

---

**Spartocine**

**UCB Pharman  
mainos**

---

# Långtidsuppföljning av patienter med aplastisk anemi

Tapani Ruutu

---

*Behandlingsresultaten vid aplastisk anemi och även långtidsresultaten har förbättrats mycket under detta och föregående decennium. Samtidigt har det dock klart framgått att hematopoesen i en stor del av fallen återställs blott delvis, och även patienter som reagerar väl på behandlingen fortsätter ofta att uppvisa kvantitativa och i synnerhet kvalitativa defekter. Klart klonala blodsjukdomar utvecklas mycket ofta och dessa inverkar på långtidsprognosen. Sannolikheten för klonala sjukdomar är mycket större efter immunsuppressiva behandlingar än efter stamcellstransplantationer. Den synpunkten är det skäl att beakta vid valet av behandlingsriktlinjer, även om de tidiga resultaten har likheter med de två behandlingsmetoderna.*

Aplastisk anemi är en sjukdom där benmärgens cellmängd har minskat och produktionen av blodkroppar är nedsatt. Detta leder till anemi, leukopeni och trombocytopeni. Aplastisk anemi är till sin morfologiska cellbild en benign sjukdom. Den är relativt sällsynt; i västerlandet konstateras cirka tre nya fall per en miljon invånare. Hos största delen av patienterna är sjukdomen förvärvad. Till de kongenitala formerna hör främst Fanconis anemi där aplasin är förknippad med strukturella förändringar i kroppen. Förvärvad aplastisk anemi konstateras mest hos personer under 20 år och hos personer över 60 år. Skillnaden mellan könen är inte stor.

Behandlingen av och prognosen vid aplastisk anemi har förändrats en hel del de två senaste decennierna. När vi nu har tillgång till resultaten av långtidsuppföljningar av ett stort antal patienter, har det blivit uppenbart att många av dem efter en lyckad initialbehandling får hematologiska problem som ofta avviker från det ursprungliga tillståndet.

## Etiologi och patogenes

Etiologin vid förvärvad aplastisk anemi förblir oklar hos två tredjedelar av patienterna. De vanligast förekommande etiologiska fak-

torerna är läkemedel, kemiska ämnen och virusinfektioner. Hos en enskild patient är det svårt att fastställa orsaken till den aplastiska anemin. Utredningen av den etiologiska faktorn försvåras även av att aplasin kan uppstå först flera månader efter expositionen.

Många mediciner har utpekats som en orsak till aplastisk anemi. De mediciner som i dag oftast förknippas med uppkomsten av aplastisk anemi är guld, sulfonamider och deras derivat samt karbamazepin. Även ett flertal andra mediciner har ansetts ha ett samband med uppkomsten av aplastisk anemi. En individuell känslighet snarare än stora doser har betydelse för utvecklingen av sjukdomen. Av kemikalierna har anilinfärger och organiska lösningsmedel, i synnerhet benzen, förknippats med uppkomsten av aplastisk anemi. Av de virus som framkallar aplasi känner man bäst hepatitvirusen. Non-

## FÖRFATTAREN

*Tapani Ruutu är docent i inre medicin och avdelningsöverläkare för verksamhetsområdet hematologi vid medicinska kliniken, Helsingfors universitetscentral-sjukhus.*

---

A-non-B-hepatit är den vanligaste virusinfektion som föregår aplastisk anemi. Betydelsen av C-hepatit i denna grupp av virushepatiter känner man dåligt.

Aplastisk anemi kan uppstå genom flera mekanismer (1). Viktiga sådana är en skada på stamcellerna, en immunologisk regleringsrubbning som hindrar normal förökning av stamceller eller en rubbning i cellens tillväxtmiljö. Betydelsen av dessa olika mekanismer varierar från patient till patient. För en skada på stamcellerna talar bland annat det att aplastisk anemi i många fall kan botas med benmärgstransplantation från en identisk tvilling utan immunsuppressiv förbehandling. På en immunologisk regleringsrubbning tyder observationen att den starkt rubbade tillväxten hos stamceller från en apaspatients benmärgsaspirat i cellodlingar *in vitro* i många fall återställs då T-lymfocyterna avlägsnas. Betydelsen av en immunologisk mekanism får stöd av att ett benmärgstransplantat från en identisk tvilling i cirka hälften av fallen inte fäster sig utan immunsuppressiv behandling och av att en immunsuppressiv behandling ofta ger goda resultat vid aplastisk anemi. Om cellernas tillväxtmiljö skadas av t.ex. bestrålning i stora doser, förökar sig ett benmärgstransplantat inte normalt.

## Behandling

Sjukdomens svårhetsgrad påverkar valet av riktlinjer för behandlingen. Man särskiljer en svår aplastisk anemi och en lindrigare form av sjukdomen. Man talar om svår aplastisk anemi när patienten har en pancytopeni och halten av minst två celltyper understiger följande gränsvärden: neutrofiler  $0,5 \times 10^9/l$ , trombocyter  $20 \times 10^9/l$  och retikulocyter 1 procent (med hematokritkorrektion). Dessutom skall cellkoncentrationen i en benmärgsbiopsi vara under 25 procent eller om koncentrationen är 25–50 procent får högst 30 procent av cellerna vara hematopoetiska celler (1).

För att behandla av höggradig aplastisk anemi står i första hand två behandlingsformer till förfogande: allogen stamcellstransplantation och immunsuppressiv behandling. Vid en allogen stamcellstransplantation (transplantation av benmärg eller blodets stamceller) transplanteras friska hematopoetiska celler till patienten som ersättning för de skadade blodbildande cellerna. För att patienten inte skall avstöta transplantatet får han en stark immunsuppressiv medicinering

före transplantationen. Vanligen består denna av stora intravenösa doser cyklofosamid, ibland kompletterad med bestrålning av lymfkörtelregionerna eller hela kroppen eller med antilymfocytglobulin.

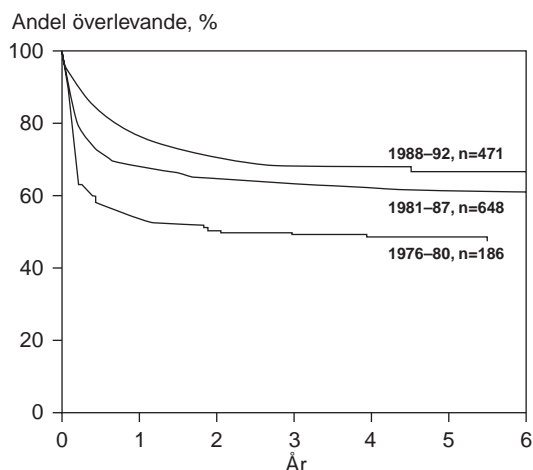
Användningen av immunsuppressiv behandling grundar sig på att en rubbning i det immunologiska systemet i en stor del av fallen verkar ha en central roll vid uppkomsten av den aplastiska anemin. De viktigaste immunsuppressiva behandlingarna är antilymfocytglobulin, cyklosporin A samt kortikosteroider. Antilymfocytglobulin ges några dagar i följd. Svaret kommer långsamt, vanligen inom några veckor. Cyklosporin ges dagligen i långa tider. Kortikosteroider används vanligen tillsammans med nämnda behandlingar. På senare tid har man i stor utsträckning använt kombinationer av ovan nämnda behandlingar. Resultaten kan förbättras om behandlingen utökas med granulocytstödmedel.

Principerna för valet av behandlingslinje, dvs. mellan transplantation av stamceller eller immunsuppressiv behandling är inte helt etablerade. För stamcellstransplantation behövs en givare med mycket lämplig vävnadstyp. En sådan finns bland syskonen till en tredjedel av patienterna. En givare kan även sökas i register över frivilliga givare, men transplantationer från andra än släktingar är vid aplastisk anemi förknippade med stora immunologiska problem, och därför är en sådan transplantation förstahandsåtgärd endast i undantagsfall. En allogen transplantation som förstahandsbehandling begränsas i allmänhet till patienter under 30 år. Det första behandlingsalternativet för äldre patienter är i regel immunsuppressiv behandling.

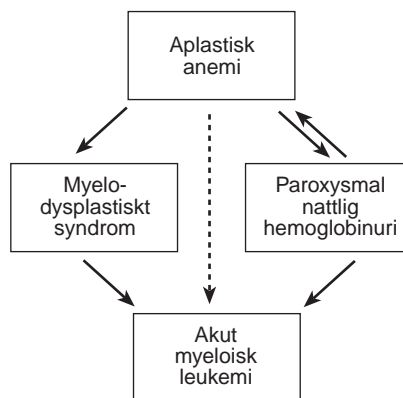
Immunsuppressiv behandling ger en klar respons hos cirka 70 procent av patienterna. Ofta korrigeras blodkroppshalterna dock inte fullständigt. Hos de flesta patienter som responderat på behandlingen stiger neutrofilernas halt till normal nivå och hemoglobinkoncentrationen återställs till det normala hos cirka två tredjedelar, men trombocythalten förblir under det normala hos mer än hälften av patienterna.

Om en patient under 50 år inte reagerar på immunsuppressiv behandling och har ett syskon som till vävnadstypen är lämplig som givare av stamceller kan en stamcellstransplantation göras. Cirka hälften av de behandlade patienterna tillfrisknar från sin sjukdom.

Patienter som lider av lindrigare former av aplastisk anemi behandlas med immunsupp-



Figur 1. Resultat av transplantationer med benmärg från syskongivare som behandling för aplastisk anemi. (Bilden är förenklad efter referens 2).



Figur 2. Komplikationer under det senare sjukdomsförloppet hos patienter med aplastisk anemi.

ressiva mediciner. Enbart med cyklosporin verkar det vara möjligt att uppnå i det närmaste lika goda behandlingsresultat som med en kombination av cyklosporin, antilymfocytglobulin och kortikosteroider. Fördelarna med en terapi med enbart cyklosporin är att behandlingen kan genomföras polikliniskt och att biverkningarna av antilymfocytglobulinterapiens starka immunsuppression och kortikosteroiderna kan undvikas. Med androgenbehandling får man ofta en behandlingsrespons vid lindriga former av aplastisk anemi. Anemin reagerar i regel bäst på behandling med androgen, trombocytopenin sämst. Androgenerapin har dock avsevärda biverkningar, såsom virilisation och leverskador.

### Långtidsuppföljning och prognos

Innan de moderna behandlingarna hade utvecklats, dog i genomsnitt 70 procent av patienterna med aplastisk anemi inom fem år från diagnostidpunkten och bara 10 procent tillfrisknade. Av dem som hade en svår form av aplastisk anemi dog cirka hälften inom ett år. Med den nuvarande behandlingen har prognosen förbättrats mycket. Av de som behandlats primärt med stamcellstransplantation återställs 70–80 procent och av dem som fått en stamcellstransplantation efter en immunsuppressiv behandling cirka hälften (2, figur 1). Med immunsuppressiv behandling fås en kliniskt betydande respons hos ca 70 procent av patienterna, i några färsk

undersökningar hos en ännu större del (3). Sjukdomens etiologi påverkar inte prognosen nämnvärt.

Prognosen vid aplastisk anemi har en direkt korrelation till cytopeniernas svårhetsgrad. Om blodets neutrofilnivå vid tiden för diagnosen ligger under  $0,2 \times 10^9/l$  och patienten inte har en benmärgsgivare dör fortfarande cirka 40 procent av patienterna. Med en neutrofilnivå om 0,2–0,5 eller över  $0,5 \times 10^9/l$  dör respektive 10 procent och 5 procent av patienterna (4). Med immunsuppressiv behandling får man oftast en respons vid lindrigare former av aplastisk anemi medan patienter med svårare former reagerar sämre.

Efter en stamcellstransplantation korrigeras hematopoesen fullständigt, och när de första veckornas lilla rejektionsrisk är förbi återkommer sjukdomen sällan. Däremot är den immunsuppressiva behandlingens respons ofta ofullständiga, och faran för återfall av sjukdomen är betydande. Cytopenin återställs efter en immunsuppressiv behandling hos cirka 20 procent under loppet av tre år och hos 35 procent under loppet av fjorton år (5). Med en ny immunsuppressiv behandling kan man visserligen ofta få en ny respons, även för lång tid.

Det senare sjukdomsförloppet hos patienter som fått annan behandling än stamcellstransplantation kan utöver hypoplasi av benmärgen och nya cytopenier kompliceras av klonala tillstånd, paroxysmal nokturnal hemoglobinuri (PNH), myelodysplastiskt syndrom eller akut leukemi, (6, figur 2). Även risken för solida tumörer är förhöjd hos pa-

---

tienter med aplastisk anemi. Risken är ökad i samma grad som hos patienter som fått immunsuppressiv behandling eller som genomgått en stamcellstransplantation (7).

### Klonala tillstånd

Man har av tradition varit van att betrakta aplastisk anemi som en kvantitativ rubbning av blodkroppsproduktionen. Nyare forskning har dock visat att även kvalitativa förändringar i hematopoesen är mycket vanliga vid denna sjukdom och skillnaden mellan dessa och klonala tillstånd är inte klar. Detta kan konstateras morfologiskt; patienter med aplastisk anemi uppvisar i sin benmärgs morfologi utöver en knapp hematopoes även tecken på dysmyelopoes (8). Utgående från morfologin i diagnoskedet är det dock inte möjligt att särskilja de patienter som senare utvecklar en klart malign blodsjukdom.

Hos patienter med obehandlad aplastisk anemi och med en enligt alla morfologiska kriterier typisk sjukdom finner man då och då cytogenetiska avvikelser. Till exempel en forskargrupp i Seattle konstaterade en klonal cytogenetisk avvikelse hos 7 av 176 obehandlade patienter (9). Hos tre av dessa var det monosomi 7, som även är den vanligaste kromosomförändringen vid myelodysplastiskt syndrom som uppkommer efter behandling av aplastisk anemi med antilymfocytglobulin. I en undersökning gjord av Europeiska benmärgstransplantationscentras samarbetsorgan (EBMT) konstaterades kromosomförändringar i diagnoskedet hos 6 procent av patienterna med typisk aplastisk anemi (10).

Nyare flödescytometriska undersökningar har visat att den för PNH typiska, av PIGA-genmutationer orsakade defekten hos glykosylfosfatidylinositylmolekylen (GPI) är mycket allmän hos patienter med aplastisk anemi. Klonen där GPI-avvikelsen konstateras kommer fram hos 30–50 procent av obehandlade och även behandlade patienter (11). Det har kunnat visas att myelodysplastiskt syndrom eller akut leukemi vid PNH utvecklas oftast just i PNH-klonen (10–12).

Ett monoklonalt syndrom med kliniskt uttryck förekommer mycket allmänt hos patienter som fått immunsuppressiv behandling. Så många som drygt 40 procent har rapporterats utveckla ett myelodysplastiskt syndrom, akut leukemi eller PNH. Risken för myelodysplastiskt syndrom eller akut leukemi har varierat i olika studier, incidensen har legat mellan 10 procent och 40 procent

(10). Dessa incidenser är betydligt högre än de incidenser om cirka 5 procent som ses i anslutning till den traditionella behandlingen med androgener (13). Patientmaterialen är dock inte helt jämförbara.

EBMT har gjort två stora undersökningar om uppföljningen av patienter med aplastisk anemi. I den första undersökningen som publicerades år 1989 konstaterades en incidens om 15 procent av myelodysplastiskt syndrom eller akut leukemi under sju år av uppföljning (14). I den andra undersökningen analyserades långtidsresultaten med 860 patienter som fått immunsuppressiv behandling och 748 patienter som behandlats med benmärgstransplantation (7). Vid analysstidpunkten var uppföljningstiden i medeltal 39 månader. Man konstaterade 19 myelodysplastiska syndrom och 17 akuta leukemier; alla utom två akuta leukemier förekom i patientgruppen som fått immunsuppressiv behandling. Den kumulativa incidensen av maligna sjukdomar hos de immunsuppressivt behandlade patienterna var 18,8 procent. Den kumulativa incidensen av myelodysplastiskt syndrom under en tio års uppföljning var 9,6 procent (dessa patienter hade inte utvecklat en akut leukemi), och den akuta leukemins incidens var 6,6 procent. Jämförd med en referenspopulation var risken för akut leukemi efter immunsuppressiv behandling 115-faldig. I en multifaktoriell analys av riskfaktorer för myelodysplastiskt syndrom eller akut leukemi var bl.a. kombination av immunsuppressiv behandling och androgener, hög ålder samt ett stort antal immunsuppressiva behandlingar signifikant ogynnsamma prognosfaktorer. Det har framförts att ett myelodysplastiskt syndrom som utvecklas efter behandling av aplastisk anemi skulle bete sig mera benignt och att det skulle ha en gynnsammare prognos än ett primärt myelodysplastiskt syndrom.

Ovan refererade analyser av utvecklingen av maligna sjukdomar i anslutning till immunsuppressiva behandlingar grundar sig huvudsakligen på material där behandlingen av patienterna även inbegripit antilymfocytglobulin. Än så länge har vi knapphändiga kunskaper om maligna klonala sjukdomar och deras incidens vid den numera allt allmänare immunsuppressiva behandlingen med enbart cyklosporin. Hur en tillsats av granulocytillväxtfaktor i behandlingen påverkar utvecklingen av maligna blodsjukdomar känner man inte heller till med säkerhet. Ohara et al. (15) har dock nyligen pu-

blicerat intressanta resultat med ett material av pediatrika patienter med aplastisk anemi. Myelodysplastiskt syndrom eller AML utvecklades hos 11 av 50 patienter som behandlades med cyklosporin och granulocyt-tillväxtfaktor, men inte hos en enda av 41 patienter som behandlades enbart med cyklosporin eller 48 som fick enbart tillväxtfaktor.

## Fanconis anemi

Incidensen av akut myeloid leukemi i anslutning till Fanconis anemi har rapporterats vara 15 000-faldig jämfört med normalpopulationen (16). I en nyligen rapporterad analys av 388 patienter i det internationella registret över Fanconis anemi konstaterades det att den aktuella risken för en klonal cytogenetisk avvikelse var 67 procent och för myelodysplastiskt syndrom och akut myeloid leukemi 52 procent. Om den verkliga betydelsen av cytogenetiska avvikelser råder det dock en viss osäkerhet. (18).

## Aplastisk anemi – ett preleukemiskt tillstånd

Såsom ovan framgår kan avvikelser ofta påvisas i den hematopoetiska cellvävnaden även vid obehandlad aplastisk anemi. Det är allmänt att klart maligna blodsjukdomar utvecklas. Aplastisk anemi kan därmed anses representera ett skede i en karcinogenes med många faser. Aplastisk anemi kan jämföras med polypos, det första steget i den kolorektala karcinogenesen (19).

Tapani Ruutu  
Medicinska kliniken  
Helsingfors universitetscentralsjukhus  
00290 Helsingfors

## Litteratur

1. Camitta BM, Storb R, Thomas ED. Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982;306:645–52.
2. Passweg JR, Socie G, Hinterberger W et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: Has outcome improved? *Blood* 1997;90:858–64.
3. Bacigalupo A, Broccia G, Gorda G et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on SAA. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA). *Blood* 1995;85:1348–53.
4. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J et al. Treatment of aplastic anemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (Mpred) with or without androgens: A randomized trial from the EBMT SAA Working Party. *Br J Haematol* 1993;83:145–51.
5. 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* 1993;85:371–7.
6. Tichelli A, Gratwohl A, Würsch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 1988;69:413–8.
7. Socie G, Henry-Amar M, Bacigalupo A et al. Malignant tumors occurring after treatment of aplastic anemia. *N Engl J Med* 1993;329:1152–7.
8. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Signer E, Stebler-Gysi C, Speck B. Morphology in patients with severe aplastic anemia treated with antilymphocyte globulin. *Blood* 1992;80:337–45.
9. Appelbaum FR, Barrall J, Storb R, Ramberg R, Doney K, Sale GE, Thomas ED. Clonal cytogenetic abnormalities in patients with otherwise typical aplastic anemia. *Exp Hematol* 1987;15:1134–9.
10. Socie G. Could aplastic anaemia be considered a pre-pre-leukaemic disorder? *Eur J Haematol* 1996;57 (suppl. 60):60–3.
11. Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci ML et al. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: search for a pathogenetic link. *Blood* 1995;85:1354–63.
12. Longo L, Bressler M, Beris P et al. Myelodysplasia in a patient with pre-existing paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a clonal disease originating from within a clonal disease. *Brit J Haematol* 1994;87:401–3.
13. Najean Y, Haguenaer O. Long term (5 to 20 years) evolution of nongrafted aplastic anemias. *Blood* 1990;76:2222–8.
14. de Planque MM, Bacigalupo A, Würsch A et al. Longterm follow-up of severe aplastic anemia patients treated with antithymocyte globulin. *Br J Haematol* 1989;73:121–6.
15. Ohara A, Kojima S, Hamajima N et al. Myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia as a late clonal complication in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 1997;90:1009–13.
16. Auerbach AD, Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;51:1–12.
17. Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Alder-Brecher B, Gillio A, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood* 1994;84:1650–5.
18. Alter BP. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia. *Blood* 1995;85:1148–9.
19. List AF, Jacobs A. Biology and pathogenesis of the myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol* 1992;19:14–24.