

Aplastik Anemi Hastalarında Gözlenen Sitogenetik Düzensizlikler

Cytogenetic Aberrations in Patients with Aplastic Anemia

Rahiye Dilhan KURU^a,
Ayşe ÇIRAKOĞLU^a,
Şükriye YILMAZ^a,
M. Cem AR^b,
Yelda TARKAN ARGÜDEN^a,
Ayhan DEVİREN^a,
Teoman SOYSAL^b

^aTıbbi Biyoloji ABD,
^bHematoloji BD,
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 01 Mar 2019
Received in revised form: 29 Apr 2019
Accepted: 06 May 2019
Available online: 09 May 2019

Correspondence:
R. Dilhan KURU
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyoloji ABD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
dilhan@istanbul.edu.tr

ÖZET Amaç: Aplastik anemi (AA), retikülün artışı ve patolojik bir infiltrasyonun eşlik etmediği hiposelüler kemik iliği ve çevresel kanda pansitopeni ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. Hastalık kalıtsal ya da edinsel olarak ortaya çıkar. Edinsel AA hastalarının %15'inde immün baskılayıcı tedaviyle hematolojik remisyon elde edildikten yıllar sonra miyelodisplastik sendrom, akut miyeloid lösemi (AML) gibi maliniteler görülmektedir. AA hastalarında yapılan konvansiyonel sitogenetik çalışmalarında, hastaların yaklaşık %12'sinde çeşitli kromozomları ilgilendiren sayısal ve yapısal anomaliler bildirilmiştir. En sık gözlenen sitogenetik bozukluklar; 7. kromozomda delesyon/monozomi ve +8'dir. Nadir de olsa 5. kromozomun uzun kolunda delesyon, +6, t(8;21), 13. kromozomda delesyon/monozomi ve Y kromozomunun kaybı gözlenmiştir. -7, tipik olarak dirençli sitopeni veya AML ile ilişkili bir kötü prognoz belirteçidir. +8 tespit edilen AA hastalarında ise immün baskılayıcı tedaviye iyi yanıt alındığı bildirilmektedir. **Gereç ve Yöntemler:** AA tanılı 37 hastanın kemik iliği materyallerinde konvansiyonel sitogenetik yöntemiyle saptanan sitogenetik anomaliler sunulmaktadır. Çalışmada 24 ve 48 saatlik kültür yöntemleri uygulanmış ve GTL bant yöntemi ile incelenen kromozomlar "International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016" kurallarına göre değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Hastalarımızın %32'sinde anormal karyotip saptanmıştır. Hastalarımızda gözlenen kromozom anomalilerinden -17 2 hastada, -7,+8, -9, +10, -10, +11,-14,-16, del(17)(q11q21), -19, -20,-21, del(22)(q13), inv(X)(p11p23), X ve Y kromozomunun kaybı 1'er hastada saptanmıştır. Beş hastada ise tetraploid seviyesinde (92±) metafazlar tespit edilmiştir. **Sonuç:** Birer hastamızda gözlediğimiz -7 ve +8 bulguları AA'da sık görüldüğü bilinen anomalilerdendir. Çalışmamızda saptadığımız diğer anomalilerden -16, 17. kromozom anomalileri, -20 ve X ve Y aneuploidileri de literatürde daha önce bildirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aplastik anemi; sitogenetik

ABSTRACT Objective: Aplastic anemia (AA) is a haematological disorder characterized by pancytopenia and hypocellular bone marrow without abnormal infiltration and no increase in reticulin. The disease may occur as congenital/inherited or acquired. In about 15% of patients with acquired AA, even after years of remission acquired with immunosuppressive therapies, bone marrow malignancies like myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia (AML) appears. Cytogenetic studies on AA reveal structural and numerical abnormalities of different chromosomes in 12% of cases. The most common chromosomal abnormalities are deletion/monosomy of chromosome 7 and +8 in AA. 5q-,+6, t(8;21), deletion/monosomy of chromosome 13 and loss of Y chromosome are rarely observed. -7 is an indicator of poor prognosis, typically related with resistant cytopenia or AML. Good response to immunosuppressive therapies is reported with +8. **Material and Methods:** Cytogenetic abnormalities which were obtained by conventional karyotyping from bone marrow samples of 37 AA cases are presented. 24^h and 48^h culture and GTL banding were performed and chromosomes were evaluated according to "International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016". **Results:** 32% of the cases had abnormal karyotypes. Abnormalities observed in our cases were; only -17 in two cases each; -7,+8, -9, +10, -10, +11, -14, -16, del(17)(q11q21), -19, -20,-21, del(22)(q13), inv(X)(p11p23), and loss of chromosome X and Y in one case each. In 5 cases tetraploid (±92) metaphases were observed. **Conclusion:** -7 and +8 that we observed in one cases each are known abnormalities as frequently seen in AA cases. And, -16, chromosome 17 abnormalities, -20, aneuploidies of X and Y were reported in literature before.

Keywords: Aplastic anemia; cytogenetic

Aplastik anemi (AA), retikülün artışı ve patolojik bir infiltrasyonun eşlik etmediği hiposelüler kemik iliği ve çevresel kanda pansitopeni ile karakterize hematolojik bir hastalıktır. Hastalık kalıtsal ya da edinsel olarak ortaya çıkabilir.^{1,2} Edinsel AA'lar her yaş grubunda görülebilmekle beraber, hastaların yarısı ilk 30 yaş içinde yer alır.^{3,4} Ergen ve 30 yaş üstü bireylerde sıklıkla daha ağır formu gözlenir. Edinsel AA tedavisi yaş ve etiyolojik nedenlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir.^{5,6} AA'nın görülme sıklığı yaşla birlikte coğrafi farklılıklar da göstermektedir. Örneğin; Asya'da görülme sıklığı, Batıya oranla neredeyse 2-3 kat daha fazladır. Hastaların yaklaşık %20'sinde ise hastalık, kalıtsal kemik iliği yetersizlikleri ile ilişkili bulunmuştur. AA ile en sık ilişkilendirilen çevresel etmenler arasında ilaçlar, virüsler (hepatit) ve kimyasal toksinler (benzen ve pestisitler) yer almaktadır.²⁻⁴

Özellikle ağır AA, yaşamı tehdit eden çeşitli komplikasyonlara neden olur. Tedavi edilmeyen AA'lı hastalar, genellikle şiddetli bakteriyel ya da mantar enfeksiyonlarıyla veya kanama ile kaybedilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli yapılamayanlar için antitimosit globulin ve siklosporin içeren immün baskılayıcı tedavi [immunosuppressive therapy (IST)] tercih edilmektedir.⁴ Edinsel AA hastalarının %15'inde IST ile hematolojik iyileşmeden birkaç yıl sonra miyelodisplastik sendrom (MDS), akut miyeloid lösemi (AML) gibi kemik iliği neoplazilerinin geliştiği görülmektedir. Bu nedenle, AA'nın neoplazi potansiyeli ile birlikte bir inflamasyon hastalık modeli olabileceği düşünülmektedir.⁷

Marsh ve ark. tarafından yayımlanan kılavuzda da önceleri sadece MDS için anlamlı olan sitogenetik anomalilerin tipik AA hastalarında da gözlemlendiği rapor edilmiştir. AA, hastaların yaklaşık %12'sinde çeşitli kromozomları ilgilendiren sayısal ve yapısal anomaliler bildirilmiştir.¹ En sık gözlenen sitogenetik düzensizlikler; 7. kromozomdaki delesyon/monozomi ve trizomi 8'dir. Nadir de olsa 5. kromozomun uzun kolunda delesyon, trizomi 6, t(8;21), 13. kromozomdaki delesyon/monozomi ve Y kromozomunun kaybı gözlenmiştir.^{1,8} Monozomi 7, dirençli sitopeni veya AML ile ilişkili kötü bir

prognostik belirteçtir. Trizomi 8 tespit edilen AA hastalarında ise IST'ye iyi yanıt alındığı bildirilmektedir.⁴

Bu çalışmada, birimize gönderilen AA tanılı 37 hastanın kemik iliği materyallerinin konvansiyonel sitogenetik sonuçları derlenerek, önceleri sadece MDS için bildirilen sitogenetik anomalilerin AA hastalarında da anlamlı olabileceğinin gösterilmesi, bu konudaki az sayıda çalışmanın yer aldığı veri havuzuna katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Medyan yaşı 31 olan 22 kadın ve 15 erkek olmak üzere toplam 37 erişkin hastadan alınan kemik iliği örneklerinin sitogenetik sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılan bu çalışma için tüm hasta ve hasta yakınlarından gerekli onay alınmıştır. AA tanılı hastalar **Tablo 1**'de yer almaktadır. Toplam 37 hastaya ait kemik iliği örneğine 24 ve 48 saatlik kültür yöntemleri uygulanarak elde edilen metafazlar GTL bant yöntemi ile incelenerek, "International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016" kurallarına göre değerlendirilmiştir.^{9,10} Bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 83045809-604.01.02 sayılı karar ile 14/08/2018 tarihli "Araştırma etik kurul onayı" alınmıştır.

BULGULAR

Toplam 33 (%92) örnekten sitogenetik sonuç alınmıştır. Bu olguların %32'sinde anormal karyotip saptanmıştır. Hastalarımızda gözlenen kromozom anomalileri; 2 hastada -17; her biri 1'er hastada olmak üzere -7,+8, -9, +10, -10, +11, -14, -16, del(17)(q11q21), -19, -20, -21, del(22)(q13), inv(X)(p11p23), X ve Y kromozomunun kaybıdır. Beş hastada ise tetraploidi seviyesinde (92±) metafazlar gözlenmiştir. Çalışma grubumuzda gözlenen klonal kromozom anomalileri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Sitogenetik anomaliler, hiposelüler MDS'nin AA'dan ayırıcı tanısında önemlidir, hastalarda ana-

TABLO 1: Hastaların klinik özellikleri.

Hasta	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Hasta	Yaş (yıl)	Cinsiyet
1	16Y	E	21	23Y	K
2	15Y	K	22	38Y	K
3	23Y	K	23	59Y	E
4	27Y	E	24	36Y	K
5	43Y	K	25	42Y	E
6	58Y	K	26	55Y	K
7	66Y	E	27	20Y	K
8	26Y	K	28*	28Y	K
9	45Y	E	29	20Y	K
10	27Y	K	30	24Y	E
11	24Y	K	31	19 Y	K
12	46Y	K	32*	25 Y	E
13	64Y	K	33	31Y	E
14	19Y	E	34*	30Y	K
15	46Y	K	35	45Y	K
16	31Y	E	36*	28Y	E
17	47Y	K	37	24Y	E
18	47Y	K			
19	75Y	E			
20	43Y	E			

* Kemik iliği nakli yapılmıştır.

liz için yeterli hücre sayısı ve kalitesine ulaşmak zor olduğundan, AA ile ilişkili sitogenetik sonuçlarını sunan çalışma sayısı azdır.^{1,2,6}

Çalışmamızda yer alan hastaların yarısının literatürde de bildirildiği gibi, ilk 30 yaş içinde olduğu belirlenmiştir.^{3,4} Retrospektif taraması yapılan 37 hastanın 33 (%89,1)'ünde sitogenetik sonuç elde edilmiştir. Sitogenetik sonuç elde edilen hastaların 12'sinde sayı ya da yapı anomalileri saptanmıştır. Tespit ettiğimiz -7, +8, -20 bulguları, literatürde AA hastalarında görülen kromozom düzensizlikleri olarak bildirilmiştir.¹¹⁻¹⁴ Özellikle monozomi 7 ve trizomi 8'in en sık gözlenen kromozom sayı düzensizlikleri olduğu çeşitli çalışma grupları tarafından bildirilmiştir.^{14,15} Monozomi 7, granülosit-koloni uyarıcı faktörlerinin ekzojen kullanımıyla ilişkilendirilerek IST'de kötü prognoz belirteci olarak kabul edilip dirençli sitopeni ve AML ile ilişkilendirilmektedir. Trizomi 8 taşıyan AA hastalarında IST'ye yanıt geliştiği ve bu sitogenetik bulgunun iyi prognoz belirteci olduğu bildirilmektedir. Biz de 1 hastamızda trizomi 8 bulgusu saptadık.

Hastaların küçük bir kısmında uzun süre uygulanan IST'ye bağlı olarak anöploidilerin, özellikle de -7 ve +8'in geliştiği de bildirilmektedir. +8 bulgusu daha çok FAB sınıflamasında orta dereceli risk grubu hastalarda gözlenmektedir.^{4,14-17} Bazı +8'li ağır seyreden AA hastalarında da IST'ye cevap aldığı bildirilmektedir. Bununla birlikte, AA'dan gelişen sekonder MDS ve AML hastalarında da en fazla gözlenen anomalidir.¹⁸ Monozomi 7 bulgusu daha çok MDS tanısını düşündürmekle birlikte, AA hastalarının yaklaşık %12'sinde de bildirilmiştir.¹ Monozomi 7 taşıyan Fanconi hastalarının lösemi ya da MDS dönüşüm risklerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir.¹² Monozomi 16, del(17)(q11q21) ve 17. kromozomun karıştığı yeniden düzenlenmeleri bildiren çalışmalar bulunmaktadır.^{15,16} Biz de 1 hastamızda -16 tespit ettik. Anöploidilerin AA hastalarının MDS ya da AML'ye dönüşümünde önemli bir parametre olabileceği bildirilmektedir.¹⁹ Ayrıca, hasta 6 ve 36'da da monozomi 17 tespit edilmiştir. Bir hastamızda delesyon saptadığımız (17)(q11q21) bölgesinde, *NF1* ve *ERBB2* genleri lokalize olduğu için bu bulgunun hastalığın prognozu bakımından önemli olabileceği düşünülmekte-

TABLO 2: Hastalarda gözlenen kromozom sayı ve yapı anomalileri.

Anomaliler	Gözlenen toplam hasta sayısı
-7	1
+8	1
-9	1
-10	1
+10	1
+11	1
-14	1
-16	1
-17	2
del(17)(q11q21)	1
-19	1
-20	1
-21	1
del(22q13)	1
-X	1
inv(X)(p11p23)	1
-Y	1
Tetraploidi	5

dir.^{20,21} Değişik çalışma grupları AA ve Fanconi anemisi hastalarında 20q delesyonu ya da kromozom 20'nin karıştığı yeniden düzenlenmeler bildirmiştir.^{11,17,19,22,23} Bizim çalışmamızda 20q delesyonu rastlanmamasına rağmen 1 hastamızda monozomi 20 tespit edilmiştir. Değişik çalışma grupları -7, +8, delY ve bu anomalilerin katıldığı kompleks karyotipleri hastalık sürecinde gözlediklerini, özellikle 7 ve 8 numaralı kromozomları içeren anomalilerin hastalığın seyri sırasında klinik tabloda ortaya çıkan patolojik bulgularla birlikte yer aldığını bildirmişlerdir.^{19,24} Bizim de rastladığımız -7, +8 bulguları kompleks karyotipler içinde yer almaktadır. Trizomi 8'in WT1 peptidlerine T-cell cevabını indükleyen WT1 antijenlerinin yüksek seviyede ekspres olmasında etkili olduğu, trizomi 8 saptanmayan hastalarda ise bu cevabın ortaya çıkmadığı rapor edilmiştir.²⁴ X ve Y kromozomunun anöploidileri, özellikle AML ve MDS hastalarında bildirilmekle birlikte AA hastalarında da rapor edilmiştir.^{11,22} Bizim de 1'er hastamızda X ve Y kromozomunun kaybı tespit edilmiştir.

SONUÇ

AA hastalarımızda gözlemlediğimiz bu sitogenetik bulguların hastalığın seyri sırasında ve immün cevabın oluşmasında etkili olduğu çeşitli çalışma grupları tarafından da bildirilmiştir. Önceleri sadece MDS hastaları için anlamlı bulunan sitoge-

netik anomalilerin, AA hastaları için de önemli olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmayla diğer hematolojik kanserlerde olduğu gibi AA hastalarında da konvansiyonel sitogenetik yönteminin önemi vurgulanmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: R. Dilhan Kuru; **Tasarım:** R. Dilhan Kuru, Ayşe Çırakoğlu, Şükriye Yılmaz, Yelda Tarkan Argüden; **Denetleme/Danışmanlık:** R. Dilhan Kuru, **Veri Toplama ve/veya İşleme:** R. Dilhan Kuru, Ayşe Çırakoğlu, Şükriye Yılmaz, M. Cem Ar, Yelda Tarkan Argüden; **Analiz ve/veya Yorum:** R. Dilhan Kuru, Ayhan Deviren; **Kaynak Taraması:** R. Dilhan Kuru; **Makalenin Yazımı:** R. Dilhan Kuru, Yelda Tarkan Argüden, M. Cem Ar; **Eleştirel İnceleme:** Teoman Soysal; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ayhan Deviren; **Malzemeler:** M. Cem Ar.

KAYNAKLAR

1. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43-70. [Crossref] [PubMed]
2. Gupta V, Kumar A, Saini I, Saxena AK. Cytogenetic profile of aplastic anaemia in Indian children. *Indian J Med Res.* 2013;137(3):502-6. [Crossref] [PubMed]
3. Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: diagnosis and classification. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):569-73. [Crossref] [PubMed]
4. Young NS, Scheinberg P, Calado RT. Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(3):162-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
5. Xue HM, Xu HG, Huang K, Guo HX, Li Y, Zhou DH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with aplastic anemia. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):5234-45. [Crossref] [PubMed]
6. DeZerna AE, Guinan EC. Aplastic anemia in adolescents and young adults. *Acta Haematol.* 2014;132(3-4):331-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Calado RT, Cooper JN, Padilla-Nash HM, Sloan EM, Wu CO, Scheinberg P, et al. Short telomeres result in chromosomal instability in hematopoietic cells and precede malignant evolution in human aplastic anemia. *Leukemia.* 2012;26(4):700-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Purev E, Dumitriu B, Hourigan CS, Young NS, Townsley DM. Translocation (8;21) acute myeloid leukemia presenting as severe aplastic anemia. *Leuk Res Rep.* 2014;3(2):46-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Gustashaw KM. Chromosome stains. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. In: Barch MJ, Knutsen T, Spurbeck JL, eds. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p.259-326.
10. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 1st ed. Basel, New York: Karger; 2016. p.139.
11. Lee JH, Kwon KA, Lee S, Oh SY, Kim SH, Kwo HC, et al. Incidence and clinical characteristics of clonal cytogenetic abnormalities of acquired aplastic anemia in adults. *Korean J Hematol.* 2010;45(4):242-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]

12. Borges ML, Capela de Matos RR, Amaral BD, Soares-Ventura EM, Leite EP, Silva MO, et al. Molecular cytogenetic approach to characterize novel and cryptic chromosome abnormalities in childhood myeloid malignancies of fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):e85-e91. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Williams DA, Bennett C, Bertuch A, Bessler M, Coates T, Corey S, et al. Diagnosis and treatment of pediatric acquired aplastic anemia (AAA): an initial survey of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium (NAPAAC). *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(5):869-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Pezeshki A, Podder S, Kamel R, Corey SJ. Monosomy 7/del (7q) in inherited bone marrow failure syndromes: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(12):e26714. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, Nunez O, Young NS. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. *Blood.* 2002;99(9):3129-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Mikhailova N, Sessarego M, Fugazza G, Caimo A, De Filippi S, van Lint MT, et al. Cytogenetic abnormalities in patients with severe aplastic anemia. *Haematologica.* 1996;81(5):418-22.
17. Cada M, Segbefia CI, Klaassen R, Fernandez CV, Yanofsky RA, Wu J, et al. The impact of category, cytopathology and cytogenetics on development and progression of clonal and malignant myeloid transformation in inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica.* 2015;100(5):633-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
18. Tripathi P, Tripathi AK, Kumar A, Ahmad R, Balapure AK, Vishwakarma AL. Diagnostic and prognostic values of S-phase fraction and aneuploidy in patients with bone marrow aplasia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2009;25(1):10-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
19. Grover S, Dhiman AK, Garg B, Sood N, Narang V. Acquired aplastic anemia associated with trisomy eight converting into acute myeloid leukemia. *J Lab Physicians.* 2017;9(3):207-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
20. Piñán MA, Balerdi A, Iglesias A, Dueñas M, Olazabal I, Puente M, et al. Acute myeloid leukemia with t(11;17)(q23;q21). *Annals of Hematology & Oncology.* 2015;2(6):1-4.
21. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. Chromosome 17. [[Link](#)]
22. Dutta A, De R, Dolai TK, Mitra PK, Halder A. Cytogenetic study is not essential in patients with aplastic anemia. *Am J Blood Res.* 2017;7(5):49-58.
23. Rochowski A, Olson SB, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Alter BP. Patients with fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(5):922-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Boddu PC, Kadia TM. Molecular pathogenesis of acquired aplastic anemia. *Eur J Haematol.* 2019;102(2):103-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]