

## TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM ANEMIAS APLÁSTICAS

*BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR APLASTIC ANEMIA*

Ricardo Pasquini

Docente do Departamento de Clínica Médica; Chefe dos Serviços de Hematologia/Oncologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

**CORRESPONDÊNCIA:** Prof.Dr. Ricardo Pasquini. Serviço de Transplante de Medula Óssea. Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Rua General Carneiro, 181 – 15º andar. 80060-900 - Curitiba, Paraná, Brasil. Fone: (0xx41) 262-6665. FAX (0xx41) 264-5472. e-mail: tmo@hc.ufpr.br

PASQUINI R. Transplante de medula óssea em anemia aplástica. **Medicina, Ribeirão Preto, 33:** 219-231, jul./set. 2000.

**RESUMO:** As aplasias medulares compreendem entidades clínicas adquiridas e congênitas que, através de mecanismos distintos, determinam redução acentuada da celularidade da medula óssea em uma ou mais linhagens, sem infiltração neoplásica ou fibrose. A intensidade das citopenias, no sangue periférico, confere a gravidade da doença, particularmente quando relacionada à trombocitopenia e à neutropenia. A Anemia Aplástica Severa (AAS) adquirida é a entidade mais freqüente deste grupo e seu tratamento consiste em medidas de suporte, terapia imunossupressora (TI) e transplante de medula óssea (TMO). O tratamento de suporte é fundamental para evitar complicações fatais, especialmente hemorragias e infecções. A escolha do tratamento definitivo, TI ou TMO, fundamenta-se na intensidade da neutropenia, na idade do paciente e, obviamente, na existência de doador aparentado HLA idêntico. O TMO está indicado nos casos de AAS com idade inferior a 20 anos e naqueles entre 20 e 40 anos, que sejam considerados de alto risco e, nesta mesma faixa etária ou acima de 40 anos, que não tenham respondido ao TI. Transfusões sangüíneas prévias ao TMO interferem no seu sucesso, pois os pacientes com menos de 15 transfusões apresentam uma sobrevida superior a 90% e naqueles mais transfundidos, cai para 65%. O TMO entre singênicos (gêmeos idênticos) exibe características próprias e a utilização de doadores não aparentados é viável, porém, permanece em fase experimental. A Anemia de Fanconi (AF) é a mais comum aplasia de origem hereditária e pode ser totalmente corrigida pelo TMO. Devido à extrema sensibilidade dos pacientes a agentes alquilantes e à irradiação, foi necessário desenvolver um regime de condicionamento específico para reduzir sua toxicidade e melhorar os resultados. A regeneração hematológica completa, após TMO alogênico aparentado, ocorre em mais de 80% dos pacientes. Ao contrário, os resultados com doadores não aparentados são pobres. Disceratose Congênita, Anemia de Blackfan-Diamond e Trombocitopenias Hereditárias são outras formas de aplasias hereditárias passíveis de correção completa pelo TMO.

**UNITERMOS:** Transplante de Medula Óssea. Anemia Aplástica. Anemia de Fanconi.

As aplasias medulares englobam um grupo heterogêneo de doenças, que se caracterizam por pancitopenia associada a medula óssea com grau variado de hipocelularidade, sem evidência de infiltração neoplásica e de síndrome mieloprolife-

rativa. As aplasias medulares podem ser parciais ou seletivas e globais, as quais envolvem as três linhagens hematopoéticas, originando-se de uma alteração adquirida ou constitucional (Tabelas I e II).

**Tabela I – Classificação da Aplasia de Medula Óssea**

<b>Tabela I – Classificação da Aplasia de Medula Óssea</b>	
<i>Adquirida</i>	
Idiopática	
Secundária a radiação	
Secundária a drogas e agentes químicos	
Dependentes da dose	
Citotóxicos e benzeno	
Não dependentes da dose	
Cloranfenicol, antiinflamatórios não esteróides, anticonvulsivantes, ouro e outros	
Secundária a exposição viral	
Vírus Epstein-Barr, HIV e vírus não definidos associados à hepatite	
Imunodeficiências	
Fasciite eosinofílica, hipogamaglobulinemias, timoma, carcinoma de timo e doença do enxerto-contra-hospedeiro	
Hemoglobinúria paroxística noturna	
<i>Constitucional ou Hereditária</i>	
Anemia de Fanconi	
Disceratose congênita	
Síndrome de Schwachmann/Diamond	
Disgenesia reticular	

## 1- APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA

Nesta entidade, também conhecida como anemia aplástica, encontramos pancitopenia associada a hipocelularidade da medula óssea, a qual é substituída por gordura. A incidência é bastante variável em diferentes estudos realizados em distintas regiões geográficas. A incidência é maior no Oriente do que no Ocidente e parece estar ligada a fatores ambientais e não ao genético, pois diferentes grupos étnicos, em uma mesma região, apresentam similar incidência, como visto nos japoneses que vivem no Havaí. Foram encontrados duas a seis casos por milhão de habitantes, por ano, na maioria dos estudos epidemiológicos, inclusive no Brasil. Ambos os sexos são afetados de forma similar e há uma distribuição bimodal com relação à idade, a primeira, no início da terceira década, e a segunda após os 60 anos<sup>(1,2,3)</sup>. Estudo recente no Paraná, mostrou incidência de 2.4 casos/10<sup>6</sup> habitantes por ano<sup>(3a)</sup>.

### 1.1 Etiologia

As aplasias medulares podem ser causadas por agentes físicos e químicos, drogas e agentes virais, diretamente ou por meio de mecanismo imune (Tabelas I e II). No estudo supra-mencionado, os fatores etiológicos positivamente associados com AA no Brasil, foram tintas, solventes orgânicos e inseticidas organo-fosforados<sup>(3a)</sup>. Não se encontrou associação com cloranfenicol, hepatites, dengue, irradiação ou má situação econômica. Em mais de 70% dos casos não se identifica qualquer agente etiológico para a AA, designando-se esta forma de idiopática<sup>(2,3)</sup>.

**Tabela II – Aplasias isoladas da linhagem hematopoética**

ADQUIRIDAS	HEREDITÁRIAS
<i>Aplasia pura de células vermelhas</i>	
Idiopática	Anemia de Blackfan-Diamond
Imunológica	
Drogas e toxinas	
Timoma	
Parvovírus P19	
Eritroblastopenia transitória da infância	
<i>Neutropenia</i>	
Medicamentos	Síndrome de Kostmann
Idiopática	Síndrome de Schwachmann-Diamond
Doença linfoproliferativa T $\gamma$	Disgenesia Reticular
<i>Trombocitopenia</i>	
Idiopática amegacariocítica	Trombocitopenia amegacariocítica com ausência de rádio
Drogas e toxinas	

## 1.2 Patogenia

Os mecanismos pelos quais a aplasia medular se desenvolve não estão perfeitamente esclarecidos. Consideram-se basicamente, três possíveis mecanismos: 1) lesão intrínseca da célula progenitora hematopoética, 2) participação imune no desencadeamento e manutenção das citopenias e 3) perturbações do microambiente da medula óssea<sup>(3-5)</sup>. Esses mecanismos, provavelmente, aplicam-se a diferentes etiologias da aplasia, porém a lesão das células progenitoras hematopoéticas (stem cells) parece ser a principal nos casos de injúria direta ao DNA celular pela exposição a radiações ionizantes, agentes alquilantes, metabólitos do benzeno, talvez ao cloranfenicol e, claramente, na Anemia de Fanconi, onde o defeito genético repousa no reparo do DNA<sup>(4,5)</sup>.

## 1.3 Manifestações clínicas

Relacionam-se diretamente às citopenias e se exteriorizam de acordo com a linhagem comprometida e com sua intensidade, sendo de instalação habitualmente insidiosa. Caracteristicamente, esplenomegalia e aumento de linfonodos não são encontrados. Qualquer das citopenias poderá ser a de maior expressão inicial, portanto, o quadro clínico varia de manifestações isoladas, menos frequentes, a combinações relacionadas a anemia, neutropenia e trombocitopenia.

## 1.4 Exames complementares

O diagnóstico é confirmado apenas quando substanciado por achados laboratoriais, os quais também estabelecem a gravidade da aplasia medular. No sangue periférico, encontra-se pancitopenia e, habitualmente, os linfócitos estão em número normal. A anemia é normocítica ou macrocítica e normocrômica, estando a concentração de hemoglobina habitualmente inferior a 8,0g/dl. A leucopenia se deve à moderada ou intensa neutropenia e também não se encontram eosinófilos e basófilos. A contagem de plaquetas abaixo de 50000 é o mais comum, podendo atingir níveis extremamente baixos. Reticulocitopenia de grau variado está presente e a morfologia dos leucócitos é normal, assim como o diâmetro das plaquetas.

A medula óssea deve ser examinada através da aspiração e da biópsia, pois os detalhes citológicos são melhor observados no material aspirado, e a celularidade é estimada com maior segurança no estudo histológico da biópsia obtida por agulha. No material aspirado, as espículas da medula estão habitualmente substituídas por gordura, e poucas células residuais hematopoéticas são encontradas. A celularidade,

tipicamente, é constituída por células do estroma, macrófagos contendo pigmento férrico, linfócitos, plasmócitos e raríssimos elementos das linhagens granulocítica, eritróide e megacariocítica. A avaliação histológica da medula óssea é essencial para o diagnóstico, pois, além de definir o grau de celularidade, também contribui para excluir outras doenças infiltrativas de medula óssea (mielofibrose, tricoleucemia, leucemias agudas e metástase carcinomatosa), nas quais o aspirado pode ser hipocelular ou seco. Outros exames, recomendados na avaliação inicial, incluem o teste do soro ácido e da sacarose para identificar a hemoglobinúria paroxística noturna e o estudo citogenético, convencional nos casos em que síndrome mielodisplásica seja considerada, ou estimulado por diepoxibutano, mitomicina C ou cisplatina, particularmente em pacientes jovens, quando o diagnóstico de anemia de Fanconi seja cogitado<sup>(2)</sup>.

## 1.5 Prognóstico

O prognóstico está diretamente relacionado à intensidade das citopenias, mais particularmente à neutropenia e à trombocitopenia, as quais, nitidamente, interferem na sobrevida. Subdividem-se as aplasias medulares em severas, muito severas e moderadas. Os critérios para caracterizá-la como severa são, pelo menos, dois dos seguintes achados no sangue periférico: contagem de granulócitos inferior a 500/ $\mu$ l, contagem de plaquetas menor que 20000/ $\mu$ l e contagem de reticulócitos menor que 1%, associada a anemia. A celularidade da medula óssea deve ser inferior a 25% ou menor que 50%, contendo menos que 30% de células hematopoéticas. A forma muito severa seria aquela com os mesmos achados acima, porém com a contagem de granulócitos inferior a 200/ $\mu$ l. A apresentação moderada compõe aqueles casos cuja gravidade não atinge os valores acima discriminados. Os pacientes com granulócitos em quantidade menor que 200/ $\mu$ l e aqueles com intensa trombocitopenia e refratários a transfusão de plaquetas constituem grupos de alto risco de desenvolver complicações fatais infecciosas e hemorrágicas, respectivamente<sup>(6)</sup>.

## 1.6 Tratamento

**1) Cuidados gerais.** O diagnóstico precoce da aplasia medular, associado ao imediato tratamento de suporte, provavelmente, reduzirá as complicações fatais que ocorrem antes que o tratamento específico tenha induzido a resposta. Nos pacientes com trombocitopenia intensa (menos que 20000/ $\mu$ l, associada a manifestações hemorrágicas, deve-se fazer transfusões de plaquetas, de preferência de doador

único, para diminuir a sensibilização, particularmente nos candidatos a transplante de medula óssea (TMO). No início, as infecções bacterianas são as mais comuns e devem ser tratadas precocemente, mesmo antes da identificação do agente, com antibiótico de largo espectro. As infecções por fungos ocorrem devido à persistência da granulocitopenia, principalmente, quando associada ao uso de corticosteroide. A reposição de hemáceas é indicada quando a concentração de hemoglobina estiver abaixo de 7,0g/dl. Obviamente, no caso de existir qualquer agente suspeito de causar aplasia, este deverá ser eliminado.

**2) Tratamento específico.** O transplante de medula óssea<sup>(7)</sup> e o tratamento imunossupressor<sup>(8,9,10)</sup> são as únicas modalidades terapêuticas capazes de regenerar a medula óssea aplásica. O TMO é tratamento de eleição para os casos de aplasia severa e muito severa, em indivíduos, que tenham idade inferior a 40 anos e que possuam doador aparentado HLA idêntico, habitualmente um irmão. Denomina-se HLA idêntico, quando ambos, doador e receptor, são compatíveis nos *loci* A e B, identificados sorologicamente e em nível molecular (geneticamente idênticos) para o *locus* DR (DRB1). Imediatamente após o diagnóstico de aplasia medular, procede-se à busca familiar de um doador e, existindo um compatível, o TMO deve ser realizado o mais precoce possível, no sentido de evitar transfusões sanguíneas e de reduzir o risco de graves complicações infecciosas e hemorrágicas. O tipo de condicionamento para o transplante não está totalmente resolvido, pois há vantagens e desvantagens nos regimes mais utilizados. Estes regimes consistem em combinações de agentes alquilantes, radioterapia (corporal total, linfonodal total e tóraco-abdominal) e globulina antilinfocítica. As combinações mais amplamente utilizadas desses agentes são mostradas na Tabela III. O emprego isolado de ciclofosfamida está restrito aos pacientes pouco transfundidos, constituindo-se, em nossa experiência, naqueles que receberam menos de 15 transfusões prévias ao TMO. Devido aos efeitos tardios da radioterapia, especialmente o maior risco de desenvolver neoplasia maligna, está praticamente abandonado o seu uso, resumindo-se a sua aplicação apenas a situações bastante específicas. No momento, dois regimes básicos estão sendo empregados, a combinação de ciclofosfamida e globulina anti-linfocítica, amplamente usada nos centros europeus e na América do Norte, e a combinação de bussulfano e ciclofosfamida nos centros brasileiros (UFPR, USP, UNICAMP e UFMG), onde mais de 200 transplantes já foram realizados, utilizan-

do-se tal estratégia (Tabela IV). Com relação à origem da célula progenitora hematopoiética, ela ainda se concentra no emprego da medula óssea e são poucos os casos onde o sangue periférico foi a opção. O número de células mononucleares infundidas parece ser crítico apenas nos pacientes condicionados com ciclofosfamida isolada. A imunoprofilaxia da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) é mais uniforme, consistindo na combinação de methotrexate, quatro doses, e ciclosporina durante, pelo menos, seis meses e um máximo ainda não estabelecido, pois parece que o seu uso prolongado reduz o índice de rejeição (Tabela III).

### 1.7 Resultados do transplante de medula óssea

Na Tabela III, podemos observar que os resultados em vários centros e em estudos de registros internacionais (IBMTR e EBMT), usando doadores aparentados HLA-idênticos, são bastante semelhantes no que concerne à sobrevida livre de doença e às complicações<sup>(11/25)</sup>. Os fatores que influenciam na sobrevida são o número de transfusões prévias, a idade do paciente e o índice de desempenho de Karnofsky pré-transplante, sendo favoráveis o menor número de transfusões, a idade mais baixa e o melhor desempenho (Figura 1). A experiência de Curitiba e os estudos com a associação de bussulfano e ciclofosfamida estão nas Tabelas IV, V, VI e Figura 2. Eles mostram que esta associação reduziu significativamente a taxa de rejeição sem aumentar a frequência de DECH, e elevou a percentagem de pacientes que sobreviveram ao transplante.

O TMO, usando um irmão gêmeo idêntico (singênico), apresenta algumas particularidades, segundo relato do IBMTR, onde foram estudados 40 pacientes. Destes, 23 receberam medula óssea sem prévio condicionamento e oito deles tiveram recuperação hematológica completa, e outros 15 receberam um segundo transplante precedido de condicionamento. Doze de 17 pacientes, que receberam inicialmente o condicionamento, tiveram resposta hematológica completa e quatro faleceram de complicações precoces. A sobrevida de 10 anos foi de 87% para aqueles que não receberam inicialmente o condicionamento e 70% para aqueles que o fizeram<sup>(26)</sup>. Nos transplantes singênicos, a profilaxia da DECH não é necessária.

O TMO, usando doadores alternativos, compreende aqueles com doadores aparentados, parcialmente idênticos, e os não aparentados. Esses transplantes, aplicados em anemia aplástica severa, podem ser considerados experimentais, apesar de que, mais

Tabela III – Resultados do transplante alogênico de medula óssea em Anemia Aplástica Severa (AAS)

Centro de Transplante (Ref)	Ano do transplante	Nº de pacientes	Idade (anos) Variação (mediana)	Regime de condicionamento	Profilaxia da DECH	Incidência de		Acompanhamento (anos), Variação (mediana)		
						Relação (%)**	DECH % Aguda Crônica			
FHCRC (Argasetti <sup>11</sup> et al., 1986; Storb <sup>12</sup> et al., 1980)	1972-84	50	3-32(17)	CFA	MTX	10	23	37	82	1-12(7)
Minneapolis (McGlave <sup>13</sup> et al., 1987; Ramsay <sup>14</sup> et al., 1983)	1977-86	58	2-45(18)	CFA+750cGyTLI	MTX, MTX + ATG+PRD	5	38	12-54	70	<0,05-8
EBMT (Bacigalupo <sup>15</sup> et al., 1988b)	1981-88	218	1-50	CF A±TLI, TAI ou TBI	MTX ou CSA	NA	NA	NA	63	<1-6
FHCRC (Argasetti <sup>15</sup> et al., 1988; Storb <sup>16</sup> et al., 1982)*	1976-81	42	1-49(20)	CFA	MTX	14	36	60	67	7-11
IBMTR (Champlin <sup>18</sup> et al., 1988)	1978-86	625	-	CFA CFA+TU ou TAI CFA+TBI	MTX ou CSA	20 9 5	NA	NA	NA	NA
EBMT (Locasciulli <sup>19</sup> et al., 1990)	1970-88	171	1-15	CF A±TLI, TAI ou TBI	MTX ou CSA	NA	NA	NA	63	0,08-15(4,5)
Paris (Gluckman <sup>20</sup> et al., 1991)	1980-89	107	5-46(19)	CFA+600cGy TAI	MTX, CSA ou MTX+CSA	3	32	55	62	1-10(3,75)
IBMTR (Gluckman <sup>21</sup> et al., 1992)	1980-87	595	1-40	CF A±TLI, TAI ou TBI	MTX, CSA ou MTX + CSA	10	40	45	63	>2->7
FHCRC (Storb <sup>22</sup> et al., 1994b; Storb <sup>23</sup> et al., 1997a)	1988-93	39	2-52(24,5)	CFA+ATG	MTX+CSA	5	15	34	92	3,2-8,2(5,2)
IBMTR (Passweg <sup>24</sup> et al., 1997)	1976-80	186	2-58(19)	CFA, CFA+TBI, CFA+LFR	Vários	20	39	37	48	(6)
HC/UFRP Curitiba/Brasil (Pasquini, 2000) <sup>25</sup>	1986-1999	76 (>15 tr)	1-44 (20)	CFA	MTX, CSA	47	16	30	49	3,5-13,5(9,3)
	1986-1999	77 (<16 tr)	2-46 (18)	CFA	MTX, CSA	41	8	14	90	8,3-13,6(11,5)
	1983-1999	89 (>15 tr)	2-42 (19)	CFA + BUS	MTX, CSA	9	22	15	69	0,7-7,2(3,9)

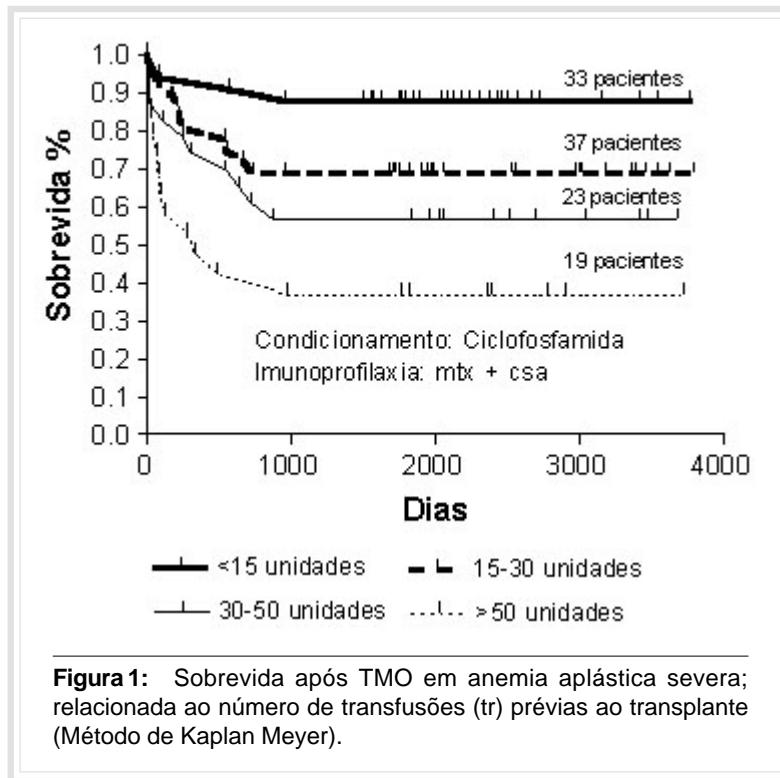
## NOTAS

ATG = globulina antitímica; LFR = campo de irradiação limitado (mesmo que TLI ou TAI); TAI = irradiação toracoabdominal; TBI = irradiação corporal total; TU = irradiação linfonodal total; - = dado não reportado; DECH = doença do enxerto-contra-hospedeiro.

CSA = ciclosporina; MTX = metotrexato; PRD = prednisona; CF A = ciclofosfamida.

(\*) Em todas as séries, a maioria dos pacientes foi previamente transfundida, exceto os designados com um asterisco.

(\*\*) Falha da pega com o primeiro transplante; Tr = transfusão prévia ao transplante.



recentemente, os resultados têm melhorado. Em recente revisão, Hows<sup>(27)</sup> reuniu 314 pacientes oriundos de vários registros internacionais (IBMTR, EBMT e IMUST), tendo 119 recebido medula óssea de doador aparentado, parcialmente compatíveis, e 195 de não-aparentados, no período de 1986 a 1995. Na Tabela VII e na Figura 3, estão os resultados dessa revisão<sup>(27)</sup>, mostrando a redução da sobrevida comparada aos transplantes com doadores HLA-idênticos aparenta-

dos. Face aos atuais resultados, o transplante com doadores alternativos deverá ser reservado àqueles pacientes que se submeteram a dois cursos de tratamento imunossupressor e não obtiveram a resposta desejada<sup>(28)</sup>.

### 1.8 Complicações do TMO

A rejeição pode ser primária, quando há falha de pega do enxerto ou secundária, quando ela ocorre após uma pega transitória e pode ser precoce ou tardia. Também, neste aspecto, há diferenças substanciais, quando se compara a experiência brasileira e a euro-americana<sup>(11/25)</sup>, pois o nosso índice de rejeição é bastante alto, próximo a 40% versus aproximadamente 10% observados em outros estudos no exterior, usando-se ciclofosfamida isolada. Daí a razão de termos adicionado o bussulfano à ciclofosfamida e reduzirmos a rejeição para níveis inferiores a 10% (Tabelas III e IV). Estas diferenças ainda não estão esclarecidas, podendo ser atribuídas, possivelmente, ao número de transfusões prévias, maior intervalo entre o diagnóstico e o TMO e às condições sócio-econômicas e culturais. A falha primária de pega dificilmente é revertida por um segundo transplante, mesmo usando-se um outro doador e, em nossa casuística, apenas 10% desses são recuperados. Na falha secundária, especialmente nas formas tardias, o retransplante e o tratamento imunossupressor isolado são capazes de re-

**Tabela IV – TMO em AAS – Experiência de Curitiba – Características Clínicas**

	> 15 transfusões		< 16 transfusões
	CFA200	BUS12+CFA120	CFA200
Imunoprofilaxia	MTX+CSA	CSA / MTX+CSA	MTX+CSA
Período	08/86 – 08/98	01/93 – 01/99	08/86 - atual
Número pacientes	76	89	77
Idade – variação (%)	1-44(20)	2-42(19)	2-46(18)
Sexo (M/F)	2.2	1.87	1.96
Doador feminino (%)	38	35	28
Transfusões prévias (unid.)	16-229(35)	16-250(35)	0-5(10)
Duração da doença (meses)	1-232(5)	1-144(3)	1-108(3)
Infusão de células x10 <sup>8</sup> kg	1.97-12.9(3.9)	1.38-6.2(2.82)	1.69-12.9(3.2)
Granulócitos/μL	8-1634(265)	0-2072(189)	6-1472(336)

CFA200: ciclofosfamida 200 mg/kg; BUS12: Bussulfano 12 mg/kg.

**Tabela V - TMO em AAS – Experiência de Curitiba - Resultados**

	> 15 transfusões		< 16 transfusões
	CFA200	BUS12+CFA120	CFA200
Imunoprofilaxia	MTX+CSA	CSA / MTX+CSA	CSA / MTX+CSA
Sobrevida N/%	37(49)	61(69)	69(90)
Sobrevida (meses)	22-154(108)	4.4-77(40)	9.8-156(83)
Rejeição N/T (%)	30/64(47)	7/78(9)	30/74(41)
DECH-A (%)			
- 0 – I	64/76(84)	76/87(78)	71/77(92)
- II – IV	12/76(16)	19/87(22)	6/77(8)
DECH-C (%)	19/64(30)	12/78(15)	10/74(14)
Transfusões prévias	16-229(35)	16-250(35)	0-15(10)

**Tabela VI – TMO em AAS – Condicionamento: BUS+CFA, HLA-idêntico**

	Outros Centros* N = 45	HC-UFPR 82
Condicionamento	BUS 4+cfa 200	BUS 12+Cy120
Profilaxia	MTX + CSA	MTX + CSA
Sexo M/F	26 / 19	54 / 28
Idade: mínima e máxima (M)	4-45 (21)	2 – 42 (20)
Duração da doença em meses (M)	1-130 (4)	0 – 144(4)
Doador	Irmão	1:Relacionado; 81: irmão
Sobrevida - % (dias)	76(95-1670/M=631)	73(27-1926/M=848)
Rejeição	0	6(7%)

\* UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas; UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais; USP – Universidade de São Paulo (Hospital das Clínicas de São Paulo)  
BUS: bussulfano, CFA: ciclofosfamida, MTX: metotrexato, CSA: ciclosporina

**Tabela VII – TMO em AAS – Doadores alternativos\***

		Aparentado HLA-idêntico	Aparentado HLA-não idêntico	Não – aparentado
<b>Idade &lt; 18 anos</b>				
Diagnóstico-TMO	< 12 meses	78(74-82)%	47(34-60)%	41(27-54)%
	≥ 12 meses	65(50-76)%	33(10-59)%	31(18-44)%
<b>Idade ≥ 18 anos</b>				
Diagnóstico-TMO	< 12 meses	64(60-68)%	50(32-66)%	30(17-45)%
	≥ 12 meses	54(43-63)%	29(6-58)%	28(16-41)%

\* Dados compilados da ref. (27)

cuperar a hematopoese na maioria dos pacientes. A DECH, nas formas agudas e crônicas, ocorre em menor proporção na AAS do que nas leucemias, por exemplo, podendo predispor ao óbito em menos de 10% dos pacientes transplantados. Essa complicação é mais comum nos estádios mais graves da doença e nos pacientes que receberam regimes de condicionamento mais agressivos. A pneumonite intersticial é uma complicação rara, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes, e raramente é fatal.

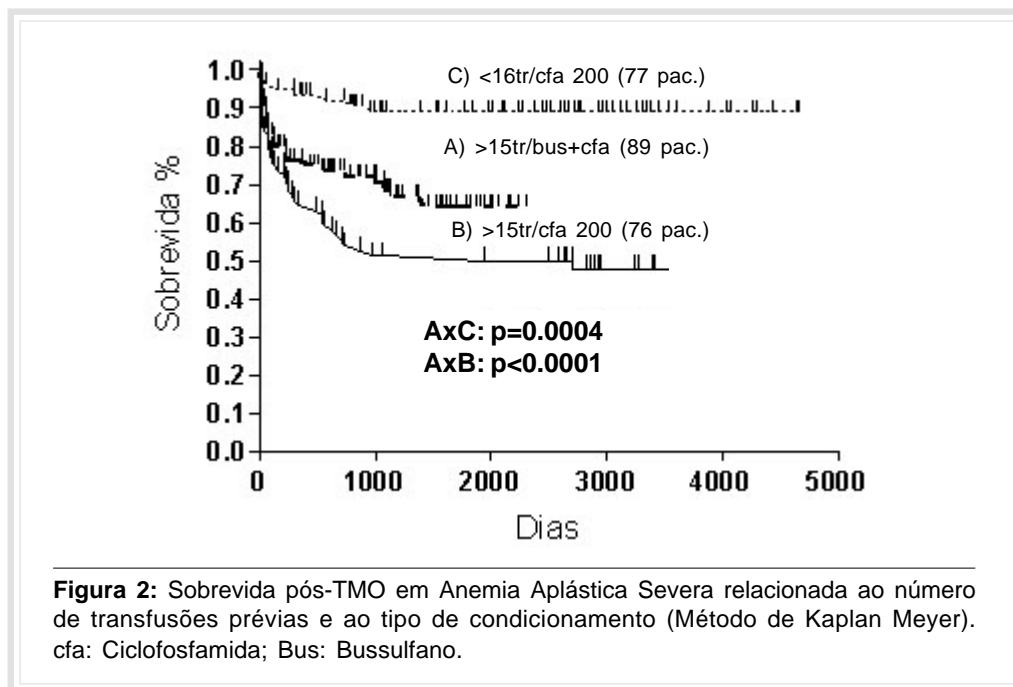
## 2- ANEMIAS CONGÊNITAS OU CONSTITUCIONAIS

É um conjunto de entidades mórbidas que apresentam uma base genética, se exteriorizam ao nascimento ou mais tarde e mesmo na idade adulta (Tabela II).

### 2.1 Anemia de Fanconi

A doença foi, inicialmente, descrita como uma aplasia medular, associada a malformações congênitas. Com o advento de um teste específico para o seu diagnóstico, observou-se que alguns pacientes não apresentavam anomalias congênitas. Defeito de reparo do DNA e a maior sensibilidade a radicais tóxicos de oxigênio (superóxido) determinam ligações cruzadas e quebras do DNA. Através de estudos de complementação, foram identificados oito diferentes genes localizados em distintos cromossomos e que resultam em uma alteração celular semelhante. Em cada grupo

de complementação, vários pontos de mutação foram identificados e alguns deles são bastante específicos para determinados grupos raciais. A herança é autossômica recessiva e a frequência do heterozigoto varia de 1 para 100-500 indivíduos. As alterações hematólogicas ocorrem ao nascimento apenas em 3% dos casos e, em 10%, as alterações somente acontecem após os 16 anos. Habitualmente, o diagnóstico de Anemia de Fanconi é feito na idade entre sete e nove anos. Trombocitopenia costuma ser o primeiro achado, a qual é progressiva e, a seguir, aparecem a anemia e leucopenia. As anomalias congênitas associadas são baixa estatura, polegares anormais, microcefalia, manchas cutâneas, hipo ou hiperpigmentadas (*café-au-lait*), e um fâcies característico, representado por base nasal larga, epicanto e micrognatia. Outras anomalias podem estar presentes, incluindo as esqueléticas, renais, cardiovasculares e gonadais. Aproximadamente em 10% dos casos, nenhuma anomalia é encontrada. Citopenia isolada (trombocitopenia ou leucopenia) seguida por pancitopenia é a evolução mais comum. A anemia costuma ser macrocítica e a hemoglobina fetal está aumentada. A medula óssea é hipocelular e sinais displásicos podem estar presentes. Síndrome mielodisplásica e leucemia aguda podem ocorrer na evolução da doença e, mais raramente, ser a primeira manifestação hematológica. A comprovação diagnóstica é feita através do estudo citogenético, estimulado com diepoxibutano, mitomicina C ou cisplatina. O encontro de múltiplas quebras cromossômicas e figuras tri e tetra





radiais confirmam o diagnóstico<sup>(29/31)</sup>. Quando a aplasia se estabelece e o tratamento é apenas de suporte, a sobrevida varia de dois a seis anos. O TMO muda a história natural da doença, pois corrige totalmente as alterações hematológicas. Esse transplante apresenta características próprias, pois a toxicidade pode ser muita intensa em virtude da alta sensibilidade aos regimes de condicionamento (agentes alquilantes e radioterapia). As doses empregadas são mais baixas e a tendência é de se eliminar a irradiação devido à suspeita de sua participação no desenvolvimento de carcinoma, tardiamente. Atualmente, os resultados do TMO relacionados, de longa sobrevida com normalização hematológica, atingem 80% dos pacientes, especialmente aqueles que recebem medula óssea de doador aparentado totalmente idêntico e com aplasia de curta duração. A constatação da extrema sensibilidade aos agentes alquilantes e à radioterapia determinaram mudança de estratégia no condicionamento desses pacientes, pois as doses habitualmente usadas, como na anemia aplástica severa, se associavam a um inaceitável grau de toxicidade em múltiplos órgãos. Na década de 80, Gluckman iniciou a utilização de doses baixas de ciclofosfamida (20 mg/kg) associada à radioterapia tóraco-abdominal (5,0 Gy). A toxicidade se tornou aceitável e os resultados melhoraram, atingindo em torno de 70% de sobrevida e a rejeição não ocorreu em 50 pacientes transplantados, num período de 10 anos<sup>(32)</sup>. A experiência desenvolvida em Curitiba foi distinta<sup>(33,34,35)</sup>, pois procuramos, sem o uso da irradiação, encontrar a dose ideal de ciclofosfamida. Assim, reduzimos progressivamente a dose deste agente, obtendo sobrevidas prolongadas cada vez maiores, e hoje estamos utilizando 60 mg/kg com uma toxicidade praticamente circunscrita às mucosas e sobrevida perto de 100%. (Tabela VIII e Figura 4).

Os transplantes com doadores alternativos, aparentados parcialmente idênticos ou não aparentados, têm sido desapontadores<sup>(36)</sup>, com sobrevida de 33%. Existem novas propostas, incluindo estratégias não mieloablativas que deverão brevemente ser testadas.

### 3- OUTRAS APLASIAS CONGÊNITAS OU CONSTITUCIONAIS

Na disceratose congênita, anemia de Blackfan-Diamond, trombocitopenia congênita com ausência de rádio e em outras citopenias hereditárias, também têm sido empregado, com sucesso, o TMO alogênico, porém, os resultados obtidos se concentram em um número pequeno de pacientes.

#### 3.1 Disceratose congênita

É uma forma rara de displasia ectodérmica. A tríade diagnóstica compreende a hiperpigmentação reticulada, distribuída na face, pescoço e ombros, unhas distróficas e leucoplasia em mucosas, aparecendo na primeira e segunda década. Aplasia ocorre em 50% dos casos, particularmente na segunda década, e 10% dos pacientes desenvolvem leucemia aguda e tumores sólidos na terceira e quarta décadas de vida. Há três formas de herança, a mais comum é a recessiva, ligada ao cromossomo X e, as menos frequentes, a autossômica recessiva ou dominante<sup>(37,38)</sup>. O tratamento de suporte é o mesmo recomendado para outras aplasias e o papel do TMO ainda não está bem definido, apesar de corrigir integralmente as alterações hematológicas<sup>(39)</sup>. Em Curitiba, três pacientes foram transplantados, utilizando doadores HLA idênticos, obtendo resposta hematológica completa e encontram-se vivos (1, 5 e 7 anos pós-TMO)

**Tabela VIII – TMO para Anemia de Fanconi. Características clínicas e resultados. Fase aplástica – doador familiar HLA compatível**

	CFA (mg/Kg)					
	200	140	120	100	80	60
Nº de pacientes	10	13	8	18	6	3
Doador	Irmão	Irmão / Pacientes	Irmão	Irmão	Irmão	Irmão
Idade (anos)	13 (4- 32)	8 (3- 30)	M 9 (6-19)	(variação) 8 (4- 22)	9 (5-16)	8 (7- 10)
Transfusões prévias (unidade)	21 (2-151)	6 (0-200)	5 (0-100)	7 (0-50)	14 (0-50)	8(2-29)
Duração da doença (meses)	30 (1-84)	18 (6-48)	13 (7-89)	135 (4-156)	28 (21-72)	8 (5-57)
Granulócitos/ $\mu$ L	487 (136-1634)	777 (9-2310)	430 (84-1140)	941 (240-2475)	700 (150-1085)	500 (407-900)
Plaquetas/ $\mu$ L	11 (5-36)	26 (3-90)	16 (10-90)	10 (10-88)	25 (12-100)	24 (15-30)
Experiência de Curitiba – STMO/HC/UFPR						

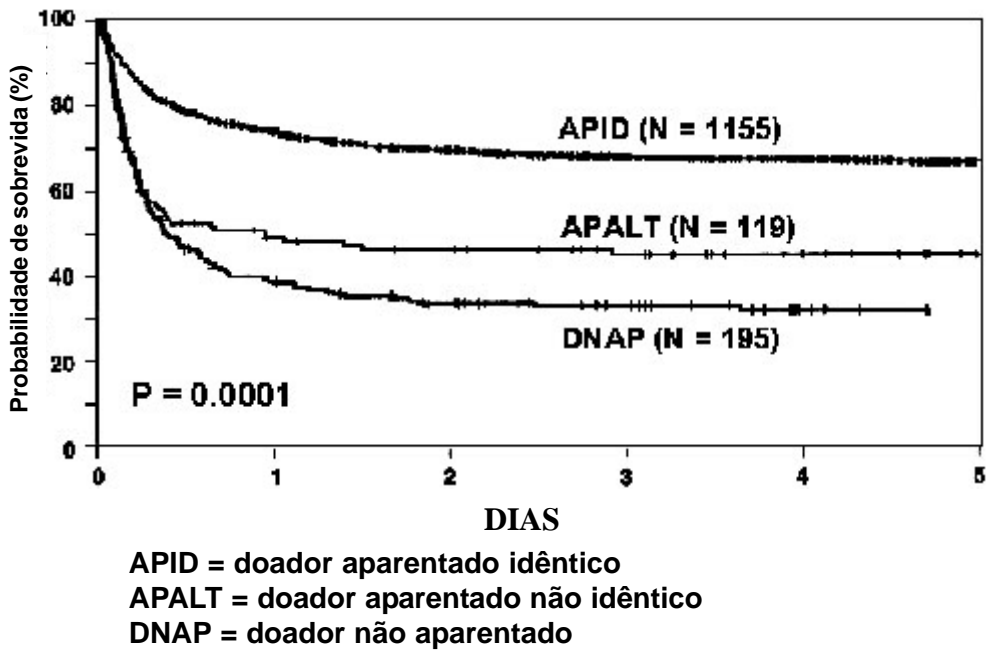


Figura 3: Sobrevida pós-TMO em anemia aplástica severa utilizando diferentes tipos de doadores. Adaptada da ref. 27.

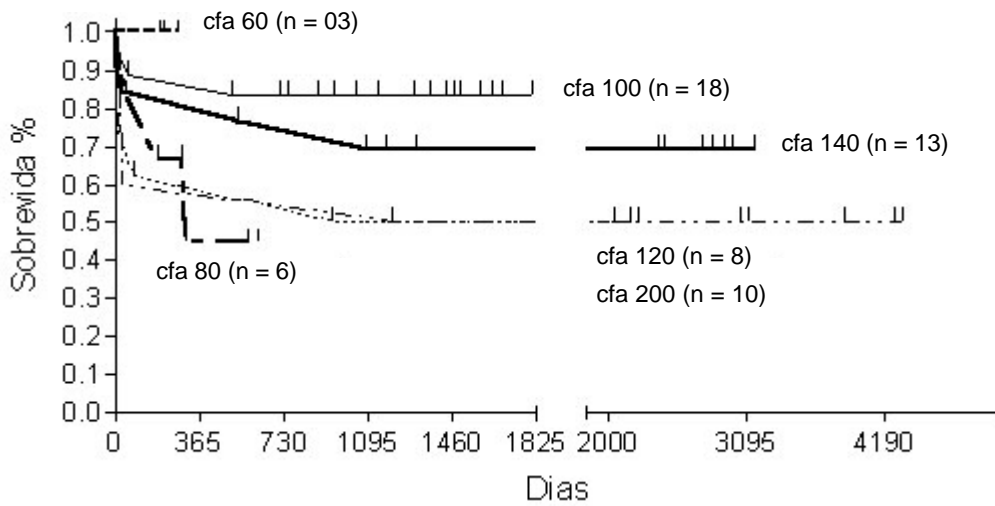


Figura 4: Sobrevida após TMO em Anemia de Fanconi relacionada a diferentes doses de ciclofosfamida no condicionamento (Método de Kaplan Meier).

### 3.2 Eritroblastopenia congênita de Blackfan-Diamond

Esta hipoplasia eritróide pura parece compreender um grupo heterogêneo de pacientes, pois, em alguns, há um padrão de herança que pode ser autossômico dominante ou recessivo e também ligado ao cromossomo X e, na maioria, não se encontram evidências de história familiar. O defeito básico que determina a hipoplasia é desconhecido e 20% apresentam outras anomalias associadas (faciais, esquelética, viscerais e nanismo). O diagnóstico é feito no primeiro ano de vida, na grande maioria dos casos e, excepcionalmente, acima dos seis anos, baseando-se apenas no encontro de uma anemia normocrômica e normocítica, de grau moderado a intenso, associada a profunda hipoplasia eritróide da medula óssea. Glicocorticóides induzem uma boa resposta em 80% dos casos, utilizando-se, inicialmente, a dose de 2,0 mg/kg/dia, esperando-se uma resposta reticulocitária em 10-14 dias. As doses são progressivamente reduzidas e, frequentemente, doses de 5mg diárias são suficientes para manter a remissão<sup>(40)</sup>. Nos casos resistentes, o TMO é a melhor opção terapêutica, especialmente quando for pequeno o número de transfusões recebidas<sup>(41)</sup>. Três pacientes foram transplantados em nosso centro, utili-

zando doadores aparentados HLA idêntico, sendo que dois tiveram recuperação hematológica completa e persistente e um foi a óbito precoce por insuficiência cardíaca refratária, provavelmente secundária à hemocromatose decorrente do elevado número de transfusões recebidas.

### 3.3 Aplasia megacariocítica ou trombocitopenia amegacariocítica congênita

Essa aplasia é caracteristicamente associada com alterações esqueléticas, tipicamente a ausência bilateral dos raios e daí a denominação de TAR (trombocitopenia e ausência de rádio). Uma enfermidade herdada de forma autossômica recessiva e bastante rara. A trombocitopenia associada a manifestações hemorrágicas de pele e mucosas é observada nos primeiros dias de vida. Aproximadamente 25% dos pacientes têm complicações hemorrágicas fatais no primeiro ano de vida e, curiosamente, após este período, a contagem de plaquetas aumenta e diminuem as hemorragias e o risco de fatalidade desaparece<sup>(42)</sup>. O tratamento consiste em transfusões plaquetárias e medidas de suporte e na existência de doador, o TMO deve ser considerado<sup>(43)</sup>. Temos um paciente transplantado, no qual houve recuperação completa da hematopoese.

PASQUINI R. Bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Medicina, Ribeirão Preto*, 33: 219-231, july/sept. 2000.

**ABSTRACT:** Aplastic anemias are congenital or acquired clinical disorders characterized by cytopenia of peripheral blood associated with a hypocellular bone marrow not infiltrated by other abnormal tissues or fibrosis. The degree of pancytopenia, particularly thrombocytopenia and granulocytopenia, establishes the prognosis. Severe Aplastic Anemia (SAA) is the most frequent entity of this group of diseases and its treatment involves supportive measures, immunosuppressive therapy (IT) and bone marrow transplantation (BMT). Supportive treatment is of major importance to prevent serious and fatal complications, particularly bleeding and infections. The choice of the definitive therapy is based in the age of the patient, disease severity and obviously the availability of an HLA identical sibling marrow donor. BMT is indicated for patients with SAA younger than 20 years, for high risk patients between the ages 20-40 and for other patients who did not respond to IT. Blood transfusions previous to BMT are an adverse factor, since in patients less transfused (<15 units), the long term disease free survival is more than 90%, and for those heavily transfused it drops to 65%. Syngeneic (identical twin) transplants are successful, however have specific characteristics. The utilization of an unrelated marrow donor for BMT in SAA is possible but it is still considered experimental. Fanconi Anemia (FA) is the most common hereditary aplastic anemia in which BMT is able to restore a normal hematopoiesis. FA patients are extremely sensitive to alkylating agents and irradiation and a specific preparative regimen for BMT was developed to avoid unacceptable toxicity. Currently, complete hematologic recovery occurs in more than 80% of FA patients after an HLA-identical sibling allogeneic BMT. The results of unrelated bone marrow donor transplantation in FA are still poor. Dyskeratosis Congenita, Blackfan-Diamond Anemia and Hereditary Thrombocytopenias are other forms of hereditary aplasias in which BMT is able to fully correct the hematological abnormalities.

**UNITERMS:** Bone Marrow Transplantation. Anemia, Aplastic. Fanconi's Anemia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - YOUNG NS & MACIEJEWSKI JP. Aplastic anemia. In: HOFFMAN R; BENZ EJ; SHATTIL SJ; FURIE B; COHEN HJ; SILBERSTEIN LE & MCGLAVE P, eds. **Hematology basic principles and practice**, 3th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, p.297-331, 2000
- 2 - HEIMPEL H. Epidemiology and etiology of aplastic anemia. In: SCHREZENMEIER H & BACIGALUPO A, eds. **Aplastic anemia pathophysiology and treatment**, Cambridge University Press, Cambridge, UK, p. 97-116, 2000.
- 3 - KAUFMAN DW; KELLY JP; LEVY M & SHAPIRO S. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia, Oxford University Press, New York, p. 159-169, 1991. (Monographs Epidemiology Bioestatistics, v.18).
- 3a - MALUF EMCP; PASQUINI R; ELUF JN; KELLY J & KAUFMAN D. The epidemiology of aplastic anemia. A case control study in Brazil. **Blood** **96**, 2000. Suppl. 1, in publication.
- 4 - YOUNG NS & MACIEJEWSKI J. The pathophysiology of acquired aplastic anemia. **N Engl J Med** **336**:1365-1372, 1997.
- 5 - YOUNG NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired anemia. **Semin Hematol** **37**:3-14, 2000.
- 6 - CAMITTA BM & THOMAS ED. Severe aplastic anemia: A prospective study of the effects of androgens or transplantation on hematological recovery and survival. **Clin Haematol** **7**:587-595, 1978.
- 7 - HOROWITZ MM. Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. **Semin Hematol** **37**:30-42, 2000.
- 8 - BACIGALUPO A; BROCCIA G & CORDA G Antilymphocyte globulin, cyclosporin and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. **Blood** **85**:1348-1353, 1995.
- 9 - FRICHOFEN N; KALTWASSER JP; SCHRENMEIER H; RAGHAVACHAR A; VOGT HG; HERMANN F; FREUND M; MEUSERS P; SALAMA A & HEIMPEL H. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. **N Engl J Med** **324**:1297-1304, 1991.
- 10 - BACIGALUPO A; BRUNO B; SARACCO P; DI BONA E; LOCASCIULLI A; LOCATELLI F; GABBAS C; DUFOUR C; ARCESE W; TESTI G; BROCCIA G; CAROTENUTO M; COSER P; BARBUI T; LEONI P & FERSTER A. For the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Ossea (GITMO). Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. **Blood** **95**:1931-1934, 2000.
- 11 - ANASETTI C; DONEY K; STORB R; MEYERS JD; VERNON T; FAREWELL T; BUCKNER CD; APPELBAUM FR; SULLIVAN KM; CLIFT RA; DEEG HJ; FEFFER A; MARTIN PJ; SINGER JW; SANDERS JE; STEWART PS; WITHERSPOON RP & THOMAS ED. Marrow transplantation for severe aplastic anemia. Long-term outcome in fifty "untransfused" patients. **Ann Intern Med** **104**: 461-466, 1986.
- 12 - STORB R; THOMAS ED; BUCKNER CD; CLIFT RA; DEEG HJ; FEFFER A; GOODELL BW; SALE GE; SANDERS JE; SINGER J; STEWART P & WEIDEN PL. Marrow transplantation in thirty "untransfused" patients with severe aplastic anemia. **Ann Intern Med** **92**: 30-36, 1980.
- 13 - MCGLAVE PB; HAAKE R; MILLER W; KIM TH; KERSEY J & RAMSAY NKC. Therapy of severe aplastic anemia in young adults and children with allogeneic bone marrow transplantation. **Blood** **70**:1325-1330, 1987.
- 14 - RAMSAY NKC; KIM TH; MCGLAVE P; GOLDMANA; NESBIT ME JR; KRIVITW; WOODS WG & KERSEY JH. Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. **Blood** **62**: 622-626, 1983.
- 15 - BACIGALUPO A; VAN LINT MT; CONGIUM M & MARMONT AM. Bone marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anaemia (SAA) in Europe: a report of the EBMT-SAA Working Party. **Bone Marrow Transplant** **3**: 44-45, 1988.
- 16 - ANASETTI C; STORB R; LONGTON G; WITHERSPOON R; DONEY K; SULLIVAN KM & THOMAS ED. Donor buffy coat infusion after marrow transplantation for aplastic anaemia (Letter to the Editor) **Blood** **72**: 1099-1100, 1988.
- 17 - STORB R; DONEY KC; THOMAS ED; APPELBAUM F; BUCKNER CD; CLIFT RA; DEEG HJ; GOODELL BW; HACKMAN R; HANSEN JÁ; SANDERS J; SULLIVAN KM; WEIDEN PL & WITHERSPOON RP. Marrow transplantation with or without donor buffy coat cells for 65 transfused aplastic anemia patients. **Blood** **59**: 236-246, 1982.
- 18 - CHAMPLIN RE; HOROWITZ MM; van BEKKUM DW; CAMITTA BM; ELFENBEIN GE; GALE RP; GLUCKMAN E; GOOD RA; RIMM AA; ROZMAN C; SPECK B & BORTIN MM. Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: risk factors and treatment results. **Blood** **73**: 606-613, 1989.
- 19 - LOSCASCIOULLI A; van TVEER L; BACIGALUPO A; HOWS J; VAN LINT MT; GLUCKMAN E; NISSEN C; MCCANN S; VOSSEN J; SCHREZENMEIER A; HINTERBERGER W & MARIN A. Treatment with marrow transplantation or immunosuppression of childhood acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT SAA Working Party. **Bone Marrow Transplant** **6**: 211-217, 1990.
- 20 - GLUCKMAN E; SOCIÉ G; DEVERGIE A; BOURDEAU-ESPEROU H; TRINEAU R & COSSET JM. Bone marrow transplantation in 107 patients with severe aplastic anaemia using cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning: long-term follow-up. **Blood** **78**: 2451-2455, 1991.
- 21 - GLUCKMAN E; HOROWITZ MM; CHAMPLIN RE; HOWS JM; BACIGALUPO A; BIGGS JC; CAMITTA BM; GALE RP; GORDON-SMITH EC, MARMONT AM; MASAOKA T; RAMSAY NKC; RIMM AA; ROZMAN C; SOBOCINSKI KA; SPECK B & BORTIN MM. Bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia: influence of conditioning and graft-versus-host disease prophylaxis regimens on outcome. **Blood** **79**: 269-272, 1992.
- 22 - STORB R; ETZIONI R; ANASETTI C; APPELBAUM FR; BUCKNER CD; BENSINGER E.; BRYANTE; CLIFT R; DEEG HJ;

- DONEY K; FLOWERS MED; HANSEN J; MARTIN P; PEPE M; SALE G; SANDERS J; SINGER J; SULLIVAN KM; THOMAS ED & WITHERSPOON RP. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. **Blood** **84**: 941-949, 1994.
- 23 - STORB R; LEISENRING W; ANASETTI C; APPELBAUM FR; BUCKNER CD; BENSINGER WI; CHAUNCEY T; CLIFT RA; DEEG HJ; DONEY KC; FLOWERS MED; HANSEN JÁ; MARTIN PJ; SANDERS JE; SULLIVAN KM & WITHERSPOON RP. Long-term follow-up of allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned by cyclophosphamide combine with antithymocyte globulin (Letter to Editor) **Blood** **89**: 3890-3891, 1997.
- 24 - PASSWEG JR; SOCIÉ G; HINTERBERGER W; BACIGALUPO A; BIGGS JC; CAMITTA BM; CHAMPLIN RE; GALE RP; GLUCKMAN E; GORDON-SMITH EC; HOWS JM; KLEIN JP; NUGENT ML; PASQUINI R; ROWLINGS PA; SPECK B; TICHELLI A; ZHANG MJ; HOROWITZ MM & BORTIN MM. Bone marrow transplantation for severe aplastic anaemia: has outcome improved? **Blood** **90**: 858-864, 1997.
- 25 - PASQUINI R. Transplante de medula óssea em anemia aplástica. Estudo em 108 casos. Curitiba. Tese de concurso para professor titular de clínica médica. **Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR**. p. 1-108, 1991.
- 26 - HINTERBERGER W; ROWLINGS PA; HINTERBERGER-FISCHER M; GIBSON J; JACOBSEN N; KLEIN JP; KOLB HJ; STEVENS DA; HOROWITZ MM & GALE RP. Results of transplanting bone marrow from genetically identical twins into patients with aplastic anaemia. **Ann Intern Med** **26**: 116-122, 1997.
- 27 - HOWS J; STONE JV & CAMITTA BM. Alternative donor bone marrow transplantation for severe acquired aplastic anemia, In: SCHREZENMEIER H & BACIGALUPO A, eds. **Aplastic anemia pathophysiology and treatment**, Cambridge University Press, Cambridge UK, p. 258-274, 2000.
- 28 - MARGOLIS DA & CASPER JT. Alternative-donor hematopoietic stem-cell transplantation for severe aplastic anemia. **Semin Hematol** **37**: 43-55, 2000.
- 29 - ALTER BP. Fanconi's anaemia and its variability. **Br J Haematol** **85**:9-14, 1993.
- 30 - AUERBACH AD; ROGATKO A & SCHROEDER-KURTH TM. International Fanconi anemia registry: relation of clinical symptoms to diepoxy-butane sensitivity. **Blood** **73**: 391-396, 1989.
- 31 - D'ANDREA ALD. Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: Implications for diagnosis and therapy. **Blood** **90**: 1725-1736, 1997.
- 32 - SOCIÉ G; DEVERGIE A; GIRINSKI T; PIEL G; RIBAUD P; ESPEROU H; PARQUET N; MAAREK O; NOGUERA MH; RICHARD P; BRISON O & GLUCKMAN E. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. **Br J Haematol** **103**: 249-255, 1998.
- 33 - FLOWERS MED; ZANIS-NETO J; PASQUINI R; DEEG HJ; RIBEIRO R; LONGTON G; MEDEIROS CR; DONEY K; SANDERS J; BRYANT E; HANSEN J; SULLIVAN KM; APPELBAUM F; THOMAS D & STORB R. Marrow transplantation for Fanconi anaemia: conditioning with reduced doses of cyclophosphamide without radiation. **Br J Haematol** **92**:699-706, 1996.
- 34 - ZANIS-NETO J; RIBEIRO RC; MEDEIROS C; ANDRADE RJ; OGASAWARA V; MAGDALENA N; FRIEDRICH ML; BITENCOURT MA & BONFIM C. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: study of 24 cases from a single institution. **Bone Marrow Transplant** **15**:293-298, 1995.
- 35 - MEDEIROS CR; ZANIS-NETO J & PASQUINI R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. **Bone Marrow Transplant** **24**: 849-852, 1999.
- 36 - GUARDIOLA PH; PASQUINI R; DOKAL I; ORTEGA JJ; VAN WEEL-SIPMAN M; MARSH JCW & BALL SE. For the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the European Fanconi Anemia Registry. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantation for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Blood** **95**:422-429, 2000.
- 37 - DOKAL I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future direction. **J Pediatr Hematol Oncol** **21**:344-350, 1999.
- 38 - KNIGHT S; VULLIAMY T; COPPLESTONE A; GLUCKMAN E; MASON P & DOKAL I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. **Br J Haematol** **103**:990-996, 1998.
- 39 - ROCHA V; DEVERGIE A; SOCIÉ G; RIBAUD P; ESPEROU H; PARQUET N & GLUCKMAN E. Unusual complications after bone marrow transplantation for dyskeratosis congenita. **Br J Haematol** **103**: 243-248, 1998.
- 40 - WILLIG TN; GAZDA H & SIEFF CA. Diamond-Blackfan anemia. **Curr Opin Hematol** **7**:85-94, 2000.
- 41 - MUGISHIMA H; GALE RP; ROWLINGS PA; HOROWITZ M; MARMONT AM; MCCANN SR; SOBOCINSKI KA & BORTIN MM. Bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan anemia. **Bone Marrow Transplant** **15**: 55-58, 1995.
- 42 - HEDBERG VA & LIPTON JM. Thrombocytopenia with absent radii. A review of 100 cases. **Am J Pediatr Hematol Oncol** **10**: 51-64, 1988.
- 43 - MACMILLAN ML; DAVIES SM; WAGNER JE & RAMSAY NK. Engraftment of unrelated donor stem cells in children with amegakaryocytic thrombocytopenia. **Bone Marrow Transplant** **21**: 735-737, 1998.

Recebido para publicacao em 13/06/2000

Aprovado para publicacao em 11/07/2000