



Anemia de Fanconi, as diferentes manifestações clínicas entre dois irmãos: relato de caso

Fanconi anemia, the different clinical manifestations between two brothers: case report

Anemia de Fanconi, las diferentes manifestaciones clínicas entre dos hermanos: reporte de caso

Ariadne Carvalho Godinho¹, Mikaela Raiane Nunes Melo¹, Paola Bedin¹, Hemilly Joanny Cardoso de Oliveira¹, Ana Júlia dal Ponte Fávero¹, Fernanda Alves Martins Coelho¹, Gustavo Cruz de Oliveira¹, Andréa Delmare Bomfim de Queiroz¹, Lindberg Jesuino de Oliveira¹, Luiza Magalhães Emerenciano¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar as principais diferenças das manifestações clínicas da Anemia de Fanconi (AF) entre dois irmãos. **Detalhamento de caso:** Paciente AMS, 02 anos de idade histórico de internamento em unidade semi-intensiva de neonatologia em decorrência de correção de atresia de esôfago, fístula traqueoesofágica e luxação congênita de quadril. Solicitada a realização de sequenciamento completo do genoma para a paciente e, no resultado foi encontrada uma variante patogênica que definiu o diagnóstico molecular associado ao quadro clínico, em homozigose, no gene *FANCG*, que foi classificada como patogênica. Paciente LRMS, 4 anos, sexo masculino, sem histórico comórbido. Realizada biópsia medular que evidenciou medula óssea hipocelular para a idade, com redução da maturação de todas as séries associadas e alterações citoarquiteturais, sugestivo de aplasia de medula. Pesquisa de clone NPH ausente. Realizado *DEB test* com pesquisa em 25 células, evidenciando 5 quebras espontâneas, sugerindo AF. **Considerações finais:** A identificação e o conhecimento do perfil clínico e genético de pacientes brasileiros diagnosticados com AF possibilita a investigação de diferentes fenótipos e a influência de genótipos no curso clínico da patologia.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi, Manifestações clínicas, Doenças raras.

ABSTRACT

Objective: To report the main differences in the clinical manifestations of Fanconi Anemia (FA) between two brothers. **Case detail:** Patient AMS, 02 years old, history of hospitalization in a semi-intensive neonatology unit due to correction of esophageal atresia, tracheoesophageal fistula and congenital hip dislocation. Complete genome sequencing was requested for the patient and, as a result, a pathogenic variant was found that defined the molecular diagnosis associated with the clinical condition, in homozygosity, in the *FANCG* gene, which was classified as pathogenic. Patient LRMS, 4 years old, male, with no comorbid history. A bone marrow biopsy was performed which showed hypocellular bone marrow for the age, with reduced maturation of all associated series and cytoarchitectural changes, suggestive of marrow aplasia. Missing NPH clone search. *DEB test* was carried out with research on 25 cells, showing 5 spontaneous breaks, suggesting AF. **Final considerations:** The identification and knowledge of the clinical and genetic profile of Brazilian patients diagnosed with SCA makes it possible to investigate different phenotypes and the influence of genotypes on the clinical course of the pathology.

Keywords: Fanconi anemia, Clinical manifestations, Rare diseases.

¹ Centro Universitário Maurício de Nassau de Barreiras (UNINASSAU). Barreiras - BA.

RESUMEN

Objetivo: Reportar las principales diferencias en las manifestaciones clínicas de la Anemia de Fanconi (AF) entre dos hermanos. **Detalle del caso:** Paciente AMS, 02 años, antecedente de hospitalización en unidad de neonatología semiintensiva por corrección de atresia esofágica, fístula traqueoesofágica y luxación congénita de cadera. Se solicitó secuenciación completa del genoma del paciente y como resultado se encontró una variante patogénica que definió el diagnóstico molecular asociado al cuadro clínico, en homocigosidad, en el gen FANCG, el cual fue clasificado como patogénico. Paciente EMLR, 4 años, masculino, sin antecedentes comórbidos. Se realizó biopsia de médula ósea que mostró médula ósea hipocelular para la edad, con reducción de la maduración de todas las series asociadas y cambios citoarquitectónicos, sugestivos de aplasia medular. Falta la búsqueda de clones de NPH. La prueba DEB se llevó a cabo con una investigación de 25 células, mostrando 5 roturas espontáneas, lo que sugiere FA. **Consideraciones finales:** La identificación y conocimiento del perfil clínico y genético de pacientes brasileños diagnosticados con PCS permite investigar diferentes fenotipos y la influencia de los genotipos en el curso clínico de la patología.

Palabras clave: Anemia de Fanconi, Manifestaciones clínicas, Enfermedades raras.

INTRODUÇÃO

Anemia de Fanconi (AF) é definida como uma anemia rara aplásica congênita, caracterizada pela redução das plaquetas, resultante da aplasia de medula óssea. É encontrada em todos os grupos étnicos e observada em cerca de 1 em cada 360 mil nascimentos, sendo a idade de aparecimento da AF entre os 5 aos 10 anos (HOFFBRAND AV, et al., 2013; ZEN PR, et al., 2011).

Na AF é observada uma heterogeneidade genética, com treze grupos de complementação ou subtipos genéticos que já foram identificados. As proteínas codificadas cooperam em uma via celular comum, que resulta em ubiquidade de FANCD2, que protege células contra dano genético. Atualmente, ela é considerada a causa hereditária mais comum de falência da medula óssea. Os pacientes possuem risco aumentado para tumores tanto hematológicos como sólidos, aqui se inclui, carcinomas, leucemia e tumores hepáticos (ZEN PR, et al., 2011; RICKMAN KE, et al., 2015).

Muitos são os genes responsáveis pela doença, que pode ser de herança ligada ao X e, principalmente, autossômica recessiva; entretanto, todos possuem um ponto bastante em comum, agem controlando os mecanismos de reparo do DNA (HOFFBRAND AV, et al., 2013; ZEN PR, et al., 2011).

Pacientes com AF apresentam uma grande heterogeneidade clínica; alguns pacientes têm manifestações fenotípicas mais expressivas, com anormalidades esqueléticas graves, aparecimento precoce das disfunções da medula óssea e câncer, entretanto cerca de 20% dos indivíduos doentes possuem aparência normal ao exame clínico (PILONETTO DV, et al., 2007).

Dentre as principais manifestações fenotípicas, destacam-se o retardo no crescimento e defeito congênito do esqueleto, como: microcefalia; ausência do rádio ou dos polegares; defeitos no trato renal, como rim pélvico ou em ferradura, assim como achados apenas laboratoriais como declínio de plaquetas e leucócitos ou até chegar a pancitopenia (HOFFBRAND AV, et al., 2013).

As células dos pacientes com AF mostram uma frequência anormalmente elevada de quebras cromossômicas espontâneas, sendo que estas quebras são demonstradas no teste diagnóstico (ZEN PR, et al., 2011).

O diagnóstico rápido e preciso desta doença é de extrema importância, uma vez que afeta significativamente o monitoramento do paciente, as decisões no tratamento, bem como o aconselhamento genético às famílias. Pacientes com fenótipos mais graves que desenvolvem aplasia medular e câncer, devem ser rapidamente diagnosticados para que sejam frequentemente monitorados e recebam intervenções terapêuticas precoces (PILONETTO DV, et al., 2007).

No geral, o tratamento é feito com andrógenos e/ou Transplante de Células Tronco (TCT), sendo este último, o que tem poder de cura. Na maioria dos casos o hemograma melhora com os andrógenos, mas os efeitos colaterais em crianças são incômodos, e a remissão raramente dura mais que dois anos (HOFFBRAND AV, et al., 2013).

Os pacientes com AF caracterizam-se por um fenótipo muito amplo, que pode oscilar desde um quadro de pancitopenia sem dismorfias até a presença de múltiplas malformações sem alterações hematológicas. Nesse sentido, a função principal deste estudo baseia-se nas malformações encontradas na AF, destacando-se as mais frequentes como as disfunções renais, esqueléticas e os hipogenitalismos, e no que tange as manifestações laboratoriais há redução dos valores hematimétricos em sangue periférico como trombocitopenia, leucopenia, anemia, sendo por último as alterações na medula óssea, que inicialmente são normocelular e posteriormente torna-se progressivamente hipoplástica.

O principal motivo do estudo está voltado para elucidar as diferentes possíveis manifestações clínicas de uma mesma síndrome entre irmãos, e filhos de pais não consanguíneos, reforçando então, a importância de uma análise clínica crítica, que auxilie no processo de diagnóstico. Em virtude da importância da identificação dos pacientes com AF e da escassez de estudos no Brasil, enfatizando principalmente os seus aspectos clínicos, este estudo teve como objetivo relatar as principais diferenças das manifestações clínicas da AF entre dois irmãos.

DETALHAMENTO DE CASO

Este estudo trata-se de um relato de caso de abordagem qualitativa baseado na análise de prontuários e exame físico. A pesquisa foi realizada em uma Instituição de pequeno porte que atende pessoas do setor público e tem parcerias com algumas prefeituras da região oeste do estado da Bahia. A amostra é constituída por dois irmãos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob o CAAE 71659423.3.0000.8060 e número do parecer: 6.894.314.

Caso 1

Paciente AMS, 2 anos de idade, sexo feminino, nascida de parto cesário com 39 semanas, sem intercorrências, APGAR 3/9, pesando 2650g, 47 centímetros de comprimento e 33 centímetros de perímetro cefálico. Em relação ao desenvolvimento neurocognitivo e motor, paciente apresentou sorriso social aos 2 meses, sentou com apoio aos cinco meses e andou com 1 ano e 4 meses.

Apresenta histórico de internamento em unidade semi-intensiva de neonatologia após o nascimento por cerca de duas semanas em decorrência de correção de atresia de esôfago, fístula traqueoesofágica, má formação em Membros Superiores (amputação de polegares atróficos) e luxação congênita de quadril. O paciente apresentava ainda cardiopatia congênita, sendo relatadas como Forame Oval Patente (FOP) e Persistência do Canal Arterial (PCA). Evoluiu durante o internamento com sepse precoce e tardia, choque cardiogênico e edema agudo de pulmão. Genitora com relato de hipotireoidismo, nega consanguinidade parental, nega casos semelhantes familiares e casos de patologias genéticas.

Realizado Ecocardiograma Transesofágico que evidenciou FOP com fluxo bidirecional mais prevalente da esquerda para a direita (2mm), discreto aumento de cavidades esquerdas, canal arterial pérvio com repercussão hemodinâmica. Realizado Ultrassonografia de rins e vias urinárias, sem alterações. Tomografia Computadorizada de Tórax apresentando atresia de esôfago, coto proximal em altura de T3, coto distal após 1,5cm, discreta fístula traqueoesofágica, arco aórtico à esquerda sem alterações anatômicas.

Realizado vídeo-endoscopia digestiva alta evidenciando em região de esôfago presença de estenose anelar, lacerações superficiais com sangramento autolimitado e transição esofagogástrica coincidindo com o pinçamento diafragmático, foi concluída a presença de estenose esofágica parcial. Realizado exame laboratorial evidenciando Hemoglobina de 13,7 g/dL; hematócrito 42,8%; leucócitos 8.000 mm³; segmentados 34%, linfócitos 62%, plaquetas 233.000 mm³. Realizada análise do cariótipo com sangue periférico por meio da técnica de cultura de linfócitos (Bandeamento G), evidenciado cariótipo 46, XX (**Figura 1**).

Figura 1 - Análise do cariótipo. Resultado de acordo com as normas do ISCN (*Na International System for Human Cytogenetic Nomenclature*).



Fonte: Godinho AC, et al., 2024.

Paciente em acompanhamento ambulatorial devido quadro de cardiopatia congênita, atresia esofágica, malformação nos membros superiores com hipoplasia dos polegares e do rádio, microcefalia, displasia de quadril e dismorfismos. Ao exame físico, apresenta bom estado geral, corada, hidratada, apresenta braquicefalia e pescoço curto.

Hipoplasia de primeiro quirodáctilo bilateralmente, antebraço esquerdo encurvado, lateralização das mãos de forma não redutível de forma bilateral, aracnodactilia, clinodactilia no 2º quirodáctilo esquerdo, presença de assimetria de dobras em membros superiores. Discreto desvio medial em pés de forma bilateral, edema em dorso dos pés bilateral e presença de manchas café com leite em região de coxa esquerda medindo 4,1 cm x 1,7 cm.

Solicitada a realização de sequenciamento completo do genoma para a paciente e, no resultado foi encontrada uma variante patogênica que definiu o diagnóstico molecular associado ao quadro clínico, em homozigose, no gene *FANCG*, que foi classificada como patogênica.

Foi encontrada a variante c.1077-2A>G:p(?), no cromossomo 9, localizado na região intrônica que antecede o éxon 9 do gene *FANCG*, em homozigose, nesse indivíduo. Essa variante substitui uma Adenina por uma Guanina e está localizada a duas bases da região de *splicing* natural desse éxon. Variantes patogênicas ou, provavelmente patogênicas em homozigose ou em heterozigose composta no gene *FANCG* já foram associadas ao fenótipo da AF, grupo de complementação G, no banco de dados OMIM [#614082], com padrão de herança autossômica recessivo.

O paciente apresenta algumas características presentes na Síndrome de Fanconi, relatada no resultado do exame de genoma. Apesar disso, as outras características somente poderão ser observadas com o decorrer do tempo. Esse achado molecular é um forte candidato para explicar o quadro clínico da paciente.

Caso 2

Paciente LRMS, 4 anos, sexo masculino, nascido de parto cesariano por DHEG (Doença Hipertensiva Específica da Gravidez), sem intercorrências gestacionais, com relato de 1 internamento aos 2 anos de idade por amigdalite tratado com antibioticoterapia. Paciente em bom estado geral, corado, hidratado, eupneico, sem alterações no exame físico, sem linfonodos palpáveis, sem edemas.

Realizados exames laboratoriais que evidenciaram Hemoglobina 10,3 g/dL, Hematócrito 30,7%, Leucócitos 3400mm³, Plaquetas 61.000 mm³, VHS 20mm, Cobre 81,9 µg/dL, Zinco 101,4 µg/dL, parvovírus IGM não reagente, Citomegalovírus IGG reagente, Citomegalovírus IGM não reagente, Rubéola IGG reagente, Rubéola IGM não reagente, Epstein Barr Vírus IGG reagente, Epstein Barr Vírus IGM não reagente, Toxoplasmose IGG reagente, Toxoplasmose IGM não reagente, Vitamina B12 454 ng/L, Ácido fólico 18,45 ng/mL, FAN (Fator Antinuclear) não reagente, Ferritina 117,8 ng/mL.

Realizada biópsia medular que evidenciou medula óssea hipocelular para a idade, com redução da maturação de todas as séries associadas e alterações citoarqueteturais, sugestivo de aplasia de medula. Pesquisa de clone NPH ausente. Realizado *DEB test* com pesquisa em 25 células, evidenciando 5 quebras espontâneas.

Realizado novo exame laboratorial evidenciando hemoglobina de 10,6 g/dL, hematócrito 31,9%, VCM 106 fL, CHCM 33,23 g/dL, RDW 13,5%, Leucócitos 2800mm³, segmentados 980 µL, Eosinófilos 60 células/ µL, Monócitos 30 µL. Realizado mielograma evidenciando medula óssea sem alterações qualitativas e quantitativas aparentes. Exames laboratoriais sugerem Anemia de Fanconi.

Na consulta inicial foi iniciado o uso de Oxandrolona 4mg e, o paciente foi incluído na busca de doadores de medula óssea não aparentados. Não houve resposta ao andrógeno, o paciente cursou com piora da plaquetopenia e neutropenia e, não foi identificado doador compatível, sendo indicado o transplante haploidêntico (pai).

O condicionamento ocorreu com Campath 0,66mg/kg, Fludarabina 150mg/m² e TBI 200cGy. Foi realizada profilaxia de cistite hemorrágica com Mesna 160% da dose de Ciclofosfamida e hiper-hidratação e imunoprofilaxia da doença do enxerto versus hospedeiro com Ciclofosfamida pós 50mg/kg e Ciclosporina + Micofenolato Mofetil.

Foram infundidas 6,7x 10⁸/kg de células nucleadas, 6,8x10⁶/kg de células CD34+, 5,8x10⁷/kg de células CD3+, com ausência de intercorrências durante a transfusão. O paciente cursou com febre no sexto dia após a infusão de Campath e foi administrado Cefepime, no décimo primeiro dia apresentou cultura positiva para *Paenibacillus urinalis*, sendo iniciado Meropenem. A medicação foi suspensa após recuperação medular.

O paciente apresentou-se apto para alta clínica, sendo liberado com Bactrim, Fluconazol, Ganciclovir, Polivitaminico manipulado, Omeprazol, Ursacol, Micofenolato Mofetil e Ciclosporina. Após a alta hospitalar, o paciente permaneceu em acompanhamento hospitalar e ambulatorial até 100 dias após transplante, com ausência de cistite hemorrágica, ausência da doença do enxerto contra hospedeiro, ausência de hipertensão arterial sistêmica ou outras complicações. A plaquetopenia permaneceu persistente, sendo acompanhado com hemograma quinzenalmente.

DISCUSSÃO

A anemia de Fanconi é uma patologia considerada heterogênea do ponto de vista clínico e etiológico, caracterizado por uma instabilidade no DNA em decorrência de falhas nos mecanismos de reparo do DNA. Atualmente, são identificados 21 subtipos genéticos e, essa instabilidade de genoma é capaz de afetar múltiplos órgãos. As principais manifestações são as alterações somáticas, falência da medula de início ainda nos primeiros dez anos de vida, associado a trombocitopenia e leucopenia. Esses pacientes evoluem ainda com pancitopenia e, apresentam uma predisposição ao desenvolvimento de neoplasias hematológicas e de tumores sólidos, especialmente de cabeça e pescoço, trato geniturinário e de pele (PILONETTO DV, et al., 2017).

Pacientes diagnosticados com AF tendem a cursar com comprometimento esquelético, de forma predominante pré-axial dos membros superiores, baixa estatura e, com malformações em distintos órgãos, como Sistema Nervoso Central, Sistema Cardiovascular, Sistema Geniturinário e Trato Gastrointestinal. Além disso, podem apresentar ainda alterações auriculares e auditivas, atraso no desenvolvimento neurocognitivo e distúrbios endocrinológicos (DUFOUR C e PIERRI F, 2022).

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH) é considerada como a única terapia curativa disponível atualmente para as manifestações hematológicas da AF. O elevado risco para o desenvolvimento de tumores sólidos permanece mesmo após o TCTH e, pode até ser aumentado após a realização do transplante (SCHNEIDER M, et al., 2015; GLUCKMANN E, et al., 1995).

Na AF recessiva ocorre que, cada irmão de um indivíduo afetado apresenta 25% de chances de herdar ambas as variantes patogênicas e ser afetado, 50% de chances de herdar uma variante patogênica e ser heterozigoto e, 25% de chances de não herdar nenhuma das AF familiares variantes patogênicos associados. Pacientes heterozigotos não apresentam risco para o desenvolvimento de AF autossômica recessiva. Apesar disso, a mutação heterozigota de um subconjunto de genes associado à FA, como o BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1 ou ainda o RAD51C, está associado ao maior risco de desenvolvimento de neoplasia mamária e de outros tipos de cânceres (LEVITUS M, et al., 2006; LEVRAN O, et al., 1997).

Os pais de uma criança com AF autossômica recessiva são heterozigotos obrigatórios, ou seja, são portadores de uma variante patogênica relacionada à AF baseado em um histórico familiar. Nessa perspectiva, o teste genético molecular também é recomendado para os pais para confirmar que ambos os pais são heterozigotos para uma variante patogênica associada à AF e ainda, para possibilitar uma avaliação mais fidedigna do risco de recorrência da doença (MAGDALENA N, et al., 2005).

No caso de apenas uma variante patogênica ser detectada em apenas um dos pais de uma criança com AF autossômica recessiva, deve-se considerar as seguintes possibilidades: Isodissomia uniparental para o cromossomo parental com a variante patogênica resultando em homozigose para a variante patogênica no probando; uma variante patogênica de novo. Uma das variantes patogênicas identificadas no probando ocorreu como um evento de novo no probando ou como um evento de novo pós-zigótico em um genitor mosaico. Os descendentes de um indivíduo com AF autossômico recessivo são heterozigotos obrigatórios para uma variante patogênica em um gene relacionado à AF (TIPPING AJ, et al., 2001; WAISFISZ Q, et al. 1999).

Para o seguimento desses pacientes, é necessário o acompanhamento clínico para a observação do surgimento de outras características fenotípicas que possam melhor correlacionar o genótipo e o fenótipo do paciente. O acompanhamento multidisciplinar desses pacientes é essencial e deve ser realizado de acordo com as particularidades de cada caso. De modo geral, deve-se realizar o acompanhamento com hematologista e realização de hemogramas, aspirado de biópsia de medula óssea para avaliar morfologia e celularidade, FISH e citogenética para avaliar a emergência de um clone maligno pelo menos anualmente após os dois anos de idade (NEVELING K, et al., 2009; WANG YJ, et al., 2018).

Avaliar a necessidade e possibilidade de realização de TCTH e, manter o acompanhamento com gastroenterologista, em decorrência da atresia esofágica e fistula traqueoesofágica. Acompanhamento com endocrinologista pois, distúrbios endócrinos, como hipotireoidismo, Diabetes Mellitus, hiperglicemia, tolerância à glicose e resistência à insulina podem ocorrer em pacientes com AF. A avaliação anual de TSH (Hormônio Tireoestimulante), T4 livre, 25-hidroxivitamina D, teste de tolerância à glicose de duas horas e ainda, níveis de insulina também são recomendados. Esses pacientes devem ser avaliados quanto ao estágio puberal e dos níveis hormonais na puberdade e a cada dois anos até a puberdade completa, assim como acompanhamento do desenvolvimento neurocognitivo de forma global (BARMUM JL, et al., 2016; SCHNEIDER M, et al., 2015; GLUCKMANN E, et al., 1995).

É essencial ainda que esses pacientes sejam vigiados quanto ao desenvolvimento auditivo, e recomenda-se a realização do exame BERA (Exame do Potencial Evocado Auditivo do Tronco Encefálico) e também de Ressonância Magnética de crânio, pois os pacientes podem cursar com hipófise pequena, corpo caloso ausente, hipoplasia cerebelar, hidrocefalia, ventrículos dilatados e síndrome de interrupção do pedúnculo hipofisário e tumores cerebrais (DEWIRE MD, et al., 2009).

O acompanhamento oftalmológico é essencial para investigação de catarata, microftalmia, estrabismo, astigmatismo e ptose. Esses pacientes podem ainda apresentar pigmentação anormal da pele, como hiperpigmentação generalizada, manchas de café com leite, hipopigmentação, devendo ser acompanhados

por dermatologistas. A análise da função hepática a cada três a seis meses devem ser realizadas, associados com exame ultrassonográfico de fígado, especialmente em pacientes que são submetidos à terapia androgênica (KAWAMOTO H, et al., 2023).

Avaliação ginecológica para lesões genitais a partir dos 13 anos de idade, com realização de exames vulvogenitais e Papanicolau a partir dos 18 anos de idade. A realização da USG pélvica em algumas pacientes pode evidenciar mal posicionamento uterino ou ainda, útero bicorno e ovários pequenos. Realizar vacinação contra o Vírus do Papiloma Humano (HPV) iniciada aos nove anos de idade, de modo a diminuir os riscos para o desenvolvimento de câncer ginecológico (KASTORA S, et al., 2021).

Avaliação com otorrinolaringologista para a realização e acompanhamento de rastreio para tumores orais, nasolaringoscopia anual a partir dos dez anos de idade. Deve-se ainda manter o acompanhamento com ortopedista para pesquisa de possíveis alterações ósseas, como hemivértebras, aplasia coccígea e escoliose (DENG S, et al., 2021; PETRYK A, et al., 2015; ANTONY F, et al., 2021).

A identificação e o conhecimento do perfil clínico e genético de pacientes brasileiros diagnosticados com Anemia de Fanconi possibilita o debate científico e permite pesquisas futuras acerca da investigação de diferentes fenótipos e a influência de genótipos no curso clínico da patologia.

REFERÊNCIAS

1. ANTONY F, et al. Oropharyngeal carcinoma in Fanconi anemia patient radiation treatment, toxicity, and a year follow-up: case report. *Indian J Cancer*, 2021; 58(3): 434-436.
2. BARNUM JL, et al. Endocrinopathies, Bone Health, and Insulin Resistance in Patients with Fanconi Anemia after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016; 22(8): 1487-1492.
3. DENG S, et al. Oral Tongue Cancer in a Patient with Fanconi Anemia: A Case Report and Literature Review. *Cancer Manag Res*, 2021; 13: 1-10.
4. DEWIRE MD, et al. Fanconi anemia and biallelic BRCA2 mutation diagnosed in a Young Child with na embryonal CNS tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 2009; 53(6): 1140-2.
5. DUFOUR C e PIERRI F. Modern management of Fanconi anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2022; 2022 (1): 649-657.
6. GLUCKMAN E, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood*, 1995; 86(7): 2856-62.
7. HOFFBRAND AV, et al. Anemia aplástica e insuficiência da medula óssea. *Fundamentos da hematologia*. 6nd ed. Porto Alegre: Artmed, 2013; 384p.
8. KASTORA S, et al. Delineation of na unknown significance FANCA genetic variant in a recurrent breast cancer patient. *BMJ Case Rep*, 2021; 14(3): 1-5.
9. KAWAMOTO H, et al. Identification of Multiple Bowen's Disease Skin Lesions by Careful Physical Examination in a Patient with Fanconi Anemia. *Cureus*, 2023; 15(12): 1-5.
10. LEVITUS M, et al. The Fanconi anemia pathway of genomic maintenance. *Cell Oncol.*, 2006; 28(1-2): 3-29.
11. LEVRAN O, et al. Sequence variation in the Fanconi anemia gene FAA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94(24): 13051-6.
12. MAGDALENA N, et al. Frequency of Fanconi anemia in Brazil nad Efficacy of screening for the FANCA 3788- 3790del mutation. *Braz J Med Biol Res.*, 2005; 38(5): 669-73.
13. NEVELING K, et al. Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. *Mutat Res*, 2009; 668(1-2): 73-91.
14. OOSTRA AB, et al. Diagnosis of Fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. *Anemia*, 2012; 1-9.
15. PETRYK A, et al. Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015; 21(5): 894-9.
16. PILONETTO DV, et al. A strategy for molecular diagnostics for Fanconi anemia in Brazilian Patients. *Mol Genet Genomic Med*, 2017; 5(4): 360-372.

17. PILONETTO DV, et al. Diagnóstico laboratorial da anemia de Fanconi: Análise da via de interação das proteínas AF/BRCA por meio da detecção da proteína FANCD2 e de sua forma monoubiquitinada pelo método de Western Blot. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007; 177p.
18. RICKMAN KE, et al. Deficiency of UBE2T, the E2 Ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI Ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi anemia. *Cell Rep*, 2015; 12(1): 35-41.
19. SCHNEIDER M, et al. Fanconi anaemia: genetics, molecular biology, and cancer implications for clinical management in children and adults. *Clin Genet*, 2015; 88(1): 13-24.
20. TIPPING AJ, et al. Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa. *Proc Natl Acad Sci Usa*, 2001; 98(10): 5734-9.
21. WAISFISZ Q, et al. Spontaneous functional correction of homozygous Fanconi anaemia alleles reveals novel mechanistic basis for reverse mosaicism. *Nat Genet*, 1999; 22(4): 379-83.
22. WANG YJ, et al. Chromosomal Aberrations and Survival after Unrelated Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Fanconi Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(10): 2003-2008.
23. ZEN PR, et al. Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi. *Revista Paulista de Pediatria*, 2011; 29(3): 392-399.