

CARMEM BONFIM
LISANDRO RIBEIRO
RICARDO PASQUINI

SÍNDROMES DE FALÊNCIAS MEDULARES HEREDITÁRIAS

As síndromes de falência medular hereditárias ainda são pouco diagnosticadas. 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 e a pesquisa do tamanho dos telômeros para descartar disceratose congênita mesmo na ausência de anormalidades no exame físico. O diagnóstico correto é importante pois implica em tratamento apropriado e antecipação das possíveis complicações. O conhecimento da predisposição ao câncer presente nestas doenças direciona o cuidado e seguimento a longo prazo

ANEMIA DE FANCONI

Apesar de ser considerada a síndrome de falência medular hereditária mais frequente, a anemia de Fanconi (AF) ainda é uma doença rara. 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. Até o momento, 15 genes foram identificados e todos eles atuam numa via muito importante 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.

Tratamento

O único tratamento com perspectiva de cura hematológica na AF é o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). 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 MDS ou leucemia. Os melhores resultados 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. Nos pacientes com MDS ou leucemia, os resultados são inferiores e não há consenso em relação ao benefício do uso de quimioterapia prévia ao transplante com o intuito de colocar o paciente em remissão. Vale ressaltar que o diagnóstico de MDS nos pacientes com AF pode ser muito difícil e sugerimos que as lâminas do mielograma/biópsia sejam discutidas com centros de expertise em MDS e/ou Anemia de Fanconi. 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.

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 o andrógeno mais conhecido e a dose varia de 1-3mg/kg/dia. Recentemente houve um grande desabastecimento desta droga no mercado nacional e o Danazol passou a ser utilizado com mais frequência principalmente por apresentar um menor efeito virilizante nas meninas (dose recomendada: 2,5 - 5mg/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. O fator de crescimento (G-CSF) pode ser utilizado na vigência de neutropenia grave e infecções mas deve ser usado com cautela nos pacientes com alterações citogenéticas. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam resposta hematológica adequada após o início do uso de andrógenos. 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.

A AF é uma doença sistêmica e as anormalidades congênitas, complicações endocrinológicas ou reprodutivas, acúmulo de ferro decorrente das transfusões sanguíneas e 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.

Recomendações de TCTH

1) 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): (Grau de recomendação - 1 B)

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 GAL 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)

2) 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 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 125mg/m² (divididos em 5 dias : D-6, D-5, D-4, D-3 D-2).
- GAL de coelho 5 mg/kg (dividida em três dias : D-3,D-2 e D-1).

3) 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, pode ser tentado um ciclo de tratamento com o esquema mini-FLAG. Ainda não existe consenso sobre o melhor regime de condicionamento para os pacientes com AF em fase avançada da doença. Também é controverso a necessidade de acrescentar irradiação corporal total nos regimes de condicionamento. Vale ressaltar que o uso de CFA 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 GAL.

4) Fonte de células-tronco recomendada: medula óssea. As células-tronco de sangue periférico devem ser evitadas pelo alto risco de DECH. Desde 2009 o grupo de Curitiba não utiliza mais a fonte de 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 Minnesota (MacMillan et al Blood 2015). **(Grau de recomendação: 1 C)**

5) Imunoprofilaxia da DECH: (Grau de recomendação - 1 C)

- **TCTH aparentado ou não aparentado compatível com fonte de células da medula óssea:** Ciclosporina (CSA) + Metotrexato (MTX)
- **TCTH aparentado ou não aparentado compatível com fonte de células do sangue de cordão umbilical:** CSA + Micofenolato Mofetil (MMF) EV ou CSA + corticoide.
 - **CSA:** A partir do D-1, fazer 3 mg/kg/dia (divididos em 2 doses, infusão de 2 horas EV) mantendo nível sérico entre 200 - 400. Quando tolerado, passar para VO (divididos em 2 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:** 15mg/m² D+1 e 10mg/m² nos D+3, +6 e +11 (EV).
- **MMF:** A partir do dia zero: 15mg/kg/dose EV de 8/8 horas (dose máxima de 1g de 8/8oras). Não é aconselhado usar o MMF via oral já que a maioria dos pacientes com AF apresenta mucosite importante e diarreia volumosa após o condicionamento.
- **Metilprednisolona:** A partir do dia zero : 1mg/kg/dia divididos em duas doses diárias. Iniciar redução após duas semanas de uso e retirar em aproximadamente 30 dias.

6) Cuidados suportivos:

- Levofloxacina 10mg/kg/dia oral ou EV iniciando no momento da Neutropenia < 500ul/L
- Aciclovir 250mg/m² de 8/8 horas iniciando no D-1. Outros antibióticos profiláticos de acordo com a rotina do 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 10-15mg/kg/dia divididos em 3 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.
- Aproximadamente 70% dos pacientes com AF desenvolvem hipertensão durante o transplante. A nossa droga e escolha é a anlodipina. Uma atenção especial deve ser dada aos pacientes com AF que tem rins únicos ou outras anomalias renais.

Perspectivas futuras

Alguns pacientes sem doadores aparentados ou não aparentados compatíveis podem ser beneficiar de protocolos experimentais de pesquisa clínica. No Hospital de Clínicas da UFPR, iniciamos desde 2008, um protocolo de transplante aparentado haploidêntico utilizando fludarabina e irradiação corporal total no regime de condicionamento seguido por uma dose reduzida de ciclofosfamida pós-transplante (D+3 e D+4) e ciclosporina, MMF EV e G-CSF a partir do D+5. Este protocolo foi desenvolvido em conjunto com o Fred Hutchinson Research Cancer Center – Seattle (EUA) e foi baseado nos estudos do grupo do John Hopkins (EUA). As doses da quimioterapia foram ajustadas para os pacientes com AF. Até o momento, 30 pacientes foram transplantados com doadores familiares haploidênticos e 75% estão vivos. A falha primária de pega do enxerto foi observada em 2 pacientes e a incidência de DECH aguda e crônica foi elevada nos pacientes que não receberam o MMF EV. Nos últimos 17 pacientes , a GAL foi acrescentada ao regime de condicionamento e todos os pacientes receberam MMF EV. Destes, 15/17 pacientes estão vivos mostrando que esta estratégia pode ser utilizada pacientes com AF sem doadores compatíveis.

DISCERATOSE CONGÊNITA

A Disceratose Congênita (DC) é uma doença heterogênea, multissistêmica rara com pouco mais de 600 casos descritos na literatura mundial até 2010. A DC deve ser a segunda síndrome de falência medular hereditária a ser pensada após afastar um diagnóstico de AF. A maioria dos pacientes com DC evoluem para falência medular e também apresentam suscetibilidade ao câncer. A forma clássica da DC é caracterizada pela tríade: distrofia ungueal, hiperpigmentação cutânea reticular de pescoço/colo e leucoceratose oral . 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. Existem duas raras variantes clínicas graves da DC:

- A Síndrome de Revesz corresponde a 4% dos casos de DC da literatura e o diagnóstico é realizado geralmente antes dos 2 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.

- A Síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson 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.

A fisiopatologia da DC está relacionada ao encurtamento telomérico que leva a diminuição da proliferação celular e apoptose. Os telômeros são importantes para manutenção da integridade cromossômica e os pacientes com DC apresentam telômeros curtos. Este é o exame que deve ser realizado para a confirmação diagnóstica da DC, além da pesquisa das mutações envolvidas nesta doença.

Tratamento:

Os pacientes que evoluem para falência medular podem apresentar benefício do tratamento com andrógenos. Recomenda-se uso de danazol (Ladogal^R) na dose de 5mg/kg/dia ou oximetolona (Hemogenin^R) na dose de 1 a 2 mg/kg/dia. Deve-se orientar o paciente e seus familiares sobre os possíveis efeitos colaterais de virilização. A resposta geralmente é atingida após 3 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 6 meses.

Recomendações para o TCTH na DC (2C):

O TCTH alogênico aparentado ou não aparentado compatível está indicado para os pacientes que apresentam falência medular sem resposta ao tratamento com andrógenos (danazol ou oximetolona).

Os melhores resultados são obtidos quando se utiliza um regime de intensidade reduzida com associação de fludarabina. O TCTH é o único tratamento com possibilidade de cura das complicações hematológicas,

porém não impede o aparecimento de fibrose pulmonar, hepática ou o desenvolvimento de câncer.

1) TCTH com doadores aparentados ou não aparentados compatíveis.

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 125mg/m² (divididos em 5 dias : D-6, D-5, D-4, D-3 D-2).
- GAL de coelho 5 mg/kg (dividida em três dias : D-3,D-2 e D-1).

2)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.

SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND (SSD)

A 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. 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. A Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é a referência nacional para a realização deste exame.

O TCTH 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. No Brasil, até o presente momento, não foi realizado nenhum transplante em paciente com diagnóstico confirmado de SDS.

ANEMIA DE BLACKFAN-DIAMOND

Aplasia pura da série vermelha ou Anemia de Blackfan-Diamond é uma doença autossômica dominante caracterizada por uma anemia grave desde o nascimento. (Vlachos e Muir, 2010).

Ao redor de 25% das crianças apresentam ao menos 1 defeito congênito, mas muito 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.

Mutações em genes que codificam componentes protéicos ribossomais foram identificados em menos de 50% dos pacientes com ABD. Ocorre haplo-insuficiência levando à falha na biogênese ribossômica (VLACHOS A e MUIR E, 2010).

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

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 2 a 4 semanas. A dose de prednisona recomendada é de 2 mg/kg durante 2-4 semanas e esta 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.

Estes pacientes podem ser tratados com transfusões sanguíneas. (VLACHOS A e MUIR E, 2010).

O TCTH alogênico aparentado (2A) ou não aparentado (2B) totalmente compatível está indicado quando não houver resposta ao tratamento com corticoide. A fonte de células-tronco recomendada é a medula óssea. O sangue de cordão umbilical tem bons resultados apenas nos transplantes aparentados compatíveis. O regime de condicionamento habitualmente utilizado é mieloablativo (Roy V. et al, 2005; Vlachos et al., 2008). Atualmente existe uma tendência na substituição da ciclofosfamida pela fludarabina para diminuir a toxicidade hepática.

PÚRPURA AMEGACARIOCÍTICA CONGÊNITA (Purpura Amega):

A Purpura Amega é uma doença autossômica recessiva caracterizada por uma trombocitopenia grave desde o nascimento. A contagem média de plaquetas ao diagnóstico é de 21.000/ μ l e elas apresentam tamanho e morfologia normais. A avaliação da medula óssea nos bebês com Purpura Amega demonstra 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.

O TCTH aparentado (2B) ou não-aparentado (3B) compatível é o tratamento curativo da doença. O regime de condicionamento sugerido é o mieloablativo com bussulfano, ciclofosfamida e GAL.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) Shimamura A e Alter B. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Reviews . 2010; (24): 101-122
- 2) Babushok DV, Bessler M. Genetic predisposition syndromes: when should they be considered in the work-up of MDS? Best Pract Res Clin Haematol. 2015 Mar;28(1):55-68.

ANEMIA DE FANCONI

- 3) Scheckenbach K, Morgan M, Filger-Brillinger J, Sandmann M, Strimling B, Scheurlen W et al. Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol. *Blood Cells Mol Dis.* 2012 Feb 15;48(2):128-31
- 4) Cioc AM, Wagner JE, MacMillan ML, DeFor T, Hirsch B. Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics. *Am J Clin Pathol.* 2010 Jan;133(1):92-100
- 5) Alter BP. Fanconi anemia and the development of leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2014 Sep-Dec;27(3-4):214-21.
- 6) MacMillan ML, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia - when and how? *Br J Haematol.* 2010;149(1):14-21.
- 7) Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, Bierings M, Harris RE, Wagner J, et al. Results of unrelated cord blood transplantation in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(9):1073-82.
- 8) Pasquini R, Carreras J, Pasquini MC, Camitta BM, Fasth AL, Hale GA., et al. HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation for fanconi anemia: comparison of irradiation and nonirradiation containing conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(10):1141-7.
- 9) Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zannis-Neto J, Funke VA, 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; 13(12):1455-60.
- 10) Chao MM, Kuehl JS, Strauss G, Hanenberg H, Schindler D, Neitzel H et al. [Outcomes of mismatched and unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia conditioned with chemotherapy only.](#) *Ann Hematol.* 2015 Aug;94(8):1311-8.
- 11) Peffault de Latour R, 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 Dec 19;122(26):4279-86.

- 12) Mehta PA, Ileri T, Harris RE, Williams DA, Mo J, Smolarek T et al. Chemotherapy for myeloid malignancy in children with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Jun 15;48(7):668-72.
- 13) Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1669-76.
- 14) Talbot A, Peffault de Latour R, Raffoux E, Buchbinder N, Vigouroux S, Milpied N et al. Sequential treatment for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014 Oct;99(10):e199-200.
- 15) 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 Feb;164(3):384-95.
- 16) Thakar MS, Bonfim C, Sandmaier BM, O'Donnell P, Ribeiro L, Gooley T et al. Cyclophosphamide-based in vivo T-cell depletion for HLA-haploidentical transplantation in Fanconi anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Sep;29(6):568-78
- 17) Scheckenbach K1, Wagenmann M, Freund M, Schipper J, Hanenberg H. Squamous cell carcinomas of the head and neck in Fanconi anemia: risk, prevention, therapy, and the need for guidelines. *Klin Padiatr*. 2012 Apr;224(3):132-8.
- 18) Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2008;113(12):3315-22.

DISCERATOSE CONGÊNITA

- 19) Townsley DM, Dumitriu B, Young NS. [Bone marrow failure and the telomeropathies](#). *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2775-83.
- 20) Khincha PP, Wentzensen IM, Giri N, Alter BP, Savage SA. [Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita](#). *Br J Haematol*.

2014 May;165(3):349-57

- 21) Gadalla SM, Sales-Bonfim C, Carreras J, Alter BP, Antin JH, Ayas M et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Aug;19(8):1238-43.
- 22) Ayas M, Nassar A, Hamidieh AA, Kharfan-Dabaja M, Othman TB, Elhaddad A et al. Reduced intensity conditioning is effective for hematopoietic SCT in dyskeratosis congenita-related BM failure. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Sep;48(9):1168-72.
- 23) Dror Y, Freedman MH, Leaker M, Verbeek J, Armstrong CA, Saunders FE, Doyle JJ. Low-intensity hematopoietic stem-cell transplantation across human leucocyte antigen barriers in dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2003 May;31(10):847-50.
- 24) Dietz AC, Orchard PJ, Baker KS, Giller RH, Savage SA, Alter BP, Tolar J. Disease-specific hematopoietic cell transplantation: nonmyeloablative conditioning regimen for dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2011 Jan;46(1):98-104.

OUTRAS SÍNDROMES DE FALÊNCIA MEDULAR

- 25) Bizzetto R, Bonfim C, Rocha V, Socié G, Locatelli F, Chan K et al. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica*. 2011 Jan;96(1):134-41.
- 26) Vlachos A, Muir E. How I treat Diamond-Blackfan anemia. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3715-23.
- 27) 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 Sep;11(6):601-7.
- 28) Roy V, Pérez WS, Eapen M, Marsh JC, Pasquini M, Pasquini R. Bone marrow transplantation for diamond-blackfan anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005 Aug;11(8):600-8.
- 29) Fagioli F, Quarello P, Zecca M, Lanino E, Corti P, Favre C,

Haematopoietic stem cell transplantation for Diamond Blackfan anaemia: a report from the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology Registry. *Br J Haematol.* 2014 Jun;165(5):673-81.

- 30) Myers KC, Davies SM, Shimamura A. Clinical and molecular pathophysiology of Shwachman-Diamond syndrome: an update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013 Feb;27(1):117-28.
- 31) Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, Harris RE, Crockett M, Shoultz L. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Aug;42(3):159-65.
- 32) Donadieu J1, Michel G, Merlin E et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond syndrome: experience of the French neutropenia registry. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Nov;36(9):787-92.
- 33) Cesaro S, Oneto R, Messina 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 Oct;131(2):231-6.
- 34) Geddis AE. Congenital Amegakaryocytic Thombocytopenia and Thrombocytopenia with Absent Radii. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009 April ; 23(2): 321–331.
- 35) A Al-Ahmari, M Ayas, A Al-Jefri, M Al-Mahr, S Rifai and H El Solh Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT). *Bone Marrow Transplantation* (2004) 33, 829–831