

## **Síndromes de falências medulares hereditárias**

Carmem Bonfim

Lisandro Ribeiro

Luiz Guilherme Darrigo Junior

As síndromes de falência medular hereditária (SFMH) são distúrbios genéticos caracterizados pela produção inadequada das células sanguíneas. A falência da medula óssea pode dar origem a uma citopenia isolada (aplasia de células vermelhas puras, neutropenia ou trombocitopenia) assim como pode apresentar-se como uma pancitopenia (1,2). Diferentes doenças compõem este grupo, sendo as mais importantes a anemia de Fanconi, a disceratose congênita, a anemia de Blackfan Diamond e a síndrome de Shwachman Diamond (SDS) (1).

Malformações congênitas e/ou doenças hematológicas malignas podem estar associadas. Neste sentido algumas SFMH podem ser diagnosticadas através da descoberta inicial de um câncer (principalmente carcinoma escamoso de cabeça e pescoço ou ginecológico) mesmo sem apresentar alterações no exame físico ou no hemograma (3,4) .

Atualmente o transplante de célula tronco hematopoiética (TCTH) é a única opção curativa para as complicações hematológicas relacionadas a estas doenças (1). Pacientes com SFMH devem ser acompanhados por toda a vida com o objetivo de prevenir ou detectar precocemente alterações que sejam passíveis de tratamento uma vez que o TCTH corrige apenas as alterações hematológicas mantendo-se assim os outros acometimentos relacionados as síndromes. Neste sentido o conhecimento da predisposição ao câncer presente nessas doenças direciona o cuidado e seguimento a longo prazo. (2,3). Recomenda-se também que todo paciente jovem com hipoplasia ou

aplasia de medula óssea deve realizar a pesquisa de quebras cromossômicas (teste do diepoxibutano ou mitomicina) para afastar anemia de Fanconi assim como a pesquisa do tamanho dos telômeros para descartar disceratose congênita, mesmo na ausência de anormalidades no exame físico. O diagnóstico precoce e correto é importante, pois implica em tratamento apropriado e antecipação das possíveis complicações (4).

### **Anemia de Fanconi**

A anemia de Fanconi (AF) é a falência medular hereditária mais comum. Ela é geralmente herdada de maneira autossômica recessiva e caracterizada por uma falência progressiva de medula óssea, anormalidades congênitas e uma grande predisposição ao desenvolvimento de mielodisplasias (MDS), leucemias agudas e tumores de cabeça e pescoço (5). Até o momento, 22 genes foram identificados relacionados a doença e todos eles atuam em uma importante via de reparo do DNA. As mutações em qualquer um destes genes alteram o reparo normal do DNA, levam a uma instabilidade cromossômica e resultam clinicamente nas malformações congênitas, risco de câncer e toxicidade elevada aos agentes alquilantes (6,7).

### **Tratamento**

O único tratamento com perspectiva de cura hematológica na AF é o TCTH alogênico. Este procedimento é indicado quando o paciente desenvolve sinais de falência medular e deve ser realizado, preferencialmente, antes do início das transfusões e antes do desenvolvimento de síndromes mielodisplásicas (SMD) ou leucemia (8).

Os melhores resultados com o TCTH são obtidos nos pacientes jovens transplantados em fase de aplasia e com doadores aparentados ou não aparentados totalmente compatíveis. Nestes pacientes a sobrevida é de aproximadamente 90% e não há necessidade da inclusão de radioterapia nos regimes de condicionamento (9,10).

Pacientes adultos apresentam uma sobrevida menor uma vez que são transplantados em fase mais avançada da doença e pela maior incidência de DECH. Nestes casos os regimes de condicionamento geralmente fazem uma associação de ciclofosfamida, fludarabina e ATG (11).

Nos pacientes com MDS ou leucemia, os resultados são inferiores e existe uma tendência ao uso de quimioterapia com esquema FLAG seguido do transplante em fase de aplasia (12,13). Destaca-se ainda que a presença de alterações clonais principalmente aquelas que envolvem os cromossomos 3 e 7 são consideradas de mau prognóstico e podem indicar uma evolução mais precoce para MDS ou leucemia (5,14).

Pacientes sem doadores aparentados ou não aparentados compatíveis, que apresentem pancitopenia grave sem resposta ao uso de andrógenos, assim como pacientes em fase avançada da doença (MDS/LMA) podem se beneficiar de tratamentos alternativos que devem ser realizados em centros especializados (15,16).

A AF é uma doença sistêmica e as anormalidades congênicas, complicações endocrinológicas, reprodutivas, hemossiderose e as complicações decorrentes do TCTH devem ser acompanhadas por toda a vida. O risco de câncer é extremamente elevado nesta doença, independentemente da realização do TCTH. Existe uma forte recomendação para que os pacientes com AF não fumem, não ingiram bebidas alcoólicas, evitem exposição solar e mantenham uma boa higiene oral. Todos os pacientes devem ser avaliados no mínimo a cada seis meses com o objetivo de detectar precocemente o câncer, principalmente em cavidade oral. As mulheres devem realizar o exame preventivo de câncer cervical e todos os pacientes devem receber a vacina contra o vírus HPV a partir dos nove anos de idade (17–19).

O tratamento de suporte para os pacientes com falência medular sem doadores familiares compatíveis concentra-se no uso de andrógenos e transfusões sanguíneas. A

oximetolona é atualmente menos utilizada pela dificuldade de acesso a esta medicação e a dose recomendada é de 1-3 mg/kg/dia. O danazol apresenta um menor efeito virilizante nas meninas e a dose recomendada é de 2,5-5 mg/kg/dia. Recomendamos que seja utilizada a menor dose possível para atingir a resposta hematológica desejada. A função hepática deve ser avaliada regularmente e uma ecografia abdominal deve ser realizada a cada seis meses. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam resposta hematológica adequada após o início do uso de andrógenos. Geralmente não utilizamos andrógenos nos pacientes que tem um quadro de mielodisplasia ou apresentam alterações citogenéticas (9,20,21)

O TCTH não aparentado deve ser indicado para os pacientes que não apresentaram uma resposta aos andrógenos ou para aqueles que apresentarem toxicidade importante após o início desta medicação. (4, 17)

## **Recomendações para o TCTH na AF**

### **1 - Fonte de células-tronco:**

Recomendada-se a medula óssea. As células-tronco de sangue periférico devem ser evitadas pelo alto risco de DECH assim como as células de cordão umbilical (não aparentado) devido aos altos índices de rejeição e DECH. Se esta opção for selecionada sugerimos que seja utilizado o regime de condicionamento de publicado pelo grupo de Minnesota (Grau de recomendação: 1 C).

### **2 - Cuidados suportivos:**

- Aciclovir 250 mg/m<sup>2</sup> de 8/8 horas iniciando no D-1. Outros antibióticos profiláticos de acordo com a rotina de cada serviço.

- Sulfametoxazol + trimetropin: profilaxia de acordo com a rotina do serviço. Atenção, não suspendemos esta medicação no período da neutropenia nos transplantes não aparentados ou haploidênticos.

- Ursacol 10-15 mg/kg/dia divididos em três doses desde o internamento. Indicado para os pacientes transfundidos previamente e/ou para aqueles que já internam com toxicidade hepática relacionada ao uso de andrógenos.

**3 - Paciente em fase de aplasia com doador aparentado idêntico compatível 8/8 (lócus A, B, C e DR) ou 10/10 (lócus A, B, C, DR e DQ): (1B).**

Condicionamento:

- Ciclofosfamida (CFA) 60 mg/kg (divididos em 4 dias: D-6, -5, -4, -3)
- Mesna, 160% da dose da CFA, divididos em 5 doses (0, 3, 6, 9 e 12 horas após CFA).
- A ATG de coelho deverá ser acrescentada na dose de 5 mg/kg (dividida em três dias: D-3, D-2 e D-1), nos pacientes com idade igual ou superior a 11 anos de idade, com o objetivo de diminuir a incidência e a gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH).

**4 - Paciente em fase de aplasia com doador não aparentado (NAP) idêntico compatível 8/8 (lócus A, B, C e DR –alta resolução) ou 10/10 (lócus A, B, C, DR e DQ – alta resolução).**

Condicionamento:

- CFA 60 mg/kg (divididos em quatro dias: D-6, D-5, D-4, D-3).
- Mesna, 160% da dose da CFA, divididos em 5 doses (0, 3, 6, 9 e 12 horas após CFA).

- Fludarabina 125 mg/m<sup>2</sup> (divididos em 5 dias: D-6, D-5, D-4, D-3 D-2).
- ATG de coelho 5 mg/kg (dividida em três dias: D-3, D-2 e D-1).

#### **5 - Pacientes em fase de MDS e/ou LMA com doadores aparentados ou não aparentados totalmente compatíveis: (doador 10/10 – lócus A, B, C, DR e DQ).**

Dependendo das condições clínicas e da fase da doença, esses pacientes podem ser encaminhados para o transplante sem tratamento quimioterápico prévio. Nos pacientes com carga tumoral importante e com bom performance sugerimos fazer o esquema FLAG seguido pelo TCTH aparentado ou não aparentado em fase de aplasia. Vale ressaltar que o uso de ciclofosfamida isolada ou em associação com fludarabina e/ou ATG não parece ser suficiente para erradicar a doença nestes pacientes. Vários esquemas tem sido propostos e os esquemas mais recentes fazem uma associação de fludarabina, ciclofosfamida, irradiação corporal total com ou sem ATG (12,22).

#### **6 - Imunoprofilaxia da DECH (1C):**

- TCTH aparentado ou não aparentado compatível com fonte de células da medula óssea: ciclosporina (CSA) + metotrexato (MTX) ou CSA e Micofenolato Mofetil (MMF)
- TCTH aparentado ou não aparentado compatível com fonte de células do sangue de cordão umbilical: CSA + MMF ou CSA + corticoide.
- CSA: A partir do D-1, fazer 3 mg/kg/dia (divididos em duas doses, infusão de duas horas EV) mantendo nível sérico entre 200 - 300. Quando tolerado, passar para VO (divididos em duas doses), monitorando nível sérico semanal e depois mensalmente. A CSA deve ser mantida por seis meses e a seguir iniciar com redução lenta em três meses na ausência de DECH.

- MTX: 15 mg/m<sup>2</sup> D+1 e 10 mg/m<sup>2</sup> nos D+3, +6 e +11 (EV).
- MMF: A partir do dia zero: 15 mg/kg/dose EV de 8/8 horas (dose máxima de 1 g de 8/8 horas). Na maioria dos pacientes, o MMF poderá ser iniciado por VO ou VSNG mas recomendamos que exista o MMF EV disponível na eventualidade do paciente apresentar diarreia ou mucosite importante impedindo a absorção adequada da medicação.
- Metilprednisolona: A partir do dia zero: 1 mg/kg/dia divididos em duas doses diárias. Iniciar redução após duas semanas de uso e retirar em aproximadamente 30 dias.

#### **7 - Observações:**

- Aproximadamente 70% dos pacientes com AF desenvolvem hipertensão durante o transplante. A droga e escolha é a anlodipina. Uma atenção especial deve ser dada aos pacientes com AF que tem rins únicos ou outras anomalias renais.

#### **Disceratose congênita**

A disceratose congênita (DC) é uma doença rara e heterogênea geralmente caracterizada por uma falência medular progressiva associada a uma maior predisposição ao desenvolvimento de doenças onco-hematológicas. A forma clássica da DC é caracterizada pela tríade: hiperpigmentação reticular da pele, distrofia ungueal e leucoplasia (23–25). As anormalidades hematológicas são comuns, afetando aproximadamente 80-90% dos pacientes até os 30 anos de idade. Estes pacientes também podem apresentar fibrose pulmonar e alterações neurológicas com consequente

aumento de morbidade (26) A DC possui duas variações distintas e graves: a síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson (SHH) e a síndrome Revesz (SR) (24,27).

A SR corresponde a 4% dos casos de DC da literatura e o diagnóstico é realizado geralmente antes dos dois anos de idade. Estas crianças apresentam retinopatia, retardo intrauterino com baixo peso ao nascimento, aplasia medular grave precoce associado a retinopatia exudativa bilateral e calcificação em sistema nervoso central identificada em tomografia de crânio (24)

A SHH corresponde a 5% dos casos de DC da literatura. Os pacientes apresentam microcefalia (hipoplasia cerebelar), atraso no desenvolvimento neurológico, imunodeficiência combinada e aplasia medular precoce e grave (24)

A DC representa o protótipo das doenças causadas pelo encurtamento excessivo dos telômeros, os quais são importantes para manutenção da integridade cromossômica. Pesquisa do comprimento telomérico deve sempre ser realizado para a confirmação diagnóstica da DC, assim como pesquisa das principais mutações (*DKC1*, *TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TINF2*, *TCAB1*, *CTC1*, *RTEL1* e *ACD*) envolvidas nesta doença (28,29).

## **Tratamento**

Os pacientes que evoluem para falência medular podem apresentar benefício do tratamento com andógenos. Recomenda-se uso de danazol ou oximetolona (Hemogenin). Deve-se orientar o paciente e seus familiares sobre os possíveis efeitos colaterais de virilização. A resposta geralmente é atingida após três meses do tratamento com diminuição ou parada da necessidade transfusional podendo ainda apresentar aumento dos valores hematimétricos próximo da normalidade. Deve-se realizar controle



da função hepática e controle radiológico com ultrassom abdominal (fígado) a cada seis meses (30,31).

### **Recomendações para o TCTH na DC**

1 - Em relação a fonte de células-tronco, profilaxia da DECH e cuidados suportivos: seguir as mesmas orientações dos pacientes com AF. Assim como na AF, estes pacientes têm um risco elevado de câncer e devem ser orientados em relação ao fumo, álcool, higiene oral, cuidados com o sol e outros exames preventivos. Os pacientes e seus familiares também devem ser alertados (antes do TCTH) quanto ao risco de desenvolvimento de fibrose pulmonar ou hepática assim como as outras complicações relacionadas à DC (17,32)

### **2 - TCTH com doadores aparentados ou não aparentados compatíveis (2C)**

Condicionamento (2C):

- CFA 60 mg/kg (divididos em 4 dias: D-6, D-5, D-4, D-3).
- Mesna, 160% da dose da CFA, divididos em 5 doses (0, 3, 6, 9 e 12 horas após CFA).
- Fludarabina 125 mg/m<sup>2</sup> (divididos em 5 dias: D-6, D-5, D-4, D-3 D-2).
- ATG de coelho 5 mg/kg (dividida em três dias: D-3, D-2 e D-1).

### **Síndrome de Shwachman-Diamond**

A Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) é uma doença rara, herdada de maneira autossômica recessiva e caracterizada por disfunção exócrina do pâncreas, citopenias (principalmente a neutropenia), anormalidades esqueléticas (disostose metafisária) e uma predisposição ao desenvolvimento de MDS ou leucemia aguda (2,33). A

esteatorreia é característica marcante da doença e a pesquisa de gordura nas fezes deve ser realizada assim que houver a suspeita do diagnóstico. Infelizmente, no Brasil, ainda existem poucos casos diagnosticados. É importante lembrar que o diagnóstico é confirmado através da pesquisa de mutações bialélicas no gene *SBDS* em 90% dos casos (33).

### **Tratamento**

O TCTH alogênico aparentado ou não aparentado compatível é o único tratamento com possibilidade de cura para os pacientes que desenvolvem pancitopenia, MDS ou leucemia (3B). Os melhores resultados são obtidos em pacientes em fase de aplasia de medula e o regime de condicionamento recomendado é o de intensidade reduzida (34,35)

### **Recomendações para o TCTH na DC (3B)**

**1** - Em relação a fonte de células-tronco, profilaxia da DECH e cuidados suportivos: seguir as mesmas orientações dos pacientes com AF.

**2** - Melhores resultados se TCTH em fase de aplasia. Também indicado para fase de MDS/LMA com piores resultados.

### **3 - TCTH com doadores aparentados ou não aparentados compatíveis (3B)**

Condicionamento:

CFA 120mg/kg + Fludarabina 125mg/m<sup>2</sup> + ATG 5mg/kg

### **Anemia de Blackfan-Diamond**

A anemia de Blackfan Diamond (ABD), é uma hipoplasia eritroide congênita caracterizada por anemia macrocítica com ausência de precursores eritroides, anormalidades físicas e predisposição ao câncer. Embora o mecanismo exato da falência eritroide seja desconhecido, acredita-se que um defeito na biogênese ou função dos ribossomos seja a principal causa da DBA (36,37).

Ao redor de 50% das crianças apresentam ao menos um defeito congênito, porem mais brando que o fenótipo da AF ou da DC. A baixa estatura é o achado clínico mais frequente, seguido de anormalidades crânio-faciais e de membros superiores (polegar: trifalange, bífido, subluxado). A fenda labial ou palatina pode estar presente em menos de 5% dos pacientes (38–40)

Os pacientes com ABD tem um risco aumentado de câncer e devem ser orientados e acompanhados por toda a vida (41)

### **Tratamento**

Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam resposta inicial ao tratamento com corticoide, mas somente 20% atingem total independência transfusional. A resposta ocorre ao redor de quatro a seis semanas. A dose de prednisona recomendada é de 2 mg/kg durante quatro semanas e essa dose deve ser reduzida progressivamente até uma quantidade mínima necessária para a independência de transfusões (não exceder 0,5 mg/kg/dia). Se não houver resposta, pode-se tentar um novo curso de tratamento após 12-18 meses. Vale ressaltar que o tratamento com corticoide deve ser evitado em crianças abaixo de um ano de vida. Neste período, estes pacientes devem ser tratados com transfusões sanguíneas (38,40)

### **Recomendações para o TCTH na ABD**

O TCTH alogênico aparentado (2A) ou não aparentado (2B) totalmente compatível está indicado quando não houver resposta ao tratamento com corticoide. O regime de condicionamento habitualmente utilizado é mieloablativo. Atualmente existe uma tendência na substituição da ciclofosfamida pela fludarabina para diminuir a toxicidade hepática (40,42,43)

**1** - A fonte de células-tronco recomendada é a medula óssea. O sangue de cordão umbilical tem bons resultados apenas nos transplantes aparentados compatíveis.

**2** - Busulfan EV e dose baseado no peso. Ideal nível sérico.

**3** - Em relação aos cuidados suportivos: seguir as mesmas orientações dos pacientes com AF.

#### **4 - TCTH com doadores aparentados ou não aparentados compatíveis (3B)**

Condicionamento (2C):

- Busulfan 16-20mg/kg EV + Fludara 160mg/m<sup>2</sup> + ATG 5mg/kg

- Profilaxia da DECH: ciclosporina e metotrexate

#### **Púrpura amegacariocítica congênita**

A púrpura amegacariocítica congênita (PAC) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por uma trombocitopenia grave desde o nascimento. A contagem média de plaquetas ao diagnóstico é de 21.000/ $\mu$ l e elas apresentam tamanho e morfologia normais. A avaliação da medula óssea nos bebês com PAC demonstram celularidade normal com redução isolada ou mesmo ausência de megacariócitos. Alguns pacientes

podem apresentar malformações congênitas mas não existem alterações características desta doença. A doença pode ser confirmada com estudo molecular que detecta mutações envolvendo o receptor TPO c-Mpl (44–46)

## **Tratamento**

O TCTH aparentado (2B) ou não-aparentado (3B) compatível é indicado para os pacientes com plaquetopenia de alto risco e constitui a única forma de tratamento curativo para a doença. O regime de condicionamento sugerido é o mieloablativo com bussulfano, Fludarabina e ATG (47,48).

## **Recomendações para o TCTH na PAC**

- 1 - A fonte de células-tronco recomendada é a medula óssea.
- 2 - Busulfan EV e dose baseado no peso. Ideal nível sérico.
- 3 - Em relação aos cuidados suportivos: seguir as mesmas orientações dos pacientes com AF.
- 4 - TCTH com doadores aparentados (3A) ou não aparentados compatíveis (3B)

Condicionamento:

- Busulfan 16-20mg/kg EV + Fludara 160mg/m<sup>2</sup> + ATG 5mg/kg
- Profilaxia da DECH: ciclosporina e metotrexate

## **Conclusão**

Em resumo sabemos que o TCTH constitui atualmente a única opção curativa para as complicações hematológicas relacionadas as SFMH. Orientamos que todos os pacientes transplantados sejam acompanhados por toda a vida com o objetivo de prevenir ou detectar precocemente alterações decorrentes não apenas do TCTH como também da doença de base. Neste sentido especial atenção deve ser dado ao surgimento de doenças oncológicas.

## Referências

1. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2010;95(8):1236–40.
2. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes. *Nathan Oski's Hematol Infancy Child*. 2003;130(21):280–365.
3. Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: Considerations pre- and posttransplant. *Hematology*. 2017;130(21):2257–64.
4. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2014;Sep-Dec 27(3-4):214–21.
5. Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Practice and Research: Clinical Haematology*. 2014.
6. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2009;July 31; 6(1–2):4–10.
7. Niraj, JFärkkilä, AD' Andrea A. The Fanconi Anemia Pathway in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*. 2019;March(3):457–478.
8. De Latour RP, Porcher R, Dalle JH, Aljurf M, Korthof ET, Svahn J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: The

- European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Blood*. 2013;
9. MacMillan M, Wagner J. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia - when and how? *Br J Haematol*. 2010;149(1):14–21.
  10. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VAM, Setubal DC, et al. HLA-Matched Related Donor Hematopoietic Cell Transplantation in 43 Patients with Fanconi Anemia Conditioned with 60 mg/kg of Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;
  11. Bierings M, Bonfim C, Peffault De Latour R, Aljurf M, Mehta PA, Knol C, et al. Transplant results in adults with Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2018;
  12. Talbot A, Peffault de Latour R, Raffoux E, Buchbinder N, Vigouroux S, Milpied N. Sequential treatment for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(10):199-200.
  13. De Latour RP, Soulier J. How I treat MDS and AML in Fanconi anemia. *Blood*. 2016;127(24):2971–9.
  14. Hussein AA, Halkes CM, Socié G, Tichelli A, von dem Borne PA, Schaap MNPM, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for patients transformed to myelodysplastic syndrome or leukemia from severe aplastic anemia: A report from the mds subcommittee of the chronic malignancies working party and the severe aplastic anemia worki. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(9):1448–50.
  15. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Loth G, Bitencourt M, Koliski A, et al. Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Children and Adolescents with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;

16. Mehta PA, Davies SM, Leemhuis T, Myers K, Kernan NA, Prockop SE, et al. Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study. *Blood*. 2017;
17. Dietz AC, Savage SA, Vlachos A, Mehta PA, Bresters D, Tolar J, et al. Late Effects Screening Guidelines after Hematopoietic Cell Transplantation for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes: Consensus Statement From the Second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Ped. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;Sep;23(9):1422–8.
18. Bonfim C, Ribeiro L, Nichele S, Bitencourt M, Loth G, Koliski A, et al. Long-term Survival, Organ Function, and Malignancy after Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;
19. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the national cancer institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica*. 2018;103(1):30–9.
20. Bagby GC, Alter BP. Fanconi Anemia. *Semin Hematol*. 2006;43(3):147–56.
21. Paustian L, Chao MM, Hanenberg H, Schindler D, Neitzel H, Kratz CP, et al. Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;Feb;33(1):5–12.
22. Mitchell R, Wagner JE, Hirsch B, Defor TE, Zierhut H, Macmillan ML. Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. *Br J Haematol*. 2014;
23. Cells RED, Mirabello L, Macari ER, Jessop L, Ellis SR, Myers T, et al. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2017;120(2):38–44.
24. Carvalho SP, Pereira LB, Silva CMR, Vale ES, Gontijo B. Disceratose congênita



- Relato de caso e revisão da literatura. *An bras Dermatol.* 2003;78(5):579–86.
25. Savage SA, Alter BP. Dyskeratosis Congenita. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):215–31.
  26. Armanios M. Syndromes of Telomere Shortening. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009;10:45–61.
  27. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematol / Educ Progr Am Soc Hematol.* 2007;29–39.
  28. Savage A. Beginning at the ends: telomeres and human disease. *F1000Res.* 2018;May 1(7).
  29. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, Walne A, Mason PJ, Dokal I. Mutations in dyskeratosis congenita : their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation Mutations in dyskeratosis congenita : their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation . Tom J Vulliamy , Anna Marro. *Blood.* 2006;107(7):2680–6.
  30. Khincha P, Wentzensen I, Giri N, Alter B, Savage S. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *Br J Haematol.* 2014;165(3):349–57.
  31. Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood.* 2016;124(18):2775–84.
  32. Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: Results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A children’s oncology group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(3):339–44.
  33. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Vol. 24, *Blood Reviews.* 2010. p. 101–22.

34. Bhatla D, Davies S, Shenoy S, Harris R, Crockett M, Shoultz L. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 2008;42(3):159–65.
35. Cesaro S, Oneto R, Messina C, Gibson BE, Buzyn A, Steward C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: A study from the European Group for blood and marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2005;
36. Flygare J, Karlsson S, De W. Diamond-Blackfan anemia : erythropoiesis lost in translation Review article Diamond-Blackfan anemia : erythropoiesis lost in translation. 2011;109(8):3152–4.
37. Orfali KA, Ohene-Abuakwa Y, Ball SE. Diamond Blackfan anaemia in the UK: Clinical and genetic heterogeneity. Vol. 125, *British Journal of Haematology.* 2004. p. 243–52.
38. Vlachos A, Muir E. How I treat How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2010;116(19):3715–23.
39. van Dooijeweert B, van Ommen CH, Smiers FJ, Tamminga RYJ, te Loo MW, Donker AE, et al. Pediatric Diamond-Blackfan anemia in the Netherlands: An overview of clinical characteristics and underlying molecular defects. *Eur J Haematol.* 2018;100(2):163–70.
40. Bartels M, Bierings M. How I manage children with Diamond-Blackfan anaemia. *Br J Haematol.* 2019;184(2):123–33.
41. Vlachos A, Rosenberg PS, Atsidaftos E, Alter BP, Lipton JM. Incidence of neoplasia in Diamond Blackfan anemia: A report from the Diamond Blackfan anemia registry. *Blood.* 2012;119(16):3815–9.
42. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Fujisawa K, Tsukimoto I.

- Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: A report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant*. 2007;11(6):601–7.
43. Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: A report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol*. 2014;
44. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2011;
45. Geddis AE. Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Thrombocytopenia with Absent Radii. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2009.
46. Ballmaier M, Germeshausen M, Schulze H, Cherkaoui K, Lang S, Gaudig A, et al. c-mpl mutations are the cause of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood*. 2001;97(1):139-46.
47. Al-Ahmari A, Ayas M, Al-Jefri A, Al-Mahr M, Rifai S, El-Solh H. Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT). *Bone Marrow Transpl*. 2004;33(8):829–31.
48. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: Clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(6):673–81.