

22. Aplastická anémie

Jaroslav Čermák, Jan Starý

22.1. Úvod

Aplastickou anemii (AA) definujeme jako pokles buněčnosti dřeně a počtu elementů v periferní krvi pod dolní hranici definovaných hodnot. V etiologii AA se mohou uplatňovat infekční agens (viry hepatitid, parvovirus B19 aj., přecitlivělost na některé léky (chloramfenikol, sulfonamidy aj.), záření, podávání cyostatik a některé chemické látky, nicméně u více než 70 % aplastických anemií není příčina zjistitelná, mluvíme o idiopatické aplastické anemii. Za hlavní činitel se dnes při vzniku AA považuje imunitně zprostředkovaná destrukce krvetvorných buněk, Nejčastěji přijímaná teorie /1/ předpokládá toxický účinek určité noxy na kmenovou krvetvornou buňku, jenž vede k vytvoření nových (cizorodých) antigenů, jež vyvolávají imunitní reakci vedoucí k aktivaci cytotoxických T lymfocytů a apoptóze poškozených buněk, předpokládá se i určitá abnormální reakce regulačních T lymfocytů a porušení regulace délky telomér /2/, stejně jako udržování chronického zánětlivého mikroprostředí secernovanými cytokiny (IL-1,IFN γ).

22.2. Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

Současná klasifikace rozděluje AA na těžkou, velmi těžkou a středně těžkou formu AA /3,4/. Kritéria jednotlivých forem jsou uvedena v Tabulce 22.1.

Základními úkoly v diagnostice AA jsou potvrzení stupně AA a dif.dg. odlišení od jiných příčin pancytopenie a hypocelularity kostní dřeně, vyloučení některého z vrozených syndromů selhání krvetvorby, vyloučení jiné základní choroby a detekce možných cytogenetických abnormalit či PNH klonu /5/. Základními vyšetřeními nutnými pro dg. AA jsou sternální punkce, trepanobiopsie kostní dřeně a vyšetření periferní krve.

Stupeň aplastické anémie	Kritéria
Těžká aplastická anémie (SAA)	Snížená buněčnost dřeně (<25 % či 25-50 % s <30 % hematopoetických buněk, RTC <20x10 ⁹ /l), NS <0.5x10 ⁹ /l, PLT <20x10 ⁹ /l
Velmi těžká aplastická anémie (VSAA)	NS <0.2x10 ⁹ /l, jinak jako SAA
Méně těžká aplastická anémie (NSAA)	AA nesplňující kritéria pro SAA či VSAA

Tabulka 22.1. Stupně aplastické anémie /3,4/, RTC – retikulocyty, NS – neutrofilní segmenty, PLT – trombocyty.

Sternální punkce:

- morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení MDS či infiltrace maligními buňkami (z krvetvorné řady či jiných metastazujících nádorů)
- chromozomální vyšetření – k vyloučení chromozomálních aberací (zejména typických pro MDS /6/.

fakultativní (na specializovaném pracovišti):

- molekulární genetika – mutace genů zodpovědných za vrozená selhání krvetvorby (FA geny, RPL a RPS geny, *TERC/TERT* mutace, mutace *SBSD* genu, *GATA2* genu, *SAMD*, *SAMD1* genů), mutace genů uplatňujících se v rozvoji MDS

Trepanobiosie kostní dřeně:

- morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení MDS či infiltrace maligními buňkami (z krvetvorné řady či jiných metastazujících nádorů), posouzení event. fibrózy dřeně.

Periferní krev:

- KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů (splnění kritérií pro AA, vyloučení dysplastických změn či přítomnosti nádorových buněk, zejména „vlasatých buněk“ u *hairy cell* leukémie)
- Průtoková cytometrie – detekce event. PNH klonu
- Vyšetření chromozomálních zlomů (DEB test)
- Vyšetření elfo Hb (zvýšení u vrozených syndromů, prognostický význam)
- Biochemické vyšetření (jaterní funkce, hladina B12 a folátů)
- Virologické vyšetření (hepatitis A, B, C, EBV, CMV, HIV, parvovirus B19), event. kvantifernový test
- Vyšetření na systémové onemocnění (ANF, anti ds-DNA)
- HLA typizace (u kandidátů transplantace)

Další vyšetření (doporučená):

- Rtg. vyšetření (plíce, skelet) – k vyloučení vrozených abnormit
- USG břicha (k vyloučení hepatosplenomegalie, lymfadenopatie)
- Echokardiografie (k vyloučení vrozených malformací)

22.3. Léčba

a) Transplantace krvetvorných buněk

- **Alogenní příbuzenský dárce**

Léčba je standardně indikována v první linii u nemocných se SAA ve věku do 40 let, a to v co nejkratším termínu po diagnóze SAA. U nemocných mezi 40-60 rokem věku je indikace přísně individuální dle klinického stavu a dostupnosti dárce.

- **Alogenní nepříbuzenský dárce**

Léčba je indikována pro nemocné se SAA při selhání nejméně 1 cyklu léčby imunosupresí, při relapsu či klonální progresi choroby. V léčbě SAA v první linii je SCT od nepříbuzného dárce stále přístup vyhrazený zejména pro klinické studie /5/, stejně tak jako SCT od haploidentického dárce či užití pupečníkové krve /8,9/. Recentní výsledky ukazují na určitou oprávněnost SCT od nepříbuzného dárce v první linii u nemocných mladších 20 let s VSAA /18/.

U nemocných mladších 30 let je doporučeno v předtransplantačním režimu užití vysokých dávek Cyklofosfamidu (200mg/kg) s antithymocytárním globulinem (ATG – 90 mg/kg) /10/, alternativou ATG je podání alemtuzumabu /11/, jenž však není t.č. registrován. K imunosupresi po SCT je užíván Cyklosporin A (CS-A), event. v kombinaci s methotrexatem. Jako méně toxický přípravný režim je užívána kombinace Flu-Cy (Fludarabin 180mg/m² + Cyklofosfamid (120 mg/kg) ± ATG (40mg/kg) /12/.

b) Kombinovaná imunosuprese

Léčba kombinovanou imunosupresí je indikována u nemocných s SAA či VSAA, u nichž není přítomen vhodný příbuzenský dárce a u starších nemocných u nichž není SCT jako léčebný přístup indikována. U NSAA je kombinovaná imunosuprese indikována u nemocných závislých na transfuzích, s krvácivými a závažnými infekčními komplikacemi. Podání kombinované imunosuprese u nemocných starších 60 let je zvýšeno s vyšší incidencí mortality /13/. Druhý cyklus léčby kombinovanou imunosupresí je indikován při neúspěšné léčbě prvním cyklem, či při relapsu choroby u nemocných kde není indikována SCT /14/. Nejčastěji

používané schéma je u králičího ATG 3,75 mg/kg 5 dní či 4mg/kg 4 dny v kombinaci s krátkodobým nárazem kortikosteroidů (Prednison 1 mg/kg 1.-14.den s postupným vysazením) a dlouhodobým podáváním Cyklosporinu A v dávce 3-5 mg/kg a úpravou dávky dle hladiny CS-A v séru pod dobu nejméně 12 měsíců /15/. Odpověď na kombinovanou imunosupresi se projevuje v průměru za 3-4 měsíce. Podávání jiných imunosupresivních látek (mykofenolát mofetil, sirolimus) není považováno za standardní léčbu, stejně tak jako podávání danazolu či alemtuzumabu.

c) Eltrombopag

Eltrombopag je orálním agonistou trombopoetinového receptoru, jenž je efektivní u nemocných s refrakterní SAA /16/. Dle současného SPC přípravku je eltrombopag (Revolade) indikován u nemocných se SAA refrakterních na imunosupresivní terapii či těžce předlěčených a neindikovaných k SCT. Iniciální dávka přípravku činí 50mg denně a může být zvýšena dle efektu až na dávku 150 mg denně a poté je lék podáván v udržovací dávce dle efektu léčby na počet trombocytů po dobu 16 týdnů /17/.

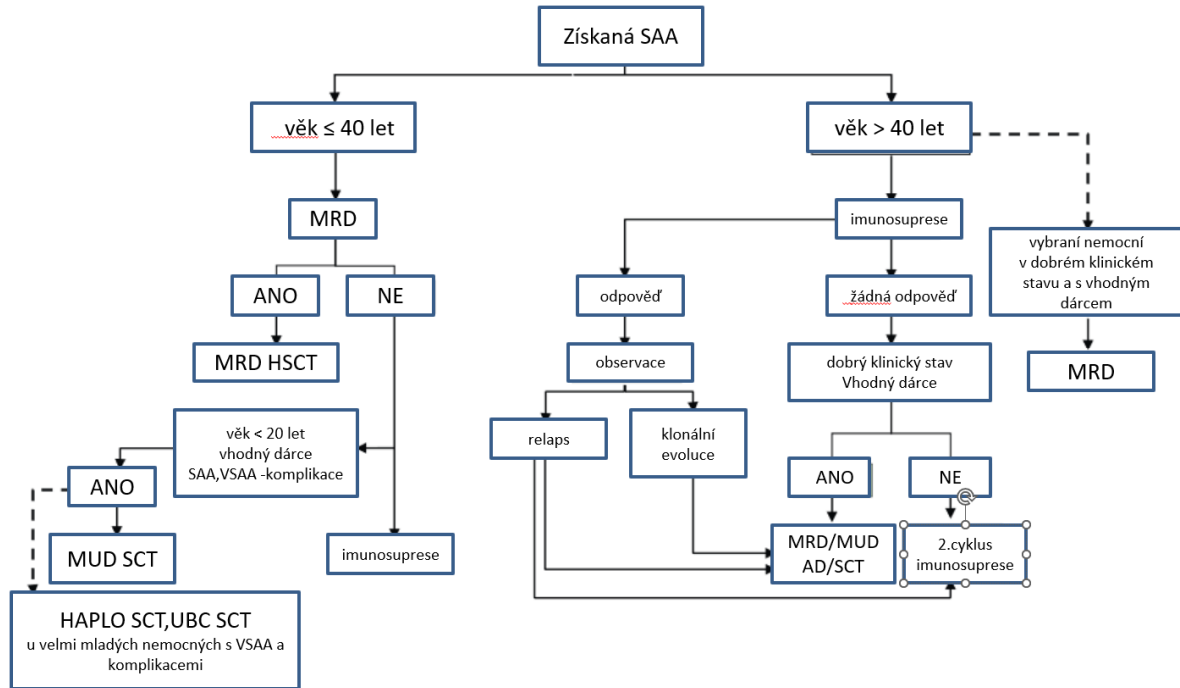
V současné době je doporučováno podávání eltrombopagu s CS-A či s kombinací ATG+CS-A /19/ a probíhají studie s podáváním avatrombopagu u SAA.

d) podpůrná léčba

- podávání transfuzí erytrocytů – indikováno ke korekci anémie a k zlepšení kvality života s udržováním individuální hodnoty Hb u nemocných (zejména s přihlédnutím ke komorbiditám), jsou podávány deleukotizované přípravky kompatibilní v Rh a Kell fenotypech, u nemocných léčených imunosupresí či SCT podáváme ozářené přípravky.
- podávání transfuzí trombocytů – profylaktické podávání je indikováno u léčených nemocných při počtu trombocytů $10 \times 10^9/l$, u nemocných s dalšími rizikovými faktory pro krvácení (horečka, sepse aj.) a při léčbě ATG je podání indikováno při počtu trombocytů $20 \times 10^9/l$, u neléčených nemocných není profylaktické podávání trombocytů indikováno, pokud nejsou přítomny známky krvácení. Při léčbě imunosupresí či SCT podáváme ozářené přípravky.
- nemocní s těžkou granulocytopenií jsou indikováni k profylaktickému podávání antibiotik a antimykotik, nemocným léčeným imunosupresí mohou být profylakticky podávána i antivirotika. U život ohrožující infekce je možno zvážit

podání transfuzí granulocytů. Podávání přípravků G-CSF vede většinou jen ke krátkodobému vzestupu počtu neutrofilů (např. při infektu).

- chelatační léčba je indikována na individuální bázi.



Obrázek 22.1. Schéma současného doporučení pro léčbu SAA.

MRD – shodný příbuzný dárce, MUD – shodný nepříbuzný dárce, HAPLO – haploidentická SCT, UBC – transplantace pupečnickové krve, AD – alternativní dárce

V současné době činí přežití 3 roky po SCT od shodného příbuzného dárce až 90 % u nemocných mladších 40 let a 70% u starších nemocných, kde je efekt zhruba adekvátní výsledkům imunosuprese, ale je přítomen vyšší výskyt relapsů. U cca 50 % nemocných s AA bývá přítomen PNH klon, což může predikovat lepší odpověď na imunosupresi, 10 % nemocných může vyvinout klasický obraz PNH (paroxysmální noční hemoglobinurie). Imunosupresivní léčba může způsobit únik některých mutovaných buněk z imunitního dozoru a postupný zisk dalších mutací vedoucích k rozvoji MDS a akutní leukémie (6-10 %). U stejného počtu nemocných může dojít k rozvoji solidních nádorů.

22.4. Čistá aplázie červené krevní řady (PRCA)

Čistá aplázie červené krevní řady je charakterizována normocytární normochromní anemií s chyběním retikulocytů (<0,1 %) v periferní krvi a absenci erytropoézy v kostní dřeni při zachovalé granulopoéze a trombopoéze. Etiologie je zřejmě různorodá, od selektivní imunotoxicity namířené proti prekurzorům erytropoézy až po tvorbu protilátek proti EPO. PRCA často doprovází jiná onemocnění a může být i jejich prvním projevem. Často se může jednat o thymom či jiné lymfoproliferativní onemocnění, infekci (mononukleóza, infekce parvovirem B19), ale i o nádorové či systémové onemocnění. V diagnostice se uplatňuje vyšetření kostní dřene pomocí sternální punkce a trepanobiopsie, vždy je třeba celkové vyšetření k vyloučení event.základního onemocnění. V léčbě se uplatňuje trojkombinace imunosupresiv (Prednison 20-30 mg + Cyklophosphamid 50-150 mg denně + Cyklosporin A 5-15 mg denně), tato léčba je efektivní u cca 80 % nemocných, u rezistentních forem lze použít i kombinaci s ATG, u thymomu vede provedení thymektomie většinou k normalizaci červeného krevního obrazu.

22.5. Léčba aplastické anémie v dětském věku.

Léčebnou metodou volby je po stanovení diagnózy SAA či VSAA transplantace krvetvorných buněk (HSCT) od HLA identického sourozence. Není-li nalezen a umožní-li klinický stav několikátýdenní prodlevu v léčbě a v registrech se nachází HLA identický (9-10/10) nepříbuzný dárce je indikována HSCT. Pokud v registrech není HLA identický dárce rychle k nalezení nebo klinický stav pacienta vyžaduje okamžitou léčbu, je zahájena kombinovaná imunosupresivní léčba antitymocyárním globulinem (první volbou je koňský globulin) a cyklosporinem A. Současné podání granulocytární kolonie stimulujícího růstového faktoru G-CSF má za cíl rychlý vzestup neutrofilů v krvi. Léčebná odpověď se hodnotí 120 dní od začátku léčby. Při jejím selhání je indikována HSCT od nepříbuzného nebo rodinného haploidentického dárce.

22.6. Vrozené syndromy selhání krvetvorby

Vrozené syndromy selhání krvetvorby (IBMT-inherited bone marrow failure) představují heterogenní skupinu vrozených onemocnění, jež jsou charakterizovány různým stupněm selhání jedné či více krvetvorných řad /20/, onemocnění jsou spojena s germinálními mutacemi genů postihujících různé buněčné funkce. Klinické příznaky IBMT jsou výsledkem kombinace

různého stupně cytopenie v jednotlivých krvetvorných řadách spolu s různými nehematologickými projevy, malformacemi skeletu i jiných orgánů, abnormitami kůže a sliznic, retardací růstu aj.. Většina IBMT je spojena s různě vysokým rizikem rozvoje solidních nádorů či MDS a akutní myeloidní leukémie (AML) v rané dospělosti. Nejčastějšími molekulárními mechanismy uplatňujícími se u IBMF jsou poruchy udržování délky telomér, reparace poškození DNA, biogeneze ribosomů, a kontroly proliferace. /21/.

Základní diagnostická a diferenciálně diagnostická vyšetření

- **sternální punkce a trepanobiopsie kostní dřeně:**
 - morfologie – k posouzení celularity dřeně, vyloučení progresu do MDS, resp. AML
 - chromozomální vyšetření – k vyloučení chromozomálních aberací
 - molekulární genetika – mutace genů zodpovědných za vrozená selhání krvetvorby, získané mutace prognosticky nepříznivých genů
- **periferní krev:**
 - KO + manuální diferenciální rozpočet + počet retikulocytů
 - vyšetření chromozomálních zlomů (DEB test)
 - vyšetření elfo Hb (zvýšení u vrozených syndromů), Hamův test (HEMPAS)
 - biochemické vyšetření (základní biochemie včetně vyšetření amyláz v séru speciální vyšetření-hladina ADA)
 - HLA typizace (u kandidátů transplantace)
- **další vyšetření - dg. vrozených malformací:**
 - Rtg. vyšetření (plíce, skelet, GIT), USG břicha, echokardiografie

a) Fanconiho anémie

Fanconiho anémie (FA) vzniká v důsledku mutace genů FANC komplexu (nejčastěji FANCA), jež se podílejí na opravě poškození DNA, u nemocných bývá přítomna progredující pancytopenie a zvýšené riziko maligního bujení, jež je 50x vyšší než v běžné populaci díky neschopnosti reparace poškození a persistenci vznikajících mutací. U nemocných mohou být přítomny kožní projevy (hyperpigmentované okrsky kůže), malformace skeletu (hypoplasie radií), malformace GIT, urogenitálního traktu aj.). Základním diagnostickým vyšetřením je vyšetření zvýšené incidence chromozomálních zlomů (DEB test), k potvrzení slouží molekulárně genetické vyšetření mutace genů FANC komplexu.

Onemocnění se projevuje rozvojem cytopenií v krevním obraze (nejčastěji trombocytopenií) mezi 6.-10.rokem věku, ale u části nemocných mohou projevy vzniknout až v rané dospělosti, kdy je třeba onemocnění odlišit od primárního MDS. Selhání kostní dřeně postihne do věku 40 let 50% pacientů. Kumulativní incidence AML je do věku 40 let 15-20 %, MDS do věku 50 let 40 %. Nejčastějšími solidními nádory jsou gynekologické malignity a nádory hlavy a krku s kumulativní incidencí 30 % do věku 40 let.

V léčbě FA je možno zkusit podávat danazol, jenž může vést k různě dlouhé normalizaci KO až u 70 % nemocných, jinak je metodou volby transplantace krvetvorných buněk, jež je absolutně indikována při známkách selhávání krvetvorby či progresu do MDS-AML.

b) Diamond-Blackfanova anémie

Diamond Blackfanova anémie (DBA) vzniká mutací RPS či RPL genů, zodpovědných za formaci 40S a 60S podjednotek ribosomů a tvorbu ribosomálního proteinu, onemocnění je spojeno se zvýšením ribosomálního stresu, s defektní translací a zvýšenou apoptózou vedoucí k rozvoji anémie. Onemocnění se typicky projevuje kongenitální izolovanou makrocytární anemií s erytoblastopenií v kostní dřeni a může být spojeno s anomáliemi skeletu (hlava, obličej), srdce, očí, viscerálních orgánů, retardací vývoje a růstu. K diagnostickým vyšetřením patří kromě sternální punkce vyšetření zvýšené hladiny erytrocytární deaminázy a zvýšené hladiny HbF a molekulárně genetické vyšetření. U cca 5-10 % nemocných je přítomen vývoj do MDS, vzácně do obrazu selhání kostní dřeně.

Podávání kortikosteroidů vede k dosažení transfuzní nezávislosti u 80 % nemocných s DBA a dávku je nutno titrovat na minimální efektivní množství. U nemocných neodpovídajících na kortikosteroidy a závislých na podávání transfuzí je nutno včas podávat chelatační léky k zamezení rozvoje přetížení železem a v dětství zvážit SCT, zejména pokud je přítomen vhodný příbuzenský dárce.

c) Shwachman Diamondův syndrom

Shwachman Diamondův syndrom (SDS) patří rovněž tzv. ribosomopatie. Mutace SBDS genu vede k poruše vazby a funkce ribosomálních podjednotek a defektní funkci RNA. V KO je přítomna zejména neutropenie a onemocnění je spojeno s insuficiencí exokrinní části pankreatu a sníženou hladinou amylázy v séru, abnormitami vývoje a skeletu, zejména malým vzrůstem. Dg. potvrzuje nález většinou bialeické mutace SBDS genu. Onemocnění je spojeno s poměrně vysokým rizikem přechodu do MDS a AML (35 % ve 30 letech), většinou s mnohočetnými aberacemi karyotypu a nepříznivou prognózou. SCT je u nemocných s SDS léčebnou metodou volby.

d) Dyskeratosis congenita

Dyskeratosis congenita (DC) vzniká v důsledku mutace DC genu kodujícího tvorbu jaderného proteinu dyskerinu hrajícího roli v maturaci rRNA a v aktivitě telomerázy stabilizující délku telomér. Onemocnění se projevuje cytopenií v jedné či více řadách a přítomností abnormální pigmentace kůže, dystrofií nehtů a leukoplakií sliznic spolu s abnormitami dalších orgánů. V diagnóze se uplatňuje molekulárně genetické vyšetření, měření délky telomér je pomocným vyšetřením. Cca u 15% nemocných dochází k rozvoji MDS a AML a karcinomů ze skvamózních buněk. SCT je léčebnou metodou volby.

e) Těžká kongenitální neutropenie

Těžká kongenitální neutropenie (SCN) je charakteristická počtem neutrofilů pod $0.2 \times 10^9/l$ a nálezem poruchy maturace granulocytární řady v kostní dřeni v důsledku mutace nejčastěji ELANE genu, jenž vede k deficitu elastázy neutrofilů nutné k aktivitaci G-CSF. Klinicky se projevuje recidivujícími infekty, v léčbě se uplatňuje pravidelné podávání G-CSF. SCT je metodou volby u nemocných neodpovídajících na růstové faktory a při progresi do MDS-AML, jež je častá (25% nemocných ve věku 15 let).

Vzácnou jednotkou je kongenitální amegakaryocytární trombocytopenie s izolovanou trombocytopenií, chyběním megakaryocytů v kostní dřeni při mutaci MPL genu kódujícího trombopoetinový receptor.

f) Kongenitální dyserythropoetické anémie

Kongenitální dyserythropoetické anémie (CDA) představují heterogenní skupinu vrozených onemocnění charakterizovanou anémií, inefektivní erythropoézou a morfologickými známkami dyserythropoezy v kostní dřeni. Původní klasifikace na 3 typy byla postupně rozšířena na 7 podtypů. Nejčastějším podtypem je CDAAII charakteristická mírnou až středně těžkou anémií, hyperplasií erythropoezy s multinukleárními erythroblasty v kostní dřeni a pozitivitou Hamova testu s dárcovskými, nikoli vlastními erythrocyty (HEMPAS), nejčastější mutací je mutace SECC23B genu. Pokud je léčba CDA nutná, jsou podávány transfuze erythrocytů, někdy je prováděna splenektomie, se SCT nejsou větší zkušenosti.

g) Syndromy mutace genů regulujících proliferaci a diferenciaci

GATA2 gen – zinc finger transkripční faktor se uplatňuje v regulaci efektivní genové exprese v kmenových krvetvorných buňkách, regulaci proliferace a diferenciaci. Heterozygotní mutace jsou spojeny s různým stupněm cytopenie, absolutní monocytopenií (MonoMac syndrom), imunodeficitem (plicní infekty), akvizicí mutací a chromozomálních aberací (-7,+8) a vysokým rizikem maligní transformace (85% nemocných – AML ve 40 letech !). Léčebnou metodou volby je SCT.

SAMD9/SAMD9L geny se uplatňují inhibičním působením v regulaci proliferace Mutace vedou k vystupňované inhibici s následnou kompenzační proliferací se vznikem dalších mutací, pancytopenií se změnami na 7. chromozomu a s rizikem rozvoje AML. Léčebnou možností je SCT /22/.

22.7. Literatura

- 1) Young NS: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Educational Program of the 55th ASH Annual Meeting and Exposition, 2013 pp. 76-81.
- 2) Townsley DM, Dumitriu B, Young NS: Bone marrow failure and the telomeropathies. Blood 2014; 124, 2775-2783.
- 3) Camitta BM, Rapoport JM, Parkman J, Nathan DG: Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood 1975; 45, 355-363.
- 4) Bacigalupo A, Hoes J, Gluckman E et al.: Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anemia (SAA): a report of EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988;70, 177-182.
- 5) Killick SB, Brown N, Cavenagh J et al.: Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia . Br J Haematol 2016; 172, 187-207.
- 6) Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM et al.: Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. Blood 2002; 99, 3129-3135.

- 7) Bacigalupo A: How I treat acquired aplastic anemia. *Blood* 2017; 129, 1428-1436
- 8) Passweg JR, Aljurf M: Treatment and hematopoietic SCT in aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48, 161.
- 9) Bacigalupo A, Socie G, Hamljadi R et al.: Current outcome of HLA identical sibling vs unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis. *Blood* 2013; 122, 21.
- 10) Storb R, Etzioni R, Anasetti C et al.: Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994; 84, 941-949.
- 11) Marsh JC, Pearce RM, Koh MD et al.: Retrospective study of alemtuzumab vs ATG-based conditioning without irradiation for unrelated and matched sibling donor in acquired severe aplastic anemia: a study from the British Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49, 42-48.
- 12) George B, Mathews V, Shaji RV et al.: Fludarabine-based conditioning for allogeneic stem cell transplantation for multiply transfused patients with Fanconi's anemia. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35, 341-343.
- 13) Tichelli A, Socie G, Henry-Amar M et al.: European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anemia Working Party. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1999; 130, 193-201.
- 14) Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmaier H et al.: Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Blood* 2012; 119, 5391-5396.
- 15) Young NS, Calado T, Scheinberg P: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006; 108, 2509-2519.
- 16) Desmond R, Townsley DM, Dumitriu et al.: Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood* 2014; 123, 1818-1825.
- 17) Scheinberg P: Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Educational Program of the 60th ASH Annual Meeting and Exposition, 2018 pp. 450-457.
- 18) Iftikhar R, Chandhury QUW, Anwer F et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in aplastic anemia: current indications and transplant strategies. *Blood Rev* 2021;47: 100772.
- 19) Peffault de la Tour T, Kulasekararaj A, Iacobelli S et al.: Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *New Engl J Med* 2022; 386: 11-23.
- 20) Savage SA, Dufour C: Classical inherited bone marrow failure syndromes with high risk for myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* 2017; 54, 105-114.
- 21) Park M : Overview of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Res* 2022; 57, S49-S54.
- 22) Dokal I, Tummala H, Vulliamy T: Inherited bone marrow failure in the pediatric patient. *Blood*; 2022; 140, 556-570.