

Aplasia pura de células rojas posterior a trasplante de células madre hematopoyéticas manejado con timoglobulina de conejo. Revisión de la literatura y reporte de caso

Pure red cell aplasia after hematopoietic stem cell transplantation managed with rabbit thymoglobulin, literature review and case report

» Willian Almir Castellanos Olarte¹

» Cristian Betancur Henao²

» Lissette Lorena Guevara Flórez³

» Santiago Cobaleta Cano⁴



¹ Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado, Colombia

² Universidad Cooperativa de Colombia, Sede Medellín. Medellín, Colombia

³ Clínica Antioquia. Antioquia, Colombia.

⁴ Clínica SOMER. Rionegro, Colombia.

Recibido el 27 de febrero de 2024; aceptado el 2 de septiembre de 2024

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.687>

Resumen

La aplasia pura de células rojas (PRCA por sus siglas en inglés) en el contexto del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, es una complicación inusual que se puede presentar debido a la incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO, entre el donante y el receptor del trasplante. Se caracteriza por una insuficiencia en la función medular como resultado de un profundo déficit de células madre y progenitores hematopoyéticos eritroides. Se han descrito diferentes terapias para su manejo, sin que exista un tratamiento de elección, sumado al hecho de que en nuestro medio muchas ellas no cuentan con indicación para este diagnóstico. **Caso clínico:** presentamos el caso de un paciente llevado a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado que desarrolló PRCA secundaria a incompatibilidad ABO menor, el cual fue tratado exitosamente con un ciclo de timoglobulina de conejo, obteniendo una excelente respuesta clínica. **Conclusión:** el manejo con timoglobulina de conejo es una alternativa efectiva, segura y disponible en Colombia.

Palabras clave: aplasia pura de células rojas; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH); timoglobulina de conejo; incompatibilidad ABO.

* **Autor para correspondencia:** Willian Castellanos. Hematólogo, Hospital Manuel Uribe Ángel, Envigado.

Correo electrónico: wacocast@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.687>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Pure red cell aplasia (PRCA) in the context of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an unusual complication that can occur due to ABO blood group incompatibility between the transplant donor and recipient. It is characterized by an insufficiency in marrow function as a result of a profound deficiency of erythroid hematopoietic stem cells and progenitors. Different therapies have been described for its management, without there being a treatment of choice, added to the fact that in our environment many of them do not have an indication for this diagnosis. **Clinical case:** We present the case of a patient undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an identical related donor who developed PRCA secondary to minor ABO incompatibility, which was successfully treated with a cycle of rabbit Thymoglobulin, obtaining an excellent clinical response. **Conclusion:** Management with rabbit Thymoglobulin is an effective, safe and available alternative in Colombia

Keywords: Red-Cell Aplasia Pure; hematopoietic stem cell transplantation; rabbit thymoglobulin; ABO incompatibility.

Introducción

La aplasia pura de células rojas (PRCA) es una complicación que puede ocurrir debido a la incompatibilidad ABO entre donante y receptor, posterior a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.¹ La incompatibilidad ABO entre donante y receptor es un hecho frecuente en el trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas,

reportada entre el 30 % y el 50 % de los casos.² Esta difiere en severidad de acuerdo al escenario; se habla de incompatibilidad mayor cuando el receptor tiene anticuerpos contra los hematíes del donante (por ejemplo, receptor O y donante A), menor cuando sucede de forma inversa (receptor A y donante O) o bidireccional, cuando ambos tienen anticuerpos contra los hematíes del otro (receptor B y donante A).³ Ver Tabla 1.

Tabla 1.

Incompatibilidad ABO. Isohemaglutininas en el receptor o el donante pueden causar incompatibilidad mayor o menor en el TPH. Modificado de Shokrgozar y Tamaddon (2018)³

Incompatibilidad	Grupo Sanguíneo	
	Donante	Receptor
Mayor	A, B o AB	O
Menor	O	A, B o AB
Bidireccional	A	B
	B	A

Se sabe que las células hematopoyéticas primitivas no expresan antígenos de serie eritroide; además, la herencia de dichos antígenos es independiente a los antígenos del sistema de histocompatibilidad mayor (HLA), por lo que es posible tener un donante HLA idéntico con diferente grupo sanguíneo al del receptor.⁴ Fisiopatológicamente es probable que la PRCA sea un fenómeno inmunomediado dado por la persistencia en el receptor de isoaglutininas dirigidas contra determinantes antigénicos eritrocitarios del donante.⁵ Se reportan datos contradictorios en cuanto a desenlaces postrasplante asociados a la incompatibilidad ABO como: tiempo para el injerto, supervivencia o enfermedad de injerto contra receptor.^{6,7} Sin embargo, una de las complicaciones más temidas en este contexto es el mayor riesgo de desarrollar aplasia pura de células rojas.⁸

La PRCA se diagnostica por la presencia de anemia, reticulocitopenia y requerimiento de soporte transfusional que persisten más allá de 30 a 90 días posterior al trasplante, y como hallazgo característico la ausencia o casi ausencia de eritroblastos (<1% de las células nucleadas) en médula ósea, que por lo demás es normocelular. Se han descrito terapias que van desde la disminución de la inmunosupresión, plasmaféresis, dosis altas de eritropoyetina, timoglobulina, rituximab, esteroides, infusión de linfocitos del donante, entre otros; aunque es de anotar que no hay una terapia estándar establecida.⁹ Reportamos el caso de un paciente con PRCA postrasplante alogénico idéntico, con incompatibilidad ABO menor que respondió al manejo con timoglobulina de conejo.

Presentación del Caso

Paciente 18 años con leucemia mieloide aguda, la cual debutó con crecimiento ganglionar generalizado e hiperleucocitosis. Logró remisión hematológica completa luego de

quimioterapia de inducción con protocolo 7+3 con idarrubicina y citarabina y se consolidó con cuatro ciclos con dosis altas de citarabina, alcanzando enfermedad mínima residual negativa, confirmada previo al trasplante.

Se consideró paciente con leucemia con alto riesgo de recaída por la hiperleucocitosis al diagnóstico, por lo que se decidió profundizar la respuesta mediante trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos. El paciente fue valorado por el grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos, y se identificó un donante con compatibilidad completa (12/12 haplotipos).

Se documentó disparidad de grupos sanguíneos entre donante y receptor, A+ y o+ respectivamente, además de positividad para IgG citomegalovirus (CMV), IgG virus varicela zoster, IgG capsulares para virus de Epstein Barr e IgG de toxoplasma.

El paciente ingresó a la unidad de trasplante, recibió un protocolo de acondicionamiento medular mieloablativo con fludarabina (160 mg/m²) y busulfán (12.8 mg/Kg). Se administró profilaxis antimicrobianas con aciclovir, trimetoprim sulfametoxazol, ciprofloxacina, fluconazol hasta día 0 y luego voriconazol hasta injerto mieloide. Recibió profilaxis de enfermedad injerto contra huésped con: metotrexato días 1, 3 y 6, y ciclosporina.

Presentó como complicaciones durante el trasplante: neutropenia febril sin aislamiento microbiológico, mucositis en cavidad oral y en laringe OMS II, que requirió infusión de ketamina e hidromorfona para control del dolor. Se interrogó posible síndrome de oclusión sinusoidal (por elevación de bilirrubinas, elevación de transaminasas dos veces el valor normal, aumento de siete kilogramos de peso en una semana y oliguria), que respondió de forma adecuada a tratamiento diurético.

Se logró injerto mieloide y plaquetario al día +12 postinfusión y fue dado de alta el día +18, con resolución completa de la mucositis. Se continuó manejo ambulatorio con valganciclovir como profilaxis para infección por CMV.

Durante el seguimiento, dos meses después del TPH se documentó pancitopenia dada por una hemoglobina de 7.6 g/dl, plaquetas de 58.000/mm³ y recuento de neutrófilos de 700/mm³. Se consideró en primera instancia efecto mielosupresor de valganciclovir por lo que se decide suspender. La presencia de LDH en rango de normalidad y ESP sin formas inmaduras, hizo menos probable anemia microangiopática o recaída de leucemia mieloide aguda. Luego de dicha medida, se apreció recuperación de recuentos plaquetario y de neutrófilos, sin embargo, persistió con anemia normocítica-normocrómica grave con requerimientos transfusionales semanales. Como causas probables se planteó anemia hemolítica postrasplante, efecto mielosupresor de ciclosporina e infección por parvovirus B-19. Se solicitaron los respectivos estudios y se inició manejo con eritropoyetina tres veces por semana, así como suplencia con ácido fólico.

Cuatro meses posteriores al trasplante fue hospitalizado debido a sepsis con foco gastrointestinal, la cual evolucionó de forma favorable con tratamiento antibiótico. El paciente persistió con anemia grave con requerimiento de soporte transfusional. Al descartarse componente hemolítico y negatividad de serología para parvovirus, se consideró la posibilidad de anemia secundaria a tratamiento con ciclosporina, por lo que antes de ser dado de alta se suspendió dicho inmunosupresor y se inició profilaxis de enfermedad injerto contra huésped con micofenolato mofetilo.

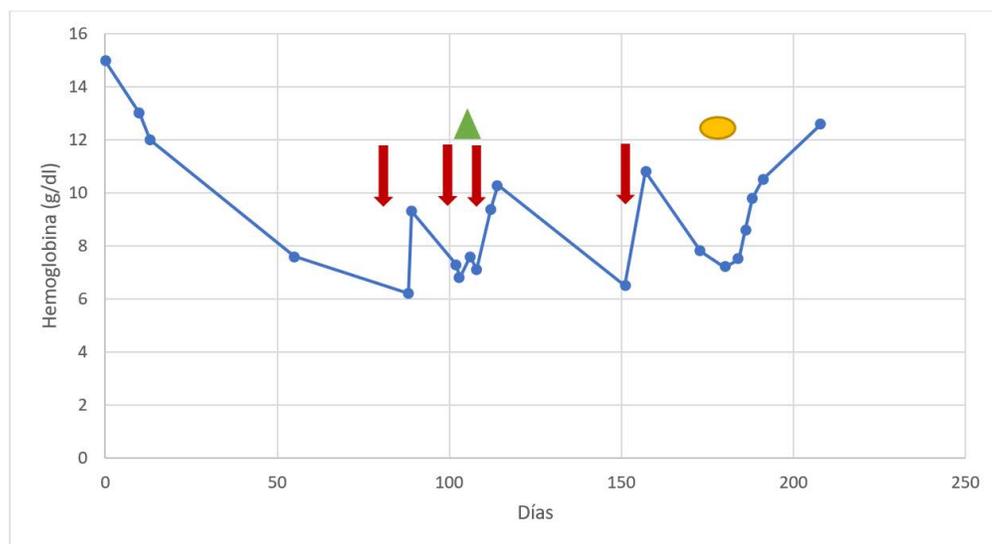
Reingresó en el mes cinco postrasplante por síndrome anémico grave sin compromiso en hemograma de otra línea celular, a pesar de cambio de inmunosupresor y de continuar el soporte con eritropoyetina y ácido fólico. Los reportes de las cargas virales de parvovirus B-19 y CMV fueron negativos. Se tomaron estudios de médula ósea en el que se describió ausencia de malignidad hematológica y reportó disminución severa de precursores CD34 que se diferenciarán a línea eritroide, con lo que se confirmó el diagnóstico de aplasia pura de células rojas, probablemente secundaria a incompatibilidad ABO.

Se discutió el caso en Staff de hematología y se decidió brindar tratamiento con timoglobulina de conejo, dada la alta tasa de respuesta, así como los riesgos de falla con otras terapias disponibles (esteroides, reinfusión de precursores del donante).

El día +180 postinfusión de precursores hematopoyéticos se inició protocolo de timoglobulina de conejo a dosis de 3.75 mg/kg/día por cinco días, asociado a ciclosporina y metilprednisolona, de acuerdo con el protocolo español de aplasia medular,¹⁰ el cual toleró sin presentar efectos adversos derivados de esta terapia. En cuanto al comportamiento de línea eritroide se documentó recuperación paulatina desde día seis de tratamiento. En la Figura 1 se grafica el comportamiento del nivel de hemoglobina durante el postrasplante. En seguimientos ambulatorios en diez meses, se comprobó que el paciente no había presentado recaída de malignidad hematológica, tenía hemoglobina en rango de normalidad, no había necesitado soporte transfusional y se venía realizando desmonte progresivo de ciclosporina.

Figura 1.

Nivel de hemoglobina en el postrasplante (Flechas rojas: transfusión de GRE; triángulo verde: inicio eritropoyetina y micofenolato; círculo amarillo: inicio timoglobulina, ciclosporina y metilprednisolona)



Discusión

Nuestro paciente tenía un grupo sanguíneo A Rh positivo, y el donante un grupo sanguíneo O Rh positivo, que se considera una incompatibilidad menor, con un riesgo esperado de PRCA menor, sin embargo, por haber sido un trasplante de donante alogénico idéntico y el uso de busulfán y fludarabina otorga mayor riesgo de PRCA.¹¹ Se realizaron estudios que descartaron un cuadro de anemia hemolítica autoinmune o mediada por aloanticuerpos, esta última más frecuente en el contexto de pacientes trasplantados por enfermedades hematológicas. También se evaluó la posibilidad de microangiopatía trombotica dentro del panel de diagnósticos diferenciales de pacientes postrasplantados. Se descartó la presencia de infección por parvovirus B19, que también puede favorecer el desarrollo de esta aplasia. El protocolo de acondicionamiento que recibió el paciente fue mieloablativo, y se ha reportado con más frecuencia asociada la aplasia pura de células rojas con protocolos de intensidad reducida.¹²

En la serie de casos más grande publicada por Hirokawa et al.,¹³ donde se siguió a 46 pacientes,

se documentó que la mediana de tiempo para alcanzar un conteo reticulocitario $>1\%$ fue de 229 días (67-515 días), después del TPH en 24 pacientes que no recibieron tratamiento, mientras que en 22 casos que recibieron manejo, la mediana de tiempo para alcanzar la remisión fue de 149 días (73-422). Lo llamativo fue que en el grupo tratado hubo más muertes que en el no tratado, siendo la principal causa los procesos infecciosos.

No existen esquemas estándar de tratamiento, ni intervenciones de primera línea, ya que no contamos con ensayos clínicos aleatorizados ni estudios comparativos por la baja frecuencia de esta complicación, lo que lleva a desconocer si existe superioridad entre una intervención u otra. Aparecen en la literatura reportes y series de casos, en los que se ha utilizado la combinación de estimulantes eritroides como eritropoyetina con esteroides, uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en dosis altas, infusión de linfocitos del donante, rituximab, inmunoadsorción de las isoaglutininas del receptor e inmunosupresión con micofenolato mofetilo, la mayoría con resultados dispares.¹⁴ En publicaciones como

la de Benjami et al.,¹⁵ se ha usado de manera satisfactoria plasmaféresis con reemplazo del plasma del paciente por plasma del grupo sanguíneo del donante, al parecer, siendo más efectiva cuando existen títulos elevados de aglutininas dirigidas contra el grupo sanguíneo del donante.^{16,17} En varias series de casos se ha demostrado también la utilidad del uso de rituximab en combinación con otras estrategias como recambio plasmático y bortezomib¹⁸ y otros en los que el rituximab se ha utilizado en monoterapia con muy buenos resultados.¹⁹ Más recientemente se han reportado casos exitosos con el uso del agonista de trombopoyetina eltrombopag²⁰ y con el anticuerpo monoclonal antiCD38 daratumumab.^{21,22}

En nuestro caso se optó por el uso de timoglobulina, teniendo en cuenta reportes en la literatura de su uso exitoso y por las limitaciones que se tenían para el uso de otros medicamentos en nuestro sistema de salud. Entonces, el uso de timoglobulina, aparece como una opción terapéutica, pero utilizada con menor frecuencia que otras terapias. La primera descripción y uso reportado se tiene de 1993 con el caso publicado por Bierman et al.,²³ en el cual a una paciente de 28 años con condiciones similares a las descritas en nuestro caso se le administró timoglobulina y se logró una respuesta rápida y sostenida. En otros escenarios, esta terapia fue administrada como estrategia de rescate, como lo realizó Roychowdhury et al.,²⁴ en donde tras el fallo terapéutico con IVIG se dio terapia combinada con timoglobulina + dosis altas de esteroides + ciclosporina A. Gómez-Arteaga et al.,²⁵ reportaron en un estudio retrospectivo realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, pacientes con citopenias postrasplante tratados con timoglobulina equina, identificando nueve pacientes de los cuales a tres se les hizo diagnóstico de PRCA y en los que se logró independencia transfusional permanente en 2/3. Finalmente, en Latinoamérica se encuentran trabajos como

el de Bullorsky et al., en los que el uso de dosis escaladas por encima de los 100 mg/kg llevaron a una respuesta clínica y paraclínica adecuada.²⁶

Conclusiones

La PRCA secundaria a incompatibilidad ABO posterior a trasplante alogénico, es una complicación infrecuente pero compleja, de la cual aún existen amplias brechas en el conocimiento, acerca de qué pacientes y cómo deberían tratarse. Se presentó el caso de un paciente joven que recibió manejo con timoglobulina de conejo, cuyo uso es extremadamente limitado, según lo que se logró extraer de la literatura, pero con resultados satisfactorios en todos los casos, presentándose así como una alternativa efectiva, segura y disponible en nuestro país. Este es, a entendimiento de los autores, el primer caso tratado satisfactoriamente con este medicamento en Colombia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Colaboraciones

Willian Castellanos contribuyó en la concepción del artículo, la adquisición, análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

Cristian Betancur y Lissette Guevara contribuyeron en la escritura del manuscrito.

Santiago Cobaleda contribuyó con la adquisición, análisis de los datos y la escritura del manuscrito.

Biografía de autores

Willian Castellanos, Especialista en Hematología.

Cristian Betancur, Residente de Medicina Interna.

Lisette Guevara, Especialista en Pediatría.

Santiago Cobaleda, Médico Internista.

Referencias

- Gmür JP, Burger J, Schaffner A, Neftel K, Oelz O, et al. Pure red cell aplasia of long duration complicating major ABO-incompatible bone marrow transplantation. *Blood* [Internet]. 1990 Jan 1;75(1):290-5. PMID: 2294993. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V75.1.290.290>
- Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011 Sep;46(9):1167-85. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.135>
- Shokrgozar N, Tamaddon G. ABO Blood Grouping Mismatch in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Clinical Guides. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* [Internet]. 2018 Oct 1;12(4):322-328. Disponible en: PMID: 30774834; PMCID: PMC6375375.
- Booth GS, Gehrie EA, Bolan CD, Savani BN. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Aug;19(8):1152-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.03.018>. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23571461.
- Griffith LM, McCoy JP Jr, Bolan CD, Stroncek DF, Pickett AC, et al. Persistence of recipient plasma cells and anti-donor iso-haemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible non-myeloablative haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 Mar;128(5):668-75. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05364.x>. PMID: 15725089.
- Kimura F, Sato K, Kobayashi S, Ikeda T, Sao H, et al; Japan Marrow Donor Program. Impact of ABO-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program. *Haematologica* [Internet]. 2008 Nov;93(11):1686-93. Disponible en: <https://doi.org/10.3324/haematol.12933>. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18835834.
- Damodar S, Shanley R, MacMillan M, Ustun C, Weisdorf D. Donor-to-Recipient ABO Mismatch Does Not Impact Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Regardless of Graft Source. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2017 May;23(5):795-804. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.02.009>. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28232088; PMCID: PMC5744261.
- Blin N, Traineau R, Houssin S, Peffault de Latour R, Petropoulou A, et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2010 Sep;16(9):1315-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.03.021>. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20353831.
- Marco-Ayala J, Gómez-Seguí I, Sanz G, Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2021 Apr;56(4):769-778. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01124-6>. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33188257.
- Guía Diagnóstico y tratamiento de las Insuficiencias medulares SEHH. Disponible en: https://geth.es/images/file/GUIA_GETH_DIAG_TTO_IM_OCT2019.pdf (Accessed: 19th September 2023)
- Zhu P, Wu Y, Cui D, Shi J, Yu J, et al. Prevalence

- of Pure Red Cell Aplasia Following Major ABO-Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Feb 11;13:829670. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.829670>. PMID: 35222414; PMCID: PMC8873189.
12. Aung FM, Lichtiger B, Bassett R, Liu P, Alousi A, et al. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Mar;160(6):798-805. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.12210>. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23330820; PMCID: PMC4078723.
 13. Hirokawa M, Fukuda T, Ohashi K, Hidaka M, Ichinohe T, et al; PRCA Collaborative Study Group. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2013 Jul;19(7):1026-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.04.004>. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23583828.
 14. Longval T, Galimard JE, Leprêtre AC, Suarez F, Amiranoff D, et al. Treatment for pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: a multicentre study. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 May;193(4):814-826. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjh.17463>. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33844842.
 15. Benjamin RJ, Connors JM, McGurk S, Churchill WH, Antin JH. Prolonged erythroid aplasia after major ABO-mismatched transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 1998;4(3):151-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/bbmt.1998.v4.pm9923413>. PMID: 9923413.
 16. Or R, Naparstek E, Mani N, Slavin S. Treatment of pure red-cell aplasia following major ABO-mismatched T-cell-depleted bone marrow transplantation. Two case reports with successful response to plasmapheresis. *Transpl Int* [Internet]. 1991 Jun;4(2):99-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF00336406>. PMID: 1910437.
 17. Sackett K, Cohn CS, Fahey-Ahrndt K, Smith AR, Johnson AD. Successful treatment of pure red cell aplasia because of ABO major mismatched stem cell transplant. *J Clin Apher* [Internet]. 2018 Feb;33(1):108-112. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jca.21553>. Epub 2017 May 24. PMID: 28543448.
 18. Poon LM, Koh LP. Successful treatment of isohemagglutinin-mediated pure red cell aplasia after ABO-mismatched allogeneic hematopoietic cell transplant using bortezomib. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2012 Jun;47(6):870-1. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bmt.2011.176>. Epub 2011 Aug 29. PMID: 21874058.
 19. Helbig G, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, Wojnar J, Markiewicz M, et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with repeated, low doses of rituximab in two patients after ABO-incompatible allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia. *Haematologica* [Internet]. 2005 Nov;90 Suppl:ECR33. PMID: 16266924.
 20. Busca A, Dellacasa C, Giaccone L, Manetta S, Biale L, et al. Eltrombopag for the Treatment of Refractory Pure RBC Aplasia after Major ABO Incompatible Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2018 Aug;24(8):1765-1770. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.04.022>.
 21. Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM. Daratumumab for delayed red-cell engraftment after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379:1846-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807438>.
 22. Wu C, Manchen P, Edelman A, Husnain M, Katsanis E, et al. Refractory Pure Red Blood Cell Aplasia Secondary to Major ABO-Incompatible Allogeneic Stem Cell Transplantation Successfully Treated With Daratumumab. *J Hematol* [Internet]. 2023 Dec;12(6):277-282. Disponible en: <https://doi.org/10.14740/jh1195>.

23. Bierman PJ, Warkentin P, Hutchins MR, Klassen LW. Pure red cell aplasia following ABO mismatched marrow transplantation for chronic lymphocytic leukemia: response to antithymocyte globulin. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 1993 Jan;9(1-2):169-71. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428199309148522>. PMID: 8477196.
24. Roychowdhury DF, Linker CA. Pure red cell aplasia complicating an ABO-compatible allogeneic bone marrow transplantation, treated successfully with antithymocyte globulin. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Sep;16(3):471-2. PMID: 8535322.
25. Gomez-Arteaga A, Scordo M, Tamari R, Ruiz JD, Jakubowski AA, et al. Use of antithymocyte globulin (ATG) for the treatment of pure red cell aplasia and immune-mediated cytopenias after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a case series. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Dec;55(12):2326-2330. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0939-9>.
26. Bullorsky E, Shanley C, Stemmelin G, Ceresetto J, Rabinovich O. Aplasia pura de serie roja post-trasplante alogeneico de células progenitoras hematopoyéticas ABO incompatible [Pure red cell aplasia after allogeneic transplantation of ABO incompatible hematopoietic stem cells]. *Medicina* [Internet]. 2002;62(6):575-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802002000600008&lng=es.