

# Eritropoyesis ineficaz y su afección en la funcionalidad de la médula ósea en niños.

## Ineffective erythropoiesis and its effect on bone marrow function in children.

Miguel Ángel Castaño-Morales<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

### CORRESPONDENCIA

Miguel Ángel Castaño Morales

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8240-4740>

Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)

E-mail: [miguel.castanom@upb.edu.co](mailto:miguel.castanom@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 04 de diciembre de 2023.

ACEPTADO: 20 de diciembre de 2023.

### RESUMEN

La anemia aplásica ha sido considerada una patología sanguínea poco frecuente que puede llegar a ser fatal en caso no tener los controles y tratamientos necesarios, está asociada con la falla de la funcionalidad de la médula ósea de origen autoinmune, estos síndromes de insuficiencia funcional suelen estar relacionados con infecciones virales y toxinas ambientales, además de mutaciones genéticas heredadas y adquiridas, y es gracias a esto que desencadenan en un desnivel de los recuentos sanguíneos normales, los cuales originan una disminución de la capacidad física y desarrollo normal de las actividades diarias del paciente, predominando su presentación en la población pediátrica. La patología tiene como principales tratamientos exitosos el trasplante de las células madre hematopoyéticas y la terapia inmunosupresora, los cuales mejoran la calidad de vida y supervivencia de los afectados, en los cuales este diagnóstico era prácticamente fatal en el pasado, pese a esto, se ha mantenido un constante estudio de otros posibles tratamientos sin haber tenido éxito en encontrar uno con una tasa de efectividad parecida a los mencionados.

**Palabras clave:** Médula ósea, anemia aplásica, terapia de inmunosupresión, preescolar.

### ABSTRACT

Aplastic anemia has long been considered a rare blood disorder, with potentially fatal consequences if left untreated. It is characterized by the failure of bone marrow function of autoimmune origin. Such instances of functional insufficiency are often linked to viral infections, environmental toxins, as well as both inherited and acquired genetic mutations. Consequently, these disruptions lead to abnormal blood counts, resulting in decreased physical capacity and hindrance to the patient's daily activities, particularly prevalent among the pediatric population. The mainstay treatments for this condition include hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy. These interventions significantly enhance both the quality of life and the survival rates of affected individuals. However, despite ongoing research efforts, alternative treatments with comparable or superior efficacy to the aforementioned methods remain elusive.

**Key words:** Bone marrow, aplastic anemia, immunosuppressive therapy, preschool.

Castaño-Morales MA. Eritropoyesis ineficaz y su afección en la funcionalidad de la médula ósea en niños. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):27-34.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) es una enfermedad históricamente conocida, en 1885 fue diagnosticado el primer paciente y sus afecciones clínicas fueron reveladas en 1904, teniendo como principal la pancitopenia súbita grave.<sup>1</sup> La AA es una afección caracterizada por tener una falla de la funcionalidad de la médula ósea (MO), la cual se manifiesta con la ausencia de las células madre hematopoyéticas (CMH) y sus respectivos descendientes, lo cual genera diferentes grados de citopenia acompañada de infiltración grasa en el espacio de la MO;<sup>2,3</sup> con lo que se desencadenan una serie de eventos que en conjunto afectan la funcionalidad sistema inmune del organismo, produciendo procesos autoinmunes que se focalizan en las células T efectoras;<sup>3-5</sup> estas células T fenotípica y funcionalmente se muestran activadas, pero están desviadas a producir citoquinas tipo 1 e inducir apoptosis en la célula1;<sup>6-8</sup> pese a esto, también se pueden ver fallas de la MO aun cuando se tiene una composición celular normal, como en el síndrome mielodisplásico y la hemoglobinuria paroxística nocturna.<sup>1</sup>

La incidencia de la AA varía con el lugar de procedencia y la edad de la persona, siendo China y los adultos mayores de 60 años uno de los lugares y colectivos con más personas afectadas por la misma, afectando de dos a siete personas por cada millón de población, además, los miembros de esta población comparten entre si unas características epidemiológicas determinadas.<sup>9-12</sup> En contraste, los síntomas constitucionales de la AA aparecen generalmente en la infancia, por causas genéticas generalmente, donde suelen estar afectados otros órganos adicionales a la médula y además la presencia de familiares afectados por la enfermedad pueden agravar la situación de manera drástica;<sup>2</sup> cabe resaltar que la mayoría de los casos de AA en personas mayores suelen ser idiopáticos, debido a que en este colectivo es muy raro encontrar una carga genética o viral.<sup>12-14</sup>

La severidad de la AA dependerá de cada paciente y en cuestión de esta se deberá cambiar su tratamiento, debido a que la AA con manifestaciones clínicas leves es muy poco común.<sup>15-18</sup> Las principales intervenciones que se sugieren para mejorar la supervivencia de la AA son el trasplante de médula ósea (TMO) y la terapia inmunosupresora, siendo en niños el TMO por parte de un familiar la primera opción;<sup>19-22</sup> sin embargo, es importante ver que la terapia inmunosupresora con globulina antitrombocítica de caballo (cGA) y ciclosporina (CsA) consiguen tasas de supervivencia mayores al 90% y han sido aplicadas desde la década de 1970 y 1980 respectivamente a los pacientes.<sup>23-25</sup> Recientemente se ha demostrado que el tratamiento con agonistas del receptor de trombopoyetina, eltrombopag (ELTR) y romiplostim, ha sido exitoso para promover la hematopoyesis en AA;<sup>26-28</sup> por esto vemos que el tratamiento con ELTR es eficaz contra la AA grave o muy grave y actualmente es recomendado como terapia de primera línea al ser combinada con terapias inmunosupresoras.<sup>29,18</sup>

## GENERALIDADES

La AA puede presentarse como una patología genética o adquirida. En la población pediátrica, la genética generalmente presenta alteraciones de fragilidad cromosómica como lo pueden ser la anemia de Fanconi o disqueratosis congénita, a diferencia de la adquirida en la cual, suele presentarse en conjunto con alteraciones citogenéticas variadas.<sup>30,31</sup> En pacientes con AA se evidencia una disminución pronunciada de las células madre hematopoyéticas (CMH), las cuales están caracterizadas por ser multipotentes y tener la capacidad de diferenciarse en células maduras una vez que llegan a circulación y tejidos periféricos, pero la pérdida de CMH a su vez resulta en una disminución de los tres linajes de producción hematológica lo cual genera todos los síntomas característicos de la anemia.<sup>31,32</sup>

La AA está caracterizada por presentar hipoplasia o aplasia de la MO, que trasciende generando una escasez pronunciada de las CMH, pancitopenia,<sup>31,32</sup> y además una infiltración grasa que genera una inhibición de la hematopoyesis por el “efecto de campo” que será amplificado más adelante.<sup>2</sup> De igual manera, los mecanismos adyacentes de la enfermedad develan ataques inmunogénicos y defectos teloméricos que se pueden presentar en conjunto o individualmente y suelen estar involucrados con los linfocitos T (LT) efectores,<sup>2-5</sup> los cuales suprimen la función de la MO debido a una alteración en el gen STAT3, que genera la activación de una línea de LT y genera el trastorno autoinmune en el cual se atacan las CMH, por medio del reconocimiento de unas proteínas antigénicas que aún están desconocidas.<sup>2,33-35</sup>

La presentación clínica de la AA depende de la severidad de la pancitopenia, teniendo la posibilidad de presentar signos hemorrágicos como equimosis o sangrado profuso secundario a la misma. Así mismo, el tratamiento de la AA dependerá de la condición y edad, además de la presencia de un donante.<sup>32,33</sup> Se han descrito varios factores que han demostrado ser de mejor pronóstico para la AA, como lo son la edad temprana, el sexo masculino, que el tiempo entre el diagnóstico y la terapia sea lo más corto posible, bajo nivel de glóbulos blancos, recuento alto de neutrófilos, linfocitos y reticulocitos totales.<sup>35</sup>

Es importante destacar, que dependiendo del recuento sanguíneo que refleje la presencia de CMH, se tendrá un diagnóstico más claro a la hora de definir la necesidad de un trasplante, para ello se utilizan los “criterios de Camitta” que en conjunto con los resultados de respuesta hematológica después de ATG serán claves para definir la gravedad de la AA, además de esto, se tiene como criterios de diagnóstico diferencial a todo paciente que presente una hemoglobina menor de 10g/dL, recuento plaquetario menor a  $50 \times 10^9/L$ , recuento de neutrófilos menor a  $1,5 \times 10^9/L$  y una biopsia de MO hipocelular.<sup>36</sup> De igual manera, en otras opciones de tratamiento se recomiendan moléculas que estimulen las CMH

para aumentar el recuento sanguíneo y acelerar la recuperación del tratamiento inmunosupresor.<sup>2</sup>

### ASPECTOS CLÍNICOS

En la AA se aprecia una insuficiencia de la MO causada por la destrucción temprana de las CMH por parte de los LT que desencadena en una disminución del recuento celular, del cual dependerá la severidad de la misma.<sup>37,22</sup> Asimismo, se genera una infiltración grasa que trasciende dando con el “efecto de campo”, el cual actúa sobre el estroma de la MO causando una alteración de la función de las CMH.<sup>3,38</sup> En base a esto, se produce una pancitopenia en los pacientes acompañada de fatiga, aparición de hematomas y fácil sangrado que puede cursar con infecciones, pero generalmente no presenta un padecimiento de larga duración.<sup>22</sup>

### ASPECTOS GENÉTICOS

El telómero protege los extremos del cromosoma por medio del reconocimiento de enzimas de escisión de ácido desoxirribonucleico (ADN), y fisiológicamente con cada división celular se acorta su longitud, situación que es compensada por medio del complejo de reparación telomérica conocido como telomerasa, el cual consiste en la enzima TERT y su ácido ribonucleico (ARN) plantilla TERC, la telomerasa esta activa en las células adultas con necesidad de alta replicación como son las CMH, por lo cual en la AA, la poca cantidad de CMH que están tratando de compensar los recuentos sanguíneos generan un estrés hematopoyético que resulta en el desgaste telomérico el cual ayuda en el desarrollo de la fisiopatología de esta enfermedad.

El descubrimiento de las mutaciones en el complejo de reparación telomérico ha generado opacidad en la diferenciación entre la AA adquirida y la genética, esto es debido a las mutaciones en los genes TERT y TERC que tienen un gran rango de penetración con el cual se genera una parada en la reparación telomérica de órganos como la MO, pulmón e hígado.<sup>2,39-41</sup>

### AFECCIONES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La AA adquirida en la infancia continúa siendo una patología con poca prevalencia y con alto riesgo de malignidad, pese a esto, gracias a los avances realizados en las diferentes formas de tratamiento se ha logrado conseguir una supervivencia mayor al 90%, cabe resaltar que la presentación de AA en infantes es más común que en personas mayores y por esto es de gran importancia el distinguirla de patologías como el síndrome hereditario de insuficiencia de la médula ósea (SHIMO) o el síndrome mielodisplásico (MDS).<sup>1,2,42-45</sup>

La presentación de la enfermedad en esta población esta mediada de manera inmunológica, y esto se explica con la respuesta po-

sitiva que demuestran los pacientes ante las terapias inmunosupresoras debido a la sobreexpresión de citoquinas y disminución de LT CD4+ y CD8+ que es característica la enfermedad, lo cual hace que la AA adquiera el termino de inmunomediada que se expresa con pancitopenia, trombocitopenia, epistaxis y menorragia en adolescentes que hayan tenido su menarca, además de predisposición pronunciada a infecciones.<sup>46-51</sup>

Los tratamientos recomendados en infantes son similares a los de la población adulta, conservando las proporciones de las dosis en cada una de estas, en los cuales se ha evidenciado una mejoría frente a los diferentes síntomas presentes en la enfermedad, que conlleva una elevación de la tasa de supervivencia, pese a esto, existen casos de respuesta incompleta frente a las terapias inmunosupresoras en los cuales los pacientes presentan restricciones al realizar actividades físicas debido al recuento subóptimo de los valores plasmáticos normales.<sup>52,53,28</sup>

Se han revelado varios factores que podrían llegar a predecir la respuesta que tendrían los infantes al tratamiento inmunosupresor, como lo son la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), que está asociada con la hemólisis intravascular de manera episódica de glóbulos rojos, y la longitud de los telómeros podrían estar asociadas con una mejor respuesta a las terapias.<sup>54-66,45</sup>

### COMBINACIÓN DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y SUS EFECTOS

A lo largo de la historia, las principales opciones de tratamiento han sido el uso de quimioterapias agresivas, en conjunto con el trasplante de CMH en caso de presentar un donante compatible, pero en la mayoría de los casos la única opción disponible es la terapia inmunosupresora linfotóxica que se sitúa como la alternativa de primera línea, en los últimos años esta ha sido identificada como una opción que combate satisfactoriamente los signos de la enfermedad, compuesta por cGA y la CsA, que mejoraron los rangos de respuesta hasta en un 70%, y que en conjunto aumentaron profundamente la tasa de respuesta al tratamiento, además de esto, el uso de colonias estimulantes de granulocitos en conjunto con terapias inmunosupresoras ha develado una disminución de la mortalidad del 8% y una mejoría en la respuesta al tratamiento del 82%;<sup>33,67,68</sup> y finalmente están el avatrombopag (AVA) y ELTR, que son moléculas orales sintéticas que ayudan en el tratamiento de enfermedades inmunitarias crónicas de purpura trombocitopénica por medio de su actividad agonista de la trombopoyetina (TPO), estas trabajan de manera similar pero se debe tener más estudio sobre el AVA para indagar sobre los efectos que puede llegar a tener en los pacientes con AA, pese a tener un amplio rango de elecciones para su tratamiento, la mayoría de pacientes que son tratados se mantienen con un rango subóptimo de recuento sanguíneo, exceptuando a los que se les realiza un trasplante de CMH.<sup>33,69-71</sup>

La terapia inmunosupresora en los pacientes con AA, ha sido uno de los tratamientos más comúnmente aplicados en los últimos años, destacando por su respuesta positiva en los pacientes pediátricos, pese a esto, en búsqueda de la posibilidad de mejorar la respuesta de los pacientes al medicamento se ha avanzado en el estudio de un medicamento llamado ELTR que al ser combinado con la terapia tiene la capacidad de amplificar el efecto de la misma incluso en los pacientes que presenten AA grave, sin indicar altos grados de toxicidad y aumentando los rangos de respuesta completa en los pacientes.<sup>24</sup>

La necesidad de encontrar un alternativa que refuerce la efectividad del tratamiento con cGA y CsA es debido a que la supervivencia libre de eventos en pacientes con recaídas en el recuento sanguíneo es bastante inferior en los pacientes tratados con terapias inmunosupresoras a comparación de los tratados con trasplante de CMH, teniendo como referencia que aproximadamente 1/3 de los pacientes no presentan respuesta ante la terapia y generan evolución clonal de la patología, esto es debido a la poca cantidad de CMH que tienen los pacientes y a que la terapia no puede neutralizar a todos los LT alterados de manera permanentemente, con lo cual ese porcentaje de personas que no presentan respuesta ante la terapia y no tienen un donante de CMH solo tienen como opción de tratamiento el aplicar transfusiones y dar manejo a las infecciones, lo cual empeora el pronóstico haciendo que hasta el 40% muera en los cinco años posteriores al diagnóstico.<sup>24,72-75</sup> Debido a esto es que ELTR ha sido tan bienvenido como adición al tratamiento de la AA, siendo una molécula agonista del receptor de trombopoyetina, que se sitúa como el principal regulador endógeno de producción de plaquetas mediante la unión del receptor c-MLP en megacariocitos, y que no presenta la necesidad de competir con las cantidades endógenas presentes de receptores, por esta razón es que genera el efecto de aumento en la división de las CMH de la MO, que a su vez desencadena en una elevación de la respuesta en pacientes adultos y pediátricos en los cuales se combinó el tratamiento inmunosupresor y ELTR, cabe resaltar que actualmente ELTR está aprobado por la federación administrativa de los Estados Unidos de América y medicamentos para todo infante que supere los dos años de edad.<sup>33,76-79</sup>

## OTROS TRATAMIENTOS

El principal tratamiento utilizado en población pediátrica que presenta AA grave ha sido el trasplante de CMH siempre y cuando provengan de un pariente compatible de primer grado de consanguinidad teniendo como preferencia un hermano, llegando a presentar resultados positivos y superiores la terapia con cGA y CsA<sup>33</sup>;<sup>80</sup> cabe agregar que en los infantes y adultos menores de 40 años es necesario tener una prueba que demuestre la completa compatibilidad del donante en su antígeno leucocitario humano para poder llevar a cabo el procedimiento, esto es debido a que puede llegar a ser contraproducente el trasplante de no tener una

compatibilidad completa.<sup>33,81</sup> También se han tenido intentos por influir en la actividad de las CMH adicionando factores de crecimiento a la terapia inmunosupresora, sin tener éxito hasta el momento.<sup>24,72</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

El tratamiento combinado con ELTR ha presentado un rango mayor de toxicidad en pacientes pediátricos con AA muy grave, teniendo alteraciones hepáticas (siendo esta la única causa directa de suspensión del medicamento), hiperpigmentación de la piel, hiperbilirrubinemia, además de presentar aumentos de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, sin embargo los pacientes no suelen presentar afecciones trombóticas, cardíacas ni cutáneas graves; como ha sido mencionado anteriormente, al estar predispuestos a infecciones por la fisiopatología de la AA es común encontrar afecciones infecciosas y febriles de manejo delicado en los pacientes.<sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

La AA es una enfermedad de origen autoinmune que disminuye drásticamente la calidad de vida de los pacientes y que de no ser tratada puede llegar a causar la muerte, puede aparecer tanto en infantes como adultos, teniendo una inclinación hacia los menores de edad, el tratamiento más eficaz para la misma es el reemplazo de CMH, pero en caso de no tener la posibilidad de obtenerlo, las terapias inmunosupresoras en combinación con ELTR pueden dar un control adecuado a los pacientes descompensados.

## REFERENCIAS

1. Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2018 25; 379(17):1643-56. DOI: 10.1056/NEJMra1413485.
2. Young NS. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013(1):76-81. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.76
3. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, Borthakur G, Daver NG, Jabbour E, Burger J, *Et al.* Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. *Cancer.* 2018; 124(21):4192-4201. DOI: 10.1002/cncr.31658.
4. Young NS, Maciejewski J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1997; 336(19):1365-72. DOI: 10.1056/NEJM199705083361906.
5. Risitano AM, Maciejewski JP, Green S, Plasilova M, Zeng W, Young NS. In-vivo dominant immune responses in aplastic anaemia: molecular tracking of putatively pathogenetic T-cell clones by TCR beta-CDR3 sequencing. *Lancet.* 2004; 364(9431):355-64. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16724-X.
6. Zoumbos NC, Gascón P, Djeu JY, Trost SR, Young NS. Circulating activated suppressor T lymphocytes in aplastic anemia. *N Engl J*



- Med. 1985; 312(5):257-65. DOI: 10.1056/NEJM198501313120501.
7. Hosokawa K, Muranski P, Feng X, Townsley DM, Liu B, Knickelbein J, *Et al.* Memory Stem T Cells in Autoimmune Disease: High Frequency of Circulating CD8+ Memory Stem Cells in Acquired Aplastic Anemia. *J Immunol.* 2016; 196(4):1568-78. DOI: 10.4049/jimmunol.1501739.
  8. Liu CY, Fu R, Wang HQ, Li LJ, Liu H, Guan J, *Et al.* Fas/FasL in the immune pathogenesis of severe aplastic anemia. *Genet Mol Res.* 2014; 13(2):4083-8. DOI: 10.4238/2014.May.30.3.
  9. Montané E, Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, *Et al.* Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. *Haematologica.* 2008; 93(4):518-23. DOI: 10.3324/haematol.12020.
  10. Incidence of aplastic anemia: the relevance of diagnostic criteria. By the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Blood.* 1987; 70(6):1718-21.
  11. Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. *Blood.* 1990; 75(8):1646-53.
  12. Contejean A, Resche-Rigon M, Tamburini J, Alcantara M, Jardin F, Lengliné E, *Et al.* Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. *Haematologica.* 2019; 104(2):256-62. DOI: 10.3324/haematol.2018.198440.
  13. Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, *Et al.* Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med.* 1999; 130(3):193-201. DOI: 10.7326/0003-4819-130-3-199902020-00004.
  14. Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet.* 2005; 365(9471):1647-56. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66515-4.
  15. Li SS, Hsu YT, Chang C, et al. Incidence and treatment outcome of aplastic anemia in Taiwan-real-world data from single-institute experience and a nationwide population-based database. *Ann Hematol.* 2019; 98(1):29-39. DOI: 10.1007/s00277-018-3486-3.
  16. Vaht K, Göransson M, Carlson K, et al. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011. *Haematologica.* 2017; 102(10):1683-90. DOI: 10.3324/haematol.2017.169862.
  17. Norasetthada L, Wongkhantee S, Chaipokam J, et al. Adult aplastic anemia in Thailand: incidence and treatment outcome from a prospective nationwide population-based study. *Ann Hematol.* 2021; 100(10):2443-52. DOI: 10.1007/s00277-021-04566-0
  18. Wan Z, Chen M, Han B. Avatrombopag, a promising novel thrombopoietin receptor agonist for refractory/relapsed/intolerant non-severe aplastic anemia: a phase 2 single-arm clinical trial. *Ann Med.* 2023; 55(1):2224044. DOI: 10.1080/07853890.2023.2224044.
  19. Kojima S, Horibe K, Inaba J, Yoshimi A, Takahashi Y, Kudo K, *Et al.* Long-term outcome of acquired aplastic anaemia in children: comparison between immunosuppressive therapy and bone marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2000; 111(1):321-8. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02289.x.
  20. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, *Et al.* Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy--The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol.* 2000; 37(1):69-80. DOI:10.1016/s0037-1963(00)90031-3.
  21. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, *Et al.* First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2014; 99(12):1784-91. DOI: 10.3324/haematol.2014.109355.
  22. Peslak SA, Olson T, Babushok DV. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18(12):70. DOI: 10.1007/s11864-017-0511-z.
  23. Dufour C, Pillon M, Socié G, Rovò A, Carraro E, Bacigalupo A, *Et al.* Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol.* 2015; 169(4):565-73. DOI: 10.1111/bjh.13297.
  24. Goronkova O, Novichkova G, Salimova T, Kalinina I, Baidildina D, Petrova U, *Et al.* Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia. *Blood Adv.* 2023. 28; 7(6):953-62. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006716.
  25. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, *et al.* Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. *N Engl J Med.* 2022; 386(1):11-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2109965.
  26. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, *Et al.* Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2012; 367(1):11-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
  27. Lee JW, Lee SE, Jung CW, Park S, Keta H, Park SK, *Et al.* Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2019; 6(11): 562-72. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30153-X.
  28. Lino M, Jinguji A, Sato T, Nakadate A. Real-world experience of treatment with thrombopoietin receptor agonists in anti-thymocyte globulin-naïve patients with aplastic anemia: an observational retrospective analysis in a single institution. *Hematology.* 2022; 27(1):360-66. DOI: 10.1080/16078454.2022.2045725.
  29. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, *et al.* Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017; 376(16):1540-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878.
  30. Rush ET, Schaefer GB, Sanger WG, Coccia PF. Aplastic Anemia in Two Patients with Sex Chromosome Aneuploidies. *Cytogenet Genome Res.* 2015; 147(1):31-4. DOI: 10.1159/000441585.
  31. Aldarwish M, Alraithan I, Alawami F. Aplastic Anemia in Triple

- X Syndrome. *Children (Basel)*. 2023; 10(1):100. DOI: 10.3390/children10010100.
32. Urbanowicz I, Nahaczewska W, Celuch B. Narrative review of aplastic anemia-the importance of supportive treatment. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(1):694-699. DOI: 10.21037/apm-20-1957.
  33. Assi R, Garcia-Manero G, Ravandi F, Borthakur G, Daver NG, Jabbour E, *et al*. Addition of eltrombopag to immunosuppressive therapy in patients with newly diagnosed aplastic anemia. *Cancer*. 2018; 124(21):4192-4201. DOI: 10.1002/cncr.31658.
  34. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H, Rajala H, Gómez-Seguí I, Olson T, *et al*. STAT3 mutations indicate the presence of subclinical T-cell clones in a subset of aplastic anemia and myelodysplastic syndrome patients. *Blood*. 2013; 122(14):2453-9. DOI: 10.1182/blood-2013-04-494930.
  35. Narita A, Muramatsu H, Sekiya Y, Okuno Y, Sakaguchi H, Nishio N, *et al*. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica*. 2015; 100(12):1546-52. DOI: 10.3324/haematol.2015.132530.
  36. Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, Tichelli A, Risitano AM, Passweg JR, *et al*. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood*. 2012; 119(23):5391-6. DOI: 10.1182/blood-2012-02-407684.
  37. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Scheinberg P, Boss C, Sloand EM, *et al*. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica*. 2009; 94(3):348-54. DOI: 10.3324/haematol.13829.
  38. Young NS. Mouse medicine and human biology. *Semin Hematol*. 2013; 50(2):88-91. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.03.024.
  39. Calado RT, Graf SA, Wilkerson KL, Kajigaya S, Ancliff PJ, Dror Y, *et al*. Mutations in the SBDS gene in acquired aplastic anemia. *Blood*. 2007; 110(4):1141-6. DOI: 10.1182/blood-2007-03-080044.
  40. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Engl J Med*. 2009; 361(24):2353-65. DOI: 10.1056/NEJMra0903373.
  41. Calado RT, Cooper JN, Padilla-Nash HM, Sloand EM, Wu CO, *et al*. Short telomeres result in chromosomal instability in hematopoietic cells and precede malignant evolution in human aplastic anemia. *Leukemia*. 2012; 26(4):700-7. DOI: 10.1038/leu.2011.272.
  42. Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, Nathan DG. Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1975; 45(3):355-63.
  43. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, *et al*. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1988; 70(2):177-82. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1988.tb02460.x.
  44. Dokal I, Tummala H, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood*. 2022; 140(6):556-570. DOI: 10.1182/blood.2020006481.
  45. Niemeyer CM, Baumann I. Classification of childhood aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011; 2011:84-9. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.84.
  46. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(6):1311-36. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.08.011.
  47. Risitano AM, Kook H, Zeng W, Chen G, Young NS, Maciejewski JP. Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria measured by V beta CDR3 spectratyping and flow cytometry. *Blood*. 2002; 100(1):178-83. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0236
  48. Sloand E, Kim S, Maciejewski JP, Tisdale J, Follmann D, Young NS. Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood*. 2002; 100(4):1185-91. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0035.
  49. Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, Jiang J, Smith A, Mohamedali A, *et al*. Functional characterization of CD4+ T cells in aplastic anemia. *Blood*. 2012; 119(9):2033-43. DOI: 10.1182/blood-2011-08-368308.
  50. de Latour RP, Visconte V, Takaku T, Wu C, Erie AJ, Sarcon AK, *et al*. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia. *Blood*. 2010; 116(20):4175-84. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266098.
  51. Imada K, Obara N, Iida H, Imajo K, Maeda T, Usuki K, *et al*. Eltrombopag in Combination with Rabbit Anti-thymocyte Globulin/ Cyclosporine A in Immunosuppressive Therapy-naïve Patients with Aplastic Anemia in Japan. *Intern Med*. 2021; 60(8):1159-1168. DOI: 10.2169/internalmedicine.6063-20.
  52. Jeong DC, Chung NG, Cho B, Zou Y, Ruan M, Takahashi Y, *et al*. Long-term outcome after immunosuppressive therapy with horse or rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia in children. *Haematologica*. 2014; 99(4):664-71. DOI: 10.3324/haematol.2013.089268.
  53. Dufour C, Veys P, Carraro E, Bhatnagar N, Pillon M, Wynn R, *et al*. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2015; 171(4):585-94. DOI: 10.1111/bjh.13614.
  54. Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, *et al*. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1994; 330(4):249-55. DOI: 10.1056/NEJM199401273300404.
  55. Miyata T, Takeda J, Iida Y, Yamada N, Inoue N, Takahashi M, *et al*. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science*. 1993; 259(5099):1318-20. DOI: 10.1126/science.7680492.
  56. Tutelman PR, Aubert G, Milner RA, Dalal BI, Schultz KR, Deyell RJ. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype cells and leucocyte subset telomere length in childhood acquired aplastic

- anaemia. *Br J Haematol.* 2014; 164(5):717-21. DOI: 10.1111/bjh.12656.
57. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, Golubovskaya I, Kruchkova I, Bondarenko S, *et al.* Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. *Br J Haematol.* 2014; 164(4):546-54. DOI: 10.1111/bjh.12661.
  58. Yoshida N, Yagasaki H, Takahashi Y, Yamamoto T, Liang J, Wang Y, *et al.* Clinical impact of HLA-DR15, a minor population of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria-type cells, and an aplastic anaemia-associated autoantibody in children with acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2008; 142(3):427-35. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07182.x.
  59. Afable MG 2nd, Shaik M, Sugimoto Y, Elson P, Clemente M, Makishima H, *et al.* Efficacy of rabbit anti-thymocyte globulin in severe aplastic anemia. *Haematologica.* 2011; 96(9):1269-75. DOI: 10.3324/haematol.2011.042622.
  60. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, Yamazaki H, Takami A, Teramura M, *et al.* Minor population of CD55-CD59- blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. *Blood.* 2006; 107(4):1308-14. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2485.
  61. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, Shiobara S, Teramura M, Mizoguchi H, *et al.* Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *Eur J Haematol.* 2001; 66(3):200-5. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2001.00376.x.
  62. Maciejewski JP, Rivera C, Kook H, Dunn D, Young NS. Relationship between bone marrow failure syndromes and the presence of glycoposphatidyl inositol-anchored protein-deficient clones. *Br J Haematol.* 2001; 115(4):1015-22. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.03191.x.
  63. Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011; 66(2):202-13. DOI: 10.1093/gerona/glq180
  64. Brummendorf TH, Maciejewski JP, Mak J, Young NS, Lansdorp PM. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. *Blood.* 2001; 97(4):895-900. DOI: 10.1182/blood.v97.4.895.
  65. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, Wu CO, Calado RT, Young NS. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA.* 2010; 304(12):1358-64. DOI: 10.1001/jama.2010.1376.
  66. Sakaguchi H, Nishio N, Hama A, Kawashima N, Wang X, Narita A, *et al.* Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica.* 2014; 99(8):1312-6. DOI: 10.3324/haematol.2013.091165.
  67. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, *Et al.* Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(5):430-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1103975.
  68. Bacigalupo A, Brocchia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, *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(5):1348-53.
  69. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 2007; 357(22):2237-47. DOI: 10.1056/NEJMoa073275.
  70. Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, *et al.* 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. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06903.x.
  71. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, Dührsen U, *et al.* A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2011; 117(17):4434-41. DOI: 10.1182/blood-2010-08-304071.
  72. Gurion R, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, Yeshurun M, *et al.* Hematopoietic growth factors in aplastic anemia patients treated with immunosuppressive therapy-systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2009; 94(5):712-9. DOI: 10.3324/haematol.2008.002170.
  73. Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kühne T, Nissen C, *et al.* Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol.* 2005; 84(1):47-55. DOI: 10.1007/s00277-004-0930-3.
  74. Di Bona E, Rodeghiero F, Bruno B, Gabbas A, Foa P, Locasciulli A, *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). *Br J Haematol.* 1999; 107(2):330-4. DOI: 10.1046/j.1365-2141.
  75. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129(11):1428-1436. DOI: 10.1182/blood-2016-08-693481.
  76. Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, Hopson CB, Landis AJ, Valoret EI, *et al.* Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009; 27(2):424-30. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366.
  77. Groarke EM, Patel BA, Gutierrez-Rodriguez F, Rios O, Lotter J, Baldoni D, *et al.* Eltrombopag added to immunosuppression for children with treatment-naïve severe aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2021; 192(3):605-614. DOI: 10.1111/bjh.17232..
  78. Kaushansky K. Historical review: megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Blood.* 2008;111(3):981-6. DOI: 10.1182/

- blood-2007-05-088500.
79. Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, Keller GA, Donahue C, Schreiber RD, *et al.* In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. *Blood*. 1994; 84(12):4045-52.
  80. Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Kosaka Y, Yagasaki H, Watanabe K, *et al.* First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. *Haematologica*. 2014; 99(12):1784-91. DOI: 10.3324/haematol.2014.109355.
  81. Zheng Y, Liu Y, Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): a prospective comparison of four different regimens. *Exp Hematol*. 2006; 34(7):826-31. DOI: 10.1016/j.exphem.2006.03.017