



CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO LATO-SENSU EM HEMATOLOGIA E BANCO
DE SANGUE
ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

**ANÁLISE DA LITERATURA SOBRE ANEMIA DE FANCONI: ASPECTOS CLÍNICOS
E LABORATORIAIS**

Débora Cristina Ferreira

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP
2020

Débora Cristina Ferreira

**ANÁLISE DE LITERATURA SOBRE ANEMIA DE FANCONI: ASPECTOS
CLÍNICOS E LABORATORIAIS**

ARTIGO CIENTÍFICO APRESENTADO À ACT
– ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO COMO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO
DE PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA
E BANCO DE SANGUE.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-SP
2020

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO	5
OBJETIVO	6
DESENVOLVIMENTO.....	6
1- Características Clínicas	6
1.1 Manifestações Físicas	6
1.2 Alterações Hematológicas e de Exames Laboratoriais.....	8
2- Diagnóstico.....	9
2.1 Diagnóstico Diferencial	11
2.2 Teste de Complementação.....	11
3- TRATAMENTO.....	12
4- Predisposição e Desenvolvimento de Câncer na AF	12
4.1 SMD	13
4.2 Leucemia	13
5- Incidência e Mortalidade.....	14
6- PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	14
7- CONCLUSÃO	15
8- REFERÊNCIAS.....	16

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma alteração genética caracterizada por múltiplas anomalias congênitas, anormalidades hematológicas e predisposição a uma variedade de tumores. É uma doença causada por mutações em genes relacionados ao sistema de reparo. Devido a sua heterogeneidade gênica, o diagnóstico molecular dessa alteração é complexo. A variabilidade fenotípica desta síndrome dificulta o diagnóstico com base nas características clínicas, sendo necessários testes citogenéticos para sua confirmação, utilizando agentes alquilantes à cultura celular, que induzem a um aumento de quebras cromossômicas e à formação de figuras radiais características da doença.

Devido o início tardio da anemia, em relação a outras citopenias, e a alta variabilidade no fenótipo, um diagnóstico clínico correto é difícil e pode ser prolongado. Esse fato pode ser prejudicial aos pacientes, devido à necessidade de evitar a exposição a agentes tóxicos e a triagem de neoplasias associadas à doença. No entanto, é preciso, um diagnóstico oportuno, correto e urgente, devido à evolução precoce da doença em relação à malignidade e à necessidade precoce de encontrar doadores compatíveis para futuro transplante de células-tronco hematopoiéticas. Felizmente, a hipersensibilidade das células da AF ao efeito clastogênico (quebra de cromossomos) dos agentes de reticulação de DNA, em particular ao diepoxibutano (DEB), fornece um marcador exclusivo para o diagnóstico.

Em razão de características inerentes à síndrome em questão, o tratamento de tais neoplasias é particularmente difícil. Por isso, no presente trabalho, foi realizada uma revisão sumária da literatura a respeito do tema.

Palavras-chave: Anemia de Fanconi, variabilidade genética/fenotípica, tumores;

ABSTRACT

Fanconi Anemia (AF) is a genetic disorder characterized by multiple congenital anomalies, hematological abnormalities and predisposition to a variety of tumors. It is a disease caused by mutations in genes related to the repair system. Due to its genetic heterogeneity, the molecular diagnosis of this alteration is complex. The phenotypic variability of this syndrome makes diagnosis difficult based on clinical characteristics, requiring cytogenetic tests for its confirmation, using alkylating agents to cell culture, which induce an increase in breaks and the formation of radial figures characteristic of the disease.

Due to the late onset of anemia, in relation to other cytopenias, and the high variability in the phenotype, a correct clinical diagnosis is difficult and can be prolonged. This fact can be harmful to patients, due to the need to avoid exposure to toxic agents and screening for neoplasms associated with the disease. However, there is an urgent need for a timely and correct diagnosis, due to the early evolution of the disease in relation to malignancy and the early need to find compatible donors for future hematopoietic stem cell transplantation. Fortunately, the hypersensitivity of FA cells to the clastogenic effect (chromosome breakdown) of DNA crosslinking agents, in particular to diepoxybutane (DEB), provides a unique marker for diagnosis.

Due to characteristics inherent to the syndrome in question, the treatment of such neoplasms is particularly difficult. Therefore, in the present work, a summary review of the literature was carried out on the subject.

INTRODUÇÃO

A anemia de Fanconi também conhecida como síndrome da pancitopenia de Fanconi, é uma doença genética rara, e heterogênia ⁽¹⁾, de herança autossômica recessiva, e, portanto, é hereditária. Caracteriza-se por múltiplas anomalias congênitas, anormalidades hematológicas, instabilidade cromossômica e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias. Possui incidência de aproximadamente 1/360.000 nascimentos⁽²⁾.

Foi descrita primeiramente pelo pediatra suíço Guido Fanconi em 1927 como uma forma familiar de anemia aplástica observada em três irmãos, com idades entre cinco e sete anos, que apresentavam estatura baixa, malformações esqueléticas, hipogonadismo, hiperpigmentação na pele e pancitopenia (Alter, 1996; Alter, 2003; Fanconi, 1927; Giampietro et al., 1997), que apresentava uma evolução rápida e fatal.

E devido a sua heterogeneidade genética e fenotípica a doença também pode cursar com retardo de crescimento, microcefalia, malformações de rádio e polegar, anomalias renais, deformações faciais e deficiência mental ^{7,8,9,10}. Temos citada, ainda, a consangüinidade como fator predisponente¹¹.

Desde então, a Anemia Fanconi (AF) é conhecida como síndrome autossômica recessiva, diagnosticada a partir de testes de instabilidade cromossômica em resposta ao diepoxibutano (DEB), mitomicina C ou outros agentes clastogênicos¹².

Estudos moleculares da AF indicam que, em geral, as células apresentam defeitos nos processos de reparo do DNA, que ocorrem normalmente durante o ciclo celular ou em resposta a algum dano ao DNA. Mutações que ocorrem nos genes que codificam as

proteínas da AF provocam alterações no mecanismo de reparo, resultando nas características clínicas e celulares observadas na AF. (MONTES DE OCA et al., 2005). Atualmente, é considerada a causa hereditária mais comum de falência da medula óssea. Os pacientes possuem risco aumentado para tumores tanto hematológicos como para sólidos (aqui se inclui a leucemia, carcinomas e tumores hepáticos) ^(14,15).

São muitos os genes responsáveis pela doença, que pode ser de herança ligada ao X e, principalmente, autossômica recessiva; contudo, todos possuem um ponto em comum: agem controlando mecanismos de reparo do DNA^(14,16).

O agravamento da pancitopenia, levando a falência da medula óssea, somado à predisposição á tumores sólidos e neoplasias hematológicas, além da heterogeneidade dessa síndrome, tornam o diagnóstico e seu tratamento clínico um desafio, fazendo dela um importante campo para pesquisas citogenéticas, e inovações no tratamento, objetivando um melhor prognóstico aos pacientes.

Nesta revisão, foram evidenciadas as principais características clínicas dessa síndrome, os principais e habituais tratamentos, além enfatizar as principais doenças semelhantes, favorecendo um diagnóstico diferencial adequado.

OBJETIVO

Realizar uma revisão sistemática da literatura científica sobre a anemia de Fanconi, evidenciando a importância de estudos que possibilitem uma melhor caracterização, tanto clínica como genética dos pacientes portadores dessa síndrome.

DESENVOLVIMENTO

1- Características Clínicas

1.1 Manifestações Físicas

Os pacientes com AF caracterizaram-se por um fenótipo amplo, oscilando desde um quadro de pancitopenia sem distorções até a presença de múltiplas malformações sem alterações hematológicas sendo, portanto, de difícil diagnóstico, mas apesar disso, existem alguns sinais clínicos que podem auxiliar em sua detecção. Por exemplo, achados

exclusivamente verificados entre os pacientes com AF incluíram algumas alterações craniofaciais (como face triangular e orelhas em abano) e manchas café com leite ⁽³⁾.

Segundo Alter (2002), aproximadamente 75% dos pacientes com AF apresentam defeitos ao nascimento: pigmentação da pele e manchas de coloração café com leite presentes em mais de 50% dos pacientes; baixa estatura (50%); anomalias do polegar ou rádio (40%); gônadas masculinas anormais (30%); microcefalia (25%); anomalias oculares (20%); defeitos estruturais renais (20%); baixo peso ao nascimento (10%); atraso no desenvolvimento (10%) e problemas de audição (10%). Além destas, outras manifestações menos comuns incluem: hidrocefalia, micrognatia, face de pássaro, braquicefalia e bossa frontal (ALTER, 2002).

As alterações congênicas mais comuns descritas por Pasquini e Zanis-Neto (2004) foram:

- manchas na pele caracterizadas por hiperpigmentações, tipo "café com leite", que se devem à deposição de melanina em determinados locais da pele.

- malformações cardíacas e renais;

- defeitos esqueléticos como: ausência do rádio e do polegar, polegar hipoplásico ou extranumerário ou de topografia anômala, sindactilia, dedos e falanges extranumerárias, microcefalia, nanismo, ausência ou hipoplasia do primeiro metacarpiano, hipoplasia tenar, luxação congênita do quadril e espinha bífida;

- anormalidades da face ou mandibular, microdontia, microftalmia, microstomia, estrabismo, retardo mental, surdez ou malformações das orelhas e pregas epicânticas;

- alterações endócrinas como hipodesenvolvimento gonadal e espermatogênese diminuída.

A AF é também associada ao retardo de crescimento pré e pós-natal, em 54-77% dos casos, e baixo peso ao nascimento. Isso pode estar relacionado à deficiência de hormônio de crescimento ou hipotireoidismo, pois em estudo prospectivo com 54 indivíduos, 44% destes tiveram uma resposta subnormal à estimulação com hormônio de crescimento e 36% apresentavam hipotireoidismo (Wajnrajch et al., 2001).

A baixa estatura aparece como uma das principais características físicas observadas nessa doença, com mais de 60% dos indivíduos segundo Giampietro et al. (1993). As malformações faciais observadas nos pacientes são principalmente: face dismórfica, micrognatia e microcefalia, base nasal ampla, fendas palpebrais estreitas e pregas epicânticas (Tischkowitz e Hodgson, 2003). No entanto, de 25 a 40% dos pacientes são fisicamente normais (Kee e D'Andrea, 2012).

1.2 Alterações Hematológicas e de Exames Laboratoriais

A mais importante das características clínicas na AF é a hematológica, responsável pelo grande número de morbidade e mortalidade. A incidência de anemia aplástica da síndrome mieloplásica (SMD) e da leucemia mieloide aguda (LMA) é alta em portadores de AF. Ao nascimento, a contagem de células do sangue é geralmente normal, e, macrocitose é geralmente a primeira anomalia detectada, seguida de trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas) e neutropenia (diminuição do número de neutrófilos). Pancitopenia está presente tipicamente em crianças com idades entre cinco e 10 anos, em média inicia-se aos sete anos. A pancitopenia é um quadro anômalo caracterizado pela alteração de duas a três linhagens celulares sanguíneas. Progressiva, torna-se fatal devido a infecções e hemorragias (Rosenberg et al., 2004).

Clinicamente a AF é uma doença caracterizada por uma falência generalizada e progressiva da medula óssea (pancitopenia). As manifestações clínicas são variáveis, de acordo com os sintomas relacionados à anemia, infecções associadas à neutropenia, e sangramento relacionado à trombocitopenia (ALTAY et al., 1997).

Freqüentemente este processo tem início com a redução dos valores em sangue periférico (trombocitopenia, leucopenia e anemia), sendo a medula óssea inicialmente normocelular e tornando-se progressivamente hipoplásica (GROSS et al., 2002). Três graus de comprometimento medular podem ser definidos, os quais são baseados na literatura e aplicáveis na prática clínica (BUTTURINI et al., 1994; GUARDIOLA et al., 2000):

Grau I → Sem falha medular. Critérios: plaquetas acima de 100.000/ μ L; neutrófilos acima de 100/ μ L; hemoglobina acima de 10 g/dL.

- Grau II → Falha medular inicial. Pelo menos um dos critérios: plaquetas entre 100.000/ μ L e 20.000/ μ L; neutrófilos entre 1.000/ μ L e 500/ μ L; hemoglobina menor que 10g/dl; sem necessidade de transfusões ou até 20 transfusões.

- Grau III → Falha medular avançada. Pelo menos um dos critérios: plaquetas abaixo de 20.000/ μ L; neutrófilos abaixo de 500/ μ L ou necessidade de mais de 20 transfusões de hemácias e/ou plaquetas.

Outros dados comuns no sangue periférico são: aumento da hemoglobina fetal, aumento de alfa-I-fetoproteína e diminuição da incorporação de ferro nos eritrócitos circulantes ⁽²⁷⁾. O prognóstico é geralmente grave, levando a óbito em menos de dois anos após o início das manifestações hematológicas, embora existam casos de sobrevida

prolongada ^(28,27). As causas mais freqüentes de óbito são anemia severa, hemorragias, leucemia aguda e septicemia ^(27,29). Alterações nos níveis de glicose/insulina também são comuns e os autores concluíram que somado a baixa estatura, uma característica observada na maioria dos indivíduos portadores, as endocrinopatias adquiridas devem prejudicar ainda mais o crescimento (Tischkowitz e Dokal, 2004).

De acordo com ZEN et al as alterações hematológicas, foram muito mais frequentes nos indivíduos com AF e consistiram de história de equimoses, hematomas e petéquias em 42%; infecções também em 42%; linfadenopatias 28%; hepatoesplenomegalia 14% e diarreia 14% nos pacientes relatados na pesquisa realizada.

2- Diagnóstico

Dada a alta variabilidade genética (treze grupos de complementação foram identificados, cada um com genes apresentando várias mutações diferentes), portanto, um diagnóstico molecular rápido não é possível. No entanto, existe uma necessidade urgente de um diagnóstico oportuno e correto, devido à evolução precoce da doença em relação à malignidade e à necessidade precoce de encontrar doadores compatíveis para futuro transplante de células-tronco hematopoiéticas. Felizmente, a hipersensibilidade das células AF ao efeito clastogênico (quebra de cromossomos) dos agentes de reticulação de DNA, em particular ao diepoxibutano (DEB), fornece um marcador exclusivo para o diagnóstico.

Quando o pediatra Guido Fanconi descreveu primeiramente a AF, não imaginava que a mesma fosse futuramente revelar um importante mecanismo de defesa celular contra a instabilidade genética ⁽³²⁾. Apesar de se tratar de uma doença gênica e não cromossômica, o diagnóstico da AF é usualmente confirmado por um exame de cariótipo específico. Utiliza-se uma técnica diferenciada com substâncias clastogênicas como o DEB ou a mitomicina C (MMC), que promovem dano ao DNA, quebra e rearranjo dos cromossomos e morte celular. Isso é de grande importância, pois, apesar de indivíduos com a síndrome apresentarem uma predisposição espontânea a quebras cromossômicas, em alguns casos as culturas basais (sem esses agentes) podem mostrar resultados normais (considerados falsos-negativos). O teste com DEB é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da AF (este é mais sensível que a MMC). Os resultados obtidos são comparados aos de um grupo controle normal, especialmente pareado para o sexo e a idade. Analisam-se microscopicamente um mínimo de 25 metáfases por cultivo.

Os cromossomos de pacientes com AF tendem a se romper espontaneamente e quebram mais facilmente na presença das substâncias utilizadas, inclusive se reagrupando,

formando figuras radiais ou letras. Essas figuras são consideradas trirradiais quando há duas quebras e tetrarradiais quando há três. No estudo, conta-se o número, tipo de quebras cromossômicas detectadas em cada célula e a distribuição destas ^(33,34,35). O grau de sensibilidade ao DEB ou à MMC não se correlaciona nem com o fenótipo, nem com a gravidade da doença. De acordo com o IFAR (Internacional Fanconi Anemia Registry), os homozigotos mutantes apresentam, em média, 8,96% de quebras cromossômicas por células (variação de 1,3 a 23,9%) após cultura dos linfócitos do sangue periférico com DEB, comparados com uma média de 0,06% (variação de 0 a 0,36%) em controles normais (Auerbach et al., 1989; Auerbach, 1995; Rodriguez, 2003).

Atualmente, a análise citogenética para detecção da instabilidade cromossômica induzida por DEB é o teste padrão-ouro para o diagnóstico de FA. Mas, é importante estar ciente de que indivíduos heterozigotos para a AF não podem ser detectados por meio desse teste com DEB/MMC, pois, os portadores heterozigotos são assintomáticos e suas células não apresentam sensibilidade a fatores clastogênicos, dificultando assim o diagnóstico (Kutler et al., 2003; Magdalena, 1999). Apesar do DEB teste não detectar heterozigotos e de gerar resultados falso-negativos, ele ainda permanece como o principal método utilizado no diagnóstico da AF (Shimamura, 2002).

Entretanto alguns autores questionam a efetividade do teste, uma vez que o exame negativo é encontrado em alguns casos diagnosticados pela análise molecular (Lima, 2003). Além disso, pacientes com mosaicismo para AF (que possuem uma constituição genética com mais de um tipo de linhagem celular, usualmente uma normal e outra alterada para a síndrome) podem apresentar um teste falso-negativo. Desta forma, em casos nos quais a análise do sangue foi normal e persiste a dúvida diagnóstica, é importante avaliar outro tecido com indução de quebras, usualmente fibroblastos (Sagaseta, 2003; Taniguchi, 1993; Green, 2009). Assim, não é possível excluir a hipótese de que algum paciente com resultado negativo para a AF possa ainda apresentar a síndrome.

A base genética da anemia de Fanconi é tão complexa quanto à grande variação na apresentação clínica. Pelo menos oito subtipos (A, B, C, D1, D2, E, F e G), cada qual com um defeito genético distinto, já foram identificados. A patogênese está relacionada a uma falha nos mecanismos de reparo do DNA, com o conseqüente acúmulo de uma grande quantidade de mutações. Estudos recentes sugerem que os genes da anemia de Fanconi, assim como os genes BRCA1 e BRCA2, atuam numa via final comum, que se relaciona com o reparo do DNA (Venkitaraman, 2003).

2.1 Diagnóstico Diferencial

Em diagnóstico citogenético, para distinção entre portadores de AF e o grupo de doenças classificadas como anemia aplástica idiopática (de características muito semelhantes à AF), Cervenka et al. (1982) utilizaram a MMC (mitomicina C) como substância clastogênica. Na concentração de 80 ng/mL de MMC no meio de cultura dos linfócitos, foi observado um aumento de 50 vezes nas quebras cromossômicas e de 200 vezes nas figuras radiais dos linfócitos de pacientes com AF, quando comparado com os valores médios para as células de pacientes com anemia aplástica ou células de indivíduos saudáveis do grupo controle.

Um segundo teste diagnóstico para o distúrbio é a citometria de fluxo baseado na mensuração do aumento da porcentagem de células na fase G2/M em culturas de células sanguíneas periféricas após sensibilização com mostarda de nitrogênio. Este teste foi desenvolvido por Berger et al. (1993) e não deve ser utilizado em indivíduos com complicações hematológicas como mielodisplasia ou leucemia.

2.2 Teste de Complementação

Um terceiro teste relacionado à AF é o teste para análise do fenótipo celular denominado Teste de Complementação. Complementação é definida como a habilidade das células de pacientes com fenótipos similares, devido a mutações em genes diferentes, de restabelecerem o fenótipo selvagem quando hibridizadas (Thompson et al., 2002). No caso da avaliação da AF, o fenótipo celular avaliado é o da instabilidade à cultura com substâncias como DEB e MMC.

Há pelo menos 13 genes envolvidos na apresentação do fenótipo da AF, que correspondem a grupos de complementação que vão de A até N (FANCA-N). Todos os genes localizam-se em regiões bastante distintas, envolvendo tanto cromossomos autossômicos como sexuais (no caso, o cromossomo X) (Taniguchi, 1993; Winter JP 2009; Green AM, 2009; Neveling, 2009). Além disso, várias mutações diferentes têm sido identificadas em cada um desses genes, o que torna a doença ainda mais heterogênea.

3- TRATAMENTO

O tratamento do paciente com AF consiste em procedimentos paliativos e de suporte, os quais melhoram e prolongam suas condições de vida. Esses procedimentos incluem a reposição dos derivados do sangue, administração de andrógenos ou corticosteróides para estimular a medula óssea, o uso de antibióticos de amplo espectro e a prevenção à exposição a agentes que são potencialmente responsáveis por sangramento ou infecção. Além do transplante de medula óssea (TMO) que pode eliminar as manifestações hematológicas da doença que são as principais determinantes da sobrevivência do paciente, independente do grupo de complementação. No entanto, os pacientes são suscetíveis às complicações associadas ao uso de ciclofosfamida (ZANIS-NETO et al., 1995), além da maioria não possuir doador compatível.

Na anemia de Fanconi (AF), o único tratamento com perspectiva de cura hematológica somente é alcançado através do transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Na fase de aplasia, este procedimento atinge resultados excepcionais principalmente no paciente pouco transfundido e que tenha um irmão totalmente compatível. O tratamento de suporte para os pacientes com falência medular concentra-se no uso de andrógenos, fatores de crescimento e transfusões sanguíneas. Nos pacientes com mielodisplasia e leucemia, os resultados são inferiores e apenas 10% a 20% se beneficiam com TCTH, embora ainda seja o tratamento de escolha associado a radioterapia ou outras drogas no condicionamento (Buchwald,2000; Medeiros, 1999).

A dificuldade no reparo do DNA é o principal defeito na anemia de Fanconi, por isso a tolerância aos agentes alquilantes é muito baixa e os efeitos tóxicos nas mucosas podem ser muito graves e até mesmo fatais quando as doses dos agentes usados no condicionamento não forem reduzidas drasticamente (Buchwald, 2000; Zanis-Neto, 1995).

As indicações de TCTH em anemia de Fanconi:

- Citopenia de risco (neutropenia) / Pancitopenia e
- Aumento da necessidade transfusional

4- Predisposição e Desenvolvimento de Câncer na AF

Para os pacientes que atingem a idade adulta, existe um alto risco para o desenvolvimento de tumores sólidos, principalmente tumores hepáticos e carcinomas de células escamosas de esôfago, orofaringe e da vulva (Alter, 1993; Alter, 1996; Lustig, 1995). Outros tipos de tumores menos encontrados são os adenocarcinomas do estômago,

tumores de mama, os meduloblastomas, os tumores de Wilms, os linfomas, os retinoblastomas e os osteossarcomas (de Chadarévian et al., 1985; Gibbons et al., 1995; Hilgigliol et al., 1981; Jacobs e Karabus, 1984; Levinson e Vicente, 1977; Van Niekerk et al., 1987).

Um estudo com indivíduos do IFAR (International Fanconi Anemia Registry) sugere a ocorrência de anemia aplástica precocemente em indivíduos portadores (risco de 84% até 20 anos), seguido de anomalias citogenéticas clonais (risco de 67% até 30 anos) e mais tarde leucemia (risco de 52% para SMD e LMA até 40 anos de idade). Desenvolvimento de tumores hepáticos ocorre em 5% dos pacientes descritos na literatura (Rosenberg et al., 2003).

4.1 SMD

A síndrome mielodisplásica (termo descrito por Bennet et al., (1982) ou mielodisplasia são desordens hematológicas de cronicidade variável e pouco definidas que evoluem para leucemias agudas. Pré-leucemia, termo introduzido por Block et al. (1953) para também caracterizar mielodisplasia, foi descrito por Linman et al., (1970) que encontrou pacientes com anemia que não tinham evidência de deficiência nutricional e que se apresentavam refratários ao tratamento com ferro. De acordo com Butturini (1994), os indivíduos que apresentam mielodisplasia são caracterizados pela presença de 5% a 30% de blastos mielóides na medula óssea e de 5% a 10% de blastos no sangue, enquanto indivíduos com LMA apresentam mais de 30% dos blastos na medula e mais de 20% no sangue.

Em estudo realizado por Alter et al. (2000), em pacientes com AF, 32% dos indivíduos analisados apresentavam SMD com quadro clínico caracterizado por pancitopenia e aumento no número de células da medula óssea.

4.2 Leucemia

De acordo com Stites et al. (2000) o termo leucemia é descrito como sendo uma neoplasia hematológica caracterizada pela presença de células malignas na medula óssea e no sangue. As leucemias mielogênicas iniciam-se pela produção cancerosa de células mielogênicas jovens na medula óssea as quais são disseminadas por todo o corpo (Guyton e Hall, 1998). Em pacientes com AF, a incidência cumulativa de leucemia está em torno de 10% em indivíduos portadores com até 25 anos de idade, de acordo com dados de Alter (2003) e de mais dois estudos (Kutler et al., 2003 e Rosenberg et al., 2003).

Schaison et al. (1983) acompanharam a evolução de 44 pacientes com AF entre 1962 e 1980, na França. A idade média de diagnóstico para AF foi de oito anos (mas podendo ser diagnosticada desde os sete meses a 29 anos) e a incidência de leucemia foi de 30% durante o período de acompanhamento dos pacientes (Rodriguez, 2003).

Auerbach e Allen (1991) analisaram todos os pacientes com AF do Registro Internacional da Anemia de Fanconi (IFAR) e constataram uma incidência de leucemia 15.000 vezes maior que a observada em crianças da população em geral. Outro estudo com 388 pacientes com AF realizado por Butturini (1994) permitiu calcular o estimado risco para o desenvolvimento de anormalidades hematopoiéticas e morte devido a causas hematológicas até a idade de 40, sendo de 98% e 81%, respectivamente. Dos 388 pacientes, 85% desenvolveram anomalias hematológicas, sendo que as mais comuns foram a trombocitopenia isolada e a pancitopenia, as quais estavam associadas à diminuição no número de células da medula óssea em 75% dos casos estudados. O risco para pancitopenia foi de 84% até os 20 anos, seguido de anomalias citogenéticas clonais (risco de 67% até os 30 anos) (Rodriguez, 2003).

5- Incidência e Mortalidade

A incidência mundial da AF é de aproximadamente três por milhão e a frequência de heterozigotos é estimada em um para 300 na Europa e Estados Unidos. Essa doença tem sido relatada em vários grupos étnicos, e mutações têm sido descritas em judeus Ashkenazi, com frequência de 1 para 89, e em africanos da África do Sul em 1 para 83 (Tischkowitz e Dokal, 2004). No Brasil, não há dados sobre a prevalência da AF.

6- PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Nessa pesquisa exploratória o intuito foi aprofundar os conhecimentos sobre Anemia de Fanconi, seus aspectos clínicos e laboratoriais, diagnóstico, tratamento, predisposição a ocorrência de neoplasias hematológicas ou tumores sólidos. Para alcançar os objetivos propostos, realizou-se uma revisão da literatura, através de artigos científicos publicados em revistas indexadas, com busca nas bases de dados bibliográficos SciELO, Lilacs e PubMed, sendo estas fontes de pesquisas importantes na área da saúde. O intuito

foi encontrar artigos no idioma português e inglês, que discutissem os temas relacionados com o objetivo do trabalho, usando descritores como Anemia de Fanconi/ Síndrome de Faconi. De acordo com alguns critérios os artigos encontrados foram selecionados ou excluídos. Os selecionados foram lidos e as informações relevantes foram transcritas para um protocolo criado para este fim. Os resultados alcançados nas pesquisas foram analisados e confrontados com a literatura.

7- CONCLUSÃO

O diagnóstico rápido e preciso desta doença é importante para o monitoramento dos pacientes, para as decisões terapêuticas e para o aconselhamento genético às famílias. A importância de estudos que possibilitem uma melhor caracterização, tanto clínica como genética de pacientes com AF tem sido muito considerada, pois estes pacientes mostram um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, principalmente leucemias e síndromes mielodisplásicas.

Diante dos avanços no tratamento, bem como o conhecimento da fisiopatologia desta doença, a sobrevida média aumentou para 30 anos nos pacientes estudados entre 1991 e 2000, quando comparada com a sobrevida observada no estudo anterior, que era de 19 anos, nos pacientes estudados entre 1981 e 1990 nos EUA (TANIGUCHI; D'ANDREA, 2006). Aparentemente a definição da mutação específica que o paciente apresenta parece ter uma maior relevância no acompanhamento clínico do que somente a definição do grupo de complementação (KUTLER et al., 2003).

Significativamente, novos estudos de terapia genética estão atualmente em andamento para investigar a restauração progressiva da hematopoiese em pacientes com FA por CTH (células tronco hematopoéticas) autólogos corrigidos por genes. Esses avanços indicam que a terapia genética pode em breve ser usada como uma alternativa eficiente e segura para o tratamento hematopoiético de pacientes com FA.

A AF é uma doença sistêmica e, independente do tratamento recebido, todos os pacientes necessitam de um acompanhamento ao longo de suas vidas. As anormalidades congênitas, complicações endocrinológicas ou reprodutivas, neoplasias malignas, acúmulo de ferro decorrente das transfusões sanguíneas, uso prolongado de andrógenos e complicações inerentes ao próprio TCTH são pontos de destaque que não devem ser negligenciados.

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, reveste-se de grande dificuldade o diagnóstico correto. Por conseguinte, todo esforço deve ser feito no sentido de sua detecção precoce, para evitar a piora da síndrome.

8- REFERÊNCIAS

1. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM) [homepage on the Internet]. Baltimore e Bethesda: BeMcKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine [cited 2010 Sept 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. . Sagaseta IM, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. *Anales Sis San Navarra* 2003;26:63-78.
3. ZEN, Paulo Ricardo G. et al . Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n3/a14v29n3.pdf>>. Acesso em: 28 Maio 2020.
4. Giampietro PF, Verlander PC, Davis JG, Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia in patients without congenital malformations: an International Fanconi Anemia Registry study. *Am J Med Genet* 1997; 68:58-61
5. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am. J. Hematol* 1996; 53: 99-110
6. Alter BP. Fanconi's anaemia and its variability. *Br J Haematol.* 1993; 85(1):9-14.
7. GAIND, B. N.; BASU, T. K. & VAISHNAVA, S. — Fanconi's anaemia: a case report. *Ind. Pediatr.* 15:601, 1978.'
8. LI , F. P. — Classical Fanconi anemia in a family with hypoplastic anemia. *J. Pediatr.* 92:943, 1978.
9. SALMON, M. A. & LINDEBAUM, R. H. — *Developmental Defects and Syndromes.* H. M. & M., Aylesburg (England), 1978, pg. 211.
10. SWIFT, M. R. & HIRSCHHORN, K. — Fanconi's anaemia. Inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. *Ann. int. Med.* 65:486, 1966.
11. Zanis JN. Bone marrow transplantation for Fanconi anemia, decreasing the cyclophosphamide dose without irradiation. Brazil, Curitiba, 1999. 128 f. Dissertation (Doctorate in Internal Medicine) – Section of Science of Health, Federal University of Paraná.

12. PASQUINI, Ricardo et al. Carcinoma de células escamosas em língua pós-transplante de medula óssea por Anemia de Fanconi. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.25 no.4 São José do Rio Preto 2003. Disponível em:< <https://doi.org/10.1590/S1516-84842003000400010>>. Acesso em: 20 Maio 2020.
13. MONTES DE OCA, R.; ANDREASSEN, P. R.; MARGOSSIAN, S. P.; GREGORY, R. C.; TANIGUCHI, T.; WANG, X.; HOUGHTALING, S.; GROMPE, M.; D'ANDREA, A. D. Regulated interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2 with chromatin. Blood, v.105, n.3, p.1003-1009, 2005.
14. Kennedy RD, D'Andrea AD. DNA repair pathways in clinical practice: lessons from pediatric cancer susceptibility syndromes. J Clin Oncol 2006;24:3799-808.
15. Tootian S, Mahjoubi F, Rahnema M, Hormozian F, Mortezaipoor F, Razazian F et al. Cytogenetic investigation in Iranian patients suspected with Fanconi anemia. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:834-6.
16. Taniguchi T. Fanconi Anemia. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington; 1993.
17. ZEN, Paulo Ricardo G. et al. Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/rpp/v29n3/a14v29n3.pdf>>. Acesso em: 28 Maio 2020.
18. ALTER, B. P. Bone marrow failure syndromes in children. Pediatr Clin North Am, v.49, n.5, p.973-88, 2002.
19. PASQUINI, R.; ZANIS-NETO, J. Anemia de Fanconi. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2004. p.169-179.
20. Wajnrajch MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). Pediatrics 2001; 107:744-54.
21. KEE, Younghoon and D'Andrea, Alan D. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J Clin Invest. 2012. Disponível em:< <https://doi.org/10.1172/JCI58321>>. Acesso em: 10 Jun. 2020
22. TISCHKOWITZ MD, HODGSON SV. Fanconi anaemia. Journal of Medical Genetics 2003;40:1-10.
23. Rosenberg PS, Huang Y. Individualized risks of first adverse events in patients with Fanconi anemia. Blood 2004; Prepublished online 2004.
24. ALTAY, C.; ALIKAŞIFOĞLU, M.; KARA, A.; TUNÇBILEK, E.; OZBEK, N.; SCHROEDERKURTH, T. M. Analysis of 65 Turkish patients with congenital aplastic anemia (Fanconi anemia and non-Fanconi anemia): Hacettepe experience. Clin Genet, v.51, n.5, p.296-302, 1997.

25. BUTTURINI, A.; GALE, R. P.; VERLANDER, P. C.; ADLER-BRECHER, B.; GILLIO, A. P.; AUERBACH, A. D. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*, v.84, n.5, p.1650-1655, 1994.
26. GUARDIOLA, P.; PASQUINI, R.; DOKAL, I.; ORTEGA, J. J.; van WEEL-SIPMAN, M.; MARSH, J. C.; BALL, S.E.; LOCATELLI, F.; VERMYLEN, C.; SKINNER, R.; LJUNGMAN, P.; MINIERO, R.; SHAW, P. J.; SOUILLET, G.; MICHALLET, M.; BEKASSY, A. N.; KRIVAN, G.; DI BARTOLOMEO, P.; HEILMANN, C.; ZANESCO, L.; CAHN, J. Y.; ARCESE, W.; BACIGALUPO, A.; GLUCKMAN, E. Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: a study on behalf of the European Group for blood and Marrow Transplantation. *Blood*, v.95, n.2, p.422-429, 2000.
27. NILSON, L. R. — Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). *Acta paed.* 49:518, 1960.
28. McDONALD, R. & MIBASHAN, R. S. — Prolonged remission in Fanconi type anemia. *Helv. paed. Acta* 6:566, 1968.
29. MEME, J. S.; ODUORI, M. I. & GRIPENBERG, V. — Fanconi's aplastic anaemia: a case report of an affected african child and a review of the literature. *East african Med. J.* 52:462, 1975.
30. Tischkowitz MD, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia -clinical and molecular aspects 2004; 126:176-191.
31. Anemia de Fanconi: diagnóstico citogenético de 40 casos. *Acta Med Port*; 24(3): 405-12, 2011.
32. de Winter JP, Joenje H. The genetic and molecular basis of Fanconi anemia. *Mutat Res* 2009;668:11-9.
33. Sagaseta IM, Molina J, Lezáun I, Valiente A, Durán G. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. *Anales Sis San Navarra* 2003;26:63-78.
34. Lima CS, Lourenço GJ, Rodriguez DE, Zocca M, Bertuzzo CS. Cytogenetic and molecular diagnosis of Fanconi anemia. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003;25:191-2.
35. Korgaonkar S, Ghosh K, Vundinti BR. Clinical, genetic and cytogenetic study of Fanconi anemia in an Indian population. *Hematology* 2010;15:58-62.
36. Auerbach AD, Rogatko A, Achroeder-Kurth TM. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to dyepoxibutane sensitivity. *Blood* 1989; 73(2):391-396.
37. Auerbach AD. Fanconi anemia. *Dermatol Clinic* 1995; 13(1):41-9.
38. Rodriguez DEA. Estudo molecular da Anemia de Fanconi. 2003. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Campinas.
39. GONÇALVES, Claudia Estela. Estudo molecular do gene Fanca em pacientes com Quadro clínico de anemia de Fanconi. 2014. Tese (Doutorado)- Universidade Estadual de Campinas- Unicamo. Disponível em:<

http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/308602/1/Goncalves_ClaudiaEstela_D.pdf>. Acesso em: 15 Maio 2020.

40. HORTA, Henrique de Lins e et al . Carcinoma de células escamosas da hipofaringe em mulher jovem com anemia de Fanconi. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo , v. 72, n. 6, p. 845-848, dez. 2006 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000600018&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 jun. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000600018>.
41. HORTA, Henrique de Lins e et al . Carcinoma de células escamosas da hipofaringe em mulher jovem com anemia de Fanconi. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo , v. 72, n. 6, p. 845-848, dez. 2006 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992006000600018&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 16 jun. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992006000600018>.
42. VEIGA, Loraine Beatriz Costa. Anemia de Fanconi: análise Citogenética. 2009. Tese (Doutorado)- Universidade Federal do Paraná. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/17872/loraine_tese.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 25 Maio 2020.
43. MEDEIROS, Larissa A.; PASQUINI, Ricardo. Anemia aplásica adquirida e anemia de Fanconi - Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São Paulo , v. 32, supl. 1, p. 40-45, maio 2010 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000700008&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 16 jun. 2020. Epub 11-Jun-2010. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000064>.
44. RIO, Paula; NAVARRO, Susana; BUEREN, Juan A. Advances in Gene Therapy for Fanconi Anemia. **Rev. Human Gene Therapy**. V. 29, No10, Setembro de 2018. Disponível em:< <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/hum.2018.124>> . Acesso em: 30 Maio 2020.