

## HEMATOLOGÍA

## APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA (Caso Clínico)

Albert Bolaños Cubillo\*

### SUMMARY

Aplastic anemia is a haemopoietic stem-cell disorder that results in pancytopenia and hypocellular bone marrow. According to its etiology, it can be congenital or acquired. The pathophysiology of acquired aplastic anemia is immune mediated. Environmental exposures, such as drugs, toxins or viruses, are thought to trigger the aberrant immune response that eliminates the bone marrow stem-cells; besides, most cases are classified as idiopathic. In this review, I expose the case of a patient with pancytopenia and aplastic anemia, the causes of acquired aplastic anemia, its physiopathological mechanisms,

diagnostic criteria, differential diagnosis and possibilities of treatment.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina, 59 años, ama de casa, extabaquista, consulta al centro de atención primaria previo buen estado general, con historia de 8 días de equimosis generalizadas, fatiga y edemas en miembros inferiores. La paciente es hipertensa en tratamiento con Furosemida 40mg/día VO desde hace un año, Atenolol 100mg/

día VO desde hace 10 años y AAS 100mg/día VO; conocida dislipidémica recibiendo Gemfibrozil 600mg/día VO desde hace 7 años, trastorno depresivo tratada con Fluoxetina 20mg/día VO y con osteoartrosis en tratamiento con Ibuprofeno 400mg VO PRN, sin historia de exposición a tóxicos ni pesticidas. Presenta antecedente de sangrado uterino anormal con anemia severa hace 8 años que requirió transfusión de glóbulos rojos empacados y posterior histerectomía. Al examen físico la paciente se encontró

\* Médico Asistente General, Área de Salud de Guácimo.

Correspondencia: [albertbolanosmd@gmail.com](mailto:albertbolanosmd@gmail.com).

Descriptores: Aplasia Medular Adquirida, Pancytopenia, Anemia Macroscítica, Trombocitopenia, Leucopenia.

Abreviaturas: AM: Aplasia Medular. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos. EBV: Virus de Epstein-Barr. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. SMD: Síndromes Mielodisplásicos. HPN: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. AMO: Aspirado de Médula Ósea. TIS: Terapia Inmunosupresión. TMO: Trasplante Médula Ósea.

consciente, orientada, eupneica, pálida, afebril, normotensa. Boca sin gingivorragia, úlceras orales ni exudados, cardiopulmonar sin alteraciones, abdomen indoloro sin hepatoesplenomegalia ni masas; neurológicamente íntegro. Se documentan múltiples equimosis en miembros superiores, tórax anterior y miembros inferiores con petequias en tórax y antebrazos, sin adenopatías cervicales, axilares, supraclaviculares, epitrocleares ni inguinales palpables, con edema leve en miembros inferiores. La paciente tenía un hemograma normal 3 meses antes; al momento de la valoración se presentó con Hb 9.35g/dL, Hto 27.2%, VCM 107fL, HCM 37pg, retis disminuidos, frotis sin grumos plaquetarios ni blastos, leucocitos 2880 (PMN 987, Linfocitos 1600) y plaquetas 20.300/L. EGO sin hematuria, glicemia ayunas 103mg/dL, función renal normal,  $K^+$  4.4mEq/L,  $Na^+$  144mEq/L, función hepática normal, bilirrubinas normales, IgM por dengue negativo. La paciente fue referida al hospital regional por pancitopenia donde fue ingresada y posteriormente referida a Hematología de un hospital nacional donde se le realizó un aspirado de médula ósea con hipoplasia celular, proliferación de serie roja con megaloblastos y aumento de histiocitos maduros con diagnóstico de aplasia medular. Se manejó con vitamina B12 2cc IM cada día y ácido fólico

1mg/día VO y se enviaron nuevos laboratorios con VIH negativo, EBV negativo, CMV negativo, FR negativo, ANA negativo, complementemia normal, pruebas tiroideas normales, radiografía de manos, rodillas y columna lumbosacra con datos de osteoartritis y radiografía PA de tórax sin masas ni consolidaciones con cardiomegalia grado I. Al inicio del cuadro se suspendió la furosemida, aspirina, alopurinol, gemfibrozil e ibuprofeno y se le siguió el tratamiento con atenolol, lovastatina, ácido fólico y vitamina B12, con leve mejoría de las series hematológicas 4 meses después, con leucocitos en 4090 (PMN 1670, Linfocitos 1970), Hb 11.3g/dL, Hto 33.4%, VCM 106fL, HCM 36pg y plaquetas en 63.000/L.

## INTRODUCCIÓN

La Aplasia Medular (AM) o Anemia Aplásica es una patología que pertenece al Síndrome de Falla Medular, caracterizada por reducción importante del número de células progenitoras de las tres series hematopoyéticas en médula ósea y pancitopenia en sangre periférica. <sup>(4,5,12)</sup> La incidencia general es de 0.6 a 6.1 casos por cada millón de habitantes <sup>(4,12)</sup> de forma trifásica, el primer pico en la infancia entre los 2 y 5 años por causas hereditarias, un pico más común entre los 15 y 25 años, con otro subsecuente después de los 55 años. <sup>(4,5)</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Basado en un origen etiológico, podemos hablar de AM adquirida (80%) y AM congénita o hereditaria (<20%) como el síndrome de Fanconi o la disqueratosis congénita. <sup>(4)</sup> Es importante recalcar que hasta un 65-70% de los casos de AM adquirida su origen es idiopático; <sup>(4,12)</sup> y de las causas secundarias, aproximadamente el 25% se ha asociado a medicamentos <sup>(13,17)</sup> y menos de 5% asociado a una infección viral (cuadro #1). <sup>(12)</sup>

Cuadro #1.

Causas de Aplasia Medular Adquirida <sup>(4,13,17,18)</sup>

<b>Idiopática</b>
<b>Drogas por mecanismo dosis dependiente</b>
» Agentes citotóxicos
» Benceno
<b>Drogas por reacción adversa idiosincrásica</b>
» Antibióticos: Cloranfenicol, Sulfonamidas (Trimetoprim-Sulfametoxazol, Sulfasalazina)
» Antirreumáticos: Sales de oro, penicilamina
» Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Indometacina, Fenilbutazona
» Anticonvulsivantes: Fenilhidantoína, Carbamazepina.
» Antitiroideos: Propiltiouracilo, Metimazol
» Antidepresivos fenotiacinas
» Antidiabéticos: Clorpropamida
» Antihiperuricémicos: Colchicina
» Diuréticos: Furosemida
<b>Radiación-Radioterapia</b>
<b>Infecciones</b>
» Virus Ebstein-Barr (EBV)
» Parvovirus B19
» Virus de Hepatitis
» Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH)
» Micobacterias
<b>Trastornos Inmunológicos</b>
» Lupus Eritematoso Sistémico
» Fascitis Eosinofílica
» Enfermedad Injerto contra hospedero
» Hipogamaglobulinemia
» Timoma
<b>Hemoglobinuria Paroxística Nocturna</b>
<b>Embarazo</b>

La evidencia ha mostrado que la AM adquirida se trata de una enfermedad mediada por inmunidad. <sup>(4,19)</sup>. Un evento desencadenante, como un medicamento o infección viral, funciona como gatillo que induce una expansión oligoclonal aberrante de células T citotóxicas que suprimen la hematopoyesis mediante liberación de citoquinas Th1 como Interferón- $\gamma$  y Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ , las cuales provocan destrucción de las células progenitoras hematopoyéticas por citotoxicidad mediada por inmunidad e inducción de apoptosis celular. <sup>(3,4,19)</sup>. La causa de la activación de las células T aún no es clara. El Antígeno Leucocitario Humano HLA-DR2 se encuentra sobrerrepresentado en muchos pacientes con AM, relacionado con un rol de reconocimiento de antígenos. <sup>(5,19)</sup> Se habla también de un origen genético para su activación, como polimorfismos en los genes de citoquinas asociados con respuestas inmunes aumentadas, polimorfismos en el gen promotor TNF2 o mutaciones en el gen de perforinas (PRF1) que están sobreexpresados en estos pacientes. <sup>(4,19,16)</sup> También se ha asociado la presencia de autoantígenos; la Kinectina, una proteína expresada en todas las líneas celulares hematopoyéticas, se ha determinado su unión a anticuerpos en 40% de pacientes con AM. <sup>(9,19)</sup>. Puede darse el

caso de que ocurra evolución clonal en pacientes con AM adquirida, lo cual se refiere a una proliferación anormal de células progenitoras mutadas. <sup>(19)</sup> Durante el desarrollo de la aplasia, las células progenitoras normales son suprimidas, a diferencia de las células progenitoras mutadas que pueden proliferar y sufrir expansión clonal produciendo una población de células T aberrantes presentes en patologías como los síndromes mielodisplásicos (SMD) y la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). <sup>(3,19)</sup> La HPN es el desorden con la mutación somática (PIG-A) más frecuente en el contexto de AM adquirida, llevando a lisis de eritrocitos mediada por complemento, agregación plaquetaria e hipercoagulabilidad, manifestada por anemia hemolítica, trombosis venosa y pancitopenia. <sup>(3,19)</sup>.

Las clonas de SMD, que evolucionan en el contexto de AM, se caracterizan por aneuploidías cromosómicas como trisomía 8 y monosomía 7, llevando a una hematopoyesis inefectiva con pancitopenia, y células sanguíneas y precursoras dismórficas (displasia y blastos). <sup>(3,19)</sup>. Telómeros acortados producen apoptosis, senescencia celular e inestabilidad cromosomal, donde en estudios de

pacientes con AM severa, se han determinado en un 33-50% y se han relacionado con recaídas posterior al tratamiento inmunosupresor, evolución clonal y supervivencia. <sup>(14,19)</sup>

## DIAGNÓSTICO

La clínica de la AM adquirida es proporcional al grado de citopenias y al tiempo de evolución. <sup>(2,5)</sup> La presentación suele ser insidiosa (semanas) o abrupta (días), donde las primeras manifestaciones son producto de la trombocitopenia o la anemia (cuadro #2). <sup>(4)</sup>.

Cuadro #2. Manifestaciones Clínicas de Aplasia Medular Adquirida. <sup>(4,12,5)</sup>

Plaquetopenia	Anemia	Leucopenia
Petequias Equimosis Epistaxis Gingivorragia Hemorragia Mucosas Hemorragia retina	Fatiga Astenia Palidez Cefalea Palpitaciones	Infecciones recurrentes Fiebre Úlceras orales Úlceras faríngeas

La historia clínica debe dar énfasis a los antecedentes heredofamiliares de trastornos hematológicos y descartar antecedentes relacionados con tóxicos, radiación, medicamentos e infecciones previas o concomitantes. <sup>(1)</sup> El examen físico debe buscar signos de citopenias como palidez, taquicardia, equimosis o petequias. <sup>(1,4)</sup> La presencia de hepatoesplenomegalia o adeno-

patías debe sugerir un diagnóstico alternativo, ya que es más frecuente en patologías como leucemia o linfoma en comparación con AM. En menores de 40 años se debe descartar también malformaciones o estigmas sugestivos de AM hereditaria. <sup>(4)</sup> Un hemograma mostrará diversos grados de trombocitopenia, anemia y leucopenia con disminución de monocitos y granulocitos, con VCM normal o aumentado con anemia normocrómica, normocítica o macrocítica y reticulocitos típicamente bajos. El frotis de sangre suele no tener anomalías y descarta patologías como SMD, leucemias u otros procesos infiltrativos. <sup>(4)</sup> La aspiración de médula ósea (AMO) es primordial para el diagnóstico <sup>(1,2,5)</sup> con hipocelularidad definida por <30% de celularidad en pacientes de menos de 60 años y <20% en mayores de 60 años, con reemplazo medular por lagunas grasas; <sup>(4,10)</sup> y cierto grado de diseritropoyesis con megaloblastosis. <sup>(4)</sup> La neutropenia, plaquetopenia, reticulocitos y la médula ósea definen la severidad del padecimiento (cuadro #3). <sup>(2,4,5,8)</sup>

El perfil bioquímico como función renal, Coombs directo, transaminasas, bilirrubinas, lactato deshidrogenasa y proteínas

totales y fraccionadas se utilizan para diagnóstico diferencial. Una electroforesis de hemoglobina mostrará un aumento de la HbF en pacientes con AM. Se debe incluir también serologías virales por hepatitis, CMV, EBV, VIH; y evaluación por enfermedades autoinmunes con anticuerpos antinucleares y factor reumatoide. <sup>(1,4)</sup>

La citometría de flujo en sangre periférica ayuda a descartar casos de HPN, mientras que la cariotipificación de médula ósea ayuda a excluir casos de SMD hipoplásicos. <sup>(1,5)</sup> Si el paciente es menor de 40 años, se debe realizar tipificación de HLA y descartar causas hereditarias como anemia de Fanconi. <sup>(2)</sup> El diagnóstico diferencial de AM adquirida requiere de la exclusión de otras entidades que se presentan con pancitopenia. <sup>(2)</sup> Se debe descartar causas de hiperesplenismo, infecciones como CMV o VIH, y enfermedades del tejido conectivo como Lupus o Artritis Reumatoide. A nivel central, se

puede mencionar infiltración metastásica de médula ósea, linfoma, micosis o tuberculosis con infiltración medular, leucemias agudas, SMD, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, anemia megaloblástica, HPN, mielofibrosis y el síndrome hemofagocítico. <sup>(2,4)</sup>

## TRATAMIENTO

El tratamiento consta de dos componentes principales: medidas de soporte para protección del paciente ante las consecuencias de la pancitopenia (transfusiones, antibioticoterapia); y el tratamiento definitivo, que intenta acelerar la recuperación de la médula ósea. <sup>(2,4,12)</sup> Existen dos líneas de tratamiento: terapia de inmunosupresión (TIS) y trasplante de médula ósea (TMO). <sup>(1)</sup> La TIS es útil en pacientes sin donador compatible de cualquier edad y en mayores de 40 años; se puede mencionar la terapia combinada de inmunoglobulina antitimocito más ciclosporina (primera línea) con o sin citoquinas (Filgrastim o Sargramostim), Metilprednisolona, Alemtuzumab o Ciclofosfamida. <sup>(2,4,19)</sup> El TMO con donador emparentado es el tratamiento de elección de pacientes menores de 40 años con AM severa, donde la combinación con inmunoglobulina antitimocito y ciclosporina ha permitido una marcada reducción del rechazo

Cuadro #3. Clasificación de Aplasia Medular según severidad. <sup>(2,4,5,8)</sup>

Grado	Criterios Diagnósticos
No severa	Disminución celularidad de médula ósea más pancitopenia en sangre periférica sin criterios para AM severa o muy severa
Severa	Celularidad de médula ósea <25% Dos de los tres siguientes criterios en sangre periférica: » Conteo neutrófilos <500 » Conteo plaquetas <20.000 » Conteo de reticulocitos < 20.000 ó <1% reticulocitos corregidos
Muy severa	Mismos criterios de AM severa pero con conteo de neutrófilos menos de 200



del tejido. El TMO con donador no emparentado se asocia a mayor mortalidad y rechazo. <sup>(2,4,12)</sup> La mortalidad a 2 años en pacientes con AM severa o muy severa con tratamiento de soporte puede llegar hasta un 80% con un 20% de recuperación espontánea. <sup>(4,5,18)</sup> La tasa de supervivencia a 5 años con TMO con donador emparentado llegan a ser >90% mientras que con TIS puede llegar a 75%, estos últimos con tendencia a presentar mayor recidivas y evolución clonal tardía. <sup>(2,19)</sup>

## ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO

Basados en el caso previamente expuesto podemos caracterizar a nuestra paciente como una femenina de 59 años, hipertensa, dislipidéica, con depresión mayor, osteoartritis crónica y polifarmacia, que llegó con un cuadro agudo de pancitopenia, datos de anemia macrocítica arregenerativa, neutropenia moderada y trombocitopenia severa, y médula ósea hipocelular con proliferación de megaloblastos e histiocitos maduros. Un estudio de 106 pacientes con pancitopenia a los que se les realizó AMO mostró que los diagnósticos más frecuentes en pacientes >15 años fueron anemia megaloblástica, hipoplasia de médula ósea, y leucemia mieloide aguda. <sup>(10)</sup> La ausencia de blastos, junto con ausencia de adenopatías y bazo normal, nos ayudan a descartar leucemia aguda. Con este contexto, se podría proponer

la hipótesis diagnóstica de una anemia megaloblástica VS AM adquirida. En casos de anemia megaloblástica, un hemograma completo mostraría anemia macrocítica (VCM alto) con retis disminuidos, macroovalocitos, y puede existir trombocitopenia y leucopenia, con AMO hipercelular con proliferación de precursores eritroides megaloblásticos. <sup>(15)</sup> Como puntos a favor, los hallazgos en hemograma junto con la proliferación de megaloblastos en AMO son sugestivos de deficiencia de ácido fólico/cobalamina y el hecho de una leve mejoría posterior al uso de dichos medicamentos puede dar alta sospecha; pero la hipocelularidad en AMO, junto con la ausencia de síntomas neuropsiquiátricos y glositis a la valoración, pese al antecedente de cuadros depresivos, la bilirrubinemia indirecta normal y la ausencia de antecedentes de patología autoinmune, síntomas de dispepsia o síntomas de malabsorción influyen en el descarte del diagnóstico. En esto contexto, una cuantificación sérica de ácido fólico y cobalamina, una prueba de Schilling o una endoscopía gastroduodenal ayudarían con el descarte de esta patología. <sup>(15)</sup> Aunque la AM típicamente presenta pancitopenia con anemia normocítica normocrómica arregenerativa, en algunas ocasiones se observa macrocitosis leve, lo cual es compatible con nuestro caso, al igual que AMO hipocelular con megaloblastosis (4). Un estudio de 100 pacientes con

AM adquirida mostró que hasta un 80% de los casos se presenta con cuadro de AM no severo, con una presentación clínica en orden de frecuencia de fiebre, palidez, epistaxis, palpitaciones y fatiga <sup>(12)</sup> contrario a la literatura en general que refiere que las manifestaciones más frecuentes suelen ser producto de la trombocitopenia y anemia <sup>(4,5)</sup> como en el caso de nuestra paciente que inició con petequias, equimosis, fatiga y palidez. Con respecto al desencadenante de la AM, en menos del 30% de los casos se puede definir una causa subyacente, donde lo primero a descartar deben ser medicamentos o tóxicos, infecciones virales y enfermedades autoinmunes, <sup>(4,13)</sup> de las cuales se descartó artritis reumatoide y lupus, e infecciones por VIH, CMV, EBV y dengue. Basado en los medicamentos de la paciente, el atenolol se ha relacionado con trastornos hematológicos como trombocitopenia y agranulocitosis como reacción idiosincrásica muy rara <sup>(6)</sup> pero la paciente consumía este medicamento por más de 10 años sin problemas. El ibuprofeno pertenece a la familia de los AINES, de la cual, la indometacina y la fenilbutazona son los que tienen más reportes de aplasia medular. <sup>(6,12)</sup> El gemfibrozil tiene como reacción adversa rara reportada hipoplasia medular, anemia y leucopenia, pero el tiempo de ingesta de más de 7 años no calza con el cuadro agudo de la paciente. <sup>(6)</sup> Por último, la furosemida puede producir,

como reacción no dependiente de dosis, anemia, trombocitopenia y agranulocitosis con AM; medicamento que la paciente consumía desde hace un año. <sup>(6,7)</sup> Un estudio encontró que la furosemida tenía una asociación significativa con AM adquirida con un uso de al menos 5 meses con un riesgo atribuible de 1.7 por cada millón de habitantes. <sup>(11)</sup> Reportes de la FDA han mostrado una mayor incidencia de AM con furosemida en mayores de 60 años con una leve predominancia en sexo femenino, principalmente con uso del fármaco menos de un mes, aunque si han tenido reportes de utilización de hasta 6-12 meses <sup>(7)</sup> lo cual podría coincidir con el cuadro de nuestra paciente y con el hecho de una leve mejoría de la pancitopenia al haber suspendido el fármaco. Pese a lo anterior, hasta un 70% de los casos de pacientes con AM adquirida no se llega a conocer el desencadenante, haciendo ver que es una patología de la que aún hay mucho por conocer. <sup>(12,19)</sup>

## RESUMEN

La aplasia medular es una enfermedad de las células progenitoras hematopoyéticas caracterizado por pancitopenia e hipoplasia de médula ósea, que por su etiología puede ser congénita o adquirida. La fisiopatología de la aplasia medular adquirida es mediada por mecanismos inmunológicos, donde la exposición ambiental a medicamentos, tóxicos o virus

funciona como gatillo de respuestas aberrantes que desencadenan la destrucción de las células progenitoras, aunque la gran mayoría es clasificada de origen idiopático. El artículo presenta el caso de una paciente con pancitopenia y aplasia medular adquirida y da énfasis en los mecanismos fisiopatológicos, etiología, abordaje diagnóstico y diagnóstico diferencial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arranz R, Bendaña A, Bueno J, et al. *Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de la Aplasia Medular*. Asociación Española de Hematología y Hemoterapia, Subcomité de Aplasia Medular del Grupo Español de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos 2001: 1-12. <http://www.carloshaya.net/uchematologia/media/aplasia.pdf>. Consultada 26 de noviembre de 2010.
2. Bacigalupo A, Passweg J. *Diagnosis and Treatment of Acquired Aplastic Anemia*. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23: 159-170.
3. Bagby GC, Meyers G. *Myelodysplasia and Acute Leukemia as Late Complications of Marrow Failure: Future Prospects for Leukemia Prevention*. Hematol Oncol Clin N Am 2009 23: 361-376.
4. Bakhshi S, Abella E. *Aplastic Anemia*. Hematology, Red Blood Cells and Disorders. Emedicine Octubre 2010. <http://www.imecine.com/DisplayTopic.asp?bookid=6&topic=162>. Consultada el 26 de noviembre de 2010.
5. Brodsky RA, Jones RJ. *Aplastic anaemia*. Lancet 2005; 365: 1647-56.
6. Caja Costarricense de Seguro Social, Dirección de Farmacoepidemiología, Área de Medicamentos y Terapéutica Clínica. *Formulario Terapéutico Institucional para el Primer Nivel de Atención en Salud*. 2008; 13, 29, 53, 181, 185, 188, 222.
7. FDA Center for Drug Evaluation and Research, *Lasix ® Furosemide*. 2010; 1-9. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/016273s061lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/016273s061lbl.pdf). Accesada 29 de noviembre de 2010.
8. Guinan EC. *Acquired Aplastic Anemia in Children*. Hematol Oncol Clin N Am 2009; 23: 171-191.
9. Hirano N, Butler MO, von Bergwelt-Baildon M, et al. *Autoantibodies frequently detected in patients with aplastic anemia*. Blood 2003; 102(13): 4567-4575.
10. Jha A, Sayami G, Adhikari RC, Panta AD, Jha R. *Bone Marrow Examination in Cases of Pancytopenia*. J Nepal Med Assoc 2008; 47(169):12-7.
11. Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Clin Pharmacol Ther. 1991; 49(3): 330-341.
12. Malik S, Sarwar I, Mehmood T, Naz F. *Aetiological Considerations of Acquired Aplastic Anemia*. J Ayub Med Coll Abbottabad 2009; 21(3): 127-130.
13. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. *Drug-Induced Hematologic Syndromes*. Advances in Hematology 2009; Article ID 495863: 1-11.
14. Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. *Association of Telomere Length of Peripheral Blood Leukocytes with Hematopoietic Relapse, Malignant Transformation, and Survival in Severe Aplastic Anemia*. JAMA 2010; 304(12): 1358-1364.
15. Schick P. *Megaloblastic Anemia*. Hematology, Red Blood Cells and Disorders. Emedicine Octubre 2010. <http://www.imecine.com/DisplayTopic.asp?bookid=6&topic=1420>. Consultada el 26 de noviembre de 2010.
16. Solomou E, Gibellini F, Stewart B, et al. *Perforin gene mutations in patients with acquired aplastic anemia*. Blood 2007; 109(12): 5234-5237.
17. Wolverton S, Remlinger K. *Suggested Guidelines for Patient Monitoring: Hepatic and Hematologic Toxicity Attributable to Systemic Dermatologic Drugs*. Dermatol Clin 2007; 25: 195-205.
18. Young N. *Acquired Aplastic Anemia*. JAMA 1999; 282(3): 271-278.
19. Young N, Calado RT, Scheinberg P. *Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia*. Blood 2006; 108: 2509-2519.