

18. **Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, et al.** Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595–3599.
19. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365(9475): 1934–41.
20. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(10): 943–51.
21. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87(12): 4990–7.

MUDr. Veronika Válková, CSc.
U nemocnice 1
128 00 Praha 2
e-mail: Veronika.valkova@uhkt.cz

Došlo do redakce: 9. 2. 2006
Přijato: 20. 3. 2007

Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia

Neal S. Young, Rodrigo T. Balado, and Phillip Scheinberg
Blood, 15 October 2006, Volume 108, Number 8, pp. 2509-2519

Z pracovišť Národních ústavů zdraví v Bethesda (National Institutes of Health INH, Bethesda, MD, USA) vychází zevrubný přehled posledních názorů na etiopatogenezu a léčbu aplastické anémie (126 citací z literatury). V posledních dekáдах velmi pokročily poznatky díky znalostem v oblasti mechanismů destrukce hematopoetických buněk, racionálního přístupu k patofyziologii, vztahu k jiným syndromům selhání kostní dřene a obecnému pojetí autoimunitních chorob různých orgánových systémů. Tím se dostala i terapie k dnes dosažitelným výsledkům vyléčení nebo zlepšení u většiny nemocných. Přispěly k tomu vysoce kvalifikované klinické studie a pohledy z experimentálních laboratoří. Rozsáhlá literatura se dříve zabývala etiologickým vztahem poškození kostní dřene chemickými látkami (benzen, dipyrón, chloramfenikol). Pět až 10 % případů aplastické anémie navázalo na epizodu séro negativní hepatitidy. Přes intenzivní úsilí, včetně sofistikovaných molekulárních a imunologických přístupů a pokusů s inokulací u zvířat, se nepodařilo bezpečně identifikovat infekční agens. Studium idiosynkratických lékových reakcí, byť ze své podstaty extrémně vzácné, je nesnadné. Některé studie podepřely existenci genetických rozdílů v rámci detoxifikace intermediárních produktů při metabolismu lékových látek (dalece v genech pro glutathion-S-transferázu, GSTM 1, GSTT1). Ve většině případů je aplastická anémie imunitně zprostředkované onemocnění. Buněčné a molekulární pochody byly podrobně zmapovány jak pro efektorové buňky (T lymfocyty), tak pro cílové buňky (kmenové a progenitorové hemopoetické buňky). Expozice specifickými faktory prostředí, různé genetické rizikové faktory hostitele a individuální rozdíly v charakteristice imunitní odpovědi vysvětlují pravděpodobně vzácnost onemocnění, variace v klinickém chování a citlivosti na léčbu.

Po stránce klinického vývoje může aplastická anémie koexistovat nebo se vyvinout do jiné hematologické choroby, kterou charakterizuje proliferace buněčných klonů, jako tomu je u paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH) nebo myelodysplazie (MDS). Přítomnost nesmírně malých klonů při diagnóze aplastické anémie, odkrytých pomocí extrémně citlivých technik – fenotypizace (průtoková cytometrie pro PNH) nebo cytogenetika (fluorescenční hybridizace in situ pro MDS) – také působí problémy při klasifikaci a diagnostice.

V léčbě těžké aplastické anémie se uplatňuje antithymocytární globulin (ATG), cyklosporin a transplantace kmenových hematopoetických buněk. Dávky ATG a léčebná schémata jsou empirická a tradiční. Podávání větší dávky po menší počet dnů minimalizuje tvorbu imunokomplexů a následnou sérovou nemoc, neboť nemocní zpravidla netvoří své vlastní protilátky k cizorodé bílkovině dříve než za týden nebo 10 dní po expozici. Selektivní účinek cyklosporinu na funkci T-buněk je způsoben přímou inhibicí exprese jaderných regulačních proteinů, což vede k redukcované proliferaci a aktivaci T-buněk. I když těžká aplastická anémie může odpovídat na samotný cyklosporin, je méně účinný než buď ATG samotný, nebo ATG plus cyklosporin. Udržení krevního obrazu může být dosaženo velmi malými dávkami cyklosporinu s minimální toxicitou i při léta trvající léčbě. Kombinovaná imunosupresivní terapie dává výsledky variabilní, alespoň zčásti chyběním konsenzu pro parametry hodnocené odpovědi. Neexistuje pevně stanovený algoritmus pro léčbu aplastické anémie, když selhala odpověď na ATG. Transplantace od alternativního dárce je navrhována v mnohých centrech u dětí, kde selhala jedna kúra imunosuprese, u dospělých po dvou kúrách ATG terapie. Procento odpo-

vědí na druhou kúru je mezi 22 % a 64 %. Průběh mírné aplastické anémie je variabilní, někteří pacienti progredují do těžkého onemocnění, jiní zůstávají stabilní a nepotřebují intervence, jako jsou pravidelné transfuze. Je velmi málo klinických studií speciálně zaměřených na mírné onemocnění.

Alogenní HLA kompatibilní sourozenská transplantace vyléčí většinu pacientů. Výsledky nejnovějšího souboru transplantovaných podle IBMTR (International Blood and Marrow Transplant Registry) vykazaly v 77 % 5leté přežití. U dětí a nemocných s minimálním počtem transfuzí může být rutinně dosaženo 80–90 %. Při použití režimů pro předtransplantační přípravu (conditioning), které nezařazují ozáření, je pravidelně dosaženo uchycení. Předchází se tím pozdním komplikacím, zvláště pozdní malignitě. GVH nemoc zůstává vážným problémem pro starší pacienty, i přes rutinní profylaxi cyklosporinem. Podle IBMTR je podíl těžké GVH u dospělých dvojnásobný ve srovnání s dětmi (15–20 % pro příjemce do 20 let věku a 40–45 % pro příjemce starší 20 let). I při vyřešení tohoto problému, zůstává chronická GVHD rizikovým faktorem pro pozdní komplikace, jako jsou poruchy růstu a endokrinního systému, plicní choroba, katarakta, neurologické dysfunkce a sekundární malignity. Přidání ATG a nověji jeho substituce pomocí alemtuzumab může redukovat četost a závažnost GVHD jako predikátora chronické GVHD.

Kompatibilní sourozenský dárce je k dispozici jen ve 20 % až 30 %. Proto je dárce hledán v rozsáhlých dárcovských registrech. Výsledky 318 alternativních dárcovských transplantací provedených v letech 1988 až 1998 sestavil nedávno Evropský registr. Pro kompatibilní nepříbuzenské dárce bylo procento rejekcí 15 %, pro GVHD II až IV 48 % a 5leté přežití bylo 39 %. Dle dat různých registrů (evropský EBMT, mezinárodní IBMTR a národní program – National Marrow Donor Program) je mortalita při nepříbuzenské transplantaci dvakrát větší než u kompatibilní sourozenské transplantace. Věk má nejsilnější vliv na přežití i u převážně mladších pacientů jako příjemců, ale také je důležitá těsná blízkost ve třídě I HLA a délka doby od diagnózy. Na rozdíl od alogenní sourozenské transplantace vyžadují transplantace od nepříbuzenských dárců vždy ozáření k zajištění přijetí (engraftment). Evropský protokol nahradil ozáření fludarabinem pro nepříbuzenské a kompatibilní rodinné dárce. Přežití 2 roky bylo přibližně 73 %. I když výskyt GVHD byl relativně nízký (možná díky nepřítomnosti poškození radiací), došlo k rejekci štepů přibližně u jedné třetiny starších dětí a mladších dospělých. V protokolech jednotlivých institucí se užívají různé strategie ke zlepšení přijetí štepů a k redukcí GVHD: deplece T-buněk, purifikace buněk CD 34, alemtuzumab, chemoterapie a monoklonální protilátky v kombinaci. Je třeba provádět dlouhodobější sledování většího počtu pacientů, aby bylo možno stanovit optimální režim pro předtransplantační přípravu, stanovit, kteří pacienti budou mít prospěch a hlavně má být provedena nepříbuzenská transplantace. Zvláštní pozornost je věnována jiným zdrojům kmenových buněk (z pupečnickové krve), prospektivním metodám selekce dárců - typizací histokompatibility s vysokým rozlišením (high resolution histocompatibility typing), definicí genetických rizik pro aplastickou anémii a faktorům, které přicházejí z prostředí a mohou zahájit nebo dále působit destrukci dřene.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.
FN Motol Praha