

Anemia de Fanconi – Variabilidade Fenotípica da Doença em Duas Irmãs

MARISOL GUERRA ¹, MARIA SAMEIRO-BARREIRINHO ¹, RICARDO ARAÚJO ², ELÍSIO COSTA ¹,
CRISTINA GONÇALVES ³, BEATRIZ PORTO ⁴, JOSÉ BARBOT ¹

¹ Serviço de Hematologia do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia

² Serviço de Nefrologia do Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia

³ Serviço de Hematologia do Hospital Geral de Santo António

⁴ Laboratório de Citogenética do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Resumo

Os autores apresentam o caso de uma jovem de 15 anos de idade, sexo feminino, com antecedentes de infecções do tracto urinário de repetição e com malformações congénitas esqueléticas e hipoplasia renal direita, orientada para estudo de bicitopenia (leucopenia e trombocitopenia ligeiras). Apresentava macrocitose e hemoglobina fetal aumentada. A cultura de linfócitos com diepoxibutano revelou instabilidade cromossómica característica da Anemia de Fanconi.

A irmã da doente, de 9 anos de idade, sem qualquer malformação congénita detectável e sem alterações hematológicas para além de macrocitose ligeira apresentava uma instabilidade cromossómica sobreponível à da irmã.

Palavras-Chave: Anemia de Fanconi, relação fenótipo-genótipo, anemia.

Summary

Fanconi Anemia – Phenotypic Variability in Two Sisters

The authors report the case of a 15-years-old girl, studied for a mild leukopenia and thrombocytopenia. She had recurrent urinary tract infections and congenital hand skeletal malformations. There was peripheral macrocytosis and elevated fetal haemoglobin. Dyepoxybutane lymphocyte culture revealed the chromosomal instability typical of Fanconi's Anemia. The abdominal sonography showed hypoplasia of the right kidney. Seriated mictional cystourethrography revealed a bilateral vesico-ureteral reflux, grade II.

Correspondência: José Barbot
Serviço de Hematologia
Hospital de Crianças Maria Pia
Rua da Boavista, 827
4050 Porto

Aceite para publicação em 13/03/2000.

Entregue para publicação em 16/02/2000.

Her sister, 9-years-old, with only isolated macrocytosis, expressed the characteristically chromosomal instability of Fanconi's Anemia.

Key-Words: Fanconi's Anemia; Phenotype-genotype relation, anemia.

Introdução

O diagnóstico da Anemia de Fanconi foi durante bastantes anos reservado a doentes que apresentam em simultâneo Anemia Aplástica Hereditária e anomalias físicas congénitas ⁽¹⁾.

A doença foi entretanto definida como Síndrome de instabilidade cromossómica. A demonstração laboratorial desta instabilidade passou, a partir da década de 80, a constituir critério diagnóstico principal independentemente da presença ou não de hipoplasia medular ^(2, 3, 4).

Tal facto conduziu ao diagnóstico de doença, particularmente em familiares de doentes afectados, mesmo face à presença mínima ou nula de manifestações clínicas. Esta constatação veio sugerir tratar-se de uma doença subdiagnosticada e como tal com incidência superior à presumida ^(2, 4). A literatura refere alguns casos de variabilidade fenotípica significativa entre irmãos, inclusivamente em gémeos homozigóticos ⁽⁵⁾.

A AF é uma doença heterogénea, com uma grande variabilidade clínica de doente para doente. As suas manifestações clínicas podem incluir pigmentações cutâneas (hiperpigmentação generalizada, manchas «café au lait» ou outras discromias), anomalias esqueléticas (polegar e rádio), cardíacas, genitais, renais e do tracto urinário, assim como surdez, microftalmia, estrabismo, atraso do crescimento e alterações da aprendizagem. As alterações hematológicas aparecem habitualmente na primeira década

da da vida (80% dos casos diagnosticam-se entre os 2 e os 13 anos) evoluindo para pancitopenia. A anemia macrocítica e a trombocitopenia geralmente aparecem antes da leucopenia. Em alguns doentes as alterações hematológicas são mais tardias. Os doentes apresentam uma eritropoiese similar à fetal, com incremento da expressão do antígeno i e da concentração de hemoglobina F eritrocitária (4, 6, 7, 8).

É uma doença autossómica recessiva, estando identificados 8 grupos de genes de complementação (do grupo A ao grupo H), sendo os mais frequentes os dos grupos A e C já clonados (4).

Em doentes pertencentes ao mesmo grupo de complementação existe variabilidade mutacional e clínica. Apesar de se ter demonstrado que algumas mutações se associam a fenótipos mais graves do que outras, o facto de poder existir discordância no fenótipo em doentes pertencentes à mesma família indica que factores ambientais também serão determinantes da gravidade da clínica. Em 10-25% dos doentes com AF pode ser demonstrado mosaïcismo com duas populações linfocitárias nas culturas de linfócitos sendo uma sensível e a outra não aos agentes clastogénicos (4).

O diagnóstico mais precoce da doença veio permitir a profilaxia de contacto com drogas e tóxicos que potenciam a aplasia medular. Este facto associado ao recurso a transplante de medula óssea veio aumentar a esperança média de vida nas últimas décadas, assim como alterar o espectro das causas de morte mais frequentes que passou a integrar fundamentalmente os tumores sólidos em prejuízo dos tumores líquidos e das complicações inerentes às citopenias periféricas (1, 4).

Caso Clínico

Os autores apresentam o caso de uma jovem de 15 anos de idade, orientada para a consulta para esclarecimento de leucopenia e trombocitopenia ligeiras. Primeira filha de pais não consanguíneos, saudáveis e sem antecedentes familiares relevantes. Referencia a mau desenvolvimento estaturoponderal e intelectual. Nos antecedentes patológicos referia a infecções do tracto urinário de repetição.

No exame objectivo apresentava baixa estatura ($p < 5$), microftalmia, manchas «café au lait» nos membros superiores, deformidade dos polegares, alargamento dos punhos e das articulações interfalângicas proximais. Restante exame sem alterações (Quadro I).

Analicamente (Quadro II) detectou-se leucopenia ($3.5 \times 10^9/l$ – 55% de neutrófilos e 32% de linfócitos) e trombocitopenia ($80 \times 10^9/l$) ligeiras e macrocitose (VGM – 116 fl.). Esfregaço de sangue periférico não informativo. Hemoglobina F aumentada (5.7%). Desidrogenase láctica e bilirrubinas normais. Testes de antiglobulina directo e indirecto negativos. Função renal normal. Urina tipo II normal.

A radiografia das mãos revelou ausência do primeiro metacarpiano da mão direita e deformidade do polegar da mão esquerda (Fig. 1). A ecografia renal mostrou hipoplasia renal direita e ausência de dilatações pielocaliciais. A cistouretrografia miccional seriada revelou refluxo vesicouretral bilateral de grau IV/V à direita e III/V à esquerda. O DMSA pa99 revelou rim direito com 9% de função e esquerdo (91%) vicariante (sem cicatrizes). O ecocardiograma não apresentou qualquer tipo de malformação.

QUADRO I

Alterações morfológicas dos casos clínicos

| | | | | | Alterações morfológicas | | | | |
|--------|----------|----------------------|--------------|-------------------|------------------------------|-------------------------|----------------|--|------------------------|
| | Sexo | Idade de diagnóstico | Idade actual | Estatura * | Alterações de aprendizagem * | Alterações urológicas * | Microftalmia * | Alterações esqueléticas * | Alterações cutâneas |
| Caso 1 | Feminino | 12 A | 22 A | Baixa ($p < 5$) | Sim | Nefropatia de refluxo | Não | Agénese do primeiro metacarpiano direito e deformidade do polegar esquerdo | Manchas «café au lait» |
| Caso 2 | Feminino | 6 A | 16 A | Normal | Não | Não | Não | Não | Não |
| Mãe | Feminino | — | — | Normal | Não | Não | Não | Não | Não |

* Critérios do IFAR

QUADRO II

Alterações hematológicas nos dois casos clínicos

| | | Caso 1 | Caso 2 |
|--|--------------|---------------|---------------|
| Hb (gr/dl) | Apresentação | 11.8 | 13 |
| | Actualmente | 11.5 | 12.5 |
| VGM (fl) | Apresentação | 116 | 93 |
| | Actualmente | 113 | 102 |
| Hb F (%) | Apresentação | 5.7 | 0.9 |
| | Actualmente | 2.4 | 0.6 |
| Leucócitos (X 10⁹/l) | Apresentação | 3.5 | 4.8 |
| | Actualmente | 2.1 | 4.0 |
| Plaquetas (X 10⁹/l) | Apresentação | 64 | 270 |
| | Actualmente | 103 | 210 |



FIG. 1 – Radiografia das mãos com ausência do primeiro metacarpiano da mão direita e deformidade do polegar da mão esquerda.

A pesquisa (Fig. 2) de quebras cromossômicas espontâneas e induzidas por diepoxibutano (DEB) revelou uma fragilidade compatível com o diagnóstico de AF (Quadro III).

QUADRO III

Resultado do estudo de instabilidade cromossômica

| | Quebras espontâneas | | | Quebras induzidas por DEB | | |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| | % de células com quebras | N.º quebras / célula | N.º quebras / célula aberrante | % de células com quebras | N.º quebras / célula | N.º quebras / célula aberrante |
| Caso 1 | 20 | 0.26 | 1.29 | 80 | 4.0 | 5.0 |
| Caso 2 | 17.5 | 0.18 | 1.0 | 90 | 7.1 | 7.9 |
| Mãe | 0 | 0 | 0 | 25 | 0.44 | 1.75 |
| Controlo negativo | 0 | 0 | 0 | 33.3 | 0.75 | 2.25 |
| Controlo positivo | 35.3 | 0.66 | 1.62 | 70 | 2.8 | 4.0 |

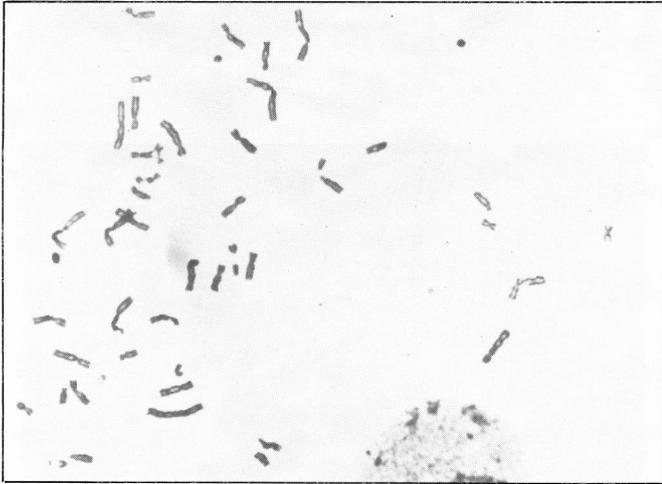


FIG. 2 – Quebras cromossômicas induzidas por DEB em culturas de linfócitos.

Hematologicamente nos 7 anos de seguimento não se assistiu a um agravamento das citopenias periféricas (Quadro II). Pelo contrário do ponto de vista renal a sua nefropatia de refluxo conduziu a nefroureterectomia direita. Manteve uma função renal com clearance de creatinina de 85 ml/minuto/1.73 m². Esteve sempre normotensa. De referir a osteopenia / osteoporose consequente à osteodistrofia renal.

No âmbito do estudo familiar foi estudada a irmã, de 9 anos de idade, que apresentava um bom desenvolvimento estatura-ponderal e intelectual, na ausência de malformações congénitas. Analiticamente não se verificava qualquer citopenia periférica, embora apresentasse uma macrocitose ligeira (VGM - 93 fl). A pesquisa de quebras cromossômicas revelou uma fragilidade sobreponível à da irmã (Quadro III).

Nos 7 anos de seguimento o seu quadro hematológico permaneceu normal com excepção da macrocitose que se acentuou (Quadro II).

Discussão

Contrariamente ao que se pensava, o fenótipo da AF é extremamente variável facto que retira sensibilidade ao diagnóstico feito na base de critérios clínicos em exclusivo ^(1, 2, 4). Em oposição, a demonstração de hipersensibilidade dos linfócitos aos efeitos do DEB veio conferir à doença um marcador a nível do genótipo de grande sensibilidade nas suas fases pré-anemia e anémica, assim como no diagnóstico pré-natal ⁽⁷⁾.

Existem na literatura algumas referências ^(5, 7) a falta de concordância no fenótipo em elementos da mesma família, como é o caso das duas irmãs apresentadas.

O facto da doença da irmã mais afectada ter sido diagnosticada apenas aos 12 anos de idade terá resultado da sua raridade, com consequente baixo índice de suspeita. A maior precocidade do diagnóstico da segunda, resultou do estudo familiar efectuado. De outra forma seria por certo muito mais tardio. Esta situação demonstra a dificuldade em estabelecer elementos de ordem clínica e laboratorial mínimos que conduzam à suspeita fundamentada da doença com consequente estudo citogenético.

O Registo Internacional da Anemia de Fanconi (IFAR) mostra que 40% dos doentes que o integram não apresentam alterações morfológicas, 40% apresentam simultaneamente alterações morfológicas e hematológicas e 20% unicamente alterações morfológicas ^(2, 7).

Num esforço de responder a esta questão o IFAR elaborou um sistema de análise multifactorial com 8 variáveis (Quadro IV), clínicas e laboratoriais, de forma a aumentar a capacidade de discriminação entre os doentes com hipersensibilidade ao DEB e os não doentes. As limitações deste sistema são demonstradas por estas duas irmãs, já que a mais velha tem um *score* superior a 4, enquanto a mais nova teria um *score* de 0. Efectivamente verifica-se que grande parte dos doentes sem alterações morfológicas são excluídos ^(1, 2, 6).

QUADRO IV

Lista de variáveis do IFAR

- Atraso de crescimento
- Alterações Urológicas
- Microftalmia
- Alterações de aprendizagem
- Marcas de nascença
- Trombocitopenia
- Malformações do rádio e do cúbito
- Outras alterações esqueléticas

Os avanços recentes e futuros do conhecimento a nível da genética molecular da doença poderão vir a estabelecer uma correlação genótipo-fenótipo mais precisa que explique esta variabilidade. Por enquanto, parece evidente que outros factores genéticos ou ambientais e/ou alterações durante a embriogénese podem ser co-responsáveis pela expressão fenotípica da doença ^(4, 5).

Bibliografia

1. Nathan DG, Oski F. Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia. W B Saunders Company, 1998.
2. Young NS, Alter BP. Aplastic Anemia Acquired and Inherited. Philadelphia. W B Saunders Company, 1994.
3. Wods D. DNA repair disorders. *Arch Dis Child* 1998; 78: 178-84.
4. García MM, Ramos MML, Miranda BE. Anemia de Fanconi. *Sangre* 1999; 44: 55-64.
5. Koc A, Pronk JC et al. Variable pathogenicity of exon 43 del (FAA) in four Fanconi Anaemia patients within a consanguineous family. *Br J Haematol* 1999; 104: 127-30.
6. Beutler E, Litchman M A et al. Williams Hematology. Philadelphia. McGraw-Hill, 1995.
7. Giampietro PF, Adlert-Brecher B et al. The need for more Accurate and timely diagnosis in Fanconi Anemia: A report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics* 1993; 91: 1116-20.
8. Costa S, Santos F, Jacobetty J, Almeida B, Freitas O, Rosado L. Anemia de Fanconi: revisão de 3 anos. *Atualidades Pediátricas* 1999; 2: 23-5.