

Anemia Aplástica. Experiencia con 7 casos

Juan Tordecilla C.¹, Myriam Campbell¹, Pilar Joannon¹,
Ricardo Avila², Verónica Soto¹, Carlos Rizzardini¹.

Resumen

La anemia aplástica (AA) es una falla medular caracterizada por pancitopenia en sangre periférica como resultado de una disminución de la producción de células sanguíneas en médula ósea. Tiene diversas etiologías y una incidencia de 2 a 4 casos por 1 000 000 niños menores de 15 años. El tratamiento de elección es el trasplante de médula ósea alogénico o en su defecto la inmunosupresión con linfoglobulina o timoglobulina además de ciclosporina, metilprednisolona y factores de crecimiento hematopoyético. Se presenta la experiencia con 7 pacientes del Hospital Roberto del Río diagnosticados entre los años 1995 y 2000, edad 2 meses a 13 años, con biopsia de médula ósea compatible. Dos pacientes presentaban etiología congénita, 3 con antecedentes de hepatitis y 2 fueron considerados idiopáticos. Un paciente fue transplantado de un hermano compatible luego de recibir inmunosupresión, 3 recibieron inmunosupresión con linfo/timoglobulina además de ciclosporina y factor estimulante de colonias de granulocitos y 3 niños sólo recibieron tratamiento de sostén con metilprednisolona o factores de crecimiento. Dos pacientes fallecieron precozmente por cuadro infeccioso. Cinco pacientes están vivos con una mediana de seguimiento de 43 meses, los 4 que recibieron inmunosupresión incluido el paciente transplantado, y la paciente con anemia de Fanconi.

(Palabras clave: Anemia aplástica, pancitopenia, trasplante médula ósea).

Rev Chil Pediatr 74 (2); 179-185, 2003.

Aplastic anaemia: A report of 7 cases

Aplastic anaemia is a result of marrow failure and is characterised by peripheral pancytopenia and marrow hypoplasia. The syndrome has different aetiologies and an incidence of 2-4 cases/1 000 000 children under 5 years. The elective treatment for aplastic anaemia is allogenic bone marrow transplant or immunosuppression with antilymphocyte/antithymocyte globulin, cyclosporine and haematopoietic growth factors in patients without a compatible donor. The experience of 7 patients attending the Roberto del Río Hospital between 1995 and 2000 is presented. The ages ranged from 2 months to 13 years. Bone marrow biopsy confirmed the diagnosis. The aetiology was considered congenital in 2, hepatitis associated in 3 and idiopathic in 2. One patient,

1. Unidad de Hematología-Oncología Hospital Roberto del Río.

2. Servicio de Anatomía Patológica Hospital Roberto del Río.

previously treated with immunosuppressive therapy, was transplanted with a HLA-compatible sibling. 3 patients were treated with immunosuppression, cyclosporine and granulocyte stimulating factor and 3 children were treated only with methylprednisolone and haemopoietic growth factor. 2 patients died early due to infections and 5 are alive with a median follow up of 43 months, 4 of them treated with immunosuppression, including the transplanted patient and 1 patient with Fanconi's anaemia.

(Key words: aplastic anaemia, pancytopenia, bone marrow transplant).

Rev Chil Pediatr 74 (2); 179-185, 2003.

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) es una falla medular caracterizada por pancitopenia en sangre periférica como resultado de una disminución o abolición de la producción de células sanguíneas en médula ósea¹⁻⁴. Tiene diversas etiologías, desde congénita, asociada a defectos genéticos relacionados con la reparación del DNA, sustancias potencialmente tóxicas o mielosupresoras, infecciones virales, enfermedades inmunológicas, quedando considerada como idiopática en la mayoría de los casos⁵.

Tiene una incidencia de 2 a 4 casos por 1 000 000 niños menores de 15 años, con leve predominio de varones⁶.

La severidad de la AA está definida con criterios hematológicos basados en el recuento celular y la densidad de médula ósea. Se considera severa si hay al menos dos de los siguientes recuentos: < 500 neutrófilos por mm³ (muy severa con < 200 neutrófilos), < 20 000 plaquetas por mm³, y anemia con reticulocitos corregidos para hematocrito (índice reticulocitario) < de 1%. Además la biopsia de médula ósea debe tener una celularidad < 25% y/o < 50% pero con < 30% de hematopoyesis⁷.

La fisiopatología de la enfermedad sugiere dos conductas terapéuticas: la sustitución de las células progenitoras afectadas por otras normales con un trasplante de células progenitoras o la supresión del proceso destructivo inmunológico con el uso de timo o linfoglobulina junto con ciclosporina⁸ con lo que ha habido grandes avances en la sobrevida de estos pacientes especialmente por la mejoría en las medidas de soporte y de medicina transfusional⁹.

El objetivo de este trabajo es mostrar la experiencia de 7 pacientes con AA diagnosticados entre los años 1995 y 2000 en el Hospital Roberto del Río.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre 1995 y 2000 ingresaron a la Unidad de Hematología-Oncología del Hospital Roberto del Río 7 niños menores de 15 años con el diagnóstico de AA por hemograma que muestra pancitopenia, bajo índice reticulocitario y mielograma que descartó leucemia o síndrome mielodisplásico.

En ellos se estudiaron los antecedentes clínicos y de laboratorio para búsqueda de etiología con determinación de vitamina B 12 y folatos, serología para citomegalovirus, parvovirus, Epstein-Barr, herpes, hepatitis A, B y C; estudio de función hepática y función renal; test de HAM o estudio de glicosilfosfatidilinositol para descartar hemoglobinuria paroxística nocturna; fragilidad cromosómica con diepioxibutano para estudio de Fanconi; cariograma, estudio de histocompatibilidad con los hermanos y biopsia de médula ósea.

La severidad de la aplasia fue considerada de acuerdo a los criterios arriba establecidos. Los niños con cuadro infeccioso febril fueron tratados con antibióticos de amplio espectro por su condición de neutropénicos y se transfundieron hemoderivados cuando el estado clínico y el laboratorio lo requiriera.

El tratamiento de elección planteado fue el trasplante de progenitores hematopoyéticos de un hermano o familiar histocompatible, y como alternativa la inmunosupresión en base a Timoglobulina 3,5 mg/kg/día por 5 días, por vía venosa central y/o Linfoglobulina 10 mg/kg/día por 4-5 días ev, junto con metilprednisolona 1 mg/kg/día e.v. por 5 días y Ciclosporina A 12 mg/kg/día o 500 mg/m²/día, oral, para mantener niveles entre 200-400 ng/ml por al menos 6 meses. Esto se asoció con factor estimulante de colonias de granulocitos 5 ug/kg/día e.v.

La respuesta, medida al día 90 de la

primera dosis de timo o linfoglobulina, fue considerada parcial si la cifra de hemoglobina fue > 8 mg/dl, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) > 500 , plaquetas $> 20\ 000$ por mm^3 , y ausencia de requerimientos transfusionales; respuesta completa si la cifra de hemoglobina fue > 10 gr/dl, RAN $> 1\ 500$, plaquetas $> 100\ 000$ por mm^3 , y sin respuesta cuando no se alcanzaban los valores hematológicos arriba mencionados con mantención de los requerimientos transfusionales.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características generales de los pacientes, hemograma de ingreso, resultado de estudio etiológico y celularidad hematopoyética en la biopsia. La edad de los pacientes fluctuó entre 2 meses y 13 años, 4 de ellos sexo femenino, 3 fueron clasificados como AA muy severa por la cifra de granulocitos al diagnóstico, 3 como severas y 1 como moderada. Tres escolares tenían el antecedente de hepatitis aguda ocurrida 1 a 5 meses previo al diagnóstico de AA, con elevación de transaminasas y bilirrubina, serología negativa para hepatitis A, B y C, uno de ellos con aplasia muy severa. Dos pacientes fueron catalogados como idiopáticos; 1 niña resultó con estudio sugerente de Anemia de Fanconi y una paciente fue clasificada como AA congénita. La determinación de folatos y de vitamina B 12 fue normal en los pacientes estudiados y la serología para parvovirus, citomegalovirus, Epstein-Barr y herpes resultó negativa en todos los niños.

El test de HIV fue negativo en todos los pacientes.

Todos tenían una celularidad $< 20\%$ en la biopsia de médula ósea.

En 2 de los 7 niños se encontró histocompatibilidad con 1 de sus hermanos y ambos correspondieron a pacientes con antecedentes de hepatitis.

En la tabla 2 se muestran el tipo de tratamiento usado, la respuesta a la inmunosupresión medida al día 90, el momento de respuesta completa y la evolución de nuestros niños. De los 3 pacientes con AA asociada a hepatitis, uno de ellos, sin donante de médula ósea, recibió el primer curso de timoglobulina sin observarse respuesta a los 3 meses, por lo que se hizo un segundo tratamiento en base a linfoglobulina y a las 6 semanas se obtuvo independencia transfusional y una respuesta hematológica parcial a los 90 días; posteriormente alcanza respuesta completa a los 18 meses del diagnóstico y en la actualidad, a 7 años, está clínicamente bien y con hemograma normal.

De los 2 pacientes con donante, el primero de ellos recibió linfoglobulina asociada a metilprednisolona por 5 días, ciclosporina A y factor estimulante de colonias de granulocitos, con lo que se observó respuesta hematológica parcial a los 3 meses coincidiendo con el momento del trasplante de médula ósea, procedimiento que fue bien tolerado y con una respuesta hematológica completa a los 17 días. Actualmente a 32 meses de evolución tiene un hemograma normal. La otra paciente ingresó con cuadro infeccioso séptico y neumopatía extensa tratada con antibióticos, múltiples transfusio-

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de 7 pacientes con anemia aplástica

Caso	Edad (años)	Sexo	Hb (gr/dl)	IR (%)	RAN (mm^3)	Plaq (mm^3)	Antec	Biopsia M.O. (% hematopoyesis)
1	7	M	5,3	0,2	100	1 000	Hepatitis	10
2	13	M	5,3	0,2	3 100	1 000	Hepatitis	< 10
3	10	F	7,6	0,9	380	14 000	Hepatitis	8
4	12	M	5,8	0,1	120	8 000		5
5	12	F	4,4	0,3	145	20 000		10
6	0,2	F	5,0	0,3	800	15 000	gemelar	< 10
7	12	F	8,4	0,2	400	36 000	Fanconi	20

Hb: hemoglobina; RAN: recuento absoluto de neutrófilos; plaq: plaquetas; M.O.: médula ósea; IR: índice reticulocitario.

Tabla 2. Tratamiento, respuesta y evolución de 7 pacientes con Anemia Aplásica

Caso	Tratamiento	Respuesta (día 90)	Respuesta Completa	Evolución
1	Timoglobulina Linfoglobulina	No Parcial	18 meses	Hemograma normal 84 meses
2	Linfoglobulina Metilprednisolona G-CSF, Csa	Parcial		
	TMO	Completa	4 meses	Hemograma normal 32 meses
3	G-CSF	—	—	Fallece 2 meses
4	Linfoglobulina Metilprednisolona G-CSF, Csa	Parcial	24 meses	Hemograma normal 43 meses
5	Linfoglobulina Metilprednisolona G-CSF, Csa	Parcial	11 meses	Hemograma normal 41 meses
6	G-CSF Metilprednisolona	—	—	Fallece 2 meses
7	G-CSF	No	—	Bicitopenia 52 meses

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos, Csa: Ciclosporina A. TMO: trasplante de médula ósea.

nes de hemoderivados y factor estimulante de colonias de granulocitos, no se observó una respuesta hematológica. Debido a su grave condición clínica no se efectuó tratamiento inmunosupresor ni trasplante y falleció a los 2 meses del diagnóstico. Los niños catalogados como idiopáticos son escolares y sin antecedentes mórbidos de importancia. El primero de ellos al diagnóstico recibió transfusiones de hemoderivados y a los 12 días del ingreso, linfoglobulina por 5 días junto con metilprednisolona y factor estimulante de granulocitos; posteriormente se agregó ciclosporina. Requirió transfusiones durante 8 semanas y la respuesta al día 90 fue considerada parcial. Se continuó con ciclosporina durante 1 año para suspenderla en forma gradual en 4 meses y logrando respuesta completa a los 2 años; a 43 meses del diagnóstico está clínicamente bien y con hemograma normal.

La otra paciente requirió múltiples tratamientos antibióticos por cuadros infecciosos febriles y sólo a las 10 semanas de

diagnóstico se efectuó tratamiento inmunosupresor con linfoglobulina, metilprednisolona y factor estimulante de granulocitos, luego se agregó ciclosporina. Se logró independencia transfusional a las 6 semanas del diagnóstico y se consiguió una respuesta hematológica parcial a los 3 meses para llegar a ser completa a los 11 meses. Se mantuvo con ciclosporina por 1 año para suspenderla en forma gradual en 3 meses, con un hemograma normal a los 41 meses del ingreso. La paciente catalogada como AA congénita tenía 2 meses al diagnóstico, con antecedentes de ser gemela discordante no totalmente compatible con su hermana, y que ingresó por cuadro bronconeumónico grave. Recibió antibióticos y transfusiones de hemoderivados. Se trató con factor estimulante de colonias de granulocitos y metilprednisolona sin obtener respuesta. Falleció al mes de evolución por nuevo cuadro infeccioso séptico.

Tuvimos un caso de una escolar que el estudio de fragilidad cromosómica reveló una

Anemia de Fanconi pero sin alteraciones morfológicas evidentes. Con antecedentes de asma bronquial en tratamiento consultó por palidez y decaimiento; hemograma con bicitopenia y mielograma hipoplásico. No compatible con sus 3 hermanos. Se mantuvo una conducta expectante y recibió durante 4 semanas factor estimulante de granulocitos observándose discreta elevación de los leucocitos, por lo que se suspendió. Se dejó en observación, su cifra de hemoglobina se mantiene entre 9 y 10 gr/dl y las plaquetas en 60 000 por mm³. Asiste a controles periódicos y se encuentra estable con un seguimiento de 52 meses.

Con el uso de la inmunosupresión no se observaron reacciones colaterales de importancia que llevaran a suspenderla, salvo cuadro febril y calofríos en un paciente el primer día de infusión que cedió con la suspensión transitoria y el uso de antihistamínicos. El paciente trasplantado no tuvo prácticamente efectos adversos.

Un paciente tuvo discreta elevación de la creatinina y el nitrógeno ureico con el uso de ciclosporina que cedieron con la adecuación de dosis y baja de niveles plasmáticos. Otro niño presentó marcado hirsutismo e hipertensión arterial en la primera fase de la terapia que también cedió al disminuir la dosis.

No se registraron efectos colaterales con el factor estimulante de granulocitos.

DISCUSIÓN

Se presenta la experiencia de 7 casos de AA en el hospital Roberto del Río desde el año 1995 a 2000. En 5 de ellos se usó tratamiento inmunosupresor con linfoglobulina o timoglobulina y/o metilprednisolona, con o sin ciclosporina y factor estimulante de colonias de granulocitos. Dos pacientes tenían un hermano compatible para trasplante y en uno se efectuó el procedimiento además del tratamiento supresor. Tres de los niños tenían antecedentes de hepatitis aguda y correspondió a escolares con enfermedad infecciosa entre 1 a 3 meses previo al diagnóstico, y serología negativa para virus AB y C tal como está descrito en la literatura¹⁰. Esta asociación apoya fuertemente el hecho que en la falla medular hay un componente inmunológico comprometido, y los estudios demuestran activación de linfocitos T tipo CD 8 en los pacientes con antecedentes de

hepatitis. Existe una supresión *in vitro* de la proliferación de las células progenitoras hematopoyéticas y además hay un aumento de citoquinas como el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral producto de la activación de los linfocitos T que inhiben la hematopoyesis¹¹. Otro factor agregado es la buena respuesta que habitualmente se ha observado con la inmunosupresión con globulina antitimocito asociado a ciclosporina. Así, en una experiencia americana 7 de 10 pacientes respondieron en buena forma entre 6 a 9 meses después de la terapia inmunosupresora¹⁰. En nuestro estudio 2 niños recibieron terapia inmunosupresora y respondieron parcialmente, 1 a los 7 meses después de un segundo curso y otro a los 3 meses, previo al trasplante de médula ósea. El otro paciente con antecedente de hepatitis falleció de cuadro infeccioso agregado y no alcanzó a recibir terapia inmunosupresora.

Dos pacientes se pueden catalogar como alteraciones genéticas congénitas. Una de ellas corresponde a una anemia de Fanconi que se diagnosticó tardíamente pues no presentaba anomalías evidentes al examen físico y que debido a alteraciones hematológicas, en nuestro caso anemia y trombopenia, efectuándose el test de fragilidad cromosómica que mostró la falla en la reparación cromosómica. En la anemia de Fanconi existe una frecuencia anormal de rupturas cromosómicas espontáneas, lo cual se puede detectar mediante el test con diepoxibutano¹³. En la otra paciente el diagnóstico se hizo a los 2 meses de vida, ingresando con pancitopenia y falla medular muy precoz. En ella se descartó anomalía cromosómica y su hermana gemela no presentaba alteraciones hematológicas.

La AA de presentación en el primer año de vida afecta predominantemente al sexo femenino, no existe consanguinidad entre los padres y se describen casos familiares. La falla medular se hace evidente en un promedio a los 15 días de vida, no hay anomalías al examen físico y la respuesta a la inmunosupresión es pobre quedando el trasplante de médula ósea como la terapia de elección¹².

Sólo 2 de los 7 pacientes estudiados correspondieron a idiopáticos a diferencia de lo publicado en la literatura en que ésta es la principal causa^{1,2,13}.

La terapia de la AA está basada en la substitución de las células hematopoyéticas

afectadas por otras normales, a través del trasplante, o la supresión del fenómeno inmunológico destructivo con el uso de timoglobulina^{14,15,16}.

El TMO allogénico es el tratamiento de elección en la AA pues se consigue una restauración completa y mantenida de la hematopoyesis. Antes de efectuar el trasplante de médula ósea, la inmunosupresión es absolutamente necesaria como condicionamiento pues suprime el proceso inmune activo que provoca la patogénesis de la enfermedad y elimina las células receptoras capaces de reconocer y rechazar el injerto. Así, se ha comprobado que en gemelos idénticos existe una falla en lograr el injerto en un 50% de los casos, si no se efectúa un condicionamiento previo¹⁷. Existe una gran experiencia en los diferentes grupos internacionales con trasplante allogénico de hermano compatible basada en un gran número de pacientes lo que ha permitido alcanzar un porcentaje de sobrevida cada vez mayor y a la vez también conocer acerca de los diferentes problemas que el procedimiento acarrea. Se ha observado una falla en que prenda el injerto entre un 5 a 50% en las diferentes series causado por persistencia de células inmunocompetentes lo que ha llevado a una intensificación del régimen condicionante. Otro causa importante de falla y mortalidad es la enfermedad injerto *versus* huésped, cifra que varía entre un 15 a 20% (tanto agudo como crónico), lo que también ha conducido a mejorar el condicionamiento con el uso de ciclofosfamida, inmunosupresión con timoglobulina y ciclosporina, radiación corporal total y mejoría en el manejo transfusional¹⁸. La sobrevida de los pacientes trasplantados es mayor en los de menor edad, así pacientes menores de 20 años tienen una probabilidad de 75% en comparación con sólo un 35% en adultos mayores de 40 años¹⁹. En nuestro estudio se trasplantó sólo 1 paciente que recibió la médula ósea de un hermano histocompatible y que fue tratado previamente con linfoglobulina, metilprednisolona y ciclosporina. Este niño está con valores hematológicos normales a 32 meses del procedimiento.

En los enfermos que no tienen un donante compatible, como ocurre en el 75% de los casos, el tratamiento alternativo es la inmunosupresión con linfoglobulina o timoglobulina que tiene una actividad antilinfocitaria directa ya que disminuye rápidamente el

número de linfocitos a menos del 10% por lisis dependiente del complemento. La respuesta inicial a esta inmunosupresión se ve mejorada con la asociación de ciclosporina, cuya eficacia es comparable con la timoglobulina y su potencia inmunosupresora está dada por la interferencia sobre la producción de citoquinas que inhiben la hematopoyesis o por inhibición de la apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas. En la actualidad esta asociación entre timo o linfoglobulina con ciclosporina es considerada de elección para los pacientes sin posibilidades de trasplante y el porcentaje de respuesta varía entre un 40 a 80% en las diferentes series²⁰.

Las desventajas de la inmunosupresión son la lentitud, con períodos entre 4 a 6 semanas, y lo incompleta que puede ser la respuesta, con valores hematológicos bajo lo normal. Otro punto a considerar es el requerimiento de nuevos cursos de inmunosupresión por falta de respuesta en un período estimado de 3 meses.

Pueden ocurrir recaídas hasta en 35% de los casos y están relacionadas con el intervalo de tiempo entre inicio de terapia y respuesta así como el intervalo entre diagnóstico y tratamiento. Esto hace necesario la mantención del tratamiento con ciclosporina^{9,15,20}.

Existe gran preocupación por la aparición de enfermedades clonales posteriores al tratamiento con inmunosupresión tales como hemoglobinuria paroxística nocturna, mielodisplasia y leucemia aguda con cifras entre un 5 a 25% en un plazo prolongado de observación²¹.

De nuestros 3 pacientes que recibieron sólo inmunosupresión sus seguimientos varían entre 3 y 7 años, y hasta el momento mantienen valores hematológicos normales con controles clínicos periódicos.

En trabajos comparativos con niños sometidos ya sea a trasplante o inmunosupresión se han visto ventajas inicialmente significativas con el trasplante, sin embargo, al llegar a los 5 años de observación la sobrevida es similar²².

Frente a un caso de AA se sugiere un acabado estudio, tanto desde el punto de vista etiológico como de diagnóstico, antes de iniciar un tratamiento y la recomendación es darse un plazo de 2 a 3 semanas para decidir la conducta. Debe hacerse mielograma con tinción de hierro, biopsia de

médula ósea, determinación de vitamina B 12 y folatos, inmunoglobulinas, test de Coombs, anticuerpos antineutrófilos y antiplaquetarios, función hepática y renal, serología para citomegalovirus Epstein Barr, herpes y parvovirus, test de Ham o estudio de déficit de glicosilfosfatidilinositol, fragilidad cromosómica con diepoxibutano y estudio de histocompatibilidad con los hermanos.

El enfoque actual es efectuar trasplante allogénico con donante HLA-idéntico usando como alternativa la inmunosupresión con linfoglobulina o timoglobulina asociada a metilprednisolona, ciclosporina y factor estimulante de colonias de granulocitos. Es importante evaluar el momento oportuno para cada terapia y pensar en un tratamiento múltiple, con lo que han mejorado ostensiblemente los resultados a largo plazo. Es necesario mantener un seguimiento estrecho de los niños sobretodo si han recibido inmunosupresión.

Como es una enfermedad poco frecuente adquiere interés el uso de protocolos con grupos cooperativos para evaluar la eficacia terapéutica y toxicidad del tratamiento.

REFERENCIAS

- 1.- Camitta B, Storb R, Thomas E: Aplastic anemia: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 645-52.
- 2.- Young N, Alter B: Aplastic anemia acquired and inherited. Philadelphia, WB Saunders 1994.
- 3.- Doyle J, Freedman M: Acquired aplastic anemia. In *Pediatric Hematology*, Churchill Livingstone 1999; 51-63.
- 4.- Guinan E: Clinical aspects of aplastic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997; 11: 1025-44.
- 5.- Alter B, Potter N, Li F: Classification and aetiology of the aplastic anemia *Clin Haematol* 1978; 7: 431.
- 6.- Gordon-Smith E, Issaragrisil S: Epidemiology of aplastic anemia. *Bailliere Clin Haematol* 1992; 5: 475-91.
- 7.- Camitta B, Thomas E, Nathan D, et al: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood* 1979; 53: 504-14.
- 8.- Barrett J, Sauntharajah Y, Mollrem J: Myelodysplastic syndrome and aplastic anemia: Distinct entities or diseases linked by a common pathophysiology? *Semin Hematol* 2000; 37: 15-29.
- 9.- Young N, Barrett J: The treatment of severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995; 85: 3367-77.
- 10.- Brown K, Tisdale J, Barrett J, Dunbar C, Young N: Hepatitis-associated aplastic anemia. *N Engl J Med* 1997; 336: 1059-64.
- 11.- Young N: Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 3-14.
- 12.- Aladjidi N, Casanova JL, Canioni D, et al: Severe aplastic anemia of neonatal onset: A single-center retrospective study of six children. *J Pediatr* 1998; 132: 600-5.
- 13.- Dokal I: The genetics of Fanconi's anemia. *Baillière's Clinical Haematology* 2000; 3: 407-25.
- 14.- Feig S, Champlin R, Arenson E, et al: Improved survival following bone marrow transplantation for aplastic anemia. *Br J Haematol* 1983; 54: 509-17.
- 15.- Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, et al: Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): A pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995; 85: 1348-53.
- 16.- Frickhofen N, Kaltwasser J, Schrezenmeier H, et al: Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1297-304.
- 17.- Hinterberger W, Rowlings P, Hinterberger-Fischer M, et al: Results of bone marrow transplants from genetically-identical twins into patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1997; 126: 116-22.
- 18.- Horowitz M: Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 30-42.
- 19.- Storb R, Leisenring W, Anasetti C, et al: Long-term follow-up of allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned by cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin. *Blood* 1997; 89: 3890-1.
- 20.- Frickhofen N, Rosenfeld S: Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000; 37: 56-68.
- 21.- Socié G, Rosenfeld S, Frickhofen N, et al: Late clonal disease s of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 91-101.
- 22.- Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al: Treatment of acquired severe aplastic anemia: Bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Bone marrow transplantation experience. *Semin Hematol* 2000; 37: 69-80.