

## Anemia de Fanconi: Casuística 1980-1999

JOANNE CHARLTON, CRISTINA TRINDADE, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS

*Unidade de Hematologia  
Clínica Universitária de Pediatria  
Hospital de Santa Maria*

### Resumo

Os autores fazem a análise retrospectiva dos oito casos de Anemia de Fanconi seguidos de forma regular na Unidade de Hematologia Pediátrica entre 1980 e 1999.

A idade média de diagnóstico foi aos 5 anos, variando entre o período neonatal e 9 anos. Verificou-se igual distribuição do sexo.

Foram observadas as seguintes anomalias: hiperpigmentação (n=7), baixa estatura (n=6), microcefalia (n=6), malformações esqueléticas (n=5), microftalmia (n=5), malformações renais (n=4), estrabismo (n=3) e malformações cardíacas (n=2).

A idade média de aparecimento das primeiras manifestações hematológicas foi de 5.2 anos com variação entre os 2 e os 9 anos: trombocitopenia associada a anemia macrocítica (n=4), pancitopenia (n=2) e anemia macrocítica isolada (n=1). Foi uma constante a existência de macrocitose. Um doente faleceu antes do aparecimento do quadro hematológico.

Sete doentes efectuaram terapêutica com androgénios e corticosteroides com uma resposta média à terapêutica de três meses. Em todos foram observados efeitos secundários. Faleceram seis doentes: infecções graves complicadas de hemorragia (n=2), carcinoma hepatocelular (n=1), leucemia mielomonocítica crónica juvenil (n=1), complicação aguda hepática após TMO (n=1) e cardiopatia congénita (n=1).

Actualmente são seguidos dois doentes regularmente na Unidade, de 7 e 18 anos, estando um deles curado após transplante de medula óssea (TMO) e o outro hematologicamente estável a efectuar terapêutica com androgénios e corticosteróides.

Tal como referenciado na literatura, o nosso grupo apresenta manifestações clínicas e hematológicas e uma resposta à terapêutica semelhantes.

**Palavras-Chave:** Anemia de Fanconi, pancitopenia, fragilidade cromossómica, falência medular.

### Summary

#### Fanconi's Anaemia: Statistics 1980-1999

The authors review eight cases of Fanconi's Anaemia followed up by the Paediatric Haematology Unit between 1980 and 1999.

The average age at diagnosis was 5, varying between the neonatal period and 9 years. There was an equal distribution between males and females.

Clinical presentation was as follows: Hyperpigmentation (n=7), short stature (n=6), microcephaly (n=6), skeletal anomalies (n=5), microphthalmia (n=5), renal anomalies (n=4), strabismus (n=2) and cardiac defects (n=2).

Initial haematological manifestations appeared at an average age of 5.2 years, ranging from 2 to 9 years: thrombocytopenia and macrocytic anaemia (n=4), pancytopenia (n=2) and isolated macrocytic anaemia (n=1). One patient died before the onset of haematological abnormalities.

Seven patients were treated with androgens and corticosteroids with an average response to treatment of three months. All experienced side effects.

Six patients died: two from severe infections complicated by haemorrhage, one from hepatocellular carcinoma, another from chronic juvenile myelomonocytic leukaemia, the fifth from an acute hepatic complication post bone marrow transplant and the sixth from congenital cardiac disease.

At present, two patients, aged 9 and 17, are regularly followed up by the unit. One with complete haematological recovery following bone marrow transplantation and the other haematologically stable on androgen and corticosteroid therapy.

Our group presented clinical and haematological findings and a response to treatment similar to that described in the literature.

**Key-Words:** Fanconi's Anaemia, pancytopenia, chromosomal fragility, bone marrow failure.

### Introdução

A anemia de Fanconi é um síndrome congénito de instabilidade cromossómica associado a falência medular progressiva e anomalias somáticas, ambos de frequência variável, devido a um defeito, ainda mal esclarecido, de

*Correspondência:* Joanne Charlton  
Avenida dos Aliados N.º 3 - Casa 23  
2780-308 Oeiras  
Tel.: 21 443 20 24

Aceite para publicação em 13/06/2001.  
Entregue para publicação em 18/04/2000.

reparação de DNA. Existe também um risco acrescido de neoplasias nestes doentes.

A primeira referência é de 1927 quando Fanconi descreveu três irmãos que apresentavam pancitopénia, microcefalia, hiperpigmentação, estrabismo e hiperreflexia. Posteriormente, foram descritos outros doentes com malformações esqueléticas e renais, e nos anos sessenta a doença foi associada a anomalias cromossómicas <sup>(1, 2)</sup>.

Nos últimos anos, alguns autores tentaram sistematizar as anomalias somáticas descritas na literatura e foi criado o *International Fanconi Anaemia Registry* o que permitiu concluir que o leque de anomalias somáticas possíveis é muito mais extensa, incluindo também as do sistema cardiopulmonar e gastrointestinal. No entanto, as alterações cutâneas, esqueléticas, genitourinárias, a baixa estatura, microcefalia e um fácies típico são as anomalias mais frequentemente encontradas <sup>(1-6)</sup>.

Porém, mais de 20% dos casos não manifestam anomalias somáticas, pelo que a demonstração laboratorial de instabilidade cromossómica, induzida por agentes alquilantes, é actualmente o principal critério de diagnóstico, independentemente da presença de anomalias somáticas ou compromisso hematológico <sup>(1, 2, 4, 6)</sup>.

A fragilidade cromossómica é devida a um defeito na reparação do DNA. Actualmente, através de avanços na área de genética molecular, estão identificados pelo menos 8 grupos de genes de complementação, sendo os mais frequentes os do grupo A e C. A correlação entre genotipo e fenotipo é ainda mal definida <sup>(2, 7)</sup>. Talvez num futuro próximo melhores conhecimentos nessa área irão trazer diagnósticos mais precoces e a possibilidade de terapêutica génica.

É possível o diagnóstico prenatal por análise DNA ou estudos de fragilidade cromossómica <sup>(13)</sup>.

Existe um predomínio do sexo masculino na ordem de 1.3:1, embora considerada uma doença autossómica recessiva. A idade do diagnóstico é variável, mas a maioria são diagnosticados na infância, sendo a idade média do diagnóstico no sexo masculino de 7.8 anos e de 8.8 anos no sexo feminino <sup>(1)</sup>.

As alterações hematológicas aparecem, em geral, na primeira década da vida evoluindo progressivamente para pancitopénia. A trombocitopenia e a anemia macrocítica geralmente são as manifestações hematológicas mais precoces. Pode existir um aumento de hemoglobina fetal (HbF) <sup>(1, 4, 6)</sup>.

A terapêutica consiste na utilização de androgénios e corticosteróides, com o intuito de atrasar a evolução para falência medular, e no tratamento de suporte transfusional. Têm sido relatados resultados encorajadores usando factores hematopoiéticos de crescimento, G-CSF e GM-CSF, mas também é um tratamento paliativo <sup>(8, 9)</sup>.

A única hipótese da cura, para os doentes com falência medular é o TMO alogénico ou sangue do cordão umbilical, o qual tem limitações pelo baixo número de dadores HLA compatíveis <sup>(1, 2, 8, 10)</sup>.

Actualmente, os melhores resultados são obtidos utilizando dadores HLA-compatíveis e regimes de condicionamento com ciclofosfamida numa dose baixa em combinação com irradiação toraco-abdominal <sup>(2, 10)</sup>. Recientemente, a irradiação como parte do regime de condicionamento foi eliminado num centro dado o risco acrescido que o mesmo pode ter na evolução de neoplasias <sup>(11)</sup>.

É conhecida a predisposição para neoplasias em cerca de 20% dos casos, quer pela própria doença, quer pelos efeitos secundários do tratamento que incluem a leucemia mieloide aguda, mielodisplasia, tumores hepáticos e outros tumores sólidos. Esta complicação, cada vez mais evidente, está muito provavelmente relacionada com o defeito génico encontrado nesta doença e pelo aumento actual da sobrevida <sup>(1, 2, 11)</sup>.

## População e Métodos

Foram avaliados os doentes com Anemia de Fanconi seguidos na Unidade de Hematologia Pediátrica entre 1980 e 1999, comparando sexo, idade de diagnóstico, anomalias associadas, manifestações hematológicas, tratamento e evolução.

Avaliaram-se oito doentes, quatro do sexo feminino e quatro do sexo masculino, todos de raça caucasiana.

Dos antecedentes familiares salienta-se que os doentes vieram de oito famílias diferentes e não havia consanguinidade. Um doente tinha um irmão que faleceu com leucemia.

## Resultados

### i) Idade de Diagnóstico

A idade média de diagnóstico foi aos 5 anos variando entre o período neonatal e 9 anos (Fig. I). Dois doentes que apresentavam malformações congénitas major (cardiopatía e alterações esqueléticas) foram diagnosticados no primeiro mês de vida. Os outros seis doentes foram diagnosticados tardiamente, a maioria deles na altura da apresentação das alterações hematológicas, apesar de todos apresentarem anomalias somáticas.

Todos fizeram estudos cromossómicos que revelaram fragilidade cromossómica após incubação das células com clastogénios químicos (diepoxibutano).

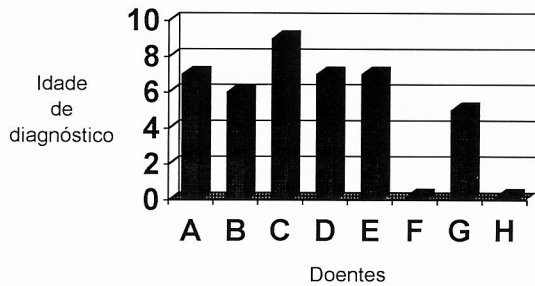


FIG. I – Idade de diagnóstico.

## ii) Anomalias Somáticas

A hiperpigmentação foi a anomalia somática mais encontrada (sete doentes), seguida de baixa estatura e microcefalia em seis. Das malformações esqueléticas, evidentes em cinco casos, salienta-se ausência dos polegares em três, dois deles também com ausência do rádio à direita, e um com ausência bilateral. Nos outros dois casos, um apresentava uma atrofia do polegar e outro uma hipoplasia da eminência tenar bilateral. Das anomalias renais, a agenesia ou hipoplasia renal e a nefropatia de refluxo foram encontradas em quatro casos. A microftalmia e/ou estrabismo registaram-se em cinco casos. Das malformações cardíacas salienta-se dois casos com Tetralogia de Fallot, um associado com retorno venoso pulmonar anômalo total. Um doente apresentou criptorquídia unilateral (Quadro I).

## QUADRO I

Anomalias somáticas encontradas \*

Anomalia	Número de doentes
Hiperpigmentação	7
Baixa estatura	6
Microcefalia	6
Esqueleto	5
• ausência polegares	3
• ausência / hipoplasia rádio	3
• hipoplasia eminência tenar	1
• ausência metacarpos	1
Renal	4
• hipoplasia	2
• agenesia	1
• nefropatia de refluxo	2
• rins pélvicas	1
Olho	5
• microftalmia	5
• estrabismo	3
Cardíaco	2
• Tetralogia do Fallot	2
• R.V.P.A.T.	1
Atraso DPM	2
Criptorquídia	1

R.V.P.A.T. = retorno venoso pulmonar anômalo total; DPM = desenvolvimento psicomotor

\* A maioria dos doentes apresentavam anomalias múltiplas.

## iii) Manifestações Hematológicas

A idade média de aparecimento das primeiras manifestações hematológicas foi de 5.2 anos, variando entre 2 e 9 anos, tendo um doente falecido antes do aparecimento do quadro hematológico. A pancitopénia constituiu a alteração inicial em dois doentes aos 5 e 9 anos. Quatro doentes apresentaram uma anemia macrocítica com trombocitopénia (um aos 2, outro aos 7 e dois aos 4 anos), tendo progressivamente evoluído para uma pancitopénia. Um doente apresentou uma anemia macrocítica isolada aos 5 anos com aparecimento de pancitopénia um ano depois. A idade média global de instalação da pancitopénia foi de 6.6 anos.

A Hb F estava aumentada em todos os casos.

## iv) Tratamento

Sete doentes fizeram terapêutica com androgénios e corticoesteroides. A resposta média à terapêutica foi de três meses, traduzindo-se por uma subida de Hb de 6.35 g/dl para 11.72 g/dl (Fig. II), o que demonstra uma resposta, inicial ao tratamento. Todos os doentes mantiveram uma trombocitopénia inferior a 50 000/mm<sup>3</sup> mesmo após terapêutica.

Dois doentes fizeram TMO aos 14 e 21 anos. Os dois dadores eram HLA-compatíveis, sendo um dos dadores um irmão.

O tratamento de suporte foi feito com transfusões de concentrado de plaquetas (CP) e concentrado de eritrócitos (CE) irradiados e desleucocitados. Quatro doentes necessitaram frequentemente de transfusões, quer de CP quer de CE, por discrasia hemorrágica e Hb < 5g/dl respectivamente.

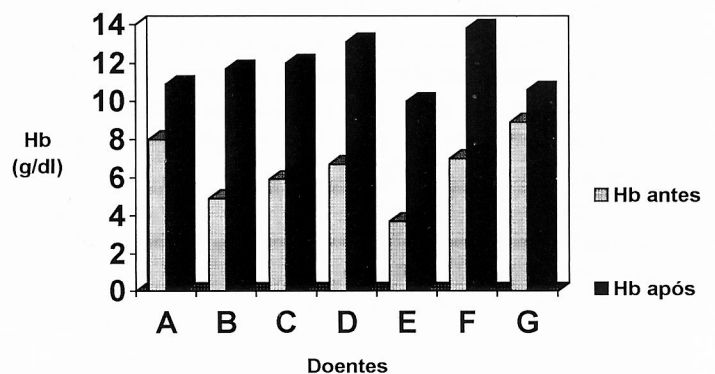


FIG. II – Níveis de Hemoglobina (Hb) antes e depois do tratamento com androgénios e corticoesteroides.

## v) Complicações

As complicações inerentes à própria doença mais frequentemente encontradas foram as discrasias hemorrágicas

e infecções. Um caso evoluiu para leucemia mielomonocítica crónica tipo juvenil aos 18 anos e outro desenvolveu carcinoma hepatocelular aos 7 anos.

Em relação às complicações relacionadas com a terapêutica, verificou-se em todos os doentes os efeitos secundários aos androgénios e corticoesteroides, sendo os mais frequentes o acne, o hirsutismo e aumento das transaminases hepáticas (Fig. III).

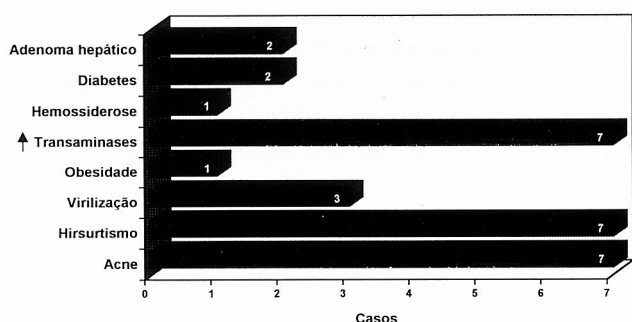


FIG. III – Efeitos secundários do tratamento.

Dois casos desenvolveram diabetes: um doente, uma diabetes não-insulino dependente associada a obesidade e outro uma diabetes insulino-dependente. Foram observados adenomas hepáticos em dois doentes. Como complicação de múltiplas transfusões de CE, surgiu num doente hemossiderose com miocardiopatia dilatada.

#### vi) Evolução

Faleceram seis doentes: Dois na sequência de infecções graves complicados por hemorragia aguda aos 15 e 20 anos, um por carcinoma hepatocelular aos 7 anos, outro de leucémia mielomonocítica crónica juvenil aos 18 anos e um aos 2 anos por cardiopatia congénita. Um doente faleceu aos 21 anos por complicação hepática aguda na sequência de TMO.

Actualmente são seguidos dois doentes na Unidade. Um doente, de 18 anos, com recuperação hematológica total após TMO e o segundo, de 7 anos, que se tem mantido estável a fazer tratamento com androgénios e corticoesteroides.

### Discussão

A anemia de Fanconi é uma doença autossómica recessiva com uma heterogeneidade genética e fenotípica, sendo a causa mais frequente de anemia aplástica hereditária <sup>(11)</sup>.

O seu diagnóstico baseia-se na presença de uma fragilidade cromossómica após estimulação com agentes clastogénicos (diepoxibutano). No entanto, em alguns doentes, está descrito uma variabilidade desta fragilidade cromossómica com o tipo de agente utilizado e em outros ao longo do tempo. Há também evidência de um mosaicismo somático que se manifesta por duas subpopulações de linfócitos, uma com hipersensibilidade aos agentes clastogénicos e a outra normal <sup>(3, 12)</sup>.

De acordo com a literatura, a idade de diagnóstico é muito variável (nascença à idade adulta), sendo no entanto considerada idade média de diagnóstico os 8.3 anos <sup>(3-6)</sup>. No nosso grupo, a idade média de diagnóstico é inferior, 5 anos, provavelmente pelo facto de termos um elevado número de casos com anomalias somáticas importantes. Tal como referido noutros estudos, nos nossos doentes as anomalias somáticas mais frequentes foram a hiperpigmentação, a baixa estatura, a microcefalia, as malformações esqueléticas e renais. Apesar de ser conhecida a incidência significativa de casos fenotipicamente normais (até cerca de 40%) <sup>(4, 6)</sup>, este facto não se verificou na nossa casuística pois em todos foram observadas anomalias somáticas.

Em relação às manifestações hematológicas, a trombocitopenia associada a anemia macrocítica foi a alteração inicial mais frequente, verificando-se que a pancitopenia se instalou progressivamente em todos os doentes e que a idade média de falência medular foi de 6.6 anos, de acordo com o descrito na literatura <sup>(4, 11)</sup>.

Quanto ao tratamento, os androgénios e corticoesteroides, apesar de aumentarem a sobrevida, é à custa de efeitos secundários importantes, facto que foi confirmado no nosso grupo de doentes. Dois doentes efectuaram TMO com dadores HLA-compatíveis pelo que realçamos as limitações deste tipo de tratamento dado o escasso número de dadores.

A idade média de sobrevida dos oito casos foi de 13,5 anos. Comparativamente com o descrito na literatura, (25 anos) <sup>(3)</sup> é inferior, muito provavelmente pelo facto de termos dois casos falecidos precocemente, aos 2 e 7 anos respectivamente, por cardiopatia congénita e carcinoma hepatocelular. As causas principais de mortalidade reflectem por um lado as complicações inerentes à falência medular e por outro a evolução para doença maligna.

Perante a heterogeneidade clínica da Anemia de Fanconi, o início precoce de falência medular, risco aumentado de neoplasias associadas à evolução da doença, deve-se suspeitar desta entidade clínica numa criança com alterações hematológicas inexplicáveis, nomeadamente macrocitose, com ou sem citopenias.

Por outro lado, o seu diagnóstico deve ser o mais rápido possível com o objectivo de pesquisar atempadamente um dador HLA-compatível para efectuar TMO, que é a única hipótese de cura actualmente.

## Bibliografia

1. Alter BP, Young NS: The Bone Marrow failure Syndromes. In: Nathan DG, Orkin SH, eds. Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed; vol. 1 WB Saunders Co. 1998; 258-73.
2. Liu JM, Buchwald M, Walsh CE, Young NS. Fanconi Anemia and Novel Strategies for Therapy. *Blood* 1994; 84(12): 3995-4007.
3. Alter BP. Annotation. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol* 1993; 85: 9.
4. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: A report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993; 91: 1116.
5. Costa S, Santos F, Jacobetty J, Almeida B, Freitas O, Rosado L. Anemia de Fanconi: Revisão de 3 anos. *Atualidade Pediatria* 1999; 2: 23-5.
6. Glanz A, Fraser FC. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. *J Med Genet* 1982; 19: 412-6.
7. Glader BE, Guinan E, Lipton JM, Boxer L. Congenital Bone Marrow Failure Syndromes. In: American Society of Hematology Education Program Book 1998; 384-90.
8. Guinan EC, Lopez KD, Huhn RD, Felsler JM, Nathan DG. Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with Fanconi anemia. *J Pediatr* 1994; 124(1): 144-50.
9. Rackoff WR, Orazi A, Robinson CA, Cooper RJ, Alter BP, Freedman MH, et al. Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study. *Blood* 1996; 88(5): 1588-93.
10. Hows JM, Chapple M, Marsh JCW, Durrant S, Yin JL, Swirsky D et al. Bone marrow transplantation for Fanconi's anaemia: the Hammersmith experience 1977-89. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 629-34.
11. Socie G, Devergie A, Girinski T, Piel G, Ribaud P, Esperou H, et al. Transplantation for Fanconi's anaemia: long-term follow-up of fifty patients transplanted from a sibling donor after low-dose cyclophosphamide and thoraco-abdominal irradiation for conditioning. *Br J Haematol* 1998; 103: 249-55.
12. Lo Ten Foe JR, Kwee ML, Rooimans MA, Oostra AB, Veerman AJ, Van Weel M, et al: Somatic Mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *Eur J Hum Genet* 1997; 5(3): 137-48.
13. Cancer Genetics. In: Connor M, Ferguson-Smith M, eds Essential Medical Genetics. 5th ed; London: Blackwell Science Ltd 1997; 162-76.