

Anemia de fanconi em paciente diagnosticada no serviço público do estado da Bahia: primeiro relato de caso

Fanconi anemia in a patient diagnosed in a public service in the state of Bahia: first case report

Cauan Santos Carvalho^{1,3}, Ivana Paula Ribeiro Leite² e Acácia Fernandes Lacerda de Carvalho^{1,3}

¹Laboratory of Human Genetics Prof.^a Lília Azevedo Moreira, Institute of Biology, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. ² Professor Edgard Santos University Hospital, HUPES, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil. ³Postgraduate program Interactive Processes of Organs and Systems, Institute of Health Sciences, Federal University of Bahia, Salvador, Bahia, Brazil.

Resumo

Introdução: a Anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara, de origem genética, multissistêmica, definida principalmente por insuficiência da medula óssea, malformações somáticas e uma elevada predisposição ao câncer. A principal característica da AF é sua instabilidade genômica, que afeta o reparo do DNA e a regulação do ciclo celular. Características físicas e de desenvolvimento podem incluir hiperpigmentação, baixa estatura, malformações do polegar e antebraços, anomalias esqueléticas, cardíacas entre outras. **Objetivo:** descrever pela primeira vez na literatura uma paciente com AF no Estado da Bahia. **Relato de caso:** uma menina diagnosticada com AF aos três anos de idade, em um Hospital Público Universitário, apresentando alguns sinais característicos da doença que realizou transplante alogênico de medula óssea. **Conclusão:** estudos como esse podem ajudar a divulgar a doença, possibilitando novos diagnósticos precoces, bem como podem colaborar para a caracterização clínica da AF, tendo em vista a heterogeneidade apresentada por essa doença.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi; instabilidade cromossômica; malignidade; transplante de medula óssea.

Abstract

Introduction: Fanconi Anemia (FA) is a rare, genetic, multisystemic disease, defined mainly by bone marrow failure, somatic malformations and a high predisposition to cancer. The main characteristic of FA is its genomic instability, which affects DNA repair and cell cycle regulation. Physical and developmental characteristics may include hyperpigmentation, short stature, malformations of the thumb and forearms, skeletal and cardiac anomalies, among others. **Objective:** to describe for the first time in the literature a patient with FA in the State of Bahia. **Case report:** a girl diagnosed with FA at three years of age, in a Public University Hospital, presenting some characteristic signs of the disease, underwent allogeneic bone marrow transplantation. **Conclusion:** studies like this can help to publicize the disease, enabling new early diagnoses, as well as can contribute to the clinical characterization of FA, given the heterogeneity presented by this disease.

Keywords: Fanconi anemia; chromosomal instability; malignancy; bone marrow transplant.

INTRODUÇÃO

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética rara, que está associada com anormalidades congênitas, manifestações hematológicas (insuficiência da medula óssea) e uma predisposição maior ao câncer¹⁻³. A principal característica da AF é sua instabilidade genômica, que afeta o reparo do DNA e a regulação do ciclo celular^{3,4}. A incidência da AF é de 1 em 300.000 nascidos vivos, e sua prevalência é de 1 a 9 por milhão de pessoas. Além disso, a idade média para o diagnóstico de pacientes com AF é de seis a sete anos, para ambos os sexos⁵. Entretanto, casos sintomáticos e

familiares têm sido relatados desde o nascimento até mais de 50 anos⁶.

Características físicas e de desenvolvimento podem incluir hiperpigmentação, baixa estatura, malformações do polegar e antebraços, anomalias esqueléticas, cabeça ou olhos pequenos, problemas renais, deficiência auditiva, doenças cardíacas, dificuldades gastrointestinais e hipogonadismo^{7,8}. As alterações dos membros são os sintomas mais sugestivos e indicativos para o diagnóstico⁴. Entretanto, as deficiências dos membros não são observadas em todos os pacientes e podem envolver tanto as extremidades superiores quanto as inferiores, unilateral ou bilateralmente⁹, corroborando o desafio do diagnóstico.

A variedade de fenótipos ou a ausência de anormalidades físicas pode retardar a suspeita clínica e, portanto, impedir o manejo oportuno da doença, o que, muitas vezes, leva a um atraso no diagnóstico precoce⁴. Dessa

Corresponding / Correspondence: Cauan Santos Carvalho – Laboratório de Genética Humana Prof.^a Lília Azevedo Moreira, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia. Endereço: Rua Barão de Jeremoabo, 668 – Campus de Ondina CEP: 40170-115 Salvador, Bahia – E-mail: cauangec@gmail.com

forma, o profissional responsável precisa estar atento aos diversos diagnósticos diferenciais, em função do amplo fenótipo presente na AF, o que torna a doença um desafio para médicos e atuantes em saúde^{4,10,11}.

Indivíduos com AF têm um risco extremamente alto de desenvolver malignidades em idade precoce, sendo as mais comuns a leucemia mieloide aguda e os carcinomas de células escamosas de cabeça e pescoço^{3,12,13}. Os sinais hematológicos podem incluir anemia aplásica, além de uma ou mais citopenias inexplicadas de qualquer linhagem celular¹⁴.

A etiopatogenia da AF resulta da inativação de, pelo menos, um dos 23 genes conhecidos como FANC⁸, de forma que proteínas codificadas por esses genes participam do reparo das ligações cruzadas entre cadeias de DNA e são essenciais para o processamento preciso de forquilhas de replicação paralisadas^{10,15}.

O perfil genético da doença se apresenta, majoritariamente, de forma autossômica recessiva, mas uma variante ligada ao X pode ser observada, ou mais raramente um padrão autossômico dominante^{16,17}. Entretanto, independentemente do padrão de herança, a característica comum gerada por essas mutações é a instabilidade cromossômica.

Neste estudo, descrevemos as características clínicas que levaram ao diagnóstico de uma criança com AF aos três anos de idade, em um serviço público universitário, visando colaborar com o diagnóstico de novos pacientes e destacar a importância do diagnóstico precoce.

RELATO DE CASO

A paciente com AF é uma menina nascida na Bahia, em novembro de 2020 (Figura 1), com baixo peso e pequena estatura, de pais saudáveis, não consanguíneos, que foi levada ao serviço médico de emergência em novembro de 2022 (aos dois anos), por apresentar febre (39.5°C) e vômitos recorrentes, tendo sido, por conseguinte, medicada para o quadro apresentado. Passados cinco dias sem ter ocorrido a melhora, a mãe procurou novamente o serviço de saúde, e o sumário de urina demonstrou um aspecto turvo, cor citrino, com presença de proteínas, apresentando numerosos piócitos. Dessa forma, foi iniciado o tratamento com Ceftriaxone e solicitada transferência para o serviço de pediatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), com intuito de se obter elucidação diagnóstica.

A avaliação pediátrica do HUPES identificou baixo peso (8320g) e baixa estatura da criança (79cm) para a idade. O estado geral da menina, naquele momento, era bom, com adequada condição da dentição e saúde bucal, genitália típica feminina, avaliação respiratória com murmúrio vesicular bem distribuído, sem ruídos adventícios, demonstrando precórdio calmo, ritmo cardíaco regular em dois tempos, sem sopro, extremidades bem perfundidas e sem edemas.

Figura 1 – Paciente com microcefalia, rosto triangular, fronte proeminente.



Fonte: autoria própria

Porém a criança apresentava alterações morfológicas, como microcefalia, rosto triangular, fronte proeminente, presença de polegar bífido (Figuras 1 e 2), microftalmia, manchas café com leite em costas e abdômen (1,5cm) e múltiplas menores que 0,4 cm, além de escápula alada. Os exames da criança também evidenciaram anemia microcítica hipocrômica (Hb<12) e elevação de transaminases. Nesse momento, a mãe relatou que cerca de 60 dias antes, a criança já havia sido diagnosticada com aumento das transaminases em exames de rotina.

Principalmente devido às alterações hematológicas, alterações no polegar e manchas café com leite na pele, a equipe de Pediatria do HUPES suspeitou da AF e solicitou o teste de instabilidade cromossômica com diepoxibutano (IC-DEB). O teste foi realizado em laboratório externo, que confirmou o diagnóstico da AF. Vale ressaltar que, na Bahia, não há laboratório público que realize esse teste genético.

Figura 2 – Polegar bífido



Fonte: autoria própria

O hemograma da criança foi realizado periodicamente, a cada 35 dias, desde o diagnóstico da AF, demonstrando plaquetopenia persistente. O resultado do hemograma, realizado em outubro de 2023, revelou: Hb 9,7; Ht 29,2%; VCM 72; HCM 24; CHCM 21,2%; Leuco 7220 (sg 58,6/ eo 4,8/ ba 0,1/li 28,1/ mo 8,4); Pla. 71.000.

A menina seguiu em acompanhamento durante um ano, até ser submetida ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico, em fevereiro de 2024, em Centro de referência de um serviço hospitalar especializado na cidade de Curitiba. Ou seja, a criança foi diagnosticada aos três anos e, aos quatro, já realizou o transplante de medula óssea. Todavia, é importante salientar que não houve transfusão sanguínea realizada na paciente antes do transplante. Passados seis meses desde o transplante, a criança ainda não obteve estabilidade no nível de plaquetas, variando entre 12 a 65 mil, sendo necessário utilizar medicação para controlar o quadro clínico, com o objetivo de interromper a plaquetopenia. Contudo, é importante salientar que o nível de células na medula óssea da paciente se encontra em bom estado e ela segue em acompanhamento.

DISCUSSÃO

O presente relato de caso foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, CAEE número: 67909023.1.0000.0047.

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara, de origem genética, multissistêmica, definida principalmente por insuficiência da medula óssea, malformações somáticas, predisposição ao câncer, mais prevalente para o desenvolvimento da leucemia mieloide aguda (LMA) e cânceres epiteliais de cabeça e pescoço^{18,19}. As dismorfias presentes na doença são identificáveis na maioria dos pacientes com AF e podem ser acompanhadas de baixo peso ao nascimento, baixa estatura pré e pós-natal e microcefalia^{20,21}, corroborando a situação clínica da paciente, que apresentava baixa estatura e peso para a idade.

Os defeitos dos membros são os mais sugestivos para o diagnóstico⁴ e podem envolver as extremidades superiores e inferiores, unilateral ou bilateralmente⁹. Na paciente estudada, o polegar bífido e as alterações esqueléticas presentes foram um indicativo para a suspeita da AF. Além disso, a menina possuía microftalmia, alteração ocular que corrobora os dados clínicos vistos na literatura sobre AF, sendo possível também encontrar achados como catarata, astigmatismo, estrabismo, hipotelorismo, hipertelorismo e ptose^{22,23}.

No sistema cutâneo, as características mais recorrentes presentes na pele são hiperpigmentação, hipopigmentação e manchas de coloração café com leite⁴. Tais manchas, como foi visto na criança descrita, aparecem, principalmente, em tronco, pescoço, virilha e axilas, constituindo um padrão irregular de grandes áreas com contornos difusos²².

Praticamente todos os sistemas são afetados pela doença. Entretanto, as manifestações fenotípicas têm

expressividade variável, e não podem ser diagnosticadas com base apenas na apresentação clínica^{9,10}. Além disso, uma pequena parte dos indivíduos pode não apresentar as características clássicas, dificultando, assim, o diagnóstico precoce, o que prejudica o início do tratamento oportuno^{4,9}. Sintomas mais brandos ou quadro clínico incomum (ausência de fatores de risco e idade mais jovem) podem ser muito úteis para desvendar uma AF ainda não confirmada²⁴.

Logo, o diagnóstico oportuno da AF é crítico e importante para o manejo clínico dos pacientes²⁵. O teste laboratorial é essencial para a confirmação da doença, sendo o método referência baseado na análise citogenética, usando-se ensaios de instabilidade cromossômica (IC), considerados como o diagnóstico padrão-ouro para AF¹⁰. O objetivo do teste é avaliar se ocorreu aumento de quebras cromossômicas em linfócitos ou fibroblastos, após culturas com agentes clastogênicos, como mitomicina C (MMC) ou diepoxibutano (DEB)²⁶. Os testes de IC consistem em contar as rupturas espontâneas e induzidas nos cromossomos metafásicos dos pacientes, após a exposição das células aos agentes mencionados, e comparar essas rupturas com as de um indivíduo com controle saudável^{4,27}.

As abordagens de testes moleculares disponíveis, como a amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA), os microarranjos cromossômicos (SNP-array) e o sequenciamento do exoma completo (WES)¹ focam na visualização dos tipos de alterações presentes na AF, incluindo mutações pontuais, pequenas inserções ou exclusões, mutações de *splicing* e grandes deleções intragênicas. Portanto, a depender do caso, é interessante combinar várias metodologias para a identificação de mutações na família¹⁴, possibilitando, dessa forma, que os pais recebam aconselhamento genético e façam um planejamento familiar informado e mais seguro, considerando a probabilidade de ter outro filho afetado¹⁰.

A insuficiência da medula óssea (MO) em indivíduos com Anemia de Fanconi pode ocorrer em vários momentos da vida, geralmente começando na infância com anemia e deficiência plaquetária³, o que é evidenciado na paciente descrita, com um baixo número de plaquetas revelado em diversos hemogramas realizados entre 2022 e 2023. Ademais, a taxa de sobrevivência média é de 21 anos se a AF não for tratada precocemente⁵. Dessa forma, é necessária intervenção terapêutica para reverter os problemas da MO, impedindo que ocorra uma progressão para pancitopenia.

Ainda que os ensaios de terapia genética para AF estejam em andamento²⁸, atualmente a única intervenção curativa para restabelecer a função do sistema hematológico é o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)^{4,29,30}. Todavia, o transplante não garante melhorar a taxa de crescimento do paciente, ou reduzir a propensão a desenvolver tumores sólidos, como de cabeça e pescoço^{9,28,31,32}. Além disso, para a realização do TCTH, é necessária a assistência e a *expertise* de uma

equipe treinada, devido aos riscos de complicações como recorrência, doença do enxerto contra o hospedeiro e mortalidade²¹. O TCTH deve ser cuidadosamente considerado com base em critérios clínicos e biológicos, incluindo idade, gravidade da citopenia, displasia significativa da BM, excesso de células blásticas, anormalidades citogenéticas e compatibilidade imunológica com o doador³³.

O diagnóstico de AF geralmente depende do reconhecimento de seus achados físicos, sendo necessária a atuação de profissionais treinados para a identificação, além da confirmação pelo teste de instabilidade cromossômica³⁴. A paciente nascida em Guanambi, no interior da Bahia, é uma exceção, em comparação com os dados descritos na literatura, em que apenas metade dos indivíduos afetados são diagnosticados antes dos 10 anos³⁵. A menina descrita no presente relato de caso teve um diagnóstico precoce, realizado com dois anos, o que possibilitou uma melhor condição de tratamento. Além disso, é constatado que não são todos os pacientes que apresentam malformações ou pancitopenia ao nascimento. Um terço dos pacientes com AF podem ser adultos com aparência física normal e hematopoiese normal^{10,36}. Nesses pacientes, o diagnóstico ocorre quando eles desenvolvem cânceres típicos associados à AF, ou por meio de estudos familiares, pelas dificuldades do diagnóstico precoce^{3,37}.

Portanto, a AF é uma doença rara, cujo conhecimento geral ainda é limitado^{10,38}. É extremamente importante o conhecimento de suas características clínicas, especialmente pelos pediatras e hematologistas, para suspeitar precocemente da doença, tendo em vista que a sobrevivência de longo prazo depende da idade em que as anormalidades hematopoiéticas ou os cânceres se manifestam pela primeira vez³⁹. Se a AF for descoberta no estágio pré-anêmico, o que não ocorreu com a paciente descrita, que possuía anemia microcítica hipocrômica, a triagem e a suspeita, nos primeiros estágios, podem aumentar a expectativa de vida, evitando-se medicamentos e anormalias ambientais inesperadas, associadas à malignidade, ou anemia aplástica adquirida⁴⁰. Entretanto, é necessário salientar o desafio ao diagnóstico por conta das diversas manifestações clínicas comuns a outras patologias genéticas e do escasso acesso a profissionais e a redes especializadas na área de doenças raras hematológicas⁴.

CONCLUSÃO

A Anemia de Fanconi é uma doença rara, de diagnóstico desafiador. Vários fatores estão envolvidos no processo diagnóstico, desde a suspeita clínica, que depende de profissionais da área da saúde conhecedores da doença, seguida por uma boa anamnese, a fim de se obter a história clínica detalhada do paciente, além da realização do teste citogenético de instabilidade cromossômica, para confirmação diagnóstica. Não encontramos, na literatura, nenhum relato de caso de paciente com AF na Bahia. No entanto, temos conhecimento de que outros pacientes têm

sido diagnosticados e tratados em nosso Estado. Estudos como esse podem ajudar a divulgar a doença, possibilitando novos diagnósticos precoces, bem como podem colaborar para a caracterização clínica da AF, tendo em vista a heterogeneidade apresentada por essa doença. É importante salientar que o transplante de medula óssea alogênico permanece sendo o único tratamento curativo eficaz, embora estudos estejam em andamento para fins de ofertar a terapia gênica. Por fim, recomenda-se sempre o aconselhamento genético, que desempenha um papel importante em explicar a etiologia e a hereditariedade da doença, com possível risco de recorrência.

REFERÊNCIAS

1. Mehta PA, Ebens C. Fanconi Anemia. 2002 [citado 2021 jun 3]. In: Adam MP, Everman DB, Mirza GM, e outros, editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): Universidade de Washington; 1993. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1401/>
2. Peake JD, Noguchi E. Fanconi anemia: current insights regarding epidemiology, cancer, and DNA repair. *Hum Genet.* 2022;141(12):1811-36. doi:10.1007/s00439-022-02462-9
3. Alter BP, Giri N, Savage SA, Rosenberg PS. Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up. *Haematologica.* 2018 Jan;103(1):30-9. doi: 10.3324/haematol.2017.178111
4. Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomed Rep.* 2021 Sep;15(3):74. doi: 10.3892/br.2021.1450
5. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev.* 2010 May;24(3):101-22. doi: 10.1016/j.blre.2010.03.002
6. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: a literature review. *Blood Rev.* 2019;37:100589. doi:10.1016/j.blre.2019.100589
7. Hernández-Martínez Alejandro. Anemia de Fanconi. *Med. interna Méx.* [Internet]. 2018 Oct [citado 2024 Jul 20];34(5):730-4. Disponível em: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662018000500009&lng=es. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i5.1836>.
8. Solomon PJ, Margaret P, Rajendran R, Ramalingam R, Menezes GA, Shirley AS, et al. A case report and literature review of Fanconi Anemia 19 (FA) diagnosed by genetic testing. *Ital J Pediatr.* 2015 May 8;41:38. doi: 10.1186/s13052-015-0142-6
9. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A. Twenty years of the Italian Fanconi Anemia Registry: where we stand and what remains to be learned. *Haematologica.* 2016 Mar;101(3):319-27. doi: 10.3324/haematol.2015.133520
10. Merfort LW, Lisboa MO, Cavalli LR, Bonfim CMS. Cytogenetics in Fanconi Anemia: The Importance of Follow-Up and the Search for New Biomarkers of Genomic Instability. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 15;23(22):14119. doi: 10.3390/ijms232214119
11. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res.* 2009 Jul 31;668(1-2):4-10. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013
12. Freycon C, Sepulchre E, Lavallée VP, Mitchell D, MacMillan ML, Vezina C, et al. Pediatric acute promyelocytic leukemia and Fanconi anemia: Case report and literature review. *Clin Genet.* 2024;106(2):193-8. doi:10.1111/cge.14537

13. Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Blood Rev.* 2017 May;31(3):93-9. doi: 10.1016/j.blre.2016.10.002
14. Castella M, Pujol R, Callén E, Trujillo JP, Casado JA, Gille H, et al. Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations. *Blood.* 2011 Apr 7;117(14):3759-69. doi: 10.1182/blood-2010-08-299917
15. Ameziane N, May P, Haitjema A, van de Vrugt HJ, van Rossum-Fikkert SE, Ristic D, et al. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun.* 2015 Dec 18;6:8829. doi: 10.1038/ncomms9829
16. Repczynska A, Julga K, Skalska-Sadowska J, Kacprzak MM, Bartoszewska-Kubiak A, Lazarczyk E, et al. Next-generation sequencing reveals novel variants and large deletion in FANCA gene in Polish family with Fanconi anemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Jul 19;17(1):282. doi: 10.1186/s13023-022-02424-4
17. Pagliara D, Ciolfi A, Pedace L, Haghshenas S, Ferilli M, Levy MA, et al. Identification of a robust DNA methylation signature for Fanconi anemia. *Am J Hum Genet.* 2023;110(11):1938-49. doi:10.1016/j.ajhg.2023.09.014
18. Murthy A, Tirado CA. Fanconi Anemia, AML, and MDS. *J Assoc Genet Technol.* 2024;50(2):64-68.
19. Chang L, Zhang L, Zhao B, Cheng X, Wan Y, Zhang R, et al. Mutation spectrum, expression profiling, and prognosis evaluation of Fanconi anemia signaling pathway genes for 4259 patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia. *BMC Med Genomics.* 2023;16(1):290. doi:10.1186/s12920-023-01730-5
20. Bianchi FT, Berto GE, Di Cunto F. Impact of DNA repair and stability defects on cortical development. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(21):3963-76. doi:10.1007/s00018-018-2900-2
21. Murillo-Sanjuán L, González-Vicent M, Argilés Aparicio B, Badell Serra I, Rodríguez Villa A, Uria Oficialdegui ML, et al. Survival and toxicity outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with Fanconi anemia: a unified multicentric national study from the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in Children. *Bone Marrow Transplant* 2021;56(5):1213-6. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01172-y>
22. De Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, Gluckman E, Fria J. The clinical and radiological features of Fanconi's anaemia. *Clin Radiol.* 2000;55(5):340-5. doi:10.1053/crad.2000.0445
23. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics.* 1993;91(6):1116-20.
24. Beddok A, Krieger S, Castera L, Stoppa-Lyonnet D, Thariat J. Management of Fanconi Anemia patients with head and neck carcinoma: Diagnosis and treatment adaptation. *Oral Oncol.* 2020;108:104816. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104816
25. Hammarsten O, Muslimovic A, Thunström S, Ek T, Johansson P. Use of the cell division assay to diagnose Fanconi anemia patients' hypersensitivity to mitomycin C. *Cytometry B Clin Cytom.* 2021;100(3):370-6. doi:10.1002/cyto.b.21950
26. Sharma P, Sharma N, Sharma D. A Narrative Review on Fanconi Anemia: Genetic and Diagnostic Considerations. *Glob Med Genet.* 2022;9(3):237-41. doi:10.1055/s-0042-1751303
27. Esmer C, Sánchez S, Ramos S, Molina B, Frias S, Carnevale A. DEB test for Fanconi anemia detection in patients with atypical phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2004 Jan 1;124A(1):35-9. doi: 10.1002/ajmg.a.20327
28. Cancio M, Troullioud Lucas AG, Bierings M, Klein E, Witte MA de, Smiers FJ, et al. Predictors of outcomes in hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(1):34-40. doi:10.1038/s41409-023-02121-1
29. Cunha MM da, Barreto FC, Nichele S, Trennepohl J, Ribeiro L, Loth G, et al. Kidney complications in 107 Fanconi anemia patients submitted to hematopoietic cell transplantation. *Eur J Pediatr.* 2022;181(2):715-23. doi:10.1007/s00431-021-04263-0
30. Ayas M, Al-Seraihi A, El-Solh H, Al-Ahmari A, Khairy A, Aldali A, et al. The Saudi experience in fludarabine-based conditioning regimens in patients with Fanconi anemia undergoing stem cell transplantation: excellent outcome in recipients of matched related stem cells but not in recipients of unrelated cord blood stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):627-32. doi:10.1016/j.bbmt.2011.08.015
31. Khan NE, Rosenberg PS, Alter BP. Preemptive Bone Marrow Transplantation and Event-Free Survival in Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1888-92. doi:10.1016/j.bbmt.2016.06.018
32. Matar CF, Bou-Fakhredin R, Russo R, Andolfo I, Iolascon A, Taher AT. Recommendations for pregnancy in Fanconi anemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21(11):1403-9. doi:10.1080/14712598.2021.1913119
33. Soulier J. Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:492-7. doi:10.1182/asheducation-2011.1.492
34. Ruggiero JL, Dodds M, Freese R, Polcari IC, Maguiness S, Hook KP, et al. Cutaneous findings in Fanconi anemia. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(5):1253-8. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.047
35. Anemia de Fanconi. National Organization for Rare Disorders [Internet]. [citado 2024 July 27]. Disponível em: <https://rarediseases.org/rare-diseases/fanconi-anemia/>
36. Thakur B, Hiwale KM. Fanconi Anemia: A Rare Genetic Disorder. *Cureus.* 2023;15(5):e38899. doi:10.7759/cureus.38899
37. Oksüzöğlü B, Yalçın S. Squamous cell carcinoma of the tongue in a patient with Fanconi's anemia: a case report and review of the literature. *Ann Hematol.* 2002;81(5):294-8. doi:10.1007/s00277-002-0455-6
38. de Jesus AKP, Cerdeira CL, de Lima Franco F, Calixto GFL, da Silva RDV, Silverio ADS. Anemia de Fanconi em paciente pediátrico. *HSJ.* 2021;11(4):108-1.
39. Thakur B, Hiwale KM. "Fanconi Anemia: A Rare Genetic Disorder." *Cureus* 2023;15(5):e38899. doi:10.7759/cureus.38899
40. Kolarkodi S, Chatra L, Shenai P. Fanconi's anemia: a case report. *Pac J Med Sci [Internet].* 2018 [cited 2024 July 27];18:66-70. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/340273784>

Submetido em 20/09/2024

Aceito em 21/10/2024