

Caso Hematológico

Patrícia Nascimento¹, Emília Costa¹, Beatriz Porto², José Barbot¹

Criança do sexo feminino referenciada à consulta de Hematologia Pediátrica, aos 9 anos de idade, por trombocitopenia.

Trata-se da primeira filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Sem história de patologias relevantes na família. Parto ocorrido por cesariana electiva às 39 semanas com um Índice de Apgar 9/10. Suspeita de Restrição Crescimento Intra-uterino, apresentando ao nascimento peso 2553g (<Percentil 5), comprimento 45 cm (<Percentil 5) e perímetro cefálico de 31 cm (<< Percentil 5). Ao exame objectivo constatada hipoplasia do polegar da mão esquerda e agenesia do polegar da mão direita (Figura1), na ausência de outras malformações. Ainda durante as primeiras horas de vida

detectada cardiopatia congénita complexa (CIA + CIV + persistência do canal arterial + retorno pulmonar anómalo total à veia cava superior) corrigida cirurgicamente aos 2 meses de idade. Com o início da escolaridade notada hipoacusia, objectivada posteriormente em consulta de Otorrinolaringologia e devida a malformação do ouvido médio (tímpano esclerótico à esquerda). Aos 9 anos de idade, por apresentar atraso do desenvolvimento com mau rendimento escolar associado a má evolução ponderal foi observada no médico assistente onde efectuou alguns exames complementares de diagnóstico: ecografia reno-pélvica, bioquímica alargada, função tiroideia e cariótipo convencional com bandas de alta resolução que eram normais (46,XX). O

hemograma revelou uma hemoglobina de 12,6 g/dl, hematócrito 36,6%, MCV 105,2 fl; MCH 36,3 pg, MCHC 34,5 g/dl; RDW 13,5%; 3400 leucócitos/ μ L (1400 N/ μ L; 0 E/ μ L; 0 B/ μ L; 1800 L/ μ L; 300 M/ μ L) e 55 000 plaquetas/ μ L. No esfregaço de sangue periférico era evidente macrocitose com poiquilocitose ligeira e policromatofilia. Foi nessa altura orientada para a consulta de Hematologia Pediátrica.

À data da primeira observação na consulta, era evidente má evolução estatura-ponderal (peso <P5, estatura <P5) e as malformações dos polegares já referidas na ausência de outras alterações significativas para além do sopro sistólico na auscultação cardíaca.

Qual o seu diagnóstico?

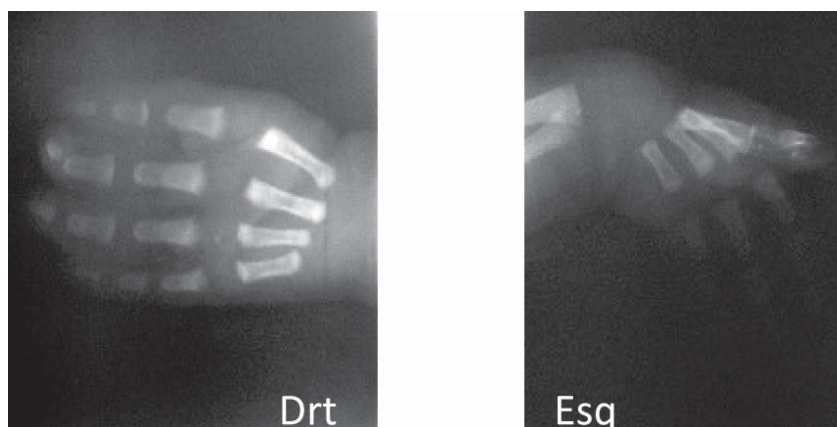


Figura 1

¹ Unidade de Hematologia Pediátrica do Hospital Maria Pia - CHPorto

² Laboratório de Citogenética do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - U P

COMENTÁRIOS

Perante o quadro clínico de malformação dos polegares associada a cardiopatia congénita, surdez de transmissão, má evolução ponderal, défice cognitivo e alterações hematológicas (macrocitose, neutropenia ligeira e trombocitopenia) foi colocada a hipótese de Anemia de Fanconi (AF). A percentagem elevada de Hemoglobina fetal (9,1% para um normal para a idade <1%) constituía factor adicional para esta suspeita, tendo o diagnóstico sido confirmado através da pesquisa de quebras cromossómicas induzidas pelo diepoxibutano (DEB) (11,1% de células com quebras induzidas).

A Anemia de Fanconi é uma doença de hereditariedade autossómica recessiva, descrita pela primeira vez em 1927^{1,2}. Durante muitos anos foi diagnosticada apenas com base no quadro de insuficiência medular associado a malformações somáticas que, apesar de diversas e com envolvimento de diferentes órgãos e sistemas, permitiam configurar um padrão característico – Tabela 1.

Caracteriza-se ainda por uma susceptibilidade acrescida ao desenvolvimento de neoplasias não só de ponto de partida medular, nomeadamente síndrome mielodisplásica e leucemia mieloblástica aguda, como tam-

bém de tumores sólidos, sobretudo tumores epiteliais, relacionada com a instabilidade genómica característica da doença^{2,4,5,6}.

O caso apresentado constitui um exemplo das particularidades da AF susceptíveis de conduzir a um subdiagnóstico/diagnóstico tardio.

Efectivamente esta criança aos 9 anos de idade, e ainda hoje com 15 anos de idade, não tem anemia. Como tal a designação da doença é inadequada, na medida em que prejudica, de forma clara, a acuidade diagnóstica. De facto, as citopenias periféricas são de instalação progressiva e insidiosa, sem calendário previsível,

Tabela 1 – Anomalias Físicas da Anemia de Fanconi (Dokal, 2000²)

Anomalias	Frequência (%)
Esqueléticas (rádio, anca, escoliose, costela)	71
Pigmentação cutânea (café au lait, hiper e hipopigmentação)	64
Baixa estatura	63
Olhos (microftalmia)	38
Rim e vias urinárias	34
Genitais masculinos	20
Atraso cognitivo	16
Gastrointestinal (estenose anorrectal, atresia duodenal)	14
Anomalias cardíacas	13
Surdez	11
Sistema nervoso central	8
Ausência de anomalias	25-30

Tabela 2 – Indicadores de suspeita de Anemia de Fanconi da FARF³

Risco médio - ponderar estudo DEB	Risco elevado - estudo DEB mandatório
Citopenia isolada Macrocitose não explicada por défice de folato ou vitamina B12 Tumores hepáticos sem história de hepatite ou ingestão de álcool Falência ovárica prematura <30 anos Diminuição da reserva ovárica <30 anos Tumor cerebral <5 anos Tumor de Wilms <4 anos Aumento da Hb F sem outra explicação Infertilidade masculina ou feminina Adenomas hepáticos ou hepatomas sem história de hepatite ou álcool	Irmão com AF Anemia aplásica Malformações congénitas, particularmente se uma ou mais anomalias rádio e/ou membros; anomalia da estrutura renal; microftalmia; manchas <i>café au lait</i> ; achados de VACTERL-H tal como fístula traqueo-esofágica, ânus imperfurado ou outras Quebras cromossómicas espontâneas Síndrome mielodisplásica (em qualquer idade) Leucemia mielóide aguda primária (em qualquer idade) Sensibilidade invulgar à quimio ou radioterapia Neoplasia típica de Anemia de Fanconi em idade atípica, tal como HNSCC <50 anos, útero <30 anos, anal/vulvar <40 anos História familiar consistente com AF ou neoplasia (ex. cancro de mama)

* De salientar que a presença de mais de um factor aumenta a possibilidade diagnóstica.

sendo geralmente a anemia a última a manifestar-se.

Por outro lado esta criança exemplifica também o percurso prévio ao diagnóstico de AF, com passagem por diferentes especialidades de alguma forma relacionadas com a sua frequente morbilidade (Cardiologia, Urologia, Gastroenterologia, Otorrinolaringologia, Ortopedia, Cirurgia Plástica entre outras), sem que o diagnóstico seja equacionado. É nesse sentido que é importante a divulgação desta patologia no seio dessas especialidades, por vezes pouco sensibilizadas para um diagnóstico hematológico.

A variabilidade fenotípica da AF é grande, sendo que cerca de 25% dos doentes, ao contrário da criança apresentada, são fenotipicamente normais^{1,3,8,9}. Este facto reforça ainda mais a convicção generalizada de que se trata de uma doença subdiagnosticada (a incidência descrita na literatura de 3:1 000 000 estará provavelmente aquém dos verdadeiros números de AF).

A *Fanconi Anemia Research Foundation (FARF)* procurou minorar o atraso no diagnóstico através da elaboração e divulgação de indicadores de suspeita diagnóstica, com base em elementos de ordem clínica e laboratorial. Define 2 índices de suspeita, médio e alto, sendo que no primeiro é de ponderar a realização do estudo citogenético enquanto que no segundo este é mandatório (Tabela 2).

Como se pode ver pela análise da Tabela 2, a presença da malformação das mãos e a cardiopatia colocavam esta criança, desde o nascimento e ainda na ausência de alterações hematológicas, no grupo de risco elevado de Anemia de Fanconi, tendo por si só indicação para a realização do estudo citogenético, o que teria conduzido atempadamente ao diagnóstico.

O diagnóstico precoce permite uma abordagem a longo prazo da insuficiência medular, antecipando cuidados, como sejam a evicção de radiações e tóxicos, e programando a realização de cirúrgicas correctivas prévias à instalação de uma trombocitopenia que as inviabilize^{1,3}. Permite também a identificação de irmãos não afectados, assim como daqueles que, sendo afectados se encontram em fase pré sintomática. Fornece ainda a possibilidade de aconselhamento genético dos progenitores, tendo em conta eventuais gestações futuras às quais se poderá aplicar diagnóstico pré-natal. Para além disso, o cordão umbilical dos recém-nascidos não afectados poderá ser compatível com o do irmão doente e assim ser fonte de células progenitoras hematopoiéticas para um futuro transplante.

Apesar do diagnóstico tardio, a doente tem apresentado ao longo dos 6 anos de seguimento, uma evolução relativamente lenta e benigna, com trombocitopenia persistente mas contagens de neutrófilos que oscilam entre a neutropenia e a normalidade, não se equacionando para já a possibilidade de transplante de medula, mas tendo já sido efectuada pesquisa de dador compatível.

ABSTRACT

The authors present the case of a child with complex congenital heart defect, bilateral malformation of the thumbs, hearing loss, failure to thrive and delayed psychomotor development, oriented to the hematology consultation at the age of 9 years for the presence of thrombocytopenia and macrocytosis.

Nascer e Crescer 2010; 19(3): 166-168

BIBLIOGRAFIA

1. P. F. Glampietro, B. Adler-Brecher, P. Verlander, S. Pavlakis, J. Davis, A. Auerbach. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi Anemia: A report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 1993;91(6):1116-20.
2. M.D. Tischkowitz, S. V. Hodgson. Fanconi Anaemia. *J Med Genet*. 2003;40:1-10.
3. M. Eiler, D. Frohnmayer, L. Frohnmayer, K. Larsen, J. Owen. Fanconi Anemia – guidelines for Diagnosis and Management. 3th edition. Oregon, Fanconi Anemia Research Fund, 2008.
4. A. Butturini, R. Gale, P. Verlander, B. Adler-Brecher, A. Gillio, A. Auerbach. Hematologic abnormalities in Fanconi Anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. *Blood*. 1994;85(5):1650-55.
5. D. Kutler, B. Singh, J. Satagopan, Sat Dev Batish, M. Berwick, P. Giampietro, H. Hanenberg, A. Auerbach. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood*. 2003;101(4):1249-56.
6. M. Digweed, H. Hoehn, K. Sperling. Milestones in Fanconi Anemia Research. *Monogr Hum Genet*. 2007;5:23-38.
7. F. Pinto, T. Leblanc, D. Chamoussat, G. Le Roux, B. Brethon, B. Cassinat et al. Diagnosis of Fanconi anemia in patients with bone marrow failure. *Haematologica*. 2009;94(4):487-95.
8. M. Guerra, M. Sameiro-Barreirinho, R. Araujo, E. Costa, C. Gonçalves, B. Porto, J. Barbot. Anemia de Fanconi- Variabilidade fenotípica da doença em duas irmãs. *Acta Pediatr Port*. 2000;31(3):277-81.
9. P. Rosemberg, Yi Huang, B. Alter. Individualized risk of first adverse events in patients with Fanconi Anemia. *Blood*. 2004;104(2):350-5.