

Caso Clínico: Citopenia Autoinmune como complicación inmunológica de Trasplante Alogénico de Donante no emparentado, en paciente pediátrico con Anemia Drepanocítica. Clinical Case:

Autoimmune Cytopenia as an immunological complication of Allogeneic Unrelated Donor Transplantation, in a pediatric patient with Sickle Cell Anemia.

*Correspondencia:

n_cisneros_l@hotmail.com

Avda. Pedro Menéndez Gilbert y
Avda. Atahualpa Chávez - Telf:
[593] 096 257 4606.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fondos: [Ver la página 196](#)

Recibido: 1 Octubre 2019

Aceptado: 18 Noviembre 2019

Publicado: 30 Diciembre 2019

Membrete bibliográfico:

Cisneros M, Maldonado B, Bonilla A, Gonzalez A, Andrade J. Caso clínico: Citopenia Autoinmune como complicación inmunológica de Trasplante Alogénico de Donante no emparentado, en paciente pediátrico con Anemia Drepanocítica. Rev. Oncol. Ecu 2019;29(3):189-198.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/462>

Copyright Cisneros. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](#), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor

Migleth Cisneros López^{1*} , **Bella Maldonado Guerrero¹** , **Aníbal Bonilla Núñez²**, **Andrés González Cabrera²** , **Jessica Andrade Rada²**

1. Unidad de Trasplante de Medula Ósea, SOLCA - Guayaquil.
2. Servicio de Oncología Pediátrica, SOLCA - Guayaquil.

Resumen

Introducción: La enfermedad de células falciformes es una condición heredada en la que se produce una hemoglobina anómala que desfavorece a la oxigenación tisular, crisis vaso-oclusivas y reacciones hemolíticas. Los pacientes con esta enfermedad presentan una activación anómala de la vía del complemento llevándolos al aumento en frecuencia de infecciones y enfermedades autoinmunes. Presentamos un caso de asociación de una enfermedad autoinmune en un paciente con enfermedad de células falciforme.

Caso clínico: Niño de 10 años con Anemia drepanocítica (2009) con esplenectomía y crisis veno-oclusivas recurrentes, fue sometido a trasplante Alogénico en abril del 2019 fuera de la institución con donante isogrupo O+ no emparentado (10/10). Tratado con: Fludarabina – Busulfan, Timoglobulina+ y Metotexate. Desarrolló Bicitopenia autoinmune y síndrome febril al día +165 post TPH. Glóbulos blancos: 360 u/L, neutrófilos: 14 %, hemoglobina: 7.90 g/dL, plaquetas: 25000 u/L, ferritina: 4695 ng/ml, IgG total: 9.88 gr/l, LDH: 190 UI/l. Proteína C reactiva: 2.79 mg/dL, Procalcitonina 0.13 ng/mL.

Evolución: posterior a descartar infección viral, se completó un tratamiento antibiótico de amplio espectro y se realizó la suspensión del tratamiento inmunosupresor por sospecha de toxicidad, sin respuesta. Se realizó un estudio medular por citometría de flujo determinando una disminución de la línea linfocítica B, y se concluye Citopenia Autoinmune como complicación inmunológica del trasplante.

Desenlace: recibió terapia transfusional (plaquetoféresis + glóbulos rojos concentrados). Se utilizó metilprednisolona IV por 3 días y prednisona 30 mg por 14 días con reducción posterior gradual para inicio de Rituximab y ciclosporina. Se completó el tratamiento con Inmunoglobulina 6g IV por 5 días. Al alta glóbulos blancos: 5080 uL, neutrófilos: 67%, hemoglobina: 9.20 g/dL, plaquetas: 20000 uL, después de 18 días de ingreso hospitalario.

Conclusión: Los resultados con el tratamiento en este caso sugieren que puede ser razonable considerar las citopenias autoinmunes como una manifestación hematológica diagnóstica de la EICH crónica. Alternativamente, es posible que el tratamiento de citopenia inmune con esteroides, Rituximab y otros inmunosupresores.

Palabras Claves: LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA, TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE DE SANGRE PERIFÉRICA, ENFERMEDADES AUTOINMUNES.

DOI: 10.33821/462

Abstract

Introduction: Sickle cell disease is an inherited condition in which an abnormal hemoglobin is produced that impairs tissue oxygenation, vaso-occlusive crises and hemolytic reactions. Patients with this disease present an abnormal activation of the complement pathway, leading to an increase in the frequency of infections and autoimmune diseases. We present a case of association of an autoimmune disease in a patient with sickle cell disease.

Clinical case: 10-year-old boy with sickle cell anemia (2009) with splenectomy and recurrent vaso-occlusive crisis, underwent Allogeneic transplantation in April 2019 outside the institution with an unrelated isogroup O + donor (10/10). Treated with: Fludarabine - Busulfan, Thymoglobulin + and Metotexate. He developed autoimmune bicytopenia and febrile syndrome at +165 day post HSCT. White blood cells: 360 uL, neutrophils: 14%, hemoglobin: 7.90 g / dL, platelets: 25,000 uL, ferritin: 4695 ng / ml, total IgG: 9.88 gr / l, LDH: 190 IU/l. C-reactive protein: 2.79 mg/dL, procalcitonin 0.13 ng / mL.

Evolution: after ruling out viral infection, the patient completed a broad-spectrum antibiotic treatment and underwent suspension of immunosuppressive treatment due to suspected toxicity, with no response. A medullary study by flow cytometry was performed, determining a decrease in the B lymphoid line, and autoimmune cytopenia was concluded as an immunological complication of the transplant.

Outcome: The patient received transfusion therapy (plateletpheresis + concentrated red blood cells). He also received IV methylprednisolone for 3 days and 30 mg prednisone for 14 days with gradual subsequent reduction to start Rituximab and cyclosporine. The treatment with Inmunoglobulin 6g IV for 5 days was completed. At discharge, white blood cells: 5080 uL, neutrophils: 67%, hemoglobin: 9.20 g / dL, platelets: 20,000 uL, after 18 days of hospital admission.

Conclusion: The results with treatment in this case suggest that it may be reasonable to consider autoimmune cytopenias as a diagnostic hematological manifestation of chronic GVHD. Alternatively, it is possible to treat immune cytopenia with steroids, rituximab, and other immunosuppressants.

Keywords: LEUKOPENIA, THROMBOCYTOPENIA, PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION, AUTOIMMUNE DISEASES.

DOI: 10.33821/462

Introducción

La enfermedad de células falciformes es una condición heredada prevalente en pacientes africanos, caribeños y mediterráneos en donde se produce una hemoglobina en forma de S que desfavorece a la oxigenación adecuada de tejidos, crisis vaso-oclusivas y reacciones hemolíticas. Los pacientes con esta enfermedad presentan una activación anómala de la vía del complemento llevándolos al aumento en frecuencia de infecciones y enfermedades autoinmunes [1].

Pese a la mejora en el manejo médico, persiste asociada a morbilidad y a menor supervivencia. Un trasplante de médula ósea supone el reemplazo por la médula ósea sana de un donante compatible. La experiencia actual en todo el mundo es que más del 90% de los pacientes ahora sobreviven al trasplante de células madre hematopoyéticas y la supervivencia libre de enfermedad es de alrededor del 80% [2] y supervivencia global del 85% [3].

Los pacientes considerados aptos para realizar su tratamiento con trasplante son aquellos que han presentado crisis vasoclusivas esplénicas precoces en la evolución de la enfermedad como también oclusiones cerebrovasculares. En un estudio realizado por [4] se determinó cambios en la perfusión medular antes y después del trasplante de médula ósea causando hiperplasia e hiperperfusión como mecanismo compensatorio de anemia de células falciformes.

El alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es actualmente la única opción curativa. Sin embargo, no está exento de morbimortalidad; se ha reportado riesgo de muerte, siendo su primera causa la enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo; fallo de injerto y complicaciones neurológicas y secuelas permanentes leves [5].

Hasta ahora la experiencia con donantes no emparentados es limitada y los resultados son muy inferiores a los obtenidos con hermano idéntico HLA compatible. En un ensayo SCURT con donante no emparentado y acondicionamiento de intensidad reducida se detuvo prematuramente por rechazo grave prematuro y rechazo crónico con alta recurrencia 38% [6]. Otro estudio realizado por Neely y colaboradores demostró que los donantes no relacionados ayudarían a la curación siempre y cuando se logre una completa tipificación de moléculas HLA clase I y II y de acuerdo con criterios estrictos de compatibilidad con el receptor (es decir, identidad o disparidad alélica única para los loci para los loci HLA-A, B, C, DRB1 y DQB1) [7].

En pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (TCMH), puede haberse producido la sensibilización a los antígenos de glóbulos rojos, posiblemente junto con el desarrollo de anticuerpos anti-HLA. En estas circunstancias, el régimen de acondicionamiento ideal debería ser capaz de erradicar la médula enferma y ser suficientemente inmunosupresor para permitir un injerto sostenido. Durante muchos años, el régimen preferido incluía busulfán oral (Bu) a 14 mg / kg y ciclofosfamida (Cy) a 120–200 mg / kg. La adición de azatioprina, hidroxiurea y fludarabina al régimen de BuCy contribuyó de manera importante a mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo. En la última década, se han introducido

nuevos regímenes de acondicionamiento para pacientes con anemia drepanocítica con mejores resultados, como Bu intravenoso o Treosulfán asociado con Tiotepa y Fludarabina. En particular, la Fludarabina se ha incluido en el régimen de acondicionamiento por varios grupos en la última década con un TRM bajo y un riesgo de rechazo reducido.

Otra variable a considerar previo al trasplante es decidir entre un régimen de acondicionamiento mieloablativo vs un no mieloablativo. El primero llega a mostrar hasta un 98% de supervivencia, pero un 6% de riesgo de EICH crónica antes de los 15 años y riesgo de infertilidad [8] y el régimen de acondicionamiento no mieloablativo con 13% de rechazo, 87% de enfermedad injerto contra huésped, sin EICH y sin remisión total de la enfermedad, pero se requiere inmunosupresión más larga para obtener tolerancia [9] [10].

Se sabe que aproximadamente el 11% de los pacientes trasplantados desarrollan quimerismo mixto estable a largo plazo después del trasplante de células hematopoyéticas, siendo este porcentaje mayor en pacientes que reciben un trasplante de un pariente idéntico a HLA. En pacientes en donde el quimerismo no supera el 20%, pueden alcanzar un estado de injerto funcional caracterizado por un nivel de hemoglobina normal, sin necesidad de transfusión de glóbulos rojos, sin incremento en las reservas de hierro y un grado limitado de hiperplasia eritroide que no tiene relevancia clínica. Por lo tanto, la enfermedad puede controlarse adecuadamente sin la erradicación completa de la hematopoyesis patológica [11]. Otra herramienta para prevenir la falla del injerto podría ser el uso sistemático de la globulina antitimocítica [2].

Caso Clínico

Presentación del caso

Presentamos el caso de un niño de 10 años de edad con diagnóstico de Anemia drepanocítica (2009) con esplenectomía y crisis veno-oclusivas recurrentes, tratado en el Hospital Verdi Cevallos de Portoviejo (Ecuador) hasta el año 2018 cuando fue referido al Hospital Universitario Austral (Argentina) en donde se programó un trasplante de médula en abril del 2019. El trasplante fue Alogénico con Donante no emparentado, cuya compatibilidad con Antígenos Leucocitarios Humanos fue total (10/10), el método realizado fue con células madre de sangre periférica y de Isogrupo ORh+. La serología para Citomegalovirus fue positiva para el receptor y negativa para el donante. El tratamiento inmunosupresor usado fue: Fludarabina – Busulfan (Flu-Bu), y adicionalmente se usó una profilaxis con Timoglobulina + Metotexate. El paciente presentó Quimerismo el día 20 post –trasplante equivalente al 73%, y el día 60 postrasplante fue de 74%. Fue dada el alta en condiciones aceptables.

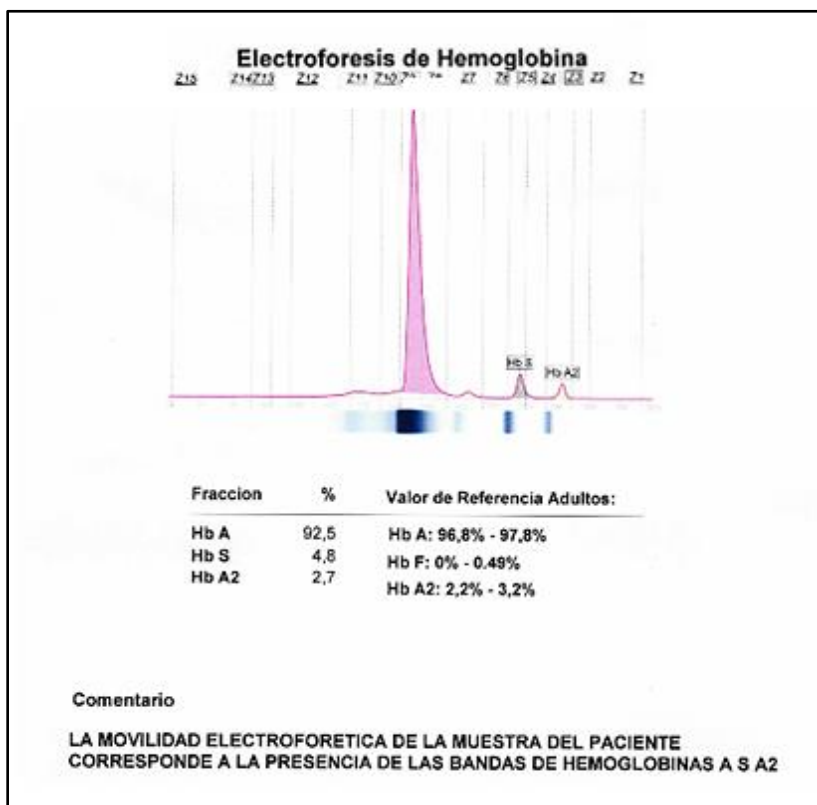
El día 165 post trasplante el niño fue ingresado a la unidad de trasplante de médula ósea del Instituto Oncológico Nacional “Dr Juan Tanca Marengo” de Guayaquil en septiembre del 2019, para mejorar sus condiciones generales ya que desarrolló una bicitopenia con la presencia de un Síndrome febril. Al ingreso no se encontraron datos clínicos de la presencia de una Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) a ningún nivel. Al examen físico: llamó la atención la palidez ++/+++, pero la piel y mucosas estuvieron indemnes. No existía

adenomegalias ni visceromegalias. Los laboratorios al ingreso fueron: glóbulos blancos: 360 uL, neutrófilos: 14 %, recuento absoluto de neutrófilos (VAN): 50, hemoglobina: 7.90 g/dL, plaquetas: 25.000 uL, Ferritina: 4695 ng/ml, IgG total: 9.88 gr/l, LDH: 190 UI/l. Proteína C reactiva: 2.79 mg/dL, Procalcitonina 0.13 ng/mL.

Taller diagnóstico

Posterior a descartar infección viral, se completó un tratamiento antibiótico de amplio espectro y se realizó la suspensión del tratamiento inmunosupresor sospechando que el paciente tenía efectos adversos con sobre inmunosupresión; el retiro de la medicación no tuvo respuesta clínica. El resultado del Quimerismo de control en esta ocasión fue mayor que la presentada en Abril del 2019, (6 meses anteriores), el cual fue de 80% lo que documentaba una evolución clínica aceptable de su trasplante de médula. Se realizó una electroforesis de hemoglobina (09/2019) la cual reportó la presencia de bandas de hemoglobina A F A2. (Gráfico 1).

Gráfico 1: Electroforesis de hemoglobina (09/2019) corresponde a presencia de bandas de hemoglobina A F A2.



Con estos datos se decidió suspender el inhibidor de la calcineurina "Tacrolimus" y se realizó un estudio medular por citometría de flujo evidenciando: Médula ósea hiper celular +++, presencia de las 3 series displasia mieloeritroide, megacariocitos disminuidos. Ausencia de células inmaduras. En la muestra recibida se detecta un 0.43% de células inmaduras (CD34+ y CD117+, CD45+). La población linfóide B se encontró disminuida. Línea

linfoide T policlonal representó el 11.9% de la muestra analizada (CD4+/CD8). La serie granulocítica madura (CD34- y CD117-) se encontró disminuida (37.15%) de la celularidad total, y se mostró un patrón alterado para CD11b/CD13 con descenso de células en estadios intermedios (mielocito y metamielocito). Se observó una población monocítica del (7.6%) del total global evaluado. Con una serie eritroide (39.76%), con características atípicas (mayor tamaño y homogéneo para toda la serie). Determinando así, que la médula ósea tenía una disminución de la línea linfoide B, con presencia de línea linfoide T policlonal, descenso en la serie granulocítica en sus estadios intermedios. Se observó la población de mastocitos del 0.52% con un valor referencial de 0.02 ± 0.01 (<0.03%). El paciente presentó una cuantificación de anticuerpos irregulares negativos a los 3 días posteriores el ingreso.

Desenlace del cuadro

El cuadro clínico fue asumido como Citopenia Autoinmune como complicación inmunológica del trasplante, por lo que durante la hospitalización luego del primer tratamiento de hidratación y antibioterapia de amplio-espectro, recibió múltiples transfusiones: 6 Unidades de plaquetoféresis y 2 Unidades de glóbulos rojos concentrados. Posteriormente se decidió subir la inmunosupresión: Se utilizó pulsos de metilprednisolona por 3 días seguidos y continuó con prednisona 30 mg por 14 días con reducción gradual posterior. Un segundo ciclo de inmunosupresión fue realizada con Rituximab y ciclosporina a dosis terapéuticas, y adicionalmente se planteó un tercer nivel de inmunosupresión con Inmunoglobulina 6g IV por 5 días.

El paciente no presentó complicaciones infecciosas por su inmunosupresión y fue dado de alta en mejores condiciones sin bicitopenia, 18 días luego del ingreso hospitalario. El hemograma al alta reportó: glóbulos blancos: 5.080 u/L, Neutrófilos: 67%, hemoglobina: 9.20 g/dL, Plaquetas: 20.000 u/L, recuento absoluto de neutrófilos (VAN): 3.403 u/uL.

Discusión

Se sabe que después de un trasplante de células hematopoyéticas es común la anemia hemolítica autoinmune refractaria a terapias convencionales incluido esteroides, inmunoglobulinas, esplenectomía y uso de anticuerpos monoclonales, llevando a que los pacientes dependan mucho de transfusiones sanguíneas. Se especula que pacientes mayores podrían tener incrementado el riesgo de anemias inmunes por involución tímica debido a la edad [12].

Sin embargo, queda la duda en que la aparición de citopenias autoinmunes en este tipo de pacientes sea una representación de EICH crónico dado que fisiopatológicamente se evidencia una desregulación en las células B, produciendo un posible enmascaramiento entre citopenia inmune y EICH crónico. Los criterios actuales del consenso de NIH [13] con respecto al EICH crónico para los ensayos clínicos reconocen a las anomalías hematopoyéticas e inmunológicas incluidas la anemia hemolítica autoinmune y la trombopenia inmune como asociación común en EICH crónico, sin embargo, la presencia de solo uno de estos criterios no se considera diagnóstico de EICH crónico.

De acuerdo con la literatura previa, encontramos que las citopenias autoinmunes son refractarias al tratamiento de primera línea, con solo el 25% que demuestra la respuesta a la terapia inicial. Además, nuestra cohorte demostró una mala respuesta general al rituximab. Las terapias dirigidas a las células B, como el rituximab, tratan un aspecto de la patogénesis de la citopenia autoinmune atacando a la presunta población clonal de células B que está mediando la autoinmunidad. Sin embargo, si las células plasmáticas residuales del huésped son responsables de la producción de anticuerpos desregulada, la determinación de CD20 es insuficiente y pueden ser necesarias terapias como Bortezomib [14] o Daratumumab [15]. Es así, como en un estudio realizado se demostró que la terapia con Abatacept inhibe la activación de células T contra CD80 CD86 y células presentadoras de antígeno bloqueando la acción requerida contra CD28 inhibiendo así la hemólisis [16]. Sin embargo, cuando se permite que estas poblaciones anormales de células B prosperen en el contexto de la desregulación o insuficiencia de células T, la adición de Sirolimus puede ayudar a permitir la supervivencia y expansión preferenciales de las células T reguladoras, restableciendo el control sobre las células autorreactivas y permitiendo el desarrollo de la tolerancia. Es posible que esta terapia sea eficaz tanto en entornos de quimerismo mixto de células T con linfocitos residuales del huésped como en la reconstitución incompleta de células T con escasez de células T reguladoras. Se necesita un ensayo formal del uso temprano de Sirolimus en pacientes con citopenia autoinmunes postrasplante.

Una evaluación inmunológica exhaustiva que incluye subconjuntos de linfocitos con recuentos de CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 +, células T vírgenes y de memoria, subconjuntos de células T reguladoras, fenotipo de células B, PHA e IgA e IgM totales puede ayudar a aclarar el trastorno inmunitario subyacente y guiar a decisión basada en el mecanismo para usar la terapia dirigida a células T o B (o ambas). Por último, se cree que es necesario un estudio prospectivo colaborativo de las citopenias autoinmunes para comprender la verdadera incidencia y caracterizar mejor los factores de riesgo y la desregulación inmune que conducen a esta complicación posterior al trasplante [11].

Conclusiones

Los resultados con el tratamiento en este caso sugieren que puede ser razonable considerar las citopenias autoinmunes como una manifestación hematológica diagnóstica de la EICH crónica. Alternativamente, es posible que el tratamiento de citopenia inmune con esteroides, rituximab y otros inmunosupresores.

Agradecimientos

Al personal del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” Solca – Guayaquil por su colaboración en el tratamiento y reporte de este caso.

Información adicional

Abreviaturas

EICH: Enfermedad Injerto Contra Huésped.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Sistemas antiplagio

El documento fue escaneado por los sistemas antiplagio de la revista, reportando originalidad completa del documento y ausencia de redundancia hasta la fecha de aceptación del artículo.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios de los autores del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

AEF realizó la idea de investigación, revisión bibliográfica, recolección de datos, escritura del artículo, análisis crítico del artículo, correcciones editoriales. El autor leyó y aprobó la versión final del artículo.

Aprobación de ética y consentimiento para participar

No aplica para este artículo.

[Consentimiento para publicación](#)

Se dispone de las autorizaciones de los padres del paciente para publicar el presente estudio.

[Información de los autores](#)

Migleth Cisneros López, Médico Residente de la Unidad de Trasplante de Medula Ósea, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

 <https://orcid.org/0000-0002-9288-9163>

Bella Maldonado Guerrero¹, Jefe de la Unidad de Trasplante de Medula Ósea, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Aníbal Bonilla Núñez, Médico Tratante del Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Andrés Gonzalez Cabrera, Médica Residente del Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Jessica Andrade Rada, Médico Residente del Servicio de Oncología Pediátrica, Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo”, Solca-Guayaquil.

Referencias

[Abreviaturas en la referencias](#)

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

1. Li-Thiao-Te V, Uettwiller F, Quartier P, Lacaille F, Bader-Meunier B, Brousse V et al. Coexistent sickle-cell anemia and autoimmune disease in eight children: pitfalls and challenges. *Pediatric Rheumatology*. 2018;16(1).
2. Jagannath V, Fedorowicz Z, Al Hajeri A, Hu N, Sharma A. Hematopoietic stem cell transplantation for people with β -thalassaemia major. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;11.
3. Alonso L, González-Vicent M, Belendez C, Badell I, Sastre A, Rodríguez-Villa A et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with β -thalassemia and sickle cell disease: An experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). *Medicina Clínica (English Edition)*. 2019;152(4):135-140.
4. Whitehead M, Smitthimedhin A, Webb J, Mahdi E, Khademian Z, Carpenter J et al. Cerebral Blood Flow and Marrow Diffusion Alterations in Children with Sickle Cell Anemia after Bone Marrow Transplantation and Transfusion. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(11):2132-2139.
5. García Morin M, Cela E, Garrido C, Bardón Cancho E, Aguado del Hoyo A, Pascual C et al. Trasplante de médula ósea en pacientes con anemia falciforme. Experiencia en un centro. *Anales de Pediatría*. 2017;86(3):142-150.
6. Bernaudin F. Why, Who, When, and How? Rationale for Considering Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children with Sickle Cell Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(10):1523.

7. Flomenberg N. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. *Blood*. 2004;104(7):1923-1930.
8. Bernaudin F, Dalle J, Bories D, de Latour R, Robin M, Bertrand Y et al. Long-term event-free survival, chimerism and fertility outcomes in 234 patients with sickle-cell anemia younger than 30 years after myeloablative conditioning and matched-sibling transplantation in France. *Haematologica*. 2019;105(1):91-101.
9. Saraf S, Oh A, Patel P, Jalundhwala Y, Sweiss K, Koshy M et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation with Alemtuzumab/Low-Dose Irradiation to Cure and Improve the Quality of Life of Adults with Sickle Cell Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016;22(3):441-448.
10. Fitzhugh C, Walters M. The case for HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation in children with symptomatic sickle cell anemia. *Blood Advances*. 2017;1(26):2563-2567.
11. Neely J, Dvorak C, Pantell M, Melton A, Huang J, Shimano K. Autoimmune Cytopenias in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Patients. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;7.
12. O'Brien T, Eastlund T, Peters C, Neglia J, Defor T, Ramsay N et al. Autoimmune haemolytic anaemia complicating haematopoietic cell transplantation in paediatric patients: high incidence and significant mortality in unrelated donor transplants for non-malignant diseases. *British Journal of Haematology*. 2004;127(1):67-75.
13. Filipovich A, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard J, Lee S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2005;11(12):945-956.
14. Waespe N, Zeilhofer U, Gungör T. Treatment-refractory multi-lineage autoimmune cytopenia after unrelated cord blood transplantation: Remission after combined bortezomib and vincristine treatment. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014;61(11):2112-2114.
15. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Advances*. 2018;2(19):2550-2553.
16. Hess J, Su L, Nizzi F, Beebe K, Magee K, Salzberg D et al. Successful treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia after hematopoietic stem cell transplant with abatacept. *Transfusion*. 2018;58(9):2122-2127.