



APLASIA MEDULAR

Dra. Ethel Barraza Sierra
Residente de Pediatría 1er año
12/12/2023



Hoja de Ruta

- Epidemiología
- Generalidades
- Definición
- Fisiopatología
- Manifestaciones clínicas
- Evaluación
- Clasificación de Severidad
- Diagnostico
- Diagnóstico diferencial
- Tratamiento
- Terapia de Inmunosupresión
- Profilaxis antimicrobiana
- Elegibilidad para el trasplante
- Complicaciones
- Bibliografía

Epidemiología

Enfermedad poco frecuente de aparición bimodal, la mitad de los casos ocurren en las primeras tres décadas de vida.

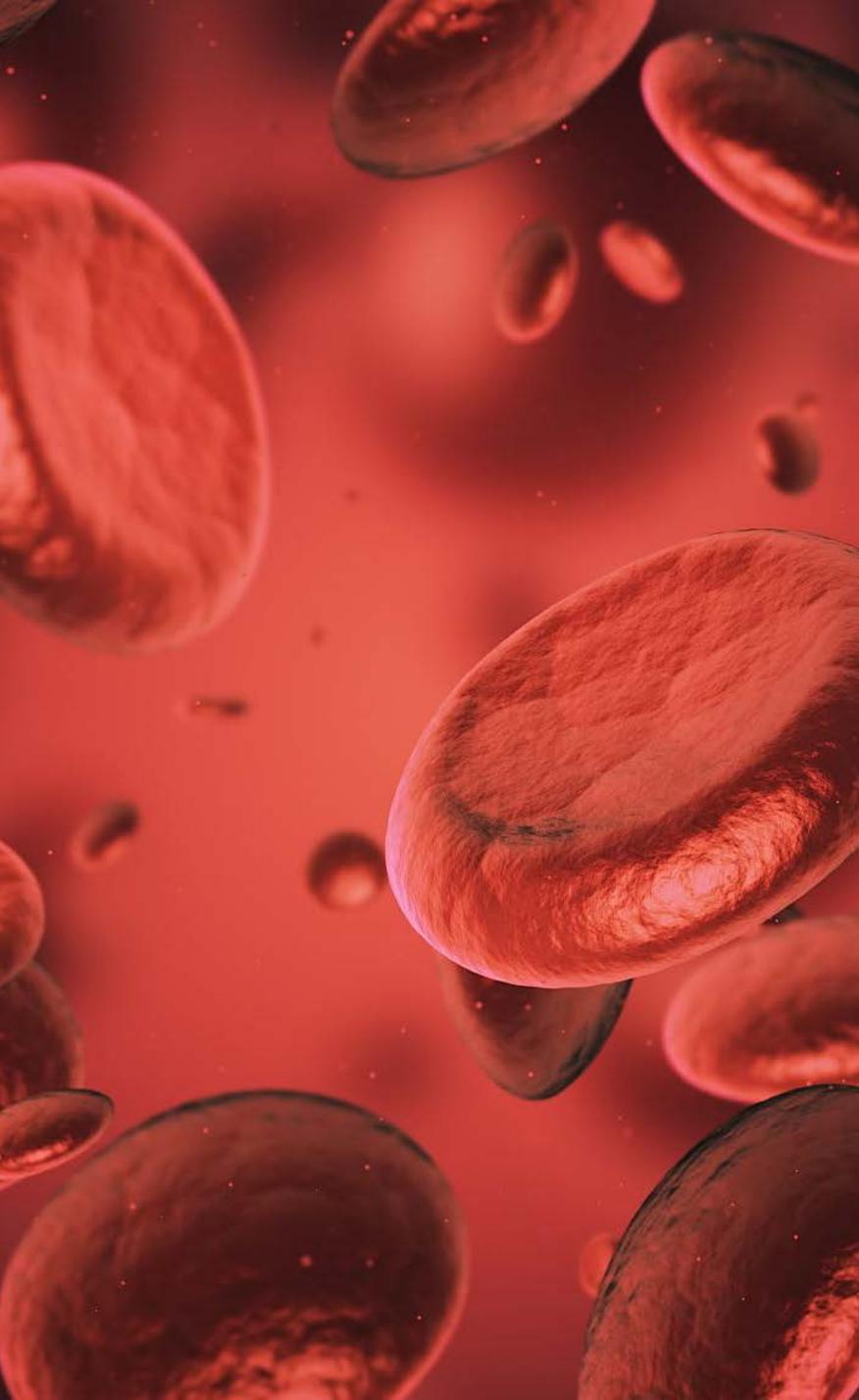
Incidencia estimada en países occidentales de 2-4/1.000.000 de niños <15 años y países orientales 2-3 veces mayor.

Proporción de sexos de AA es cercana a 1:1 en casi todos los estudios basados en la población.



Generalidades

- Primera descripción del caso fue publicada por Paul Ehrlich en 1888
- El término "anemia aplastique" se originó con Louis Henri Vaquez en 1904
- Características clínicas fueron descritas por Richard C. Cabot y otros patólogos a principios del siglo XX.
- El término "anemia aplásica" es inapropiado porque el trastorno se caracteriza por pancitopenia en lugar de anemia sola.



- Terminología confusa:
 - “Anemia”: capacidad temprana de medir los GR en un hematocrito. La mayoría de los pacientes con anemia aplásica tienen pancitopenia, con disminución de plaquetas, GB y eritrocitos.
 - "Aplásico”: falla de la médula para formar sangre, y la falla hematopoyética es el efecto en el órgano terminal de diversos mecanismos fisiopatológicos.
 - Una médula ósea aparentemente “vacía” puede ser capaz de sustentar una hematopoyesis normal

Aplasia Medular

Enfermedad caracterizada por pancitopenia con médula ósea hipocelular o acelular en ausencia de blastos y mielodisplasia.

Los síndromes de fallo medular pueden ser:

- Congénitos (15-20%)
- Adquiridos: Idiopáticas

2rias a daño: agentes físicos, químicos o infecciosos.

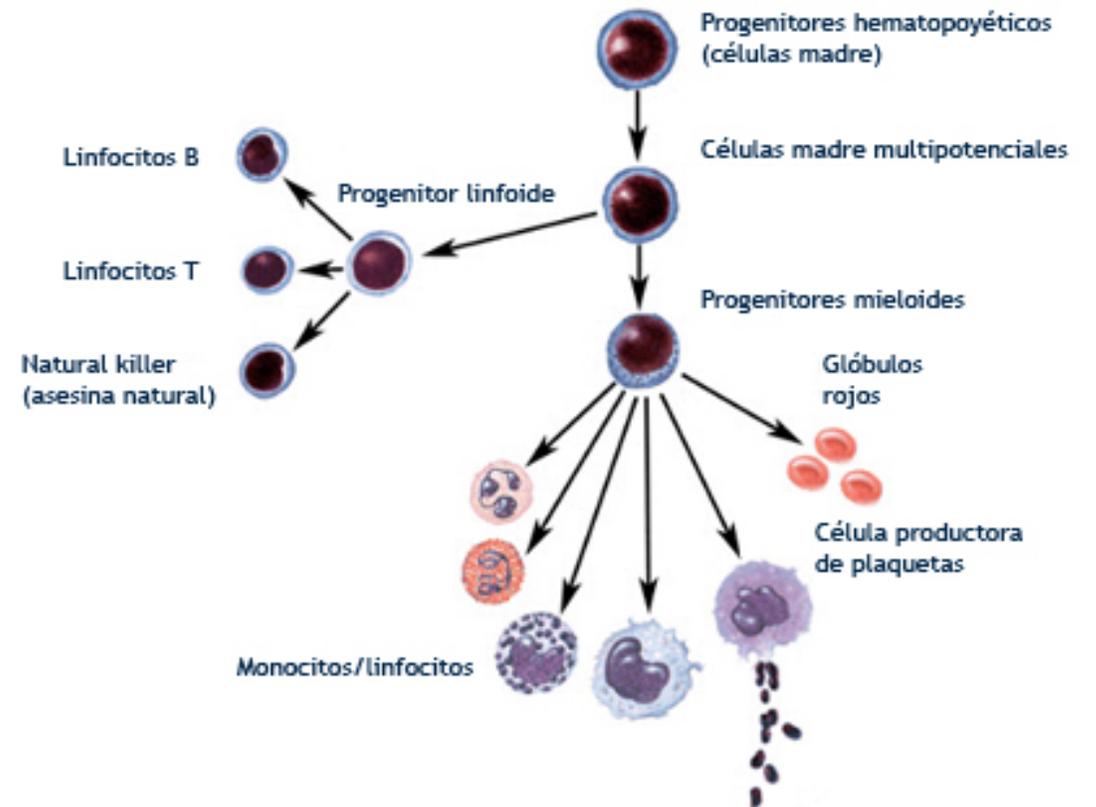
Tanto las formas hereditarias como las adquiridas pueden manifestarse en la infancia o adultez, siendo indispensable su correcto diagnóstico, debido a diferente abordaje terapéutico.

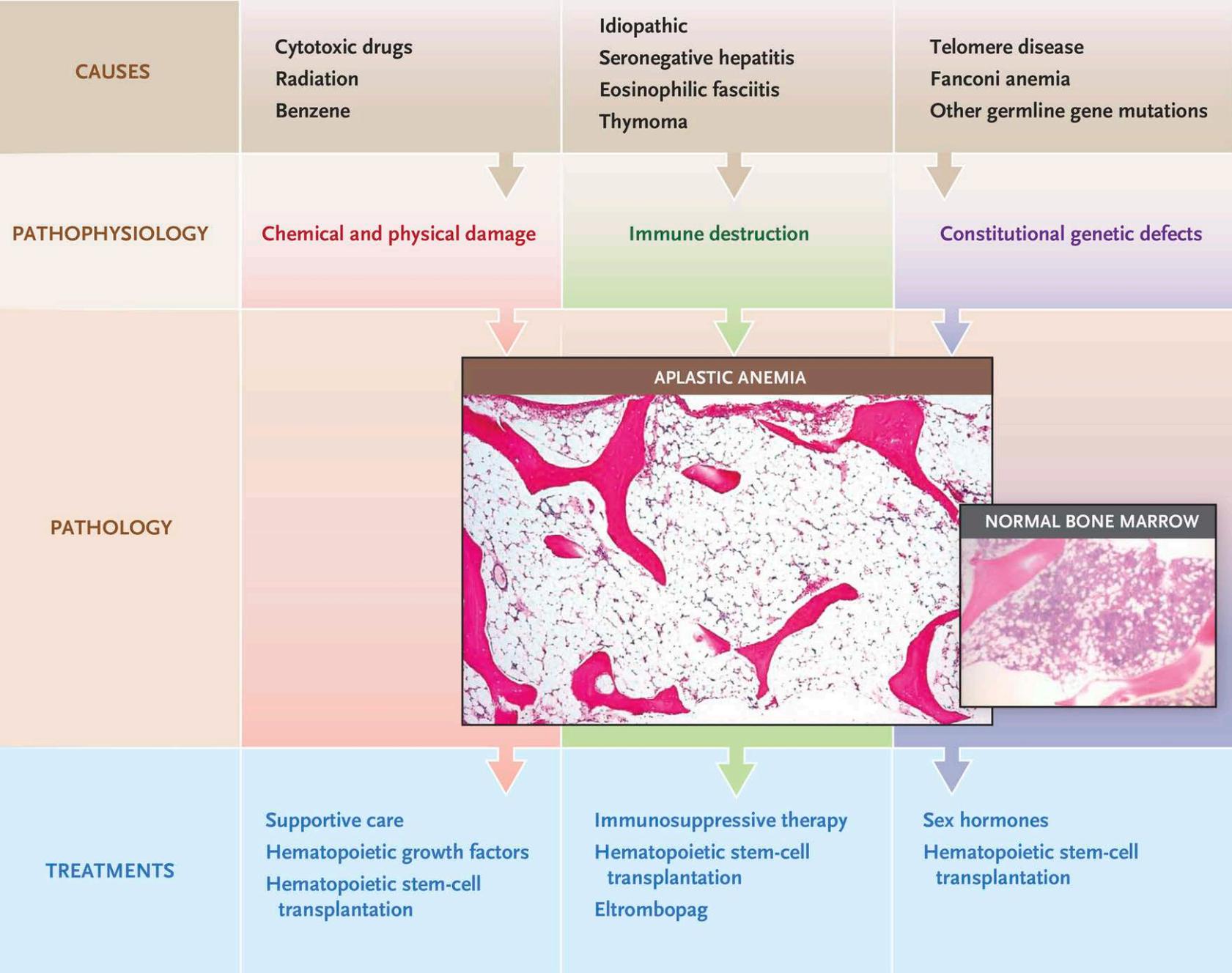
Fisiopatología

La AA se caracteriza por pérdida de células madre hematopoyéticas (HSC).

Células madre hematopoyéticas :

- Fuente de todas las células maduras de la sangre y los tejidos periféricos.
- Multipotentes
- Capacidad de autorrenovarse, tienen un potencial de linaje reducido pero alta capacidad proliferativa.
- Constituyen una pequeña población dentro de la fracción CD34+/CD38- de las células de la MO.
- Se pueden detectar en sangre periférica, de la que se pueden aislar para su uso en trasplantes de células hematopoyéticas.





Fisiopatología

Hay tres mecanismos fisiopatológicos principales que pueden conducir a una médula ósea "vacía" .

- Daño Directo a la médula
- Síndromes constitucionales
- Anemia aplásica inmune

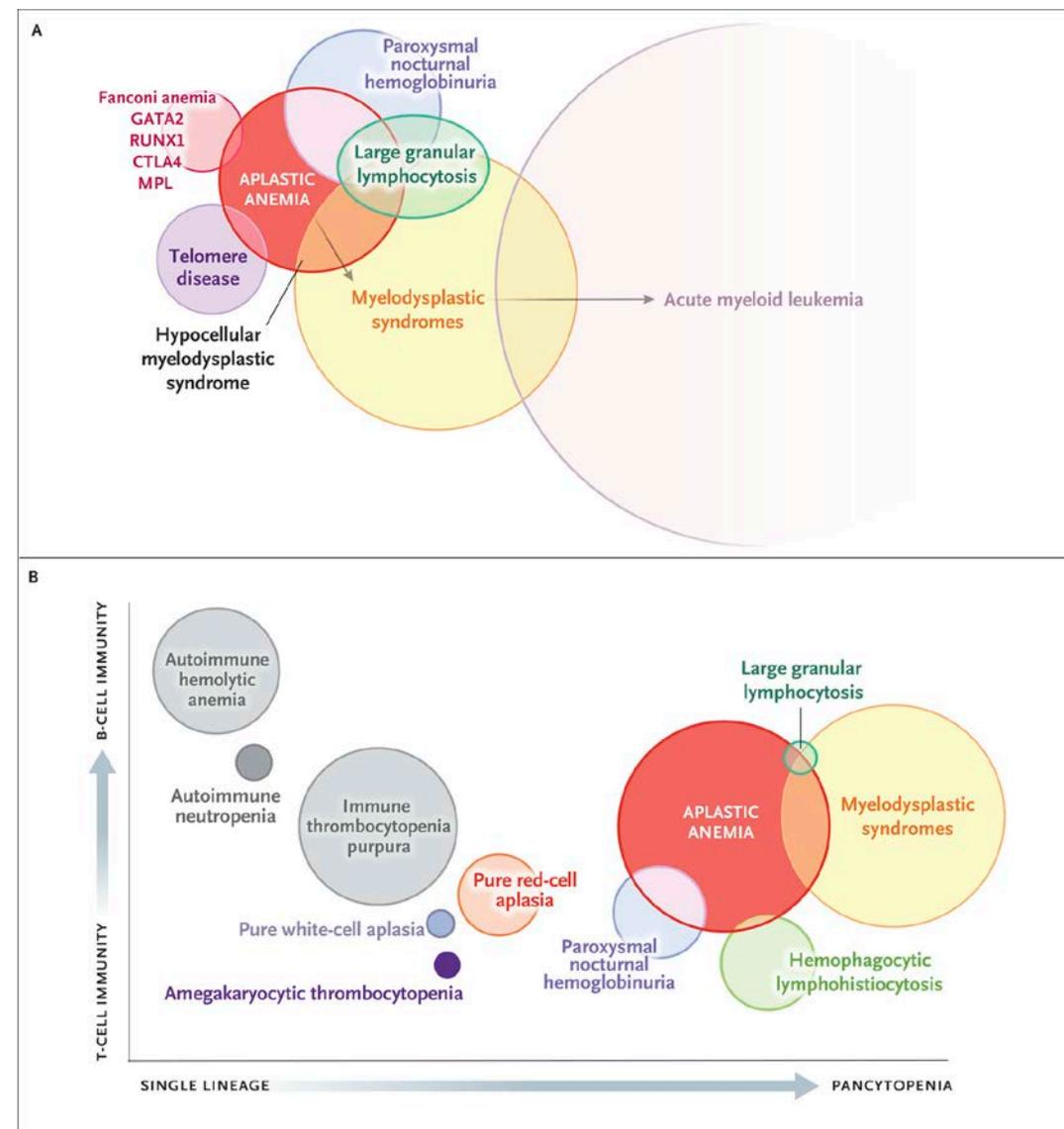
Table 1. Constitutional Marrow Failure Syndromes in Adults.*

Syndrome	Hematologic Presentation	Clinical Features	Genetic Features	Pathophysiological Features
Telomere diseases	SAA in childhood; MAA, macrocytic anemia, thrombocytopenia in adulthood	Early hair graying, pulmonary fibrosis, hepatic cirrhosis	<i>DKC1</i> , <i>TERT</i> , <i>TERC</i> , <i>RTEL1</i> , other rare mutations	Deficient telomere repair (telomerase enzyme complex), inadequate telomere protection (shelterin proteins)
Fanconi anemia	SAA in childhood; rare presentation as bone marrow failure, MDS, AML in adulthood	Short stature, café-au-lait spots, skeletal and urogenital anomalies	17 FANC genes	Deficient repair of interstrand DNA cross-links
<i>GATA2</i> deficiency	SAA, MDS, AML	Persistent and unusual infection (e.g., warts)	<i>GATA2</i>	Unknown
<i>CTLA4</i> deficiency	AA with low IgG	Intestinal disease, adenopathy, infection, autoimmunity	<i>CTLA4</i>	Immune de-repression

* AA denotes aplastic anemia, AML acute myeloid leukemia, MAA moderate aplastic anemia, MDS myelodysplastic syndrome, and SAA severe aplastic anemia.

Anemia aplásica en relación con otras enfermedades.

- El diagrama de Venn en el Panel A resalta la superposición de la anemia aplásica, tanto desde el punto de vista diagnóstico como fisiopatológico, con la hemoglobinuria paroxística nocturna, los síndromes mielodisplásicos y los síndromes de insuficiencia constitucional de la médula.
- El panel B muestra el espectro de citopenias inmunes. Los efectores inmunes dominantes están delineados en el eje y; por ejemplo, la destrucción autoinmune de las células de la sangre periférica está mediada principalmente por anticuerpos, mientras que las células T han sido implicadas en la destrucción de la médula.



Manifestaciones Clínicas

- Infecciones recurrentes debido a neutropenia; suelen ser bacterianas e incluyen sepsis, neumonía, infecciones de la piel (celulitis, abscesos) e ITU.
- Fácil formación de hematomas o sangrado, hemorragia mucosa o menorragia debido a trombocitopenia
- Fatiga y hallazgos cardiopulmonares asociados con anemia progresiva.
- La infección fúngica invasiva, causa común de muerte, especialmente en sujetos con neutropenia prolongada y grave.
- Otros pacientes son asintomáticos y presentan recuentos sanguíneos anormales.

Evaluación

- **Hemograma completo:** revela pancitopenia (neutropenia, trombocitopenia y anemia) junto con reticulocitopenia.
- El frotis de sangre periférica por lo general revela eritrocitos normocíticos, pero pueden ser macrocíticos (es decir, VCM >100 fl).
- No hay células anormales (p. ej., mieloblastos, células linfoides atípicas) a menos que exista un trastorno hematológico asociado.

Exámenes hematológicos obligatorio:	<ul style="list-style-type: none">- Hemograma completo- Recuento de reticulocitos- Mielograma- Biopsia medular- Cariotipo en médula ósea- Descartar falla medular congénita con estudio de fragilidad cromosómica espontánea e inducida con Diepoxibutano o Mitomicina, en sangre periférica o estudio molecular (NGS utilizar panel ampliado de falla medular congénita)- Grupo y Rh- Hemoglobina fetal- Test de Coombs directo- Estudio de cinética de hierro- Estudio de coagulación- Estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna por citometría de flujo y/o test de HAM.- Inmunoglobulinas y Subpoblaciones linfocitarias
Exámenes hematológicos Optativos	<ul style="list-style-type: none">- Vitamina B 12 sérica, ácido fólico sérico y eritrocitario- Eritropoyetina sérica
Bioquímica general	<ul style="list-style-type: none">- Pruebas de función hepática- Función renal- Electrolitos plasmáticos- LDH- Proteínas totales- Orina completa.

<p>Estudio Infectológico:</p>	<p>Estudio viral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serología (IGG E IGM) Virus Hepatitis A, antígeno de superficie Virus Hepatitis B, serología Virus Hepatitis C. -Serología (IgG e IgM) Citomegalovirus, Epstein-Barr, Parvovirus B19 - Reacción de polimerasa en cadena de Citomegalovirus, Virus Ebstein Barr, Virus Herpes simplex 1, Virus Herpes simplex 2, Herpes Humano 6, Parvovirus B 19 en sangre o médula ósea. - Elisa VIH - Serología HTLV 1/HTLV 2 <p>Estudio parasitológico (orientado a terapia)</p> <ul style="list-style-type: none"> - parasitológico seriado de deposiciones - Serología (IgG e IgM) para toxoplasmosis, toxocariasis y chagas.
<p>Otros</p>	<p>Imágenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rx de tórax - Ecografía abdominal - PPD o IGRAs (Eli-SPOT Quantiferon TB)
<p>Estudio de Histocompatibilidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> -HLA-A, HLA-B y HLA-DR en paciente, hermanos y padres. -Estudio de compatibilidad de alta resolución del paciente



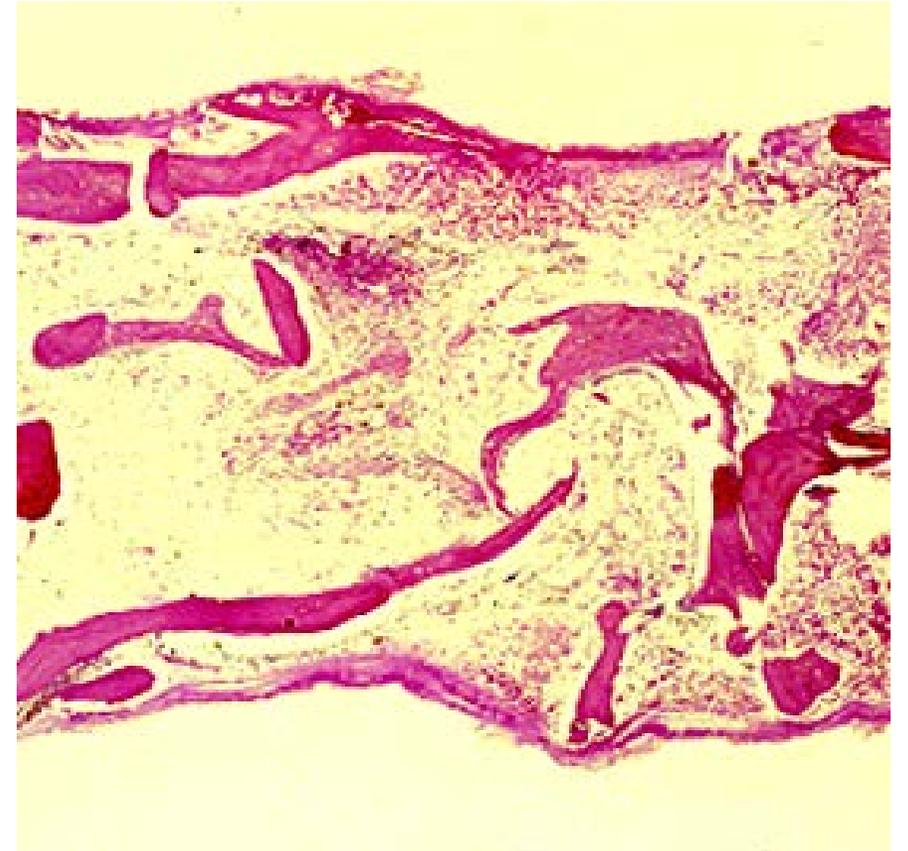
Historia: Etiología subyacente (p. ej., exposición a drogas/químicos, hepatitis u otras infecciones virales). Antecedentes familiares (citopenias y/o trastorno hereditario).



Examen físico: palidez y petequias. El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos no suelen estar agrandados en la AA; tales hallazgos sugieren un diagnóstico alternativo. Complicaciones de las citopenias (p. ej., sistema cardiovascular, evidencia de infecciones).

Biopsia de Médula ósea: Los hallazgos diagnósticos incluyen:

- MO profundamente hipocelular con disminución de todos los elementos; espacio de la médula está compuesto principalmente por células grasas y estroma de la médula.
- Las células hematopoyéticas residuales son morfológicamente normales y la hematopoyesis no es megaloblástica.
- No hay infiltración de la médula ósea con células malignas o fibrosis.



Diagnóstico



El diagnóstico es de exclusión, se debe descartar falla medular congénita, síndrome mielodisplásico (SMD) hipoplásico y hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).



Alrededor del 40-50% de los pacientes con AA presentan al diagnóstico pequeños clones hematopoyéticos con ausencia de glicosilfosfatidilinositol (GPI).



La médula ósea grasa sigue siendo una característica diagnóstica básica de la anemia aplásica.

Diagnóstico: Biopsia de MO

Criterios de diagnóstico: se define como pancitopenia con MO hipocelular en ausencia de infiltrado anormal o fibrosis de la médula.

- No se requiere una duración de las citopenias para establecer un diagnóstico de AA.
- En todos los niños con AA se sugieren pruebas para identificar anomalías genéticas hereditarias.
- A efectos de estratificación del riesgo y selección de terapia, AA se clasifica según los siguientes criterios:

Clasificación de Severidad

La gravedad de la AA está determinada por el nivel de citopenias y el grado de hipocelularidad, de la siguiente manera:

- AA moderada (MAA) se define al cumplir ambos de los siguientes hallazgos:

- Médula ósea hipocelular para la edad (normalmente <50 por ciento de celularidad).
- Disminución estable o que empeora en al menos una línea celular durante varias semanas, si se acompaña de hipocelularidad de la médula ósea en múltiples linajes celulares, documentada por:
 - -Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1500/microL (calculadora 1)
 - -Recuento de plaquetas <150.000/microL
 - -Anemia con recuento absoluto de reticulocitos (ARC) <60.000/microL

- No cumple con los criterios de AA grave (SA), como se describe a continuación.

● **AA grave (SAA):** los criterios para SAA son:

● Citopenias multilineales graves, definidas por ≥ 2 de los siguientes:

-RAN $< 500/\mu\text{L}$

-Recuento de plaquetas $< 20.000/\mu\text{L}$

-ARCO $< 60.000/\mu\text{L}$

Más uno de los siguientes:

● Hipocelularidad grave de la médula ósea (definida por uno de los siguientes):

-Celularidad de la médula $< 25\%$ de lo normal para la edad

-Celularidad de la MO $< 50\%$ de lo normal para la edad, con células hematopoyéticas no linfocíticas que representan $< 30\%$ de la celularidad

La recuperación espontánea de SAA es rara y, a menos que se trate con éxito; $> 70\%$ no sobrevivirá más allá de un año desde el diagnóstico.

● **AA muy grave (vSAA):** el diagnóstico de vSAA se basa en:

● Cumple los criterios para SAA, Más

● RAN $< 200/\mu\text{L}$ ($< 0,2 \times 10^9 /\text{L}$)

Diagnóstico diferencial

- Anemia megaloblástica
- Infiltración de la médula ósea (p. Ej., Mielofibrosis, diversos cánceres).
- Secuestro/redistribución (p. Ej., Hiperesplenismo)
- Neoplasias malignas mieloides (p. Ej., Síndrome mielodisplásico [MDS], leucemia mieloide aguda [AML])
- Anemia de Fanconi
- Disqueratosis congénita
- Anemia de Blackfan-Diamond.

Tratamiento

- El tratamiento de elección en las formas severas es el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).
- El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y la terapia inmunosupresora (TI) son tratamientos aceptados para pacientes con esta patología.
- Se estima que la supervivencia libre de enfermedad a los diez años en niños post trasplante es del 64 al 97%.

Tratamiento

- **AA grave y AA muy grave:** el tratamiento depende de la disponibilidad de un donante hermano (MSD) compatible con antígeno leucocitario humano (HLA); es decir, 8 de 8 o 10 de 10 compatibles con HLA).
- **Hermano donante compatible disponible:** se recomienda HCT alogénico en lugar de terapia inmunosupresora (IST).
- **AA moderada (MAA):** observación estrecha con cuidados de soporte como tratamiento inicial, en lugar de HCT o IST, siempre que se haya excluido un IBMFS subyacente.

Terapia de Inmunosupresión (IST)

Terapia de 1ra línea de SAA en pacientes que no tienen MSD compatible con HLA, o que no son médicamente aptos para un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT).

- **Linfoglobulina (Globulina antitimocítica de caballo) h-ATG:**
 - 40 mg/kg/día por 4 días. Administrar en 8 – 10 horas la dosis inicial y luego en 6-8 horas
 - Requerimientos para inicio: Recuento de plaquetas >50.000/mm³ previo a la infusión, pues induce trombocitopenia.
 - Profilaxis contra *Pneumocystis* con [pentamidina](#) o [atovacuna](#) a niños dentro de los tres meses posteriores a la recepción de ATG.

Ciclosporina A (CsA): se inicia el día 1, mantener nivel mínimo en sangre de 150-350 ng/ml. Si no hay nefrotoxicidad, se continua terapia por 1 año.

La dosis inicial de CsA es la siguiente:

- **Sin voriconazol**

- Edad ≤ 12 años – 7,5 mg/kg cada 12 horas

- Edad > 12 años: 5 mg/kg cada 12 horas para pacientes que no reciben profilaxis antimicótica

- **Actualmente toman voriconazol**: la dosis inicial es de 2,5 mg/kg c/12 hrs.

Si hay evidencia de recuperación estable del trilineaje, se intenta destete lento reduciendo gradualmente la dosis diaria en un 25% c/3 meses durante los 12 meses siguientes en niños que mantienen una respuesta completa (CR) o una buena respuesta parcial (PR).

Guías Chilenas: 6 mg/kg/día vía oral, en 2 dosis.

- **Metilprednisolona:**

Día 1 al 4: 2 mg/kg/día por 4 días en 2 dosis. Administrar 1 mg/kg 30 minutos previo al inicio de la infusión de la linfoglobulina y luego 1 mg/kg/ev a las 6 horas de la infusión.

Día 5 al 12: metilprednisolona 1 mg/kg/día ev. o prednisona 1.2 mg/kg/día oral.

Día 13 al 15 : metilprednisolona 0.5 mg/kg/día ev. o prednisona 0.6mg/kg/día oral.

Día 16 al 22 : metilprednisolona 0.25 mg/kg/día ev. o prednisona 0.3 mg/kg oral 16 al 18 y los días 20 y 22.

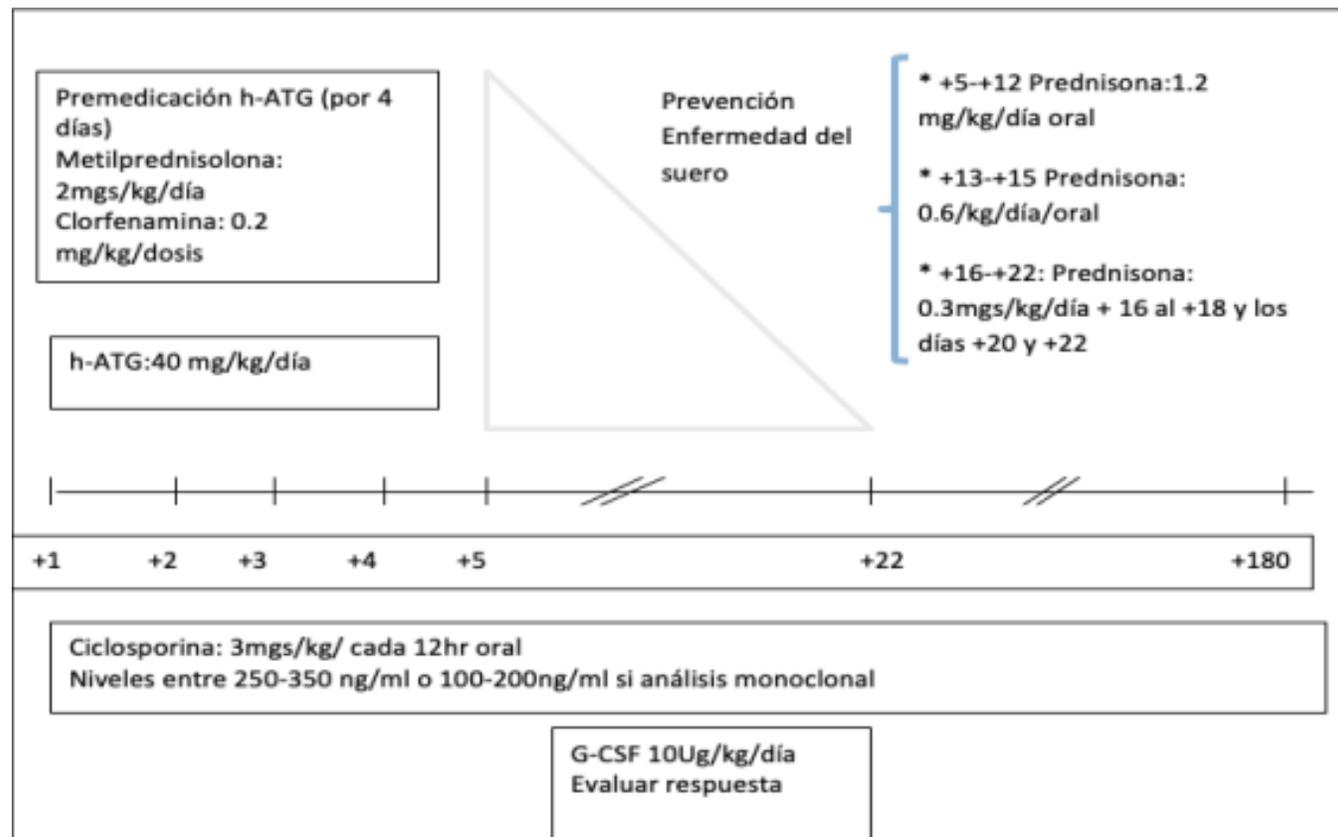
- **Clorfenamina:** 0,2 mg/kg/dosis (máximo 10 mg), ev, previo al inicio de la infusión de la linfoglobulina diariamente (durante los 4 días)

- **Paracetamol:** 15 mg/kg/ dosis previa a la administración de Linfoglobulina, los 4 días (máximo 1 gr).

- **G-CSF (Factor estimulador de colonias de granulocitos):**

Dosis: 10 ug/kg/día SC desde día 6 hasta tener RAN >1.000 en 3 días consecutivos, pasando luego a 3 dosis por semana. Se suprime con RAN >1500 y reiniciar con RAN <500

Evaluar día 21 y discutir en cada centro según respuesta y caso clínico suspender o mantener hasta el día 60.



- Criterios para evaluar respuesta

Respuesta completa	Hemoglobina (0.5-2 años: > o igual 10.5 gr/dl) (2-14 años: > o igual 11.5 gr/dl) (>15 años mujeres: >o igual 12 gr/dl >o igual 13 gr/dl en hombres) Reticulocitos corregidos > de 1% RAN > de 1500/mm ³ Plaquetas > de 100.000/mm ³
Respuesta parcial	Hemoglobina > de 8 gr/dl RAN > de 500/mm ³ Plaquetas > de 20.000/mm ³ Sin requerimiento transfusional
Sin respuesta	Ninguno de los criterios anteriores

Evaluación de respuesta a los 90 días	
Respuesta completa	Mantener ciclosporina con iguales niveles al menos por 1 año de logrado la respuesta completa e iniciar descenso progresivo en forma muy lenta (disminuyendo en 10% de la dosis total en forma mensual). Si se suspende dentro de los primeros meses, se ha visto que los pacientes pueden recaer y a veces no se obtiene respuesta al reiniciar la ciclosporina.
Respuesta parcial	Mantener dosis de ciclosporina hasta lograr respuesta total, completar al menos un año de logrado la respuesta y efectuar descenso según esquema de respuesta completa.
Sin respuesta	Reevaluar en comité nacional de aplasia para definir TPH alternativo: DNR o Haploidéntico o 2° inmunosupresión .
Evaluación a los 180 días de tratamiento	
Respuesta completa	Mantener ciclosporina con iguales niveles al menos por dos años e iniciar descenso progresivo en forma muy lenta (disminuyendo en 10% de la dosis total en forma mensual).
Respuesta parcial	Mantener ciclosporina.

Sin respuesta	Reevaluar en comité de aplasia para definir TPH donante alternativo: DNR o Haploidéntico o 2° inmunosupresión.
Evaluación a los 365 días	
Respuesta completa	Seguir con ciclosporina hasta completar al menos un año de logrado la respuesta y efectuar descenso muy lentamente
Respuesta parcial	Evaluar mantención de ciclosporina en rango terapéutico o iniciar descenso muy lento evaluando valores hematológicos en forma estricta.

- **Otros componentes** : no existe consenso con respecto a la adición del agonista del receptor de trombopoyetina (TPO), [eltrombopag](#) o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) al régimen IST para niños con SAA.

Profilaxis antimicrobiana

Profilaxis antibiótica

- Dirigida a prevenir infecciones por BGN. En estudios en población pediátrica se reportó, tras la profilaxis con ciprofloxacina, una disminución de los episodios de neutropenia febril, menor número de bacteriemias, requiriéndose un mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo para constatar su efectividad y la aparición de resistencia en la flora bacteriana intestinal.



- **Antifúngicos:** con RAN <500: para cobertura de hongos filamentosos, se recomienda Voriconazol según edad con medición de niveles plasmáticos 0,5 a 1mg/L. Mantener hasta tener RAN > 500.

Edad	Peso	Vía Administración	Dosis
2-12 años	<50 kilos	EV y VO	DC: 9 mg/kg c/ 12h DM: 8 mg/kg c/ 12h
>12 años	>50 kilos	EV y VO	DC: 6 mg/kg c/ 12 h DM: 4 mg/kg c/ 12 h

- **Profilaxis contra P. jirovecii:** No en forma rutinaria. Se recomienda su uso posterior al tratamiento inmunosupresor y en aquellos pacientes con linfocitos totales <1000 o recuento de CD4 <400/mm³, extendiéndose la misma hasta la recuperación de linfocitos (RAN >500) y luego de tres meses de finalizado el tratamiento inmunosupresor.
- Cotrimoxazol 3-5mg/kg/día en base a trimetropin cada 12 hrs, 3 veces por semana
- **CMV y EBV:** No estaría indicado el monitoreo rutinario de la carga viral. El riesgo de reactivación estaría asociado a regímenes más inmunosupresores (alemtuzumab, timoglobulina de conejo), en cuyo caso sí se sugeriría solicitar PCR cuantitativa para CMV y VEB en pacientes con fiebre sin foco y sin documentación microbiológica.

- **HSV-1 y VZV:** No se recomienda la profilaxis. En caso de contacto con varicela indicar profilaxis post exposición dentro de las 96 hs con gammaglobulina específica (VZIG) IM, 125 UI/10 Kg (dosis máx: 625 UI, gammaglobulina estándar (IGIv) Ev 400 mg/k o aciclovir vo desde el 7mo día de la exposición, por 7 días. En caso de infección por HSV-1/2 o VZV se deberá indicar tratamiento EV con aciclovir.
- **Influenza:** En pacientes con aplasia severa y post tratamiento con terapia con timoglobulina se recomienda la profilaxis post exposición con oseltamivir, dentro de las 48 hs del contacto y por diez días. Indicar tratamiento en caso de infección probada.



Elegibilidad para el trasplante

La elegibilidad para el trasplante de células hematopoyéticas (HCT) requiere una aptitud médica adecuada, incluida la función cardíaca, hepática y pulmonar, y otras consideraciones.

Búsqueda de donantes: la prueba del antígeno leucocitario humano (HLA) del niño y los hermanos debe realizarse inmediatamente después de establecer el diagnóstico de AA.

**Donante
emparentado/hermano
compatible**

solo 1/4 parte de los hermanos biológicos son totalmente compatibles con el HLA del paciente, y hay pocas probabilidades de que otros familiares sean totalmente compatibles.



Si se identifican varios hermanos compatibles con HLA, la selección favorece a donante con buena salud, de peso y edad similar (para una dosis de injerto adecuada), del mismo sexo (para disminuir el desajuste inmunológico) y serológico CMV.

Estado de donante y receptor.



**Donante no
emparentado (UD):**

si no hay un hermano compatible con HLA, se inicia búsqueda de un UD, independientemente de la gravedad de la AA. La probabilidad de encontrar un donante óptimo varía entre los grupos raciales y étnicos.

Complicaciones

➤ Principalmente infecciosas, asociadas a:

- Neutropenia persistente o severa (<200 NT)
- Descenso de los monocitos

Estos pacientes tienen un riesgo alto de infecciones fúngicas invasivas (*Aspergillus* spp).

➤ Anemia sintomática (p. ej., isquemia cardíaca, inestabilidad hemodinámica, empeoramiento de la ICC)

➤ Trombocitopenia (plaquetas <10.000/microL, o <50.000/microL asociada a sangrado)

- Coagulación intravascular diseminada
- Frotis de sangre periférica anormal (p. ej., microangiopatía, blastos)
- Anemia aplásica grave
- Linfocitosis hemofagocítica
- Emergencias metabólicas (p. ej., hipercalcemia sintomática, hiperpotasemia, síndrome de lisis tumoral)

Conclusión

La AA es una enfermedad poco frecuente en pediatría, siendo el tratamiento de elección en las formas severas el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Es por ello que uno de los principales desafíos consiste en prevenir la aparición de infecciones asociadas a la neutropenia severa y prolongada que padecen estos pacientes, siendo actualmente las infecciones bacterianas y fúngicas una de las principales causas de morbimortalidad.

Bibliografía

- Young, Neal S. Aplastic Anemia. N Engl J Med 2018; 379:1643-1656. DOI: 10.1056/NEJMra1413485
- Mónaco, A. (2018). Manejo infectológico de la aplasia medular severa en pacientes pediátricos. Actualizaciones En Sida E Infectología, 26(97). <https://doi.org/10.52226/revista.v26i97.24>
- Protocolo Nacional de Diagnóstico y Tratamiento de Aplasia Medular Adquirida en Pediatría 07/2022 COMITÉ PINDA-APLASIA
- Dr. Timothy S. Olson. Anemia aplásica: patogenia, manifestaciones clínicas y diagnóstico. 08 de junio de 2022. https://www-uptodate-com.sibudp.idm.oclc.org/contents/aplastic-anemia-pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=APLASIA%20MEDULAR&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Dr. Timothy S. Olson. Tratamiento de la anemia aplásica adquirida en niños y adolescentes. 29 de marzo de 2022. https://www-uptodate-com.sibudp.idm.oclc.org/contents/treatment-of-acquired-aplastic-anemia-in-children-and-adolescents?search=APLASIA%20MEDULAR&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. Semin Hematol 2017;54:81-86
- Kako S, Nakasone H, Endo H, Sakamoto K, Ashizawa M, Sato M, et al. Clinical course of patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome associated with persistent neutropenia. Hematol Oncol 2012; 30(2): 82–88