

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ SUY TỦY XƯƠNG MÁC PHẢI Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Hương Mai

Trường Đại học Y Hà Nội

Suy tủy xương mắc phải là một bệnh lý huyết học hiếm gặp của trẻ em. Bệnh phân bố khắp nơi trên thế giới với tỉ suất mắc là 2 – 5/triệu dân/năm. Vấn đề điều trị còn gặp nhiều khó khăn, tiên lượng bệnh thường xấu. Có nhiều phương pháp điều trị đặc hiệu cho bệnh nhân đã và đang được nghiên cứu. Tuy nhiên, hầu hết các phác đồ hướng dẫn điều trị cho trẻ em trên thế giới hiện nay đều chọn hai phương pháp điều trị có hiệu quả cao nhất là ghép tế bào gốc tạo máu và thuốc ức chế miễn dịch. Với hai phương thức trên, tỉ lệ thành công khá cao 70 – 80% sống 5 năm. Ghép tế bào gốc tạo máu với người cho cùng huyết thống là lựa chọn hàng đầu cho bệnh nhi suy tủy xương. Tuy nhiên, ghép tế bào gốc tạo máu rất hạn chế vì khó lựa chọn được người cho phù hợp HLA, do đó dùng thuốc ức chế miễn dịch bao gồm Antithymocyteglobulin ngựa kết hợp với Cyclosporine A hoặc ghép tế bào gốc tạo máu từ người cho không cùng huyết thống là lựa chọn tiếp theo. Hơn nữa, vấn đề tiếp tục lựa chọn phương thức điều trị khác cho các trường hợp suy tủy xương khó chữa (nhắc lại Antithymocyteglobulin thô + Cyclosporine A, sử dụng các phác đồ kinh điển hay thử nghiệm các thuốc ức chế miễn dịch và các phương pháp ghép tế bào gốc tạo máu mới...) hay theo dõi lâu dài cho bệnh nhi sau điều trị cũng được đặt ra.

Từ khóa: Suy tủy xương mắc phải, trẻ em, ghép tế bào gốc tạo máu, điều trị thuốc ức chế miễn dịch, Antithymocyte globulin, cyclosporine A.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tủy xương (STX) là tình trạng bệnh lý đặc trưng bởi giảm hoặc không còn các tế bào tiền thân tạo máu thường là tế bào gốc tạo máu (TBGTM) dẫn đến tủy xương mất khả năng sinh máu, giảm ba dòng máu ngoại vi, đưa đến các biểu hiện lâm sàng như nhiễm trùng nặng tái diễn, chảy máu, thiếu máu và bệnh nhân phụ thuộc vào truyền các chế phẩm máu. Chẩn đoán STX dựa vào cần ít nhất 2/3 tiêu chuẩn ở máu ngoại vi sau: Hemoglobin (Hb) < 100g/l, Tiểu cầu (TC) < 50 G/l, Bạch cầu trung tính (BCTT) < 1,5G/l và xét nghiệm tủy xương mỡ hóa, giảm hoặc không có tế bào tạo máu

kèm theo không có sự thâm nhiễm bất thường. Dựa vào nguyên nhân gây bệnh, người ta phân thành hai loại là STX di truyền và mắc phải. STX mắc phải chiếm khoảng 80% trường hợp suy tủy ở trẻ em. STX mắc phải lại gồm hai nhóm: STX thứ phát có tìm được nguyên nhân như nhiễm khuẩn, virus, tia xạ, hóa chất... và STX chưa rõ nguyên nhân chiếm khoảng 70 – 80% bệnh nhân STX mắc phải.¹

Cho đến nay cơ chế bệnh sinh STX mắc phải còn nhiều tranh cãi, nhưng đa số các nghiên cứu cho rằng đây là bệnh tự miễn dịch. Dựa trên giả thuyết này, hai phương pháp điều trị bệnh STX mắc phải được sử dụng nhiều nhất hiện nay là thuốc ức chế miễn dịch (UCMD) và ghép TBGTM đồng loại. Những biện pháp điều trị kinh điển trước đây cho STX như corticoid, androgens tỏ ra kém hiệu quả và nhiều tác dụng không mong muốn như gây hội chứng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hương Mai,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: huongmai@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/02/2020

Ngày được chấp nhận: 29/07/2020

cushing, nam hóa hay tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Ở Việt Nam, trong những năm gần đây, một số bệnh viện và trung tâm huyết học lớn đã áp dụng phương pháp điều trị U'CMD bao gồm Antithymocyteglobulin (ATG) và Cyclosporine A (CSA) cũng như ghép TBGTM cho bệnh nhân STX mắc phải. Tuy nhiên, phương pháp dùng thuốc U'CMD vẫn phổ biến hơn. Cho đến nay, tại Việt Nam vẫn chưa có nhiều các báo cáo nghiên cứu về điều trị STX ở trẻ em. Do đó, bài viết này sẽ đề cập đến vấn đề: "Cập nhật điều trị STX mắc phải ở trẻ em".

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

Điều trị STX mắc phải bao gồm điều trị hỗ trợ và điều trị đặc hiệu:

1. Điều trị hỗ trợ

- Chống thiếu máu: Truyền khối HC để duy trì lượng Hb > 80 g/l. Truyền HC lặp đi lặp lại sẽ dẫn đến tình trạng quá tải sắt, cần phải thải sắt khi ferritin huyết thanh cao > 1000 ng/dl. Thuốc thải sắt deferiprone nên tránh vì nguy cơ mất BC hạt, nên dùng desferrioxamine hoặc deferasirox.

- Phòng chảy máu các bộ phận nguy hiểm: Chỉ định truyền khối TC khi TC < 10 G/l với bệnh nhân không sốt, và khi TC < 20 G/l nếu có sốt hoặc khi đang có chảy máu.

- Đề phòng nhiễm khuẩn: Vệ sinh cá nhân, chăm sóc răng miệng, không cặp nhiệt độ ở hậu môn, không để chấn thương da và niêm mạc. Nếu có sốt cần tìm ổ nhiễm khuẩn, cấy các dịch, cho kháng sinh phổ rộng, liều cao. Kháng sinh dự phòng và thuốc chống nấm cũng cần được chỉ định cho bệnh nhi có BCTT < 0,5 G/l. Amphotericin tĩnh mạch cần được cho sớm nếu sốt kéo dài mặc dù đã dùng kháng sinh phổ rộng. Truyền BC hạt chiếu xạ có thể được xem xét chỉ định ở những bệnh nhi nhiễm trùng giảm BC hạt đe dọa cuộc sống.

Không nên truyền máu toàn phần mà chỉ truyền thành phần bệnh nhân thiếu như khối HC,

khối TC hay BC hạt. Trong trường hợp có điều kiện ghép TBGTM, để tránh bệnh mảnh ghép chống chủ không nên truyền máu của người cho là cha mẹ, anh em hay người có quan hệ họ hàng với bệnh nhi và chú ý là tất cả các chế phẩm máu trên đều phải được lọc BC.²

2. Điều trị đặc hiệu

2.1. Chỉ định điều trị

Điều trị đặc hiệu cho bệnh nhi STX tùy thuộc vào mức độ nặng của bệnh. Phân loại mức độ bệnh theo tiêu chuẩn Camitta (1975) có bổ sung như sau:^{2,3}

- Suy tủy nặng: Mật độ tế bào tủy xương giảm < 25% và có 2/3 các tiêu chuẩn sau của huyết đồ: BCTT < 0,5 G/l, TC < 20 G/l, HCL < 20 G/l.

- Suy tủy rất nặng: Như suy tủy nặng nhưng BCTT < 0,2 G/l.

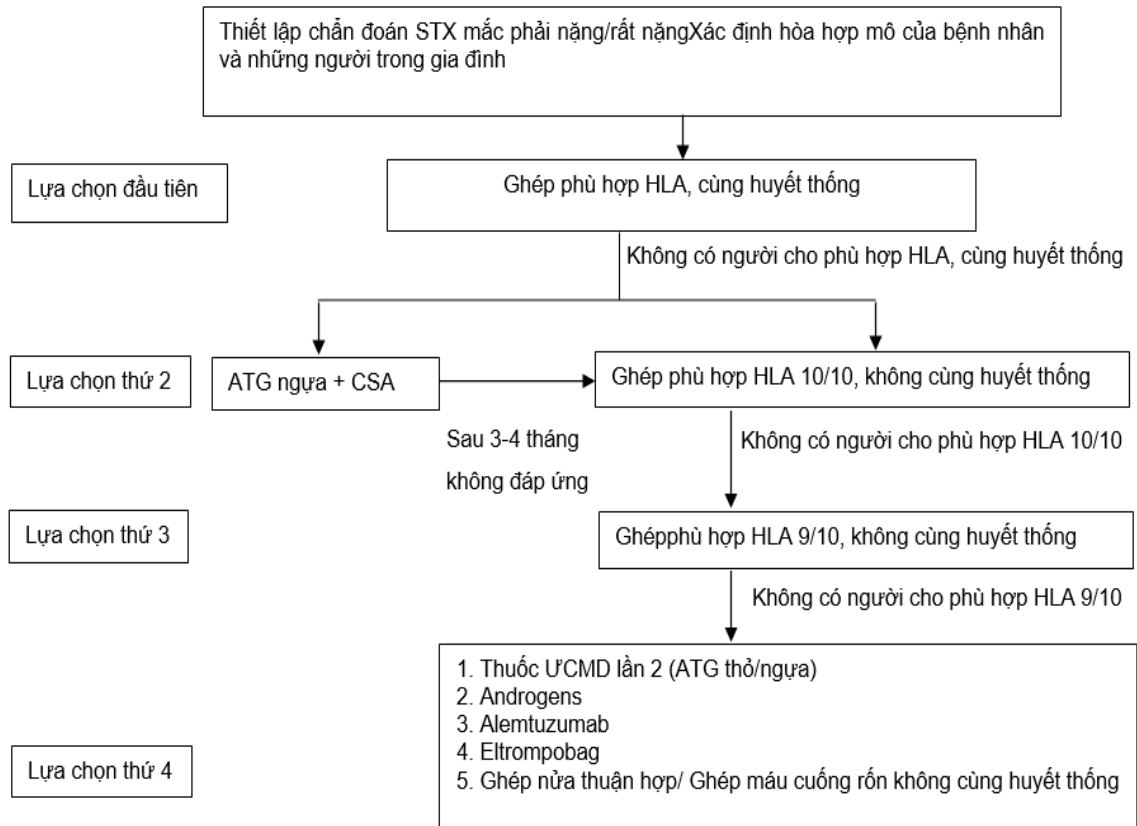
- Suy tủy không nặng: Không đủ tiêu chuẩn suy tủy nặng hoặc rất nặng trên.

Cụ thể chỉ định điều trị như sau:

- STX không nặng: STX không nặng không phụ thuộc truyền máu chỉ cần theo dõi sát và điều trị hỗ trợ. Nếu STX không nặng nhưng phụ thuộc truyền máu hoặc tiến triển nặng thì điều trị như STX nặng/rất nặng.

- STX nặng/rất nặng: Cần phải tiến hành điều trị đặc hiệu càng sớm càng tốt với trình tự ưu tiên lựa chọn phác đồ điều trị đặc hiệu theo Sơ đồ 1.

Bệnh nhân được chẩn đoán STX nặng/rất nặng hoặc STX không nặng nhưng phụ thuộc truyền máu được xem xét liệu có người cho là anh chị em cùng huyết thống phù hợp HLA không. Nếu có, thì lựa chọn điều trị đầu tiên là ghép TBGTM đồng loài từ anh chị em ruột phù hợp HLA. Nếu không có người cho cùng huyết thống phù hợp HLA, điều trị được lựa chọn thứ hai là thuốc U'CMD bao gồm ATG ngựa và CSA hoặc ghép TBGTM từ người cho phù hợp HLA 10/10 nhưng không cùng huyết thống ngay nếu có. Nếu bệnh nhi dùng thuốc U'CMD thì được



Sơ đồ 1. Sơ đồ điều trị STX mức phải mức độ nặng^{4,5}

đánh giá sau 3 - 4 tháng điều trị, nếu có đáp ứng thì giảm liều CSA dần liều từ từ để giảm tỉ lệ tái phát, sau đó ngưng thuốc và theo dõi lâu dài (xem phần 2.3). Những bệnh nhi có số lượng tế bào máu vẫn giảm nặng sau 6 tháng điều trị ATG và CSA được gọi là STX khó chữa (refractory aplastic anemia). Bệnh nhi khó chữa này có thể tiếp tục lựa chọn thứ hai là ghép TBGTM từ người cho phù hợp HLA 10/10 không cùng huyết thống nếu tìm được. Nếu không có người cho phù hợp HLA 10/10 thì có thể có lựa chọn thứ ba là ghép TBGTM từ người cho không phù hợp 9/10, không cùng huyết thống. Nếu không tìm được người cho này thì sẽ có lựa chọn thứ tự là: (1) Điều trị lặp lại phác đồ ỨCMD lần hai với ATG thỏ/ngựa và CSA hoặc (2) Androgens theo phác đồ kinh điển hay (3) Alemtuzumab đơn độc hoặc (4) Eltromopabag hoặc (5) Ghép TBGTM nửa thuận hợp hoặc từ máu cuống rốn

(Sơ đồ 1).⁶ Ngoài ra, một số tác giả còn đưa ra các biện pháp điều trị khác khi bệnh nhân vẫn không đáp ứng như: yếu tố tăng trưởng G-CSF + Erythropoietin thử trong 12 tuần, tham gia các phác đồ thử nghiệm với các thuốc ỨCMD mới khác hoặc chỉ điều trị hỗ trợ.²

Kết quả ghép TBGTM từ người cho cùng huyết thống có thể đạt đáp ứng 95% và tỉ lệ sống sau 5 năm dao động từ 85 - 97% nên được cho là lựa chọn điều trị hàng đầu. ỨCMD bởi ATG + CSA và ghép TBGTM không cùng huyết thống đều cho thời gian sống toàn bộ gần tương đương nhau sau 5 năm khoảng 50 – 60% nên được coi là lựa chọn thứ hai, nhưng ưu điểm của ghép là có thể chữa khỏi bệnh hoàn toàn, ngăn ngừa được tiến triển cụm tế bào.⁷ Tuy nhiên, phương pháp ghép khá đắt tiền và việc áp dụng còn rất hạn chế vì khó lựa chọn được người cho phù hợp HLA, thời gian chờ đợi kéo dài có thể

làm nặng thêm tình trạng bệnh và phương pháp cũng có những tác dụng không mong muốn nhất định. Chính vì thế phác đồ ATG + CSA nên là lựa chọn điều trị đầu tiên cho tất cả bệnh nhi STX mắc phải không có điều kiện ghép TBG và phần tiếp theo chúng tôi xin đề cập kĩ đến đánh giá và theo dõi điều trị lâu dài sau phác đồ này.

2.2. Đánh giá đáp ứng sau điều trị ATG kết hợp CSA

Tiêu chuẩn đáp ứng:

- Không đáp ứng: tình trạng bệnh không thay đổi hoặc tiến triển nặng hơn.

- Đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn: Hb về bình thường với tuổi, BCTT > 1,5 G/l, TC > 150 G/l. Đáp ứng một phần: bệnh nhi không còn phụ thuộc truyền máu nhưng không đủ các tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn kể trên.²

Tiêu chuẩn tái phát: nếu các chỉ số huyết đồ của bệnh nhân giảm trở lại và bệnh nhân phải truyền HC hoặc TC sau khi không phụ thuộc truyền máu ít nhất 3 tháng.

Kết quả điều trị phác đồ thuốc U'CMD bao gồm ATG kết hợp CSA của một số nghiên cứu cho thấy như sau (Bảng 1):

Bảng 1. Nghiên cứu về điều trị U'CMD với ATG ngựa và CSA

Nghiên cứu	U'CMD	Năm Theo dõi	OR	OS	Tái phát RR	Bệnh ác tính
Saracco và cộng sự (2008) ⁸	ATG, CSA ± G-CSF	10	71%	83%	16%	15%
Kamio và cộng sự (2011) ⁹	ATG, CSA, ± Danazol ± G-CSF	10	59,9%	82 % STX nặng 98% STX không nặng	11,9%	Không báo cáo
Võ Thị Kim Hoa (2012) ¹⁰	ATG, CSA	5		74%	26,5%	5,8%
Trần Ngọc Kim Anh (2014) ¹¹	ATG, CSA	5	47,6% 37,3% (hoàn toàn)			

Tỉ lệ đáp ứng chung (OR - overall response) là 60% đến 75%, thời gian sống toàn bộ sau 10 năm (OS - overall survival) khoảng 80%.

Nguy cơ tái phát (RR - risk of relapse) là khoảng 10 – 30 % sau 10 năm và 10 - 15% tái phát đó sẽ chuyển biến cụm tế bào thành các bệnh như đái huyết sắc tố niệu kịch phát ban đêm (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria - PNH), bạch cầu cấp dòng tủy (Acute myelogenous leukaemia – AML) và rối loạn sinh tủy (Myelodysplastic Syndrome - MDS).

Đáp ứng với ATG thường xuất hiện muộn,

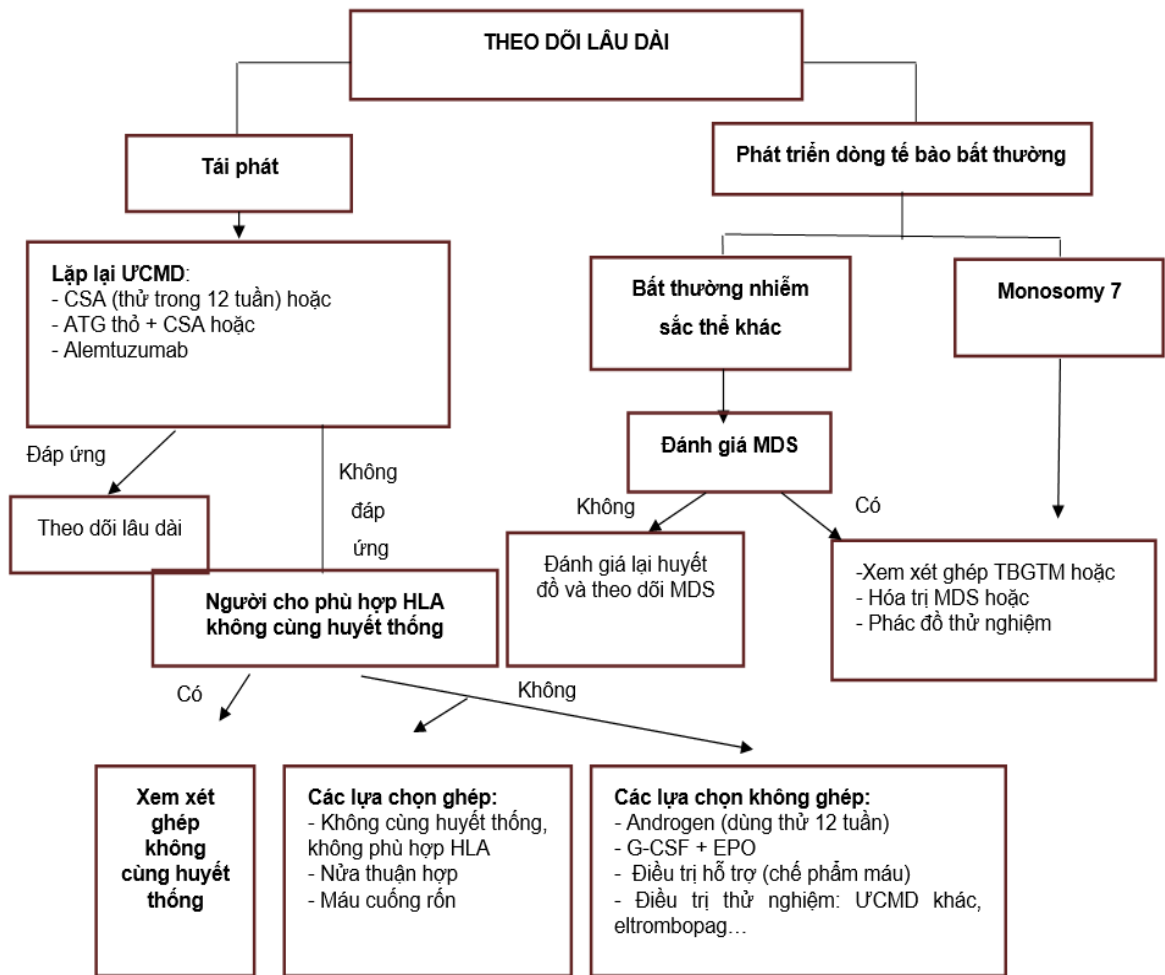
hiếm khi trước 6 tuần. Ước chừng 50% số bệnh nhân đáp ứng lúc 3 tháng và lên tới 67% lúc 6 tháng. Bệnh nhân STX nặng đáp ứng kém hơn bệnh nhân STX không nặng, nhất là nếu BCTT < 0,2 G/l. Tuổi dường như không phải là yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị ATG. Nếu không đáp ứng với ATG sau 6 tháng gọi là STX khó chữa và không tìm được người cho phù hợp không cùng huyết thống, một liệu trình U'CMD thứ hai có thể được áp dụng, hoặc bằng ATG thỏ nếu ATG ngựa đã được sử dụng ở lần đầu, hoặc có thể liệu trình thứ hai vẫn là ATG ngựa

(Sơ đồ 1). Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với điều trị đợt thứ hai này dao động trong khoảng 30 - 70%. Ngoài ra, Alemtuzumab đơn độc cho liệu trình UCMĐ thứ hai cũng cho hiệu quả tương tự như ATG thô + CSA, với đáp ứng huyết học nhận thấy trên 30 - 40% trường hợp. Mặc dù 75 - 90% bệnh nhân được ghi nhận có hồi phục huyết học sau một hoặc hai đợt điều trị UCMĐ, nhưng cơ chế giải thích tại sao một số bệnh nhân vẫn giảm nặng các dòng còn chưa rõ. Ở một số trường hợp, số lượng TBGTM có thể quá ít để tái tạo lại sự tạo máu thích đáng. Những giải thích khác cho trường hợp không đáp ứng với ATG có thể là nguyên nhân STX không phải do miễn dịch, thuốc UCMĐ đang dùng không thích

hợp, điều hòa tạo máu kém bởi những yếu tố mô đệm hoặc bệnh lý của telomere. Điều trị với Androgen, Eltrombopag và các thuốc UCMĐ mới đang được thử nghiệm để khẳng định hoạt tính của chúng với STX mắc phải.²

2.3. Theo dõi lâu dài sau điều trị UCMĐ

Điều trị UCMĐ bằng ATG và CSA có tác dụng bảo tồn các tế bào máu ở hầu hết các bệnh nhân, nhưng vấn đề khó khăn là tái phát và đặc biệt tiến triển thành các bệnh lý huyết học khác như PNH, MDS hay AML. Do đó, tất cả các bệnh nhân đáp ứng điều trị nên được theo dõi các biến chứng muộn như tái phát hoặc chuyển biến cụm tế bào và có các lựa chọn điều trị tiếp tục theo Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2. Sơ đồ theo dõi lâu dài STX sau điều trị ATG + CSA^{12,13}

Tái phát xảy ra ở 25 - 40% trường hợp đáp ứng trong thời gian 10 năm. Tái phát thường không bắt buộc quay lại đòi hỏi phụ thuộc truyền máu nhưng có thể báo trước sự tiến triển của PNH, MDS hay AML. Điều trị kết hợp ATG và CSA thường cho hiệu quả tốt hơn so với dùng ATG hay CSA đơn độc, làm giảm tỉ lệ không đáp ứng và tái phát. Tỷ lệ tái phát có thể là 30 - 35% ở bệnh nhân điều trị CSA đơn độc trong thời gian 6 tháng. Duy trì CSA kéo dài sau ATG đã làm trì hoãn hơn sự tái phát sau điều trị. Do đó, việc điều trị CSA kéo dài sau đó giảm liều từ từ có thể giúp giảm nguy cơ tái phát khoảng 13-16%.

Trong quá trình theo dõi tái phát, số lượng tế bào máu có ý nghĩa hơn mật độ tế bào tủy xương vì mật độ tủy xương có thể không liên quan với số lượng tế bào máu. Nếu số lượng tế bào máu cải thiện mà tủy xương vẫn giảm sinh thì không có nghĩa là còn suy tủy nặng hoặc tái phát. Ngay cả với bệnh nhân đáp ứng, tủy xương cũng không hồi phục lại hoàn toàn về bình thường và mức độ giảm tế bào có thể tồn tại trong vài năm, mặc dù bệnh nhân không đòi hỏi truyền máu.

Nếu bệnh nhân tái phát, thử dùng lại CSA 2 - 3 tháng, đến khi tế bào máu cải thiện sẽ giảm liều dần. Nếu dùng CSA đơn độc không hiệu quả thì điều trị lần hai với ATG kết hợp với CSA hoặc Alemtuzumab. Nếu không đáp ứng sẽ xem xét ghép TBGTM người cho phù hợp không cùng huyết thống nếu có hoặc các phương thức ghép thay thế nửa thuận hợp hay máu cuống rốn tương tự như với STX khó chữa (Sơ đồ 2). Những trẻ tái phát lần đầu tiên này thường không khuyến cáo điều trị ghép TBGTM của người cho ngoài huyết thống ngay vì hầu hết sẽ còn đáp ứng với thuốc U'CMD thêm nữa. Qua các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bệnh nhân tái phát có đáp ứng lại đối với phác đồ U'CMD khoảng 60 - 65%.

Chuyển biến cụm tế bào thành MDS hoặc AML xảy ra ở khoảng 10 – 15% bệnh nhân và thường biểu hiện là các tế bào máu giảm, hình ảnh loạn sinh trong tủy xương và bất thường di truyền học tế bào. Tuy nhiên, ngay cả khi bệnh nhân đáp ứng ổn định với thuốc U'CMD vẫn cần theo dõi đều đặn trong nhiều năm để sàng lọc PNH và nghiên cứu di truyền học tế bào. Chúng ta nên đánh giá hình thái học tủy xương để phát hiện hình ảnh loạn sản tủy và xét nghiệm karyotype để tìm bất thường di truyền học tế bào ở thời điểm 6 và 12 tháng sau điều trị, sau đó thực hiện hàng năm để theo dõi chuyển biến bệnh. Những yếu tố nguy cơ dẫn đến tiến triển MDS, AML bao gồm: các đợt điều trị nhắc lại ATG, bệnh nhân nhiều tuổi, liều cao và kéo dài của G-CSF phối hợp với ATG và CSA, và telomere ngắn. Những bệnh nhân có telomere của BC ngoại biên ngắn có tỉ lệ tái phát gấp đôi và tỉ lệ chuyển biến thành MDS và AML tăng gấp 4 - 6 lần, ảnh hưởng xấu đến thời gian sống. Những bệnh nhân có telomere ngắn và số lượng HC lưới thấp thì thời gian sống sau khi điều trị với ATG ngựa và CSA cũng giảm 50%.^{12,13}

III. KẾT LUẬN

Việc ngày càng áp dụng thành công những phương pháp điều trị mới đã mở ra một chân trời mới cho bệnh nhân STX mắc phải, vì với các phương pháp điều trị này bệnh nhân không những có thể được chữa khỏi bệnh mà chất lượng cuộc sống cũng được nâng cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Young NS., Scheinberg P., Calado RT. Aplastic anemia. *Curr Opin Hemato.* 2008; 15(3): 162-168
2. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for diagnosis and management of aplastic anaemia. *British journal of hematology.*

2009; 147: 43-70.

3. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, et al. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975; 45: 355-363

4. Bhatnagar N, Samarasinghe S. Diagnosis and management of childhood aplastic anaemia. *Paediatrics and Child Health*. 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2015.04.001>

5. Samarasinghe S, Veys P, Vora A. Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. *British Journal of Haematology*. 2018; 180: 201-205.

6. Marsh JCW, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood*. 2013; 122: 87-94.

7. Socié Gérard. Allogeneic BM transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities. *Hematology*. 2013; 1: 82-86.

8. Saracco P, Quarello P, Iori AP. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a

multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol*. 2008; 140(2): 197-205.

9. Kamio T, Ito E, Ohara A, et al. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96(5): 814-819.

10. Võ Thị Kim Hoa. Điều trị bệnh suy tủy xương bằng thuốc ức chế miễn dịch phối hợp antithymocyte globulin và cyclosporine A. *Luận án tiến sĩ y học chuyên ngành huyết học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*. 2012.

11. Trần Ngọc Kim Anh, Huỳnh Nghĩa. Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh suy tủy xương với ức chế miễn dịch Antithymocyte và Cyclosporin A ở trẻ em trong 5 năm. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2014; 423: 591-598.

12. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2012; 120(6): 1185-1196.

13. Bacigalupo Andrea. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*. 2017; 129(11): 1428-1436.

Summary

UPDATE ON MANAGEMENT OF THE APLASTIC ACQUIRED ANAEMIA CHILDREN

Acquired aplastic anemia (AA) is one of the unusual blood diseases in children with many difficulties in management and poor prognosis. Over the world, the incidence is about 2 – 5 per million of the population per year. There are many methods of specific treatment for AA patients currently in used or continued to be investigated. However, HSCT (haemopoietic stem cell transplant) and IST (immunosuppression therapy) are two of the most effective methods chosen in most guidelines for management of AA children. With either treatment modality, 5 – years overall survival is about 70 – 80 %. Transplantation with a matched sibling donor is preferred when feasible as it is curative. But most patients are not suitable candidates for optimal initial HSCT because of lack of a matched sibling donor. Therefore, IST included ATG horse + CSA or unrelated donor HSCT are the next lines of choices. Moreover, there are other update on problems such as: what

are the options for management of the refractory AA patient (2ndATG rabbit + CSA, clinical research protocol using novel IST and alternative donor transplantation...) or long term follow up after IST.

Keywords: Acquired Aplastic anemia, children, haemopoietic stem cell transplant, immunosuppression, Antithymocyte globulin, Cyclosporine A.