재생불량빈혈(Aplastic anemia)

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

김 학 기

Aplastic anemia

Hack Ki Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Aplastic anemia is a rare disease, which is characterized by pancytopenia and hypocellular bone marrow without infiltration of abnormal cells or fibrosis. The incidence in Asia is higher than in the West and new cases are diagnosed at a rate of 5.1 per million pediatric populations per year in Korea. The pathophysiology is understood roughly by defective hematopoiesis, impaired bone marrow microenvironment and immune mechanism. Treatments are performed on basis of pathogenesis and selected depending on the severity. Immunosuppressive therapy with antilymphocyte or antithymocyte globulin and cyclosporine is effective in the majority of patients but has some problems including relapse or clonal evolution. Recently, there have been clinical trials of immunosuppression with hematopoietic growth factors or other drugs. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is curative in children with severe aplastic anemia. The overall survival in HSCT from HLA-identical sibling is higher than alternative donor, including HLA matched unrelated donor or cord blood. We have to consider quality of life after HSCT because of high survival rate. However, chronic graft versus host disease and graft failure are important factors that affect the quality of life and overall survival. We need further investigation to make new regimens aimed at overcoming these risk factors and perform clinical trials. **(Korean J Pediatr 2007;50:519-523)**

Key Words : Aplastic anemia, Immunosuppressive therapy, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

서 론

재생불량빈혈(aplastic anemia)은 혈액세포인 적혈구, 백혈구, 혈소판이 모두 감소하는 범혈구감소증을 특징으로 하는 질환으로 골수 내 다른 세포에 의한 침윤이나 섬유화가 없는 상태이어야 한다[1]. 미국이나 유럽에서는 매년 100만 명에 1-2명 정도의 발생빈도로 보고되고 있으나[1, 2] 우리나라를 비롯한 동양권에서는 발생빈도가 서구에 비하여 유의하게 높고[2], 국내 소아 재생불량빈혈의 발생빈도는 소아인구 100만 명당 약 4.6명으로 서구에 비하여 많이 발생한다.[3]

원인으로는 선천성과 후천성으로 구분할 수 있으며 선천적인 원인으로는 Fanconi 빈혈, Diamond-Blackfan 증후군, 선천성각화이상증, Schwachman-Diamond 증후군, 망상계 이상발생(reticular dysgenesis) 등이 있다. 후천적인 원인으로 항생제나 항경련제와 같은 약제를 투여한 이후, 또는 간염과 같은 감염, 방사선 조사등의 원인에 의하여 발생할 수 있으나, 대부분의 경우 특발성(idiopathic)이다. 분자생물학과 면역학 등의 발전으로 조혈에 관한 다양한 유전적, 생물학적 기전이 알려지면서 재생불량빈혈의 발병기전에 대한 이해가 증대되고 있다[4]. 이러한 병태생리학을 근거로 면역억제요법(immunosuppressive therapy)이나 동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)과 같은 치료법의 개발로 생존과 삶의 질이 향상되고 있으며 최근 타인간 조혈모세포이식이나 제대혈이식등으로 점차 치료성적이 향상되고 있다[5]. 따라서 본문에서는 재생불량빈혈의 치료에 대한 성적을 중심으로 기술하고자 한다.

접수 : 2007년 4월 4일, 승인 : 2007년 5월 2일

책임저자 : 김학기, 가톨릭대학교 의과대학 성모병원 소아과
Correspondence : Hack Ki Kim, M.D.
Tel : 02)3779-1102 Fax : 02)786-1518
E-mail : kimhk@catholic.ac.kr

진 단

재생불량빈혈은 말초혈액의 범혈구감소증(pancytopenia)을 보

이면서 다른 세포의 침윤이나 섬유화가 없이 저세포충실도의 골수소견을 보일 경우 진단된다. 말초혈액의 범혈구감소증은 혈색소가 10.0 g/dL이하, 호중구가 1,500/μL이하, 혈소판이 50,000/μL이하의 소견 중 최소한 2가지 이상일 경우로 정의한다[1]. 재생불량빈혈에서 적극적인 치료를 필요로 하는 중증재생불량빈혈(severe aplastic anemia, SAA)은 말초혈액 소견에서 호중구가 500/μL이하, 혈소판이 20,000/μL이하, 교정망상적혈구가 1%이하의 소견중 최소한 2가지 이상이면서 골수검사에서 세포충실도가 25%이하이거나, 세포충실도가 30%이더라고 조혈기능을 갖는 세포가 25-50% 이하인 경우로 진단한다[1]. 초중증재생불량빈혈(very severe aplastic anemia, VSAA)은 SAA의 조건을 만족하면서 호중구가 200/μL이하 인 경우로 정의한다[6](Table).

소아에서 골수의 저세포충실도를 보이면서 범혈구감소증을 보이는 경우는 다양하다. 감염이나 대사성질환 등에 의해 일시적인 범혈구감소증을 보일 수 있으며, 급성림프모구백혈병(acute lymphoblastic leukemia)이나 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome) 등에서도 범혈구감소증이 보일 수 있기 때문에 말초혈액과 골수에 대하여 보다 정확한 형태학적, 면역학적, 세포유전학적 검사를 실시하여 감별해야만 한다[7]. 만일 범혈구감소증이 지속되면서 다른 질환과 감별하기 어려울 경우에는 6주 후에 다시 재검사를 통하여 보다 정확한 진단을 하여야 한다[5].

재생불량빈혈 진단 시 혈관내 용혈(intravascular hemolysis)과 혈전증을 보이는 발작야간혈색뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) 클론이 증상이 없더라도 약 40-70%까지 확인된다[8]. 진단시에 세포유전학적 이상소견을 보이는 경우가 약 4%에서 관찰되며 이 환아들은 면역억제요법을 시행하더라도 반응이 없고, 일부에서는 급성골수성백혈병(acute myelogenous leukemia)으로 진행하는 경우가 많다[9].

자연적인 경과와 보존적인 치료

SAA는 드물게 저절로 회복하는 경우도 있으나, 수혈이나 예방적 항생제 사용 등의 보존적인 치료를 하지 않으면 진단후 1년 이내에 80%이상이 사망한다[10]. 재생불량빈혈은 혈구생성의 문제로 인하여 적혈구나 혈소판 수혈이 필요하다. 수혈을 할 경우 가능한 한 백혈구를 제거한 혈액제제를 사용하여야 수혈로 인한 동종면역이나 거대세포바이러스 감염의 기회를 줄일 수 있다[5]. 질환의 심각도에 따라 잦은 수혈을 시행할 경우에는 주기적으로 철과다에 대한 조사를 통하여 혈중 ferritin이 1,000 ng/mL이상일 경우 철 킬레이트치료를 하여야 한다[11]. 청소년기의 여아에서는 혈소판 감소로 인하여 월경(menstruation)시 수혈을 자주 받을 기회가 많아지기 때문에 부인과적인 조절이 필요하다. 또한, 호중구의 감소로 인하여 감염의 기회가 높아 백혈구 성장촉진인자(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)를 투여할 수 있지만, 장기간 사용할 경우 골수형성이상증후군으로 진행할 수 있다[5]. 감염 예방을 위한 예방적 항생제에 대해서는 아직 정립된 결과가 없는 실정이지만, 환아의 호중구감소 정도와 감염의 기왕력에 근거하여 사용할 수 있다.

Table. Classification of Aplastic Anemia According to the Severity

Severity	Criteria
Severe	Bone marrow cellularity <25% (or if <30%, 25-50% residual hematopoietic cells) and at least two of the following: Peripheral blood neutrophil count <500/μL Peripheral blood platelet counts <20,000/μL Peripheral blood corrected reticulocytes <1%
Very severe	As severe, but peripheral blood neutrophil count <200/μL
Non-severe	Hypocellular bone marrow with peripheral blood cytopenias not fulfilling criteria for severe or very severe aplastic anemia

면역억제요법(immunosuppressive therapy)

재생불량빈혈의 병태생리는 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell)가 조혈기능을 억제하는 시토카인(cytokine)인 interferon-γ나 tumor necrosis factor-α를 분비하여 Fas/Fas 리간드(ligand)와 관련되어 아포프토시스(apoptosis)를 유도함으로서 조혈기능이 상실된다는 결과로 설명할 수 있다[4, 5]. 또한, 세포독성 T 세포는 단클론성으로 팽창되며 면역억제요법에 대하여 치료반응이 있을 경우 감소하거나 소실되었다가 재발 시에는 다시 나타나며, cyclsporine에 반응하는 임상적 결과로 재생불량빈혈의 면역학적 병리기전의 확실한 증거가 된다[4].

면역억제요법은 항림프구 또는 항흉선세포글로불린 (antilymphcyte or antithymocyte globulin, ALG or ATG)으로 재생불량빈혈 환자들이 50%이상 회복한다는 Speck 등의 결과에 의하여 발전하기 시작하였다[12]. 이후 cyclosporine을 추가하여 장기간 치료성적이 높다는 결과로 다른 면역억제제와의 병용요법이 중요한 치료 방법으로 자리를 잡게 되었다[13]. 최근에는 고용량의 cyclophosphamide 사용이나 mycophenolate 등의 새로운 면역억제기법에 대한 연구가 지속되고 있다[14].

ALG나 ATG를 이용한 면역억제요법의 효과는 치료 후 3, 6, 12개월에 판정하게 되지만 일반적으로 6개월에 말초혈액소견으로 치료에 대한 반응을 판정한다. 치료반응에 대해서는 각 기관마다 약간의 차이가 있으나 기본적으로 수혈을 받지 않는 상태에서 혈색소나 호중구, 혈소판의 회복을 확인하게 된다[15]. ALG나 ATG와 함께 cyclosporine의 추가로 SAA에서는 반응율이 높고 치료실패율이 유의하게 감소되어 거의 모든 면역억제요법에서 cyclosporine을 병용투여하고 있으나, 아직 언제까지 투여하여야 할지에 대해서는 보다 폭 넓은 임상연구가 필요하다. VSAA의 면역억제요법에 대한 효과는 많은 연구에서 이식을 못

할 경우 감염이나 출혈 등으로 인한 사망률이 높다고 보고되었으나, 최근 유럽의 자료에서 G-CSF를 같이 투여하였던 VSAA 소아 환자들에서 높은 반응율과 낮은 재발을 보고하여 VSAA가 다른 재생불량빈혈보다 면역학적 기전이 더 관여한다는 주장도 있다[16].

이러한 면역억제요법과 함께 조혈성장인자의 병용투여에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. G-CSF의 투여에 대한 효과는 반응율, 사망률이나 재발 등에 있어 투여하지 않은 경우와 차이가 없지만 재발까지의 기간을 늦추어준다고 하며 심각한 감염의 기회를 줄여 주기 때문에 치료 과정에 필요하다. 용량에서는 고용량의 특정한 장점이 없고, GM-CSF의 투여는 G-CSF와 반응이나 재발에 차이가 없고[17], G-CSF의 사용은 투여 기간이 중요한데 소아에서 120일 이상 투여할 경우 골수형성이상증후군으로 진행되는 경우가 있어 90일 정도 투여하는 것을 권장하고 있다.

오래 전부터 Fanconi 빈혈에서 androgen의 투여로 말초혈액 소견이 회복되는 사실에 기인하여 면역억제요법에서 androgen을 병용 투여하였다. androgen을 6개월간 면역억제요법과 같이 사용한 경우에 반응이나 생존에서 차이가 없다는 자료도 있으나, 호중구가 낮은 여자 환자에서 효과가 있다는 결과와 젊은 연령에서 반응율과 생존율이 좋다는 유럽의 결과가 있다[18]. 저자의 과거 10년간 자료에서는 androgen을 투여한 경우가 투여하지 않은 경우보다 수혈의존성이 유의하게 감소한다는 결과가 있으나 보다 전향적 임상연구를 통하여 재생불량 빈혈의 면역억제요법시 androgen의 치료 효과에 대한 분석이 필요하다.

면역억제요법을 받은 다음 반응을 보였던 환아들에서 재발하였을 경우 이차 면역억제요법(second immunosuppressive therapy)에 대한 논란이 있다. 현재로서는 동종조혈모세포이식을 시행하지 못하는 경우 일차 치료에 반응하지 않은 환자들을 포함하여 이차면역억제요법을 하게 되는데 일차에서 치료효과를 보였던 경우에서 반응이 있다. 그러나 일차 치료에 대한 반응을 보통 6개월에 판정하는데 일부에서는 3개월에 미리 반응을 확인하여 치료에 대한 반응이 없는 환자들에서 이차치료가 효과적이라는 보고도 있다[19]. 그러나 이런 경우 원래 반응이 나타날 수 있는 환자가 포함되어 있을 가능성이 있기 때문에 초기에 치료반응을 판정하여 이차치료를 시행하는 것은 아직 전향적 연구가 이루어질 수 없으므로 이차치료의 시기에 대해서는 논란의 여지가 남아 있다. 1차 및 2차 치료 후에 반응이 없거나 재발하였던 환자들에서 3차 치료를 시행할 수 있으나 이러한 경우에서도 이전 치료에 반응을 하였던 환자들에서 반응이 보인다는 보고에 따라 면역억제요법의 한계가 있다고 할 수 있으며 이런 환자들은 재생불량빈혈의 병태생리가 면역기전보다는 조혈모세포의 문제에 기인한 것이라고 할 수 있다[20].

동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)

재생불량빈혈에서의 동종조혈모세포이식은 1972년 인간백혈구 항원이 일치하는 형제에게서 성공한 이후 전향적 임상연구에서 androgen투여나 보존적인 치료보다 우월하다고 보고 되었고, 이후 재생불량빈혈의 근본적인 치료로서 받아들여지게 되었다. 동종이식에 대한 연구의 발전과 함께 점차 이식후 합병증이나 감염에 대한 적극적인 치료가 이루어지면서 그 성공률은 점차 증가하고 있다[21].

HSCT의 전처치는 초창기에 고용량의 cyclophosphamide를 이용하여 주로 시행되었으나, ATG나 ALG를 추가하여 이식성적이 향상됨으로서 전 세계적으로 사용하고 있다[22]. 그러나 이러한 전처치는 완전하게 골수제거(myeloablation)하는 치료법이라고 할 수 없으며, 숙주의 이식편에 대한 항조혈모세포 면역반응(antihematopoietic immune response)을 제거하는데에 목적이 있다[4]. 재생불량빈혈에서 HSCT의 성공여부는 이식편의 거부반응(graft rejection)에 달려있다고 할 수 있다[4, 5]. 방사선조사를 포함한 전처치에서 거부반응의 빈도가 낮다고 하지만, 이차성 종양의 발생과 심각한 이식편대숙주병(graft versus host disease, GVHD)의 위험성이 높다[23]. 최근 새로운 면역억제제인 fludarabine이나 alemtuzumab을 포함하는 전처치에 대한 결과가 보고되면서 재생불량빈혈의 HSCT에서 새로운 전처치에 대한 연구가 진행되고 있다[24].

1. 인간백혈구항원(human leukocyte antigen, HLA)이 일치하는 혈연간 동종조혈모세포이식

최근 국제골수이식등록소(international bone marrow transplantation registry, IBMTR)의 보고에 의하면 재생불량빈혈의

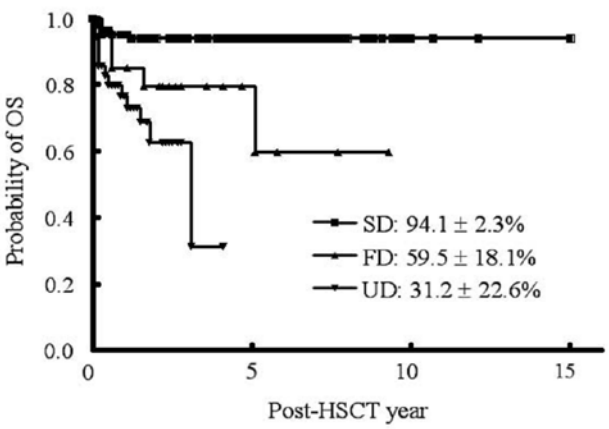

Fig. The overall survival (OS) for HLA-matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with severe aplastic anemia in Korea. SD : sibling donor, FD : family donor, UD : unrelated donor.

HSCT 5년 생존율은 77%이나[25], 소아는 전체 생존율보다 높아 약 80-90%에 이른다. 국내의 자료에서는 HLA가 일치하는 혈연간의 HSCT의 15년 생존율이 94.1%로서 외국에 비하여 현저하게 높다(Fig). HSCT의 실패는 주로 이식편의 거부반응에 의한 것으로 진단부터 이식까지 기간이 긴 경우, 이식 전 수혈을 많이 받은 경우, 이식 전 면역억제요법을 받았던 경우, 연령이 많은 경우이다. 전처치에 대한 연구와 함께 이식 후 합병증에 대한 적극적인 치료와 강력한 면역억제제의 사용으로 점차 거부반응이 감소하고 있다. 그러나 HSCT로 생존율이 증가하면서 삶의 질에 대한 관심이 높아지고 있으며 이에 따라 만성이식편대숙주병(chronic GVHD)에 대한 예방과 조절이 중요한 문제로 대두되고 있다. 이식기법의 발달로 조혈모세포의 공급원으로서 말초조혈모세포(peripheral blood stem cell, PBSC)를 이용하는 이식(PBSCT)이 점차 증가하고 있다. PBSCT의 생존율이나 급성이식편대숙주병의 발생빈도는 골수이식과 비슷한 결과를 보이지만, chronic GVHD의 발생이 높아 재생불량빈혈에서는 어느 정도 한계가 있다고 할 수 있다[26].

2. HLA가 일치하는 비혈연간 동종조혈모세포이식

이식대상 환자들 중에서 HLA가 일치하는 형제나 자매는 25-30%정도에 불과하다. 따라서 HLA가 일치하는 형제나 자매가 없는 경우 면역억제요법을 시행한 다음 반응이 없거나 재발한 환자는 이차면역억제요법을 시행할 수도 있지만, HLA가 일치하는 비혈연간 HSCT를 고려할 수 있다[4]. 유럽이나 미국, 그리고 우리나라에서도 이제는 조혈모세포은행을 통하여 공여자를 검색하여 이식할 수 있는데 유럽 자료에 의하면 약 15%의 거부반응과 함께 GVHD의 빈도가 HLA가 일치하는 혈연간 HSCT보다 유의하게 높다[27]. 국내 소아의 생존율에서도 HLA가 일치하는 혈연간 이식보다 성적이 유의하게 낮다(Fig). 그러나 최근 분자생물학적 기법의 발달로 HLA의 일치정도가 분자유전학적으로 정확히 확인되고 새로운 전처치의 개발과 GVHD예방 및 치료를 위한 새로운 면역억제제의 도입으로 점차 생존율의 향상과 낮은 거부반응을 볼 수 있다[28]. 재생불량빈혈에서도 HLA가 일치하는 비혈연간 HSCT의 성적은 진단부터 이식까지의 기간이 중요한 인자로 보이는데 이는 기간이 길어지면서 잦은 수혈이나 다른 항원에 대한 노출, 이식 전 기회 감염 등으로 인하여 환자의 상태가 이식에 대한 위험성이 증가되어 있기때문이라고 할 수 있다. 이에 따라 소아에서는 첫 번 면역억제요법에 실패한 환자에 대하여, 성인에서는 수차례의 면역치료에 실패하고 androgen과 같은 대체치료에도 반응하지 않는 환자들에게 HLA가 일치하는 비혈연간 HSCT를 추천하고 있다.

3. 제대혈이식(cord blood transplantation, CBT)

Fancoi 빈혈에서 제대혈이식이 처음으로 성공한 이후 HLA가 일부 일치하지 않더라도 GVHD가 현저하지 않고 이식후 조혈기능의 회복이 늦지만 제대혈이식은 현재 많은 질환에서 적용되고 있다[29]. 재생불량 빈혈에서는 제한적으로 이용되고 있으나, 최근 두단위의 제대혈을 이용한 이식이 시도되 더 나은 결과가 보고 되는등 앞으로 더 많은 연구가 필요하다[30].

결 론

최근 재생불량빈혈의 발병기전에 대한 이해가 증대되면서 면역학적 기전과 조혈모세포의 결손 기전에 대한 구체적인 연구와 결과를 바탕으로 재생불량빈혈의 치료는 많은 발전이 있었다. 또한, 조혈성장인자와 새로운 면역억제제의 개발로 재생불량빈혈의 치료나 치료과정에 발생하는 다양한 합병증에 대한 보다 적절한 치료가 이루어지고 있다. 그러나 지난 10년간은 이전 치료기법의 한계를 넘어서는 새로운 치료법의 개발에 한계가 있었다. 약제를 이용한 동물 모델은 일부 보고되었으나, 아직 면역기전에 따른 동물모델의 확립이 완전하지 못한 상태에서 새로운 병리기전이나 치료법에 대한 예비실험 등에 대한 연구가 미진한 상태이다. 그러나 임상 결과와 학문적 발전으로 점차 재생불량빈혈에 대한 발전적인 치료법이 개발될 것으로 생각된다. 최근 국내에서도 소아재생불량빈혈에 대한 별도의 연구가 시작되어 보다 정확한 임상적 결과와 전향적 연구를 통한 재생불량빈혈의 진단과 치료에 지속적인 발전이 있을 것으로 기대한다.

References

1) International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Incidence of aplastic anemia: relevance of diagnosis criteria. Blood 1987;70:1718-21.
2) Kojima S. Aplastic anemia in the Orient. Int J Hematol 2002;76 suppl 2:173-4.
3) Jeong DC, Kim HK, Korean Society of Pediatric Hemato-Oncology (KSPHO). Epidemiology and clinical outcome of childhood aplastic anemia in Korea (1991-2005). Clin Pediatr Hematol Oncol, the 26th Spring meeting of the Korean Society of Pediatric Hemato-Oncology; 2006 Apr 14; Seoul. Seoul: The Korean Society of Pediatric Hemato-Oncology, 2006:105-6.
4) Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood 2006;108:2509-19.
5) Davis JK, Guinan EC. An update on the management of severe idopathic aplastic anemia in children. Br J Haematol 2007;136:549-64.
6) Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia(SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988;70:177-82.
7) Breatnach F, Chessells JM, Creaves MF. The aplastic presentation of childhood leukemia: a feature of common-ALL. Br J Haemtol 1981;49:387-93.
8) Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS.

Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycophosphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. Br J Haematol 2001;115:1015-22.
9) Geary CG, Harrison CJ, Philpott NJ, Hows JM, Gordon-Smith EC, Marsh JC. Abnormal cytogenetic clones in patients with aplastic anemia: response to immunosuppressive therapy. Br J Haematol 1999;104:271-4.
10) Heimpel H. Aplastica anemia before bone marrow transplantation and antilymphocyte globulin. Acta Haematol 2000; 103:11-5.
11) Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol 2007;doi: 10.1111/j.1600-0609.2007.00842.
12) Speck B, Gluckman E, Haak HL, Van Rood JJ. Treatment of aplastic anemia by antilymphocyte globulin with and without allogeneic bone-marrow infusions. Lancet 1977;2: 1145-8.
13) Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier, the German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. Blood 2003;101:1236-42.
14) Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anemia. Lancet 2005;365: 1647-56.
15) Camitta BM. What is the definition of cure for aplastic anemia? Acta Haematol 2000;103:16-8.
16) Führer M, Rampf U, Baumann I, Faldum A, Niemeyer C, Schaub-Janka G, et al. Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival. Blood 2005;106:2102-4.
17) Jeng MR, Naidu PE, Reiman MD, Rodriguez-Galindo C, Nottage KA, Thornton DT, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and immunossupression in the treatment of pediatric acquired aplastic anemia. Pediatr Blood Cancer 2005;45:170-5.
18) Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, Van Lint MT, McCann S, Milligan D, et al. Treatment of aplastic anaemia (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.
19) Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia. JAMA 2003;289:1130-5.
20) Gupta V, Gordon-Smith EC, Cook G, Parker A, Duguid JKM, Wilson KMO, et al. A third course of anti-thymocyte globulin in aplastic anemia is only beneficial in previous responders. Br J Haematol 2005;129:110-7.
21) Pitcher LA, Hann IM, Evans JPM, Veys P, Chessels JM, Webb DKH. Improved prognosis for acquired aplastic anemia. Arch Dis Child 1999;80:158-62.
22) Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, Chauncey TR, Flowers MED, Martin PJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anemia: a long-term follow-up. Br J Haematol 2005;130:747-51.
23) Jaime-Perez JC, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D. Haematopoietic stem cell transplantation to treat aplastic anaemia. Expert Opin Biol Ther. 2005;5:617-26.
24) Kennedy-Nasser AA, Leung KS, Mahajan A, Weiss HL, Arce JA, Gottschalk S, 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.
25) Horowitz MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Semin Hematol 2007;37:30-42.
26) Korbling M, Anderlini P. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? Blood 2001;98:2900-8.
27) Deeg HJ, O'Donnell M, Tolar J, Agarwal R, Harris RE, Feig SA, et al. Optimization of conditioning for marrow transplantation from unrelated donor for patients with aplastic anemia after failure of immunosuppressive therapy. Blood 2006;108:1485-91.
28) Deeg HJ, Amylon MD, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S, et al. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. Biol Blood Marrow Transplant 2001;7:208-15.
29) Hwang WY, Samuel M, Tan D, Koh LP, Lim W, Linn YC. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in adult and pediatric patients. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13:444-53.
30) Fernandes J, Rocha V, Robin M, De Latour RP, Traineau R, Devergie A, et al. Second transplant with two unrelated cord blood units for early graft failure after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2007;137:248-51.