/l$

E = διάστημα από τα πρώτα συμπτώματα μέχρι την αξιολόγηση (ανωτέρω όριο = 10)

Z = φύλο (άνδρας = 1, γυναίκα = 2)

H = βαρύτητα αιμορραγικών εκδηλώσεων από 0-4 (0 = καμιά, 1 = πορφύρα, 2 = αιμορραγίες βλεννογόνων, 3 = αιμορραγία πεπτικού, 4 = αιμορραγία αμφιβληστροειδούς)

Κάτω του 20, η άμεση πρόγνωση είναι πολύ βαριά

Από 20-40, βαριά απλαστική αναιμία

Από 40-60, μέτρια άμεση βαρύτητα

Πάνω του 60, δεν υπάρχει άμεση βαρύτητα

Πάνω από 80, η διάγνωση είναι αμφίβολη

την έκβαση της νόσου αποτελεί η σύγχρονη ανεύρεση διαταραχών των κυττάρων του στρώματος¹³³. Η πρόγνωση εξάλλου δεν φαίνεται να επηρεάζεται από την ύπαρξη στη βιοψία μυελού ιστοκυτταρικής ή πλασματοκυτταρικής αντίδρασης.

Με την πρόγνωση φαίνεται να σχετίζεται και το ποσόν της ενσωμάτωσης του ραδιενεργού σιδήρου στα ερυθρά και η νόσος έχει καλύτερη πορεία όταν η ενσωμάτωση του ισοτόπου ξεπερνάει το 50%. Στην κλινική πράξη ο προσδιορισμός της ενσωμάτωσης του ⁵⁹Fe είναι αρκετά πολύπλοκος και γι' αυτό δεν αποτελεί μέθοδο ρουτίνας και εφαρμόζεται μόνο αν υπάρχουν σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Επιπλέον στοιχεία για την πρόγνωση της νόσου δεν φαίνεται να δίνουν και οι in vitro καλλιέργειες των αιμοποιητικών κυττάρων, αφού, όπως αναφέρθηκε, η ανάπτυξή τους είναι συνήθως πολύ κακή.

Από τις κλινικές ομάδες των ασχολούμενων με τη νόσο έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες πολυπαραγοντικές παράμετροι, όπως ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος δείκτης του Camitta (βαριές περιπτώσεις της νόσου όσες έχουν 2 ή 3 από τα παρακάτω κριτήρια, όπως ΔΕΚ < 20.000/μl, πολυμορφοπύρηνια < 500/μl, αιμοπετάλια < 20.000/μl)⁶⁶. Από τη Γαλλική ομάδα έχει προταθεί ένας άλλος δείκτης που περιλαμβάνει και κλινικές παραμέτρους (πίνακας 3), ο οποίος όμως χρησιμοποιείται σπανιότερα¹³⁹. Γενικά, φαίνεται ότι για την αξιολόγηση της πρόγνωσης της απλαστικής αναιμίας πλεονεκτούν όσοι δείκτες λαμβάνουν υπόψη περισσότερες παραμέτρους¹¹. Περίπου το 30% των αρρώστων με απλαστική αναιμία έχουν κακή κατάληξη κατά τη διάρκεια των πρώτων 3-4 μηνών από τη διάγνωση και η πορεία αυτή μπορεί να βελτιωθεί με την καλύτερη υποστηρικτική αγωγή. Περίπου 30% των αρρώστων έχει επίσης κακή κατάληξη μεταξύ 3^{ου} μηνός και 2^{ου} έτους από τη διάγνωση και φαίνεται ότι αυτή η πορεία δεν εξαρτάται από τους αρχικούς προγνωστικούς παράγοντες. Σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου είναι η μείωση του αριθμού των μεταγίσεων και η βελτίωση των άλλων παραμέτρων της γενικής αίμα-

τος. Συχνότερα, το 80% των αρρώστων που επιζούν κατά την περίοδο αυτή, εμφανίζουν βελτίωση της ερυθράς σειράς, 75% βελτίωση της κοκκώδους σειράς (που είναι ικανοποιητική περίπου στο 40% των αρρώστων με πάνω από 1.000 πολυμορφοπύρρηνα ανά μl), ενώ η βελτίωση των αιμοπεταλίων εμφανίζεται στο 40% περίπου των αρρώστων και είναι γενικά ατελής (50-100.000/ μl) και πιο βραδεία.

Η αξιολόγηση στο τέλος του 2^{ου} έτους και στην περίοδο μέχρι 10 ετών από τη διάγνωση, έδειξε ότι επιβιώνει περίπου το 30% των αρρώστων και κακή κατάληξη είχαν οι άρρωστοι που δεν παρουσίασαν βελτίωση ή που υποτροπίασαν μετά τη θεραπεία (περίπου 45%). Γενικά, η επιβίωση μετά τον 3^ο μήνα είναι καλύτερη στους αρρώστους με μέτρια αρχική βαρύτητα της νόσου χωρίς περαιτέρω επιβάρυνση και με αρχικά βαριά νόσο που όμως εμφάνισαν βελτίωση με τη θεραπεία. Τα αποτελέσματα είναι χειρότερα στην περίπτωση αρχικά βαριάς νόσου, που δεν παρουσίασε βελτίωση με τη θεραπεία ή εμφάνισε επιβάρυνση¹⁴⁰.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Γενικά μέτρα – Υποστηρικτική θεραπεία

Η αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση του αρρώστου με απλαστική αναιμία θα πρέπει να εστιάζεται στην απομάκρυνση και διακοπή κάθε πιθανού υπεύθυνου τοξικού παράγοντα, αν από το ιστορικό υπάρχει υποψία έκθεσης του αρρώστου σε παράγοντες που ενοχοποιούνται αιτιολογικά για την εμφάνιση της νόσου. Από την αρχή θα πρέπει να γίνεται τυποποίηση των νέων σε ηλικία αρρώστων στο σύστημα ABO και στο σύστημα HLA καθώς και των μελών της οικογένειάς τους, με σκοπό την ανεύρεση ενός πιθανού συμβατού δότη για μεταμόσχευση μυελού. Η υποστηρικτική θεραπεία είναι απαραίτητη για την πρόληψη και την αντιμετώπιση των λοιμώξεων (νοσηλεία σε εξειδικευμένα κέντρα με προστατευμένο περιβάλλον) και διατήρηση ικανοποιητικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης και αιμοπεταλίων ανάλογα με το βαθμό αναιμίας και θρομβοπενίας. Επειδή η επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών επηρεάζεται σημαντικά από τον προηγούμενο αριθμό των μεταγίσεων αίματος ή παραγώγων του, θα πρέπει να δίνονται μεταγίσεις μόνο όταν υπάρχει ανάγκη λόγω συμπτωματικής αναιμίας ή αιμορραγικής διάθεσης. Θα πρέπει ήδη από την αρχή να λαμβάνεται πρόνοια για αποφυγή της αλλοανοσοποίησης και της ανάπτυξης αντισωμάτων κατά ελασσόνων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, που ευθύνονται για την εμφάνιση απόρριψης του μοσχεύματος σε περίπτωση μεταμόσχευσης. Για τον ίδιο λόγο θα πρέπει να αποφεύγεται η λήψη αίματος και παραγώγων του από μέλη της οικογένειας του αρρώστου, που σχεδιάζεται να μεταμοσχευτεί^{2,4,141,142}.

Με τις μεταγίσεις αίματος, η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να διατηρείται σε ικανοποιητικό επίπεδο, ώστε να μην εμφανίζονται σημεία υποξίας και συνήθως επί αναιμίας προοδευτικής εγκατάστασης η αιμοσφαιρίνη θα πρέπει να διατηρείται μεταξύ 7 και 8 gr/dl ανάλογα με την ηλικία. Τα χορηγούμενα συμπυκνωμένα ερυθρά θα πρέπει να είναι φαινοτυπικά συμβατά για τις κύριες ομάδες αί-

ματος (ABO, Rh, Kell, Duffy, Lewis), με σκοπό την πρόληψη της αλλοανοσοποίησης. Επίσης, για την πρόληψη της αλλοανοσοποίησης σε αντιγόνα του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας θα πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια για τη χορήγηση προϊόντων αίματος χωρίς λευκά με τη χρησιμοποίηση ειδικών φίλτρων ή ακτινοβόληση του αίματος και των αιμοπεταλίων. Πολύ σημαντική είναι η συστηματική παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας των μεταγγίσεων και ο περιοδικός έλεγχος για την αναζήτηση της πιθανής εμφάνισης αλλοανοσοποίησης. Με την εκτίμηση των αναγκών για μεταγγίσεις, μπορεί να αξιολογηθεί σωστά η έστω και μικρή ανταπόκριση, η οποία αντανακλά σε κάποιο βαθμό αποκατάσταση της μυελικής λειτουργίας, που φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά την πρόγνωση της νόσου.

Η εμφάνιση λοιμώξεων κατά την πορεία της απλαστικής αναιμίας εξαρτάται από το βαθμό της ουδετεροπενίας και οι λοιμώξεις είναι συχνές στη βαριά απλαστική αναιμία. Η ευαισθησία στις λοιμώξεις επιτείνεται από τη χορήγηση θεραπείας με κορτικοειδή ή/και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Είναι συχνή η εμφάνιση τόσο ιογενών όσο και μικροβιακών λοιμώξεων και οι συχνότερες εστίες εισόδου και διασποράς είναι συνήθως μικρές υποκλινικές εστίες από το δέρμα, την περιοχή του στόματος και του φάρυγγα και από την περιπρωκτική περιοχή, που δεν εμφανίζουν συχνά τοπικά κλινικά σημεία, λόγω της βαριάς ουδετεροπενίας και της έντονης μείωσης της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Ήδη από τη διάγνωση της νόσου θα πρέπει να λαμβάνεται πρόνοια για την πρόληψη της καταστροφής της φυσιολογικής χλωρίδας και του αποικισμού των αρρώστων από ανθεκτικά νοσοκομειακά στελέχη, με τη νοσηλεία των αρρώστων σε προστατευμένο περιβάλλον (δωμάτια με θετική πίεση ή νηματική ροή αέρα κλπ), ιδιαίτερα για τους αρρώστους με βαριά νόσο ή για εκείνους που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού.

Επειδή οι εμφανιζόμενες μικροβιαμίες έχουν συχνά ενδογενή προέλευση και κυρίως προέρχονται από την εντερική χλωρίδα, αρκετές ομάδες συνιστούν την προφυλακτική χορήγηση δυσασπορρόφητων αντιβιοτικών από το στόμα ή και αποστειρωμένης τροφής, ιδιαίτερα για εκείνους που νοσηλεύονται σε προστατευμένο περιβάλλον. Ουσιαστική είναι επίσης η φροντίδα για την καλή κατάσταση και αποστείρωση του δέρματος και των βλεννογόνων. Βέβαια, με όλα τα παραπάνω μέτρα και ιδιαίτερα για τους αρρώστους με χρόνια νόσο, υπάρχει ο κίνδυνος ανάπτυξης λοιμώξεων από ανθεκτικά στελέχη και έτσι θα πρέπει όλα τα προφυλακτικά μέτρα να εφαρμόζονται με μεγάλη προσοχή και σκεπτικισμό. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ιδιαίτερα η ανάγκη για πολύ στενή παρακολούθηση των αρρώστων, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπισή τους.

Όταν εμφανιστεί πυρετός, σύγχρονα με την αναζήτηση της εστίας λοίμωξης και του υπεύθυνου μικροβίου θα πρέπει να γίνεται επείγουσα αντιμετώπιση της πιθανής λοίμωξης, με άμεση έναρξη συνδυασμού αντιβιοτικών ευρέος φάσματος, είτε τυφλά, είτε ανάλογα με τα ευρήματα από τις ήδη υπάρχουσες καλλιέργειες των διαφόρων βιολογικών υγρών. Η θεραπεία θα πρέπει να τροποποιείται ανάλογα με τα αποτελέσματα των καλλιεργειών ή επί αναμονής τους, με αλ-

λαγή ή προσθήκη αντιβιοτικών με ευρύτερο φάσμα και με προσθήκη κάποιου αντιμυκητικού φαρμάκου ή, αν υπάρχουν ερπητικές βλάβες, και με προσθήκη acyclovir. Οι σηψαιμίες από αρνητικά κατά Gram μικρόβια εμφανίζουν βαριές κλινικές εκδηλώσεις και συχνά κακή εξέλιξη και απαιτούν εκτός από τα αντιβιοτικά και κατάλληλη υποστήριξη του κυκλοφορικού και των νεφρών¹¹⁰.

Σε περιπτώσεις βαριών λοιμώξεων από μικρόβια και μύκητες ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, μπορεί να ενδείκνυται και η χορήγηση μεταγγίσεων λευκών αιμοσφαιρίων. Σήμερα, η τακτική αυτή συνήθως δεν εφαρμόζεται, λόγω της ανάγκης καθημερινής χορήγησης των μεταγγίσεων λευκών και της δυσκολίας ανεύρεσης HLA συμβατών δοτών (αποκλείονται όπως αναφέρθηκε τα μέλη της οικογένειας όταν υπάρχει προοπτική μεταμόσχευσης μυελού) και δίνονται μόνο σε πολύ βαριές λοιμώξεις και ιδιαίτερα στα παιδιά. Τα τελευταία χρόνια, η ανάγκη αυτή έχει μειωθεί σημαντικά, λόγω των προόδων στη θεραπεία με τα καινούργια αντιβιοτικά και τη χρήση των αυξητικών παραγόντων. Θα πρέπει, τέλος, να τονιστεί, ότι ιδιαίτερα σ' αυτούς του αρρώστους δεν συνιστάται σε καμία περίπτωση η προφυλακτική χορήγηση μεταγγίσεων λευκών αιμοσφαιρίων^{67,143}.

Οι αιμορραγικές εκδηλώσεις αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση μεταγγίσεων αιμοπεταλίων, ενώ η προφυλακτική χορήγησή τους δεν συνιστάται, εκτός αν υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος αν τα αιμοπετάλια είναι κάτω από 20.000/μl, ενώ μπορεί να εμφανιστεί και με μεγαλύτερο αριθμό αιμοπεταλίων, όταν συνυπάρχουν λοίμωξη, διαταραχές της πήξεως και κακή κατάσταση των αγγείων¹¹⁰. Σημαντικά σημεία ενδεικτικά του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικής αιμορραγίας, είναι η ανεύρεση αρκετών αιμορραγιών στον αμφιβληστροειδή. Βέβαια και με τη χορήγηση αιμοπεταλίων υπάρχει ο κίνδυνος ευαισθητοποίησης κατά αντιγόνων των ομάδων αίματος και του συστήματος HLA¹⁴⁴. Έτσι θα πρέπει να δίνονται αιμοπετάλια από ένα HLA συμβατό δότη, που λαμβάνονται με μηχανήμα κυτταραφαίρεσης και που θα πρέπει να συντηρούνται σε ιδανικές συνθήκες και να χορηγούνται εντός των χρονικών ορίων στα οποία διατηρείται η λειτουργικότητά τους¹⁴⁵. Όπως συνιστάται και για κάθε μετάγγιση ερυθρών, έτσι και τα αιμοπετάλια, θα πρέπει να ακτινοβολούνται με 1500 rads, ιδιαίτερα σε αυτούς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού. Εκτός από την υποστηρικτική θεραπεία, που είναι σημαντική για την αρχική επιβίωση και την καλή ποιότητα ζωής του αρρώστου, έχει εφαρμοστεί θεραπεία με ανδρογόνα, με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως ALG ή ATG, με κορτικοειδή σε μικρές ή μεγάλες δόσεις, με κυκλοσπορίνη, μόνα τους ή σε συνδυασμό, καθώς και η μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Ανδρογόνα

Στην απλαστική αναιμία έχει εφαρμοστεί ήδη από πολλών ετών θεραπεία με ανδρογόνα, επειδή έχουν διεγερτική και ενισχυτική δράση στην ερυθροποίηση, λόγω αύξησης της παραγωγής ερυθροποιητίνης, της απευθείας δράσης τους

στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα και της προαγωγής της διαφοροποίησής τους προς CFU-E¹⁴⁶⁻¹⁵⁰.

Ενώ από παλιά έχουν χορηγηθεί υψηλές δόσεις ανδρογόνων, εντούτοις δεν έχει ακόμα αποδειχτεί η κλινική τους αποτελεσματικότητα και φαίνεται ότι μόνα τους τα ανδρογόνα δεν είναι αποτελεσματικά στη βαριά απλαστική αναιμία. Υπάρχουν εντούτοις ενδείξεις, ότι οι υψηλές δόσεις ανδρογόνων σε αρρώστους με απλαστική αναιμία συνδέονται με μεγαλύτερη επιβίωση και η δράση τους αφορά κυρίως στην ερυθρά σειρά, ενώ η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από το είδος του χρησιμοποιούμενου ανδρογόνου^{132,149,151,152}. Η αποτελεσματικότητά τους φαίνεται να είναι καλύτερη, όταν ήδη στο μυελό υπάρχει ένας αριθμός παραμενόντων αρχέγονων κυττάρων και φαίνεται ότι η χορήγησή τους θα πρέπει να είναι παρατεταμένη, ώστε να υπάρξει ο απαραίτητος χρόνος για να προλάβουν να δράσουν. Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται ότι όταν στη βιοψία μυελού υπάρχουν παραμένουσες αιμοποιητικές εστίες, τούτο θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ενδεικτικό σημείο για την πιθανή δράση των ανδρογόνων¹³². Αρκετοί συμφωνούν ότι τα ανδρογόνα θα πρέπει να δίνονται σε υψηλές δόσεις (1-2 mg/kg/24ωρο) και για διάστημα περίπου ενός έτους, ενώ η διακοπή τους θα πρέπει να είναι προοδευτική, με πολύ βραδεία μείωση της δόσης (σε 1-2 χρόνια), επειδή με τον τρόπο αυτό πιστεύεται ότι μειώνεται η συχνότητα των υποτροπών, αν και φαίνεται ότι τελικά λίγοι άρρωστοι εμφανίζουν νόσο που εξαρτάται από τα ανδρογόνα.

Σήμερα, από διάφορες ομάδες, τα ανδρογόνα χρησιμοποιούνται συγχρόνως με τη χορήγηση θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και συχνά, ιδιαίτερα σε γυναίκες, μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα αυτόλογης αποκατάστασης του μυελού μετά θεραπεία με ALG¹⁵³. Θα πρέπει βέβαια να χρησιμοποιούνται σκευάσματα που εμφανίζουν την μικρότερη ηπατοτοξικότητα, όπως π.χ. η φθοριοξυμεστερόνη σε σχέση με την νορεθανδρολόνη και την οξυμεθολόνη. Τούτο είναι πολύ σημαντικό, επειδή οι υψηλές δόσεις των ανδρογόνων συνοδεύονται από πολλές παρενέργειες, όπως αρρενοποίηση, αύξηση της τρίχωσης, ακμή, βράγχος φωνής, που έχουν συχνά σημαντικές αισθητικές και ψυχολογικές επιπτώσεις. Συχνή είναι επίσης η εμφάνιση οιδημάτων και υπερπλασίας του προστάτη στους ηλικιωμένους άνδρες, ενώ στα παιδιά ευθύνονται για πρόωρη σύγκλειση των αυξητικών χόνδρων, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του αναστήματος¹⁵⁴. Σημαντική είναι επίσης η ηπατοτοξικότητά τους, με εμφάνιση ικτέρου ή και ανικτερικής χολόστασης, σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατικής πελίωσης ή ηπατώματος (κυρίως στα άτομα με αναιμία Fanconi) και υπερτριγλυκεριδαιμίας με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριοσκλήρυνσης¹⁵⁵.

Ανοσοκατασταλτικά

Η θεραπεία εκλογής, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις απλαστικής αναιμίας με χαρακτηρισες βαριάς νόσου, είναι η μετάμόσχευση μυελού των οστών από HLA

απόλυτα συμβατά αδέρφια. Στην καθημέρα πράξη όμως, ένα μικρό μόνο ποσοστό των αρρώστων μπορεί να κάνει μεταμόσχευση μυελού, λόγω της μεγάλης ηλικίας και της μη ανεύρεσης απόλυτα συμβατού δότη. Έτσι έχουν εφαρμοστεί εναλλακτικές θεραπείες με βάση τα διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Στα ποικίλα ανοσοκατασταλτικά σχήματα συνήθως απαντά το 30-80% των αρρώστων στις διάφορες μελέτες, αλλά η διάρκεια χορήγησης και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και εξαρτώνται από τον υποκείμενο αιτιολογικό μηχανισμό της νόσου. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι η αντιλεμφοκυτταρική (ALG), η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (ATG), τα κορτικοειδή και η κυκλοσπορίνη. Οι πιθανοί τρόποι δράσης της ALG και της ATG είναι η ανοσοκαταστολή με σύγχρονη καταστροφή των κυτταροτοξικών T κυττάρων¹⁵, η ανοσολογική διέγερση με αύξηση της παραγωγής αυξητικών παραγόντων της αιμοποίησης, η διέγερση του πολλαπλασιασμού και της αυτοανανέωσης των αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων¹⁵⁶, η ανοσολογική τροποποίηση με παραγωγή μορίων που μιμούνται τη σύνδεση των ειδικών αντισωμάτων καθώς και η έμμεση δράση τους στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα^{107,156,157}. Η αιματολογική ανταπόκριση, όταν συμβεί, μπορεί να εμφανιστεί σε μερικές εβδομάδες ή μήνες από την αρχή της θεραπείας και μπορεί να συνεχίζεται ακόμα και μετά διακοπή της. Συχνά εντός 2-3 μηνών βελτιώνεται η ανάγκη για μεταγγίσεις αίματος, ενώ στο 5-10% των αρρώστων εμφανίζεται υποτροπή της νόσου. Η πλήρης κλινική ανταπόκριση είναι συνήθως βραδεία και συχνά ατελής, αλλά παρ' όλα αυτά, φαίνεται ότι η θεραπεία αυτή είναι αρκετά αποτελεσματική^{126,128,158-165}. Συγχρόνως με τη χορήγηση της ALG ή της ATG χορηγούνται και κορτικοειδή, τόσο ως ενισχυτική θεραπεία, όσο και για τη μείωση των διαφόρων παρενεργειών¹²⁷. Τα κορτικοειδή σε μεγάλες δόσεις έχουν αρκετές φορές ως αποτέλεσμα βελτίωση της νόσου περίπου στο 30-50% των αρρώστων. Τα ίδια περίπου ποσοστά βελτίωσης εμφανίζονται και με τη χορήγηση της κυκλοσπορίνης-A, ενός ειδικού ανοσοκατασταλτικού παράγοντα, που έχει αποτελεσματική δράση στα T λεμφοκύτταρα λόγω αναστολής παραγωγής της IL-2, πρόληψης της διέγερσης των κυτταροτοξικών T λεμφοκυττάρων, δέσμευσης της έκφρασης των υποδοχέων της IL-2 και αναστολής της παραγωγής IFN-γ, που φαίνεται να ευθύνονται για την πρόκληση της απλαστικής αναιμίας¹⁶⁶. Αρκετοί άρρωστοι απαντούν στη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, μετά την αποτυχία άλλων φαρμάκων, αλλά φαίνεται ότι η απάντηση στο φάρμακο είναι μάλλον χαμηλή όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία. Ο συνδυασμός ALG ή ATG με κυκλοσπορίνη¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ συνήθως έχει ως αποτέλεσμα καλύτερη απάντηση και ο συνδυασμός τους με υψηλή δόση πρεδνιζόνης και ανδρογόνα έχει καλά αποτελέσματα στο 50% περίπου των αρρώστων, ενώ αναφέρονται απαντήσεις που φθάνουν στο 70-80%^{153,168,169}. Στην απλαστική αναιμία των παιδιών τα αποτελέσματα είναι πολύ καλά μόνο και με τη χορήγηση ATG. Έτσι, σήμερα η χορήγηση ALG ή ATG είναι η θεραπεία εκλογής για τους αρρώστους με βαριά απλαστική αναιμία, που δεν μπορούν να κάνουν μεταμόσχευση. Αυτή η θεραπεία δεν έχει σχεδόν ποτέ ως αποτέλεσμα την ίαση της απλαστικής αναιμίας και εκτός από

την υποτροπή της νόσου, οι άρρωστοι εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας ή ακόμα και οξείας λευχαιμίας.

Οι δόσεις που απαιτούνται είναι συνήθως 20 ή 40 mg/kg (1 flacon/5 kg για την ALG, 1 flacon/10 kg για την ATG) για 8 ή 5 μέρες αντίστοιχα^{104,170,171}, αν και φαίνεται ότι η αποτελεσματικότητα μπορεί να εξαρτάται από την παρτίδα του φαρμάκου. Η θεραπεία με ALG ή ATG γίνεται συνήθως καλά ανεκτή, ενώ ιδιαίτερα στην πρώτη (αντίπεια) έχουν αναφερθεί εμφάνιση εξανθήματος, ρίγη, πυρετός, υπόταση, θρομβοφλεβίτιδα στη φλέβα έγχυσης, επιδείνωση της θρομβοπενίας ή και όψιμη εμφάνιση ορονοσίας τη 2^η προς 3^η εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Τα συμπτώματα υπερευαισθησίας, ιδιαίτερα στο ίππειο λεύκωμα, μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και όταν είναι αρνητική η δοκιμασία αναζήτησης ευαισθησίας με τη χορήγηση του 1/10 της δόσης την πρώτη ημέρα και αντιμετωπίζονται με λήψη κορτικοειδών, αντιισταμινικών και χορήγηση αιμοπεταλίων. Επί γνωστής ευαισθησίας σε ίππειο λεύκωμα θα πρέπει να δίνεται ATG (αντικονίκλειος) με τις ίδιες προφυλάξεις.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την επιβίωση είναι πολύ καλύτερα όταν εμφανίζεται πρόωμη και ικανοποιητική απάντηση, με πάνω από 500/μl πολυμορφοπύρηνα και πάνω από 30.000/μl αιμοπετάλια, ενώ τα αποτελέσματα φαίνονται να είναι καλύτερα στις περιπτώσεις πρόσφατης έναρξης της νόσου. Τα αποτελέσματα της εφαρμογής της θεραπείας από μερικές ομάδες, ιδιαίτερα σε άτομα άνω των 20-30 ετών με βαριά απλαστική αναιμία, φαίνεται να υπερτερούν ακόμα και από αυτά της μεταμόσχευσης μυελού^{171,172}, ενώ τα αποτελέσματα φαίνεται να βελτιώνονται όταν η θεραπεία συνδυάζεται με ανδρογόνα¹⁷³. Γενικά η αποτελεσματικότητα της ALG ή της ATG, στις διάφορες ομάδες, κυμαίνεται περίπου από 50-60%¹²⁶.

Παρόμοια αποτελέσματα, φαίνεται να επιτυγχάνονται με τη χορήγηση υψηλής δόσης μεθυλ-πρεδνιζολόνης για βραχύ χρονικό διάστημα (100 mg/kg/d για μια εβδομάδα, το μισό της παραπάνω δόσης για μια ακόμα εβδομάδα και στη συνέχεια προοδευτική μείωση της δόσης για τον επόμενο μήνα)^{174,175}. Η θεραπεία αυτή φαίνεται να συνοδεύεται από συχνή εμφάνιση υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, γαστρίτιδας, άσηπτης νέκρωσης των κεφαλών των μηριαίων, ψύχωσης ή και διαταραχών του καρδιακού ρυθμού. Οι περισσότεροι συμφωνούν, ότι η χορήγηση κορτικοειδών στις συνήθεις δόσεις (1 mg/kg/d) δεν είναι αποτελεσματική, ενώ μερικοί συνιστούν την κατά ώσεις (2-3 ημερών) χορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοειδών.

Για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των παραπάνω σχημάτων προτείνεται η εναλλαγή των παραπάνω θεραπειών ή και σύγχρονη χορήγηση μικρότερων δόσεων κορτικοειδών με τον ALG ή ATG, που φαίνεται να αυξάνει την αποτελεσματικότητα, ενώ συγχρόνως μειώνονται οι παρενέργειες της αντιλεμφοκυτταρικής σφαιρίνης.

Η χορήγηση κυκλοσπορίνης έχει περίπου τα ίδια με τα παραπάνω αποτελέσματα, ενώ πιο συχνά η κυκλοσπορίνη χορηγείται όταν αποτυγχάνει ο αντιλεμ-

φοκυτταρικός ορός^{168,176-178}. Η δόση των 3-10 mg/kg για διάστημα 6 μηνών έχουν ικανοποιητική δράση για την επίτευξη του ανοσολογικού ελέγχου, ενώ συγχρόνως μ' αυτή τη δόση ελαχιστοποιούνται οι παρενέργειες του φαρμάκου. Η κυκλοσπορίνη έχει το πλεονέκτημα ότι μπορεί να δίνεται σε εξωνοσοκομειακή βάση και φαίνεται να συνοδεύεται από λιγότερες λοιμώξεις και άλλες παρενέργειες σε σύγκριση με το συνδυασμό ATG και κορτικοειδών¹⁶⁷. Παρά τη συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα, φαίνεται ότι δεν προφυλάσσονται οι άρρωστοι από τις παρενέργειες του φαρμάκου, που οι σημαντικότερες είναι η εμφάνιση ηπατοτοξικότητας, νεφροτοξικότητας και υπέρτασης¹⁷⁹. Οι υποτροπές της νόσου, μετά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, ανέρχονται περίπου στο 35%¹⁴² και φαίνεται ότι αρκετοί άρρωστοι απαντούν καλά στη χορήγηση κυκλοσπορίνης ή στην επαναχορήγηση της θεραπείας με ATG, ενώ μερικοί απαιτούν συνέχιση της κυκλοσπορίνης ως θεραπείας συντήρησης¹⁸⁰.

Σήμερα βρίσκονται υπό εξέλιξη πρωτόκολλα με συνδυασμένη χρήση ALG ή ATG, μικρών δόσεων κορτικοειδών και κυκλοσπορίνης, αν και από αρκετούς υπάρχουν αντιρρήσεις που αφορούν την πολύ έντονη ανοσοκατασταλτική δράση αυτών των πρωτοκόλλων, που πιθανόν να συνοδεύονται από απώτερες επιπλοκές.

Σε αρκετές περιπτώσεις και ιδιαίτερα όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στις παραπάνω θεραπείες, έχει εφαρμοστεί θεραπεία με υψηλές δόσεις γ-σφαιρινών, με αμφισβητούμενα αποτελέσματα, ή άλλες θεραπείες, όπως χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του υποδοχέα της IL-2, νταναζόλης, πλασμαφαίρεση ή και λεμφαφαίρεση, χορήγηση IL-3 μόνη της ή σε συνδυασμό με GM-CSF, ή και άλλοι συνδυασμοί αυξητικών παραγόντων όπως IL-1 και ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη. Οι θεραπείες αυτές βρίσκονται ακόμα σε πειραματικό στάδιο αξιολόγησης, αν και φαίνεται ότι οι προσπάθειες αυτές έχουν μικρή αποτελεσματικότητα ή προκαλούν μόνο παροδική βελτίωση.

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι πιθανότατα μερικοί άρρωστοι που εμφανίζουν μερική αιμοποιητική αποκατάσταση μετά την ανοσοκατασταλτική θεραπεία, μπορεί να βοηθηθούν με την εκτέλεση σπληνεκτομής. Η σπληνεκτομή φαίνεται ότι σ' αυτούς τους αρρώστους, έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και μείωση των αναγκών για μεταγγίσεις αίματος¹⁸¹. Μερικοί άρρωστοι μετά τη σπληνεκτομή εμφανίζουν βελτίωση και της εικόνας του μυελού, που πιθανόν δείχνει τον παθοφυσιολογικό ρόλο του σπληνός στην εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας. Μερικοί αναφέρουν μετά τη σπληνεκτομή αύξηση της συχνότητας εμφάνισης μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου, ενώ άλλοι βρήκαν ότι η σπληνεκτομή επιβαρύνει την πορεία του^{181,182}.

Το λίθιο, που παλαιότερα χρησιμοποιούνταν θεραπευτικά λόγω της πιθανής διέγερσης της παραγωγής αυξητικών παραγόντων, φαίνεται ότι έχει δράση μόνο στην κοκκιώδη σειρά, ενώ δεν δρα στη μεγακαρυοκυτταρική σειρά και φαίνεται να μη βοηθά στην απλαστική αναιμία¹⁸³⁻¹⁸⁵.

Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων όπως ο GM-CSF, ο G-CSF και η IL-3

υπήρξε ελπιδοφόρα. Φαίνεται όμως, ότι μπορεί να αυξήσουν τον αριθμό των πολυμορφοπυρήνων ή και τη λειτουργικότητά τους, μόνο σε περιπτώσεις μέτριας ουδετεροπενίας, αν ακόμα υπάρχουν δεσμευμένα προγονικά κύτταρα, ενώ δεν φαίνεται να βοηθούν στις πολύ βαριές απλαστικές αναιμίες με ερήμωση του μυελού. Οι παράγοντες αυτοί δεν έχουν δράση στα αιμοπετάλια και στα ΔΕΚ, ενώ τέτοια δράση ίσως έχει η IL-3 και γενικά οι παράγοντες αυτοί πιθανόν παίζουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη των λοιμώξεων, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της νόσου, ενώ τελικά δεν επηρεάζεται η πρόγνωση¹⁸⁶. Ο G-CSF ή ο GM-CSF πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο σε αρρώστους με βαριά λοίμωξη μετά ανοσοκαταστολή ή μεταμόσχευση μυελού. Η δράση τους φαίνεται να είναι παροδική και απαιτείται παρατεταμένη χορήγηση τους, ενώ δεν ενδείκνυται ως αρχική θεραπεία. Τα τελευταία χρόνια βρίσκεται υπό έρευνα ο συνδυασμός αυξητικών παραγόντων και υπάρχουν μεγάλες ελπίδες από τη χορήγηση της θρομβοποιητίνης ή και του stem cell factor^{187,188}.

Μεταμόσχευση μυελού

Όπως αναφέρθηκε, για την αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας έχει γίνει προσπάθεια εφαρμογής πολλών θεραπευτικών προσεγγίσεων, αλλά μόνο δύο από αυτές έχουν καθιερωθεί. Οι άρρωστοι με ελαφρά απλαστική αναιμία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ήπια θεραπευτικά μέτρα, που αφορούν κυρίως την απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα και τη χορήγηση κάποιου πρωτοκόλλου με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, ενώ σπάνια μπορεί και να αναμένεται αυτόματη αποκατάσταση της νόσου. Σε νέα άτομα με βαριά απλαστική αναιμία, η θεραπεία εκλογής είναι η μεταμόσχευση μυελού των οστών από δότη έναν HLA-απόλυτα συμβατό αδερφό ή αδερφή (αλλογονιδιακή μεταμόσχευση), που έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ύφεση της νόσου και μακρά επιβίωση ή και ίαση, που μπορεί να φτάσει και στο 80-90% περίπου των περιπτώσεων. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης και η πιθανότητα επιβίωσης μειώνεται σημαντικά, όταν ο δότης και ο δέκτης είναι ασύμβατοι για δύο ή περισσότερους τύπους στο HLA. Οι επιπλοκές που συνοδεύουν τη μεταμόσχευση είναι οι συνέπειες της θεραπείας προετοιμασίας, η απόρριψη του μοσχεύματος, η οξεία και χρόνια αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD), οι διάμεσες πνευμονίτιδες, διάφορες ιογενείς, μικροβιακές και παρασιτικές λοιμώξεις και πολλές άλλες επιπλοκές από βλάβες οργάνων. Οι άρρωστοι αυτοί εμφανίζουν επίσης, στο απώτερο μέλλον, αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη δευτεροπαθών συμπαγών όγκων¹⁸². Η μεταμόσχευση θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν γρηγορότερα μετά τη διάγνωση της νόσου και κατά προτίμηση πριν αρχίσουν οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του. Οι άρρωστοι που κάνουν μεταμόσχευση για απλαστική αναιμία εμφανίζουν συνήθως διαρκή εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος, μετά 3-6 μήνες από την εκτέλεσή της και συνήθως δεν έχουν ανάγκη μακροχρόνιας χορήγησης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, όπως συμβαίνει με τις μεταμοσχεύσεις συμπαγών όγκων. Οι άρρωστοι με βαριά απλαστική αναιμία, που

έχουν κατάλληλο δότη μυελού, είναι καλοί υποψήφιοι για την εκτέλεση μεταμόσχευσης μυελού των οστών, λόγω της κακής πρόγνωσης της νόσου με τη συνήθη συμβατική θεραπεία, αλλά τέτοιο δότη, όπως αναφέρθηκε, έχουν μόνο το 25-30% των αρρώστων^{2,189}.

Η μεταμόσχευση θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα και από εξειδικευμένο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό, ώστε να δίνονται όλες οι δυνατότητες στον άρρωστο να ιαθεί. Στόχος της μεταμόσχευσης μυελού είναι η αναπλήρωση του μειωμένου αριθμού ή της απουσίας των αρχέγονων κυττάρων από το μυελό του αρρώστου και λιγότερο η αποκατάσταση των διαταραχών του μικροπεριβάλλοντος. Το γεγονός αυτό ενισχύεται από την επιτυχία αρκετών ομοιογονιδιακών μεταμοσχεύσεων χωρίς την προηγούμενη χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας. Η ύπαρξη επίσης ανοσολογικού μηχανισμού για την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας ενισχύεται από την πιθανή εμφάνιση αυτόλογης αποκατάστασης μετά τη χορήγηση ομοιογονιδιακού μοσχεύματος, μετά από προηγούμενη χορήγηση θεραπείας προετοιμασίας. Επειδή η ανεύρεση ενός μονοκλωνικού διδύμου ως δότη είναι σπάνια (ομοιογονιδιακή μεταμόσχευση), πιο συχνά γίνονται μεταμοσχεύσεις από δότη έναν αδερφό ή αδερφή απόλυτα συμβατό στα αντιγόνα A και B του συστήματος HLA, που συγχρόνως έχει αρνητικές μικτές καλλιέργειες λεμφοκυττάρων. Γίνονται προσπάθειες για να ξεπεραστούν οι παραπάνω αναφερόμενοι περιορισμοί με τη δημιουργία τραπεζών δοτών μυελού, ώστε να βρεθεί ο κατάλληλος απόλυτα συμβατός δότης, καθώς και από την εκτέλεση όχι απόλυτα συμβατών μεταμοσχεύσεων ή μεταμοσχεύσεων από άλλες πηγές αρχέγονων κυττάρων, όπως εμβρυϊκού ήπατος ή αίματος από ομφάλιο λώρο^{190,191}. Όταν αποτύχει η συμβατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία και δεν υπάρχει συμβατός δότης, τα αποτελέσματα της ασύμβατης μεταμόσχευσης είναι σαφώς χειρότερα σε σύγκριση με τις κλασικές μεταμοσχεύσεις^{10,192-194}.

Ως θεραπεία προετοιμασίας για την κλασική αλλογενής μεταμόσχευση μυελού έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα πρωτόκολλα, όπως υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης, μόνης ή σε συνδυασμό με ολική σωματική ή λεμφική ακτινοβολήση, υψηλές δόσεις βουσουλφάνης και συνδυασμό τους με χορήγηση αντιλεμφοκυτταρικού ορού, σε άλλοτε άλλους συνδυασμούς, ανάλογα με το κέντρο και τη συμβατότητα του μοσχεύματος². Η χρησιμοποίηση μόνο κυκλοφωσφαμίδης στη θεραπεία προετοιμασίας γίνεται σε αρρώστους που έχουν ελάχιστα μεταγγιστεί¹⁹⁵, ενώ συνήθως απαιτείται συνδυασμός της με ALG ή ATG ή και ακτινοβολήση (ολική σωματική, θωρακοκοιλιακή, ολική λεμφική) για να μειωθεί η απόρριψη¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. Στις ασύμβατες μεταμοσχεύσεις χρησιμοποιούνται μεγάλες δόσεις συνδυασμών διαφόρων κυτταροστατικών, όπως αρασιτίνη και κυκλοφωσφαμίδη, ακτινοβολήση και χορήγηση κορτικοειδών ή και άλλοι συνδυασμοί²⁰⁰. Για την πρόληψη της αντίδρασης GVH χρησιμοποιείται η κυκλοσπορίνη ή η μεθοτρεξάτη ή και συνδυασμός τους. Με τις προόδους στη θεραπεία προετοιμασίας μειώθηκε σημαντικά ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος στο 10-15% των κλασικών μεταμοσχεύσεων^{2,189,197,199,201,202}. Η περίοδος της πλήρους απλασίας μετά τη θεραπεία προετοιμασίας αποτελεί μια πολύ κρίσιμη

περίοδο για την εξέλιξη της μεταμόσχευσης, λόγω του κινδύνου εμφάνισης πολλών επιπλοκών λόγω της τοξικότητας της χημειοθεραπείας και της εμφάνισης συχνών και βαριών τόσο ιογενών όσο και μικροβιακών λοιμώξεων. Η διάρκεια της ουδετεροπενίας αυτής της περιόδου έχει μειωθεί σημαντικά μετά την πρόσφατη εφαρμογή πρωτοκόλλων με χορήγηση αυξητικών παραγόντων (G-CSF, GM-CSF), που έχουν ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση της επιβίωσης, λόγω κυρίως της μείωσης των βαριών μικροβιακών λοιμώξεων²⁰³.

Όπως αναφέρθηκε, η πιο βαριά επιπλοκή των μεταμοσχεύσεων μυελού είναι η εμφάνιση της αντίδρασης GVH, υπό την οξεία ή τη χρόνια μορφή της, που παρά τη χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας φαίνεται ότι αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας των αρρώστων^{2,189,191,204-214}. Πλην των λοιμώξεων και των αιμορραγικών επιπλοκών, εμφανίζονται επίσης και άλλες παρενέργειες, όπως διάμεση πνευμονία, φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος, ιδιαίτερα στους αρρώστους που παίρνουν ακτινοβολία ή ανδρογόνα αντίστοιχα^{2,189,207-221}. Όλες οι αναφερόμενες επιπλοκές, αλλά κυρίως η απόρριψη και η αντίδραση GVH, φαίνεται ότι αυξάνονται σημαντικά στις περιπτώσεις ασύμβατων μεταμοσχεύσεων^{222,223}.

Συνήθως με τη μεταμόσχευση εμφανίζεται πλήρης και σταθερή αιμοποιητική αποκατάσταση και μακροχρόνια επιβίωση περίπου στο 48-90% των αρρώστων^{199,213,224,225}, με μέση 5ετή επιβίωση που φθάνει το 45%¹⁹⁷. Καλύτερα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης στη βαριά απλαστική αναιμία εμφανίζονται σε παιδιά και σε άτομα νεαρής ηλικίας, με πολύ βραχεία πορεία της νόσου, λίγες μεταγίσεις πριν από τη μεταμόσχευση, προετοιμασία με κυκλοφωσφαμίδη και προφύλαξη για την αντίδραση GVH με κυκλοσπορίνη²²⁶. Έτσι η μεταμόσχευση μυελού είναι η θεραπεία εκλογής για τη βαριά απλαστική αναιμία σε νέους ενηλίκους και παιδιά²²⁷⁻²²⁹. Οι άρρωστοι άνω των 20-40 ετών αποτελούν μια ενδιάμεση ομάδα, με πιθανότητα ίασης, αλλά εμφανίζουν συνήθως πιο συχνές και πιο βαριές παρενέργειες και τελικά τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας είναι παρόμοια, ενώ φαίνεται ότι τα αποτελέσματα της θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά είναι καλύτερα για τους αρρώστους άνω των 40 ετών, που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου από επιπλοκές της μεταμόσχευσης^{171,172,213}. Έτσι προς το παρόν υπάρχει μάλλον η τάση για τα άτομα 30-50 ετών να γίνεται η μεταμόσχευση μυελού, αν δεν εμφανιστεί βελτίωση 4 μήνες μετά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας²¹³, αν και με αυτή την τακτική οι άρρωστοι συχνά εμφανίζουν επιβάρυνση της γενικής κατάστασης και ευαισθητοποίηση λόγω των πολλών μεταγίσεων αίματος και αιμοπεταλίων. Παρ' όλα αυτά, προς το παρόν φαίνεται ότι η μεταμόσχευση μυελού είναι η μόνη θεραπεία που παρέχει δυνατότητα μακράς επιβίωσης και ίασης της νόσου.

Πρόσφατα έχουν φανεί καλά αποτελέσματα με χορήγηση κυττάρων από ομφάλιο λώρο (ιδιαίτερα για μυελική απλασία επί αναιμίας Fanconi), αλλογενών μεταμοσχεύσεων αρχέγονων κυττάρων από το περιφερικό αίμα μετά κινητοποίηση με αυξητικούς παράγοντες ή και εφαρμογή μη συμβατών μεταμοσχεύσεων. Τα αποτελέσματα, αν και ακόμα είναι πρόωρα να αξιολογηθούν, φαίνεται να

υστερούν σημαντικά σε σχέση με τις κλασσικές αλλογενείς μεταμοσχεύσεις και προς το παρόν αποτελούν πειραματικές τακτικές και είναι μάλλον λύσεις ανάγκης.

Οι κυριότερες αιτίες αποτυχίας των μεταμοσχεύσεων είναι θάνατος από επιπλοκές της μεταμόσχευσης και κυρίως από την απόρριψη του μοσχεύματος, από την οξεία και χρόνια αντίδραση GVH και από τις λοιμώξεις λόγω της συνοδού παρατεταμένης ανοσολογικής ανεπάρκειας.

Η ανεπάρκεια εγκατάστασης και λειτουργίας του μοσχεύματος εμφανίζεται με δύο διαφορετικούς τύπους. Είτε είναι πρώιμη, κατά την οποία δεν εμφανίζεται εγκατάσταση και λειτουργία του μοσχεύματος ήδη από τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση, ή εμφανίζεται μερική εγκατάσταση και λειτουργία, που στη συνέχεια καταλήγει εκ νέου σε πλήρη μυελική ανεπάρκεια. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί όσιμη απόρριψη του μοσχεύματος, μερικούς μήνες ή και χρόνια μετά την πλήρη αιματολογική αποκατάσταση. Η πρώιμη απόρριψη έχει συνήθως κακή πρόγνωση, ιδιαίτερα λόγω των επιπλοκών της συνοδού παγκυτταροπενίας²³⁰ και μπορεί να αντιμετωπιστεί επιτυχώς περίπου στο 50% των αρρώστων, είτε με δεύτερη μεταμόσχευση είτε με τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας²²⁶. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται περίπου στο 5-20% των αρρώστων, κυρίως όταν στη θεραπεία προετοιμασίας χρησιμοποιείται μόνο κυκλοφωσφαμίδη, όταν έχουν χορηγηθεί πολλές μεταγγίσεις πριν από τη μεταμόσχευση και όταν τα εμπύρνα κύτταρα που χορηγούνται με το μόσχευμα είναι κάτω από 3×10^8 . Στη μείωση της συχνότητας της απόρριψης φαίνεται να βοηθά και η χρησιμοποίηση ακτινοβολίας στη θεραπεία προετοιμασίας, αν και μπορεί να αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης GVH^{197, 230-232}. Τελικά φαίνεται ότι τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης εξαρτώνται από την ηλικία του αρρώστου, τον αριθμό των μεταγγίσεων πριν από τη μεταμόσχευση, την εμφάνιση βαριών λοιμώξεων και το μεγάλο διάστημα μεταξύ διάγνωσης και εκτέλεσης της μεταμόσχευσης²²⁸.

ΕΞΕΛΙΞΗ

Η εξέλιξη της νόσου, αν εν τω μεταξύ δεν εμφανιστούν βαριές επιπλοκές λόγω λοιμώξεων ή αιμορραγιών, μπορεί να είναι χρόνια. Κατά την πορεία της νόσου και παρά την οποιοδήποτε βαθμού βελτίωσή της με κάποιο είδος θεραπείας, υπάρχει πάντα ο κίνδυνος υποτροπής, ανάπτυξης κάποιου μονοκλωνικού νοσήματος, όπως νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας καθώς και διάφορων παρενεργειών, τόσο της νόσου όσο και της χορηγηθείσας θεραπείας²³³.

Αν με οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση η πορεία της νόσου ξεπεράσει τους 6 μήνες, τότε η πρόγνωση εξαρτάται από το βαθμό απάντησης στη χορηγηθείσα θεραπεία. Έτσι, με τη χορήγηση θεραπείας με ανδρογόνα ή ανοσοκατασταλτικά, οι θάνατοι κατά τη διάρκεια του δεύτερου χρόνου από τη διάγνωση φτάνουν το 30% και μετά την περίοδο αυτή οι υποτροπές είναι σπάνιες. Ο κίνδυνος κακής κατάληξης της νόσου είναι μεγαλύτερος, όταν δεν εμφανιστεί κάποιου βαθμού βελτίωση με τη θεραπεία.

Συνήθως μετά τη συμβατική θεραπεία, η βελτίωση της λειτουργίας του μυε-

λού εμφανίζεται αρχικά με μείωση των αναγκών ή και διακοπή των μεταγγίσεων (βελτίωση της ερυθράς σειράς), ενώ ακολουθεί η αποκατάσταση της κοκκιδώδους σειράς και τελευταία αποκαθίσταται η αιμοπεταλιακή σειρά. Συχνά η βελτίωση της αιματολογικής εικόνας δεν είναι πλήρης και συνήθως παραμένουν ποσοτικές αλλά και ποιοτικές διαταραχές των αρχέγονων κυττάρων και συχνά παρουσία δυσερυθροποίησης, δυσκοκκιοποίησης και κυρίως δυσμεγακαρουποίησης, με σχετική κυτταροπενία του περιφερικού αίματος αλλά με υπερπλαστικό μυελό.

Οι άρρωστοι που παρουσιάζουν σχετική βελτίωση της μυελικής λειτουργίας έχουν συνήθως φυσιολογικές δραστηριότητες, με πολύ σπάνια προβλήματα λοιμώξεων ή αιμορραγιών, ενώ συχνά εμφανίζουν σημαντικές παρενέργειες λόγω της θεραπείας¹⁴⁰.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης κλώνου ή αληθινής νυκτερινής παροξυσμικής αιμοσφαιρινουρίας δεν έχει μελετηθεί πλήρως, επειδή για τούτο απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση των αρρώστων. Σπάνια οι άρρωστοι παρουσιάζουν το κλινικό σύνδρομο της ΝΠΑ, ενώ συχνότερα εμφανίζουν μόνο εργαστηριακές ενδείξεις ΝΠΑ (θετική δοκιμασία σουκρόζης ή Ham, ή ανίχνευση ερυθρών με απουσία του CD55 ή και του CD59), που συχνά εμφανίζουν αυτόματη υποχώρηση κατά την εξέλιξη της νόσου. Η εμφάνιση αυτών των διαταραχών ΝΠΑ στις διάφορες σειρές κυμαίνεται γύρω στο 10-57% και φαίνεται ότι εμφανίζονται συχνότερα μετά τη θεραπεία της νόσου με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα^{140,234}. Δεν έχει επίσης εκτιμηθεί με ακρίβεια ο κίνδυνος για την εμφάνιση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (περίπου 10%), λευχαιμίας ή λεμφώματος (περίπου 5%) και η εκδήλωσή τους μπορεί να είναι πρόωμη ή όψιμη^{235,236}. Η πρόωμη εμφάνιση λευχαιμίας, εντός του πρώτου εξαμήνου από τη διάγνωση, πιθανόν να οφείλεται σε εσφαλμένη διάγνωση των περιπτώσεων, που μάλλον επρόκειτο για μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα με συνοδό παγκυτταροπενία και φτωχό μυελό. Οι όψιμες λευχαιμίες είναι σπάνιες και η συχνότητά τους κυμαίνεται περί το 5%^{93,140}, ενώ φαίνεται να είναι συχνότερη μετά τη θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα²³⁴.

Η πρόγνωση, μετά την πάροδο των κινδύνων των πρώτων εβδομάδων ή μηνών λόγω των επιπλοκών της μεταμόσχευσης, είναι πολύ καλή και μάλλον η θεραπεία αυτή έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη ίαση της νόσου¹²⁹. Τα συνήθη προβλήματα προέρχονται από τη χρόνια αντίδραση GVH, που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των άρρωστων και από τις συνέπειες της παρατεταμένης ανοσολογικής ανεπάρκειας, που ακολουθεί τη μεταμόσχευση και επιτείνεται με τη χορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Συχνά η αιμοποίηση μετά τη μεταμόσχευση μπορεί να υπολείπεται, συνήθως όμως δεν συνοδεύεται από κλινικές επιπτώσεις^{114,237}. Μια απώτερη επιπλοκή είναι η εμφάνιση κάποιας κακοήθειας μετά τη μεταμόσχευση (2-3%) και η συχνότητα εμφάνισης κακοηθειών είναι σχεδόν 5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό^{238,239}. Συχνές είναι επίσης οι όψιμες επιπλοκές της θεραπείας προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση, όπως εμφάνιση καταρράκτη, άσηπτης νέκρωσης της κεφαλής του μηριαίου, πνευμονικής ίνωσης, στείρωσης ή και χρόνιων συνεπειών της αντίδρα-

σης GVH, που μπορεί να επηρεάσουν τη δραστηριότητα των μεταμοσχευμένων, αν και οι περισσότεροι άρρωστοι εμφανίζουν πλήρη ίαση και έχουν μια φυσιολογική ατομική και κοινωνική δραστηριότητα²⁴⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gordon-Smith EC. Acquired aplastic anemia. In *Biology of stem cells and disorders of hemopoiesis*. Hematology, Basic principles and practice. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ (eds) Churchill Livingstone Inc. New York, p. 160, 1991.
2. Μελέτης ΙΧ. Μεταμόσχευση μυελού των οστών στην απλαστική αναιμία. Εκδόσεις Νηρέυς, Αθήνα, 1989.
3. Williams DM. Pancytopenia, aplastic anemia and pure red cell aplasia. In: *Wintrobe's Clinical Hematology*, Lea and Febiger, London, p. 913, 1993.
4. Μελέτης ΙΧ. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση. 3^η Έκδοση. Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 1996.
5. Bottiger LE, Westerholm B. Aplastic anaemia: I. Incidence and aetiology. *Acta Med Scand* 192: 315, 1972.
6. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study: Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria (1987). *Blood* 70: 1718.
7. Hine LK, Gerstaman BB, Wise Rp. Mortality resulting from blood dyscrasias in the United States. *Am J Med* 88: 151, 1990.
8. Mary JY, Baumelou E, Guiget M. Epidemiology of aplastic anemia in France. A prospective multicenter study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood* 75: 1646, 1990.
9. Teng CT, Chang A, Kier EK, et al. Aplastic anemia in China. *Acta Haematol Jap* 44: 1282, 1981.
10. Young NS, Bessler M, Gaspar JT, Liu J. Biology and therapy of aplastic anemia. *Hematology-1996*. Educational program of ASH. p. 1-20, 1996.
11. Lynch R, Williams D, Reading J, et al. The prognosis in aplastic anemia. *Blood* 45: 517, 1975.
12. Le Gall E, Guerin MN, Le Prise PY, et al. The role of pharmacologic and industrial agents in the etiology of aplastic anemia. In: *Aplastic anemia*. Najean Y (ed) Masson Publ, N. York p. 13, 1980.
13. Heimpel H, Heit W. Drug induced aplastic anemia: clinical aspects. *Clin Haematol* 9: 641, 1980.
14. Ratzan RJ, Moore ASM, Yunis AA. Effect of chloramphenicol and thiophenicol on in vitro CFC. *Blood* 43: 363, 1974.
15. Hunter RF, Mold NO, Mitchel RB, et al. Differentiation of normal marrow and HL 60 cells induced by antilymphocytic globulin. *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 4823, 1985.
16. Young GAR, Croaker G, Vincent PC, et al. The CFU-C-assay in patients with drug-induced neutropenia. *Clin Lab Haematol* 9: 245, 1987.
17. International agranulocytosis and aplastic anaemia study: Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of anti-thyroid drug. *Brit Med J* 297: 262, 1988.
18. Smick KM, Condit PK, Proctor RL, Sutcher V. Fatal aplastic anemia: an epidemiological study of its relationship to the drug-chloramphenicol. *J Chronic Dis* 17: 899, 1964.

19. Inman WHW. Study of fatal bone marrow depression with special reference to phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br Med J* 1: 1500, 1977.
20. Rayner SA, Buckley RJ. Ocular chloramphenicol and aplastic anaemia. Is there a link? *Drug Saf* 14: 273, 1996.
21. Gordon-Smith EC. Aplastic anaemia-aetiology and clinical features. *Baillieres Clin Haematol* 2: 18, 1989.
22. Polak BCP, Wesseling H, Schut, et al. Blood dyscrasias attributed to chloramphenicol. *Acta Med Scand* 192: 409, 1972.
23. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia: a first report of their relations to drug use with special reference to analgetics. *JAMA* 256: 1749, 1986.
24. Shearer CA, Parker WA. Chrysotherapy-induced aplastic anemia: a case report. *Am J Hosp Pharm* 35: 1095, 1978.
25. Bowcock SJ, Galton DAG, Goldman JG. Marrow aplasia developing 3 years after treatment with busulphan for chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 42: 496, 1989.
26. Najean Y, Pecking A, Lemercier N, et al. Enquete etiologique sur l'aplasie medullaire: incidence du sexe, de l'age, de la profession et de l'habitat. *Nouv Presse Med* 7: 2027, 1978.
27. Green JD, Snyder CA, LoBue J, et al. Acute and chronic dose/response effects of inhaled benzene on multipotential hematopoietic stem (CFU-S) and granulocyte/macrophage progenitor. *Toxicol Appl Pharmacol* 58: 492, 1981.
28. Stierlitz R, Stobbe H, Schuttman W. Knochenmarkschaden nach beruflicher Einwirkung des Insektizids gamma-Hexachlorcyclohexan (Lindan). *Acta Haematol* 38: 337, 1967.
29. Hopkins JE, Manoharan A. Severe aplastic anaemia following the use of hair dye: report of two cases and review of literature. *Posrtgrad Med J* 61: 1003, 1985.
30. Cohen HS, Freedman ML, Goldstein BD. The problem of benzene in our environment: clinical and molecular considerations. *Am J Med Sci* 275: 124, 1978.
31. Linet MS, Mac-Caffrey LD, Morgan WF. Incidence of aplastic anemia in a three country area in South Carolina. *Cancer Res* 46: 426, 1986.
32. Andrews GA. The medical management of accidental total-body irradiation. In Hubner KF, Fry SA (eds): *The medical basis for radiation accident preparedness*. Elsevier/North Holland, New York. p. 297, 1980.
33. Champlin R. Bone marrow aplasia due to radiation accidents: pathophysiology, assessment and treatment. In Hinton K, Tindall B (eds): *Clinical Haematology*, Bailliere Tindal, London, p. 69, 1989.
34. Mole RH. The LD50 for uniform low LET irradiation of man. *Br J Radiol* 57: 355, 1984.
35. Knospe WH. Long-term bone marrow damage after irradiation. In Testa NG, Gale RP (eds) *Hematopoiesis. Long-term effects of chemotherapy and radiation*. Marcel Dekker, New York p. 93, 1988.
36. Young N and Mortimer P. Viruses and bone marrow failure. *Blood* 63: 729, 1984.
37. Saarinen UM, Chorba TL, Tattersal A, et al. Human parvo-virus B19 induced epidemic acute red cell aplasia in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood* 67: 1411, 1986.
38. Kurtzman G, Frickhofen N, Hanson GR et al. Pure red cell aplasia 10 years duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 321: 519, 1989.
39. Rey JM, Bussel A, Tchernia G, et al. L'hepatite virale avec aplasie medullaire chez l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 30: 1015, 1973.

40. Ajlouni K and Doebelin ID. The syndrome of hepatitis and aplastic anaemia. *Br J Haematol* 27: 345, 1974.
41. Hagler L, Pastore RA, Bergin JJ, Wrench MR. Aplastic anemia following viral hepatitis: report of two fatal cases and literature review. *Medicine* 54: 139, 1975.
42. Zeldis JB, Dienstag JL, Gale RP. Aplastic anemia and non-A, non-B hepatitis. *Am J Med* 74: 64, 1983.
43. Pikis A, Kavaliotis J, Manios S. Incidence of aplastic anemia in viral hepatitis in children. *Scand J Infect Dis* 20: 109, 1988.
44. Perrillo RP, Pohl DA, Roodman ST, Tsai CC. Acute non-A, non-B hepatitis with serum sickness-like syndrome and aplastic anemia. *JAMA* 245: 494, 1981.
45. Witherspoon RP, Storb R, Shulman H, et al. Marrow transplantation in hepatitis-associated aplastic anemia. *Am J Hematol* 17: 269, 1984.
46. Mangan KF, Zidar B, Shadduk RK, et al. Interferon induced aplasia. *Am J Hematol* 19: 401, 1985.
47. Kojima S, Matsuyama K, Kodera Y, Okada J. Circulating activated suppressor T lymphocytes in hepatitis-associated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 71: 147, 1989.
48. Spivak JL, Selonik SE, Quinn THC. Acquired deficiency syndrome and pancytopenia. *JAMA* 250: 3084, 1983.
49. Doornick MC, Van Veer-Korthop ET, Wiernija H. Fatal aplastic anaemia complicating infectious mononucleosis. *Scand J Haematol* 20: 52, 1978.
50. Lazarus KH, Baehner RL. Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. *Pediatrics* 67: 907, 1981.
51. Baranski B, Armstrong G, Truman JT, et al. Epstein-Barr virus in bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 109: 695, 1988.
52. Mutter W, Reddehase MJ, Busch FW, et al. Failure in generating hemopoietic cells is the primary cause of death from cytomegalovirus disease in the immunocompromised host. *J Exp Med* 167: 1645, 1988.
53. Bayer WL, Sherman FE, Michaels RH, et al. Purpura in congenital and acquired rubella. *N Engl J Med* 273: 1362, 1965.
54. Curzon PGD, Muers MF, Rajah Sm. Aplastic anemia associated with influenza A infection. *Scand J Haematol* 30: 232, 1983.
55. Namiki Ts, Boone DC, Meyer PR. A comparison of bone marrow finding in patients with acquired immunodeficiency syndrome and AIDS related conditions. *Hematol Oncol* 5: 99, 1987.
56. Bernard JF, Mercier JC, Richard B. Formes pancytopeniques de la tuberculose aigue. *Sem Hop. Paris* 51: 2239, 1975.
57. Strausbaugh LJ. Hematologic manifestations of bacterial and fungal infections. *Hematol Oncol Clin North Am* 1: 185, 1987.
58. Doney K, Storb R, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for treatment of pregnancy-associated aplastic anemia. *Exp Hematol* 13: 1080, 1985.
59. Αντωνόπουλος Μ. Μαιευτικές επιπλοκές αιματολογικών νόσων. Στο: Συστηματικές Επιπλοκές σε Αιματολογικούς Αρρώστους, Β. Σεϊτανίδης, Ι. Μελέτης, Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα, σελ. 119, 1994.
60. Issaragrisil S, Vanachivanavin V, Piankijagum A, Kruatrachue M. Aplastic anemia with pregnancy. *J Med Assoc Thai* 65: 111, 1982.
61. Hsu MC, Ho HN, Lee TY et al. Aplastic anemia and pregnancy. *J Form Med Assoc* 83: 1128, 1984.

62. Cohen E, Ilan Y, Gillis S, et al. Recurrent transient bone marrow hypoplasia associated with pregnancy. *Acta Haematol* 89: 32, 1993.
63. Van Besien K, Tricot G, Goliochowski A, et al. Pregnancy-associated aplastic anemia-report of 3 cases. *Eur J Haematol* 47: 253, 1991.
64. Van Kruiningen HJ, Friendland TB. Responsive estrogen-induced aplastic anemia in a dog. *Clin Reprod Fertil* 191: 921, 1987.
65. Aitchison RGM, Marsh JCW, Hows JM, et al. Pregnancy associated aplastic anaemia. *Br J Haematol* 73: 541, 1989.
66. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *N Engl J Med* 306: 645, 1982.
67. Menitone JE, Abrams RA. Granulocyte transfusions in neutropenic patients CCRC. *Critical Rev Oncol Hematol* 7: 89, 1987.
68. Alter BP. Aplastic anemia, pediatric aspects. *The Oncologist*, 1: 361, 1996.
69. Auerbach AD, Rogatkoj A, Schroeder-Kurth TM. International Fanconi anemia registry: relation of clinical symptoms to di-epoxybutate sensitivity. *Blood* 78: 391, 1989.
70. Alter BP, Young NS, Guinan E, et al. Pediatric hematology: aplastic anemias. *Am Soc Hematol Boston Meeting* p. 60, 1990.
71. Botturini A, Gale RP, Verlauder PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: An International Fanconi anemia Registry study. *Blood* 84: 1650, 1994.
72. Alter BP, Scalise A, McCombs J, et al. Clonal chromosomal abnormalities in Fanconi's anemia: what do they really mean? *Br J Haematol* 85: 627, 1993.
73. Marx MP, Smith S, Du P, et al. Fanconi's anemia: a cytogenetic study of lymphocyte and bone marrow cultures utilizing 1,2: 3,4 diepoxy butane. *Cancer Genet Cytogenet* 9: 51, 1983.
74. Liu JM, Buchwald M, Walsn CE, et al. Fanconi anemia and novel strategies for therapy. *Blood* 84: 3995, 1994.
75. Schaison G, Leverger G, Yiloiz C, et al. L'anemie de Fanconi. Frequence de l'evolution vers la leucemie. *Presse Med.* 12: 1269, 1983.
76. Auerbach AD, Sage M, Adler B. Fanconi's anemia: prenatal diagnosis in 30 fetuses at risk. *Pediatrics*, 76: 794, 1985.
77. Drachtman RA, Alter BP. Dyskeratosis congenita. *Dermatol Clin* 13: 33, 1995.
78. Woods WG, Krivit W, Lubin BH, et al. Aplastic anemia associated with Schwachman syndrome. *Am J Pediatr Hematol* 9: 347, 1981.
79. Guinan EC, Lee YS, Lopez KD, et al. Effects of interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on thrombopoiesis in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood* 81: 1691, 1993.
80. Chervenick RA, Boggs DR. Patterns of proliferation and differentiation of hematopoietic stem cell after compartment depletion. *Blood* 37: 568, 1971.
81. Morley A, Trainor K, Blake J. A primary stem cell lesions in experimental chronic hypoplastic marrow failure. *Blood* 45: 681, 1975.
82. Schofield R. The pluripotent stem cell. *Clin Haematol* 12: 611, 1979.
83. Benestad HB. Aplastic anemia: considerations on the pathogenesis. *Acta Med Scand* 196: 255, 1974.
84. Kern P, Heimpel H, Wett W, et al. Granulocytic progenitors cells in aplastic anemia. *Brit J Haematol* 33: 613, 1977.

85. Singer JW, Brown JE. In vitro marrow cultures techniques in aplastic anemia and related disorders. *Clin Haematol* 7: 487, 1978.
86. Fried W, Kedo A, Barone J. Effects of cyclophosphamide and of busulfan on spleen colony forming units and on hematopoietic stroma. *Cancer Res* 37: 1205, 1977.
87. Morley A, Blake S. An animal model of chronic aplastic marrow failure. *Blood* 44: 49, 1976.
88. Champlin RE, Feig SA, Sperkes RS, et al. Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of aplastic anemia. Implication for the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 56: 455, 1984.
89. Maciejewski JP, Anderson S, Katevas P, Young NS. Phenotypic and functional analysis of bone marrow progenitor cell compartment in aplastic anemia. *Br J Haematol* 87: 227, 1994.
90. Scopes J, Bagnara M, Gordon-Smith EC, Ball SE, Gibson FM. Haemopoietic progenitor cells are reduced in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 86: 427, 1994.
91. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson SA, Young NS. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood* 88: 1983, 1996.
92. Pierre RV. Preleukemia status. *Sem Hematol* 11: 73, 1974.
93. Rosse WP. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in aplastic anemia. *Clin Haematol* 7: 541, 1978.
94. Abkowitz JL, Adamson JW. Clonal evolution in the pathogenesis of pancytopenia. In: *Aplastic anemia. Stem cell biology and advances in treatment.* Young NS, Levine AS, Humphries RK (eds), Alan R Liss, New York. p. 71, 1984.
95. Heit W, Heimpel H, Kubanek N. Granulocyte and erythroid progenitor cells in recovering aplastic anemia. In: *Aplastic anemia, pathophysiology and approaches to therapy.* Heimpel H, Gordon-Smith EC, Heit W, Kubanek B (eds), Springer-Verlag, Berlin, p. 97, 1979.
96. Singer JW, Keating A, Fialkow PJ. Evidence suggesting a common progenitor for hematopoietic and marrow stroma cells. *Exp Hematol* 11 (Suppl. 14): 4, 1983.
97. Keating A, Singer JW, Killen PD, et al. Donor origin of the in vitro hematopoietic microenvironment after marrow transplantation in man. *Nature* 298: 1159, 1982.
98. Knospe WH, Crosby WH. Aplastic anemia: a disorder of the bone-marrow sinusoidal micro-circulation rather than stem-cell failure? *Lancet* 1: 20, 1971.
99. Tavassoli L. Studies on hemopoietic microenvironment. *Exp Hematol* 3: 312, 1975.
100. Reynolds M, McCann SR. Human marrow stromal cells in short term semisolid bone marrow culture in aplastic anemia. *Scand J Haematol* 34: 101, 1985.
101. Gordon MY, Gordon-Smith EC. Bone marrow fibroblasts function in relation to granulopoiesis in aplastic anemia. *Br J Haematol* 53: 483, 1983.
102. Malik F, Gordon DM, Goldman JN, et al. Comparison of the fat cells obtained from the bone marrow of normal individuals or of subjects with aplastic anemia and from marrow culture. *Exp Hematol* 12: 191, 1984.
103. Nissen C, Moser Y, Speck B. Effects of human serum on the release of haematopoietic growth factor. *Br J Haematol* 51: 385, 1982.
104. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 306: 113, 1982.
105. Ershler WS, Ross J, Finlay JL, et al. Bone marrow microenvironment defect in congenital hypoplastic anemia. *N Engl J Med* 302: 1321, 1980.

106. Simmons PJ, Przepiorka D, Thomas ED, Torok-Storb B. Host origin of marrow stromal cells following allogeneic bone marrow transplantation. *Nature* 328: 429, 1987.
107. Ascension W, Kaman M, et al. Aplastic anaemia, evidence for immunological mechanism. *Lancet* 1: 669, 1976.
108. Kagan WA, Ascension JA, Pahwa RJ, et al. Aplastic anemia. Presence in human bone marrow of cells that suppress myelopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 73: 2890, 1976.
109. Freedman MH, Gelfano EW, Saunders EF. Aplastic anemia: antibody-mediated hematopoietic failure. *Am J Hematol* 6: 135, 1979.
110. Bussel A, Benbunan M. Supportive care for patients with aplastic anemia: hemorrhages and infections. In: *Aplastic anemia*, Najean Y (ed), Masson Publ. New York p. 283, 1980.
111. Zoumbos NC, Ferris WO, Su-Ming-Hsu, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 58: 95, 1984.
112. Bacigalupo A, Podesta M, Frassoni F, et al. T-derived colony-inhibiting activity (Td/CIA) in severe aplastic anemia and in normal donors. In: *Aplastic anemia. Stem cell biology and advances in treatment*. Young NS, Levine AS, Humphries R (eds), Alan R. Liss, New York, p. 173, 1984.
113. Zoumbos N, Gascon P, Djeu JY, et al. Interferon is a mediator of hematopoietic suppression in aplastic anemia in vitro and possibly in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 188, 1985.
114. Hinderberger W, Gadner H, Hocker P, et al. Survival and quality of life in patients with severe aplastic anemia treated with bone marrow transplantation. *Blut* 54: 137, 1987.
115. Nissen C, Cornu P, Gratwohl A, et al. Peripheral blood cells from patients with aplastic anemia in partial remission suppress growth of their own bone marrow precursors in culture. *Br J Haematol* 45: 233, 1980.
116. Najean Y, Chedeville A, Eberlin A, et al. A study of the efficacy of 5- and 5- androstanes in chronic experimental aplastic anemia in mice. *Nour Rev Fr Hematol* 26: 391, 1984.
117. Chin KM, Knospe. The role of donor and host cells experimental immunologically mediated aplastic anemia. *Blood* 120: 365, 1985.
118. Nistico A, Young NS. Gamma-interferon gene expression in bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 120: 463, 1994.
119. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, et al. Nitric oxide suppression of human hemopoiesis in vitro: contribution to inhibitory action of interferon- γ and tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 96: 1085, 1995.
120. Zoumbos NC, Gascon P, Djeu NY, et al. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J Med* 312: 257, 1985.
121. Torok-Storb B, Johnson G, Bowden R, et al. Gamma-interferon in aplastic anemia: inability to detect significant levels in sera or demonstrate hematopoietic suppressing activity. *Blood* 69: 629, 1987.
122. Nissen C, Moser Y, Weiss J, et al. Stimulatory serum factors in aplastic anemia I. Serum "releaser" activity for haemopoietic growth factors, a regulator? *Br J Haematol* 61: 491, 1985.
123. Nakao S, Matsushima K, Young NS. Deficient interleukin-1 by aplastic anaemia monocytes. *Br J Haematol* 71: 431, 1989.
124. Gascon P, Zoumbos N. Lymphokine abnormalities in aplastic anemia. Implication for the mechanism of action of antithymocyte globulin. *Blood* 65: 407, 1985.
125. Champlin RE, Feig SA, Sperkes RS, et al. Bone marrow transplantation from identical twins in the treatment of aplastic anemia. Implication for the pathogenesis of the disease. *Br J Haematol* 56: 455, 1984.

126. Gluckman E, Devergie A, Poros A, et al. Results of immunosuppression in 170 cases of severe aplastic anemia. *Br J Haematol* 51: 541, 1982.
127. Marmont AM, Bacigalupo A, Van Lint MT, et al. Treatment of severe aplastic anemia with high dose methylprednisolone and antilymphocyte globulin. In: *Aplastic anemia. Stem cell biology and advances in treatment*. Young NS, Levine AS, Humpreis RK (eds). Alan R. Liss, New York, p. 271, 1984.
128. Gluckman E, Shamaa A, Devergie A, et al. Resultats du traitement par serum antilymphocytaire dans les aplasies medullaires graves. *Actual Hematol 20eme serie*, Masson, Paris, p. 115, 1986.
129. Thomas ED, Strob R. Acquired severe aplastic anemia: progress and perplexity. *Blood* 64: 325, 1984.
130. Duhamel G, Muratore R, Bryon A, et al. Les lesions histologiques de la moelle dans l'aplasie medullaire. Bilan d' un protocole commun portant sur 261 biopsies. *Nouv Rev Fr Hematol* 20: 12, 1978.
131. Fohlmeister I, Fisher R, Modder B, et al. Aplastic anaemia and the hypo-cellular myelodysplastic syndrome: histo-morphological, diagnostic and prognostic features. *J Clin Pathol* 38: 1218, 1985.
132. Najean Y, Arrago JP, Delsol G, et al. Diagnostic and prognostic value of bone marrow biopsy in aplastic anemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 28: 281, 1986.
133. Bryon PA, Gentilhomme O, Fiere D. Etude histologique et de l'heterogeneite des adipocytes dans les insuffisances medyllaires globales. *Pathol Biol* 27: 209, 1979.
134. Michali E, Samarkos M, Konstantopoulos K, et al. Detection of "PNH red cells" in haematological disorders, using Diamed-ID micro typing system. *Br J Haematol* 93 (Suppl. 2): 196, 1996.
135. Meletis J, Michali E, Samarkos M, et al. Detection of "PNH red cell" populations in haematological disorders using sephacryl gel micro typing system. *Leuk Lymph* 28: 177, 1997.
136. McNeil BJ, Rappaport JM, Nathan M. Indium chloride scintigraphy: an index of severity in patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol* 34: 599, 1976.
137. Salye BA, Helmar RE, Birosong BA, et al. Bone marrow imaging with 111-In-Chlorides in aplastic anemia and myelofibrosis. *J Nucl Med* 23: 121, 1983.
138. Arrago JP, Rain JD, Vignerou N, et al. Diagnostic value of bone marrow imaging with 111-In transferrin and 99m-colloid. *Am J Hematol* 18: 275, 1985.
139. Najean Y, Girot R, Baumelou E. Prognostic factors and evolution of acquired aplastic anemia in childhood. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 4: 273, 1982.
140. Najean Y. Anemies aplastiques. In: *Dreyfus Hematologie*, Flammarion, Paris, p. 174, 1984.
141. Champlin RE, Horowitz MM, vanBekkum DW, et al. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 73: 606, 1989.
142. Speck B, Nissen C, Tichelli A, Gratwohl A. Treatment of aplastic anemia. *The Oncologist* 1: 367, 1996.
143. Lazarus HM. Granulocyte transfusions: have we learned anything? *J Lab Clin Med* 48: 271, 1990.
144. Carr R, Hutton JL, Jenkins JA, et al. Transfusion of ABO-mismatched platelets lead to early platelet refractoriness. *Sem Hematol* 24 (Suppl. 2): 1, 1990.

145. Sibing CTS. Platelet for transfusion: collection processing and preservation aspects. *Blut* 55: 475, 1987.
146. Adamson JW. Pharmacological stimulation of marrow function. *Clin Haematol* 7: 541, 1979.
147. Najean Y, Pecking A, Le Danvic M. Androgen therapy of aplastic anemia. A prospective study of 352 cases. *Scand J Haematol* 22: 343, 1979.
148. Beran M, Spitzer G, Verma DS. Testosterone and synthetic androgens improve the in vitro survival of human marrow progenitor cells in serum-free suspension cultures. *J Lab Clin Med* 99: 247, 1982.
149. Gardner FH, Besa EC. Physiologic mechanism and hematopoietic effects of androstanes and their derivatives. *Current Topics Hematol* 4: 123, 1983.
150. Kamamoto T, Ohkubo T, Yamagishi M, et al. Correlation between in vitro and in vivo response to androgens in patients with aplastic anemia. *Int J Cell Cloning* 2: 173, 1984.
151. Vrabe A, Sassa S, Kappan A. The influence of steroid hormone metabolites on the in vitro development of erythroid colonies derived from human bone marrow. *J Exp Med* 149: 1314, 1979.
152. Najean Y, The French Cooperative Group for the Study of Aplastic anaemia. A comparative study of high and low doses and of 4 different androgens. *Scand J Haematol* 36: 346, 1986.
153. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia: a pilot study of the EBMT SAA working party. *Blood* 85: 1348, 1995.
154. Bourlier B, Najean Y. Influence of long term androgen therapy on growth. *Am J Dis Child* 141: 718, 1987.
155. Johnson FL, Feagler YR, Cerver KG, et al. Association of androgenic steroid therapy with development of hepatocellular carcinoma. *Lancet* 3: 934, 1973.
156. Barret AJ, Humble JG, Hobbs JR. Bone marrow suppression by antilymphocyte globulin. *Br Med J* 2: 541, 1975.
157. Torok-Storb B, Doney K, Brown SL, et al. Correlation of two in vitro tests with clinical response to immuno-suppression therapy in 54 patients with severe aplastic anemia. *Blood* 63: 349, 1984.
158. Gluckman E, Devergie A, et al. Treatment of severe aplastic anemia with ATG and androgens. *Exp Hematol* 6: 679-687, 1978.
159. Camitta B, O'Reilly RJ, Sensenbrenner, et al. Antithoracic duct lymphoglobulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood* 62: 883, 1983.
160. Coiffier B, Vuvan H, Sebban C, et al. Insuffisances medullaires severes: resultats des traitements par serum antilymphocytaire a fortes doses. *Presse Med.* 14: 1127, 1985.
161. Young N, Griffith P, Britain E, et al. A multicenter trial of ATG in aplastic anemia and related diseases. *Blood* 72: 1861, 1988.
162. Μελέτης ΙΧ. Επιτυχής αντιμετώπιση μιας περιπτώσεως απλαστικής αναιμίας με αντιλεμφοκυτταρικό ορό. *Αρχ Ελλην Ιατρ* 3: 188, 1986.
163. Mary JY, Baumelan E, Guiguet M and the French Cooperative Group for Epidemiological study of aplastic anemia. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicenter study. *Blood* 75: 1646, 1990.
164. Speck B, Tichelli A, Gratwhol A, et al. Treatment of severe aplastic anemia: a 12-year follow-up of patients after bone marrow transplantation or after therapy with

- antilymphocyte globulin. In: Aplastic anemia and other bone marrow failure syndromes. Shahidi NT (ed), Springer-Verlag, London, p. 96, 1990.
165. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, et al. Morphology in patients with severe aplastic anemia treated with antilymphocyte globulin. *Blood* 80: 337, 1992.
 166. Μελέτης ΙΧ. Η χρήση της κυκλοσπορίνης-Α στα νοσήματα του αίματος. Συμπόσιο, ΙΕΑ, Η Κλινική χρήση της κυκλοσπορίνης, Επιμέλεια Γ. Βοσνίδης, Αθήνα, σελ. 100, 1994.
 167. Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporin. *N Engl J Med* 324: 1297, 1991.
 168. Gluckman E, Esperou-Bordeau H, Baruchel A, et al. Multicenter randomized study comparing CyA alone and antithymocyte globulin with prednisone for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 79: 2549, 1992.
 169. Rosenfeld SE, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 85: 3058, 1995.
 170. Champlin RE, Ho WG, Feig SA, et al. Do androgens enhance the response to ATG in patients with aplastic anemia? *Blood* 66: 184, 1983.
 171. Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al. A comparison between ALG and bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Thymus* 10: 147, 1987.
 172. Bacigalupo A, Gordon-smith EC, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation vs immuno-suppression in the management of severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2: 99, 1987.
 173. Kaltwasser JP, Dix V, Schalk KP, et al. Effect of androgens on the response to ATG in patients with aplastic anaemia. *Eur J Haematol* 40: 111, 1988.
 174. Bacigalupo A, Van Lint MT, Cerri R, et al. Treatment of severe aplastic anemia with bolus 6-methyl-prednisolone and anti-lymphocyte globulin. *Blut* 41: 168, 1980.
 175. Bacigalupo A, Podesta M, Frassoni F, et al. In vitro tests of aplastic anemia: a prospective study in 46 patients treated with immuno-suppression. *Br J Haematol* 56: 611, 1985.
 176. Hinterberger M, Hocker P, Lechner K, et al. Oral cyclosporine is effective treatment for untreated and also for previously immuno-suppressed patients with severe bone marrow failure. *Eur J Haematol* 43: 136, 1989.
 177. Marin P, Nomdedieu B, Roviro M, et al. Cyclosporine A versus ALG in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 73: 285, 1989.
 178. Nakako S, Takamotsu H, Chuhjo T, et al. Identification of specific HLA class II haplotype strongly associated with susceptibility of CyA-dependent aplastic anemia. *Blood* 84: 4257, 1994.
 179. Lindholm A, Ringden O, Lonnqvist B. The role of cyclosporine dosage and plasma levels in efficacy and toxicity in bone marrow transplant recipient. *Transplantation* 43: 680, 1987.
 180. Schrezenmeier H, Marin P, Raghavachar A, et al. Relapse of aplastic anaemia after immunosuppressive treatment: a report from the European Bone Marrow Transplantation Group SAA Working Party. *Br J Haematol* 85: 371, 1993.
 181. Speck B, Tichelli A, Gratwohl A, et al. Splenectomy as an adjuvant measure in treatment of severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 92: 818, 1996.
 182. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 329: 1152, 1993.

183. Barret AJ. Haematological effects of lithium and its use in treatment of neutropenia. *Blut* 40: 1, 1980.
184. Gallichio Vs, Chen MF. Cell kinetics of lithium-induced granulopoiesis. *Cell Tissue Kinet.* 15: 179, 1982.
185. Steinherz PG, Rosen G, Miller DR. Effect of lithium carbonate plus oxymetholone vs lithium alone on chemotherapy-induced myelosuppression. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 5: 39, 1983.
186. Marsh JCW, Socie G, Schrezenmeier H, et al. Haemopoietic growth factors in aplastic anaemia: a cautionary note. *Lancet* 344: 172, 1994.
187. Bargetzi MJ, Gluckman E, Tichelli A, et al. Recombinant human interleukin-3 in refractory severe aplastic anaemia: a phase I/II trial. *Br J Haematol* 91: 306-312, 1995.
188. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastin (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 88: 1907-29, 1996.
189. Μελέτης ΙΧ. Μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών. *Ιατρική* 53: 21, 1988.
190. Gale RP. Fetal liver transplantation in aplastic anemia and leukemia. *Thymus* 10: 89, 1987.
191. Μελέτης ΙΧ. Μεταμόσχευση μυελού των οστών. Προβλήματα και προοπτικές. *Πρόοδοι Ιατρ Επιστ* 9: 33, 1997.
192. Locosciulli A, Vant' Veer L, Hows J, et al. Bone marrow transplantation in children with severe aplastic anemia from donors other than HLA identical siblings. *Bone Marrow Transplant.* 7: 90, 1991.
193. Margolis D, Camitta B, Pietryga D, et al. Unrelated donor marrow transplantation to treat severe aplastic anemia in children and young adults. *Br J Haematol* 94: 65, 1996.
194. Hows J, Bacigalupo A, Downie T, et al. Alternative donor BMT for severe aplastic anaemia and Fanconi's anaemia in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 17 (Suppl. 1): 269, 1996.
195. Sanders JE, Storb R, Anasetti C, et al. Marrow transplant experience for children with severe aplastic anemia. *Am J Pediatr Hem/Onc.* 16: 41, 1994.
196. Gluckman E, Socie G, Devergie A, et al. Marrow transplantation in 107 patients with severe aplastic anemia using cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning: long-term follow-up. *Blood* 78: 2451, 1991.
197. Gluckman E, Horowitz MA, Champlin RE, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: influence of conditioning and GVHD prophylaxis regimens on outcome. *Blood* 79: 269-275, 1992.
198. Deeg HJ, Anasetti C, Petersdorf E, et al. Cyclophosphamide plus ATG conditioning is insufficient for sustained hematopoietic reconstitution in patients with severe aplastic anemia transplanted with marrow from HLA-A, B, DRB matched unrelated donors. *Blood* 83: 3417, 1994.
199. Storb R, Etzioni R, Anasetti C, et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 84: 941, 1994.
200. Gasper JT, Truitt RR, Baxter-Lowe LA, Ash RC. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia in children. *Am J Pediatr Hem/Onc* 12: 434, 1990.
201. Speck B. Allogeneic bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Sem Hematol* 28: 319, 1991.
202. Devergie A, Gluckman E. Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia following cytoxan and thoracoabdominal irradiation. *Exp Haematol* 10: 17, 1982.
203. Goldstone AH, Khjawa A. The role of haemopoietic growth factors in bone marrow transplantation. *Leuk Res* 14: 721, 1990.

204. Μελέτης ΙΧ. Οξεία αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί-Κλινικές εκδηλώσεις. Ιατρική 53: 526, 1988.
205. Μελέτης ΙΧ. Η χρήση της κυκλοσπορίνης-Α στη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ιατρική 55: 373, 1988.
206. Μελέτης ΙΧ, Βαϊόπουλος Γ. Κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ιατρική 55: 243, 1989.
207. Μελέτης ΙΧ. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της οξείας και της χρόνιας αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ιπποκράτης 3: 89, 1995.
208. Gluckman E, Devergie A, Meletis J, et al. Bone marrow transplantation in severe aplastic anemia, report of 97 consecutive patients. Bone Marrow Transplant. 2 (Suppl. 1): 101, 1987.
209. Gluckman E, Devergie A, Meletis J, et al. Long term follow-up of patients who received transplants for aplastic anemia or leukemia. Transpl Proc 19: 2643, 1987.
210. Gale RG, Bortin MM, Van Bekkum DW. Risk factors for acute GVH disease. Br J Haematol 67: 192, 1987.
211. Storb R, Deeg HJ, Whitead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation. N Engl J Med 314: 729, 1986.
212. Gluckman E, Devergie A, Meletis J, et al. Factors associated with survival and graft versus host disease after bone marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. Exp Hematol 15: 472, 1987.
213. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia: a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol 70: 177, 1988.
214. Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. In: Bone Marrow Transplantation: Current controversies (UCLA Symposium on Molecular and Cellular Biology) Gale RP, Champlin RE (eds) Alan LBS, New York, p. 79, 1990.
215. Mac Donald GB, Sherma P, Matthews D, et al. Veno-occlusive disease of the liver after bone marrow transplantation. Hepatology 4: 116, 1984.
216. Winston DW, Ho Wg, Champlin RE, Gale RP. Infectious complications for bone marrow transplantation. Exp Hematol 12: 205, 1984.
217. Meletis J. Maladie veno-occlusive du foie après greffe de moelle osseuse. Université Paris VII, Paris, 1985.
218. Meyers JD. Infections in bone marrow transplant recipients. Am J Med 81: 27-38, 1986.
219. Bodey GP. Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. Am J Med 80: 112, 1986.
220. Meletis J, Arlet G, Pol S, et al. Legionnaire's disease after bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 2: 307, 1987.
221. Μελέτης Ι, Vilmer E, Devergie A, Gluckman E. Φλεβοποφρακτική νόσος του ήπατος μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών. Ιατρική 53: 657, 1988.
222. Hows JM, Yim JL, Marsh J, et al. Histocompatible unrelated volunteer donors compared with HLA non-identical family donors in marrow transplantation for aplastic anemia and leukemia. Blood 68: 1322, 1986.

223. Beatty PG, DiBartolomeo P, Storg R, et al. Treatment of aplastic anemia with marrow grafts from related donors other than HLA genotypically-matched siblings. *Clin Transplant* 1: 117, 1987.
224. May WS, Sensenbrenner LL, Burns WH, et al. BMT for severe aplastic anemia using cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 11: 459, 1993.
225. Storb R. Bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Cell Transplant* 2: 365, 1994.
226. Pasquini R. Bone marrow transplantation in severe aplastic anaemia: Study of 108 patients. Thesis. Federal University Paran, 1991.
227. Sobicinski KA, Horowitz MM, Rowlings PA, et al. Bone marrow transplantation-1994: a report from the International Bone Marrow Transplantation Registry and the North America Autologous Bone Marrow Transplantation Registry. *J Hematother* 3: 95, 1994.
228. Young NS, Barrett AJ. The treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 85: 3367, 1995.
229. Camitta B, Deeg JH, Castro-Malaspina H, Ramsay NKC. Unrelated or mismatched bone marrow transplants for aplastic anemia: Experience at four major centers. In: *Ontogeny of hematopoiesis. Aplastic anemia: Gluckman E, Coulombel L (eds), Colloque INSERM/John Libbey Eurotext, London, 1995.*
230. Anasetti C, Doney KC, Storb R, et al. Marrow transplantation for severe aplastic anaemia: Long-term outcomes in fifty untransfused patients. *Ann Intern Med* 104: 361, 1986.
231. Champlin RE, Horowitz MM, Van Bekkum DW, et al. Failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. *Blood* 73: 606, 1988.
232. Champlin RE. Bone marrow transplantation for aplastic anaemia: recent advances and controversies with alternative therapies. In: *Bone Marrow Transplantation: Current Controversies (UCLA Symposium on Molecular and Cellular Biology) Gale RP, Champlin RE (eds) Alan LBS, New York, p 185, 1990.*
233. Schubert J, Vogt HC, Zieliurka-Skowronek M, et al. Development of glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia *Blood* 83: 2323, 1994.
234. De Planque MM, Bacigalupo A, Wursch A, et al. Long term follow up of severe aplastic anemia patients treated with anti-thymocyte globulin. *Br J Haematol* 73: 121, 1989.
235. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, et al. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 69: 413, 1988.
236. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, et al. Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymph* 12: 167, 1994.
237. Barret AJ, Adams J. A proliferate defect of human bone marrow after transplantation. *Br J Haematol* 49: 159, 1981.
238. Witherspoon RP, Fisher LD, Schoch G, et al. Secondary cancers after bone marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *N Engl J Med* 321: 784, 1989.
239. Socie G for the EBMT-SAA Working Party. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 329: 1152-1157, 1993.
240. Andrykowski MA, Altermeier EM, Barnett RC, et al. The quality of life in adult survivors of allogeneic marrow transplantation. *Transplantation* 50: 399, 1990.