



RELATO DE CASO



Anemia de Fanconi em paciente pediátrico

Fanconi's anemia in a pediatric patient

Anne Karoline Pires de Jesus^{1,*} , Carolina Lipi Cerdeira¹ , Flavia de Lima Franco¹ , Gustavo Fonseca Lemos Calixto¹ , Rafael Del Valle da Silva¹ , Alessandra dos Santos Danziger Silverio¹ 

¹Universidade José do Rosário Vellano (Unifenas). Alfenas, Minas Gerais, Brasil.

Recebido em 5/8/2021, aceito em 24/10/2021, publicado em 28/12/2021

PALAVRAS-CHAVE

Anemia de Fanconi
Fimose
Manchas café com leite
Relato de caso
Transplante de medula óssea

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é um distúrbio genético raro, herdado de maneira autossômica recessiva e caracterizado por uma depressão medular progressiva, alterações morfológicas, como manchas café-com-leite, ausência de quirodáctilo, atrofia de genitália, hipogonadismo, baixa estatura, susceptibilidade a eventos mielodisplásicos, dentre outros. Trata-se de um paciente de 10 anos que procurou atendimento médico para avaliação de fimose e testículo retrátil bilateral. Verificou-se ausência do primeiro quirodáctilo direito, manchas café-com-leite e de fácies sindrômica, além de plaquetopenia e dores abdominais. O teste de fragilidade cromossômica confirmou a suspeita clínica de AF. A investigação é complexa e a clínica essencial para confirmação. O tratamento mais adequado é o transplante de medula óssea, podendo acarretar a cura dos sintomas hematológicos, como foi o caso em questão.

KEYWORDS

Bone marrow transplantation
Café-au-lait spots
Case report
Fanconi Anemia
Phimosis

ABSTRACT

Fanconi Anemia (FA) is a rare genetic autosomal-recessive disorder characterized by progressive spinal depression, morphological alterations such as café-au-lait spots, absence of fingers, genital atrophy, hypogonadism, short stature, susceptibility to myelodysplastic events, among others. We report a 10-year-old patient who sought medical care for evaluation of phimosis and bilateral retractile testis. There was an absence of the first right finger, café-au-lait spots, and syndromic facies, in addition to thrombocytopenia and abdominal pain. The chromosomal fragility test confirmed the clinical suspicion of FA. The investigation is complex and clinical evidence is essential for confirmation. The most appropriate treatment is bone marrow transplantation, which may lead to resolving hematological symptoms, as was the case in question.

*Autor de correspondência:

Departamento de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano.

End.: Rod. MG 179, Km 0, s/n. Campus Universitário. Alfenas, MG, Brasil | CEP: 37.130-000

Tel: (35) 3299-3166

E-mail: annekaroline.p@hotmail.com (Pires de Jesus AK)

Este estudo foi realizado na Universidade Jose do Rosário Vellano.

<https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i4.1192>

Como citar este artigo: Pires de Jesus AK, Cerdeira CL, Franco FL, Calixto GFL, Silva RDV, Silverio ASD. Fanconi's anemia in a pediatric patient. Rev Cienc Saude. 2021;11(4):108-111. <https://doi.org/10.21876/rcshci.v11i4.1192>

2236-3785/© 2021 Revista Ciências em Saúde. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob uma licença

CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.pt_BR)



INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF) é um distúrbio autossômico recessivo por instabilidade cromossômica caracterizado por insuficiência medular progressiva, anormalidades congênitas e grande predisposição ao desenvolvimento de mielodisplasia, leucemias e tumores sólidos de cabeça e pescoço. As manifestações hematológicas aparecem ao redor dos oito anos de idade. As mutações que ocorrem nos genes dos pacientes com AF impedem que o reparo ao DNA seja feito de maneira adequada e isso ativa a apoptose celular, levando à depleção das células-tronco hematopoiéticas, causando pancitopenia¹. É bem reconhecida a presença de malformações da pele (manchas café-com-leite), do sistema esquelético (alterações de polegares e rádio), do sistema nervoso central, do trato geniturinário e outros².

O diagnóstico da AF é fundamentado nas manifestações clínicas e no histórico médico, e confirmado pelas modificações criptogênicas espontâneas e induzidas por agentes clastogênicos. O tratamento de suporte inclui a transfusão de hemoderivados e o controle das complicações infecciosas. O tratamento mais adequado para controle a longo prazo é o transplante de medula óssea, que pode levar à cura dos sintomas hematológicos, como é o caso do paciente descrito¹. O presente relato foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFENAS (CAAE 47209421.1.0000.5143, parecer número 4.807.321). Respeitaram-se todas as normas de condução de estudos em humanos estabelecidas na Resolução CNS 466/12 e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado pelo responsável.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente RHT, 10 anos em 2021, sexo masculino, compareceu em 2012 para avaliação devido fimose e testículo retrátil bilateral. Durante o exame físico, foi notada a ausência do primeiro quirodáctilo direito, manchas café-com-leite no hipocôndrio direito e região lombar (Figuras 1 a 3), além da presença de fáceis sindrômica. Mãe relatou leve hipoacusia. Apresentava bom estado geral. Foram evidenciados plaquetopenia e anemia (hemácias 4,2 milhões/mm³; hemoglobina 11,9 g/dL; hematócrito 39%; VCM 81 fL; HCM 28,1 pg; CHCM 32,4 g/dL; plaquetas 97.000/mm³; leucócitos 11.600/mm³).

Devido às alterações hematológicas, deformidades ósseas e manchas características na pele foi salientado a possibilidade do diagnóstico AF, o que foi confirmado pelo teste de fragilidade cromossômica, que detectou um elevado número de quebras cromossômicas, confirmando o diagnóstico, sendo assim o paciente encaminhado para tratamento.

Em 2015 foi realizado o transplante alogênico de medula óssea a partir das células da mãe, antecedido de quimioterapia por sete dias como forma de preparação da medula. Três dias após o transplante foi diagnosticada rejeição enxerto versus hospedeiro, sendo realizada administração de prednisona 15 mg diariamente por dois anos. Fez acompanhamento anual em hospital especializado e semestral em ambulatório de hematologia.

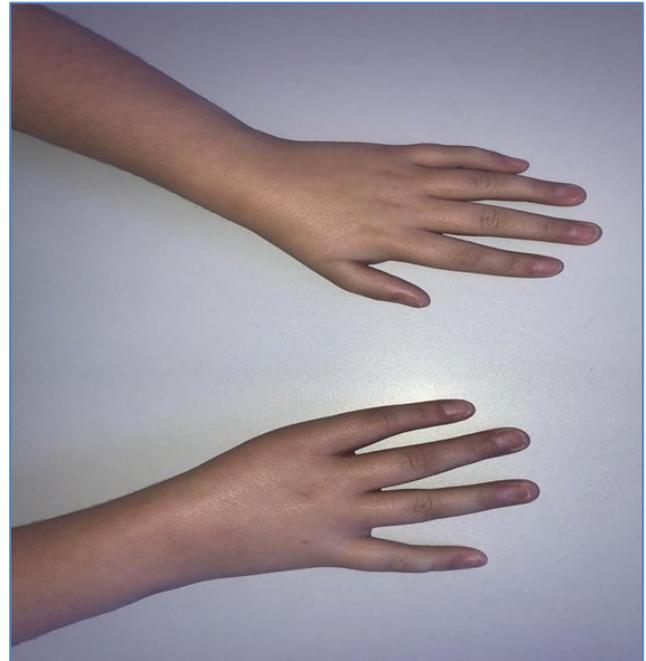


Figura 1 – Ausência do primeiro quirodáctilo direito.



Figura 2 – Mancha café com leite.

Em 2017, retorna relatando infecções urinárias recorrentes, sendo realizada no mesmo ano postectomia e no ano seguinte orquidopexia (correção de testículo retrátil) e herniorrafia inguinal direita. Após a postectomia houve resolução das infecções urinárias de repetição. Ainda em 2017 foi constatada alteração hepática (TGO 43 U/L e TGP 75 U/L), sendo

prescrito ácido ursodesoxicólico 150 mg via oral diariamente. Em 2018 retorna quadro laboratorial sugestivo de hipotireoidismo (TSH 6,0 UI/mL e T4 livre 0,4 ng/dL) sendo prescrito levotiroxina 12,5 mg diariamente. Até o momento, o paciente encontra-se bem, levando uma vida sem limitações e intercorrência.



Figura 3 – Manchas café com leite.

DISCUSSÃO

A Anemia de Fanconi é um distúrbio recessivo heterogêneo, descrita pela aplasia de medula óssea, com prevalência de 0,5 a 2,5 por milhão de recém-nascidos, sendo a frequência de ocorrência 1:300^{3,4}. É caracterizada por anormalidades físicas, insuficiência da medula óssea e aumento do risco de malignidade. As anormalidades físicas estão presentes em aproximadamente 75% dos indivíduos afetados e incluem um ou mais dos seguintes: baixa estatura, pigmentação anormal da pele, malformações esqueléticas dos membros superiores e/ou inferiores, microcefalia e anomalias do trato oftálmico e geniturinário⁵.

A frequência de anormalidades no desenvolvimento do trato genital é maior nos pacientes com AF quando comparada ao restante da população^{6,7}. Entre os problemas genitais no sexo masculino estão a presença de micropênis, criptorquidia, hipospádia, fimose, azospermia e pequenos testículos para a idade e condição puberal^{6,7}. O paciente relatado era do sexo masculino, possuía fimose e testículos retráteis bilateralmente, sendo realizada a cirurgia de

postectomia e orquidopexia direita para a resolução dos quadros.

É comum encontrar anormalidades hematológicas em pacientes com AF, sendo sete anos a idade mediana de apresentação (variando do nascimento a 31 anos)¹. Ao nascer, geralmente os valores hematológicos estão normais, porém, principalmente nos primeiros 10 anos de vida, os sinais de anormalidades hematológicas aparecem². O paciente citado apresentava trombocitopenia, sendo diagnosticada em consulta no ambulatório de hematologia.

No relato em questão, a mãe relatou leve hipoacusia. Pacientes com AF podem apresentar perda ou anomalias auditivas⁸. As manifestações otológicas incluem anomalias morfológicas que afetam as estruturas da orelha e a perda auditiva geralmente é condutiva, mas perda auditiva neurosensorial também foi observada⁶.

Outro achado clínico na AF é o hipotireoidismo. Cerca de 60% dos indivíduos têm hipotireoidismo primário, que apesar do seu mecanismo ser incerto, geralmente não é de natureza autoimune⁷.

Devido o início tardio da anemia em relação a outras citopenias, aos diversos diagnósticos diferenciais e à alta variabilidade no fenótipo, um diagnóstico clínico correto é difícil e pode ser prolongado. Esse fato pode ser muito prejudicial aos pacientes⁹.

O principal método para confirmar o diagnóstico de AF é o teste de degradação cromossômica que se baseia na hipersensibilidade celular das pessoas afetadas aos agentes de reticulação da cadeia de DNA, como mitomicina C e diepoxibutano. Para realizar este teste utiliza-se uma amostra de sangue periférico do paciente. A análise é feita através da contagem do número de cromossomos e observação qualquer tipo de falha, quebra ou rearranjo que tenha sido provocado pelo agente químico¹⁰. O teste é altamente sensível e específico, porém inacessível na maioria dos hospitais devido sua sofisticação. Felizmente o paciente em questão foi bem assistido, sendo submetido ao teste e dispondo de rápido acesso ao tratamento.

Foi realizado o transplante alogênico de células hematopoéticas, que é a única terapia curativa para as manifestações hematológicas⁵, podendo também restaurar a hematopoiese a longo prazo. Porém alguns pacientes podem apresentar complicações específicas da doença, como endocrinopatias e aumento do risco de carcinoma de células escamosas¹². O transplante alogênico define-se pelas células precursoras da medula originarem-se de outro indivíduo, de acordo com o nível de compatibilidade do material sanguíneo. No caso em questão a mãe do paciente apresentava compatibilidade, sendo ela a doadora.

Antes do procedimento citado, o paciente foi submetido a quimioterapia por sete dias. O receptor ao qual vai receber as células do doador precisa passar por um regime de condicionamento, assim, o paciente será induzido à imunossupressão através de uma quimioterapia ou radioterapia em altas doses para erradicar a doença inicial, deixando espaço para o transplante da nova medula¹³. Esta conduta minimiza a toxicidade para o hospedeiro e causa menos doença do enxerto versus hospedeiro¹⁴. Vale ressaltar que apesar do paciente em questão ter sido submetido à

quimioterapia, desenvolveu a doença. A doença do enxerto versus hospedeiro é uma síndrome clínica caracterizada por febre, náuseas, vômitos, diarreia e distúrbio hepático. É comumente observada nos transplantes de medula óssea alogênicos, que pode ser aguda ou crônica, afetando cerca de 50% a 80% dos pacientes transplantados¹⁵. Com o diagnóstico rápido e preciso da AF foi possível estabelecer uma conduta e um tratamento adequado com desfecho satisfatório.

CONCLUSÃO

Atualmente o diagnóstico e tratamento da AF é complexo. O diagnóstico é obtido pela história clínica e

exame físico. O teste confirmatório é feito através de reações espontâneas e induzidas por diepoxibutano. É preciso, um diagnóstico oportuno, correto e urgente, devido à evolução precoce da doença e à necessidade de encontrar doadores compatíveis para futuro transplante de células-tronco hematopoiéticas.

O transplante de medula óssea continua sendo a melhor opção terapêutica e a única possibilidade de cura para os sintomas hematopoiéticos. Tendo em vista a grande variação da apresentação clínica, o pequeno número de casos registrados na literatura e a elevada morbidade das diferentes formas de tratamento, a descrição de casos como este é fundamental e de extrema importância.

REFERÊNCIAS

- Soulier J. Fanconi anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;492-7. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.492> PMID:22160080
- Geiselhart A, Lier A, Walter D, Milsom MD. Disrupted signaling through the Fanconi Anemia pathway leads to dysfunctional hematopoietic stem cell biology: underlying mechanisms and potential therapeutic strategies. Anemia. 2012;2012:265790. <https://doi.org/10.1155/2012/265790> PMID:22675615 PMCid:PMC3366203
- Oostra AB, Nieuwint AWM, Joenje H, de Winter JP. Diagnosis of fanconi anemia: chromosomal breakage analysis. Anemia. 2012;2012:238731. <https://doi.org/10.1155/2012/238731> PMID:22693659 PMCid:PMC3368163
- Beltrame MP. Recuperação imune em pacientes com Anemia de Fanconi após transplante de Medula Óssea Alogênico [Doctorate Thesis in Health Sciences] Curitiba: UFPR; 2013. Available from: <https://www.acervodigital.ufpr.br/handle/1884/35108>
- Mehta PA, Ebens C. Fanconi anemia. GeneReviews® [Internet]. 2002 [updated 2021 Jun 3; cited 2021 Nov 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK1401/>
- Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. Mut Res. 2009;668(1-2):4-10. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.01.013> PMID:19622403 PMCid:PMC2742943
- Petryk A, Shankar RK, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(3):803-11. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-4357> PMID:25575015 PMCid:PMC4333044
- Younghoon Kee, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J Clin Invest. 2012;122(11):3799-806. <https://doi.org/10.1172/JCI58321> PMID:23114602 PMCid:PMC3484428
- Ferreira D. Análise da literatura sobre Anemia de Fanconi: Aspectos clínicos e laboratoriais. [Pós-graduação em Hematologia e Banco de Sangue]. São Jose do Rio Preto: Academia de Ciência e Tecnologia; 2020 [cited 2021 Nov 21]. Available from: <https://bit.ly/3CBd4Co>
- Abreu F; Evaluation of chromosomal abnormalities frequency in patients suspected with Fanconi Anemia in spontaneous and induced with diepoxibutane lymphocyte cultures; Rev Ciênc Méd Biol. 2013 [cited 2021 Nov 21];12(3):318-23. Available from: <https://bit.ly/3qYRZ2u>
- Anur P, Friedman DN, Sklar C, Oeffinger K, Castiel M, Kearney J, et al. Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors. Bone Marrow Transplant. 2016;51(7):938-44. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.32> PMID:26999465 PMCid:PMC4968886
- Ferri F. Oncologia e Hematologia: recomendações atualizadas de diagnóstico e tratamento. 1a ed. Elsevier: Amsterdã;2019.
- MacMillan ML, Wagner JE. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia - when and how? Br J Haematol. 2010;149(1):14-21. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08078.x> PMID:20136826
- Funke VAM, Moreira MCR, Vigorito AC. Acute and chronic Graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Rev Assoc Med Bras (1992). 2016;62 Suppl 1:44-50. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.suppl1.44> PMID:27982319
- Souza PFA. Doença do enxerto versus hospedeiro: fisiopatologia e implicações clínicas. [Trabalho de Conclusão de Curso - Graduação em Biomedicina] Brasília: UNICEUB; 2019 [cited 2021 Nov 21]. Available from: <https://bit.ly/3oQffNo>

Conflitos de interesse: Os autores informam não haver conflitos de interesse relacionados a este artigo.

Contribuição individual dos autores:

Concepção e desenho do estudo: AKPJ, CLC

Coleta de dados: AKPJ, CLC

Redação do manuscrito: AKPJ, CLC, FLF, GFLC, RDVS

Revisão crítica do texto: ASDS, AKPJ, CLC

Aprovação final do manuscrito*: AKPJ, CLC, FLF, GFLC, RDVS, ASDS

Responsabilidade geral pelo estudo: ASDS

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito submetido para publicação da Rev Cienc Saude.

Informações sobre financiamento: não se aplica.