

# NHỮNG THÀNH TỰU VÀ THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SUY TỬY XƯƠNG

Hoàng Thị Huế<sup>1</sup>  
Phạm Quang Vinh<sup>2</sup>  
Vũ Minh Phương<sup>1</sup>  
Dương Thị Thùy Linh<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup> Bệnh viện Bạch Mai

## Tác giả chịu trách nhiệm

Hoàng Thị Huế

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hoanghuehhtm@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/08/2024

Ngày phản biện: 19/09/2024

Ngày đồng ý đăng: 03/10/2024

DOI:10.52322/jocmbmh.143.0201

## TÓM TẮT

Suy tủy xương vô căn là tình trạng giảm sinh tủy do cơ chế miễn dịch với các lympho T độc tự hoạt hóa tấn công tế bào gốc tạo máu. Chẩn đoán xác định Suy tủy xương (STX) vô căn chưa có tiêu chuẩn vàng, do vậy còn nhiều thách thức trong việc chẩn đoán trên lâm sàng. Hai phương pháp điều trị chính gồm ghép tế bào gốc đồng loài và ức chế miễn dịch liệu pháp. Việc lựa chọn phác đồ điều trị phụ thuộc tuổi, bệnh phối hợp, sự sẵn có nguồn tế bào gốc. Kết quả điều trị STX vô căn đã được cải thiện bằng liệu pháp ức chế miễn dịch với 3 thuốc hATG (horse anti thymocyte globulin), CSA (Cyclosporin A), revolade (eltrombopag). Tuy nhiên vẫn có tỉ lệ bệnh nhân không đáp ứng, tái phát, tiến triển dòng tế bào. Ghép tế bào gốc tạo máu đồng loài cùng huyết thống phù hợp HLA (human leukocyte antigen) là phương pháp hiệu quả nhất. Nhưng chỉ khoảng 25 % bệnh nhân có khả năng tìm được người cho tế bào gốc. Các phương pháp ghép khác như ghép nửa thuận hợp (ghép Haplo), ghép tế bào gốc máu dây rốn,... với sự tiến bộ các phác đồ điều kiện hóa, dự phòng ghép chống chủ đang mang lại kết quả hứa hẹn cho các bệnh nhân suy tủy xương.

**Từ khóa:** Suy tủy xương; Chẩn đoán và điều trị; Thành tựu y học; Thách thức lâm sàng; Huyết học.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Suy tủy xương (STX) là hệ quả của rối loạn bẩm sinh hay mắc phải, dẫn đến giảm sinh các tế bào máu. Tế bào gốc tạo máu trong STX bị suy giảm do sự tổn thương các gen tham gia quá trình tạo máu hay bị tiêu diệt trực tiếp bởi các tác nhân độc tế bào hay tấn công qua trung gian miễn dịch.

Để chẩn đoán Suy tủy xương (STX), cần kết hợp các tiêu chuẩn ở máu ngoại vi và sinh thiết tủy xương. Ở máu ngoại vi, bệnh nhân cần có ít nhất hai trong ba tiêu chuẩn sau: Hemoglobin dưới 100g/L, tiểu cầu dưới 50G/L, hoặc bạch

cầu trung tính dưới 1,5G/L. Đồng thời, sinh thiết tủy xương phải có mật độ tế bào tủy còn dưới 25%, không có dấu hiệu tăng sinh xơ hay tế bào blast, và hình thái các tế bào tạo máu thay đổi không đáng kể. Theo tiêu chuẩn Camitta điều chỉnh, STX được phân loại thành ba mức độ. STX thể nặng được xác định khi mật độ tế bào tủy dưới 25% trên sinh thiết tủy xương, kèm theo hai trong ba tiêu chuẩn sau: bạch cầu trung tính dưới 0,5G/L, tiểu cầu dưới 20G/L, hoặc hồng cầu lưới dưới 20G/L. STX thể rất nặng có tiêu chuẩn tương tự như thể nặng, nhưng bạch cầu trung tính phải dưới 0,2G/L. Cuối cùng, STX thể trung

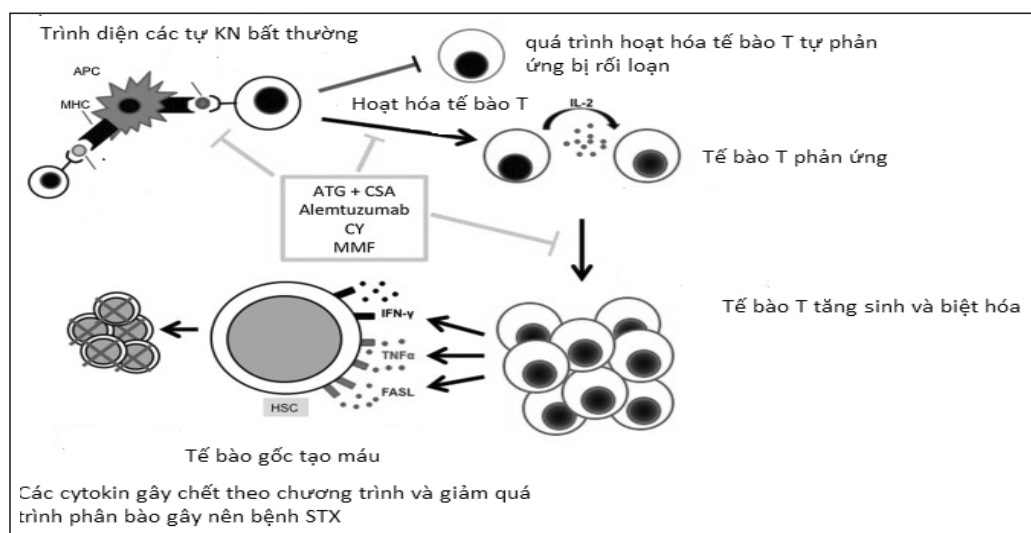
bình khi không đáp ứng đủ tiêu chuẩn của hai thể trên. Mục tiêu của bài viết này nhằm tổng hợp phân tích các tài liệu, báo cáo hiện có về chẩn đoán và phân loại STX, đồng thời tổng kết các phương pháp điều trị hiện đại đã được báo cáo trong y văn.

## 2. TỔNG QUAN

### 2.1. Cơ chế sinh bệnh và sự tiến triển dòng tế bào (Clonal evolution)

STX vô căn được cho là kết quả từ sự hoạt hóa bất thường của một hay nhiều clone tế bào T tự phản ứng do sự bất thường của các kháng nguyên được trình diện bởi phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (MHC-Major Histocompatibility Complex) trên bề mặt của tế bào trình diện kháng nguyên (APC-Antigen presenting cell). Các kháng nguyên bất thường này được kích động bởi virus, hóa chất hoặc đột biến gen dẫn đến hoạt hóa không thích hợp các tế bào T độc (Tc-Cytotoxic T cells hay T- CD8) là tế bào đáp ứng kháng nguyên đặc hiệu và giảm hoạt động của tế bào T điều hòa (Th-Helper T cells hay T- CD4) là tế bào giúp ngăn ngừa tự miễn

dịch. Các tế bào Tc hoạt hóa kích thích tiết IL2 có tác dụng biệt hóa thành tế T phản ứng và T nhớ. Từ đó, sản xuất ra các cytokine bao gồm, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , có tác dụng: 1) gây ra chết theo chương trình của các TBG tạo máu; 2) biến đổi gen điều hòa và giảm tổng hợp protein ngăn ngừa chu kỳ phân bào của TBG, cuối cùng dẫn đến STX. Điều trị thuốc ức chế miễn dịch bằng cách ức chế sự đáp ứng ở một vài điểm trong con đường này đã giúp loại bỏ các tế bào Tc tiêu diệt TBG (hình 1.1). Ngoài ra, còn có hai cơ chế khác là: 3) Cùng với sự kích hoạt gia tăng tế bào Tc hoạt hóa, còn có sự gia tăng tế bào diệt tự nhiên NK (Natural killer cell) gây độc trực tiếp, phá hủy các TBG. 4) Cơ chế phản ứng độc tế bào qua trung gian kháng thể ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity), với sự tham gia của đại thực bào, Th, kháng thể dịch thể của lympho B, tế bào NK... Quá trình đáp ứng miễn dịch này có lẽ là quan trọng nhất trong các giả thuyết cơ chế bệnh sinh của STXMP. Cơ chế bệnh sinh này là cơ sở cho việc điều trị STX bằng ghép TBG tạo máu và thuốc ức chế miễn dịch.



Hình 1. Cơ chế bệnh sinh của STX vô căn [1]

Ngoài ra vi môi trường tạo máu các tế bào đốm bị rối loạn cũng góp phần làm tổn thương các tế bào gốc tạo máu.

**Chiều dài telomere** (những trình tự lặp lại của DNA ở các đầu mút của nhiễm sắc thể giúp bảo vệ nhiễm sắc thể trong quá trình phân bào)

ở các bệnh nhân STX được ghi nhận là ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Nhiều thử nghiệm trong ống nghiệm và trên động vật chỉ ra rằng sự rút ngắn đáng kể của telomere gây ra sự mất ổn định nhiễm sắc thể, hình thành khối u và tiến triển của ung thư. Khoảng 35 % bệnh nhân STX có chiều dài telomere ở tế bào bạch cầu ngắn hơn ở tế bào bạch cầu trung tính, bạch cầu mono người bình thường cùng tuổi. Đây là nguyên nhân làm tế bào gốc tạo máu bị tổn thương và liên quan đến nguy cơ bệnh tái phát tiến triển [2].

Fattizzo và cộng sự ghi nhận tỷ lệ cao của clone tế bào đại huyết sắc tố (PNH- *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*) được gây nên bởi các đột biến sinh dưỡng gen PIGA (phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class) ở các bệnh nhân STX và các rối loạn huyết học khác[3]. Phương pháp giải trình tự gen cho phép xác định các đột biến di truyền chịu trách nhiệm cho sự tiến triển clone ở các trường hợp STX. Ngoài ra các đột biến khác ở cùng gen PIGA ở các bệnh nhân riêng lẻ ủng hộ quan điểm các đột biến mắc phải xuất hiện độc lập ở các clone tế bào khác nhau thúc đẩy sự lan tràn của clone tế bào và sự tiến triển dòng của tế bào. Các bệnh nhân STX mang đột biến PIGA và BCOR/BCORL1 có nguy cơ thấp tiến triển thành rối loạn sinh tủy hay Lơ xê mi cấp. Trong khi các bệnh nhân mang các đột biến tổn thương dòng tủy như DNMT3A và ASXL có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh ác tính [4].

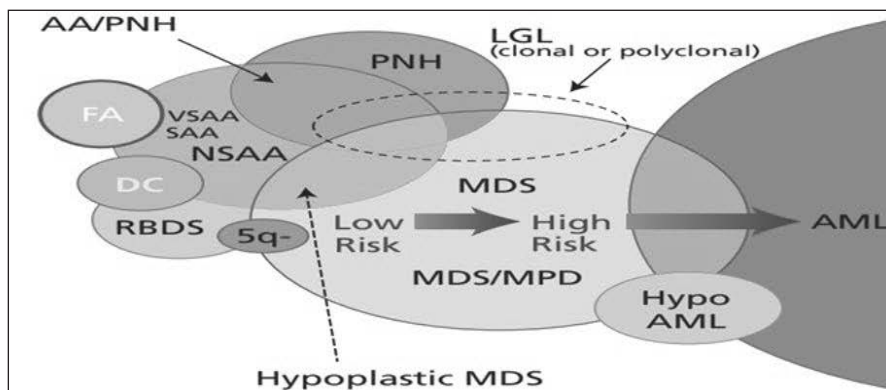
Phần lớn bệnh nhân STX có công thức nhiễm sắc thể bất thường trisomy 8 và del 13q là yếu tố liên quan đến kết quả đáp ứng điều trị cao. Ngược lại sự có mặt của del 7 thường gợi ý đến rối loạn sinh tủy các rối loạn cấu trúc khác của tế bào gốc như thiếu hụt GATA, rối loạn sinh học tenomere. Ở STX người lớn bất thường di truyền ghi nhận 12 -15% các bệnh nhân với các bất thường như: trisomies (+8; +6; +15); chromosomes 7 và 13; UPD(6p)[5].

Nhóm mang gen xấu (ASXL1 TP53; RUNX1; DNMT3A) có nguy cơ tiến triển thành rối loạn sinh tủy hay lơ xê mi cấp cao hơn 40 % so với nhóm mang đột biến gen PIGA BCOR và BCORL1.

Tuy nhiên nghiên cứu về giải trình tự gen cần tiến hành ở các chủng tộc người khác nhau để có cái nhìn tổng quan và chính xác các bất thường di truyền ở các bệnh nhân STX.

**2.2. Những thách thức trong chẩn đoán STX vô căn**

STX vô căn đặc trưng bởi giảm các tế bào máu trưởng thành và tủy giảm sinh mỡ hóa. Để chẩn đoán STX vô căn cần phải loại trừ các nguyên nhân gây suy tủy xương. Tuy nhiên, việc chẩn đoán phân biệt suy tủy xương không đơn giản trên thực hành lâm sàng, có thể bị chồng lấp một số bệnh như: Đại huyết sắc tố kịch phát, Suy tủy xương di truyền ở các bệnh nhân trẻ tuổi, Rối loạn sinh tủy ở các bệnh nhân lớn tuổi (hình 2).



Hình 2. Các chẩn đoán phân biệt suy tủy xương

(*RBDS, ribosomal dysgenesis syndromes- Hội chứng rối loạn gen ribosome; DC, dyskeratosis congenital – bất sản sừng bẩm sinh; FA, Fanconi anaemia- Thiếu máu Fanconi; AA, aplastic anaemia – Suy tủy xương; SAA, severe AA- Suy tủy xương mức độ nặng; NSAA, non-severe AA – Suy tủy xương không nặng; VSAA, very severe AA – Suy tủy xương rất nặng; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria- Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm; LGL, large granular lymphocytosis- Tăng sinh lympho hạt lớn; AML, acute myeloid leukaemia – Lơ xê mi cấp*)[6]

Việc chẩn đoán phân biệt là cần thiết giúp đưa ra chiến lược điều trị hợp lý.

Suy tủy xương di truyền thường gặp ở các bệnh nhân trẻ tuổi. Việc sàng lọc dựa vào tiền sử gia đình, thăm khám lâm sàng các dấu hiệu như thể trạng thấp lùn, loạn sản móng bất thường các dị tật ở xương hay gặp nhất ở chi trên bộ mặt fanconi, dị tật ở thận, độ tuổi thường gặp dưới 20 tuổi. Tuy nhiên có thể gặp bệnh nhân trên 40 tuổi và khoảng 1/3 bệnh nhân suy tủy xương không có biểu hiện lâm sàng điển hình. Do đó có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm suy tủy xương di truyền. Theo nghiên cứu tại Mỹ trên 732 trường hợp STX mắc phải có khoảng 48 trường hợp (6.6%) là STX di truyền không được phát hiện.

Các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán Suy tủy xương di truyền: Xét nghiệm đứt gãy nhiễm sắc thể giải trình tự phát hiện các đột biến gen đặc trưng. Tuy nhiên việc khuyến cáo xác định phương pháp giải trình tự gen trên các bệnh nhân STX nên được chỉ định các bệnh nhân trẻ tuổi có dấu hiệu nghi ngờ.

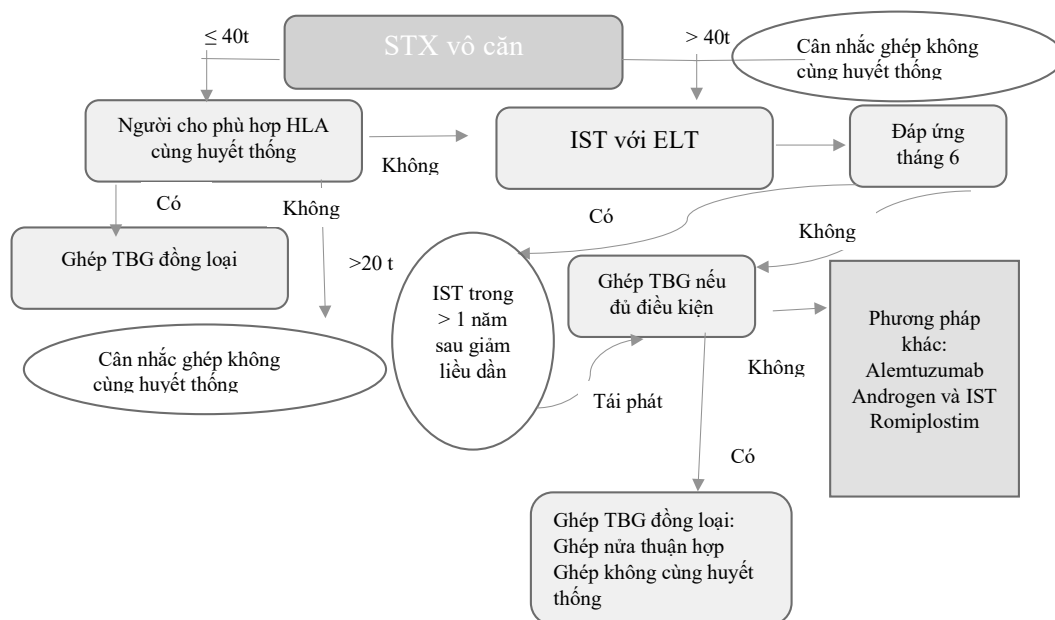
Rối loạn sinh tủy thể nghèo tế bào có biểu hiện lâm sàng khá giống với STX đặt ra thách thức cho các bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán phân biệt. Các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán như tỷ lệ tế bào CD34, bất thường nhiễm sắc thể đặc trưng trong rối loạn sinh tủy.

### 2.3. Điều trị suy tủy xương

STX là bệnh lý hiếm gặp. Ở giai đoạn trước 1970 tỷ lệ tử vong bệnh có thể lên tới 50 – 80 % trong năm đầu tiên chẩn đoán. Trong khoảng 5 thập kỷ trở lại đây, nhờ sự phát triển của ghép TBG (Tế bào gốc) tạo máu đồng loài, IST (immunosuppressive therapy- liệu pháp ức chế miễn dịch), điều trị hỗ trợ tiên lượng của bệnh nhân STX cải thiện rất nhiều. Theo nghiên cứu của nhóm ghép tủy Châu Âu (EBMT- European Group for Blood and Marrow Transplantation) trên 2479 bệnh nhân được điều trị với ghép TBG tạo máu đồng loài, IST phối hợp với điều trị hỗ trợ tích cực trong khoảng thời gian 1991 – 2002 tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm lần lượt 73% và 68%. Nguyên nhân tử vong chủ yếu liên quan đến nhiễm trùng, bệnh ghép chống chủ.

Theo Hội Ghép tủy Châu Âu (EBMT) khuyến cáo bệnh nhân STX ≤ 40 tuổi nên chỉ định ghép tế bào gốc từ người cho hòa hợp HLA. Bệnh nhân lớn tuổi và không có nguồn tế bào gốc phù hợp được điều trị ức chế miễn dịch liệu pháp (IST – Immunosuppression therapy), trong đó phác đồ hATG, CSA và Eltromopag (ELT) đang được khuyến cáo lựa chọn cho các bệnh nhân STX.

Tiếp cận điều trị STX mức độ nặng người lớn (SAA)



Hình 3. Tiếp cận điều trị STX mức độ nặng người lớn [7]

2.3.1. Ước chế miễn dịch liệu pháp (IST)

Ước chế miễn dịch với ATG và CSA là lựa chọn điều trị cho các bệnh nhân STX không có kế hoạch ghép. Kết quả lui bệnh khoảng 60- 65% trong

đó lui bệnh hoàn toàn khoảng 10%. Việc dùng hATG khi phối hợp với CSA cho thấy có hiệu quả rATG và CSA đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu (Bảng 1).

Nghiên cứu	Thiết kế nghiên cứu	Độ tuổi	hATG-CSA (n)	rATG-CSA (n)	Đáp ứng toàn bộ hATG(%) (6 tháng)	Đáp ứng toàn bộ với rATG (%) (6 tháng)	p
Zheng Y. et al., Exp Hemat. 2006	Nghiên cứu tiến cứu	2-71 (34)	47	32	79	53	0,039
Scheinberg P. et al., N Eng J Med. 2011[8]	Nghiên cứu tiến cứu	2-77 (28)	60	60	68	37	0,001
Yoshimi A. et al., Blood. 2013[9]	Nghiên cứu hồi cứu	$\leq 18$ (9,7)	96	32	65	34	0,003
Yang N. et al., Ann Hemat. 2017[10]	Phân tích gộp		921	715	OR 3,73 (95%CI, 1,75-7,94)		0,0006

Về vai trò của ELT khi phối hợp với IST cũng đã cho thấy có hiệu quả trong điều trị STX và được FDA (Food and Drug administration) chấp thuận cho điều trị STX dai dẳng và STX mới chẩn

đoán. Tác giả Desmond và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 43 bệnh nhân không đáp ứng với IST có khoảng 40% các trường hợp đáp ứng điều trị với ELT[11]. Một thử nghiệm lâm sàng

ngẫu nhiên được thực hiện bởi nhóm STX Hội ghép tủy Châu Âu (EBMT SAA WP) [12] gồm hai nhóm nhóm 1 có 101 bệnh nhân điều trị hATG và CSA nhóm 2 có 96 bệnh nhân điều trị hATG CSA và ELT tuổi trung bình là 53 tuổi có 9 bệnh nhi. Kết quả thu được ở nhóm có dùng ELT tỉ lệ đáp ứng điều trị cao hơn nhóm không dùng với tỉ lệ đáp ứng tại thời điểm 3 tháng 6 tháng lần lượt là 59 % và 68 % so với nhóm chứng là 31 % và 41 % với  $p=0,001$ . Nhờ các dữ liệu này phác đồ tiêu chuẩn cho STX người lớn không ghép là ATG và CSA, ELT. Tuy nhiên, việc dùng ELT cho STX trẻ em còn có nhiều tranh cãi.

Ngoài ELT có chất đồng vận thụ thể TPO đang được nghiên cứu trong điều trị Suy tủy

xương là Romiplostim. Nghiên cứu pha 2, bước đầu cho thấy có hiệu quả trong điều trị STX tái phát/ dai dẳng với tỉ lệ đáp ứng tại tuần 27 và 53 lần lượt là 84 và 81 % [13].

### 2.3.2. Ghép tế bào gốc đồng loài

Ghép TBG tạo máu là phương pháp có thể điều trị khỏi STX trong đó ghép tế bào gốc tạo máu từ người cho cùng huyết thống phù hợp HLA tỉ lệ thành công là cao nhất. Hiện nay ghép TBG tạo máu là lựa chọn điều trị hàng 1 hay trì hoãn sau thất bại IST. Việc lựa chọn ghép TBG hay IST ở người lớn được cân nhắc dựa trên nguy cơ tiến triển dòng, đáp ứng điều trị với IST, tuổi, bệnh đi kèm, nguồn tế bào gốc.

**Bảng 2. Một số nghiên cứu ghép tế bào gốc dùng trong điều trị suy tủy xương**

Nghiên cứu	Độ tuổi	Điều kiện hóa	Ức chế miễn dịch	Nguồn TBG	Kết quả
Chaudhry et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 (n:147)[14]	3-54	Flu-Cy	ATG	Ghép từ người cho cùng huyết thống phù hợp HLA	OS: 83.7 GVHD free relapse free survival 70.7% aGVHD: 11.6% cGVHD: 12.9
DeZern AE et al., Blood. 2023(n: 27)[15]	3-63	Cy	ATG	Ghép nửa thuận hợp	3 year OS: 92%
Gong S et al., Transplant Cell Ther. 2023 (n:71)[16]	9-22	Flu-Cy- Busulfan- PTCy	No	Ghép nửa thuận hợp	3 year OS: 93%

Ghép tế bào gốc tạo máu từ người cho tế bào gốc phù hợp HLA mang lại kết quả điều trị tối ưu cho các bệnh nhân STX. Tuy nhiên khoảng 25 % bệnh nhân có cơ hội tìm được người cho. Do vậy cần có các nguồn tế bào gốc khác thay thế.

Ghép nửa thuận hợp (Haploidentical) là giải pháp đang được cân nhắc khi thất bại với điều trị IST và không có nguồn tế bào gốc phù hợp HLA. Kết quả ghép TBG nửa thuận hợp trong những năm gần đây có tiến bộ đáng kể nhờ giảm tỉ lệ bệnh ghép chống chủ và không mọc mảnh ghép.

Ở người lớn một số nghiên cứu hồi cứu cho thấy hiệu quả ghép nửa thuận hợp với việc sử dụng Cyclosporin A dự phòng ghép chống chủ (GVHD) không có sự khác biệt nhiều so với phương pháp ghép hòa hợp HLA và được khuyến cáo cho các bệnh nhân STX trẻ tuổi thất bại với IST [17, 18]. Một nghiên cứu tiến hành trên 37 bệnh nhân STX mức độ nặng độ tuổi trung bình 25 (3-63 tuổi) [19] Được tiến hành ghép nửa thuận hợp tủy xương với phác đồ dự phòng sau ghép bằng Cyclophosphamide tỉ lệ sống thêm toàn bộ (OS – Overall survival) là 92%

tại thời điểm 3 năm, 20 bệnh nhân được xạ trị toàn thân liều từ 2 – 4 Gy tỉ lệ OS là 100 %.

### 3. KẾT LUẬN

Chẩn đoán STX vô căn là chẩn đoán ngoại trừ. Việc thăm khám lâm sàng và làm các xét nghiệm hợp lý giúp chẩn đoán sớm và chính xác. Đặc biệt vai trò của xét nghiệm xác định đột biến di truyền trong chẩn đoán phân biệt STX vô căn và nhóm STX di truyền cũng như Rối loạn sinh tủy thể nghèo tế bào. Tuy nhiên, có tỉ lệ các trường hợp suy tủy xương khó chẩn đoán do chưa có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán, có thể chồng lấp với một số bệnh khác như Đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, Rối loạn sinh tủy thể nghèo tế bào,...

Kết quả điều trị trong những thập kỉ gần đây đã cải thiện rõ rệt với hai phương pháp điều trị căn bản: IST và ghép TBG tạo máu đồng loài. Phương pháp ghép TBG tạo máu đồng loài từ người cho cùng huyết thống phù hợp HLA là phương pháp hiệu quả nhất, có thể điều trị khỏi STX nhưng tỉ lệ cao các bệnh nhân không có người cho phù hợp. Các phương pháp ghép tế bào gốc máu dây rốn, ghép nửa thuận hợp với sự tiến bộ của phác đồ điều kiện hóa và dự phòng ghép chống chủ đang mang lại những hứa hẹn cho bệnh nhân STX. IST mang lại kết quả lui bệnh khoảng 60 – 70 %, tuy nhiên có nguy cơ tái phát hay tiến triển dòng tế bào.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1311-1336.
- Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, Wu CO, Calado RT, Young NS. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia. *JAMA.* 2010;304:1358-1364.
- Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia.* 2021;35:3223-3231.
- Gurnari C, Pagliuca S, Prata PH, et al. Clinical and molecular determinants of clonal evolution in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Oncol.* 2023;41:132-142.
- Gupta V, Brooker C, Tooze JA, et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults. *Br J Haematol.* 2006;134:95-99.
- Hoffbrand AV, Higgs DR, Keeling DM, Mehta AB. *Postgraduate Haematology.* 7th ed. USA: John Wiley & Sons Ltd; 2016.
- Piekarska A, Pyziak K, Szmigielska-Kapłon A, Matysiak M. The state of the art in the treatment of severe aplastic anemia: immunotherapy and hematopoietic cell transplantation in children and adults. *Front Immunol.* 2024;15:1378432.
- Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011;365:430-438.
- Yoshimi A, Niemeyer CM, Fuhrer MM, Strahm B. Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children. *Blood.* 2013;121:860.
- Yang N, Chen J, Zhang H, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in immunosuppressive therapy of treatment-naive aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2017;96:2031-2043.
- Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014;123:1818-1825.

12. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, et al. Eltrombopag added to immunosuppression in severe aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2022;386:11-23.
13. Jang JH, Townsley Y, Miyazaki K, Nagafuji K. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2021;192:190-199.
14. Chaudhry QUN, Iftikhar R, Satti TM, et al. Outcome of fludarabine-based conditioning in high-risk aplastic anemia patients undergoing matched related donor transplantation: A single-center study from Pakistan. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:2375-2383.
15. DeZern AE, Zahurak M, Symons HJ, et al. Alternative donor BMT with posttransplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2023;141:3031-3038.
16. Gong S, Chen C, Chen K, et al. Alternative transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in aplastic anemia: A retrospective report from the BMF-WG of Hunan province, China. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:48.
17. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2017;129:1428-1436.
18. Onishi Y, Matsuoka T, Yamazaki H, et al. Comparison of haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide versus umbilical cord blood transplantation in adult patients with aplastic anemia. *Transplant Cell Ther.* 2023;9(9):660-669.
19. DeZern AE, Zahurak M, Symons HJ, et al. Alternative donor BMT with posttransplant cyclophosphamide as initial therapy for acquired severe aplastic anemia. *Blood.* 2023;141:3031-3038.

## ABSTRACT

### ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF APLASTIC ANEMIA

Idiopathic aplastic anemia is a condition characterized by decreased bone marrow production due to an immunological mechanism involving activated autoreactive T lymphocytes attacking hematopoietic stem cells. The definitive diagnosis of idiopathic aplastic anemia (IAA) lacks a gold standard, thus presenting significant challenges in clinical diagnosis. The two primary treatment modalities comprise allogeneic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy. The selection of treatment regimen depends on factors such as age, comorbidities, and the availability of stem cell sources. Treatment outcomes for IAA have improved through immunosuppressive therapy utilizing a three-drug regimen consisting of hATG (horse anti-thymocyte globulin), CSA (Cyclosporin A), and eltrombopag (revolade). However, a proportion of patients still experience non-response, relapse, or clonal evolution. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA (human leukocyte antigen)-matched related donors remains the most effective treatment modality. Nevertheless, only approximately 25% of patients have the possibility of finding a suitable stem cell donor. Alternative transplantation methods, such as haploidentical transplantation and umbilical cord blood transplantation, coupled with advancements in conditioning regimens and graft-versus-host disease prophylaxis, are yielding promising results for patients with aplastic anemia.

**Keywords:** *Aplastic anemia; Diagnosis and treatment; Medical advancements; Clinical challenges; Hematology.*