

Ağır edinsel aplastik anemili çocuklarda kök hücre transplantasyonu: 15 olgunun değerlendirilmesi

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acquired severe aplastic anemia: Analysis of 15 patients

Aksoylar S Çetingül N Kansoy S

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Ülkemiz koşullarında, çocukluk çağı edinsel aplastik anemisi tanısıyla kök hücre transplantasyon ünitelerine ulaşan olguların klinik ve prognostik özelliklerini ve yapılan kök hücre transplantasyonunun sonuçlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 15 olguya ağır aplastik anemi tanısı ile 16 kök hücre transplantasyonu uygulandı. Donör, 13 olguda HLA tam uygun kardeş (MSD), 1 olguda 1 antijen uygunsuz baba (MRD) ve 1 olguda HLA tam uygun akraba dışı verici (MUD) idi. Olguların ortalama yaşları 12 (3,6–15 yaş) olup, aplastik anemi tanısından sonra geçen süre ortalama 6 ay (3–29 ay) idi. Kök hücre transplantasyonu öncesi bir olgu immunsupresif tedavi almıştı. Hazırlama rejiminde 12 olguda siklofosfamid 200mg/kg+Anti-timosit globulin 40 mg/kg kullanıldı, 3 olgunun 4 transplantasyonunda bunlara fludarabin eklendi. Kök hücre kaynağı 11 (%69) transplantasyonda periferik kan idi. Graft-versus-host hastalığı profilaksisinde siklosporin ve kısa süreli metotreksat kullanıldı.

Bulgular: Lökosit ve trombosit engraftmanı, sırasıyla ortalama 17. (11-24) ve 18.(14-35) günlerde gerçekleşti. Akraba dışı vericiden KHT yapılan olguda gelişen engraftman yetersizliği nedeniyle, posttransplant 5. ayda aynı donörden 2. KHT yapıldı. Post-transplant erken dönemde 6 olguda bakteriyel infeksiyon, 2 olguda mantar infeksiyonu gelişti. Ortalama 3.6 yıllık (1.4-5.4 yıl) izlem süresi içinde bir olguda(%7) grade 2 akut Graft-versus-host hastalığı, bir olguda sınırlı kronik Graft-versus-host hastalığı, 1 olguda posttransplant lenfoproliferatif hastalık gelişti. Tüm olgular hastaliksiz yaşamakta olup, 5-yıllık event-free survival (EFS) %94, overal survival (OS) ise %100 olarak bulundu.

Sonuç: Ağır aplastik anemili çocuklarda kök hücre transplantasyonu etkilidir. Uygun kardeş vericisi olmayan olgularda, hızla araştırılacak aile içi ve dışı alternatif donörler, iyi destek bakım koşulları ve transplantasyon planlaması ile yüz güldürücü sonuçları ortaya çıkartabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Ağır aplastik anemi, çocukluk çağı, kök hücre transplantasyonu, alternatif donör, kardeş donör, Türkiye.

Summary

Aim: The data of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with acquired aplastic anemia between February 2006 and July 2010 were analyzed retrospectively.

Materials and Methods: Fifteen patients with a median age of 12 years underwent transplantation including 13 matched sibling donors (MSD), 1 matched related donor (MRD) and 1 matched unrelated donor (MUD). One patient, who had been transplanted from an unrelated donor, received a second transplantation successfully after a primary graft failure from the same donor. The median time to transplantation from diagnosis was 6 months (range: 3-29 months). Conditioning regimens were ATG (40 mg/kg) and "cyclophosphamide" (200 mg/kg) in 12 patients and "fludarabine" (150 mg/m²) was added in 3 patients who received many transfusions. The stem cell source was peripheral blood in 11 (69%) transplantations. Cyclosporin and short term methotrexate were given for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis in all patients.

Yazışma Adresi: Serap AKSOYLAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 05.08.2011 Kabul Tarihi: 05.09.2011

Results: The median duration of time to neutrophil and platelet engraftment was 17 and 18 days, respectively. Grade II acute GVHD developed in 1(7%) patient, and limited chronic GVHD developed in another patient (7%). Lymphoproliferative disease appeared in a patient who received transplantation from a MUD. The overall 5-year survival rate was 100% and EFS was 94%. All recipients are alive without any graft failure in a median 3.6 years (range: 1.4-5.4 years).

Conclusion: In our experience, HSCT from a MSD remains the first choice of treatment for pediatric patients with severe aplastic anemia. For patients without a MSD, transplantation from an unrelated or alternative related donor can also result in long-term survival.

Key Words: Severe aplastic anemia, children, stem cell transplantation, alternative donor, sibling donor, Turkey.

Giriş

Akkiz aplastik anemi, çocukluk çağında oldukça nadir görülen, ancak yaşamı tehdit eden önemli bir hastalıktır. Hastalık, predispozan bir konstitüsyonel anomalisi olmayan çocuklarda pansitopeniye eşlik eden kemik iliği hiposellüleritesinin gösterilmesi ile tanınır (1). 1970'li yılların öncesinde sadece destek tedavi uygulanan ve bu tedavi ile %90 ölümcül olan bu hastalıkta, ilk kez 1972 yılında yapılan başarılı kemik iliği transplantasyonu sonrası prognoz hızla düzelmiş ve günümüzde gerek immunosupresif tedavi, gerekse de uygulanan allojenik kök hücre transplantasyonu (KHT) ile uzun süreli yaşam hızları %70-97'lere ulaşmıştır. Günümüzde; ağır aplastik anemide, HLA tam uygun kardeş donörden yapılacak KHT tedavide ilk seçenektir ve bu tedavi ile %97'lere ulaşan yaşam hızları bildirilmektedir (2-7). Immunosupresif tedavi ve/veya alternatif donörlerden yapılacak transplantasyon, uygun kardeş donörü olmayan hastalardaki tedavi seçenekleridir. Çocuklarda, alternatif donörlerden yapılacak KHT ile başarı; graft yetmezliği, infeksiyon ve graft versus host hastalığı (GVHH) gibi komplikasyonların daha sık olması nedeniyle uygun kardeşten yapılanlara göre daha az olup, uzun süreli yaşam hızları %51-89 oranında bildirilmektedir (8-10).

Bu çalışmada; Şubat 2006-Temmuz 2010 tarihleri arasında edinsel aplastik anemi tanısı ile allojenik KHT yapılan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Amaç; ülkemiz koşullarında, çocukluk çağı edinsel aplastik anemisi tanısıyla KHT ünitelerine ulaşan olguların klinik ve prognostik özelliklerini ve yapılan KHT'nun sonuçlarını belirlemektir

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Şubat 2006-Şubat 2010 tarihleri arasında 16 yaşın altında 15 olguya edinsel aplastik anemi tanısı ile 16 kök hücre transplantasyonu uygulandı. Aplastik anemi tanısı pansitopeni (infiltrasyon ve fibrozisin eşlik etmediği) ve kemik iliği hipoplazisi ile kondu. Ağır aplastik anemi tanısı için periferik kanda aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığı arandı: Mutlak nötrofil sayısı (ANS) < 500/mm³ (çok ağır aplastik anemi tanısı için <200/mm³), trombosit

sayısı <20000/mm³ veya düzeltilmiş retikülosit sayısı <%1. Tüm olgularda konstitüsyonel kemik iliği yetmezliklerine yönelik ayrıntılı aile öyküsü alındı ve fizik bakı yapıldı. Ayırıcı tanı ve etyolojik araştırma için viral seroloji (Hepatit A, B, C virüsü, Parvovirüs B-19, Ebstein-Bar virüs ve sitomegalovirüs), Fankoni anemisi için periferik kan lenfositlerinde "diepoksibütan" ile kromozom kırığı araştırılması (DEB testi), paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) için Asit-HAM testi veya hücre yüzeyinde flow sitometri ile CD55 ve CD 59 araştırılması, myelodisplastik sendrom için kemik iliği (Kİ) biopsisi morfolojik değerlendirmesi ve rutin sitogenetik inceleme ile klonalite araştırması yapıldı. Olgu ve donör özellikleri (Tablo-1)'de gösterilmiştir.

Olguların 12'si erkek, üçü kız olup ortanca yaşları 12 (minimum 2.7-maksimum 15 yaş) idi. Tüm olgular transfüzyona bağımlı olup, ikisi dışında, tümünün aldığı transfüzyon sayısı 10'un üzerinde (ortanca 27 adet range: 6-78) idi. Tüm transfüzyonlar eritrosit ve trombosit süspansiyonu şeklindeydi ve lökosit filtre edilerek verilmişti. Aplastik anemi klinik tablosu iki olguda Hepatit A (septomatik) ve bir olguda parvovirüs B-19 (aseptomatik) infeksiyonunu izleyerek ortaya çıkmıştı. 12 olguda etyolojik faktör gösterilemezken, hiçbir olguda Kİ'de klonal sitogenetik değişiklik gözlenmedi.

Tanı ile transplantasyon arasında geçen zaman üç ile 29 ay arasında (ortanca 6 ay) olup sadece bir olgu iki kür siklosporin (CSA)+Anti-timosit globulin (ATG)+prednisolon'dan oluşan immunosupresif tedavi almıştı. Bir olgu transplantasyon öncesi invaziv mantar infeksiyonu tanısıyla antimikotik tedavi almaktaydı.

Donör ve kök hücre kaynağı

15 olgunun 13'ünde allojenik KHT, HLA tam uygun kardeşten (MSD) yapıldı. Donör bir olguda tek antijen uyumsuz baba (HLA 9/10 antijenik uyumlu) idi. Bu olguların dördünde kök hücre kaynağı kemik iliği, 10'unda periferik kan idi. Bir olguya HLA 10/10 allelik uyumlu akraba dışı aynı vericiden iki kez KHT uygulandı. Bu olguda kök hücre kaynağı olarak ilkinde Kİ, ikincisinde ise periferik kan kullanıldı. Donör yaşı ortanca 16 (4-53 yaş arası) olup sekiz olguda hasta-donör arasında cinsiyet farklılığı (altı olguda kız donör-erkek alıcı) vardı.

Tablo-1. Olguların ve yapılan kök hücre transplantasyonunun özellikleri.

	Sayı
Hasta sayısı	15
Transplantasyon sayısı	16
Cins	
Kız/Erkek	3/12
Yaş [(yıl) ortanca (min-maks)]	12 (2.7-15)
Etyoloji	
Hepatit-A enfeksiyonu	2/15
Parvovirüs enfeksiyonu	1/15
Bilinmeyen	12/15
Tanıdan sonra geçen süre[(ay) ortanca (min-maks)]	
Kardeş donör	5.5 (3-9)
Aile içi donör	8
Akraba dışı donör	26
KHT öncesi İmmünesupresif tedavi	
CSA+ATG+Prednisolon(2 kür)	1/15
Donör- HLA uyumu	
Kardeş (6/6)	13/15
Baba (Antijenik: 9/10)	1 /15
Akraba dışı (Allelik: 10/10)	1 /15
Donör yaşı [(yıl) ortanca (min-maks)]	
Kardeş	16 (4-25)
Baba	53
Akraba dışı	33
Transplantasyon tipi	
MSD	13/16
MRD	1 /16
MUD	2 /16
Hazırlama rejimi	
MSD	
ATG+CY	11/13
ATG+CY+FLU	2 /13
MRD	
ATG+CY	1/1
MUD	
ATG+CY+FLU	2/2
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	5 /16
Periferik kan	11/16
Verilen hücre sayısı [ortanca (min-maks)]	2.8 (2.5-3.9)
Kemik iliği [çekirdekli hücrex10 ⁸ /kg]	6.1 (3.1-14.1)
Periferik kan [CD34(+) ⁶ hücrex10 ⁶ /kg]	

KHT:kök hücre transplantasyonu, CSA:siklosporin, MSD:tam uyumlu kardeş verici, MRD: uyumlu kardeş dışı akraba verici, MUD:tam uyumlu akraba dışı verici, CY:siklofosfamid,FLU:fludarabin

Transplantasyon

Hazırlama Rejiminde; aile içi vericiden yapılan 14 transplantasyonun 12'sinde (%86) ATG (Fresenius® 10 mg/kg/gün 3-4 gün) ve Siklofosfamid (CY) (50 mg/kg/gün x 4 gün) kullanıldı. Çok sayıda transfüzyon alan diğer iki

olguda ve akraba dışı donörden yapılan iki transplantasyonda ise ATG (40 mg/kg) ve CY'e (120 mg/kg) Fludarabine (150 mg/m²) eklendi. GVHH profilaksisi için tüm olgularda CSA ve kısa süreli metotreksat kullanıldı. CSA 3 mg/kg/gün IV 2 dozda-1'de başlandı ve GVHH olmayan olgularda 6. ayda azaltmaya başlandı. Metotreksat 10 mg/m² dozunda IV +1, +3 ve +6. günlerde uygulandı.

Destek tedavide rutin flukonazol ve asiklovir profilaksisi yanında barsak dekontaminasyonu için oral siprofloksasin, haftada bir kez 400 mg/kg IVIg, +100. güne dek kullanıldı. Post-transplant CMV taraması, haftada iki gün pp65 antijeni araştırılarak yapıldı.

Kimerizm analizi +1, +2, +3, +6, +9, +12. aylarda ve sonrasında yılda bir kez kanda ve/veya Kİ örneğinde "specific short tandem repeats" PCR amplifikasyonu ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler elektronik ortamda, SPSS kullanılarak yapıldı. Genel yaşam oranı (Overall survival: OS), transplant gününden hastanın son görüldüğü tarihe kadar geçen zaman alındı, olaysız yaşam oranı (EFS) hesaplanırken ölüm, hastalık nüksü ve graft yetmezliği olay olarak kabul edildi. OS ve EFS "Kaplan-Meier analizi" ile hesaplandı, karşılaştırma için log-rank testi kullanıldı.

Bulgular

Edinsel aplastik anemi tanısıyla çocuk olgulara yapılan KHT'nun sonuçları ve komplikasyonları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Engrafman

14 olguda (%93) nötrofil engrafmanı (ANS>500/mm³) ortanca 17. günde (minimum 11., maksimum 24. gün), trombosit engrafmanı (>20000/mm³) ise ortanca 18. günde (minimum 14., maksimum 35. günde) sağlandı. Akraba dışı vericiden Kİ transplantasyonu yapılan tek olguda primer engrafman yetersizliği gelişti ve ilkinden 5 ay sonra aynı vericiden periferik kök hücre transplantasyonu gerçekleştirildi. İkinci transplantasyon sonrası 17. günde nötrofil, 18. günde trombosit engrafmanı sağlandı.

GVHH

Babadan KHT yapılan bir olguda (%6) gelişen grade 2 (cilt ve barsak tutumlu) akut GVHH bulguları 2 mg/kg/gün dozunda IV uygulanan metil prednisolon ile tamamen kayboldu. Akraba dışı donörden ikinci transplantasyon yapılan tek olguda sınırlı (izole karaciğer) kronik GVHH izlendi. Sadece CSA tedavisi ile tamamen düzeldi.

Tablo-2. Aplastik anemi tanısıyla kök hücre transplantasyonu yapılan çocuklarda transplantasyonun sonuçları ve komplikasyonları.

	Sayı
Engrafman [(gün)ortanca (min-maks)]	
Nötrofil>500/mm ³	17 (11-24)
Trombosit >20000/mm ³	18 (14-35)
Engrafman başarısızlığı	1/16
Akut GVHH	
MSD	-/13
MRD	1/1 (grade 2)
MUD	-/1
İnfeksiyon	
Bakteriyel sepsis	6/16
Mantar infeksiyonu	2/16
CMV reaktivasyonu	2/16
İzlem süresi [(yıl) ortanca (min-maks)]	3.6 (1.4-5.4)
Kronik GVHH	
MSD	-/13
MRD	- /1
MUD	1 /1 (sınırlı)
Diğer komplikasyon	
Hemoliz	1/16
EBV-lenfoproliferatif hastalık	1/16
Kimerizm	
>%95 donör	12/15
%70-90 donör (stabil)	3 /15
Son durum	
Hastaliksız yaşıyor	15/15
Survival (5-yıllık)	
EFS	%94
OS	%100

GVHH:graft-versus-host hastalığı, MSD:tam uyumlu kardeş verici,
MRD: uyumlu kardeş dışı akraba verici,
MUD:tam uyumlu akraba dışı verici,
EBV:Ebstein-Bar virüs, EFS: Event-free survival, OS:overall survival

Karaciğerin “veno-oklusiv” hastalığı (VOD)

Hiçbir olguda VOD gelişmedi.

İnfeksiyonlar

Yapılan 16 transplantasyonun 13'ünde (%81) beş günden uzun süren ateş gelişti. Bunların altısında (%46) bakteri (iki Koagulaz-negatif stafilokok, bir klebsiella, bir S.maltophilia, bir enterobakter, bir E.coli) dökümente edilirken ikisinde mantar infeksiyonu (bir kanıtlanmış, bir radyolojik bulgular ile yüksek olasılıklı mantar infeksiyonu) gelişti. Beş olgu febril nötropeni olarak tedavi edildi. Dört olguda (%31) klinik infeksiyon odağı (bir idrar yolu infeksiyonu, bir septik şok, bir pnömoni ve bir hepatit) mevcuttu ve bir olguda septik şok tablosuyla bir ay yoğun bakımda izlemi gerekti. Tümü fludarabin'li hazırlama rejimi alan üç olguda (CMV) reaktivasyonu gelişti.

Diğer komplikasyonlar

Donör ile arasında major kan grubu uyumsuzluğu bulunan bir olguda sık transfüzyon gerektiren hemolitik anemi gelişti. Akraba dışı vericiden ikinci KHT yapılan olguda posttransplant üçüncü ayda gelişen biyopsi ile doğrulanmış EBV'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, immunsupresyon tedavisinin kesilmesi ile spontan geriledi.

Yaşam oranları

Beş yıllık olaysız yaşam oranı (EFS) %94, genel yaşam oranı (OS) %100 olarak bulundu. Olguların tümü Lansky skoru %90-100 olarak hastaliksız yaşamakta olup ortanca izlem süresi 3.6 yıl (1.4- 5.4 yıl) olarak bulunmuştur. Post transplant kimerizm 12 olguda %95'in üzerinde, üç olguda %70-90 (stabil kimerizm) donör kökenli bulunmuştur.

Tartışma

Ağır aplastik anemili çocuklarda uygun kardeş donörden yapılacak KHT ilk tedavi seçeneğidir ve bu tedavi ile %97'lere ulaşan yaşam hızları bildirilmektedir (2-7). Literatürde; genç ve çocuk olgularda KHT immunsupresif tedaviye üstün bulunmakla birlikte (11,12) iki tedavi arasında benzer sonuçlar da bildirilmektedir (13,14). KHT'nun başarısını etkileyen hasta ve transplantasyon işlemine ait bazı faktörler gösterilmiş olup, çok değişkenli analizlerde; 15 yaş altında, KHT öncesi immunsupresif tedavi almamış olgularda, hazırlama rejiminde CY+ATG verildiğinde daha iyi sonuçlar alındığı gösterilmiştir (2). Ayrıca tanıdan sonra KHT'a kadar geçen zamanın uzun olması ve hastanın çok transfüzyon alması sonuçları olumsuz etkilemektedir (15). Bu çalışmada; ülkemiz koşullarında, çocukluk çağı edinsel aplastik anemisi tanısıyla KHT ünitelere ulaşan olguların klinik ve prognostik özelliklerini ve yapılan KHT'nun sonuçlarını belirlemek amacıyla, allojenik KHT yapılan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiş ve tanıdan sonra geçen sürenin uzun, transfüzyon sayısının fazla olduğu görülmüştür. Bir olgu gösterilmiş mantar infeksiyonu altında KHT'a alınmıştır. Benzer sonuçlar gene ülkemizden Uçkan ve arkadaşları (3) tarafından da bildirilmiştir. Kanımızca, ülkemizdeki transplantasyon merkezlerinin sayıca azlığı ve bekleme sürelerinin uzunluğu da bu gecikmede rol oynamaktadır. Bu olumsuz kriterlere rağmen, 15 olguluk bu seride, 5 yıllık OS %100, EFS ise %94 olarak bulunmuştur ve yüz güldürücüdür. Yine kanımızca, hazırlama rejiminin hastaya uygun modifiye edilmesi, ağır transfüzyonlu olgularda klasik hazırlama rejimine fludarabin eklenmesi ve uygun GVHH profilak-sisinin kullanılmasının iyi sonuçlara katkısı bulunmaktadır. Literatürde özellikle MUD transplantasyonlarda, hazırlama rejiminde fludarabine eklenmesinin sonuçlara olumlu yansımaları

gösterilmiştir (16). Ayrıca hazırlama rejiminde yaygın olarak kullanılan total vücut ışınlamasının (TBI) geç yan etkiler ve özellikle ikincil kanserler yönünden risk teşkil ettiği gösterilmiştir (17). Olgularımızda, yaklaşık beş buçuk yıla uzanan (ortanca 3.6 yıl) izlem sürecinde geç yan etki gösterilmemiştir.

Graft rejeksiyonu ve GVHH ağır aplastik olgularda yapılan KHT'nun iki ana komplikasyonudur. Bu çalışmada, donörlerin büyük bölümünü HLA-uygun kardeşler oluşturmaktadır ve bu olguların tümünde engraftman sağlanmış, hiçbirinde GVHH gelişmemiştir. Tek antijen uyumsuz babadan KHT yapılan bir olguda ılımlı (grade 2) akut GVHH gelişmiştir. 10/10 allelik uyumlu akraba dışı donörden KHT yapılan tek olguda ise ilk transplantasyonda engraftman sağlanamamış, beş ay sonra aynı vericiden ikinci kez yapılan KHT sonrası sınırlı kronik GVHH ve post-transplant lenfoproliferatif hastalık gelişmiştir ve olgu halen +43. ayda sorunsuz izlenmektedir. Literatürde kardeş vericisi bulunmayan

olgularda, alternatif donörden yapılan KHT ile başarı; graft yetmezliği, infeksiyon ve GVHH gibi komplikasyonların daha sık olması nedeniyle MSD'den yapılanlara göre daha az olup uzun süreli yaşam hızları %51-89 oranında bildirilmektedir (4, 8-10). Ülkemizde akraba dışı verici teminindeki zorluklar, bu transplantasyonların sayıca azlığına sebep olmaktadır. MRD, daha fazla komplikasyon riskine karşın, ağır tablodaki bu olgularda iyi bir alternatif olabilmektedir.

Sonuç

Ağır aplastik anemili çocuklarda MSD'den yapılacak KHT ile kısa ve uzun dönem sonuçlar yüz güldürücüdür ve bu olguların tedavisinde ilk seçenektir. Uygun kardeş vericisi olmayan olgularda, hızla araştırılacak aile içi ve dışı alternatif donörler, iyi destek bakım koşulları ve iyi transplantasyon planlaması ile yüz güldürücü sonuçları ortaya çıkartabilmektedir.

Kaynaklar

1. Clausen N, Kreuger A, Salmi T, et al. Severe aplastic anaemia in the Nordic countries: A population based study of incidence, presentation, course and outcome. Arch Dis Child 1989;74:319-22.
2. Kojima S, Horibe K, Inaba J, et al. Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. Br J Haematol 2000;111:321-8.
3. Unal S, Cetin M, Tavil B, et al. Favorable outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acquired aplastic anemia patients. Pediatr Transplant 2007;11(7):788-91.
4. Hsieh MY, Chiou TJ, Hung GY, Yen HJ. Outcomes of matched sibling and alternative donor stem cell transplantation for 26 children with severe aplastic anemia. Int J Hematol 2010;91(1):54-60.
5. Davies JK, Guinan EC. An update on the management of severe idiopathic aplastic anaemia in children. Br J Haematol 2007;136:549-64.
6. Kurre P, Johnson FL, Deeg HJ. Diagnosis and treatment of children with aplastic anemia. Pediatr Blood Cancer 2005;45:770-80.
7. George B, Mathews V, Viswabandya A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is superior to immunosuppressive therapy in Indian children with aplastic anemia--a single-center analysis of 100 patients. Pediatr Hematol Oncol 2010;27(2):122-31.
8. Bunin N, Aplenc R, Iannone R, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with severe aplastic anemia: Minimal GVHD and durable engraftment with partial T cell depletion. Bone Marrow Transplant 2005;35:369-73.
9. Perez-Albuena ED, Eapen M, Klein J, et al. Outcome of unrelated donor stem cell transplantation for children with severe aplastic anemia. Br J Haematol 2008;141:216-23.
10. Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Majahan A, et al. Comparable outcomes of matched-related and alternative donor stem cell transplantation for pediatric severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:1277-84.
11. Bayever E, Champlin R, Hows J, et al. Comparison between bone marrow transplantation and antithymocyte globulin in treatment of young patients with severe aplastic anemia. J Pediatr 1984;105:920-5.
12. Halperin DS, Grisarh D, Freedman MH, Saunders EF. Severe acquired aplastic anemia in children: 11-year experience with bone marrow transplantation and immunosuppressive therapy. Am J Pediatr Hematol Oncol 1989;11:304-9.
13. Pitcher LA, Hann IM, Evans JP, et al. Improved prognosis for acquired aplastic anaemia. Arch Dis Child 1999;80:158-62.
14. Lawlor ER, Anderson RA, Davis JH, et al. Immunosuppressive therapy: A potential alternative to bone marrow transplantation as initial therapy for acquired severe aplastic anemia in childhood? J Pediatr Hematol Oncol 1997;19:115-23.
15. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. Blood 2004;103:2490-7.
16. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, et al. Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: A report from the EBMT-SAA Working Party. Bone Marrow Transplant 2005;36:947-50.
17. Deeg HJ, Socie G, Schoch G, et al. Malignancies after marrow transplantation for aplastic anemia and fanconi anemia: A joint Seattle and Paris analysis of results in 700 patients. Blood 1996;87:386-92.