

# Niedokrwistość aplastyczna a ciąża – opis przypadku

© GinPolMedProject 4 (38) 2015

Opis przypadku

MAJA KUFELNICKA-BABOUT<sup>1</sup>, ANNA SZMIGIELSKA-KAPŁON<sup>2</sup>, JAROSŁAW KALINKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
Kierownik: prof. dr hab. n med. Jarosław Kalinka

<sup>2</sup> Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. med. Tadeusz Robak

Adres do korespondencji:

Jarosław Kalinka

Klinika Perinatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

ul. Wileńska 37, 94 029, Łódź

Tel +48 42 68 04 620, fax +48 42 68 68 209, e-mail: mkufel2000@yahoo.fr,  
j.kalinka@csk.am.lodz.pl, anna.szmigielska-kaplon@umed.lodz.pl

## Statystyka

Liczba słów	1968
Tabele	1
Ryciny	3
Piśmiennictwo	15

Received: 19.05.2015

Accepted: 27.07.2015

Published: 21.12.2015

## Streszczenie

Anemia aplastyczna to rzadka choroba (2-6 przypadków/1 mln) o ciężkim przebiegu, która może zostać zdiagnozowana także u kobiety ciężarnej. W obrazie morfologicznym krwi obwodowej występuje niedokrwistość, małopłytkowość i leukopenia. U pacjentek występują zazwyczaj objawy skazy krwotocznej oraz tendencja do rozwoju zakażeń o ciężkim przebiegu. Prowadzenie pacjentki z anemią aplastyczną w ciąży wymaga ścisłej współpracy położników i hematologów. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawień oraz infekcji w ciąży, w trakcie porodu i położu, istnieje realne zagrożenie utraty życia dla matki i płodu.

W artykule przedstawiono opis przypadku 29. letniej pacjentki, u której w 14. tygodniu pierwszej ciąży stwierdzono pancytopenię, a następnie rozpoznano anemię aplastyczną.

**Słowa kluczowe:** anemia aplastyczna; ciąża; krwotok okołoporodowy

## WSTĘP

Niedokrwistość aplastyczna (*Aplastic anaemia, AA*) to choroba, która charakteryzuje się niedoborem elementów morfotycznych we krwi obwodowej oraz hipoplazją lub aplazją komórek hematopoetycznych szpiku kostnego, bez obecności komórek patologicznych dla utkania szpiku [1-4]. Najczęściej rozpoznajemy w populacji osób dorosłych postać idiopatyczną AA uwarunkowaną procesem autoimmunizacyjnym [1-4]. Należy zawsze wykluczyć wtórną postać AA, która może być wywołana narażeniem na czynniki toksyczne dla szpiku, takie jak substancje chemiczne (rozpuszczalniki organiczne, środki chwasto- i owadobójcze oraz niektóre leki m.in. cyklofosfamid, metamizol, sulfonamidy,

metotreksat). Aplazja szpiku może również towarzyszyć infekcjom wirusowym, przede wszystkim zakażeniom wirusami HCV i HBV.

Niedokrwistość aplastyczna jest rzadką chorobą, jej częstość występowania to 2-6 przypadków na 1 mln mieszkańców. Najczęściej idiopatyczną postacią AA jest rozpoznawana w wieku 10-25 lat. Występowanie AA u kobiet w ciąży budzi zainteresowanie naukowców od wielu lat [5-11]. Dotychczas opisano jednak nieliczne przypadki anemii aplastycznej w ciąży na całym świecie. Prezentacja tego przypadku może przyczynić się do wypracowania standardów postępowania z ciężarną u której rozpoznano anemię aplastyczną. Opieka nad taką pacjentką wymaga ścisłej współpracy ginekolo-

gów-położników i hematologów. Mimo, że choroba stanowi poważne zagrożenie dla ciężarnej, w ostatnich latach zaobserwowano zdecydowaną poprawę rokowania w tej grupie pacjentek, związaną z postępowaniem obserwowanym w leczeniu objawowym.

## OPIS PRZYPADKU

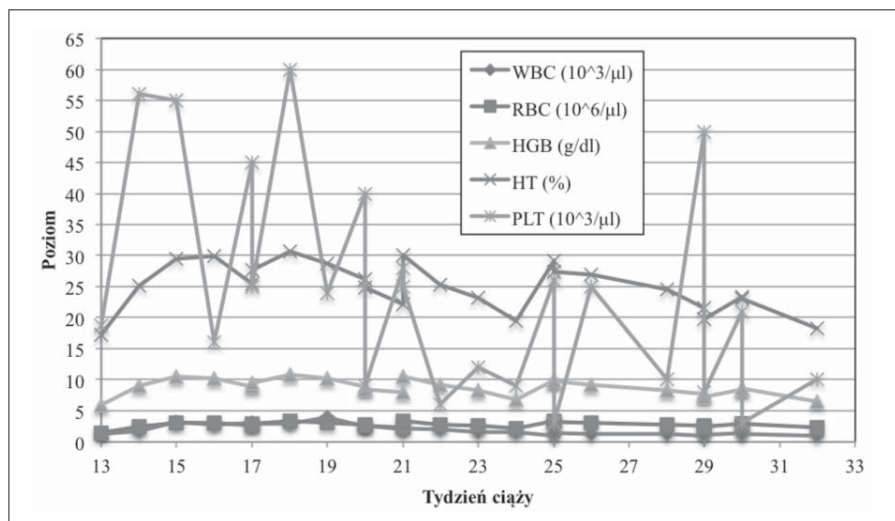
Pacjentka lat 29, w 14 tygodniu pierwszej ciąży, została przyjęta do Kliniki Hematologii UM w Łodzi z powodu głębokiej pancytopenii. Wcześniej nie była przewlekle leczona, nie przyjmowała leków o potencjalnym działaniu mielotoksycznym. Przed zajściem w ciążę, jako leczenie niepłodności pierwotnej trwającej 6 lat, przez 6 miesięcy stosowała kłomifen w celu stymulacji jajników. Przy przyjęciu stwierdzono w morfologii znacznie obniżoną liczbę leukocytów ( $1,42 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), granulocytów ( $0,96 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), erytrocytów ( $1,3 \times 10^6/\mu\text{l}$ ) i płytek krwi ( $16 \times 10^3/\mu\text{l}$ ). Wartość hemoglobiny wynosiła 5,3g/dl. Morfologia krwi przed ciążą była prawidłowa. Poziom żelaza, kwasu foliowego i witaminy B12 pozostawał w granicach normy. Wykluczono zakażenia wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz wirusem HIV. W badaniu histopatologicznym szpiku (trepanobiopsji), wykonanym w 14. tygodniu ciąży, stwierdzono komórkowość 20%, aplazję wszystkich 3 linii hematopoetycznych bez obecności komórek obcych dla utkania. Podjęto decyzję o leczeniu objawowym, zastosowano niewielką dawkę steroidów (20mg prednizonu). Wobec braku poprawy po miesiącu do leczenia dołączono cyklosporynę A w dawce początkowej 5mg/kg wagi ciała kontrolując stężenie leku w surowicy. W początkowym okresie ciąży stan ogólny pacjentki był dobry. Poza błądzącą skórą i śluzówek nie obserwowano żadnych objawów związanych z anemią i małopłytkowością. Pod koniec ciąży stwierdzono miernie nasilone cechy skazy małopłytkowej na skórze: wybroczyny oraz tendencję do samoistnego siniaczenia. Przez całą ciążę pacjentka wymagała regularnych przetoczeń preparatów krwiopochodnych, początkowo koncentra-

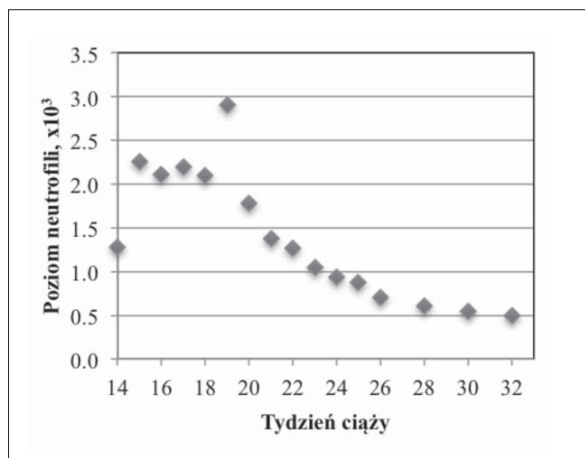
tu krwinek czerwonych (KKCz), co 2 tygodnie, później za względu na skazę krwotoczną również koncentratu krwinek płytkowych (KKP), co 7-10 dni. Wahania morfologii w czasie ciąży przedstawia rycina 1.

Obserwowano pogłębienie się neutropenii (ryc.2.), mimo to nie występowały ciężkie zakażenia. Pacjentka pozostawała bez profilaktyki przeciw infekcyjnej. W 28. tygodniu ciąży przeprowadzono również pełną diagnostykę w kierunku TORCH i parwowirusy, nie stwierdzając infekcji wewnątrzmacicznej. Utrzymująca się przez cały okres ciąży neutropenia nie miała wpływu na częstość infekcji w porównaniu z prawidłowo przebiegającą ciążą. W czasie całej obserwacji wystąpiła jedna infekcja górnych dróg oddechowych o łagodnym przebiegu, którą opanowano za pomocą doustnej amoksyliny. Ze względu na obecność nalotów na błonie śluzowej jamy ustnej zastosowano również nystatynę w zawieszynie. W 21. i 33. tygodniu ciąży wystąpiła opryszczka wargowa leczona acyklowirem. Pacjentka w czasie ciąży przyjmowała na stałe prednizon, cyklosporynę A, chlorek potasu i dopochwowy preparat chlorchinaldolu z metronidazolem.

Do 33. tygodnia ciąży jej przebieg ze strony płodowej był niepowikłany. W Klinice Perinatologii hospitalizowana trzykrotnie celem obserwacji płodu i skринingu infekcyjnego w 21. i 28. tygodniu ciąży. W 33. tygodniu ciąży, ciężarną przyjęto do kliniki z odpływaniem czystego płynu owodniowego od 4. godzin. Po przyjęciu do Sali porodowej w badaniu stwierdzono początkową czynność skurczową co 6-7 minut. W badaniu wewnętrznym część pochwowa długości 1 cm, rozwarcie 2 cm. Częścią przodującą była główka płodu. W USG stwierdzono brak płynu owodniowego i oszacowano masę płodu na 1850g. Stwierdzono prawidłowe spektrum przepływu w tętnicy pępowinowej. Badania przy przyjęciu przedstawiały następujące wartości WBC= $0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ , RBC= $2,9 \times 10^6/\mu\text{l}$ , Hb=8,5g/dl, HCT=23%, PLT= $6 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Zabezpieczono 6j KKCz i 6j KKP oraz leki obkurczające macicę Pabal, Enza-

Ryc. 1. Wartości morfologii krwi w czasie ciąży





Ryc. 2. Wartości neutrofilii w przebiegu ciąży

prost i Oksytocynę. Poinformowano oddział chirurgiczny w celu przygotowania się do ewentualnego podwiązania tętnic biodrowych. Nawiązano kontakt z lekarzem prowadzącym z oddziału hematologii, z którym ustalono włączenie sterydoterapii (podano 12 mg betametazonu) oraz zaplanowano zastosowanie rekombinowanego granulocytarnego czynnika wzrostu (G-CSF).

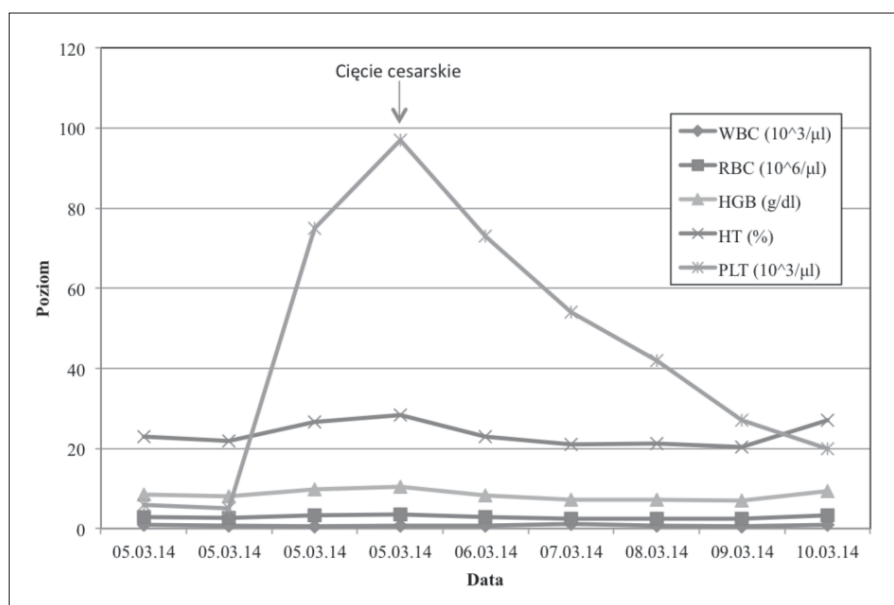
Po wstępnym przetoczeniu 2j KKCZ i włączeniu szerokowidmowej antybiotykoterapii (Ampicylina i Erytromycyna) ustalono plan postępowania: przetoczenie koncentratów płytkowych i przeprowadzenie porodu drogami i siłami natury bez znieczulenia zewnątrzoponowego ze względu na niski poziom płytek. Po przetoczeniu 10j KKP po kilku godzinach uzyskano wartość płytek na poziomie  $75 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Ze względu na brak postępu porodu, mimo odpływania płynu owodniowego od 12. godzin, przy odpowiednim przygotowaniu pacjentki (poziom płytek zapewniający hemostazę), rodzącą zakwalifikowano do cięcia cesarskiego. Cięcie

cesarskie wykonano w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym. Urodzono syna o masie 1750g Apgar 8/8. W czasie cięcia nie stwierdzono zwiększonego krwawienia ani innych nieprawidłowości. Obkurczenie macicy uzyskano dzięki zastosowaniu preparatów karbetocyny i enzaprostu, które podano profilaktycznie. Wyłęczkowano jamę macicy. W położu zastosowano izolację oraz szerokowidmową antybiotykoterapię zawierającą cefalosporynę i aminoglikozyd. Ze względu na zwiększone ryzyko infekcji w przypadku urazu przy karmieniu oraz planowane leczenie hematologiczne podjęto decyzję o zahamowaniu laktacji. Zgodnie z zaleceniem hematologa zastosowano preparat G-CSF (Filgastrym 48mln j) pod kontrolą morfologii. W 4. dobie po operacji przetoczono także 2j KKCZ. Wartości morfologii z okresu porodu i położu zawarte są na rycinie 3.

Pacjentkę wypisano z oddziału położniczego w 5. dobie po cięciu cesarskim w stanie ogólnym dobrym z zaleceniami dalszego leczenia w Klinice Hematologii z następującymi wartościami morfologii WBC= $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ , RBC= $3,38 \times 10^6/\mu\text{l}$ , Hb=9,4g/dl, HCT=27%, PLT= $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

Po zakończeniu ciąży parametry morfologii nie uległy poprawie, pacjentka była nadal zależna od przetoczeń preparatów krwiopochodnych. W okresie późnego położu obserwowano nasilone krwawienia z dróg rodnych. W 20. i 24. dniu położu zgłosiła się do szpitala rejonowego z krwotokiem z dróg rodnych, gdzie po wyłęczkowaniu jamy macicy skierowano ją do ośrodka położniczego o III stopniu referencyjności, gdzie stwierdzono konieczność niezwłocznego przetoczenia preparatów płytkowych i krwinek czerwonych (Hb=6,5g/dl, PLT= $19 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) w warunkach oddziału hematologii. Krwawienie zmniejszyło się po przetoczeniu KKP. Ze względu na brak dawcy rodzinnego pod-

Ryc. 3. Wartości morfologii krwi w czasie porodu i pierwszych dni położu



jęto decyzję o zastosowaniu leczenia immunosupresyjnego po zakończeniu okresu połogu. Chora otrzymała surowicę antytymocytarną (ATG) oraz cyklosporynę A, obecnie jest w okresie regeneracji morfologii po zastosowanym leczeniu. Nadal wymaga okresowo przetoczeń preparatów krwiopochodnych, zaobserwowano natomiast wzrost liczby granulocytów do prawidłowych wartości. Zalecono ocenę wyników leczenia immunosupresyjnego po 6. miesiącach od jego zastosowania.

## DYSKUSJA

Anemia aplastyczna to choroba, która występuje rzadko, obarczona jest jednak poważnym rokowaniem przy braku adekwatnego leczenia [1-4]. Wywiad w nabytej AA jest krótki, najczęściej obejmuje on kilka tygodni. W obrazie klinicznym mogą dominować objawy szczyki krwotocznej, związanej z małopłytkowością. Jest to głównie tendencja do krwawień z błon śluzowych: krwawienia z nosa, dziąseł, z przewodu pokarmowego, z dróg rodnych, dróg moczowych. Może również wystąpić krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego. Charakterystyczna jest szczyka skórna: obecność wybroczyn oraz tendencja do samoistnego siniaczenia. Często występują u pacjentów ciężkie infekcje o nietypowym przebiegu, związane z głęboką neutropenią. Charakterystyczne jest występowanie anginy z obecnością zmian martwiczych, wrzodziejących, aftopodobnych. Typowy jest brak reakcji na standardowo stosowaną antybiotykoterapię empiryczną. Pacjenci z AA wykazują zwiększoną zapadalność na ciężkie infekcje bakteryjne i grzybicze. U chorego mogą również dominować dolegliwości związane z głęboką niedokrwistością, jak osłabienie, zła tolerancja wysiłku, duszność wysiłkowa. Powyższych objawów nie stwierdzono w czasie ciąży u opisywanej pacjentki [6-7].

W badaniu morfologii stwierdza się najczęściej pancytopenię. W rozmazie krwi obwodowej obecna jest neutropenia, często głęboka. Odsetek retikulocytów jest obniżony lub znajduje się w normie. Do postawienia rozpoznania niezbędne jest badanie histopatologiczne szpiku kostnego, w którym stwierdza się obniżoną komórkowość, hipoplazję lub aplazję tkanek hematopoetycznych. Badanie histopatologiczne ma również na celu wykluczenie innych chorób przebiegających z pancytopenią takich, jak zespół mielodysplastyczny lub ostra białaczka. Rozróżniamy następujące postaci nabytej AA: postać łagodną, ciężką i bardzo ciężką [1-3] (tab.1.). U pacjentki postawiono rozpoznanie ciężkiej postaci anemii aplastycznej.

Rokowanie u pacjentów, którzy otrzymują tylko leczenie objawowe zależy od nasilenia cytopenii we krwi obwodowej. Ze względu na dobre rokowanie pacjenci z postacią łagodną są leczeni przeważnie objawowo. Chorzy z ciężką i bardzo ciężką postacią AA powinni otrzymać leczenie przyczynowe [13-15]. U młodych pacjentów, którzy posiadają zgodnego w układzie HLA rodzinnego dawcę szpiku, leczeniem z wyboru jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych hematopoezy. U osób starszych i nie posiadających rodzinnego dawcy szpiku stosuje się leczenie immunosupresyjne [13-15].

Od lat trwają dyskusje na temat potencjalnego indukowania AA przez ciążę. Pierwszy opis AA w literaturze medycznej (Ehrlich, 1888) dotyczył właśnie kobiety w ciąży [5]. Dotychczasowa wiedza dotycząca AA u ciężarnych opiera się na opisach przypadków lub doświadczeń pojedynczych ośrodków [6-11]. Przebieg AA u kobiet ciężarnych jest różnorodny. U niektórych chorych obserwowano samoistną poprawę hematologiczną po porodzie. W przypadku kobiet leczonych immunosupresyjnie z powodu AA istnieje ryzyko nawrotu choroby w ciąży. Snyder i wsp. zaproponowali kryteria anemii aplastycznej ciężarnych, do których należą rozpoznanie choroby u kobiety w ciąży, brak występowania czynników mogących spowodować toksyczne uszkodzenie szpiku, pancytopenia we krwi obwodowej oraz hipoplazja szpiku stwierdzana w trepanobiopsji [11]. U opisywanym przypadku powyższe kryteria zostały spełnione.

Poprawa rokowania wśród ciężarnych z AA związana jest z większą skutecznością leczenia objawowego. Nie ma jednak jednoznacznych zaleceń dotyczących takiego postępowania u pacjentek w ciąży. Przede wszystkim należy wdrożyć adekwatne leczenie infekcji u chorej z neutropenią. W takim przypadku stosujemy intensywną dożylną antybiotykoterapię szeroko-widmową, w połączeniu z lekami przeciwgrzybiczymi i przeciwwirusowymi. W leczeniu ciężkich infekcji u pacjentów z AA zastosowanie znajdują również rekombinowane preparaty G-CSF. Za ich pomocą uzyskuje się przejściowe zwiększenie liczby granulocytów, niezbędne do opanowania zakażenia. U pacjentów z AA stwierdza się wysoki poziom endogennej erytropoetyny (EPO), stosowanie jej rekombinowanych preparatów nie ma więc uzasadnienia [3]. Do leczenia objawowego należy również przetaczanie ubogoleukocytarnych i napromieniowanych preparatów krwiopochodnych, czyli koncentratów płytkowych i krwinek czerwonych.

**Tab. 1.** Kryteria diagnostyczne ciężkiej i bardzo ciężkiej postaci AA

	Postać ciężka AA	Postać bardzo ciężka
Komórkowość szpiku	Poniżej 25%	Jak w postaci ciężkiej
<b>Co najmniej 2 z 3 kryteriów:</b>		
Neutrocyty	Poniżej $0,5 \times 10^9 / l$	Poniżej $0,2 \times 10^9 / l$
Płytki krwi	Poniżej $20 \times 10^9 / l$	Jak w postaci ciężkiej
Retikulocyty	Poniżej $60 \times 10^9 / l$	Jak w postaci ciężkiej



Opisywana ciężarna do dnia porodu miała przetoczone łącznie 15 jednostek KKCz oraz 20 razy po 5 jednostek KKP (1 standardowy koncentrat płytkowy zawiera 5 jednostek). W dniu cięcia cesarskiego przetoczono 2j KKCz i 2 koncentraty płytkowe. W 4. dobie połogu dodatkowo podano 2j KKCZ.

Kwon i wsp. opisali 14. przypadków AA w ciąży obserwowanych w jednym ośrodku [8]. W ramach leczenia objawowego zakładali przetaczanie preparatów krwiopochodnych, tak aby utrzymać poziom Hb powyżej 8g/dl oraz liczbę PLT powyżej  $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Śmiertelność wśród matek w trakcie takiego leczenia wynosiła 0%, można więc traktować powyższe wartości płytek i hemoglobiny, jako bezpieczne minimum. Rokowanie u pacjentek, u których przez okres ciąży zastosowano tylko leczenie objawowe jest dobre. W trakcie przygotowania do porodu należy przetoczyć koncentrat płytkowy tak, aby liczba PLT wynosiła  $>50 \times 10^3/\mu\text{l}$  przy planowaniu porodu drogami natury,  $>80 \times 10^3/\mu\text{l}$  w przypadku cięcia cesarskiego. Do znieczulenia zewnątrzoponowego niezbędna jest liczba PLT  $100 \times 10^3/\mu\text{l}$  [12].

W prezentowanym przypadku u pacjentki w dniu porodu po dwukrotnym przetoczeniu koncentratu płytkowego uzyskano maksymalny poziom trombocytów na poziomie  $76 \times 10^3/\mu\text{l}$ , co pozwoliło na bezpieczne wykonanie cięcia cesarskiego. W trakcie ustalania optymalnego sposobu rozwiązania ciąży należy wziąć pod uwagę przede wszystkim wskazania położnicze. W okresie połogu ze względu na stosowanie cyklosporyny karmie-

nie piersią nie jest możliwe. W opisywanym przypadku zastosowano bromokryptynę.

U części pacjentek niezbędne jest rozpoczęcie leczenia przyczynowego AA w ciąży. Intensywne metody leczenia nie mogą jednak zostać bezpiecznie przeprowadzone u ciężarnych. Podawanie surowicy antytymocytarnej oraz przeszczepienie allogeniczne szpiku obarczone są zbyt wysokim ryzykiem powikłań. Dane uzyskane w czasie obserwacji pacjentek po przeszczepie nerek świadczą o tym, że stosowania cyklosporyny A w czasie ciąży jest bezpieczne dla płodu. U pacjentek z AA w ciąży, ze wskazaniami do stosowania leczenia przyczynowego, zaleca się podawanie cyklosporyny A doustnie w dawce wstępnej 5 mg/kg wagi ciała na dobę z modyfikacją dawki tak, aby stężenie leku w surowicy pozostawało pomiędzy 150 a  $250 \mu\text{g/l}$ . Można również rozważyć stosowanie niewielkich dawek glikokortykosteroidów.

## PODSUMOWANIE

Interdyscyplinarne podejście i ścisła współpraca położników i hematologów w opiece nad ciężko chorą ciężarną zdecydowały o sukcesie w postaci urodzenia dziecka i możliwości zastosowania właściwego leczenia dla choroby hematologicznej, która ujawniła się w ciąży. Brak jest rekomendacji dotyczących leczenia anemii aplastycznej i jedynie opisy przypadków oraz doświadczenie kliniczne wyspecjalizowanych ośrodków pozwala na podjęcie właściwego postępowania u kobiety ciężarnej z anemią aplastyczną.

### Piśmiennictwo:

1. **Marsh JCW, Ball SE, Darbyshire P et al.** Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2003;123:782.
2. **Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J et al.** Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147: 43–70.
3. **Guinano EC.** Diagnosis and management of aplastic anaemia. *ASH Educational Book.* 2011;76-83.
4. **Brodsky RA, Jones R.** Aplastic anaemia. *Lancet.* 2005;365:1647-1656.
5. **Ehrlich P.** Über einen fall von Anamie, mil Bemerkungen über regenerative veränderungen des knochenmarks (A case of anemia combined with change of bone marrow finding) *Charite Ann.* 1888; 13:300-309.
6. **Choudhry VP, Gupta S, Gupta M et al.** Pregnancy associated aplastic anemia – a series of 10 cases with review of literature. *Hematology.* 2002;7:233-238.
7. **Tichelli A, Socie G, Marsh JC et al.** Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2002;137:164-172.
8. **Kwon JY, Lee Y, Shin JC et al.** Supportive management of pregnancy-associated aplastic anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95:115-120.
9. **Stibbe KJ, Wildschut HI, Lugtenburg PJ.** Management of aplastic anemia in a woman during pregnancy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;15:5-66.
10. **Deka D, Banerjee N, Roy KK et al.** Aplastic anaemia during pregnancy: variable clinical course and outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;94:152-154.
11. **Snyder TE, Lee LP, Lynch S.** Pregnancy-associated hypoplastic anemia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991; 46(5):264-269.
12. **Mezner-Zawadzka E, Kruszyński Z, Gaca M.** Analgezja zewnątrzoponowa porodu – wytyczne. *Anest Intens Ter.* 2009;41:114-118.
13. **Scheinberg P.** Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *ASH Educational Book.* 2012; 292-299.
14. **Scheinberg P, Young NS.** How I treat acquired aplastic anemia. *Blood.* 2012; 120:1185-1196.
15. **Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B et al.** Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011;365:430-438.