

## Genes, Crianças e Pediatras

*J. Pinto-Basto<sup>1</sup>, G. Soares<sup>1</sup>, C. Dias<sup>1</sup>, M. Martins<sup>1</sup>, A.M. Fortuna<sup>1</sup>, J. Barbo<sup>2</sup>, M.R. Lima<sup>1</sup>*

Criança do sexo masculino, enviada à consulta de Genética Médica aos 11 meses por síndrome polimalformativa (atrésia esofágica, agenesia renal esquerda e ausência dos polegares) - Fig 1.

Tratava-se do 1º filho de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. História familiar irrelevante.

Ecografia obstétrica realizada às 33 semanas de gestação que mostrou oligoâmnios e ACIU simétrico grave. Cesariana urgente realizada no dia seguinte por sofrimento fetal. Peso ao nascer 900g (P: <<5), comprimento 34

cm (P: <<5) e perímetro cefálico não registado. Apgar 4/6. Ao nascimento foram detectados: agenesia bilateral dos polegares (Fig 2), criptorquidia à esquerda, agenesia renal direita e atrésia esofágica com fístula distal. Foi submetido em D2 a correcção cirúrgica da atrésia esofágica. Observado na consulta de Genética Médica aos 11 meses, apresentava má evolução estaturponderal com microcefalia, atraso do desenvolvimento psicomotor e anomalias várias. Para além das já descritas apresentava uma face peculiar, múltiplas manchas café com leite, fendas palpe-

bras pequenas e com inclinação mongolóide e microrretrognatia. Analiticamente apresentava anemia ligeira normocítica e normocrómica, hemoglobina fetal aumentada, sem alterações nas restantes linhas hematológicas. Ecografia transfontanelar e ecocardiograma sem alterações significativas. A radiografia do esqueleto não apresentava outras alterações para além da ausência dos polegares. O cariótipo e o rastreio metabólico foram normais.

### Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1 - Doente aos 11 meses.



Figura 2 - Agenesia bilateral dos polegares.

<sup>1</sup> Instituto de Genética Médica  
<sup>2</sup> Hospital de Crianças Maria Pia

O diagnóstico clínico era de Anemia de Fanconi. Para o confirmar foi pedida a pesquisa de quebras cromossômicas espontâneas e após indução com diepoxibutano (DEB). O resultado mostrou um aumento da instabilidade cromossômica (aumento do número de quebras) após indução com DEB. O cariótipo de rotina pode não dar o diagnóstico. É necessário fazer o pedido de pesquisa de quebras cromossômicas após cultura celular com agentes indutores de quebras, DEB ou mitomicina C.

A anemia de Fanconi (MIM: \*227650) é uma patologia com um modo de hereditariedade autossômico recessivo, incluída no grupo dos síndromes de quebras cromossômicas, caracterizada por múltiplas anomalias físicas, falência medular precoce e mielodisplasia ou leucemia mielóide aguda (LMA). Tem uma incidência de aproximadamente 1 caso por cada 100.000 nados-vivos (ou seja, aproximadamente 1 caso por ano em Portugal). As anomalias físicas podem afectar praticamente qualquer sistema e incluem atraso de crescimento, anomalias radiais e dos polegares, alterações da pigmentação cutânea, anomalias dos órgãos dos sentidos, sistema uro-genital e esquelético. Pode também haver atraso do desenvolvimento psicomotor.

É de salientar a enorme variabilidade fenotípica desta patologia, mesmo dentro da mesma fratria, destacando-se que 25 a 40% dos doentes podem não apresentar anomalias congénitas, sendo a falência medular ou o aparecimento de mielodisplasia/LMA a forma de apre-

sentação. A Anemia de Fanconi é a causa genética mais comum de anemia aplásica. Apesar de o nome da patologia ser "Anemia" de Fanconi, muitas vezes o primeiro sinal hematológico não é a anemia, mas sim macrocitose, trombocitopenia e leucopenia evoluindo posteriormente para pancitopenia. Estas alterações ocorrem tipicamente na primeira década de vida. Para além do risco de desenvolvimento de mielodisplasia (5% dos doentes) e LMA (10%), estes doentes têm também um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores sólidos (cabeça e pescoço, pele, gastrointestinais e genitais) com maior incidência após os 13 anos. Estes doentes são muito sensíveis a agentes lesivos do ADN, nomeadamente quimioterapia e radiação, o que torna difícil o tratamento destas neoplasias.

Nos diagnósticos diferenciais é fundamental incluir outros síndromes de quebras cromossômicas como o síndrome de Bloom e ataxia-talangiectasia, onde se verificam quebras cromossômicas espontâneas. No entanto, apenas nos doentes com Anemia de Fanconi se assiste a um aumento da instabilidade cromossômica após indução com DEB. A presença de manchas hiperpigmentadas pode impor o diagnóstico diferencial com Neurofibromatose tipo 1. Da mesma forma, os defeitos radiais devem levar a excluir um síndrome TAR (trombocitopenia - agenesia radial) ou a associação VACTERL. A sensibilidade à indução com DEB não está presente nestas três últimas entidades.

O diagnóstico de anemia de Fanconi no probando torna necessário a investigação dos restantes irmãos dada a grande variabilidade fenotípica e possível ausência de anomalias em 25-40% dos casos.

A anemia de Fanconi é uma patologia subdiagnosticada em tempo útil, pelo que se torna fundamental fomentar o seu diagnóstico precoce, de modo a permitir:

- orientação/seguimento atempado por hematologista
- avaliação da função medular
- ponderação do tratamento e vigilância de complicações
- aconselhamento genético à família
- oferecer o diagnóstico pré-natal atempado, aos pais do probando.

#### **BIBLIOGRAFIA**

- 1 - Tischkowitz MD, Hodgson SV: Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 2003 Jan; 40(1): 1-10.
- 2 - Tischkowitz M, Dokal I: Fanconi anaemia and leukaemia - clinical and molecular aspects. *Br J Haematol.* 2004 Jul; 126(2): 176-91.
- 3 - Glader BE: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 4<sup>th</sup> edition, 2002. 1916-1917.
- 4 - [www.genetests.org](http://www.genetests.org)
- 5 - [www.orpha.net](http://www.orpha.net)