

Atualização / Update

Anemia aplásica adquirida e anemia de Fanconi - Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas

Acquired aplastic anemia and Fanconi anemia – Brazilian Guidelines in Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Larissa A. Medeiros¹

Ricardo Pasquini²

As diretrizes apresentadas neste trabalho foram elaboradas e aprovadas na I Reunião de Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) realizada no Rio de Janeiro, entre os dias 19 e 21 de junho de 2009. O evento foi promovido pela SBTMO (Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea). Neste artigo, tratamos da anemia aplásica severa (AAS), considerada uma urgência hematológica, que, identificada e manejada de forma precoce, apresenta grande possibilidade de recuperação da hematopoese seja através de transplante de medula óssea ou terapia imunossupressora. Objetiva-se nortear o manejo terapêutico no contexto do transplante e indicar formas de condicionamento, de acordo com as características clínicas dos pacientes, como o número de transfusões, com intuito de minimizar a rejeição primária e secundária, garantindo a melhora da sobrevida global e livre de doença (observadas pela literatura e já validadas por resultados na população brasileira). No que concerne à anemia de Fanconi, o transplante é a única modalidade curativa para o componente aplásico de medula óssea; embora não modificando as outras características da síndrome também demanda perícia e agilidade na busca de um doador com resultados expressivos de sobrevida. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):40-45.

Palavras-chave: Anemia aplásica; anemia de Fanconi; diretrizes para o planejamento em saúde; transplante de células-tronco hematopoéticas.

Anemia aplásica (AA)

A anemia aplásica (AA) severa adquirida deve ser prontamente identificada, pois os recursos terapêuticos existentes, empregados de forma precoce, são capazes de promover a remissão completa ou parcial em mais de 70% dos pacientes com a forma grave.

As estratégias de tratamento estão no algoritmo 1.^{1,2,3} Este algoritmo serve como balizamento para a melhor decisão a ser aplicada, porém, particularidades clínicas e socioculturais

de cada caso devem ser consideradas, com o objetivo de optar pela terapêutica mais apropriada no momento ideal, de acordo com os recursos disponíveis.

O sucesso do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) varia de acordo com os fatores de risco que interferem negativamente nos resultados, como o número e qualidade das transfusões de hemoderivados, intervalo entre o diagnóstico e o TCTH, presença de infecções, comorbidades e *performance status* abaixo de 90%. No Brasil, o índice de rejeição é mais alto do que nos países desenvolvidos,

¹Médica hematologista. Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas - Universidade Federal do Paraná (HC- UFPR) - Curitiba - PR

²Médico hematologista. Professor Emérito da Universidade Federal do Paraná. Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) – Curitiba-PR.

Serviço de Transplante de Medula Óssea – Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Curitiba-PR.

Correspondência: Larissa Alessandra Medeiros
Rua General Carneiro, 181 - 15º andar – Alto da XV
80060-900 – Curitiba-PR – Brasil
E-mail: larissa.am@gmail.com
Doi:10.1590/S1516-84842010005000064

cujas causas não estão ainda definidas. Em função dessa complicação, optou-se por intensificar o regime de condicionamento, resultando em redução dos índices de rejeição tardia.^{1-8,10-14.}

A partir dos resultados em grandes séries de casos^{3,5,6,8,12-16} foram geradas as condutas e aceitas neste consenso. Essas recomendações basearam-se principalmente em dados brasileiros, particularmente de Curitiba (HC-UFPR) e de São Paulo (HC-USP).^{14,15}

Em relação à duração da imunossupressão pós-transplante, os dados nacionais não são conclusivos, pois se tende a manter a ciclosporina A (CSA) por um período mais prolongado, acima de um ano. Esta tendência decorre da constatação de que alguns pacientes que apresentam rejeição tardia podem recuperar a hematopoese com a reintrodução da CSA.¹⁵⁻²¹

** Todas as condutas propostas seguem com grau de recomendação / nível de evidência entre parênteses.

As indicações de TCTH em aplasia de medula óssea são bem estabelecidas:

(Grau de recomendação - 1 A)

Doador aparentado HLA idêntico

- 1) AA severa ou muito severa
- 2) Preferencialmente em pacientes com menos de 40 anos e com "performance status" > 90%

HLA: Human Leucocyte Antigens, AA: Anemia Aplástica

1) Doador aparentado idêntico^{2,5,14,15}

Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR)

1.1) Tipos de condicionamento de acordo com o número de transfusões: (Grau de recomendação - 1 B)

a) ≥ 15 transfusões: ciclofosfamida (CFA) 200 mg/kg (÷ 4 dias) / ou CFA + globulina antilinfocítica (GAL) 5 mg/kg (÷ 2 a 4 dias, conforme peso do paciente)

Para prevenção de cistite hemorrágica, utilizado-se a Mesna - agente uroprotetor - 160 % da dose total utilizada da CFA, ÷ 5 doses (0, 3, 6, 9 e 12 horas após CFA). Utilizar dexametasona pré - CFA (padrão).

D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
CFA	CFA	CFA	CFA	-	-	TMO

D-6: dia menos 6 (contagem regressiva), CFA: ciclofosfamida, TMO: transplante de medula óssea.

b) 16- 50 transfusões: CFA 120 mg/kg (÷ 2 dias) + bussulfano (BU)** 12 mg/kg (÷ 16 doses, 6/6 horas por 4 dias).

** Iniciar fenitoína 24 horas antes do bussulfano, redução do risco de crises convulsivas.

D- 8	D- 7	D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
BU	BU	BU	BU	-	CFA	CFA	-	TMO

D-8: dia menos 8 (contagem regressiva), BU: bussulfano, CFA: ciclofosfamida, TMO: transplante de medula óssea

c) > 50 transfusões: BU 8 mg/kg (÷ 8 doses, 6/6 horas por 2 dias) + fludarabina (FLU) 150 mg/kg (÷ 5 dias).

D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
FLU	FLU	FLU	FLU + BU	FLU + BU	-	TMO

D-6: dia menos 6 (contagem regressiva), FLU: fludarabina, BU: bussulfano, TMO: transplante de medula óssea

Nota: Todas as drogas citadas (CFA, FLU, GAL, MTX) são de formulação endovenosa (EV), à exceção do bussulfano (BU) cuja via de administração é oral (VO).

No Hospital das Clínicas/Universidade de São Paulo (HC - USP)¹⁵ o condicionamento utilizado para pacientes com doador HLA idêntico aparentado segue abaixo:

BU 4 mg/kg (÷ 4 doses, 6/6 horas por 1 dia) + ciclofosfamida (CFA) 200 mg/kg (÷ 4 dias)

D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
BU	CFA	CFA	CFA	CFA	-	TMO

D-6: dia menos 6 (contagem regressiva), BU: bussulfano; CFA: ciclofosfamida; TMO: transplante de medula óssea.

1.2) Origem das células-tronco: (Grau de recomendação - 1 A)²²

a) Medula óssea: 1ª recomendação, melhores resultados.

b) Sangue periférico: pega precoce, porém menor sobrevida global quando comparado à medula óssea.

c) Sangue de cordão umbilical: possível, entretanto fonte familiar rara; restrito a pacientes com baixo peso.

1.3) Imunoprofilaxia: (Grau de recomendação- 1 B)¹⁹ Metotrexate (MTX) e ciclosporina (CSA).

a) MTX: 15 mg/m² no D+1 (24 horas após infusão da medula) e 10 mg/m² no D+ 3, + 6 e + 11 (EV).

b) CSA: A partir do D-1, 3 mg/kg/dia (÷2 doses, infusão de 2 horas EV). Quando possível, passar para VO, 12 mg/kg/dia (÷2 doses), monitorando o nível sérico semanal e depois mensalmente.

Obs: A CSA deve ser mantida no mínimo por 12 meses e a seguir iniciar com redução lenta. A recaída ocorre independente do tempo total de uso da CSA, mas há possibilidade de recuperação hematológica mediante a reintrodução desta.

2) Doadores alternativos^{2, 23-27}

(Grau de recomendação - 1 C)

a) Doador não aparentado (NAP) HLA idêntico (alta resolução - nível molecular):

< 20 anos: após falha do tratamento imunossupressor ou 1ª linha (paciente com AA muito severa e doador prontamente identificado).

> 20 anos: após falha da imunossupressão.

b) Doador com incompatibilidade (aparentado e NAP):

– Após falha do 2º tratamento imunossupressor.

c) Sangue de cordão umbilical:

– Fonte possível, porém altos índices de falha primária e secundária

– Quando única alternativa, após falha da 2ª imunossupressão.

2.1 Tipos de condicionamentos: (Grau de recomendação - 2 A)

– Grande variabilidade de condicionamentos: geralmente baseados em combinações triplas (CFA, FLU ou GAL e irradiação corporal total - ICT). Não há consenso estabelecido.

No serviço do HC- UFPR, utiliza-se: ciclofosfamida (CFA) 120 mg/kg (÷ 2 dias) + globulina antilinfocítica (GAL) 5 mg/kg (÷ 2 a 4 dias, conforme peso do paciente) + irradiação corporal total (ICT) 1320 rads em adultos/ 1440 rads em criança (ICT hiperfracionada no D-4 ao D-1/ total de 11-12 sessões).

D- 7	D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
CFA	CFA	-	GAL +ICT	GAL+ ICT	GAL+ ICT	GAL+ ICT	TMO

D- 7: dia menos 7 (contagem regressiva), CFA: ciclofosfamida, GAL: globulina antilinfocítica, ICT: irradiação corporal total, TMO: transplante de medula óssea.

PS: Conforme os últimos resultados do EBMT-SAA (Bacigalupo *et al*) - European Group for Blood and Marrow Transplant - Severe Aplastic Anemia, 26 existe uma tendência a optar por condicionamento de intensidade reduzida com fludarabina, ciclofosfamida e globulina antilinfocítica, sem o uso de radioterapia. O objetivo é reduzir o risco de neoplasia secundária e demais efeitos adversos da irradiação. A sobrevida global ficou acima de 70 %, porém com taxas de recaída altas na população acima de 13 anos, com sugestão dos autores de associar baixa dose de radioterapia (ICT 200 rads) naqueles acima dessa faixa etária e profilaxia para doença linfoproliferativa com rituximabe em todos. Dados finais ainda não publicados, cortesia Dr. A Bacigalupo (Itália).

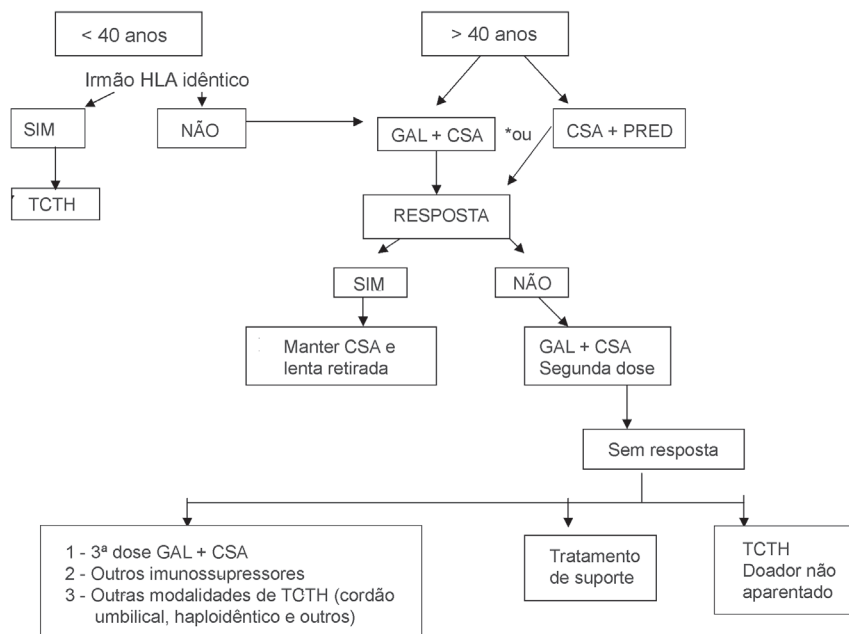
3) Transplante singênico

(Grau de recomendação -1 C)

– Infusão de medula óssea (MO), sem condicionamento: pode ser curativo (pega do enxerto em 30%-40% dos casos).

– Resultados similares de sobrevida global, COM e SEM condicionamento, já que os pacientes com falha de pega após infusão de MO, podem ser resgatados com novo transplante precedido de condicionamento.

Idade do paciente (Grau de recomendação 1 B)



Algoritmo do tratamento da anemia aplásica severa. Adaptado do Consenso Brasileiro de TCTH - AAS 2009. Fonte Dra. J Marsh³

GAL: globulina antilinfocítica; CSA: ciclosporina; PRED: prednisona; TCTH: transplante de células-tronco hematopoéticas

*Na indisponibilidade do uso de GAL imediato

Anemia de Fanconi (AF)

Na anemia de Fanconi (AF), o único tratamento com perspectiva de cura hematológica somente é alcançado através do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Na fase de aplasia, este procedimento atinge resultados excepcionais principalmente no paciente pouco transfundido e que tenha um irmão totalmente compatível. O tratamento de suporte para os pacientes com falência medular concentra-se no uso de andrógenos, fatores de crescimento e transfusões sanguíneas.

Nos pacientes com mielodisplasia e leucemia, os resultados são inferiores e apenas 10% a 20% se beneficiam com TCTH, embora ainda seja o tratamento de escolha associado a radioterapia ou outras drogas no condicionamento.²⁸⁻³⁰

A dificuldade no reparo do DNA é o principal defeito na anemia de Fanconi, por isso a tolerância aos agentes alquilantes é muito baixa e os efeitos tóxicos nas mucosas podem ser muito graves e até mesmo fatais quando as doses dos agentes usados no condicionamento não forem reduzidas drasticamente.²⁸⁻³¹

A AF é uma doença sistêmica e, independente do tratamento recebido, todos os pacientes necessitam de um acompanhamento ao longo de suas vidas. As anormalidades congênitas, complicações endocrinológicas ou reprodutivas, neoplasias malignas, acúmulo de ferro decorrente das transfusões sanguíneas, uso prolongado de andrógenos e complicações inerentes ao próprio TCTH são pontos de destaque que não devem ser negligenciados.^{28,29,32-34}

As indicações de TCTH em anemia de Fanconi:

- Citopenia de risco (neutropenia) / Pancitopenia e
- Aumento da necessidade transfusional

1) Doador aparentado idêntico^{30,31}

(Grau de recomendação - 1 B)

- Condicionamento: ciclofosfamida (CFA)* 60 mg/kg (÷ 4 dias). *Sempre: uroprotetor Mesna 160 % da dose da CFA (profilaxia da cistite hemorrágica) ÷ 5 doses (0, 3, 6, 9 e 12 horas após CFA) e dexametasona pré-CFA (padrão).

D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
CFA	CFA	CFA	CFA	-	-	TMO

D-6: dia menos 6 (contagem regressiva), CFA: ciclofosfamida, TMO: transplante de medula óssea

2) Doador não-aparentado (NAP) idêntico e NAP/ familiar com incompatibilidade:³²⁻³⁴

(Grau de recomendação - 1 C)

a) NAP idêntico = medula óssea (MO) 8/8 a 10/10, sangue de cordão umbilical (SCU): *mínimo do 8/8, pois o lócus C é essencial, realizando alta resolução em classe I e II.

- Condicionamento: ciclofosfamida (CFA) 60 mg/kg (÷ 4 dias) + fludarabina (FLU) 125 mg/kg (÷ 5 dias) + globulina antilinfocítica (GAL) 5 mg/kg (÷ 2 a 4 dias, conforme peso do paciente)

D- 8	D- 7	D- 6	D- 5	D- 4	D- 3	D- 2	D- 1	D ZERO
FLU	FLU+CFA	FLU+CFA	FLU+CFA	FLU+CFA	GAL	GAL	GAL	TMO
				+ GAL				

D- 8: dia menos 8 (contagem regressiva), FLU: fudarabina, CFA: ciclofosfamida, GAL: globulina antilinfocítica, TMO: transplante de medula óssea

Nota: Os doadores familiares e não aparentados com incompatibilidades tiveram resultados de sobrevida muito abaixo do esperado com o protocolo CFA + FLU + GAL, logo não são recomendados atualmente. São considerados experimentais com a possibilidade de associar alemtuzumabe ou radioterapia, porém sem consenso estabelecido. O transplante haploidêntico para AF está sendo realizado dentro de protocolos de pesquisa clínica, com resultados a serem divulgados futuramente, ainda não inclusos nesse consenso.

3) Imunoprofilaxia

(Grau de recomendação 1 C / 2 A)

Ciclosporina (CSA) + metotrexate (MTX).

a) MTX: 15 mg/m² no D+1 (24 horas após infusão da medula) e 10 mg/m² no D+ 3, + 6 e + 11 (EV).

b) CSA: A partir do D-1, 3 mg/kg/dia (÷2 doses, infusão de 2 horas EV). Quando possível, passar para VO, 12 mg/kg/dia (÷2 doses), monitorando nível sérico semanal e depois mensalmente.

OBS: MTX tem sido evitado por alguns grupos no transplante de sangue de cordão umbilical, com número de CNT < 3 x 10⁵ /kg peso (pré-descongelamento). Nesses casos, pode-se optar por corticoide ou micofenolato.

- CSA + corticoide (CTC): alternativa possível, mas com maiores taxas de infecções em algumas séries.

- Micofenolato de mofetil/sódico em combinações: falta de medicação EV no Brasil, dificulta seu uso nos períodos de mucosite.

Abstract

The guidelines presented in this article have been prepared and approved in the I Meeting of Brazilian Guidelines in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) - Rio de Janeiro, July 19-21, 2009. The event was sponsored by SBTMO (Brazilian Society of Bone Marrow Transplantation). In this paper, we treat the severe aplastic anemia (SAA), considered a hematological emergency, that when identified and medically treated early, shows a great chance of recovery of the hematopoiesis, either through bone marrow transplantation or immunosuppressive therapy. Its objective is to guide the management of the transplantation, and indicate methods of conditioning, according to clinical characteristics of each patient, including the number of transfusions, in order to minimize the primary and secondary rejection, ensuring better overall and disease-free survival observed in literature and already validated by the results in our population. In the Fanconi Anemia, transplantation is the only curative option for the aplastic bone marrow component, although insignificant for the other components of the syndrome, it also requires skill and agility in finding a donor with important results. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):40-45.

Key words: Anemia, aplastic; Fanconi anemia; health planning guidelines; hematopoietic stem cell transplantation.

Agradecimentos

À Dra. Carmem M. Bonfim pela participação no Consenso sobre Anemia de Fanconi.

Referências Bibliográficas

1. Aplastic anemia: seed or soil [editorial]. *Lancet*.1977;8041:748-50.
2. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) General Haematology Task Force. Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2003; 123:782-801.
3. Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socié G, Passweg J, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol*. 2000;37(1):69-80.
4. Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, Van Lint MT, McCann S, Milligan D, et al. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: a randomized trial from the EBMT SAA working party. *Br J Haematol*. 1993;83(1):145-51.
5. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, et al. Addition of antithymocyte globulin (ATG) to cyclophosphamide (Cy) for HLA-identical sibling allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anemia (SAA): results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2003;269a.
6. Storb R, Leisenring W, Anasetti C, Appelbaum FR, Buckner CD, Bensinger WI, et al. Long-term follow-up of allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned by cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin. *Blood*. 1997;89(10):3890-1.
7. Kojima S, Frickhofen N, Deeg HJ, Okamoto S, Marsh J, Teramura M, et al. Aplastic anemia. *Int J Hematol*. 2005;82(5):408-11.
8. Srinivasan R, Takahashi Y, McCoy JP, Espinoza-Delgado I, Dorrance C, Igarashi T, et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2006;133(3):305-14.
9. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006; 108(8):2509-19.
10. Viollier R, Passweg J, Gregor M, Favre G, Kühn T, Nissen C, et al. Quality-adjusted survival analysis shows differences in outcome after immunosuppression or bone marrow transplantation in aplastic anemia. *Ann Hematol*. 2005;84(1):47-55.
11. Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, Di Bona E, Locasciulli A, Locatelli F, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2000; 95 (6):1931-4.
12. Champlin RE, Perez WS, Passweg JR, Klein JP, Camitta BM, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: a randomized controlled study of conditioning regimens. *Blood*. 2007;109(10):4582-5.
13. Frickhofen N, Heimpel H, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H; German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia. *Blood*. 2003;101(4): 1236-42.
14. Dulle FL, Vigorito AC, Aranha FJ, Sturaro D, Ruiz MA, Saboya R, et al. Addition of low-dose busulfan to cyclophosphamide in aplastic anemia patients prior to allogeneic bone marrow transplantation to reduce rejection. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(1):9-13.
15. Chan KW, Li CK, Worth LL, Chik KW, Jeha S, Shing MK, et al. A fludarabine-based conditioning regimen for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(2):125-8.
16. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, Socié G, Korthof E, Bekassy A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2007;92(1):11-8.
17. Locatelli F, Bruno B, Zecca M, Van-Lint MT, McCann S, Arcese W, et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: results of a GITMO/EBMT randomized trial. *Blood*. 2000;96(5):1690-7.
18. Podesta M, Piaggio G, Frassoni F, Pitto A, Zikos P, Sessarego M, et al. The assessment of the hematopoietic reservoir after immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood*. 1998 Mar 15;91(6):1959-65.
19. Saracco P, Quarello P, Iori AP, Zecca M, Longoni D, Svahn J, et al. Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicentre retrospective study with long-term observation follow-up. *Br. J Haematol*. 2008;140(2):197-205.
20. Tichelli A, Socié G, Henry-Amar M, Marsh J, Passweg J, Schrezenmeier H, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Ann Intern Med*. 1999;130(3):193-201.

21. Tichelli A, Socié G, Marsh J, Barge R, Frickhofen N, McCann S, *et al*, for the European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party. Outcome of pregnancy and disease course among women with aplastic anemia treated with immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2002;137(3):164-72.
22. Schrezenmeier H, Passweg JR, Marsh JC, Bacigalupo A, Bredeson CN, Bullorsky E, *et al*. Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA-matched sibling donor transplants for young patients with severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 2007;110(4):1397-400.
23. Deeg HJ, Amlon ID, Harris RE, Collins R, Beatty PG, Feig S, *et al*. Marrow transplants from unrelated donors for patients with aplastic anemia: minimum effective dose of total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(4):208-15.
24. George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandy M. Fludarabine and cyclophosphamide based reduced intensity conditioning (RIC) regimens reduce rejection and improve outcome in Indian patients undergoing allogeneic stem cell transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(1):13-8.
25. Kojima S, Matsuyama T, Kato S, Kigasawa H, Kobayashi R, Kikuta A, *et al*. Outcome of 154 patients with severe aplastic anemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Blood.* 2002;100(3):799-803.
26. Bacigalupo A, Locatelli F, Lanino E, Marsh J, Socié G, Maury S, *et al*; Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Fludarabine, cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin for alternative donor transplants in acquired severe aplastic anemia: a report from the EBMT-SAA Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(11):947-950.
27. Maury S, Balère-Appert ML, Chir Z, Boiron JM, Galambrun C, Yakouben K, *et al*; French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). Unrelated stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. *Haematologica.* 2007;92(5):589-96.
28. Buchwald M, Carreau M. Genetic basis of Fanconi's anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. *Aplastic anemia pathophysiology and treatment.* Cambridge UK: Cambridge University Press 2000:338-54.
29. Alter BP. Clinical features and diagnosis of Fanconi's Anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. *Aplastic anemia pathophysiology and treatment.* Cambridge UK: Cambridge University Press 2000:319-37.
30. Medeiros C, Zanis-Neto J, Pasquini R. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: reduced doses of cyclophosphamide without irradiation as conditioning. *Bone Marrow Transpl.* 1999;24(8):849-52.
31. Zanis-Neto J, Ribeiro RC, Medeiros C, Andrade RJ, Ogasawara V, Hüh M, *et al*. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: a study of 24 cases from a single institution. *Bone Marrow Transpl.* 1995;15(2):293-8.
32. Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, Harris RE, Pasquini R, Boulad F, *et al*. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood.* 2007;109 (5): 2256-62.
33. Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, *et al*. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2000;95 (2):422-29.
34. Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, Sobocinski KA, Ash RC, Bortin MM, *et al*. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood.* 1995;86(7):2856-62.

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlak, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 05/10/2009

Aceito após modificações: 23/11/2009