

## Síndromes de Falência Medular Hereditários – Seis Casos Clínicos

C. MOREIRA \*, F. CUNHA \*, L. NORTON \*\*, M. B. GUEDES \*\*\*, M. J. GIL DA COSTA \*\*, I. LIMA REIS \*\*, F. FERREIRA \*\*\*\*

Serviço de Hematologia-Oncologia  
Departamento de Pediatria  
Hospital de São João – Porto

### Resumo

Os Síndromes de Falência Medular Hereditários são um grupo heterogêneo de doenças, que se caracterizam pela produção reduzida de uma ou mais linhagens hematopoiéticas pela medula óssea e consequentes citopenias no sangue periférico. Associam-se a um variado número de malformações congénitas e a maioria são entidades «pré-malignas».

A propósito de seis casos, os autores tecem algumas considerações sobre as características clínicas, diagnósticas e terapêuticas destes síndromes e em particular da Anemia de Fanconi, da Anemia de Blackfan-Diamond, da Trombocitopenia associada à ausência de rádio e do Síndrome de Pearson.

**Palavras-Chave:** Síndromes de Falência Medular Hereditários, Anemia de Fanconi, Anemia de Blackfan-Diamond, Trombocitopenia associada à ausência de rádio, Síndrome de Pearson.

### Summary

#### Inherited Bone Marrow Failure Syndromes – Six Report Case

The Inherited Bone Marrow Failure Syndromes include a very heterogeneous group of diseases. They are characterized by the reduced production of one or more hematopoietic lines by the bone marrow, leading to peripheral blood citopenias. They often have associated congenital anomalies and most of them are «pre-malignant» conditions.

Correspondência: Carla Moreira

Departamento de Pediatria  
Hospital de São João  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro  
4200 Porto

\* Serviço de Pediatria / Departamento de Pediatria do Hospital de São João (H.S.J.).

\*\* Serviço de Hematologia-Oncologia / Departamento de Pediatria do H.S.J..

\*\*\* Serviço de Neonatologia / Departamento de Pediatria do H.S.J..

\*\*\*\* Serviço de Hematologia Clínica do H.S.J..

Aceite para publicação em 03/04/2001.

Entregue para publicação em 09/02/2001.

The authors report six cases and discuss clinical, diagnostic and therapeutic aspects of these syndromes, in particular of Fanconi Anemia, Diamond-Blackfan Anemia, Thrombocytopenia absent Radii Syndrome and Pearson Syndrome.

**Key-Words:** Inherited Bone Marrow Failure Syndromes, Fanconi Anemia, Diamond-Blackfan Anemia, Thrombocytopenia absent Radii Syndrome, Pearson Syndrome.

### Introdução

Os Síndromes de Falência Medular Hereditários (Quadro I) constituem um grupo muito heterogêneo de fenótipos e alterações hematológicas <sup>(1)</sup>. Apresentam diferentes padrões de hereditariedade e associam-se a um variado número de malformações congénitas, particularmente esqueléticas, renais e cardíacas <sup>(2)</sup>. O tratamento depende do diagnóstico específico e a maioria são entidades «pré-malignas» que podem evoluir para condições neoplásicas, nomeadamente mielodisplasia ou leucemia <sup>(1, 3)</sup>.

Com o intuito de alertar para a diversidade clínica destas patologias, os autores descrevem seis casos clínicos (Quadro II) diagnosticados no Serviço de Hematologia e Oncologia Pediátrica do Hospital de São João – Porto, entre 1995 e 2000.

QUADRO I  
Síndromes de Falência Medular Hereditários

Síndrome	Hereditariedade
Anemia de Fanconi	AR
Anemia de Blackfan-Diamond	Esporádica, AR, AD
Trombocitopenia associada à ausência de rádio	AR
Síndrome de Pearson	Mitocondrial
Disqueratose congénita	XLR, AR, AD
Síndrome de Diamond-Shwachman	AR
Síndrome de Kostmann	AR
Trombocitopenia amegacariocítica	XLR, AR

AR – Autossómica Recessiva; AD – Autossómica Dominante;  
XLR – Recessiva Ligada ao X (Adaptado de Alter BP <sup>(1)</sup>)

Casos	1	2	3	4	5	6
<b>Sexo</b>	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino
<b>Idade diagn.</b>	3 anos	10 anos	7 anos	1 ano	1 dia	7 anos
<b>Ant. familiares</b>	Irrelevantes	Irrelevantes	Irrelevantes	Irrelevantes	Irrelevantes	Mãe com *
<b>ADPM</b>	Não	Não	Não	Não	—	Sim
<b>Baixa estatura</b>	Sim	Sim	Sim	Não	—	Sim
<b>Dismorfias</b>	Cifose  Atrofia das eminências tenares  Sequestro pulmonar  Cardiopatia congénita	Anomalia de Sprengel  Manchas café com leite	Hiper- / Hipopigmentação cutânea  Estrabismo		Agenesia bilateral do rádio  Cardiopatia congénita  Dilatação piélica bilateral	Facies peculiar  Paraplégia espástica
<b>Hemograma</b>	Anemia normocítica  Trombocitopenia	Anemia macrocítica  Trombocitopenia  Leucopenia	Anemia macrocítica  Trombocitopenia	Anemia macrocítica	Trombocitopenia	Anemia normocítica
<b>Medula Óssea</b>	Hipoplasia abundante  Abundante população linfocitária	Hiperplasia eritroide  Displasia das 3 linhagens hematopoéticas  Depósitos de ferro no sistema monocítico-macrofágico	Hipoplasia  Abundante população linfocitária	Hipoplasia eritroide (2,6%)	Ausência de megacarióticos  Displasia ligeira das outras linhagens	60% sideroblastos em anel  Vacuolização e maturação megaloblástica dos precursores mielóides e eritroide
<b>Roturas crom.</b>	Positiva	Negativa	Positiva	Negativa	—	—
<b>Diagnóstico</b>	Anemia de Fanconi	Anemia de Fanconi	Anemia de Fanconi	ABD	TAR	S. de Pearson
<b>Evolução</b>	SMD (morte pós-transplante)	SMD (morte pós-transplante)	Clinicamente bem  Macrocitose (sem tratamento)	Clinica e analiticamente bem  (corticóide)	Morte por sépsis	Agitação psicomotora  Anemia moderada

Diagn. – diagnóstico; Ant. – antecedentes; ADPM – atraso do desenvolvimento psicomotor; crom. – cromossómicas; ABD – Anemia de Blackfan-Diamond; TAR – Trombocitopenia associada à ausência de rádio; S. – síndrome; SMD – síndrome mielodisplásico.

\* baixa estatura, ligeira proeminência das bossas frontais, ferritina ligeiramente aumentada, maturação megaloblástica dos precursores mielóides e eritróides e 6% de sideroblastos em anel.

## Casos Clínicos

### Casos 1, 2 e 3

Três crianças, não aparentadas, do sexo feminino, raça caucasiana, com antecedentes familiares irrelevantes, actualmente com 4, 10 e 15 anos de idade respectivamente.

No **caso 1**, a criança com antecedentes pessoais de comunicação interventricular até aos 7 meses de idade e infecções frequentes das vias aéreas superiores, foi internada aos 3 anos de idade por pneumonia à direita. No exame objectivo, era de salientar, antropometria inferior ao percentil 5, acentuação da cifose torácica e atrofia das eminências tenares. O estudo complementar efectuado

revelou anemia (Hb-7,4g/dl) normocítica e hipocrômica, trombocitopenia (PLT- $50 \times 10^9/L$ ) com anisocitose plaquetária e a presença de uma massa ao nível do hemitórax direito. Após ressecção cirúrgica e exame anátomo-patológico, confirmou-se a suspeita pré-operatória de sequestro pulmonar intra-lobar. Após a cirurgia, a hemoglobina subiu para 10 g/dl, mas a trombocitopenia persistiu, pelo que foi orientada para a consulta de Hematologia Pediátrica.

No **caso 2**, a criança foi internada aos 2 meses de vida no Hospital de Guimarães por choque séptico (*E. coli*) e anemia grave (Hb-5,7g/dl; HCT-16%; VCM-106 fl). Aos 3,5 meses de vida, por manter diarreia e anemia, foi transferida para o Hospital de São João. No exame objectivo era de realçar má evolução estaturó-ponderal, palidez da pele e mucosas, anomalia de Sprengel e algumas manchas café com leite no dorso. Recebeu suplementos de ferro, vitamina B12 e ácido fólico, mas a anemia persistiu.

No **caso 3**, a criança com antecedentes pessoais de internamento na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) nos primeiros 30 dias de vida por prematuridade e baixo peso ao nascer, foi enviada, aos 3 anos, para a consulta de Hematologia Pediátrica para estudo de anemia macrocítica (Hb-9,0 g/dl; VCM-100 fl) e trombocitopenia (PLT- $40 \times 10^9/L$ ). No exame objectivo, era de realçar antropometria inferior ao percentil 5, hiperpigmentação cutânea generalizada com algumas áreas de hipopigmentação e estrabismo convergente. Realizou terapêutica com vitamina B12, ácido fólico e ferro, mas manteve trombocitopenia (PLT-60 a  $100 \times 10^9/L$ ) e macrocitose (VCM-100 fl), sem anemia (Hb-13,0 g/dl).

### Investigação

Do estudo analítico efectuado nos três casos, salientamos: doseamentos de ferritina, vitamina B12 e folatos; serologias – hepatite A, B e C, vírus da imunodeficiência humana (HIV 1 e 2), TORCH e vírus de Epstein-Barr (EBV); autoanticorpos – anti-nucleares, anti-centrómero, anti-DNA e anti-plaquetários; complemento; imunoglobulinas; estudo da coagulação e prova da antiglobulina directa normais. O estudo medular (mielograma e biópsia) revelou medula óssea hipoplásica com abundante população linfocitária nos casos 1 e 3 e hiperplasia eritróide com displasia das três linhagens hematopoiéticas e aumento dos depósitos de ferro no sistema monocítico-macrofágico no caso 2. A pesquisa de roturas cromossómicas espontâneas e induzidas pelo diepoxibutano mostrou um padrão de quebras cromossómicas e número de quebras/célula compatíveis com o diagnóstico de Anemia de Fanconi nos casos 1 e 3, sendo no entanto negativa no caso número

2. As radiografias das mãos, punhos e antebraços, bem como as ecografias abdomino-reno-pélvicas não mostraram alterações.

### Evolução clínica

No **caso** clínico número **1**, observou-se evolução compatível com síndrome mielodisplásica e a criança recebeu transplante de medula óssea de dador não aparentado. No entanto, houve falência do enxerto, pelo que foi submetida a segundo transplante com progenitores hematopoiéticos periféricos do mesmo dador. Faleceu 64 dias depois, em aplasia e com falência orgânica múltipla.

A criança referente ao **caso 2** iniciou prednisolona oral sem qualquer resposta, mantendo-se dependente de transfusões de glóbulos rubros (com valores de hemoglobina entre 5,7-8,5 g/dl) iniciando desferrioxamina com 3 anos de idade. Aos 2,5 anos de idade iniciou trombocitopenia (PLT- $50 \times 10^9/L$ ) com agravamento progressivo e marcadores víricos positivos para o vírus da hepatite C, confirmando-se posteriormente a presença do vírus por estudo do RNA. Repetiu mielograma que foi muito semelhante ao anterior. Efectuou vários ciclos de tratamento com corticóide e/ou imunoglobulina polivalente, mas sem qualquer resposta. Aos 5,5 anos de idade ocorreu agravamento da anemia (Hb-6,0 g/dl) e da trombocitopenia (PLT- $<10 \times 10^9/L$ ) com aumento da necessidade de transfusões de glóbulos rubros e plaquetas, pelo que é efectuada nova reavaliação da situação que não revelou alterações de novo. Aos 8 anos de idade iniciou leucopenia com neutropenia. Realizou mais uma vez estudo citológico e histológico da medula óssea que revelaram densidade celular normal, hiperplasia eritroide marcada com deseritropoiese megaloblástica e diminuição franca dos megacariócitos no aspirado. O estudo citogenético revelou 30 mitoses 47XX+X. Efectuou então protocolo de tratamento com G-CSF e eritropoietina recombinante humana sem qualquer resposta. Aos 9,5 anos de idade, com pancitopenia grave dependente de transfusões, apresentava petéquias e equimoses abundantes, gengivorragias e epistaxis frequentes. As reavaliações medulares efectuadas nesta altura, revelaram medula óssea de densidade celular diminuída, com sinais de deseritropoiese, alguns precursores mielóides imaturos em localização central e megacariocitose com formas atípicas – alterações sugestivas de síndrome mielodisplásica hipocelular. Este caso clínico de difícil diagnóstico, foi interpretado como Anemia de Fanconi que evoluiu para síndrome mielodisplásica hipocelular. Dado não ter dador HLA idêntico foi proposta para alotransplante de progenitores hematopoiéticos de sangue do cordão umbilical de dador não aparentado, tendo vindo a falecer por doença

veno-oclusiva hepática 12 dias após infusão de sangue de cordão.

Neste momento e na ausência de qualquer terapêutica, a criança referente ao **caso 3** mantém macrocitose (VCM-100 fl) sem citopenias (Hb-13,0 g/dl; leucócitos- $5,0 \times 10^9/L$ ; PLT-150 a  $200 \times 10^9/L$ ).

#### Caso 4

Criança do sexo masculino, actualmente com 3 anos de idade, raça caucasiana e com antecedentes familiares irrelevantes.

Internamento ao 2.<sup>o</sup> dia de vida por suspeita de sépsis, tendo sido detectadas anemia e trombocitopenia.

Aos 1,5 meses de vida recorreu ao serviço de urgência do Hospital local por tosse. Dado apresentar palidez acentuada, realizou hemograma que evidenciou hemoglobina de 2,6 g/dl e hematócrito de 7,8% tendo sido transferido para o Hospital de São João.

Na admissão, ao exame objectivo, salientava-se além da palidez intensa da pele e mucosas, choro débil, actividade espontânea diminuída e taquicardia.

O estudo complementar efectuado revelou anemia macrocítica normocrômica com anisocitose dos glóbulos rubros e reticulocitopenia, sem alterações das plaquetas e dos glóbulos brancos; grupo sanguíneo: A Rh+; prova de antiglobulina directa negativa; funções hepática e renal, desidrogenase láctica, ferro, ferritina e haptoglobinas normais; serologias - hepatite B e C e HIV 1 e 2, Parvovírus B19, grupo TORCH, sífilis e EBV-negativas; e eritropoietina sérica elevada.

Realizou estudo medular (mielograma e biópsia) que mostrou hipoplasia da série eritroide - 2,6%. As radiografias de crânio e dos membros superiores bem como as ecografias abdominal e torácica não apresentaram alterações. A pesquisa de roturas cromossómicas espontâneas e induzidas pelo diepoxibutano foi negativa.

Perante este quadro clínico e analítico efectuou-se o diagnóstico de Anemia de Blackfan-Diamond.

Cerca de 3 anos após o internamento, encontra-se clinicamente bem, com valores médios de hemoglobina de 10g/dl com apenas 0,5 mg/kg/dia em dias alternados de prednisolona. Apresenta evolução estatura-ponderal no percentil 25 e desenvolvimento psicomotor adequado. Tem tido várias intercorrências infecciosas respiratórias que resolvem com antibioterapia oral. Efectuou quatro transfusões, três das quais antes de iniciar corticoterapia.

#### Caso 5

Lactente do sexo feminino, 2 meses de idade, raça caucasiana. Primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos e aparentemente saudáveis.

Gestação vigiada, com diagnóstico ecográfico às 35 semanas de cardiopatia congénita. Internamento na UCIN após o nascimento por suspeita de cardiopatia congénita.

Na admissão, apresentava petéquias dispersas, mão bota bilateralmente, ausência bilateral do rádio, cavalgamento dos dedos do pé com hipoplasia das unhas.

Da investigação efectuada salientamos: trombocitopenia ( $PLT < 10 \times 10^9/L$ ); agenesia do rádio bilateral; ligeira dilatação piélica bilateral; defeito completo do septo auriculo-ventricular; medula óssea sem megacariócitos e ligeira displasia das outras linhagens celulares que se encontravam relativamente bem representadas.

Perante estas manifestações clínicas, o diagnóstico mais provável foi a Trombocitopenia associada à ausência de rádio.

Efectuou numerosas transfusões de concentrados de plaquetas.

Aos 7 dias de vida foi diagnosticada septicemia (*Staphylococcus aureus*) e aos 10 dias de vida foi detectada taquicardia supraventricular pelo que iniciou terapêutica com digoxina. Verificou-se ainda a ocorrência de dois episódios de pneumonia antes do seu falecimento aos 2 meses de idade.

#### Caso 6

Criança do sexo feminino, actualmente com 11 anos de idade, raça caucasiana. Filha única de pais não consanguíneos e aparentemente saudáveis. Mãe de baixa estatura com ligeira proeminência das bossas frontais.

Aos 9 meses de idade foi detectada anemia ligeira, normocítica normocrômica; entre os 14 e 34 meses teve várias pneumonias.

Apresentava atraso do desenvolvimento psicomotor, baixa estatura, face dismórfica (cabelo seco e escasso, proeminência das bossas frontais, palato arqueado), estrabismo, paraplegia espástica e sopro sistólico grau II/VI.

O estudo complementar mostrou anemia normocítica normocrômica (Hb-8,9 g/dl; VCM-81fl; CHCM-32g/dl) com dismorfismo dos glóbulos rubros; metabolismo das porfirinas normal; chumbo sérico normal; níveis sanguíneos de ferro e ferritina aumentados e deficiente função pancreática exócrina (aumento da excreção fecal de gordura e teste do pancreolauril anormal). O mielograma revelou vacuolização e alteração megaloblástica dos precursores eritróides e mielóides. A coloração de Perls evidenciou acentuados depósitos de ferro no sistema monocítico-macrofágico e 60% de sideroblastos em anel. A radiografia do esqueleto não apresentou alterações.

A mãe, apesar de não apresentar anemia, tinha ferritina ligeiramente aumentada, maturação megaloblástica dos precursores eritróides e mielóides e 6% de sideroblastos em anel na medula óssea.

Não se observou melhoria da anemia com a administração de vitamina B6 em altas doses (600 mg/dia) e actualmente apresenta alterações da aprendizagem, dislexia e crises de agitação psicomotora.

A associação de anemia sideroblástica congénita com vacuolização dos precursores eritróides e mielóides e insuficiência do pâncreas exócrino é consistente com o diagnóstico de Síndrome de Pearson. Está em curso o estudo molecular do DNA mitocondrial da mãe e filha.

## Discussão

Na Anemia de Fanconi (AF) o espectro clínico é muito heterogéneo, podendo nomeadamente haver portadores assintomáticos (4, 5). As alterações hematológicas manifestam-se geralmente na segunda infância e a sua expressão é variável, podendo haver atingimento predominante de uma linha celular. A característica hematológica mais frequente na apresentação é a trombocitopenia, sendo típico o achado de medula óssea hipoplásica com aumento relativo dos linfócitos (3).

As dismorfias congénitas descritas como estando associadas à AF são muito diversas e atingem quase todos os órgãos. As mais frequentes são: alterações cutâneas – hiperpigmentação generalizada e/ou manchas café com leite, observadas no segundo e terceiro casos; baixa estatura, presente em todos os casos descritos de AF; e malformações dos membros superiores, como por exemplo, a atrofia das eminências tenares observada na primeira criança. A anomalia de Sprengel (elevação congénita da omoplata) registada na segunda doente, é também uma das malformações típicas (2, 3). No entanto, não encontramos descrita a associação com o sequestro pulmonar. Mas, sendo o sequestro pulmonar uma massa de tecido pulmonar cístico e embrionário não funcional com irrigação sanguínea anómala (6), considera-se cumprido o critério de dismorfia congénita.

A pesquisa de roturas cromossómicas espontâneas e induzidas pelo diepoxibutano é o teste mais frequentemente empregue para confirmar o diagnóstico de AF e pode ser utilizado no diagnóstico pré-natal quer nos amniócitos, quer nas vilosidades coriónicas (5, 7). Contudo, alguns pacientes apresentam um mosaicismo significativo, isto é, têm duas populações distintas de células – uma com fenótipo normal e outra com o fenótipo de AF, o qual pode ser responsável por falsos negativos na pesquisa de roturas cromossómicas (se a percentagem de células normais for suficientemente elevada) (7, 8).

Pensamos ter sido o sucedido no caso número 2. Outra possibilidade para confirmar o diagnóstico nestas situações, é determinar por citometria de fluxo a percentagem das células em fase G2/M que mostra uma distri-

buição peculiar das células da AF que facilmente as distingue das normais (1). Foram identificados 8 grupos genéticos complementares (A a H) e foi localizado o ADN capaz de corrigir o defeito «in vitro» em dois deles – A e C (7-9). Actualmente, nos casos em que foi identificado o defeito genético, é igualmente possível efectuar o diagnóstico pré- e pós-natal através de estudo molecular e só este último é capaz de identificar os portadores (7).

Nalguns casos, à semelhança dos casos clínicos números 1 e 2, observa-se evolução para síndrome mielodisplásica que pode preceder a transformação em leucemia mieloblástica aguda (1, 3). Na AF está indicada uma atitude espectante enquanto a hemoglobina for superior a 8-9 g/dl, os neutrófilos forem superiores a  $1000 \times 10^9/L$  e as plaquetas forem superiores a  $30 \times 10^9/L$  (4, 9). Se houver um dador familiar HLA idêntico, o declínio dos valores hematológicos, a necessidade de transfusões e a evidência de mielodisplasia ou leucemia são indicações para o transplante de medula óssea (TMO) (1, 10). Na impossibilidade de o realizar, o tratamento de escolha são os androgénios, aos quais respondem favoravelmente cerca de metade dos doentes (2, 3). Esta terapêutica não foi tentada na doente do caso número 2, pelas alterações marcadas da função hepática decorrentes da infecção pelo vírus da hepatite C.

A Anemia de Blackfan-Diamond (ABD) caracteriza-se por uma anemia macrocítica com reticulocitopenia marcada. A contagem de leucócitos é geralmente normal e a de plaquetas normal ou aumentada. A medula óssea apresenta uma paucidade selectiva dos precursores eritróides – aplasia pura da série rubra (1-3).

A maioria (mais de 90%) dos pacientes manifesta sintomas e sinais no primeiro ano de vida. Malformações congénitas ocorrem em aproximadamente 30% dos casos, sendo mais frequentes as dismorfias da face, membros superiores e olhos, a baixa estatura e as malformações cardiopulmonares. Está também associada a um risco aumentado de neoplasias (2, 3).

No quarto caso descrito, a ausência de recuperação espontânea em um a dois meses e a não identificação do Parvovírus B19, permitiram excluir a Eritroblastopenia Transitória da Infância e a Aplasia Pura da Série Rubra secundária à infecção por este vírus. A boa resposta ao corticóide e a evolução clínica permitiram confirmar o diagnóstico de ABD. A remissão espontânea ocorre em cerca de 20% dos pacientes com ABD, não estando descrita na AF (3).

Na ABD, não existe nenhum teste diagnóstico definitivo, nem é possível efectuar o diagnóstico pré-natal (3).

A anemia responde com frequência (60%) ao tratamento com corticosteróides e muitos pacientes conseguem manter-se em remissão com doses baixas em dias alternados (1, 3). Na ausência de resposta, é necessário suporte transfusional (2). Doses muito elevadas de metilpred-

nisolona são capazes de induzir remissão sustentada em alguns dos pacientes refractários à terapêutica com prednisolona nas doses convencionais e dependentes de transfusões <sup>(11)</sup>. Outra opção terapêutica é o TMO de dador familiar HLA idêntico que no nosso caso não existe. Face à possibilidade de remissão espontânea e dada a sua elevada mortalidade, o TMO de dador não aparentado só está indicado como terapêutica de salvação <sup>(3)</sup>.

Na Trombocitopenia associada à ausência de rádio (TAR), o rádio está ausente em todos os casos e essa ausência é quase sempre bilateral <sup>(1, 3)</sup>. O achado clínico patognomónico é a agenesia do rádio associada à presença do polegar. Na AF, se o rádio está ausente, o polegar também está <sup>(3)</sup>.

Malformações adicionais incluem a cardiopatia congénita e outras deformidades esqueléticas, como por exemplo, pé equino-varo (pé boto) e displasia do desenvolvimento da anca <sup>(12)</sup>.

O diagnóstico pré-natal, apesar de não ter sido realizado no caso descrito, é possível, através da observação da agenesia do rádio na ecografia e da detecção da trombocitopenia no sangue fetal <sup>(13)</sup>.

A maioria dos pacientes, à semelhança desta criança, necessita de transfusões regulares de plaquetas. O TMO não está geralmente indicado, por se observar com frequência resolução espontânea da trombocitopenia entre os 12 e os 18 meses de idade <sup>(12)</sup>.

O prognóstico, contrariamente ao observado na criança apresentada, é geralmente excelente, sendo o único Síndrome de Falência Medular com um planalto na curva de sobrevivência, aproximadamente 75% aos 4 anos de idade <sup>(1)</sup>.

O Síndrome de Pearson (SP) é uma citopatia mitocondrial, inicialmente definido como uma anemia sideroblástica refractária com vacuolização dos precursores eritróides e mielóides associada a insuficiência do pâncreas exócrino. Posteriormente, outras manifestações foram incluídas: acidose láctica, disfunção tubular renal, falência hepática, *diabetes mellitus*, enteropatia e exantemas <sup>(14)</sup>.

Foram identificadas deleções espontâneas do DNA mitocondrial (mt) em quase todos os casos descritos e as regiões afectadas pela deleção incluem as principais enzimas respiratórias <sup>(1, 15)</sup>. Nos tecidos afectados, moléculas de DNAmT mutadas coexistem com moléculas de DNAmT normal, situação denominada heteroplasmia e motivo pelo qual num doente, o fenótipo pode variar de tecido para tecido. Este pode igualmente modificar-se num determinado tecido com o passar do tempo devido à distribuição aleatória do DNAmT mutado pelas células filhas em cada divisão celular, fenómeno este conhecido por segregação mitótica <sup>(16)</sup>.

O diagnóstico é feito pela presença em southern-blot de DNAmT com uma deleção simples em quantidade

superior a 80% do DNAmT total <sup>(15)</sup>. O diagnóstico pré-natal é complexo: devido à heteroplasmia podem coexistir amniócitos normais e patológicos, o que pode conduzir a falsos resultados negativos. Por outro lado, mesmo que se identifique uma mutação do DNAmT no estudo molecular, não é possível prever o respectivo fenótipo <sup>(16, 17)</sup>.

Têm sido tentadas algumas terapêuticas com resultados pouco promissores <sup>(16, 17)</sup>. A maioria dos doentes, não sendo para já o caso da criança descrita, necessita de transfusões de glóbulos rubros em determinada fase da evolução da doença. No entanto, a resolução espontânea da anemia é frequente. A neutropenia e a trombocitopenia, embora evidentes, não têm habitualmente repercussão clínica <sup>(1)</sup>.

### Bibliografia

- Alter BP. Arms and the man or hands and the child: congenital anomalies and hematologic syndromes. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(4): 287-91.
- Pizzo PA, D'Andrea AD. The constitutional pancytopenias. In: Beharman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson – Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1495-7.
- Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of infancy and childhood*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 237-335.
- García MM, Ramos MML, Miranda BE. Anemia de Fanconi. *Sangre* 1999; 44: 55-64.
- 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 internacional Fanconi Anemia registry. *Pediatrics* 1993; 91: 1116-20.
- Krummel TM. Congenital malformations of the lower respiratory tract. In: Chernick V, Boat TF, Kendig EL, eds. *Kendig's Disorders of the respiratory tract in children*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 287-328.
- D'Andrea AD, Grompe M. Molecular biology of Fanconi anemia: Implications for diagnosis and therapy. *Blood* 1997; 90(5): 1725-36.
- Fu KL, Foe JRLT, Joenje H, Rao KW, Liu JM, Walsh CE. Funcional correction of Fanconi Anemia Group A hematopoietic cells by retroviral gene transfer. *Blood* 1997; 90(9): 3296-303.
- Joenje H, Oostra AB, Wijker M, di Summa FM, Van Berkel CG, Rooimans MA, et al. Evidence for at least eight Fanconi anemia genes. *Am J Hum Genet* 1997; 61(4): 940-4.
- Gluckman E, Auerbach AD, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia. *Blood* 1995; 86: 2856-62.
- Bernini JC, Carrillo, Buchanan GR. High-dose intravenous methylprednisolone therapy for patients with Diamond-Blackfan anemia refractory to conventional doses of prednisone. *Pediatrics* 1995; 127(4): 654-9.
- Brochstein JA, Shank B, Kernan NA, Terwilliger JW, O'Reilly RJ. Marrow transplantation for thrombocytopenia absent radii syndrome. *J Pediatr* 1992; 121: 587-9.
- Weinblatt M, Petrikovsky B, Bialer M, Kochen J, Harper R. Prenatal evaluation and in utero platelet transfusion for thrombocytopenia absent radii syndrome. *Prenat Diagn* 1994; 14(9): 892-6.

14. Morris AAM, Lamont PJ, Clayton PT. Pearson's syndrome without marrow involvement. *Arch Dis Child* 1997; 77: 56-7.
15. Vilarinho L, Cardoso ML, Coelho T, Matos I, Coutinho P, Guimarães A. Estudo das citopatias mitocondriais - parte 1. *Arqui Med* 1997; 11(2): 75-81.
16. Martins E, Barbot C. Citopatias mitocondriais. *Nascer / Crescer* 1995; 4(1): 27-30.
17. Clarke LA. Mitochondrial disorders in pediatrics – clinical, biochemical, and genetic implications. *Pediatr Clinics North Am* 1992; 39(2): 319-34.