

# Zatajenje koštane srži kod djece

---

**Bosnić, Klara**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:839443>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Klara Bosnić**

**Zatajenje koštane srži kod djece**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Ernesta Bilića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

AA – aplastična anemija

AML – akutna mijeloična leukemija

AMT – amegakariocitna trombocitopenija

ANC – apsolutni broj neutrofila (engl. absolute neutrophil count)

ARC – apsolutni broj retikulocita (engl. absolute reticulocyte number)

ATG – antitimocitni globulin

BFU-E – jedinica za formiranje eritroidnog praska (engl. burst-forming unit-erythroid)

CFU-E - jedinica za formiranje eritroidnih kolonija (engl. colony-forming unit-erythroid)

CFU-Meg - jedinica za formiranje kolonija megakariocita (engl. colony-forming unit-megakaryocyte)

c-Mpl – stanični mijeloproliferativni leukemijski gen (engl. cellular myeloproliferative leukemia gene)

DBA – Diamond-Blackfan anemija

DC – Urođena diskeratoza (engl. Dyskeratosis congenita)

DNA – deoksiribonukleinska kiselina (engl. deoxyribonucleic acid)

EPO - eritropoetin

FA – Fanconi anemija

FANCA - Fanconi anemija, komplementarna skupina A (engl. FA Complementation Group A)

FANCC - Fanconi anemija, komplementarna skupina C (engl. FA Complementation Group C)

FANCG - Fanconi anemija, komplementarna skupina B (engl. FA Complementation Group G)

G-CSF - čimbenik rasta granulocitnih kolonija (engl. granulocyte colony–stimulating factor)

GM-CSF - čimbenik rasta granulocitnih i makrofagnih kolonija (engl. granulocyte–macrophage colony–stimulating factor)

GVHD – bolest presatka protiv primatelja (engl. graft-versus-host disease)

HLA – humani leukocitni antigen (engl. human leukocyte antigens)

IBMF – prirođeno zatajenje koštane srži (engl. inherited bone marrow failure)

IL-3 – interleukin-3

IL-6 – interleukin-6

IST – imunosupresivna terapija

KAMT – kongenitalna amegakariocitna anemija

KMS - krvotvorne matične stanice

KS – koštana srž

MDS – mijelodisplastični sindrom

P53 - protein 53

RPS26 – ribosomalni protein S26 (engl. ribosomal protein S26)

SAA – stečena aplastična anemija

SBDS - Shwachman-Bodian-Diamond sindrom (engl. Shwachman-Bodian-Diamond syndrome)

SCF - čimbenik matičnih stanica (engl. stem cell factor)

SDS – Shwachman-Diamond sindrom

T - broj trombocita

TERC – RNA komponenta telomeraze (engl. telomerase RNA component)

TKS – transplantacija koštane srži

Tpo - trombopoetin

VACTERL-H - vertebralni defekti, analna atrezija, kardijalni defekti, traheo-ezofagealna fistula, renalne anomalije, abnormalnosti udova i hidrocefalus (engl. vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb abnormalities and hydrocephalus)

ZKS – zatajenje koštane srži

# SADRŽAJ

1. SAŽETAK .....	
2. SUMMARY.....	
3. UVOD .....	1
3.1. KOŠTANA SRŽ .....	1
3.2. HEMATOPOEZA .....	2
3.2.1. ERITROCITOPOEZA .....	3
3.2.2. LEUKOCITOPOEZA .....	4
3.2.3. TROMBOCITOPOEZA.....	4
3.3. (PAN)CITOPENIJA.....	5
3.4. ZATAJENJE KOŠTANE SRŽI .....	6
3.5. STEČENA APLASTIČNA ANEMIJA.....	6
3.6. PRIROĐENI SINDROMI ZATAJENJA KOŠTANE SRŽI.....	8
3.6.1. FANCONI ANEMIJA .....	9
3.6.2. DYSKERATOSIS CONGENITA.....	10
3.6.3. SHWACHMAN-DIAMOND SINDROM .....	11
3.6.4. DIAMOND-BLACKFAN ANEMIJA.....	12
3.6.5. KONGENITALNA AMEGAKARIOCITNA TROMBOCITOPENIJA.....	14
3.7. DIJAGNOZA .....	14
3.8. LIJEČENJE.....	15
4. CILJEVI RADA.....	16
5. ISPITANICI I METODE .....	16
5.1. ISPITANICI .....	16
5.2. METODE .....	17
6. REZULTATI .....	17
6.1. REZULTATI – APLASTIČNA ANEMIJA .....	17

6.2. REZULTATI – SINDROMI ZATAJENJA KOŠTANE SRŽI .....	21
7. RASPRAVA .....	23
8. ZAKLJUČAK .....	25
9. ZAHVALE .....	26
10. LITERATURA.....	27
11. ŽIVOTOPIS.....	34

# 1. SAŽETAK

## Zatajenje koštane srži kod djece

**Klara Bosnić**

Zatajenje koštane srži (ZKS) rijetko je, ali po život opasno stanje karakterizirano hipocelularnom koštanom srži, (pan)citopenijom u perifernoj krvi te izostankom infiltrativne bolesti koštane srži. Nastaje kao posljedica stečenih ili nasljednih bolesti. Stečena aplastična anemija (AA) primarni je uzrok ZKS-a kod djece i odraslih dok su nasljedni sindromi zatajenja koštane srži (IBMF sindromi - Inherited bone marrow syndromes) rjeđi, ali s većom učestalošću kod djece nego kod odraslih. Vrlo je važna rana i pravilna dijagnoza bolesti zbog specifičnog liječenja, praćenja i genetskog savjetovanja pacijenata i njihovih obitelji.

U ovom retrospektivnom istraživanju prikazane su znakovitosti pacijenata i njihove kliničke slike pri prvotnoj prezentaciji aplastične anemije i IBMF sindroma, preživljenje djece ovisno o primjenjivanoj terapiji te komplikacije povezane s terapijom. Ispitivanu skupinu čine 24 pacijenta oboljela od AA i 14 pacijenata s IBMF sindromom.

Od ukupno 24 pacijenta s AA, preživjelo je njih 19 (79,17%). Primarna transplantacija koštane srži bila je uspješna kod četiri od pet pacijenata (80%). Primarna imunosupresivna terapija (IST) pokazala je kompletan odgovor kod sedam od 18 pacijenata (38,89%). Zečji antitimocitni globulin i eltrombopag nisu pokazali uspjeha kod liječenja AA. Niže doze IST-a primjenjivane od 2012. godine dovele su do većeg broja potpunih remisija u odnosu na prethodno davane više doze (44,44% naspram 33,33%).

Dobar odgovor na kortikosteroide imalo je šest od ukupno sedam bolesnika s Diamond-Blackfan anemijom (85,71%), a jedna pacijentica s rijetkom mutacijom podvrgnuta je transplantaciji koštane srži.

Dva su pacijenta s Fanconi anemijom imala tipične znakove bolesti, pacijent sa Shwachman-Diamond sindromom uz karakterističnu kliničku sliku nije imao značajno povišene vrijednosti enzima gušterače, dok je kod pacijenta s Dyskeratosis congenita postojala atipična klinička slika povezana sa specifičnom mutacijom.

**Ključne riječi:** zatajenje koštane srži, aplastična anemija, sindromi zatajenja koštane srži



## 2. SUMMARY

### **Bone marrow failure in children**

**Klara Bosnić**

Bone marrow failure (BMF) is a rare but life-threatening disorder characterized by hypocellular bone marrow, (pan)cytopenia in peripheral blood, and the absence of infiltrative disease of the bone marrow. It occurs as a result of acquired or inherited diseases. Acquired aplastic anemia (AA) is the primary cause of BMF in children and adults while inherited BMF syndromes (IBMF syndromes) are less common, but with a higher incidence in children than in adults. Early and accurate diagnosis of the disease is very important due to the specific treatment, monitoring and genetic counseling of patients and their families.

This retrospective study presented the characteristics of patients and their clinical picture in the initial presentation of AA and IBMF syndromes, as well as patient survival depending on the therapy used and complications associated with the therapy. The study group consisted of 24 patients with aplastic anemia and 14 patients with IBMF syndrome.

Out of a total of 24 patients with AA, 19 survived (79.17%). Primary bone marrow transplantation was successful in four out of five patients (80%). Primary immunosuppressive therapy (IST) showed a complete response in seven out of 18 patients (38.89%). Rabbit antithymocyte globulin and eltrombopag have not shown success in the treatment of AA. Lower doses of IST (administered since 2012) have led to a higher number of complete remissions compared to previously given higher doses (44.44% vs. 33.33%).

Six out of a total of seven patients with Diamond-Blackfan anemia (85.71%) had a good response to corticosteroids, and one patient with a rare mutation underwent bone marrow transplantation.

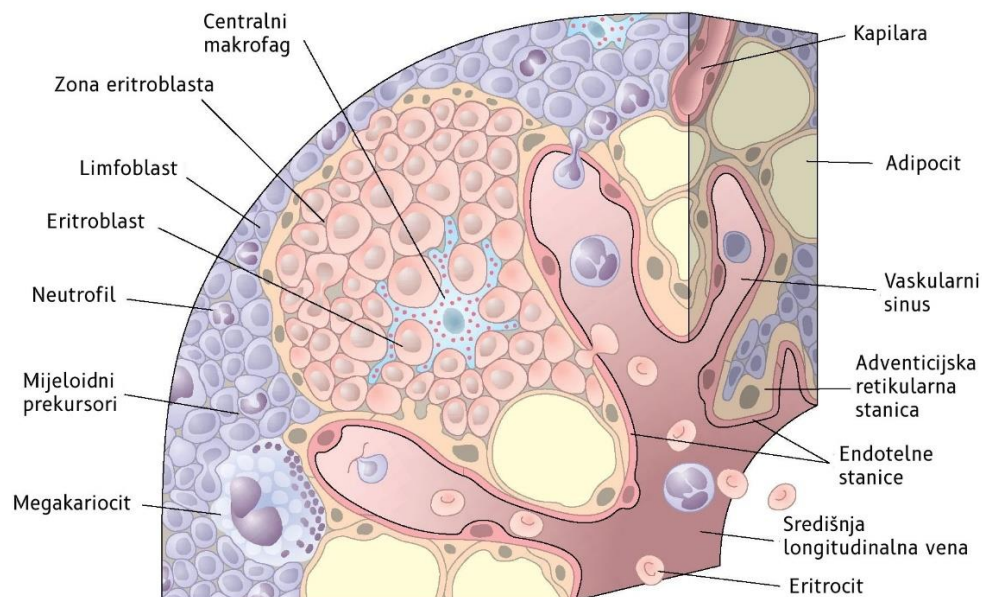
Two patients with Fanconi anemia had typical signs of the disease. A patient with Shwachman-Diamond syndrome had a characteristic clinical presentation without significantly elevated pancreatic enzyme levels, while a patient with Dyskeratosis congenita had an atypical clinical picture associated with a specific mutation.

Key words: bone marrow failure, aplastic anemia, IBMF syndromes

### 3. UVOD

#### 3.1. KOŠTANA SRŽ

Koštana je srž (KS) krvotvorno tkivo koje se nalazi u medularnoj šupljini kostiju. Postoje dvije vrste koštane srži: crvena i žuta. Crvena je mjesto stvaranja krvnih stanica, a žuta je uglavnom ispunjena mastima i hematopoetski je neaktivna (1). U crvenoj koštanoj srži nalaze se nediferencirane hematopoetske stanice, prekursorske stanice te zrele, diferencirane krvne stanice koje se otpuštaju u krvotok na zahtjev organizma (2). Za preživljavanje, dijeljenje i diferencijaciju krvnih stanica potreban je specifičan mikrokoliš koštane srži. Koštana šupljina ispunjena je mrežom krvožilnih kanala između kojih plutaju hematopoetske stanice. Jako je važna okolna stroma koja se sastoji od retikularnih stanica, makrofaga, adipocita i živčanih vlakana. Stroma ima dvije funkcije. Jedna je adhezija stanica, pružajući tako kontakt među stanicama, a druga je proizvodnja hematopoetskih faktora rasta (3). U normalnoj, zdravoj koštanoj srži eritrociti su okupljeni u „gnijezda“ oko centralnog makrofaga, koji prekursore eritrocita opskrbljuje željezom te fagocitira jezgru normoblasta. Također se tu nalaze i megakariociti, velike stanice s više jezgara, iz kojih nastaju trombociti te grupirani prekursori leukocita smješteni uz koštane trabekule koji sazrijevanjem migriraju prema vaskularnim sinusima koštane srži. Histološki, vidljive su i zrele plazma stanice (2).

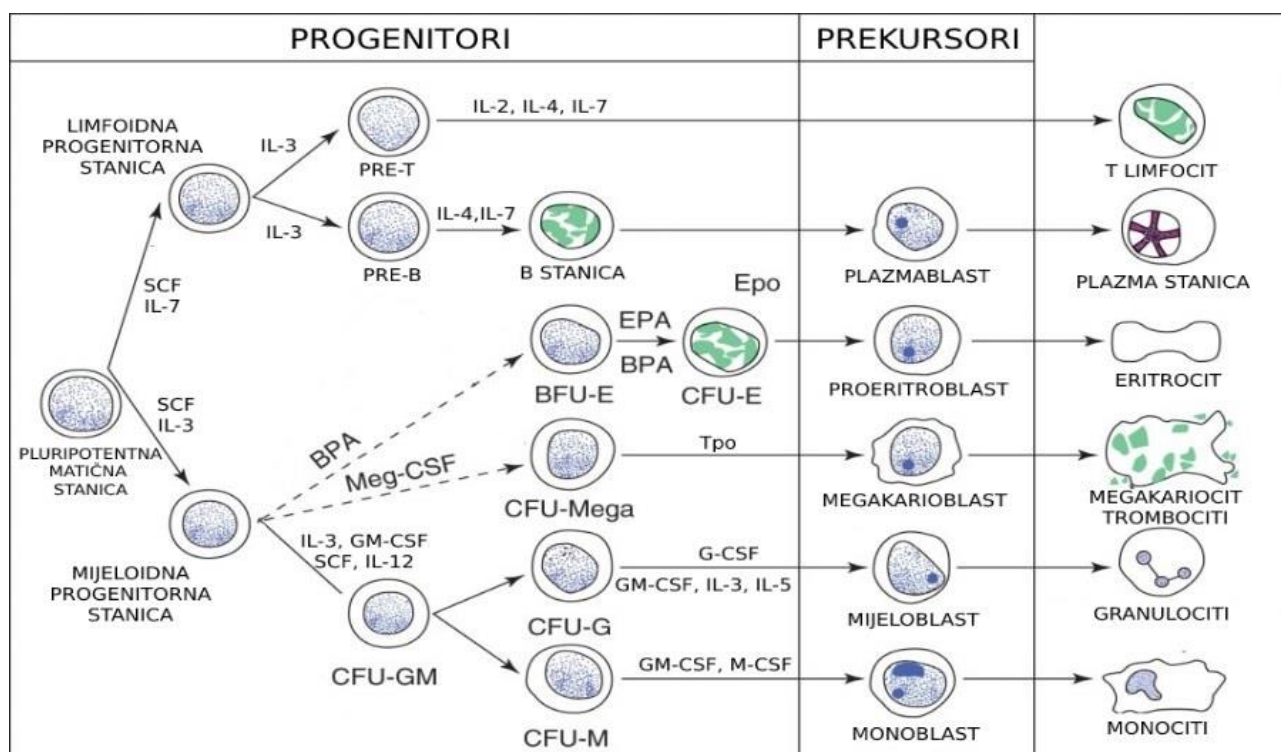


Slika 1. Shematski prikaz građe koštane srži (4)

### 3.2. HEMATOPOEZA

Hematopoeza predstavlja stvaranje krvnih stanica odnosno aktivni proces kojemu je cilj održati stalan broj cirkulirajućih stanica te u slučaju potrebe (npr. krvarenje ili infekcija) brzo odgovoriti stvaranjem istih. Tijekom embrionalnog i fetalnog razdoblja hematopoeza se događa u žumančanoj vreći, jetri i slezeni te se naposljetku lokalizira u crvenoj koštanoj srži unutar medularne šupljine kostiju (2). Puno je više aktivne crvene koštane srži kod djece nego kod odraslih zbog većih potreba stvaranja krvnih stanica tijekom neonatalnog razdoblja i djetinjstva. Određena područja hematopoeze ostaju aktivna tijekom cijelog života, uključujući koštanu srž unutar kralježaka, prsne kosti, zdjelice, te u području metafiza dugih kostiju. U području koštane medule drugih područja kao što su kosti lica i dijafize dugih kostiju zbog smanjenih zahtjeva u postnatalnom razdoblju prostor je ispunjen uglavnom masnim stanicama te tako nastaje žuta, neaktivna koštana srž (5). U određenim kliničkim stanjima koja su često povezana s anemijom i trombocitopenijom (npr. primarna mijelofibroza, infiltracija koštane srži tumorom ili granulomima i bolestima popraćenim neadekvatnom eritropoezom) krvne stanice se mogu početi stvarati ekstramedularno, na područjima fetalne hematopoeze (5).

Sve krvne stanice potječu od pluripotentnih hematopoetskih matičnih stanica koje čine 0,01% svih stanica koštane srži. Unatoč tako maloj količini njihov broj u srži se ne smanjuje zbog sposobnosti samoobnavljanja. Čimbenici rasta omogućuju preživljavanje, proliferaciju, diferencijaciju i funkciju matičnih stanica i drugih, više diferenciranih krvnih stanica. Neki hematopoetski čimbenici rasta, poput interleukina-3 (IL-3), čimbenika matičnih stanica (SCF) i čimbenika poticanja kolonija granulocita i makrofaga (GM-CSF), imaju djelovanje na širok spektar stanica u različitim stupnjevima diferenciranosti. Drugi pak imaju specifično djelovanje na pojedinu lozu stanica, npr. eritropoetin, čimbenik stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) i trombopoetin (Tpo) (2).



Slika 2. Shematski prikaz hematopoeze

### 3.2.1. ERITROCITOPOEZA

Eritrociti, kao i druge krvne stanice, nastaju postupnom diferencijacijom iz pluripotentne krvotvorne matične stanice (KMS). Prvo se KMS diferencira u mijeloidnu progenitornu stanicu iz koje kasnije nastaju eritroidne progenitorne stanice (BFU-E i CFU-E). Važno je napomenuti da se histološki međusobno ne razlikuju KMS i progenitorne stanice. Prekursorske stanice koje nastaju daljnjom diferencijacijom zovu se eritroblasti ili normoblasti (2). Eritroidni prekursori čine jednu trećinu stanica KS-a. Proeritroblasti su prve prepoznatljive stanice eritroidne loze. One se dijele i sazrijevaju. Iz proeritroblasta nastaju redoslijedom bazofilni, polikromatski i ortokromatski normoblasti iz kojih zatim nastaje retikulocit i završno zreli eritrocit. Eritropoezom početna stanica smanjuje volumen, jezgra se kondenzira i izbacuje, a hemoglobin se akumulira (6).

Eritropoetin (EPO) je glavni fiziološki regulator stvaranja crvenih krvnih stanica. Sintetizira se u bubregu i fetalnoj jetri kao odgovor na hipoksiju. On potiče proliferaciju i preživljavanje eritroidnih prekursora te njihovu diferencijaciju u zreli eritrocit. Drugi

hematopoetski čimbenici rasta (npr. SCF, IL-3 i GM-CSF) imaju sinergistički učinak s EPO-om. (6)

Nedostatak EPO-a kod bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega uzrokuje anemiju. Tako nastala anemija može se liječiti egzogenim rekombinantnim eritropoetinom (2).

### 3.2.2. LEUKOCITOPOEZA

Stvaranje leukocita može se podijeliti na mijelocitopoezu i limfocitopoezu. Limfociti nastaju iz limfoidne, a ostale krvne stanice nastaju iz mijeloidne progenitorne stanice. Diferencijaciju KMS određuju citokini koji potiču sintezu transkripcijskih čimbenika koji dalje kontroliraju ekspresiju molekula karakterističnih za pojedinu stanicu.

Mijelopoeza počinje diferencijacijom KMS-a u mijeloidne progenitorne stanice. Zatim nastaju mijeloidni prekursori (od kojih je prvi prepoznatljivi mijeloblast). Njihovim se različitim usmjeravanjem stvaraju neutrofili, eozinofili, bazofili i monociti. U razdobljima stresa, kao što su infekcije, traume i krvarenja, T limfociti, makrofagi i druge mezodermalne stanice (npr. fibroblasti i endotelne stanice) pojačano luče hematopoetske faktore rasta koji potiču i ubrzavaju proizvodnju krvnih stanica (posebno leukocita). Određeni faktori (kortikosteroidi, endotoksini, kemoatraktanti, G-CSF) stimuliraju mobilizaciju neutrofila iz srži u cirkulaciju što je slučaj pri djelovanju različitih stresora na organizam (7).

### 3.2.3. TROMBOCITOPOEZA

Trombociti nastaju u KS-u iz megakariocita. Megakariocitna progenitorna stanica (CFU-Meg) nastaje iz KMS pod utjecajem određenih čimbenika rasta (IL-3, IL-6, GM-CSF) te se dalje diferencira, potaknuta trombopoetinom (Tpo) u megakarioblast. Megakarioblast podliježe procesu koji se zove endomitotička reduplikacija, kojim se jezgra dijeli, ali bez dijeljenja stanice. Time nastaje zreli megakariocit, velika stanica s više jezgara i citoplazmom koja sadržava trombocitne granule. Fragmentiranjem megakariocita nastaju trombociti koji se zatim otpuštaju u cirkulaciju. Stvaranje i

sazrijevanje megakariocita potiče trombopoetin koji se stvara u jetri (2). Također, trombopoetin potiče stvaranje KMS-a i prekursorskih stanica drugih krvnih loza (8).

### 3.3. (PAN)CITOPENIJA

Periferna citopenija predstavlja stanje smanjenog broja stanica jedne od tri krvne loze. Bicitopenija obuhvaća kombinaciju smanjenog broja stanica dvije krvne loze, a pancitopenija redukciju svih triju loza (9). Pancitopenija može nastati zbog poremećene proizvodnje krvnih stanica u KS-u (prirođene, stečene bolesti), zbog njihove pretjerane destrukcije na periferiji ili zadržavanja u slezeni (hipersplenizam) te zbog potiskivanja hematopoeze infiltracijom KS-a (npr. malignim stanicama, vezivnim tkivom, makrofazima kod teaurizmoza) (2).

Anemija je stanje smanjene sposobnosti eritrocita za prijenos kisika. Sposobnost ovisi o ukupnom broju eritrocita, kakvoći te količini hemoglobina (10). Očituje se slabošću, pospanošću, umorom, vrtoglavicom, nepodnošenjem fizičkog napora, bljedilom sluznica i kože te razdražljivošću (11). Kompenzatorno se javlja tahikardija i ponekad sistolički šum nad prekordijem (10).

Trombocitopenija uzrokuje modrice, petehije i krvarenja. Može biti blaga (broj trombocita  $50-150 \times 10^9/L$ ) kada se očituje manjim hematomima i petehijama po koži te krvarenjem iz desni pri četkanju zuba, srednje teška ( $20-50 \times 10^9/L$ ) s jačim simptomima, te teška (ispod  $20 \times 10^9/L$ ) uz koju se javljaju spontana krvarenja u koži i sluznicama te ponekad intrakranijalna krvarenja uz broj trombocita niži od  $5 \times 10^9/L$  (10).

Leukopenija uzrokuje smanjeni i poremećeni imunوسي odgovor tijela na infekciju (11). Zbog toga su oboljeli skloni teškim bakterijskim i gljivičnim upalama, koje ponekad mogu biti smrtonosne i prije postavljanja dijagnoze (10). Febrilna neutropenija hitno je stanje i zahtjeva promptnu evaluaciju te davanje antibiotika širokog spektra (11).

### 3.4. ZATAJENJE KOŠTANE SRŽI KOD DJECE

Zatajenje koštane srži (ZKS) predstavlja široki spektar rijetkih, po život opasnih hematoloških poremećaja koji su uzrokovani nepravilnom i nedovoljnom funkcijom koštane srži. Zatajenje može biti stečeno (stečena aplastična anemija - SAA) i prirođeno (prirođeni sindromi zatajenja koštane srži (*engl. Inherited bone marrow failure syndroms* ili IBMF sindromi)). Vrlo je bitno razlučiti o kojem se obliku radi jer o tome ovisi način liječenja. Klinički se očituje citopenijom jedne ili više loza krvnih stanica u perifernoj krvi (12). Postoji velik broj stečenih i prirođenih uzroka zatajenja KS-a. Za razliku od odraslih, kod djece je češća pojava prirođenog sindroma (13). SAA čini oko 70% slučajeva ZKS-a kod djece, dok ostalih 30% čine IBMF sindromi (14).

### 3.5. STEČENA APLASTIČNA ANEMIJA

Stečena aplastična anemija (SAA) u djetinjstvu rijetka je i po život opasna bolest. Napredovanjem dijagnostike i liječenja, AA kod djece ima povoljan ishod, s dugoročnim preživljenjem kod više od 90% pacijenata (14). AA (nasljedna i stečena) definira se kao pancitopenija u perifernoj krvi uz nalaz hipocelularne koštane srži. Za postavljanje dijagnoze treba se isključiti postojanje infiltrativne bolesti i fibroze kao mogućih uzroka oštećenja koštane srži. Kao što je prethodno rečeno, u dječjoj je populaciji vrlo važno isključiti konstitucionalne uzroke AA (Fanconi anemija, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond sindrom i kongenitalna amegakariocitna trombocitopenija) zbog različitog pristupa liječenju i potrebe genetskog testiranja srodnika pri doniranju KS (15). Incidencija SAA u zapadnim je zemljama 2 oboljela na milijun stanovnika (16).

Etiologija SAA je raznovrsna. U 70% slučajeva uzrok nije poznat, a najčešći poznati uzroci su lijekovi (npr. fenilbutazon, kloramfenikol, sulfonamidi, citotoksični lijekovi), radioaktivno zračenje, kemikalije (npr. benzen) i virusne infekcije kao što su infekcija parvovirusom B19 i hepatitis (15). Patogeneza idiopatske SAA objašnjena je kao spoj poremećenog imunološkog sustava i genetskog nasljeđa. Zaključak o imunološkoj pozadini proizlazi iz dobrog odgovora SAA na imunosupresivnu terapiju te postojanja autoreaktivnih T-limfocita u KS-u (14).

Bolest se očituje simptomima i znakovima pancitopenije: krvarenjem posljedično trombocitopeniji, slabosti, bljedilom i kardiovaskularnim poteškoćama uzrokovanim anemijom te vrućicom, ulceracijama sluznice te učestalim i teškim bakterijskim infekcijama kao komplikacijama neutropenije.

Dijagnozu postavljamo kod prisustva pancitopenije, tipične diferencijalne krvne slike i analize KS-a (aspiracija i biopsija), uz isključivanje drugih uzroka AA (15).

Stupanj težine AA definiran je brojem krvnih stanica u perifernoj krvi uz prisutnost hipocelularnosti KS-a. Može se podijeliti na umjerenu, tešku i vrlo tešku AA.

Tablica 1. Podjela aplastične anemija s obzirom na težinu bolesti

Umjereno teška AA	Celularnost KS-a <50% i dvije ili sve krvne loze suprimirane više od 6 tjedana: ANC<1500/ $\mu$ L, T<100 000/ $\mu$ L, ARC<60 000/ $\mu$ L i ne zadovoljava kriterije teške AA
Teška AA	Celularnost KS-a <25% i prisutnost bar dvoje od navedenog: ANC<500/ $\mu$ L, T<20 000/ $\mu$ L, ARC<60 000/ $\mu$ L
Vrlo teška AA	Zadovoljava kriterije teške AA i ANC<200/ $\mu$ L

ANC (absolute neutrophil count) – apsolutni broj retikulocita; T- broj trombocita;

ARC (absolute reticulocyte number) – apsolutni broj retikulocita (14)

Odluka o liječenju SAA ovisi o težini bolesti. Teška i jako teška SAA zahtijevaju brzu evaluaciju i suportivnu terapiju (15). Bez konačnog liječenja, smrtnost od SAA iznosi oko 70% unutar dvije godine (17). U slučaju postojanja uzročnika potrebno ga je, ako je moguće, ukloniti. Suportivna se terapije sastoji od transfuzije trombocita i eritrocita te davanja antibiotika širokog spektra u slučaju febrilne neutropenije. Postoje dva pristupa liječenju ovog poremećaja: transplantacija koštane srži (TKS) i imunosupresivna terapija (IST). Kod teške i vrlo teške SAA u mlađih pacijenata, u slučaju postojanja srodnog podudarnog donora, TKS je terapija izbora (15). Također,



TKS nesrodnog donora terapija je drugog izbora kod pacijenata refraktornih na liječenje imunosupresivnom terapijom. Ako se transplantacija KS-a izvede dovoljno rano, prognoza je odlična. Dugoročno preživljenje iznosi 90% kod djece, 80% kod adolescenata, a u starijoj dobi uspjeh transplantacije opada i iznosi 50% kod pacijenata starijih od 40 godina (18). Većina pacijenata nema HLA-podudarnog darivatelja u krugu obitelji pa su ta djeca liječena IST-om (15). Zlatni je standard kombinacija konjskog antitimocitnog globulina (ATG), kortikosteroida i ciklosporina koja se daje peroralno u razdoblju od 12 mjeseci. Odgovor na terapiju je spor i uglavnom je potrebno 1-3 mjeseca do poboljšanja krvne slike (18). Prvotni odgovor na terapiju događa se kod dvije trećine pacijenata, a oko 30-40% njih dobije relaps bolesti (19). Kod pacijenata refraktornih na prvi ciklus liječenja IST-om, doza se lijekova može promijeniti, a u novije se vrijeme standardnoj terapiji dodaje eltrombopag, agonist trombopoetinskog receptora. Budući da se receptor trombopoetina, osim na megakariocitima, nalazi i na krvotvornim matičnim stanicama, eltrombopag potiče proliferaciju i preživljavanje KMS-a te time pospješuje liječenje SAA (20). Androgeni se mogu koristiti za poboljšanje krvne slike, npr. kod pacijenata koji čekaju transplantaciju i onih refraktornih na IST kod kojih TKS nije opcija. Pacijente je potrebno dugoročno pratiti zbog mogućeg relapsa i razvoja komplikacija bolesti i liječenja: GVHD-a, klonalnih bolesti poput MDS-a i AML-a te sekundarnih maligniteta (15).

### 3.6. PRIROĐENI SINDROMI ZATAJENJA KOŠTANE SRŽI

Prirođeni sindromi zatajenja koštane srži (Inherited bone marrow syndroms – IBMF sindromi) heterogena su skupina genetskih bolesti koju karakterizira zatajenje koštane srži, fizičke abnormalnosti i predispozicija malignim promjenama. Za razliku od odraslih, pojava ovih sindroma puno je češća kod dječje populacije. IBMF sindromi zahtijevaju specifičnu obradu i terapiju, praćenje pacijenta i genetsko savjetovanje (13). ZKS može zahvatiti pojedinačne ili sve krvne loze, a uglavnom nastupa u djetinjstvu, iako postoje slučajevi pojave tek u odrasloj dobi (21).

Većina genetski uvjetovanih ZKS-a kod djece je objašnjena i definirana. Najčešća četiri uzroka nasljedne pancitopenije s hipocelularnom KS (nasljedna AA) su: Fanconi anemija, Dyskeratosis congenita, Shwachman-Diamond sindrom i kongenitalna

amegakariocitna trombocitopenija. Također, Diamond-Blackfan anemija, oblik nasljedne eritroblastopenije, može dovesti do kliničke slike AA u kasnijim stadijima bolesti.

Klinički se IBMF sindromi očituju kao SAA, sa znakovima i simptomima trombocitopenije, anemije i neutropenije. Uz to, neki su oblici povezani s kongenitalnim malformacijama i/ili ekstrahematološkim poremećajima. Na nasljednu etiologiju zatajenja koštane srži treba posumnjati kod AA u ranijoj dobi, pozitivne obiteljske anamneze i prisutnih kongenitalnih mana (22). Točna dijagnoza potvrđuje se genetskim testiranjem, prethodno se čine i drugi laboratorijski testovi. Jedini je način konačnog liječenja IBMF sindroma TKS (23).

### 3.6.1. FANCONI ANEMIJA

Fanconi anemija (FA), iako u općoj populaciji rijetka, jedna je od češćih bolesti unutar skupine IBMF sindroma. Karakterizira je progresivno zatajenje koštane srži, sklonost malignim promjenama i kongenitalne fizičke malformacije (13). Uzrok ovog poremećaja proizlazi iz smanjene sposobnosti stanice da popravi specifično oštećenje DNA koje se zove križno povezivanje dvaju lanaca dvostruke uzvojnice. To izaziva genomsku nestabilnost pa je stanica posebno osjetljiva na citotoksične lijekove i postoji velika vjerojatnost pojave zloćudnih novotvorina te ZKS-a (24).

Nasljeđivanje je pretežno autosomno recesivno i može biti homozigotno i heterozigotno. Zasad je otkriveno 17 različitih gena na kojima se može dogoditi mutacija, a najčešći među njima su FANCA, FANCC i FANCG (24).

Kongenitalne anomalije postoje kod otprilike 60-75% oboljelih, ali se tek kod malog broja pacijenata posumnja na FA samo na temelju tih malformacija (24). Najčešća je pojava niskog rasta, mikrocefalije, kožnih promjena poput mrlja boje bijele kave, postojanje abnormalnosti gornjih udova te malformacija iz VACTERL-H asocijacije (13) (22). VACTERL-H asocijacija obuhvaća urođene mane koje imaju tendenciju zajedničkog pojavljivanja (V - vertebralne anomalije, A - anorektalne malformacije, C - kardiovaskularne anomalije, TE - traheozofagealna fistula, R - bubrežne (renalne) anomalije, L - defekti udova (limbs) te H - hidrocefalus) (25).

Medijan dobi pri kojoj se FA dijagnosticira je 6,5 godina. ZKS uglavnom nastaje između 5. i 15. godine te se može prezentirati kao citopenija pojedine krvne loze ili pancitopenija. Inicijalna citopenija u dogledno vrijeme progredira u pancitopeniju. Kumulativna incidencija ZKS-a je 90% do 40 godine života. Histološki nalaz KS-a prikazuje hipocelularnost za dob pacijenta (13).

Vrlo je velik rizik od novotvorina, posebno su učestale leukemije i mijelodisplastični sindrom te solidni tumori, najčešće planocelularni karcinomi.

Dijagnostički test, koji se čini pri sumnji na FA, zove se diepoksibutanski test. Provođi se tako da se limfociti periferne krvi ili fibroblasti izlažu DNA križajućem agensu koji u mutiranim stanicama uzrokuje lomove kromosoma. Ako se test pokaže pozitivnim, FA se konačno potvrđuje sekvenciranjem genoma i dokazom specifične mutacije (24).

Važno je dugoročno pratiti pacijenta s FA zbog mogućeg razvoja neoplazmi. Provođi se rutinski screening za MDS, hematološke novotvorine i solidne tumore. Alogena transplantacija koštane srži jedina je kurativna metoda liječenja ZKS-a, visoko-rizičnog MDS-a i akutne leukemije (26).

Medijan preživljenja je 29 godina, a primarni uzroci smrti su ZKS, komplikacije TKS-a i tumori (13).

### 3.6.2. DYSKERATOSIS CONGENITA

Urođena diskeratoza ili Dyskeratosis congenita (DC) prirođeni je poremećaj koji se očituje mukokutanom trijadom (pigmentacije kože, distrofija noktiju i oralna leukoplakija), zatajenjem koštane srži i predispozicijom nastanka malignih novotvorina (13).

Uzrok nastanka ovog sindroma je mutacija gena koji kontroliraju normalnu funkciju telomera. Telomere su strukture na krajevima kromosoma koje su sastavljene od nukleinske kiseline i proteina. Štite kromosome od gubitka DNA i abnormalnih fuzija s drugim kromosomima (27). Predstavljaju biološki sat organizma jer se skraćuju s godinama što uzrokuje starenje stanica (28). U DC-u je skraćivanje telomera ubrzano što uzrokuje preranu smrt stanica, starenje i genomsku nestabilnost. Ti se događaji

očituju disfunkcijom organa i tkiva, nepravilnim rastom i povećanom vjerojatnošću novotvorina (29).

Klasično se DC prezentira mukokutanim promjenama, više od tri četvrtine pacijenata ima jednu od tri komponentne trijade, a kod polovice postoje sve tri. Zatajenje koštane srži može nastupiti u bilo kojoj dobi, a kumulativna je incidencija 45% do dobi od 40 godina. Medijan dobi pacijenata pri dijagnosticiranju DC-a je 14 godina (13). Dodatne pojave u DC-u su stenoza lakrimalnog kanala, neurološki, gastroenterološki i endokrini poremećaji te pulmonalna fibroza u odrasloj dobi. Kao i kod FA, samo u manjoj učestalosti, postoji predispozicija tumorima (MDS, leukemija, karcinomi) (28).

Dijagnoza se postavlja uzimajući u obzir kliničke nalaze, obiteljsku i osobnu anamnezu, a dijagnostički testovi potvrde su analiza duljine telomera te sekvenciranje genoma.

Kao i kod drugih IBMF sindroma, važno je pratiti bolesnika i na vrijeme otkriti hematološke i solidne maligne neoplazme. Također, prate se organski sustavi koje bolest može zahvatiti kako bi se prevenirale ili liječile ozbiljnije komplikacije. ZKS, leukemija i MDS liječe se TKS-om, a drugi maligniteti prema standardnim terapijskim smjernicama (28).

Medijan preživljenja je 49 godina, a primarni su uzroci smrti ZKS, plućna bolest i tumori (13).

### 3.6.3. SHWACHMAN-DIAMOND SINDROM

Shwachman-Diamond sindrom (SDS) rijetki je autosomno recesivni multisistemski poremećaj kojeg karakterizira egzokrina disfunkcija gušterače, ZKS i sklonost razvoju leukemije i MDS-a. U kliničkoj slici često postoje skeletne, srčane, neurološke, gastrointestinalne i imunosne abnormalnosti (13).

Oko 90% pacijenata nosi mutaciju SBDS gena koji kodira protein važan za stvaranje i funkciju ribosoma te stabilizaciju diobenog vretena (30).

Egzokrina disfunkcija gušterače često je prva manifestacija SDS-a kod djece. Njena težina može varirati ovisno koliko je acinarnih stanica uništeno. Već u

novorođenačkoj dobi pojavljuju se malapsorpcija, steatoreja, slabije napredovanje i niske razine vitamina topljivih u mastima te posljedično njihove komplikacije (31). Neutropenija je najčešća hematološka abnormalnost te se javlja kod gotovo svih oboljelih (32). Može biti intermitentna ili perzistentna. Anemija i trombocitopenija često prate neutropeniju. Kumulativna je incidencija ZKS-a oko 40% do 50. godine života. U oko polovice bolesnika vidljivi su određeni fizičke nepravilnosti: niski rast, abnormalnosti toraksa i zakašnjeni rast i razvoj. Medijan dobi pacijenata pri dijagnosticiranju SDS-a je 2 tjedna i to najčešće zbog pojave malapsorpcije (13).

Na SDS je važno posumnjati kod rane pojave poremećaja lučenja enzima gušterače i prisutne citopenije. Disfunkcija gušterače može se dokazati mjerenjem razine enzima pankreasa u krvi i stolici. Konačna se dijagnoza potvrđuje genetskim testiranjem (32).

Terapija SDS-a uključuje suportivno liječenje transfuzijama, pankreasnim enzimima, antibioticima i hematopoetskim čimbenicima rasta. Jedina je kurativna metoda liječenja SDS-a, MDS-a i leukemije TKS (31).

Medijan preživljenja je 41 godina, a primarni su uzroci smrti infekcije, leukemija i miokardijalna nekroza (13).

#### 3.6.4. DIAMOND-BLACKFAN ANEMIJA

Diamond-Blackfan anemija (DBA) vrlo je rijetka prirođena bolest koju karakterizira hipoplazija ili aplazija crvene krvne loze. Svrstava se u skupinu prirođenih eritroblastopenija. U koštanoj srži bolesnika nalazi se smanjeni broj stanica crvene loze što je uzrok progresivne, normokromne i uglavnom makrocitne anemije u perifernoj krvi (33). Prvi se znakovi anemije javljaju u dojenačkoj dobi (oko 90% pacijenata) (34). DBA također karakteriziraju kongenitalne malformacije (kod otprilike 50% bolesnika), niski rast i predispozicija za nastanak tumora (33).

Uzrok je nastanka DBA poremećaj sinteze i funkcije ribosoma koji se očituje prekomjernom aktivacijom tumorskog proteina P53 i njegovog signalnog puta. Posljedica je inadekvatna eritropoeza (33). Mutacija može nastati de novo ili biti naslijeđena, a najčešće je autosomno dominantnog karaktera (35).

Klinički kod dojenčadi postoje simptomi i znakovi anemije: slabo napredovanje, teškoće hranjenja, slabost i bljedilo te sistolički šum (36). Rizik je nastanka ZKS-a nizak i događa se u kasnijoj životnoj dobi. Kumulativna je incidencija ZKS-a oko 50% do 70. godine života. Ista je incidencija nastanka solidnih tumora (13). Fizičke anomalije uključuju malformacije gornjih udova, kraniofacijalne defekte, srčane i urogenitalne anomalije te zastoj rasta (36).

Dijagnoza se postavlja na temelju laboratorijskih nalaza tipičnih za DBA, analize koštane srži i gena. Iz nalaza krvi vidljiva je značajna normokromna, uglavnom makrocitna anemija, retikulocitopenija te povišeni fetalni hemoglobin kao pokazatelj stresne eritropoeze (33). Aspirat KS-a je normocelularan sa selektivnim manjkom eritrocitnih prekursora. Također, u serumu 84% pacijenata povišena je aktivnost eritrocitne adenozin deaminaze (37). Konačna se dijagnoza postavlja genetskom analizom (33).

Kortikosteroidna terapija prvi je izbor liječenja DBA. Inicijalni je odgovor na liječenje 80%. Mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen, ali smatra se da kortikosteroidi utječu na aktivnost proteina p53 te tako sprječavaju apoptozu eritroidnih progenitora. Dobar odgovor na kortikosteroidnu terapiju definiran je kao razina hemoglobina veća do 90 g/L bez ovisnosti o transfuziji (38). Dojenčadi se ne preporučuje davati glukokortikoide zbog velikog rizika od neurotoksičnosti i zaostajanja u rastu pa se stanje održava transfuzijama eritrocita. Pacijenti koji ne reagiraju na kortikosteroide također su ovisni o transfuzijama eritrocita (33). TKS je terapija izbora kod DBA pacijenata koji ne odgovaraju na kortikosteroidnu terapiju ili je ona uzrokovala znatnu toksičnost te kod onih koji su ovisni o kroničnim transfuzijama eritrocita kako bi se preveniralo nakupljanje željeza (hemokromatoza) i oštećenje organa nastalo tim modalitetom liječenja (38). Dugoročno je preživljenje kod transplantiranih pacijenata 60-75% (39).

Medijan preživljenja je 67 godina, a primarni uzroci smrti su infekcije, preopterećenje željezom i komplikacije TKS-a (13).

### 3.6.5. KONGENITALNA AMEGAKARIOCITNA TROMBOCITOPENIJA

Amegakariocitna trombocitopenija (AMT) teški je oblik trombocitopenije kojeg karakterizira smanjen broj ili odsutnost megakariocita u koštanoj srži. Može biti prirođena i stečena. Kongenitalna AMT spada u skupinu IBMF sindroma. Stečena AMT nastaje u kasnijoj dobi i uzrokovana je autoimunom reakcijom, egzogenim čimbenicima ili prethodi hematološkim malignitetima (40).

Kongenitalna AMT (KAMT) rijetka je prirođena autosomno recesivna bolest koje se već u prvih mjesec dana života prezentira simptomima trombocitopenije: krvarenje po koži, iz sluznica i gastrointestinalnog trakta. Pancitopenija se razvija naknadno s medijanom od oko 4. godine života. Za razliku od ostalih IBMF sindroma, ne postoje skeletne abnormalnosti (22).

Uzrok KAMT-a kod većine je bolesnika mutacija gena za receptor trombopoetina, c-Mpl gen. Vezanje trombopoetina (Tpo) za receptor potiče megakariocitopoezu, ekspresiju specifičnih proteina na trombocitima te također potpomaže proliferaciju i preživljavanje krvotvornih matičnih stanica. Učinak Tpo na KMS uzrok je pancitopeniji u ranom djetinjstvu (41).

Za postavljanje dijagnoze KAMT-a potreban je specifičan nalaz KS-a (hipocelularna bez displazije), tipični klinički i laboratorijski nalazi (povišene razine Tpo, defektan odgovor CFU-Meg na Tpo i dr.) (41). Nepostojanje mutacije c-Mpl gena ne isključuje bolest jer postoje i druge mutacije koje su uzrok sindroma (22).

Suportivna terapija kod visokog rizika od krvarenja uključuje transfuziju trombocita. Egzogeni Tpo nema ulogu u liječenju. TKS je jedina kurativna terapija (22).

### 3.7. DIJAGNOZA

Ispravna dijagnoza ZKS-a jako je bitna jer o njoj ovisi odabir terapije. Napretkom dijagnostičkih tehnika, posebno molekularnih i genetskih testova, omogućeno je brzo prepoznavanje nasljednih sindroma. Pristup pacijentu sa ZKS-om uključuje uzimanje obiteljske i osobne anamneze, klinički pregled i laboratorijsko testiranje (23). Na stečenu AA sumnjamo u slučaju postojanja uzročnih faktora: hepatitis, infekcija parvovirusom B19, određeni lijekovi, kemikalije, zračenje i dr. U 70% slučajeva

stečene AA uzrok je nepoznat te se postavlja dijagnoza idiopatske AA (15). Određene tjelesne karakteristike i malformacije patognomonične su za pojedine nasljedne sindrome, a pojava citopenije, leukemija, MDS-a te drugih maligniteta unutar obitelji također sugerira postojanje IBMF sindroma. Histološki nalaz koštane srži dobivene aspiracijom i biopsijom ključan je korak u obradi pacijenta jer donosi informacije o celularnosti i postojanju dismorfizma stanica što može upućivati na specifičan uzrok. Ako ne postoji poznati uzrok AA, izvodi se screening za IBMF sindrome: diepoksibutanski test za FA, mjerenje duljine telomera za DC, mjerenje aktivnosti eritrocitne adenozin deaminaze za DBA, razina pankreatične izoamilaze i tripsinogena za SDS te specifičnog nalaza KS-a s malo ili bez megakariocita za KAMT. Naknadno se dijagnoza treba potvrditi genetskom analizom (23).

### 3.8. LIJEČENJE

Teška pancitopenija ozbiljno je i po život opasno stanje koje zahtjeva hitnu evaluaciju i skrb (15). Dijete može podleći zbog teške infekcije u slučaju dugotrajne neutropenije ili rjeđe zbog krvarenja kod dugotrajne i ozbiljne trombocitopenije (23). Liječenje se sastoji u uklanjanju uzroka AA ako postoji, suportivne terapije (transfuzije trombocita i eritrocita te antibiotika po potrebi) te konačnog liječenja (15). Cilj je liječenja postići prestanak daljnjeg napredovanja ZKS-a te omogućiti rekonstituciju koštane srži (23).

Prva je linija imunosupresivne terapije, kod liječenja teške AA, kombinacija konjskog antitimocitnog globulina, kortikosteroida i ciklosporina. Kod djece je inicijalni odgovor na ove lijekove oko 70-80%. Dio pacijenata (12-35%) imat će relaps bolesti (42). Pacijenti koji ne reagiraju na IST ili im se bolest vrati smatraju se refraktornima na liječenje prvom linijom lijekova. Refraktornim pacijentima potrebno je promijeniti ili pojačati terapiju. Eltrombopag (agonist trombopoetinskog receptora), alemtuzumab, androgeni i kunićji antitimocitni globulin lijekovi su koji se koriste u tu svrhu (23).

TKS je jedina kurativna metoda liječenja nasljednih ZKS-a i prvi izbor kod liječenja teške stečene AA u slučaju kad su brat ili sestra HLA-podudarni donori. HLA-podudarni brat ili sestra idealni su donori, dok je u slučaju drugih srodnih donora, a posebno nesrodnih HLA-podudarnih donora veća vjerojatnost odbacivanja KS-a i kronične bolesti presatka protiv primatelja (GVHD). Učestalost je GVHD-a u prvom



slučaju (brat ili sestra donori) oko 10% dok kod transplantacije koštane srži dobivene od nesrodnih donora oko 30% (43) (44) (45). Presađene hematopoetske matične stanice dobivene iz KS-a uzrokuju manje komplikacija od onih dobivenih iz periferne krvi (43). Važno je ordinirati profilaksu GVHD-a jer je to glavni dugoročni uzrok morbiditeta, smrti i lošije kvalitete života. U tu se svrhu se koristi ciklosporin uz kratkotrajnu primjenu metotreksata (23).

Pacijente liječene IST-om potrebno je redovito pratiti zbog velikog rizika pojave relapsa i MDS-a te akutne leukemije (23). Aspiracija i biopsija KS-a izvodi se u početku svakih 6 mjeseci, a zatim jednom godišnje (46). Bolesnici kojima je presađena KS prate se zbog mogućeg razvoja kroničnog GVHD-a, odbacivanja i relapsa (23).

## 4. CILJEVI RADA

Cilj rada je analizirati i prikazati znakovitosti pacijenata i njihove kliničke slike pri prvotnoj prezentaciji aplastične anemije i ostalih sindroma zatajenja koštane srži. Također, cilj je utvrditi preživljenje djece ovisno o primjenjivanoj terapiji i komplikacije povezane s terapijom

## 5. ISPITANICI I METODE

### 5.1. ISPITANICI

U istraživanje su uključeni svi pacijenti s dijagnozom aplastične anemije i sindroma zatajenja koštane srži liječeni u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, kojima je bolest dijagnosticirana u vremenskom razdoblju od 1.siječnja 2000. do 31.prosinca 2021.g. Ispitivanu skupinu čine 24 pacijenta oboljela od aplastične anemije i 14 pacijenata s IBMF sindromom.

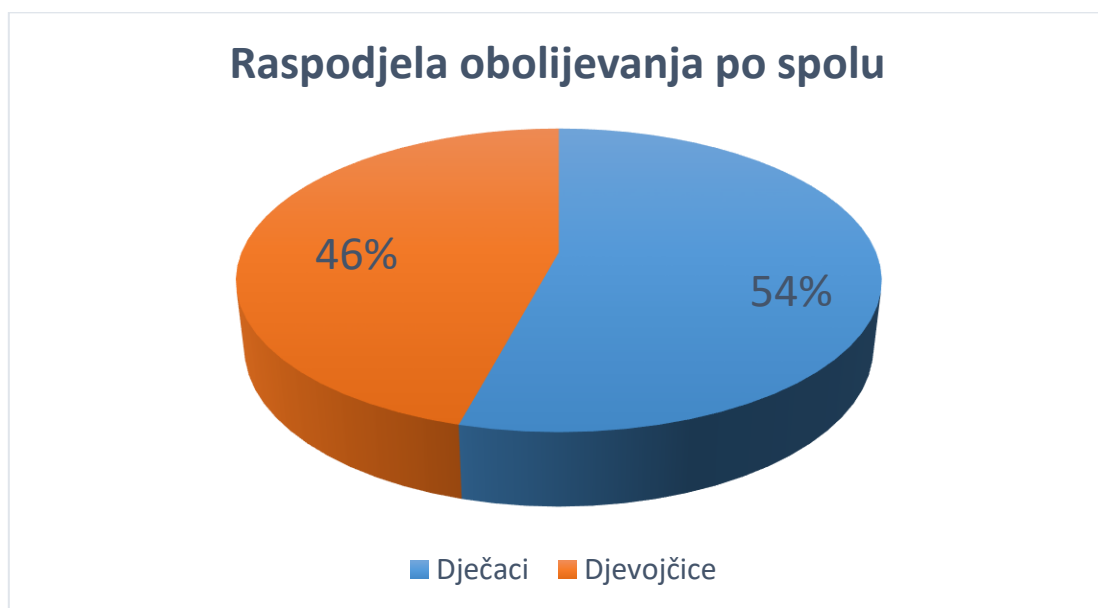
## 5.2. METODE

Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije, a odnose se na datum rođenja, spol, datum postavljanja dijagnoze, dob pri postavljanju dijagnoze, podatci o inicijalnoj prezentaciji bolesti i prisutnim malformacijama te podatci o liječenju (preživljenje, učinkovitost određenih terapijskih postupaka i komplikacije liječenja).

## 6. REZULTATI

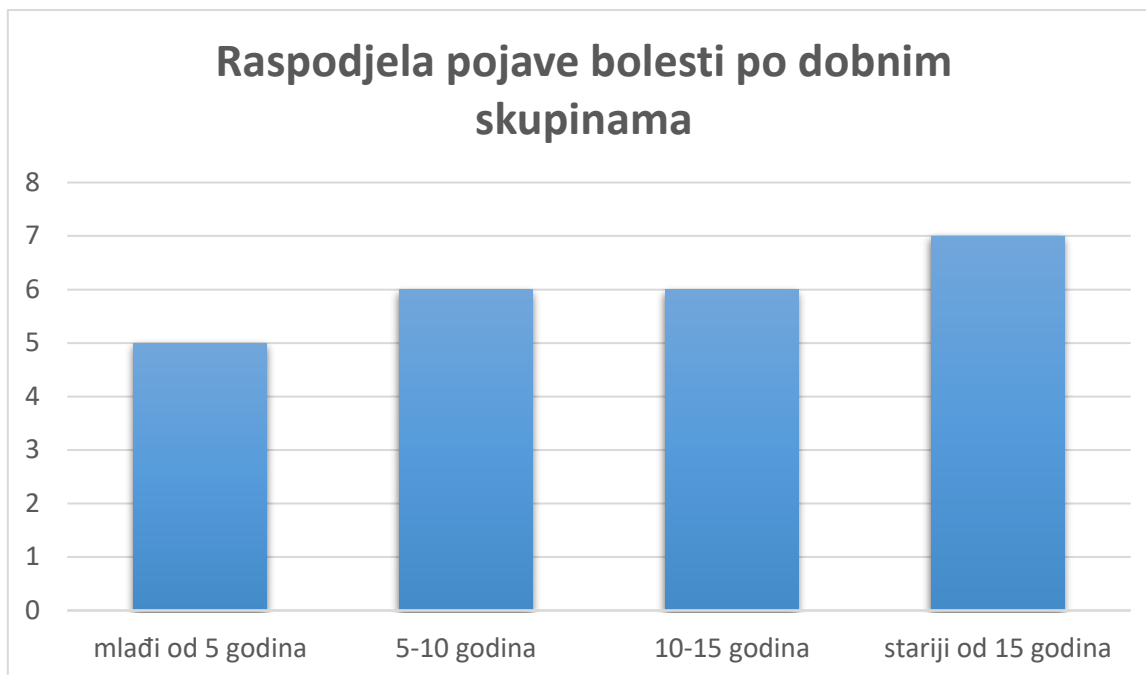
### 6.1. REZULTATI - APLASTIČNA ANEMIJA

Od ukupno 24 ispitanika uključenih u ovo istraživanje, bilo je 11 djevojčica (46%) i 13 dječaka (54%).



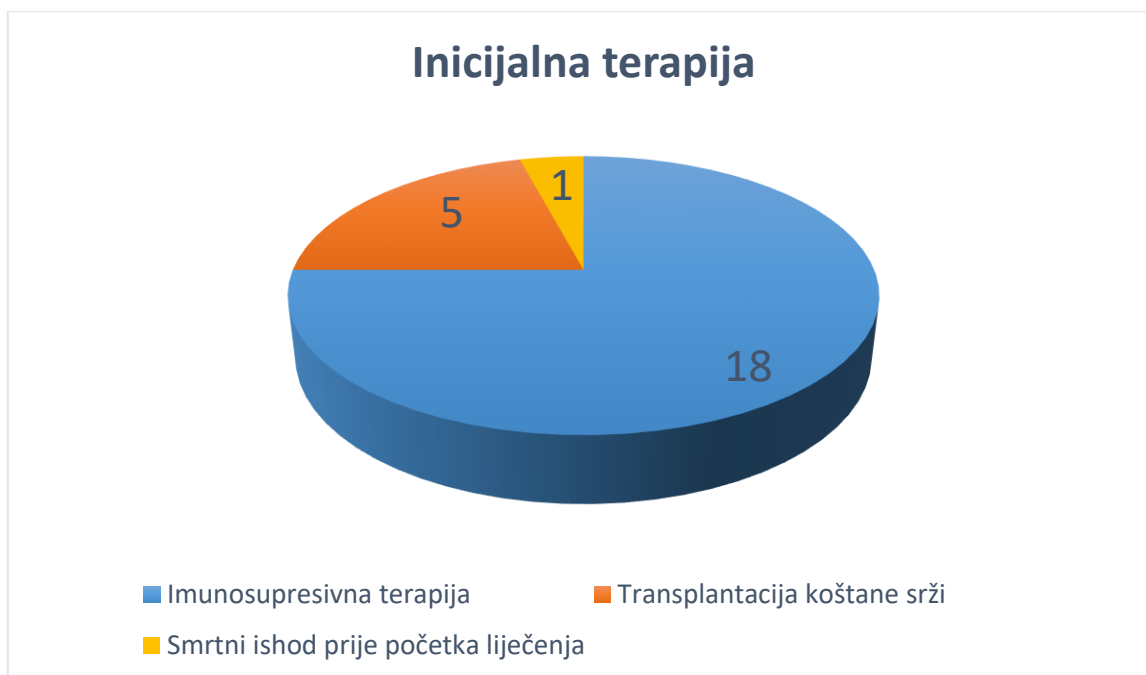
Slika 3. Raspodjela obolijevanja po spolu

Uspoređujući dob pri postavljanju dijagnoze, pacijente smo podijelili u četiri skupine; mlađi od 5 godina, između 5 i 10 godina, između 10 i 15 godina te stariji od 15 godina. Djece mlađe od 5 godina bilo je pet, između 5 i 10 godina šest, između 10 i 15 godina šest te onih starijih od 15 godina sedam. Prosječna dob pri postavljanju dijagnoze bila je 10,7 godina.



Slika 4. Raspodjela pojave bolesti po dobnim skupinama

Petero djece inicijalno se liječilo transplantacijom koštane srži srodnog donora, 18 njih se primarno liječilo imunosupresivnom terapijom, a jedno je dijete preminulo prije početka liječenja.



Slika 5. Inicijalna terapija kod pacijenata s AA

Od 24 praćena pacijenta, preživjelo je njih 19. Od pet umrlih, dječaka je bilo troje, a djevojčica dvije.

Od pet pacijenata primarno liječeno TKS-om srodnog donora, jedno je dijete preminulo, a četiri su imala potpuni oporavak.

Potpuni oporavak nakon prvotne imunosupresivne terapije imalo je sedam pacijenata, dvoje je preminulo, a šest je zbog neuspjeha primarne IST podvrgnuto transplantaciji koštane srži nesrodnog ili haploidentičnog davatelja. Za tri pacijenta neuspješno liječena imunosupresivnom terapijom nije poznat daljnji tijek liječenja.

Pet pacijenata koji su nakon prvog ciklusa IST-a primili drugi ciklus IST-a nisu imali odgovor na terapiju, a jedan je pacijent izgubljen iz praćenja.

Od šest pacijenata liječenih sekundarnom TKS, jedno je preminulo, a pet imalo potpuni odgovor.

Dva pacijenta, sekundarno neuspješnoj IST, liječena su eltrombopagom, ali bez pozitivnog odgovora te im je kasnije transplantirana koštana srž.

Četiri su pacijenta liječena zečjim antitimocitnim imunoglobulinom, kao druga linija imunosupresivne terapije, od kojih je jedno dijete preminulo, jednom je zbog neuspjeha IST-a presađena KS, a dva pacijenta, koja su naknadno izgubljena iz praćenja, tijekom liječenja nisu imala odgovor na zečji ATG.

Tablica 2. Terapijski postupci i uspjeh liječenja kod pacijenata s aplastičnom anemijom

	USPJEH LIJEČENJA		
	Kompletan odgovor	Bez odgovora	Smrtni ishod
IST	7	9	2
Primarna TKS	4	0	1
Sekundarna TKS	5	0	1
Sekundarno eltrombopag	0	2	0
Zečji ATG u sklopu IST	0	3	1(IST)

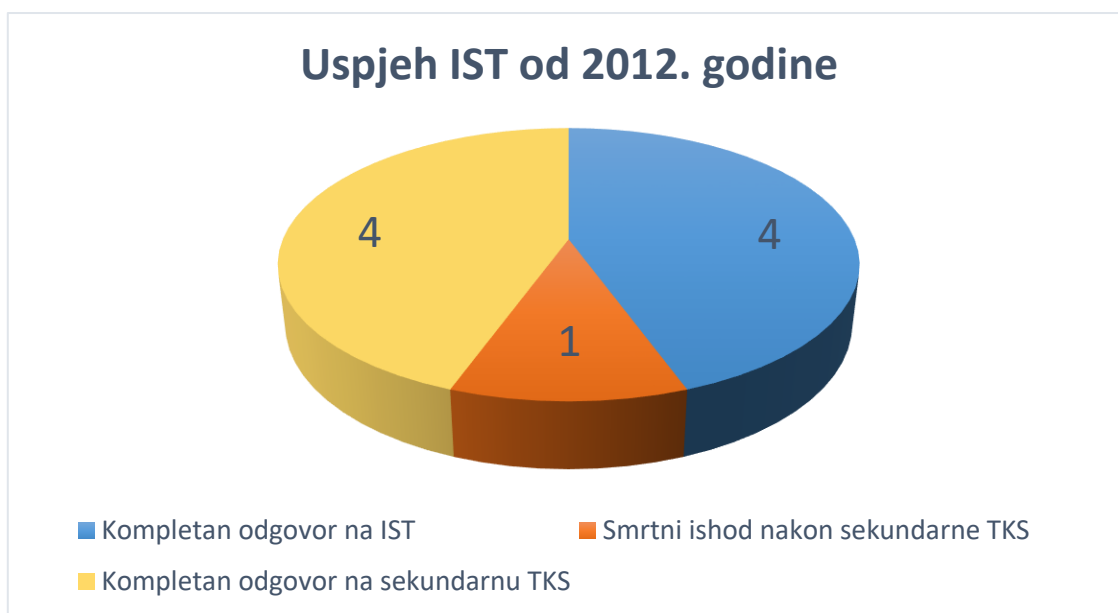
Počevši od 2012. godine doza imunosupresivne terapije pri liječenju AA smanjila se za oko 50%.

Do 2011. godine tri su pacijenta imala potpuni odgovor na IST, dva pacijenta, koja su naknadno izgubljena iz praćenja, nisu imala odgovor na terapiju, dva su pacijenta preminula, jednom je pacijentu transplantirana KS nakon što nije odgovorio na IST, a jedan je pacijent imao parcijalan odgovor te se nastavio liječiti IST-om.



Slika 6. Uspjeh imunosupresivne terapije do 2011. godine

Od 2012. godine četiri su pacijenta imala potpuni odgovor na IST, pet pacijenata nisu odgovorila na IST te im je sekundarno transplantirana KS od kojih je jedan preminuo, a ostali su imali kompletan odgovor.



Slika 7. Uspjeh imunosupresivne terapije od 2012. godine

U pet pacijenata transplantacija KS-a praćena je GVHD-om kože i crijeva. Dva transplatirana pacijenta umrla su od teške sepse i posljedičnog multiorganskog zatajenja.

Kod jedne pacijentice, 17 godina nakon haploidentične TKS, dijagnosticiran je planocelularni karcinom vagine nastavno na ginekološki GVHD. Dvije godine nakon, istoj je pacijentici dijagnosticiran intramedularni karcinom četvrtog stadija. Također, pacijentica je prethodno imala teške komplikacije TKS-a u vidu kardiomiopatije, somatske retardacije, epileptičkih napadaja i raznih endokrinoloških poremećaja.

## 6.2. REZULTATI – SINDROMI ZATAJENJA KOŠTANE SRŽI

Od ukupno 12 pacijenata sa sindromom zatajenja koštane srži, sedam je pacijenata imalo Diamond-Blackfan anemiju, dva pacijenta Fanconi anemiju, jedan Shwachman-Diamond sindrom i jedan je pacijent imao Dyskeratosis congenita.

Svi pacijenti s DBA bili su ženskog spola. Kod svih djevojčica, bolest je otkrivena u prvim mjesecima života. Kod tri pacijentice postojale su malformacije skeleta uključujući slabije razvijenu donju i gornju čeljust, rizomikriju obje ruke, hipertelorizam, otapostazu, antimongoloidno položene očne kapke te kratak vrat.

Pacijentice s DBA počele su se liječiti neposredno nakon što im je dijagnosticirana bolest i to metilprednizolonom ili prednizonom. Visoka početna doza kortikosteroida u terapiji DBA kod većine se pacijentica postupno snižavala i titrirala ovisno o krvnoj slici.

Jedna pacijentica bila je heterozigot za autosomno dominantnu de novo mutaciju RPS26 koja se nalazi u oko 2-6% slučajeva DBA. Mutacija RPS26 povezana je s lošim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju i ovisnošću o kroničnim transfuzijama eritrocita. Pacijentica je, očekivano, odgovorila loše na kortikosteroidnu terapiju te joj je u dobi od četiri godine transplantirana koštana srž.

Kod dva muška pacijenta s Fanconi anemijom bolest je dijagnosticirana s navršene četiri godine. Od nehematoloških znakova postojale su mrlje boje bijele kave i druge diskoloracije po tijelu, abnormalnosti kostiju (visoko tvrdo nepce, bilateralna nerazvijenost palčane kosti, aplazija palca, mikrocefalija) te abnormalnosti drugih organa (potkovasti bubreg, kriptorhizam i hipospadija).

Kod jednog pacijenta učinjena je alogenična transplantacija koštane srži od nesrodnog davatelja u dobi od pet godina koja je protekla bez značajnih komplikacija, a kod drugog srodna TKS u dobi od 11 godina praćena sepsom, akutnom i naknadno kroničnom renalnom insuficijencijom te kroničnim GVHD-om kože. Odgovor je u obojice pacijenata bio kompletan.

Pacijentu s Dyskeratosis congenita bolest je dijagnosticirana u dobi od 15 godina kada se citološkom analizom dokazala acelularnost KS-a (<1%) bez prisutnosti CD34+ stanica, a bolesnik se već od pete godine pratio zbog trombocitopenije. Od nehematoloških znakova postojao je intrauterini zastoj rasta i blaže razvojno odstupanje bez tipičnih fenotipskih oznaka za DC osim nekoliko sijedih vlasi. Bolest je potvrđena genetskom analizom pri kojoj je pronađena heterozigotna varijanta TERC gena s mutacijom r.97T>C koja je klasificirana kao varijanta nepoznatog značenja. TERC gen u sklopu DC-a često je povezan s izoliranom aplazijom koštane srži bez drugih pratećih simptoma i znakova.

Pacijent s dijagnozom Shwachman-Diamond sindroma prezentirao se intrauterinim zastojećem rasta, slabijim ranim napredovanjem i malapsorpcijom, niskim rastom, kraćim ekstremitetima, koštanom torakalnom displazijom i disostozom desnog kuka. Također, kod bolesnika su bile prisutne česte infekcije praćene neutropenijom, a u krvi nisu pronađene povišene vrijednosti enzima gušteraće kao dijagnostički nalaz SDS-a. Genetskom analizom pronađen je mutirani SBDS gen te je time potvrđena dijagnoza.

## 7. RASPRAVA

U ovom retrospektivnom radu donosimo pregled podataka pacijenata s dijagnozom aplastićne anemije i sindroma zatajenja koštane srži lijećenih u Zavodu za pedijatrijsku hematologiju i onkologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, kojima je bolest dijagnosticirana u vremenskom razdoblju od 1. sijećnja 2000. do 31. prosinca 2021.g. Prikazani podatci odnose se na 24 pacijenta s AA i 14 pacijenata s IBMF sindromom. Osnovne epidemiološke podatke usporedili smo s podacima dostupnim u literaturi.

Prema istraživanju koje su proveli Miano i sur. (47) preživljenje kod pacijenata s AA bilo je 90%, a većina pacijenata imala je iznad 10 godina pri dijagnosticiranju bolesti. U našoj ispitivanoj skupini preživjelo je 19 od ukupno 24 pacijenta (79,17%), a 13 od 24 pacijenta (54,17%) imalo je više od 10 godina pri dijagnozi, pri čemu je medijan dobi bio 10,7 godina.

Prema istraživanjima Passweg i sur. (48), Gillio i sur. (49) te Bacigalupo i sur. (50) primarna je TKS dovela do 90%-tnog preživljenja bez bolesti, a primarna je IST u 75-80% slučajeva postigla odgovor, a u 50% slučajeva taj je odgovor bio kompletan. U našem istraživanju primarna je TKS dovela do potpunog izlijećenja u četiri od pet pacijenata lijećenih istom (80%), a na primarnu IST odgovorilo je 11 od 18 pacijenata (61,11%), ali tek je kod njih sedam odgovor bio potpun (38,89%).

Istraživanja Di Bona i sur. (51), Olnes i sur. (52) te Malhotra i sur. (53) ispitivala su uspješnost modifikacija i alternativa imunosupresivnoj terapiji. Zećji ATG kao alternativa konjskom ATG-u u sekundarnoj IST doveo je do kompletne remisije u devet od 30 pacijenata (30%) (51), eltrombopag kao druga linija lijećenja AA nakon primarne



IST imao je dobar odgovor kod 40% pacijenata (52), a više doze IST-a dale su jednako uspješan odgovor kao i niže doze IST-a (53). U našem istraživanju zečji ATG i eltrombopag nisu pokazali uspjeh u terapiji AA, a niža doza IST-a koja se primjenjuje od 2012. godine dovela je do većeg broja kompletnih remisija (kod četiri od devet pacijenata) u odnosu na višu dozu (kod tri od devet pacijenata).

Također, istraživanje koje su proveli Rogers i sur. (54) pokazalo je da je sekundarna TKS u slučaju relapsa ili refraktorne AA superiornija od sekundarne IST što se pokazalo točnim i kod naših ispitanika. Naime, pet pacijenata liječenih sekundarnom IST nije imalo odgovor na terapiju dok je kod šest pacijenata koji su transplantirani pet pacijenata imalo potpuni odgovor.

Podatke o pacijentima s DBA uspoređivali smo s istraživanjima provedenima na tu temu kao što su Shimamura i sur. (55), Ball i sur. (56), van Dooijeweert i sur. (57), Halperiin i sur. (58), Willig i sur. (59) te Doherty i sur. (60). Prema njima kod 98% djece bolest se dijagnosticirala u prvih godinu dana (55), a kod 30-50% pacijenata postojale su tjelesne abnormalnosti (56) (57). Odgovor na kortikosteroide postojao je u 50-75% ispitivane djece (58) (59), a incidencija pacijenata s rijetkom mutacijom RPS26 gena koji loše odgovaraju na kortikosteroide bila je 2-6% (60). U našem istraživanju bolest je dijagnosticirana u prvoj godini života kod šest od sedam pacijenata (85,71%), a tri od sedam pacijenata (42,86%) imalo je bar jednu malformaciju. Što se tiče terapije, odgovor na kortikosteroide postojao je kod šest od sedam pacijenata (85,71%), a jedna je pacijentica (14,29%) imala mutaciju RPS26 gena zbog koje joj je, posljedično lošem odgovoru na kortikosteroide, transplantirana KS.

Prema istraživanju Shimamura i sur. (55) te Kutler i sur. (61) medijan dobi pri dijagnozi FA iznosio je 6,5 godina, 60% pacijenata imalo je bar jednu tjelesnu abnormalnost, a incidencija ZKS-a bila je 90% do dobi od 40 godina. Naša dva pacijenta imala su četiri godine pri dijagnozi bolesti, oba su imala višestruke tjelesne malformacije i razvili su ZKS do pete odnosno jedanaeste godine.

Prema istraživanjima provedenima na temu DC-a medijan dobi pri dijagnozi bio je 14 godina (Shimamura i sur. (55)), bolest se hematološki u većini slučajeva prezentirala trombocitopenijom u prvoj dekadi života (Savage i sur. (62)), a razvoj pancitopenije postojao je već u dvadesetim godinama života (Dokal i sur. (29)). Prema istraživanju Bessler i sur. (63) mutacija TERC gena, koja postoji kod našeg pacijenta, često se prezentirala samo kliničkom slikom aplastične anemije. Kod našeg pacijenta bolest je dijagnosticirana s 15 godina, inicijalno je u krvnoj slici postojala trombocitopenija koja se pratila od pete godine, a pancitopenija se razvila u 15. godini. Također, pacijent nije imao tipične znakove DC-a što je povezano s mutacijom TERC gena.

Podatke pacijenta sa SDS-om usporedili smo s istraživanjima Shimamura i sur. (55), Myers i sur. (64) te Dror i sur. (32). Prema njima kod 55% bolesnika postojale su tjelesne abnormalnosti (55), kod više od 90% pacijenata pronašla se pankreatička disfunkcija koja se prezentirala steatorejom u prvih 6 mjeseci života i malapsorpcijom (64), a u krvnoj je slici gotovo svih pacijenata postojala neutropenija (32). Kod pacijenta koji se liječi u našoj Klinici postojalo je više tjelesnih malformacija, od rođenja je bila prisutna malapsorpcija iako u krvi nisu pronađene povišene vrijednosti enzima gušterače, a u krvi se pratila neutropenija.

## 8. ZAKLJUČAK

Iako postoje dobre terapijske opcije za liječenje AA, preživljenje pacijenata uključenih u naše istraživanje lošije je od onog navedenog u literaturi. Posebno se ističe neuspjeh sekundarne IST, eltrombopaga i zečjeg ATG-a čija primjena niti jednom nije dovela do remisije bolesti. Ipak, ohrabrujuća je činjenica što niže doze imunosupresivne terapije postižu slične rezultate kao i više doze što će pridonijeti nižoj učestalosti komplikacija liječenja. Rezultati dobiveni iz istraživanja pacijenata s IBMF sindromom ne odudaraju značajno od postojećih podataka u literaturi. Budući da je AA rijetka u općoj populaciji, potrebna su daljnja istraživanja i potpunije poznavanje patofiziologije bolesti kako bi se novom, ciljanom i učinkovitijom terapijom postigli bolji rezultati.

## 9. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Ernestu Biliću na angažmanu i pomoći oko izrade ovog rada te na primjeru stručnosti i ljubavi prema poslu i pacijentima.

Zahvaljujem dr.med. Mateju Jeliću na stručnim i životnim savjetima tijekom pisanja diplomskog rada.

Hvala mami na ljubavi koja se ne može opisati riječima.

Hvala sestri i bratu, mojim najboljim prijateljima, na velikoj podršci tijekom ovih šest godina.

Hvala tati na primjeru upornosti i izvrsnosti.

Unaprijed hvala maloj Mariji čiji mi je skorašnji dolazak na svijet neizmjereno uljepšao 2022. godinu.

Zahvaljujem prijateljicama i prijateljima koji su moj veliki blagoslov i koji me svojom prisutnošću čine ispunjenijom, svetijom i veselijom osobom.

Zahvaljujem svojim zagrebačkim susjedima koji su mi tijekom studiranja bili druga obitelj.

Najveća hvala mojem Nebeskom Ocu na životu koji mi je darovao i na ljudima kojima me je okružio.

## 10. LITERATURA

1. National Cancer Institute (2019), Definition of bone marrow, NCI, Accessed January 2022. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/bone-marrow>.
2. Ralston, Stuart H., Ian D. Penman, Mark W. J. Strachan, and Richard Hobson, eds. 2018. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 23rd ed. London, England: Elsevier Health Sciences.
3. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature* 2012; 481:457.
4. Sagar Aryal (2018), Bone Marrow-Types, Structure And Functions, Microbe Notes, Accessed March 2022, <https://microbenotes.com/bone-marrow-types-structure-and-functions/>.
5. Functions of the Blood, MacFarlane RC, Robb-Smith AHT (Eds), Blackwell Scientific, Oxford 1961. p.357.
6. Colin A Sieff, Regulation of erythropoiesis, In R. Brodsky (Ed.), UpToDate, 30.9.2021. <https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-erythropoiesis>.
7. Colin A Sieff, Regulation of myelopoiesis, In P. Newburger (Ed.), UpToDate, 30.9.2021., <https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-myelopoiesis>.
8. David J Kuter, Megakaryocyte biology and the production of platelets, In L. Leung (Ed.), UpToDate, 30.9.2021., <https://www.uptodate.com/contents/megakaryocyte-biology-and-the-production-of-platelets>.
9. Naseem S, Varma N, Das R, Ahluwalia J, Sachdeva MU, Marwaha RK. Pediatric patients with bicytopenia/pancytopenia: Review of etiologies and clinico-hematological profile at a tertiary center. *Indian J Pathol Microbiol* 2011;54:75-80.
10. Duško Mardešić i suradnici, *Pedijatrija*, 8. izdanje, Školska knjiga, Zagreb, 2016.
11. Sharma, Richa, and Grzegorz Nalepa. "Evaluation and Management of Chronic Pancytopenia." *Pediatrics in review* vol. 37,3 (2016): 101-111; quiz 112-3.
12. Drexler B, Tichelli A, Passweg JR. Knochenmarksversagen [Bone marrow failure]. *Ther Umsch.* 2019;76(9):523-529.

13. Iwafuchi, Hideto. "The histopathology of bone marrow failure in children." *Journal of clinical and experimental hematopathology* : JCEH vol. 58,2 (2018): 68-86.
14. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1311-1336.
15. Timothy S Olson, Acquired aplastic anemia in children and adolescents, In D. Mahoney (Ed.); UpToDate, 1.10.2021., <https://www.uptodate.com/contents/acquired-aplastic-anemia-in-children-and-adolescents>.
16. Ahmed P, Chaudhry QUN, Satti TM, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematology.* 2020;25(1):48-54.
17. Tichelli A, Peffault de Latour R, Passweg J, et al. Long-term outcome of a randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia treated with antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without granulocyte colony-stimulating factor: a Severe Aplastic Anemia Working Party Trial from the European Group of Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2020;105(5):1223-1231.
18. Drexler B, Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther Adv Hematol.* 2021;12:2040620721998126. Published 2021 Mar 3.
19. Young NS, Calado RT and Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108: 2509–2519.
20. Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, et al. In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. *Blood* 1994; 84: 4045–4052.
21. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2010;95(8):1236-1240. .
22. Timothy S Olson, Inherited aplastic anemia in children and adolescents, In D. Mahoney (Ed.); UpToDate, 1.10.2021., <https://www.uptodate.com/contents/inherited-aplastic-anemia-in-children-and-adolescents>.
23. Fassel, Hannah, and Sujit Sheth. "Bone Marrow Failure in Children: Approach to Diagnosis and Treatment." *Indian journal of pediatrics* vol. 87,2 (2020): 141-149. .

24. Timothy S Olson, Clinical manifestations and diagnosis of Fanconi anemia, In P. Newburger (Ed), UpToDate, 30.9.2021. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-fanconi-anemia>.
25. Alter, Blanche P, and Neelam Giri. "Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS." American journal of medical genetics. Part A vol. 170,6 (2016): 1520-4. .
26. Timothy S Olson, Management and prognosis of Fanconi anemia, In P Newburger (Ed), UpToDate, 30.9.2021. <https://www.uptodate.com/contents/management-and-prognosis-of-fanconi-anemia>.
27. Barbaro PM, Ziegler DS, Reddel RR. The wide-ranging clinical implications of the short telomere syndromes. Intern Med J 2016; 46:393.
28. Timothy S Olson, Dyskeratosis congenita and other telomere biology disorders, In P. Newburger (Ed), UpToDate, 30.9.2021. <https://www.uptodate.com/contents/dyskeratosis-congenita-and-other-telomere-biology-disorders>.
29. Dokal I. Dyskeratosis congenita. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011:480.
30. Boocock GR, Morrison JA, Popovic M, et al. Mutations in SBDS are associated with Shwachman-Diamond syndrome. Nat Genet 2003;33:97–101.
31. Burroughs, Lauri et al. "Shwachman-Diamond syndrome: a review of the clinical presentation, molecular pathogenesis, diagnosis, and treatment." Hematology/oncology clinics of North America vol. 23,2 (2009): 233-48.
32. Dror Y, Donadieu J, Kogelmeier J, et al. Draft consensus guidelines for diagnosis and treatment of Shwachman-Diamond syndrome. Ann N Y Acad Sci. 2011; 1242: 40-55.
33. Anupama Narla, Diamond-Blackfan anemia, In S. O'Brien (Ed.), UpToDate, 30.9.2021. <https://www.uptodate.com/contents/diamond-blackfan-anemia>.
34. Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. Blood 2020; 136:1262.

35. Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: clinical and genetic heterogeneity. *Br J Haematol* 2004; 125:243.
36. Engidaye G, Melku M, Enawgaw B. Diamond Blackfan Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *EJIFCC*. 2019;30(2):67-81.
37. Fargo, J.H., Kratz, C.P., Giri, N., Savage, S.A., Wong, C., Backer, K., Alter, B.P. & Glader, B. (2013) Erythrocyte adenosine deaminase: diagnostic value for Diamond-Blackfan anaemia. *British Journal of Haematology*, 160, 547–554.
38. Bartels M, Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol*. 2019 Jan;184(2):123-133.
39. Shakila Khan, Kasiani C Myers, Hematopoietic cell transplantation (HCT) for inherited bone marrow failure syndromes (IBMFS). In P. Newburger (Ed.), *UpToDate*, 13.6.2022. <https://www.uptodate.com/contents/hematopoietic-cell-transplantation-hct-for-inherited-bone-marrow-failure-syndromes-ibmfs>.
40. Tirthani E, Said MS, De Jesus O. Amegakaryocytic Thrombocytopenia. [Updated 2021 Mar 21]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568795/>.
41. Al-Qahtani FS. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: a brief review of the literature. *Clin Med Insights Pathol*. 2010;3:25-30.
42. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA*. 2003;289:1130–5.
43. Bacigalupo A, Socié G, Schrezenmeier H, et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica*. 2012;97:1142–8.
44. Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Haematologica*. 2015;100:696–702.

45. Eapen M, Le Rademacher J, Antin JH, et al. Effect of stem cell source on outcomes after unrelated donor transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 2011;118:2618–21.
46. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017;129:1428–36.
47. Miano M, Dufour C. The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *Int J Hematol*. 2015 Jun;101(6):527-35.
48. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved?. *Blood*. 1997;90(2):858-864.
49. Gillio AP, Boulad F, Small TN, et al. Comparison of long-term outcome of children with severe aplastic anemia treated with immunosuppression versus bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1997;3(1):18-24.
50. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000;95(6):1931-1934.
51. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course. of intensive immunosuppressive therapy. Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO) [published correction appears in *Br J Haematol* 2000 Feb;108(2):461. De Rossi V [corrected to De Rossi G]]. *Br J Haematol*. 1999;107(2):330-334.
52. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [published correction appears in *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):284]. *N Engl J Med*. 2012;367(1):11-19.
53. Malhotra P, Bodh V, Guru Murthy GS, Datta AK, Varma N, Varma S. Outcomes of immunosuppressant therapy with lower dose of antithymocyte globulin and cyclosporine in aplastic anemia. *Hematology*. 2015;20(4):239-244.



54. Rogers ZR, Nakano TA, Olson TS, et al. Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. *Haematologica*. 2019;104(10):1974-1983.
55. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010 May;24(3):101-22.
56. Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, Gordon-Smith EC. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol*. 1996 Sep;94(4):645-53.
57. van Dooijeweert B, van Ommen CH, Smiers FJ, et al. Pediatric Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: An overview of clinical characteristics and underlying molecular defects. *Eur J Haematol*. 2018;100(2):163-170.
58. Halperin DS, Freedman MH. Diamond-blackfan anemia: etiology, pathophysiology, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1989 Winter;11(4):380-94.
59. Willig TN, Niemeyer CM, Leblanc T, et al. Identification of new prognosis factors from the clinical and epidemiologic analysis of a registry of 229 Diamond-Blackfan anemia patients. DBA group of Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), and the European Society for Pediatric Hematology and Immunology (ESPHI). *Pediatr Res*. 1999;46(5):553-561.
60. Doherty L, Sheen MR, Vlachos A, et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia [published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2010 Apr 9;86(4):655]. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):222-228.
61. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003;101(4):1249-1256.
62. Savage SA, Cook EF (eds), *Dyskeratosis congenita and telomere biology Disorders: diagnosis and management guidelines*.
63. Bessler M, Du HY, Gu B, Mason PJ. Dysfunctional telomeres and dyskeratosis congenita. *Haematologica*. 2007 Aug;92(8):1009-12.

64. Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):117-28, ix.

## 11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 13. kolovoza 1997. godine u Splitu.

Nakon završene osnovne škole završila sam prirodoslovno-matematičku gimnaziju, III. gimnaziju u Splitu.

2016. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Nagrađena sam Dekanovom nagradom za najboljeg studenta prve godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u akademskoj godini 2016./2017. i Rektorovim priznanjem za projekt Volontiraj na zaraznoj tijekom COVID-19 pandemije.

Tijekom studija bila sam članica studentskog pjevačkog zbora Lege Artis i Međunarodne udruge studenata medicine Hrvatska (CroMSIC). Također, sudjelovala sam u različitim edukacijskim programima kao što su StEPP edukacija prve pomoći, Kongres hitne medicine u Rijeci, Ljetna škola otočne medicine i Ljetna škola bioetike i ljudskih prava u organizaciji Svjetskog saveza mladih.

Od 2022. godine sudjelujem u javnozdravstvenom projektu Lov na Tihog ubojicu u organizaciji Hrvatske lige za hipertenziju. Također, sudjelujem u organizaciji 12. ISABS konferencije u Dubrovniku.

Od 2019. godine volontiram u udruzi Krijesnica te sam 2021. godine nominirana za nagradu Volonterski Oskar, godišnju nagradu za volontera godine na području grada Zagreba.

Preko ljeta 2019. godine volontirala sam u Accri, glavnom gradu Ghane, u domu za nezbrinutu djecu i kao medicinska ispomoć u bolnici.