

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto
Pós Graduação “*LATO-SENSU*” em Hematologia Clínica e Laboratorial

Anemia de Fanconi e Suas Implicações

Álison da Silva Magalhães Macedo*

São José do Rio Preto

2022

* Formado em Biomedicina pela Faculdade São Lourenço, acadêmico do curso de Pós-Graduação em Hematologia Clínica e Laboratorial pela Academia de Ciência & Tecnologia de São José do Rio Preto – AC&T.

Agradecimentos

À **Deus** por estar sempre iluminando meus caminhos e operando com toda sua benevolência e sabedoria para que eu, no exercício da minha profissão, seja ferramenta em Suas mãos a fim de servir com alegria e empatia à todos os que a mim chegarem.

Aos amigos e familiares por ouvirem meus indevidos lamentos e me darem ânimo e todo carinho quando minhas forças se esgotaram.

Aos professores por disporem de seus saberes com maestria enriquecendo e abrindo-me a mente para novos pensamentos permitindo-me entregar um serviço com maior qualidade à sociedade.

Ao Laboratório Hematosul de Lambari (MG) e aos colegas de bancada e de curso **Dr. Adriano Machado** e **Dr. Flávio Bacha** que me deram todo o suporte necessário durante o curso, que foram e são parte fundamental na minha formação pessoal e profissional, pelos quais tenho grande estima.

Aos colegas de classe por proporcionarem debates que enriqueceram as aulas, por transformarem a seriedade de um curso de Pós-graduação em momentos de descontração e grandes amizades.

RESUMO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética, de caráter autossômico e recessivo, que foi descrita pela primeira vez em 1927 pelo pediatra suíço chamado Guido Fanconi. Do ponto de vista clínico a AF se mostra extremamente heterogênea havendo sinais desde má formação esquelética (encurtamento dos dedos e membros), hiperpigmentação cutânea, escoliose, má formação do quadril, deficiência do hormônio do crescimento, hipotireoidismo, problemas renais, microftalmia, microcefalia, déficit no desenvolvimento intelectual. Além desses e de muitos outros sinais clínicos que surgem com a AF destaca-se especialmente a hematopoiese ineficiente, principalmente em pacientes homozigotos, aumentando risco de desenvolvimento de anemia aplástica, síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mielóide aguda (LMA). O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica que busca unir o aspecto histórico, fisiopatológico, sintomatológico e terapêutico desta doença.

INTRODUÇÃO

Em 1927 um pediatra suíço chamado Guido Fanconi descreveu um tipo de anemia aplástica hereditária em 3 irmãos de baixa estatura, com hipogonadismo e hiperpigmentação cutânea, à partir daí deu-se caracterização de uma nova doença genética autossômica e recessiva que hoje conhecemos por Anemia de Fanconi⁽¹⁾. A AF é uma doença extremamente heterogênea e seus portadores podem apresentar uma gama larga de anormalidades além de ser um fator de pré-disposição para leucemias, displasia de medula, tumor hepático e carcinomas, e por muitas vezes é apontada como principal causa genética para falência de medula óssea (MO)^(2,3).

Os genes relacionados com a regulação de reparo do DNA, ao sofrerem mutações, tornam-se causadores da AF, sendo de herança autossômica recessiva e raramente ligada ao cromossomo X. Foram identificadas interações entre as proteínas da AF e proteínas como: ATM, BRCA1 e BRCA2, envolvidas no reparo do DNA^(2,4,5). A instabilidade cromossômica gerada com esta interação causa aumento das quebras cromossômicas nas células, de natureza espontânea ou induzida por substâncias como: mitomicina C (MMC), bussulfan, cisplatina e diepoxibutano (DEB)^(6,7).

A heterogeneidade fenotípica da doença é reflexo de sua complexidade genética, pois atualmente foram identificados, como responsáveis pela desordem no sistema de reparo do DNA, 13 genes e seu grupos ou subtipos: *FANCA* (FA-A), *FANCB* (FA-B), *FANCC* (FA-C), *FANCD1/BRCA2* (FA-D1), *FANCD2* (FA-D2), *FANCE* (FA-E), *FANCF* (FA-F), *FANCG/XRCC9* (FA-G), *FANCI/KIAA1794* (FA-I), *FANCJ/BACH1/BRIP1* (FA-J), *FANCL/PHF9* (FA-L), *FANCM/Hef* (FA-M), *FANCM/PALB2* ((FA-N)^(8,9).

Entretanto, a maioria dos pacientes com AF apresentam mutações nos seguintes subtipos: FA-A (66%), FA-C (10%) e FA-G (9%). Esta grande quantidade de mutações e genes envolvidos tornam o diagnóstico da AF muito complexo e difícil^(10,11). Fato este que se agrava quando a ausência das malformações congênitas não despertam a sugestiva para AF, neste caso o diagnóstico ocorrerá, mais provavelmente, no início da expressão das alterações hematológicas que se dá por volta dos sete anos enquanto a expectativa de vida pode chegar em torno dos 40 anos de idade^(12,13).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HEMATOLÓGICAS

A heterogeneidade do perfil clínico dos pacientes AF são explicados pela grande quantidade de genes, mutações e interações que são observadas no estudo genético da doença, porém esta expressão fenotípica nem sempre está presentes nos pacientes com AF. Por isso é comum que o diagnóstico desta doença seja realizado tardiamente após a expressão das alterações hematológicas. Sendo assim, veja na tabela 1, a frequência das anormalidades na AF.

ANORMALIDADE	FREQUÊNCIA (%)
Esquelética (raio radial, quadril, escoliose, costela)	71
Pigmentação da pele (café com leite, hiper/hipopigmentação)	64
Baixa estatura	63
Microftalmia	38
Renal e trato urinário	34
Genital masculino	20
Retardo mental	16
Gastrointestinal	14
Anormalidades cardíacas	13
Auditivas	11
Sistema nervoso central	8
Sem anormalidades	30

Fonte: Dokal, 2000¹⁴

Destaca-se das anormalidades listadas por *Dokal(2000)* como mais comuns as esqueléticas (hipoplasia do rádio e dos dedos polegares). As desordens no crescimento do paciente, que estão ligadas tanto com deficiência do hormônio do crescimento quanto com o hipotireoidismo que começa logo na fase intrauterina tornando corriqueiro o

nascimento abaixo do peso. Outras endocrinopatias também interferem no crescimento do paciente, inclusive há relatos de alteração no níveis de glicose e insulina^{5,15}.

Nos rins as alterações podem ser aplasia unilateral, hipoplasia, rins em forma de ferradura e ureter duplo. A infertilidade e as anormalidades nos órgãos genitais femininos e masculinos são comuns, porém não é generalizada^{16,17}.

Apesar do amplo quadro clínico, a ausência das anormalidades físicas não exclui a doença uma vez que as complicações hematológicas ainda estarão presentes. Do ponto de vista hematológico a evolução é progressiva até o estado de aplasia medular. Seu primeiro sinal é a macrocitose, sendo seguida de trombocitopenia e neutropenia com posterior evolução para pancitopenia (queda dos níveis de todas as células do sangue periférico) por volta dos 7 anos idade^(18,19). Este momento é crucial para o diagnóstico naquela parcela de 30% dos pacientes que não apresentam nenhum tipo de anormalidade (tabela 1). Logo, os pacientes podem apresentar palidez, sangramentos e infecções recorrentes.

Um estudo, envolvendo 388 pacientes, relatado em **Butturini, 1994** afirma que aos 40 anos de idade a chance de desenvolver alguma anormalidade hematológica é de 98% e morte em 81%. Risco de pancitopenia foi de 84% aos 20 anos. O risco de se desenvolver SMD ou LMA aos 40 anos é de 52%. Dos 388 pacientes, 135 ou 35% morreram durante o estudo com idade média de 20 anos. Dentre os falecidos, 120 ou 89% morreram de complicações hematológicas, dos quais: 49 por falência da MO; 37 por complicações no pós-transplante; 34 de SMD ou LMA. Ao passo que os pacientes desenvolvem malignidades hematológicas a complexidade do caso aumenta pois, como são mais sensíveis à toxicidade, o tratamento citotóxico torna-se um grande risco para algumas anormalidades clonais como monossomia 5 e 7⁽²⁰⁾. O risco do desenvolvimento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos (cabeça, pescoço trato gastrointestinal, e genital feminino) aumenta com o avanço da idade⁽²¹⁾.

CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS

Com um aspecto genético tão heterogêneo fez-se necessário o rastreamento dos grupos de complementação porém com o aprofundamento nos estudos, percebeu-se que é de maior importância conhecer o tipo de mutação ocorrida como fator prognóstico para AF⁽²²⁾.

Dois grupos destacam-se em relação ao nível de risco de complicações necessitando de monitoramento constante e intervenções recorrentes, são eles os pacientes com mutações em FANCG e FANCA. Os pacientes do grupo FA-G apresentam um quadro hematológico mais agravado com níveis mais preocupantes de aplasia, tendo grande predisposição para malignidade. Já nos pacientes do grupo FA-A o risco é maior para aqueles que expressam a proteína FANCA com alterações do que para aqueles que apresentam mutação para alelo nulo, e que assim, não expressam tal proteína. Para o grupo FA-C a doença é mais branda, com menos anormalidades e progressão medular mais lenta, porém quando há mutação IVS4 A>T ou deleções do exon 14 a incidência de anormalidades, aplasia em grau mais elevado e a mortalidade aumentam muito⁽²³⁾.

Quando houver impossibilidade de enquadrar um paciente nos subgrupos genéticos mais comuns, é recomendado que se façam testes para detectar o envolvimento dos genes BRCA2 e FANCN, pois pacientes com mutações bialélicas em BRCA2 (mutações deletérias em ambos os alelos, em homozigose ou heterozigose composta) e FANCN (PABL2) são de mau prognóstico, com alta complexidade fenotípica, o primeiro grupo (BRCA2) apresenta risco de desenvolver LMA nos primeiros 5 anos de vida, nestes casos é recomendado que o acompanhamento medular seja frequente e que o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) seja feito antes da progressão para SMD/LMA^(24,25).

O organismo humano sofre diariamente danos em seu DNA causados por agentes endógenos ou exógenos tais como substâncias mutagênicas ou radioativas, porém, em condições normais o próprio DNA possui sua defesa em forma de proteínas reparadoras, chamadas de sentinelas (BRCA1 e BRCA2 entre outros) que buscam amenizar e corrigir esses erros. E é justamente com estas proteínas sentinelas que as proteínas alteradas da AF tem interação levando à desestruturação deste sistema de proteção, atrapalhando a ação detoxificante, a estrutura dos telômeros, desregulando a transcrição, descontrolando todo o ciclo celular e sua apoptose. A origem das anormalidades da AF está tão enraizada na questão genômica que é de fundamental importância que se conheça e estude a fundo os genes e as proteínas envolvidas nesta doença a fim de se conhecer melhor os processos e à partir daí poder entender com mais clareza as instabilidades do material genético e as neoplasias malignas por elas causadas^(26,27,11).

As fases do ciclo celular se prologam como forma de auxílio para que haja tempo suficiente para que as proteínas sentinelas chequem e reparem possíveis quebras na dupla

fita do DNA após uma ação danosa seja endógena ou exógena. Nas lesões mais prejudiciais o reparo é feito através de ligações cruzadas intercadeias que impedem que a fita dupla se rompa e que a replicação e a transcrição seja prejudicada. Em pacientes com AF há um atraso na fase S do ciclo celular justamente onde o processo AF/BRCA é ativado através da monoubiquitinação da FANCD2^(28,29,30).

A monoubiquitinação da FANCD2 é fundamental para que esta seja capaz de se dirigir e se ligar ao local de quebra do DNA, translocada pela BRCA1, para que, com o auxílio de outras proteínas (BRCA2/FANCD1, FANCN, RAD51, MRE11-RAD50-NBS1 e proteína de replicação A {RPA}), o reparo seja realizado. A proteína FANCD2 pode estar associada a dois tipos diferentes de função a depender do tipo de estímulo ao qual é exposta (radiação ionizante ou ligações cruzadas de DNA)⁽³¹⁾.

Quando o estímulo é por radiação ionizante (IR) causando quebra da dupla fita de DNA a FANCD2 será fosforilada provavelmente pela Ataxia Telangiectasia Mutada (ATM) que é uma quinase-proteica ativada pela IR^(32,33). Ainda não é certo como este mecanismo ocorre, mas algumas hipóteses foram levantadas e a mais aceita é que a ATM fosforila inicialmente a BRCA1 e NBS1, esta última se une ao complexo MRE11/RAD50 induzindo assim a fosforilação da FANCD2 na serina 222, este complexo de checagem atuaria então impedindo a replicação do DNA com quebra por IR^(31,34).

Nas respostas à agentes de ligação cruzadas do DNA também há a interação entre NBS1 e o complexo MRE11/RAD50 também interagem com a FANCD2 monoubiquitinada, logo observa-se que as duas proteínas interagem nestes dois processos de reparo de DNA^(32,33).

O centro de origem da AF está na dificuldade da monoubiquitinação da FANCD2 quando esta sofre alguma mutação, sendo assim, sem a molécula de ubiquitina a FANCD2 não consegue se associar à cromatina e à proteína BRCA1 que farão o seu transporte até ao local alvo de dano no DNA. Logo, toda a cadeia de reparação está comprometida, deixando o material genético exposto à maiores quantidades de quebras e mais sensíveis às ações da IR, do oxigênio e dos agentes de ligações cruzadas além do prolongamento das fases G2 e S do ciclo celular e do aumento da produção de fatores tumorais alfa⁽³³⁾.

DIAGNÓSTICO DA ANEMIA DE FANCONI

O diagnóstico da AF pode ser facilitado quando a suspeita é levantada através da presença das anormalidades físicas já acima citadas, porém, nos 30% dos casos em que

não ocorrem tais anormalidades é comum que o diagnóstico seja tardio, com a chegada da juventude e vida adulta. Nestes casos, os primeiros sinais são as elevações nos níveis de hemoglobina fetal e macrocitose, por isso deve-se pensar em AF quando houverem casos inexplicados de macrocitose, hipoplasia, anemia aplástica, citopenia, SMD e LMA em crianças e jovens^(35,36).

O padrão ouro para diagnóstico de AF é o Teste de Quebras Cromossômicas que se baseia no fato de que portadores de tal doença são mais sensíveis quando expostos a agentes como a MMC e DEB. Estes testes citogenéticos podem ser realizados através do cultivo de linfócitos do sangue periférico ou de fibroblastos na pele que são expostos à uma baixa dose de MMC e/ou DEB tendo suas quebras e formações de aspecto radiais (características da AF) quantificadas e expressas em números de alterações por célula e da porcentagem de células com alterações⁽³⁷⁾.

Outra forma muito utilizada para diagnóstico de AF é o método de Western Blot que permite identificar por meio de bandas a isoforma monoubiquitinada da FANCD2 (FANCD2L). A ausência da FANCD2L é característica específica da AF, em decorrência das mutações que causam alterações nas proteínas relacionadas ao reparo do DNA possibilitando a distinção entre AF e as demais doenças genéticas que levam à falha medular^(42,43).

Um fato de suma importância é a questão do mosaicismos genético que é a presença de duas populações de células geneticamente distintas mas que são provenientes de um único zigoto. O mosaicismos genético está presente em cerca de 15 a 25% dos pacientes AF. Este mosaicismos é causado pela reversão do alelo afetado fazendo com que este retorne a sua função normal. Sendo assim, há a possibilidade de que o teste de quebras genéticas seja ambíguo ou falso-negativo uma vez que os linfócitos cultivados sejam de subpopulações distintas fazendo com que haja comportamento normal em mais de 50% das células analisadas. Enquanto isto no teste de Western Blot a ausência da banda correspondente à FANCD2L, que indicaria linfócitos com alelo defeituoso, é mascarada pela subpopulação do mosaicismos genético com alelo revertido e função normal que acaba expressando a banda FANCD2L. Caso os testes de quebra e Western Blot sejam ambíguos ou falso-negativo para AF mas ainda assim haja a suspeita pelo quadro clínico físico e/ou anemia aplástica deve-se substituir os linfócitos periféricos por fibroblastos da pele^(38,39,40,41).

O prolongamento da fase G2 do ciclo celular pode servir também como parâmetro para suspeita de AF, pois os linfócitos periféricos ou os fibroblastos expostos à MMC são submetidos à citometria de fluxo e caso haja grande número de células na fase G2 do ciclo levanta-se a suspeita para presença de AF⁽⁴⁴⁾.

ACOMPANHAMENTO HEMATOLÓGICO

Após confirmado o diagnóstico de AF é de grande importância que se realize o acompanhamento hematológico do paciente mesmo que este ainda não apresente disfunção medular em um primeiro momento, neste caso, há uma recomendação anual. O corriqueiro é que o quadro clínico hematológico ganhe mais importância com o avanço da idade, sendo assim medidas como transfusões sanguíneas, administração de andrógenos e citocinas são comuns⁽⁴⁵⁾.

Um dos principais andrógenos utilizados no tratamento é oximetazona, que por aumentar a produção de eritropoietina, resulta em uma maior celularidade medular na busca por controlar a anemia. Porém, este tratamento merece muita atenção para seus efeitos colaterais, e é obrigatório o monitoramento da função hepática (sorologia trimestral e ultrassonografias anuais) pois há grande risco de desenvolvimento de adenomas ou adenocarcinomas hepáticos além de masculinização, acne, hiperatividade e déficit no crescimento. Podem também serem utilizadas em conjunto com os andrógenos, as citocinas (G-CSF e GM-CSF), principalmente em casos de neutropenia. Assim como o uso de andrógenos tem seus riscos, o uso das citocinas é restrito àqueles pacientes que não possuem anormalidades citogenéticas clonais pois o risco de evolução para uma leucemia seria muito alto^(5,46).

Todas estas medidas acima não possuem perspectiva de cura, pois servem como tratamento de suporte para as complicações medulares (anemia aplástica). Para a AF o único tratamento que pode ser considerado como cura é o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). A raiz principal dos problemas da AF é a dificuldade no reparo do DNA, logo o condicionamento necessário para a realização do TCTH torna-se extremamente tóxico e deve ter as doses de alquilantes reduzidas pois os danos podem, inclusive, serem fatais^(47,48). Para os pacientes com SMD ou LMA o prognóstico não é tão bom, apenas entre 10 e 20% dos casos tem boa evolução e ainda assim este é o tratamento de melhor resultado. Já para pacientes AF pouco transfundidos e com doadores ideais o resultado é excelente. As indicações para aderir ao TCTH são: citopenia de risco (neutropenia), pancitopenia e aumento da necessidade transfusional⁽⁴⁹⁾.

PROCEDIMENTO RECOMENDADO PARA TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Para que haja realização de um TCTH é necessário observar todo o quadro clínico do paciente, inclusive a disponibilidade e a compatibilidade entre receptor e doador. Segundo as Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas o condicionamento e o prognóstico variam bastante a depender da compatibilidade, veja o esquema abaixo⁽⁴⁹⁾.

1. Doador aparentado indêntico (grau de recomendação 1B)

Condicionamento: Ciclofosfamida (CFA) 60mg/Kg/4dias sempre acompanhada de Mesna a 160% da dose de CFA (profilaxia para cistite hemorrágica) em 5 doses (0, 3, 6, 9, 12 horas após CFA) e dexametasona pré-CFA

D-6	D-5	D-4	D-3	D-2	D-1	D ZERO
CFA	CFA	CFA	CFA	-	-	TMO

D-6: dia menos 6 (contagem regressiva), CFA: ciclofosfamida, TMO: transplante de medula óssea

2. Doador não-aparentado (NAP) idêntico e NAP/ familiar com incompatibilidade (grau de recomendação 1C)

Condicionamento: Ciclofosfamida (CFA) 60mg/Kg/4dias + fludarabina (FLU) 125 mg/kg/5dias + globulina antilinfocítica (GAL) 5mg/kg (2 a 4 dias variando com peso do paciente)

D-8	D-7	D-6	D-5	D-4	D-3	D-2	D-1	D ZERO
FLU	FLU+CFA	FLU+CFA	FLU+CFA	FLU+CFA	GAL	GAL	GAL	TMO
				+GAL				

D- 8: dia menos 8 (contagem regressiva), FLU: fudarabina, CFA: ciclofosfamida, GAL: globulina antilinfocítica, TMO: transplante de medula óssea

3. Imunoprofilaxia (grau de recomendação 1C / 2^a)

-Metotrexate (MTX) 15 mg/m² 24 horas após infusão medular e 10 mg/m² no terceiro, sexto e décimo primeiro dias, administração endovenosa(EV).

-Ciclosporina (CSA) D -1 e zero 3mg/Kg/dia (infusão 2 horas EV), e D+1 e +2 via oral (VO) 12 mg/kg/dia. Necessário monitoramento no nível sérico semanal e depois mensal.

Em caso em que o transplante seja feito com sangue de cordão umbilical, com número de células nucleadas totais $<3 \times 10^5$ /Kg de peso (pré-congelamento) o uso de MTX tem sido evitado, sendo opção o uso de corticoides (CTC) ou micofenolato. CTC em concomitância com CSA é uma possível alternativa mas que apresenta um rendimento um pouco inferior na prevenção de infecções, e o uso do micofenolato é dificultado por sua disponibilidade no mercado brasileiro.

Quando os doadores são haploidênticos aos receptores o TCTH tende a ter uma taxa elevada de sucesso, já o contrário, quando há alguma incompatibilidade entre as duas partes o resultado ainda não é tão eficaz porém já houve grande evolução e aumento considerável da expectativa de vida do paciente devido à fatores como o encaminhamento precoce, o aumento de doadores nos registros nacionais e internacionais, os avanços na identificação do HLA e melhora nas técnicas de obtenção e tratamento dessas células-tronco⁽⁵⁰⁾.

COMPLICAÇÕES TARDIAS PÓS-TCTH

O período mais crítico após o TCTH são os dois anos seguintes pois são nestes anos que ocorre a maioria das mortes por complicações tardias, após este período é incomum que isto ocorra. Geralmente tais complicações em sua grande maioria provém da Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda ou crônica, recidiva da doença, infecções ou outras toxicidades agudas. A combinação do avanço da idade e a presença de DECH reduziram drasticamente o tempo de sobrevivência dos pacientes⁽⁵¹⁾. Na pesquisa de *Bathia (2011)*⁽⁵²⁾ pode-se concluir que entre os pacientes com 5 anos após o TCTH há de 4 a 9 vezes mais risco de morrerem nos próximos 30 anos, onde dois terços desenvolveram ao menos uma doença crônica e um quinto tiveram complicações que colocaram sua vida em risco. Já, aos 10 anos de transplante a chance de uma complicação é extremamente alta chegando aos 60%⁽⁵⁴⁾.

Nos pacientes com AF as complicações endocrinológicas são muito importantes pois podem começar a se desenvolver muito cedo já na fase intrauterina, ou ainda serem decorrente dos tratamentos escolhidos. A baixa estatura decorre do hipopituitarismo, deficiência do hormônio do crescimento (GH) e do hormônio tireoidiano e ainda pode ser potencializada pelo uso de andrógenos, que acelera o crescimento e o fechamento das epífises ósseas. O hipotireoidismo é frequentemente encontrado em pacientes pós-TCTH e devem ser realizados os exames para TSH, T4 Livre, e ecografia da tireoide anualmente

e se necessário iniciar a reposição hormonal tanto para o déficit de estatura quanto para o tireoidiano^(52,53,55).

A disfunção gonadal é comumente relatada pós-TCTH principalmente nos pacientes que recebem quimioterapia e radioterapia mieloablativa, porém em pacientes abaixo dos 25 anos há maior chance de recuperação parcial da fertilidade. Quando há mal formação congênitas genito-urinárias a taxa de infertilidade aumenta muito e praticamente não se encontra homens férteis independentemente se houve ou não transplante. Nas mulheres, o risco de infertilidade são muito maiores pois as células dos ovários são muito mais sensíveis à toxicidade do tratamento, ainda mais em casos onde a paciente tem mais de 12 anos e já passou da fase pré-pubere e que receberam os condicionamentos mieloablativos havendo falência ovariana precoce, sendo necessária a reposição hormonal para evitar osteoporose e complicações cardiovasculares^(56,57).

As complicações cardiovasculares ainda não apresentam uma relação específica com os pacientes AF, porém é necessário que se faça o controle e o tratamento da resposta aos procedimentos que causam síndrome metabólica como obesidade central, resistência insulínica, intolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão e diabetes tipo 2 que é presente em 40% dos pacientes que atingem uma maior sobrevida^(58,59,60).

Nos pacientes AF, que por natureza possuem deficiência na reparação do DNA, há uma grande toxicidade nas mucosas levando à mucosite e diarreias muito frequentes. As complicações tardias do trato gastrointestinal e fígado geralmente estão relacionadas à DECH onde há uma elevação persistente nos níveis de transaminases em 10 a 57% dos pacientes até 10 anos pós-TCTH^(56,57,61,62).

A DECH crônica é a complicação pós-TCTH que pode ser considerada como a mais agressiva, pois traz consigo inúmeros problemas, como o envolvimento pulmonar, a necessidade do uso prolongado de corticoides que acarreta em necrose avascular da cabeça do fêmur, intolerância à glicose e hipertensão, principalmente nas crianças, sendo assim, também pode ser considerada a maior causa de redução na sobrevida^(56, 63).

Devido à grande instabilidade genômica e a seleção clonal da células epiteliais geradas pelos condicionamento necessários para o TCTH os tumores sólidos são muito frequentes, principalmente o carcinoma espinocelular (CEC) de cavidade oral, orofaringe e esôfago^(64,65). Em um estudo de *Rosenberg et al (2005)* foram comparados 117 pacientes franceses transplantados com 145 pacientes norte americanos não transplantados e

concluiu-se que o risco de desenvolver CEC foi muito maior no grupo de transplantados e que a DECH foi um dos principais fatores para este resultado⁽⁶⁶⁾. A quimioterapia e a radioterapia também são fatores que aumentam a incidência e a agressividade do CEC de cabeça e pescoço e em sua maioria foram diagnosticados tardiamente e com focos na língua o que contrasta com a população em geral. E mesmo nos poucos casos que foram detectados precocemente estes cânceres foram de caráter agressivo, progressivo e multifocais⁽⁶⁷⁾. Atualmente há novos agentes que se não forem tão eficazes quantos os já existentes são até mais, porém menos tóxicos, melhorando a relação entre o combate do câncer e a hipersensibilidade causada pela AF⁽⁶⁵⁾.

Há algumas complicações oculares importantes, que podem diminuir muito a capacidade visual dos pacientes, e para as crianças isso torna-se mais danoso pois afeta ainda a capacidade do aprendizado. A catarata por exemplo pode ocorrer após irradiação corporal total ou então pelo uso prolongado de corticoides. Outras complicações oculares são a ceratoconjuntivite seca e a retinopatia microvascular isquêmica ^(54, 56, 68).

As complicações renais que são comumente relatadas foram, primeiramente associadas à aplicação de radioterapia durante o condicionamento pré-TCTH, mas estudos comprovaram que pelo contrário, não havia relação entre elas. Hoje sabe-se que o maior fator de risco para insuficiência renal crônica é a maior pré-disposição das crianças que fizeram o TCTH a desenvolverem hipertensão ^(57, 69).

Complicações pulmonares de caráter obstrutivos são mais frequentes no primeiro ano após o TCTH e as de caráter restritivo, que são mais comuns após este período, estão diretamente relacionados a DECH. Estas complicações podem ser consideradas como grande causa de redução da expectativa de vida dos pacientes transplantados podendo ter sua função pulmonar comprometida até 10 anos pós-TCTH⁽⁵⁶⁾.

CONCLUSÃO

A Anemia de Fanconi é uma doença extremamente singular pois seu amplo quadro clínico pode ter início e ser identificado primariamente através de sinais que não estão ligados à hematologia propriamente dita, por outro lado, em uma parte dos casos os únicos indicativos da doença serão apenas os hematológicos. Logo, o acompanhamento médico pode não originar de um médico hematologista porém, este, ao passo que a doença avança torna-se o protagonista. Por sua vez, o tratamento conflita com o principal caráter desta doença que é a hipersensibilidade aos citotóxicos e o transplante de células tronco-

hematopoiéticas, que é seu principal tratamento e o único que visa a cura, traz consigo inúmeros riscos secundários ao paciente. Pode-se observar que a Anemia de Fanconi transita em um campo de dualidades enquanto os profissionais de suporte e os avanços das técnicas médicas buscam equilibrar a balança em visando um tratamento mais eficaz e que garanta a maior qualidade de vida possível ao paciente.

REFERENCIAS

1. **Fanconi G.** Familiaere infantile perniziosaartige Anaemie (pernizioeses Blutbild und Konstitution). *Jahrbuch Kinderheild*1927;**117**:257–80.
2. Kennedy RD, D'Andrea AD. DNA repair pathways in clinical practice: lessons from pediatric cancer susceptibility syndromes. *J Clin Oncol* 2006;**24**:3799-808.
3. Tootian S, Mahjoubi F, Rahnama M, Hormozian F, Mortezapour F, Razazian F *et al* Cytogenetic investigation in Iranian patients suspected with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;**28**:834-6.
4. Taniguchi T. Fanconi Anemia. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993.
5. Tischkowitz MD, Hodgson SV Fanconi anaemia *Journal of Medical Genetics* 2003;**40**:1-10.
6. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br J Haematol*. 2004;**126**:176-91.
7. Kenneth HK. Heritable Diseases with increased sensitivity of celular injury. In: Freedberg IM, Eizen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2003. p.1508-21.
8. LoTen Foe Jr, Rooimans MA, Bosnoyan-Collins L, Alon N, Wijker M, Parker L, et al. Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA. *Nat Genet* 1996; **14**: 320-323.
9. Xia B, Dorsman JC, Ameziane N, de Vries Y, Rooimans MA, Sheng Q, et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet* 2007; **39**: 159-161.
10. Levitus M, Rooimans MA, Steltenpool J, Cool NF, Oostra AB, Mathew CG, et al. Heterogeneity in Fanconi anemia: evidence for 2 new genetic subtypes. *Blood* 2004; **103**: 2498-2503.
11. Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: molecular features. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 63-71.
12. Zen, Paulo Ricardo G et al. Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi. *Revista Paulista de Pediatria* [online]. 2011, v. 29, n. 3 [Acessado 30 Março 2022] , pp. 392-399. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300014>>. Epub 14 Out 2011. ISSN 1984-0462. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822011000300014>.

13. D'AGULHAM, Anna Clara Duszcak *et al.* Anemia de Fanconi: principais manifestações bucais. *Rev Gaúch. Odontol.* 62(3) Jul-Sept 2014 [Acessado em 30, Março 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1981-8637201400030000082275>.
14. **Dokal I.** The genetics of Fanconi's anaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*2000;**13**:407–25
15. **Wajnrajch MP,** Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, Batish SD, Giampietro PF, Davis JG, New MI, Auerbach AD. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*2001;**107**:744–54.
16. **Liu JM,** Auerbach AD, Young NS. Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features. *Am J Med*1991;**91**:555–7.
17. **Alter BP,** Frissora CL, Halperin DS, Freedman MH, Chitkara U, Alvarez E, Lynch L, Adler-Brecher B, Auerbach AD. Fanconi's anaemia and pregnancy. *Br J Haematol*1991;**77**:410–18.
18. **Auerbach AD,** Allen RG. Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry. *Cancer Genet Cytogenet*1991;**51**:1–12.
19. **Butturini A,** Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*1994;**84**:1650–5.
20. **Head DR.** Revised classification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*1996;**10**:1826–31
21. ROSENBERG, P. S.; GREENE, M. H.; ALTER, B. P. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*, v.101, n.3, p.822-826, 2003.
22. KUTLER, D. I. et al. 20-years perspective on the International Fanconi Anemia Register (IFAR). *Blood*, v.101, p.1249-1256, 2003.
23. FAIVRE, L. C. et al. Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in Fanconi anemia. *Blood*, v.96, n.13, p.4064-4070, 2000.
24. WAGNER, J. E. et al. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood*, v.103, n.8, p.3226-3229, 2004.
25. REID, S. et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nature Genetics*, v.39, n.2, p.162-164, 2007.
26. BOGLIOLO, M. et al. The Fanconi anemia genome stability and tumor suppressor network. *Mutagenesis*, v.17, n.6, p.529-538, 2002.
27. LEVRAN, O. et al. Sequence variation in Fanconi anemia gene FAA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.94, p.13051-13056, 1997.

28. SOBECK, A. et al. Fanconi anemia proteins are required to prevent accumulation of replication-associated DNA double-strand breaks. *Molecular and Cellular Biology*, v.26, n.2, p.425-437, 2006.
29. GREGORY, R. C.; TANIGUCHI, T.; D'ANDREA, A. D. Regulation of the Fanconi anemia pathway by monoubiquitination. *Seminars in Cancer Biology*, v.13, p.77-82, 2003.
30. GODTHELP, B. C. et al. Inducibility of nuclear RAD51 foci after DNA damage distinguishes all Fanconi anemia complementation groups from DI/BRCA2. *Mutation Research*, v.594, p.39-48, 2006.
31. WANG, X.; D'ANDREA, A. D. The interplay of Fanconi anemia proteins in the DNA damage response. *DNA Repair*, v.3, p.1063-1069, 2004.
32. TANIGUCHI, T. et al. S-phase specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood*, v.100, n.7, p.2414-2420, 2002.
33. D'ANDREA, A. D.; GROMPE, M. The Fanconi anemia /BRCA pathway. *Nature Review Cancer*, v.3, p.23-34, 2003.
34. RISINGER, M. A.; GRODEN, J. Crosslinks and crosstalk: Human cancer syndromes and DNA repair defects. *Cancer Cell*, v.6, p.539-545, 2004.
35. BAGBY, G. C.; ALTER, B. P. Fanconi anemia. *Seminars in Hematology*, v.43, n.3, p.147- 156, 2006.
36. BAGBY, G. C. et al. Marrow Failure. *Hematology/American Society Hematology Educational Program*, p.318-328, 2004.
37. AUERBACH, A. D. Fanconi anemia diagnosis and diepoxibutane (DEB) test. *Experimental Hematology*, v.21, p.731-733, 1993.
38. HIRSCHHORN, R. In vivo reversion to normal of inherited mutations in humans. *Journal of Medical Genetics*, v.40, p.721-728, 2003.
39. LO TEN FOE, J. R. et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: molecular basis and clinical significance. *European Journal of Human Genetics*, v.5, p.137-148, 1997.
40. GREGORY, J. J. et al. Somatic mosaicism in Fanconi anemia: Evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.98, n.5, p.2532-2537, 2001.
41. SOULIER, J. et al. Detection of somatic mosaicism and classification of Fanconi anemia patients by analysis of the FA/BRCA pathway. *Blood*, v.105, n.3, p.1329-1336, 2005.
42. SHIMAMURA, A. et al. A novel diagnostic screen for defects in the Fanconi anemia pathway. *Blood*, v.100, n.13, p.4649-4654, 2002.
43. GARCIA-HIGUERA, I. et al. Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Molecular Cell*, v.7, p.249-262, 2001
44. SEYSCHAB, H. et al. G2 phase cell cycle disturbance as manifestation of genetic cell damage. *Human Genetics*, v.92, p.61-68, 1993.

45. **Rackoff WD**. Treatment of bone marrow failure. In: Owen J, ed. *Fanconi anemia - standards for clinical care*. Fanconi Anemia Research Fund Inc, 1902 Jefferson Street, Suite 2, Eugene, Oregon 97405, 1999:9–20.
46. **Pavlatos AM**, Fultz O, Monberg MJ, Vootkur A, Pharm D. Review of oxymetholone: a 17alpha-alkylated anabolic-androgenic steroid. *Clin Ther*2001;**23**:789–801; discussion 771.
47. Buchwald M, Carreau M. Genetic basis of Fanconi's anemia. In: Schrezenmeier H, Bacigalupo A, editors. *Aplastic anemia patho-physiology and treatment*. Cambridge UK: Cambridge University Press 2000:338-54.
48. Zanis-Neto J, Ribeiro RC, Medeiros C, Andrade RJ, Ogasawara V, Hüsh M, *et al*. Bone marrow transplantation for patients with Fanconi anemia: a study of 24 cases from a single institution. *Bone Marrow Transpl*. 1995;15(2):293-8.
49. Medeiros, Larissa A. e Pasquini, Ricardo Anemia aplásica adquirida e anemia de Fanconi - Diretrizes Brasileiras em Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* [online]. 2010, v. 32, suppl 1 [Acessado 25 Abril 2022] , pp. 40-45. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000064>>. Epub 11 Jun 2010. ISSN 1806-0870. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842010005000064>.
50. MacMILLAN, M. L.; WAGNER, J. E. Haematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? *British Journal of Haematology*, v.149, n.1, p.14-21, 2010.
51. WINGARD, J. R.; MAJHAIL, N. S.; BRAZAUSKAS, R.; WANG, Z.; SOBOCINSKI, K. A.; JACOBSON, D.; SORROR, M. L.; HOROWITZ, M. M.; BOLWELL, B.; RIZZO, J. D.; SOCIÉ, G. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, v.29, n.16, p.2230-2239, 2011.
52. GIRI, N.; BATISTA, D. L.; ALTER, B. P.; STRATAKIS, C. A. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.92, n.7, p.2624-2631, 2007.
53. ROSE, S. R.; MYERS, K. C.; RUTTER, M. M.; MUELLER, R.; KHOURY, J. C.; MEHTA, P. A.; HARRIS, R. E.; DAVIES, S. M. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatric Blood & Cancer*, v.59, n.4, p.690-696, 2012.
54. BHATIA, S. Long-Term Health Impacts Of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Inform Recommendations For Follow-Up. *Expert Review Of Hematology*, v.4, n.4, p.437-452, 2011.
55. AUERBACH, A. D. Fanconi Anemia And Its Diagnosis. *Mutation Research*, v.668, n.1-2, p.4-10, 2009.
56. BAKER, K. S.; BRESTERS, D.; SANDE, J. E. The Burden Of Cure: Long-Term Side Effects Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Hsct) In Children. *Pediatric Clinics Of North America*, v.57, n.1, p.323-342, 2010.
57. PULSIPHER, M. A.; SKINNER, R.; McDONALD, G. B.; HINGORANI, S.; ARMENIAN, S. H.; COOKE, K. R.; GRACIA, C.; PETRYK, A.; BHATIA, S.; BUNIN, N.; NIEDER, M. L.; DVORAK, C. C.; SUNG, L.; SANDERS, J. E.; KURTZBERG, J.; BAKER, K. S. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood

Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.18, n.3, p.334-347, 2012.

58. MAJHAIL, N. S.; CHALLA, T. R.; MULROONEY, D. A, BAKER, K. S.; BURNS, L. J. Hypertension and diabetes mellitus in adult and pediatric survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.15, n.9, p.1100-1107, 2009.

59. MAJHAIL, N. S.; FLOWERS, M. E.; NESS, K. K.; JAGASIA, M.; CARPENTER, P. A.; ARORA, M.; ARAI, S.; JOHNSTON, L.; MARTIN, P. J.; BAKER, K. S.; LEE, S. J.; BURNS, L. J. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, v.43, n.1, p.49-54, 2009.

60. BAKER, K. S.; ARMENIAN, S.; BHATIA, S. Long-term consequences of hematopoietic stem cell transplantation: current state of the science. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.16, 1 Suppl, p.S90-96, 2010.

61. MAJHAIL, N. S.; DEFOR, T.; LAZARUS, H. M.; BURNS, L. J. High prevalence of iron overload in adult allogeneic hematopoietic cell transplant survivors. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.14, n.7, p.790-794, 2008.

62. MEYER, S. C.; O'MEARA, A.; BUSER, A. S.; TICHELLI, A.; PASSWEG, J. R.; STERN, M. Prognostic impact of post transplantation iron overload after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.19, n.3, p.440-444, 2013.

63. UBERTI, J. P.; AGOVI, M. A.; TARIMA, S.; HAAGENSON, M.; GANDHAM, S.; ANASETTI, C.; BAKER, K. S.; BOLWELL, B. J.; BORNHAUSER, M.; CHAN, K. W.; COPELAN, E.; DAVIES, S. M.; FINKE, J.; HALE, G. A.; KOLLMAN, C.; MCCARTHY, P. L.; RATANATHARATHORN, V.; RINGDÉN, O.; WEISDORF, D. J.; RIZZO, J. D. Comparative analysis of BU and CY versus CY and TBI in full intensity unrelated marrow donor transplantation for AML, CML and myelodysplasia. *Bone Marrow Transplantation*, v.46, n.1, p.34-43, 2011.

64. ROMICK-ROSENDALE, L. E.; LUI, V. W. Y.; GRANDIS, J. R.; WELLS, S. I. The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma. *Mutation Research*, n.743-744, p.78-88, 2013.

65. WONG, W. M.; PARVATHANENI, U.; JEWELL, P. D.; MARTINS, R. G.; FUTRAN, N. D.; LARAMORE, G. E.; LIAO, J. J. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: a case report and review of the literature. *Head & Neck*, v.35, n.10, p.E292-298, 2013.

66. ROSENBERG, P. S.; SOCIÉ, G.; ALTER, B. P.; GLUCKMAN, E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood*, v.105, n.1, p.67-73, 2005

67. KUTLER, D. I.; AUERBACH, A. D.; SATAGOPAN, J.; GIAMPIETRO, P. F.; BATISH, S. D.; HUVOS, A. G.; GOBERDHAN, A.; SHAH, J. P.; SINGH, B. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, v.129, n.1, p.106-112, 2003.

68. BHATIA, S., FRANCISCO, L., CARTER, A., SUN, C.-L., BAKER, K. S., GURNEY, J. G.; McGLAVE, P. B.; NADEMANEE, A.; O'DONNELL, M.; RAMSAY, N. K.; ROBISON, L. L.; SNYDER, D.; STEIN, A.; FORMAN, S. J.; WEISDORF, D. J.; WEISDORF, D. J. Late Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation And Functional Status Of Long-Term Survivors: Report From The Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood*, v.110, p.3784-3792, 2007.

69. HOFFMEISTER, P. A.; HINGORANI, S. R.; STORER, B. E.; BAKER, K. S.; SANDERS, J. E. Hypertension in long-term survivors of pediatric hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.16, n.4, p.515- 524, 2010.