

ANEMIA DE FANCONI

RELATO DE DOIS CASOS NA MESMA FAMÍLIA

*PATRICIA J. CAMPOS OLAZABAL **

*RUBENS REIMÃO ***

*ARON J. DIAMENT ****

A anemia de Fanconi é uma síndrome familiar de início na infância e caracterizada pela combinação variável de hipoplasia de medula óssea, pancitopenia, malformações de rádio e polegar, anomalias renais e de pigmentação cutânea, deformações faciais, microcéfalo e deficiência mental^{3,7,11,15}. Sua principal característica citogenética é a presença de quebras cromossômicas^{1,11,14,15}. O quadro hematológico geralmente se inicia nas duas primeiras décadas de vida e é progressivo. Os traços fenotípicos podem ser encontrados em irmãos de pacientes acometidos sem que apresentem alterações hematológicas³. O início da anemia hipoplásica ocorre geralmente entre 3 e 12 anos de idade, podendo entretanto em alguns casos só ser notada na terceira ou quarta década de vida^{2,3,15}. Esta hipoplasia medular ocorre em graus variados, podendo chegar à pancitopenia e se manifestar como tendência aumentada para sangramentos⁹, e freqüentemente, é progressiva. Desta maneira, o exame mediante punção medular pode ser normal dependendo da idade, tempo de evolução e local da punção, mas é consistentemente hipocelular nos achados de necrópsias. Outros dados comuns no sangue periférico são: aumento da hemoglobina fetal, aumento de alfa-1-fetoproteína e diminuição da incorporação de ferro nos eritrócitos circulantes¹⁰. 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^{8,10}. As causas mais freqüentes de óbito são anemia severa, hemorragias, leucemia aguda e septicemia^{9,10}.

Desde a descrição inicial por Fanconi em 1927 (cit. por Levy⁶), já foram registrados na literatura cerca de 200 casos. No presente trabalho relatamos a ocorrência familiar, na qual o propósito apresenta o quadro de malformações, alterações hematológicas e a confirmação citogenética, e seu irmão, apenas a alteração cromossômica característica.

OBSERVAÇÕES

Caso 1 — F.F.D.S., 3 anos de idade, pardo, atendido no ambulatório de Neurologia Infantil (RG. 2.166.387K), com queixa de agressividade e distúrbios do comportamento.

Trabalho do Serviço de Neurologia Infantil do Departamento de Neuropsiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo: * Médico adido; ** Médico assistente; *** Livre-Docente.

Gestação e o parto sem intercorrências. Ao nascer apresentava peso 3.150g, estatura 49cm, e malformações. Desenvolvimento neuropsicomotor ocorreu dentro dos limites normais. Foi submetido a duas cirurgias corretivas das malformações ósseas de antebraço direito. Os pais são saudáveis, sem estigmas somatoscópicos e não consanguíneos, tendo o pai 33 anos e 170cm de estatura, e a mãe, 29 anos e 153cm de estatura. *Exame físico geral e especial* — Estatura 95cm; peso 13.500g; perímetro cefálico 49cm. Assimetria do crânio com abaulamento parietal posterior e depressão anterior. Fácies não característico. Hipotrofia discreta da hemiface esquerda. Mancha café com leite 0,5x0,5cm na região maxilar direita. Unhas em vidro e relógio. Mão direita com hipotrofia tenar e hipotenar. Ausência de pulso radial. Mão esquerda com ausência de polegar, apresentando nesta localização apêndice inarticulado de 0,5cm de diâmetro e prega palmar única. Membro superior esquerdo com hipoplasia do rádio e discreta hipoplasia do cúbito. Orelha esquerda pequena e com pregas anômalas no pavilhão; presença de dois apêndices pré-auriculares, pedunculados, de 0,5cm de diâmetro à esquerda e um, de iguais características, à direita. Orelha direita normal. Genitália externa normal. Depressão sacral. *Exame neurológico e psicológico* — Comportamento hiperativo, QI 84. Sem sinais deficitários ou focais. Fundoscopia normal. *Exames complementares* — Hematológico: 4.200.000 eritrócitos/mm³; hemoglobina 11,9%; hematócrito 37%; valor globular 0,88; hemoglobina corpuscular média 32,1%; reticulócitos 1,3%; leucócitos 12.000/mm³; plaquetas 380.000/mm³; dosagem de ferro sérico 76 mcg/100ml (normal: 50-150); capacidade total de combinação do ferro (TIBC): 358mcg/100ml ou 21,2% de saturação (normal: 250-410 ou 20-55%); eletroforese de hemoglobina: hemoglobina A₁, 94,7% (normal: 95,2%); hemoglobina F, 1,5% (normal: 1,5%); hemoglobina A₂, 3,8% (normal: 3,3%). Dosagem de hemoglobina fetal: 1,5 da hemoglobina total (normal: até 2%). Dosagem de alfa-1-fetoproteína: menor que 6,2ng/ml (normal: menor que 15ng/ml). Punção de medula óssea: mostrou-se hiper celular, com as demais características normais. *Exames*



Fig. 1 — Caso 1.

radiológicos — Membro superior direito com hipoplasia do rádio e deformidade do cúbito, o qual se apresenta côncavo em sua borda radial; osteoporose generalizada. Crânio sem alterações. Urografia excretora: revelou rim esquerdo normal e rim direito com dilatação das vias excretoras. Eletrencefalograma — normal. Exame genético — dentre 50 mitoses examinadas, 28% apresentavam quebras cromossômicas e/ou «gaps».

Caso 2 — A.F.D.S., 9 anos de idade, pardo, foi detectado durante a triagem dos familiares do caso 1, por ser seu irmão. Não apresenta malformações externas. *Exames hematológicos* — 4.260.000 hemácias/mm³; hemoglobina 12,1%; hematócrito 37%; reticulócitos 0,9%; valor globular 0,90%; volume corpuscular médio 88 μ^3 ; hemoglobina corpuscular média 28,8%; concentração de hemoglobina corpuscular média 32,7%; 17.000 leucócitos/mm³; 280.000 plaquetas/mm³. Eletroforese de hemoglobina: hemoglobina A₁ 95,2%; hemoglobina F 1,6%; hemoglobina A₂ 3,2%. Dosagem de hemoglobina fetal: 1,6%. Dosagem de ferro sérico: 121,0 mcg/100ml e TIBC 296mg% ou



Fig. 2 — *Caso 1. Hipoplasia tenar e hipotenar direita. Ausência de polegar e presença de apêndice à esquerda. Hipoplasia acentuada do rádio direito e discreta hipoplasia do cúbito direito.*

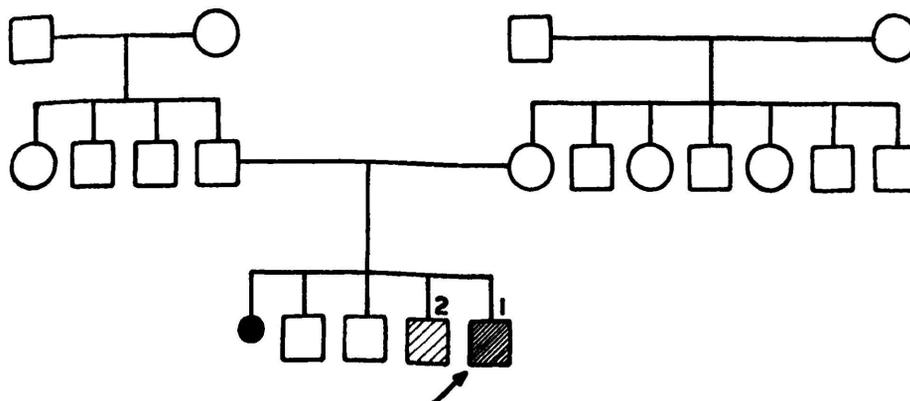


Fig. 3 — *Heredograma.*

48,6% de saturação. Dosagem de alfa-1-fetoproteína: menor que 6,2ng/ml. Exame genético — Dentre 50 mitoses examinadas, 12% apresentavam quebras cromossômicas e/ou "gaps".

COMENTARIOS

Dentre as malformações mais encontradas na anemia de Fanconi, as mais freqüentes são as renais, como aplasia, ectopia, e o rim em ferradura, e também as esqueléticas, como a aplasia do rádio e do primeiro metacarpiano, ausência de polegares e osteoporose generalizada. Em nosso caso 1, observam-se as malformações renais e esqueléticas típicas dessa síndrome. O hipogenitalismo é achado comum, mas não foi detectado nesse caso. Ocasionalmente, as malformações são mínimas ou ausentes e surge apenas o quadro hematológico, sendo a síndrome identificada por ter irmãos afetados⁹. Em nosso caso 2, não ocorreram anomalias mas pode-se detectar alterações cromossômicas, e até o momento, não se observou o quadro hematológico característico. Crânio pequeno ou um verdadeiro microcéfalo são encontrados em cerca de metade dos pacientes (Gmyrek cit. por Homes⁵); anomalias de pigmentação mais freqüentes são manchas hiperocrômicas, irregulares, de distribuição predominante em tronco e membros¹¹, sendo relatadas em 76,7% dos casos descritos (Fanconi cit. por Holmes⁵). Em nosso paciente, o perímetro cefálico encontrou-se dentro dos limites normais e apresentava uma mancha hiperocrômica de localização facial. Deficiência mental ocorre em cerca de 20% dos pacientes¹¹ e não foi encontrada em nossos casos. Dentre os achados hematológicos, em nosso caso 1 foi encontrado anemia incipiente, e, no caso 2, esses achados foram normais.

Por ser uma síndrome que agrupa malformações múltiplas e quadro hematológico, deve-se fazer diagnóstico diferencial com a síndrome de trombocitopenia e aplasia de rádio (TAR)^{12,13}. Esta é uma entidade rara, de início no primeiro ano de vida, ocorrendo preferencialmente no sexo feminino, em famílias com alto índice de consangüinidade. O quadro hematológico difere por ter apenas trombocitopenia; as malformações esqueléticas por serem mais extensas; freqüentemente, ocorrem malformações cardiovasculares e o cariótipo costuma ser normal. Deficiência mental pode ocorrer em ambas as síndromes, embora predomine na TAR. O prognóstico também difere pois, naqueles pacientes que conseguem ultrapassar o primeiro ano de vida, o prognóstico é bom, levando a óbito em pequeno número de casos.

RESUMO

São registrados dois casos, ocorridos na mesma família, de anemia hipoplásica de Fanconi, nos quais um dos irmãos apresenta a tríade completa de anemia, malformações esqueléticas e quebras cromossômicas e, o outro, apenas as quebras cromossômicas.

SUMMARY

Fanconi's anaemia: report of two cases in the same family.

Two familial cases of Fanconi's anaemia are reported. The princeps case shows the complete triad of anaemia, squeeletic malformations and chromossome breakage, while in his brother only chromossome breakages were found.

REFERENCIAS

1. BERGER, R.; BRUSSEL, A. & SCHENMETZLER, C. — Anomalies chromosomiques et anémie de Fanconi. Étude de 4 cas. *Nouv. Rev. franc. Hematol.* 15:539, 1976.
2. FARRELL, G. C. — Fanconi's familial hypoplastic anaemia with some unusual features. *Med. J. Australia* 1:116, 1976.
3. GAIND, B. N.; BASU, T. K. & VAISHNAVA, S. — Fanconi's anaemia: a case report. *Ind. Pediatr.* 15:601, 1978.
4. HALL, J. G.; LEVIN, J.; KUHN, J. P.; OTTENHEIMER, E. J.; VAN BERKUM, K. A. P. & MCKUSICK, V. — Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine* 48:411, 1969.
5. HOLMES, L. B.; MOSER, H. W.; HALLDORSSON, S.; MACK, C.; PANT, S. S. & MATZILEVICH, B. — Mental Retardation. *An Atlas of Diseases with Associated Physical Abnormalities.* Collier-Mac-Millian Ltd., London, 1972, pg. 282.
6. LEVY, W. — Aplastic anemia in siblings with multiple congenital anomalies (The Fanconi type). *J. Pediatr.* 40:24, 1952.
7. LI, F. P. — Classical Fanconi anemia in a family with hypoplastic anemia. *J. Pediatr.* 92:943, 1978.
8. McDONALD, R. & MIBASHAN, R. S. — Prolonged remission in Fanconi type anemia. *Helv. paed. Acta* 6:566, 1968.
9. 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.
10. NILSON, L. R. — Chronic pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). *Acta paed.* 49:518, 1960.
11. SALMON, M. A. & LINDEBAUM, R. H. — *Developmental Defects and Syndromes.* H. M. & M., Aylesburg (England), 1978, pg. 211.
12. SALMON, M. A. & LINDEBAUM, R. H. — *Developmental Defects and Syndromes.* H. M. & M., Aylesburg (England), 1978, pg. 208.
13. SCHIAVULLI, E. & GABRIELLE, S. — Anemia di Fanconi. *Minerva ped.* 30:251, 1978.
14. SCHROEDER, T. M.; ANCHUTZ, F. & KNOPP, A. — Spontanen chromosomem Aberrationem bei familiarer Panmyelopathie. *Humangenetik* 1:194, 1964.
15. SWIFT, M. R. & HIRSCHHORN, K. — Fanconi's anaemia. Inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. *Ann. int. Med.* 65:486, 1966.

Clinica Neurológica — Hospital das Clínicas — Caixa Postal 3461 — 01000 São Paulo, Brasil.