

Anemia Aplásica, um Diagnóstico Diferencial de Pancitopenia: Relato de Caso e Revisão da Literatura

RAFAELA DE OLIVEIRA BARBOSA

Residente do Programa de Pediatria da
Universidade Federal do Amazonas/UFAM
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

MARIA CLARA DA SILVA LIMA

Residente do Programa de Pediatria da
Universidade Federal do Amazonas/UFAM
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

VERA LÚCIA COUTINHO BATISTA

Coordenadora do Programa de Residência Médica de Pediatria da
Universidade Federal do Amazonas – UFAM

CLEBER NUNES ALEXANDRE

Cirurgião-dentista da Fundação de Hematologia e
Hemoterapia do Amazonas/FHEMOAM
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

CINTHIA CRISTINA MATHEUS XEREZ ALBUQUERQUE

Hematologista Pediátrica da Fundação de Hematologia e
Hemoterapia do Amazonas/-FHEMOAM
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

LETÍCIA DÁVILA PORTUGAL

Hematologista Pediátrica e Docente da
Universidade Federal do Amazonas/UFAM
Manaus, Estado do Amazonas, Brasil

Resumo

A anemia aplásica (AA) é uma doença rara e a mais frequente das síndromes de falência medular. Caracteriza-se por lesão ou perdas das células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, resultando em hipoplasia da medula óssea na ausência de processo neoplásico, mieloproliferativo e/ou fibrose medular. Conseqüentemente, ocorre diminuição das três séries de células maduras no sangue periférico (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), levando a repercussões sistêmicas

secundárias à pancitopenia. No Brasil, ainda existem poucos estudos sobre a incidência de anemia aplásica e a literatura retrata o Sudeste Asiático como a região de maior prevalência nessa doença, com provável associação à exposição exacerbada a toxinas e vírus. O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de anemia aplásica na faixa etária pediátrica como diagnóstico de exclusão frente à pancitopenia sem visceromegalias, bem como despertar a atenção dos profissionais de saúde no diagnóstico diferencial dentre as desordens hematológicas na infância.

Palavras-chave: Anemia aplásica idiopática; Aplasia de medula; Pancitopenia.

Abstract

Aplastic anemia (AA) is a rare disease and the most frequent among the spinal cord failure syndromes. It is caused by the damage or loss of pluripotent hematopoietic stem cells, resulting in bone marrow hypoplasia in the absence of a neoplastic, myeloproliferative and/or medullary fibrosis process. Therefore, there is a decrease in the three series of mature cells in the peripheral blood (erythrocytes, leukocytes and platelets), leading to systemic repercussions secondary to pancytopenia. In Brazil, there are still limited studies on the incidence of aplastic anemia and the literature describes Southeast Asia as the region featuring the highest prevalence of the disease, probably associated to anexacerbated exposure to toxins and viruses. The goal of this paper is to report a clinical case of aplastic anemia in the pediatric age group as a diagnosis of exclusion in the presence of pancytopenia without visceromegaly, as well as to raise awareness of health professionals in the differential diagnosis as one of the hematological disorders in childhood to consider.

Keywords: Idiopathic aplastic anemia. Bone marrow hypoplastic. Pancytopenia.

1 INTRODUÇÃO

A anemia aplásica é uma doença rara e a mais frequente das síndromes de falência medular. Caracteriza-se por lesão ou perdas das

células-tronco hematopoiéticas pluripotentes, resultando em hipoplasia da medula óssea, na ausência de processo neoplásico, mieloproliferativo e/ou fibrose medular. Conseqüentemente, ocorre diminuição das três séries de células maduras no sangue periférico (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), levando a repercussões sistêmicas secundárias à pancitopenia (HARTUNG *et al.*, 2013; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; OLSON, 2019; ZAGO, 2013).

A literatura retrata o Sudeste Asiático como a região de maior prevalência nessa doença, com provável associação à exposição exacerbada a toxinas e vírus. No Brasil, ainda existem poucos estudos sobre a incidência de anemia aplásica (ZAGO, 2013).

A doença pode ser associada a fatores congênitos ou idiopáticos. Dentre as formas congênitas da doença, destacam-se: disceratose congênita, anemia de Fanconi, trombocitopenia amegacariocítica e síndrome de Schwachman-Diamond. Em contrapartida, em 60% a 75% dos casos, não se identifica um agente causal, sendo assim considerada como idiopática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013)

Estudos epidemiológicos tentam correlacionar o desenvolvimento da anemia aplásica idiopática à exposição de radiação ionizante, a agentes químicos, a drogas ou a infecções virais. Contudo, segue-se sem identificação de um mecanismo exato para o desenvolvimento da doença. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; ZAGO, 2013).

Segundo o Ministério da Saúde do Brasil, no Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplásica Adquirida, de 2013, estima-se uma incidência de anemia aplásica adquirida entre 2 a 4 pessoas/1.000.000/ano, com uma pequena porção de pacientes manifestando a forma congênita da doença e dois picos etários na forma idiopática, um primeiro entre 10 e 25 anos e um segundo após os 60 anos de idade.

Geralmente, os pacientes com aplasia de medula procuram assistência médica devido aos sintomas secundários à pancitopenia. Fraqueza progressiva, sufusões hemorrágicas e infecções oportunistas, respectivamente relacionadas à anemia, à plaquetopenia e à neutropenia, são também relatadas. Porém as manifestações hemorrágicas são as que mais chamam a atenção do paciente e o que o

leva a procurar assistência médica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; OLSON, 2019).

A classificação da doença não é uniforme, podendo levar em conta sua severidade e etiologia. Quanto à severidade, a classificação mais aceita utiliza o termo em que anemia aplásica severa é definida nos indivíduos que apresentem menos de 25% de celularidade na medula óssea; ou menos de 50% de celularidade em que menos de 30% são células precursoras hematopoiéticas. Além disso, granulócitos < 500/mm³, plaquetas < 20.000/mm³ e reticulócitos corrigidos < 1% (CAMITTA, 1990; CAMITTA *et al.*, 1976; NATHAN *et al.*, 1975; ROZMAN *et al.*, 1987).

Dessa maneira, se a contagem de granulócitos for < 200/mm³, definimos a anemia aplásica como muito severa. Na ausência dessas condições, a anemia aplásica será definida como moderada. (CAMITTA, 1990; CAMITTA *et al.*, 1976; NATHAN *et al.*, 1975; ROZMAN *et al.*, 1987).

O diagnóstico é confirmado por meio de biópsia da medula óssea e o tratamento é instituído de acordo com a classificação de etiologia e severidade do paciente. Os estudos demonstram que a primeira linha de tratamento a ser seguida em pacientes portadores de anemia aplásica severa idiopática é o transplante de medula óssea, contudo, na ausência de um doador HLA-idêntico, faz-se uso da terapia imunossupressora combinada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; YOSHIDA *et al.*, 2014).

É importante salientar que as anemias aplásicas severa e muito severa, se não forem diagnosticadas e tratadas adequadamente, correm grande risco de levar a óbito ainda no primeiro ano de doença. (HARTUNG *et al.*, 2013)

Profissionais de saúde que atuam na atenção básica ou no pronto atendimento de urgência podem ser os primeiros a reconhecerem e/ou suspeitarem de anemia aplásica frente a um quadro de pancitopenia na ausência de visceromegalias e, se for o caso, a encaminharem o doente à unidade de referência para tratamento especializado, contribuindo ativamente no diagnóstico precoce e no aumento na sobrevida.

2 OBJETIVO

Relatar um caso clínico de anemia aplásica idiopática severa como diagnóstico diferencial na investigação de pancitopenia na faixa etária pediátrica.

3 MATERIAL E METÓDO

Revisão da literatura e prontuário médico. O presente relato foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) registrado com o CAEE 48038121.2.0000.0009

4 RELATO DO CASO

Criança do sexo feminino, de 11 anos de idade, natural e procedente de Manaus (AM), procurou atendimento médico em unidade básica de saúde com quadro de sonolência persistente, fadiga constante e pequenas manchas avermelhadas pelo corpo, com evolução de aproximadamente 2 meses. Ao exame físico, criança apresentava-se afebril e com presença de equimoses espontâneas associada à hematoquezia de pequena monta. Na ocasião, foi realizado hemograma pelo qual detectou-se quadro de anemia e plaquetopenia (hemoglobina 7.5 g/dL, hematócrito 21.3%, VCM 96.2fl, HCM 34pg, CHCM: 36.5g/dL, RDW 19.9%, leucócitos 4.38mm³, segmentados 20.5%, linfócitos 70.9%, plaquetas 17.000mm³), sendo então encaminhada a criança para o serviço de hematologia na unidade de referência.

Após duas semanas, durante avaliação com hematopediatra, paciente apresentava discreta palidez cutânea-mucosa (1+/4+) e equimoses em membros superiores e inferiores, na ausência de visceromegalias e/ou linfadenomegalias. Em novo exame laboratorial, evidenciou-se pancitopenia em sangue periférico (hemoglobina 7.8 g/dL, hematócrito 22.7%, VCM 91.9fl, HCM 31.6pg, CHCM: 34.4g/dL, RDW 20.5%, leucócitos 3.960mm³, segmentados 11%, linfócitos 81%, plaquetas 8.000mm³) e reticulócitos (1,32%) abaixo do valor de normalidade para o método (VR:2%).

Durante investigação clínica, aventaram-se as hipóteses de anemia aplásica e leucemia hipoplásica aguda, devido à presença de pancitopenia com ausência de visceromegalias e/ou linfadenomegalias. Para o diagnóstico diferencial, exames adicionais de rastreamento sorológico para infecções virais e bacterianas foram solicitados, sobretudo para descartar outras doenças que cursam com pancitopenia.

Os exames de toxoplasmose, citomegalovírus e *epsteinbarr* apresentaram IgG positivo e IgM negativo, identificando exposição anterior; para parvovírus e rubéola, o IgG e IgM negativo, identificando ausência de exposição; HIV, HTLV, VDRL, hepatite B e C, soros não reagentes. Marcadores de doença autoimune, como fator de anticorpo nuclear (FAN) e fator reumatoide, negativos.

Para diagnóstico da doença hematológica de base, realizaram-se mielograma e biópsia de medula óssea. Esta apresentou mais de 90% da amostra liposubstituída, na ausência de blastos, mielofibrose e/ou hemofagocitose, confirmando o diagnóstico de aplasia de medula óssea.

Também foi constatada negativa a pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna, doença que entra como diagnóstico diferencial na investigação de pancitopenia em sangue periférico, já que ocorre disfunção da medula óssea por provável causa do ataque imune contra as células-tronco hematopoiéticas.

Após confirmação diagnóstica, a paciente foi incluída no Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas de Anemia Aplásica Adquirida do ano de 2013, sendo classificada como portadora de anemia aplásica severa idiopática. Optou-se, então, pelo tratamento com terapia imunossupressora combinada, por meio do protocolo Bougaloupo, sendo feito uso de imunoglobulina antitimócito (GAT), ciclosporina, metilprednisolona e filgrastim.

Passados 4 meses do término do tratamento, foi observada reposta parcial à terapia (hemoglobina 10,7g/dL, hematócrito 31,6%, VCM 94,6fl, HCM 32pg, CHCM 33,9g/dL, RDW 14,5%, leucócitos 4.670mm³, segmentados 37%, linfócitos 59% e plaquetas 54.000mm³).

Ao longo dos 8 meses de acompanhamento ambulatorial, paciente evoluiu sem intercorrências. Atualmente, segue estável e

aguardando doador compatível para realização de transplante de medula óssea.

5 REVISÃO E DISCUSSÃO

A anemia aplásica constitui a mais frequente das causas de falência medular, embora responda por 2 casos a cada 1.000.000 habitantes por ano. A doença está caracteristicamente associada ao comprometimento da produção de células sanguíneas maduras devido à perda das células hematopoiéticas pluripotentes, que podem ser afetadas por mecanismos genéticos, autoimunes ou idiopáticos (BITTENCOURT; PASQUINI; MEDEIROS, 2013; HARTUNG *et al.*, 2013; KILLICK *et al.*, 2016; OLSON, 2019).

Assim, o profissional investigador, ao se deparar com um hemograma que apresenta diminuição das três linhagens celulares (eritrócitos, leucócitos e plaquetas), necessitaria incluir em seu diagnóstico diferencial a anemia aplásica (BITTENCOURT; PASQUINI; MEDEIROS, 2013; HARTUNG *et al.*, 2013; KILLICK *et al.*, 2016; OLSON, 2019).

Ao considerar que a anemia aplásica possa ter origem em causas congênitas ou adquiridas, o presente relato descreve a investigação de um quadro de pancitopenia em que a forma adquirida idiopática foi aventada, pois não houve identificação de manifestações dismórficas durante a primeira avaliação clínica, as quais estão relacionadas à forma congênita da doença.

Dentre as manifestações dismórficas, podemos observar durante o exame físico: atraso no desenvolvimento, baixa estatura, microcefalia, lesões em pele e unhas, anormalidades esqueléticas, assim como envolvimento de outros órgãos. No caso clínico relatado, a ausência dessas alterações no exame físico corroborou a investigação para possíveis causas adquiridas da doença.

Enquanto isso, na forma adquirida, são excluídas todas as patologias que possam acarretar decréscimo das três linhagens celulares, como uso de medicações e infecções virais ativas. Além disso, uma distribuição bifásica é observada, com a presença de dois picos de incidência, atingindo pacientes jovens entre 10 e 25 anos e idosos acima de 60 anos. No caso relatado, observamos que a paciente

não tinha nenhuma condição ativa que pudesse acarretar aplasia de medula e também se enquadrava dentro da primeira faixa etária da forma adquirida da doença, reforçando nossa hipótese.

No caso relatado, as manifestações da doença iniciaram aos 11 anos de idade, em paciente do sexo feminino, na ausência de malformações, concordando com os dados epidemiológicos do primeiro pico etário da anemia aplásica adquirida descrito na literatura. (HOFFBRAND *et al.*, 2018; KILLICK *et al.*, 2016; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Devido à pancitopenia identificada no exame laboratorial, a paciente foi prontamente encaminhada para avaliação e tratamento em centro de referência para doenças hematológicas.

A maioria dos casos de anemia aplásica é de origem idiopática, sem identificação do fator causal que induza a destruição das células-tronco pluripotentes. Contudo, na forma adquirida é importante identificar condições que possam induzir aplasia de medula óssea, como: exposição a radiação ionizante e substâncias tóxicas (lindano, benzeno), infecções virais (hepatite por vírus não identificado e HIV) e drogas (cloranfenicol, carbamazepina, ácido valproico, fenitoína, felbamato, nifedipina) (HARTUNG *et al.*, 2013).

Quanto aos fatores hereditários, há associação a determinadas doenças genéticas ou familiares (TONE, 2014; ZAGO, 2013), especialmente na faixa etária entre 2 e 5 anos, e correlação a doenças como anemia de Fanconi, disqueratose congênita, síndrome de Shwachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica congênita (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; OLSON, 2013).

Durante investigação do caso, foram excluídas as doenças congênitas que poderiam resultar em pancitopenia do sangue periférico, como anemia de Fanconi, disqueratose congênita, síndrome de Swachman-Diamond e trombocitopenia amegacariocítica. Também não foram identificadas possíveis causas adquiridas durante avaliação médica, reforçando o componente idiopático da doença o qual corresponde a aproximadamente 60% a 75% dos casos.

Clinicamente, a doença manifesta-se expressando os sinais e sintomas referentes à linhagem acometida em maior e menor grau. Contudo, as manifestações hemorrágicas são as mais alarmantes e induzem os pacientes a buscarem assistência médica (ZAGO, 2013).

Em nosso relato, as presenças de hematoquezia e equimoses foram as principais causas de busca por assistência médica, corroborando com os dados da literatura. Todavia, a paciente também apresentava manifestações secundárias à anemia, como fadiga e sonolência e febre na presença de neutropenia, embora nenhum foco infeccioso tenha sido identificado durante investigação.

A pancitopenia e a baixa contagem de reticulócitos em sangue periférico exigem a realização de biópsia de medula óssea, por meio da qual a anemia aplásica é confirmada quando evidencia a hipocelularidade na ausência de infiltrado neoplásico ou fibrose (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; ZAGO, 2013).

A paciente tinha hemograma com pancitopenia e reticulopenia na ausência de infecções virais e/ou bacterianas que pudessem justificar o quadro. O mielograma mostrou-se hipocelular com ausência de células blásticas, descartando a hipótese de leucemia linfocítica aguda hipocelular.

A confirmação do diagnóstico de aplasia medular ocorreu com a identificação de hipocelularidade na ausência de fibrose, infiltração leucêmica e/ou hemofagocitose na biópsia da medula óssea, pesquisa negativa para HPN (hemoglobinúria paroxística noturna).

Após a confirmação diagnóstica, a paciente foi incluída no Protocolo de Diretrizes e Terapêuticas para a Anemia Aplásica do Ministério da Saúde, de 2013. Segundo esse protocolo, a anemia aplásica adquirida pode ser classificada como moderada, grave ou muito grave. A moderada exige pelo menos duas citopenias (hemoglobina < 10g/dl, plaquetas < 50.000mm³, neutrófilos < 1.500mm³) e hipocelularidade da medula óssea < 30%. A anemia aplásica grave requer dois dos seguintes critérios: contagem de reticulócitos < 20.000mm³, neutrófilos < 500mm³, plaquetas < 20.000mm³ e celularidade da medula óssea < 25% ou < 50%, em que menos de 30% são células precursoras hematopoiéticas e a anemia aplásica muito grave é definida quando, ao diagnóstico, evidenciam-se neutrófilos < 200mm³.

Como podemos observar, no caso referido as contagens de neutrófilos < 500mm³, plaquetas < 20.000mm³, baixa contagem de reticulócitos e hipocelularidade de medula óssea resultaram na

classificação da paciente como portadora de anemia aplásica grave, direcionando a estratégia terapêutica e o prognóstico.

Atualmente, existem duas propostas para a restauração da hematopoiese na anemia aplásica adquirida grave na faixa etária pediátrica: o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCHT) e/ou a terapia imunossupressora combinada com imunoglobulina antitimócito e ciclosporina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; ROGERS *et al.*, 2019; SAMARASINGHE *et al.*, 2018; YOSHIDA *et al.*, 2014).

Para eleger o melhor tratamento, devem-se levar em consideração as sequelas a médio e longo prazo, uma vez que a sobrevida livre de falha é mais importante que a sobrevida sozinha, sendo 40% menor na terapia imunossupressora quando comparada ao TCHT, que apresenta 90% nesse quesito (YOSHIDA *et al.*, 2014).

No Brasil, devemos ainda levar em consideração as dificuldades para a doação de medula óssea e a eventual compatibilidade entre as partes, tanto na rede privada quanto na rede pública (SOUZA *et al.*, 2018).

Nos casos em que não há um doador compatível, a terapia imunossupressora combinada é a alternativa a ser seguida, todavia faz-se necessário o acompanhamento das sequelas a longo prazo, como os quadros de recidiva, evolução clonal e malignidadetardia (DUFOUR *et al.*, 2014; SAMARASINGHE *et al.*, 2018; YOSHIDA *et al.*, 2014).

Diante deste caso, optamos por realizar suporte clínico transfusional, controle de infecção quando necessário e terapia imunossupressora. A paciente foi mantida em acompanhamento ambulatorial, a fim de detecção precoce de possíveis quadros de recidiva e sequelas.

Após quatro meses do término da imunossupressão, a paciente apresentou resposta parcial à terapia e, por isso, optou-se pelo transplante de medula óssea. Contudo, a paciente não tem irmãos consanguíneos, o que dificulta haver doador familiar compatível. Ainda assim, segue aguardando doador HLA idêntico e em acompanhamento ambulatorial de controle.

A literatura demonstra que o diagnóstico dessa doença não é fácil, já que se trata de uma patologia rara e de cunho idiopático, na

grande maioria das vezes. A anemia aplásica exige investigação de fatores adquiridos e doenças hereditárias durante o processo diagnóstico para melhores fins elucidativos e terapêuticos e, portanto, melhor desfecho clínico para o paciente.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico de anemia aplásica é complexo, envolvendo várias etapas para exclusão de doenças que se manifestam com pancitopenia no sangue periférico. Além disso, o reconhecimento de estigmas no exame físico contribui no direcionamento da forma congênita da doença. Mediante essas peculiaridades, é essencial que pediatra e médico da atenção básica tenham a anemia aplásica como diagnóstico diferencial na investigação de pancitopenia na faixa etária pediátrica, contribuindo para diagnóstico precoce.

Portanto, ao considerar a anemia aplásica, foi possível ampliar a investigação clínica, com exclusão de outras patologias que se manifestam com redução nas três séries sanguíneas, o que resultou em diagnóstico mais assertivo e melhor prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

- BITTENCOURT, MarcoAntonio; PASQUINI, Ricardo; MEDEIROS, Larissa Alessandra. Anemia Aplástica. In: ZAGO, MarcoAntonio; FALCÃO, RobertoPassetto; PASQUINI, Ricardo (orgs.). **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013,p. 95-102.
- CAMITTA, Bruce M.*et al.*Immunossuppressive therapy for aplastic anemia: indications, agents, mechanisms and results. **The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology**. New York, v. 12, p. 411-424, 1990.
- CAMITTA, Bruce M.*et al.* Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. **Blood**. Washington DC, v. 48, n. 1, p. 63-70, 1976.
- DUFOUR, Carlo *et al.* Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Haematologica**. Pavia, v. 99, n. 10, p. 1574-1581, 2014.
- HARTUNG, Helge D.*et al.*Acquired aplastic anemia in children. **Pediatric Clinics of North America**. Philadelphia, v. 60, n. 6, p. 1311-1336, 2013.
- HOFFBRAND, A. Victor.; MOSS, Paul A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 7. ed. Tradução e revisão de Renato Failace. Porto Alegre: Artmed, 2018.
- KILLICK, Sally B. *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. **British Journal of Haematology**. Londres, v. 172, n. 2, p. 187–207, 2016.

Rafaela de Oliveira Barbosa, Maria Clara da Silva Lima, Vera Lúcia Coutinho Batista, Cleber Nunes Alexandre, Cinthia Cristina Matheus Xerez Albuquerque, Letícia Dávila Portugal– **Anemia Aplásica, um Diagnóstico Diferencial de Pancitopenia: Relato de Caso e Revisão da Literatura**

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Anemia aplásica adquirida. Portaria SAS/MS no 1.300, de 21 de novembro de 2013. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2013.

NATHAN, David G. *et al.* Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. **Blood**. Washington DC, v. 45, n. 3, p. 355-363, 1975.

OLSON, Timothy S. Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis. **UpToDate**. Waltham, n. table 1, p. 1-32, 2019.

OLSON, Timothy S. Inherited aplastic anemia in children. **UpToDate**. Waltham, n. table 2, 2013.

ROGERS, Zora R. *et al.* Immunosuppressive therapy for pediatric aplastic anemia: a North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium study. **Haematologica**. Pavia, v. 104, n. 10, p. 1974-1983, 2019.

ROZMAN, C. *et al.* Criteria for Severe Aplastic Anaemia. **The Lancet**. New York; London, v. 330, n. 8565, p. 955-957, 1987.

SAMARASINGHE, Sujith *et al.* Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. **British Journal of Haematology**. Londres, v. 180, n. 2, p. 201-205, 2018.

SOUZA, Gisele de Paula e Silva Carneiro Mendes *de et al.* Caracterização epidemiológica de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopóéticas em um centro de referência de Curitiba, Paraná, Brasil, 2011-2015. **ABCS Health Sciences**. Santo André, v. 43, n. 2, p. 69-76, 2018.

TONE, Luiz Gonzaga; BRAGA, Josefina Aparecida Pellegrini; LOGGETTO, Sandra Regina (orgs). **Hematologia e Hemoterapia Pediátrica - SPSP**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2014.

YOSHIDA, Naot *et al.* First-line treatment for severe aplastic anemia in children: Bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy. **Haematologica**. Pavia, v. 99, n. 12, p. 1784-1791, 2014.

ZAGO, Marco Antonio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo (orgs.). **Tratado de Hematologia**. 1. ed. São Paulo: Atheneu, 2013.