

ESTUDOS FENOTÍPICO E HEMATOLÓGICO DE 10 PACIENTES COM ANEMIA DE FANCONI DIAGNOSTICADOS PELO TESTE DE DIEPOXIBUTANO

Caputo L.Z., Velloso E.R.P., Conchon M., Kumeda C.A., Vieira T.A.S., ¹Carneiro J.D.A., ¹Pinto F.O., Bendit I.

Fundação Pró Sangue Hemocentro de São Paulo – Serviço de Hematologia e ¹Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença autossômica recessiva caracterizada por pancitopenia progressiva, anomalias congênitas e predisposição ao desenvolvimento de neoplasias secundárias. Devido a grande variabilidade fenotípica já reconhecida dessa patologia, o diagnóstico clínico pode tornar-se difícil em alguns casos. O teste citogenético com diepoxibutano (DEB) é o método clássico para o diagnóstico da AF, o qual revela a presença da instabilidade cromossômica.

OBJETIVOS

- 1) Estudo das quebras cromossômicas em pacientes com suspeita de AF;
- 2) Avaliar a importância deste estudo em pacientes que apresentam aplasia medular sem anormalidades fenotípicas consistentes com AF

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Casuística. 41 pacientes com alterações clínicas consistentes com AF e/ou anormalidades hematológicas, principalmente anemia aplásica, ou ainda irmãos de afetados. Do total geral foram identificados 12 pacientes com teste de DEB positivo, dos quais 10 puderam ser avaliados. A mediana desses pacientes ao diagnóstico foi de 9,5 (4-12) anos.

Metodologia. cultura celular de sangue periférico (colhido em heparina) estimulada com fitohemaglutinina, com e sem agente indutor de quebras cromossômicas (DEB), na concentração final de 0,1µg/ml, adicionado a cultura após as primeiras 24 horas de incubação. As culturas foram colhidas após 72 horas e seguiu-se com a preparação cromossômica standart. Para leitura, foi utilizado o critério descrito por Auerbach¹, onde soma-se 1 evento para a presença de fragmentos, quebra de cromátides irmãs e quebra cromossômica e, 2 eventos para alterações do tipo cromossomos em anel, dicêntricos, figuras radiais e rearranjos complexos (figura 1).

Figura 1: Critério para a leitura do teste

Alterações:	Ring ¹	Dic ²	Frag ³	GCT ⁴	QCT ⁵	GCS ⁶	QCS ⁷	TR ⁸	QR ⁹	REARR ¹⁰
Pontuações:	2	2	1	0	1	0	1	2	2	2

¹ Cromossomo em anel; ² cromossomo dicêntrico; ³ fragmento cromossômico; ⁴ "gap" de cromátide;

⁵ quebra de cromátide; ⁶ "gap" de cromossomo; ⁷ quebra de cromossomo; ⁸ figura trirradial; ⁹ figura quadrirradial;

¹⁰ rearranjos cromossômicos.

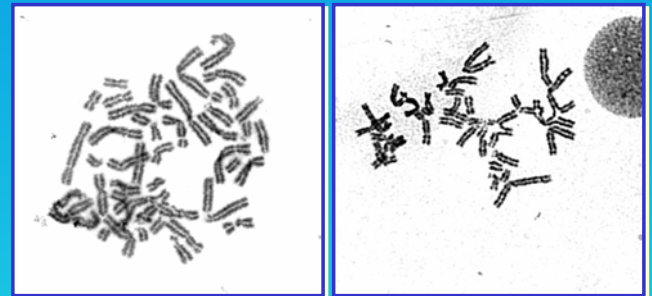
DISCUSSÃO

É fato, que o desconhecimento do amplo espectro de anomalias associadas com AF é responsável pela demora do diagnóstico dessa doença e de que, mesmo pacientes adultos com pancitopenia devem ser submetidos a teste para detecção de fragilidade cromossômica, já que o início das manifestações hematológicas pode ser tardio. Apesar do pequeno número de pacientes analisados neste estudo, o número de pacientes que apresentavam alterações hematológicas vai de encontro ao reportado na literatura², onde foi reportada aplasia medular em 69% (140/202) dos pacientes estudados. Encontramos também semelhança na frequência das anormalidades fenotípicas descritas, à exceção da menor incidência de pigmentação de pele (33% nesta casuística vs 64% por Giampietro³). Portanto, o teste de DEB deve ser indicado em todo os pacientes jovens que apresentam aplasia medular mesmo na ausência de alterações fenotípicas sugestivas de AF.

RESULTADOS

Frequência das Alterações Fenotípicas e Hematológicas	
Microcefalia	10% (1/10)
Microftalmia	10% (1/10)
Anormalidades genitais	10% (1/10)
Alterações na orelha	10% (1/10)
Anormalidades do rim e trato urinário	20% (2/10)
Alterações ósseas	20% (2/10)
Alterações de pele	33% (2/6)
Retardo no crescimento	55% (5/9)
Outras anomalias de face	70% (7/10)
Aplasia medular	100% (8/8)
Anemia	100% (10/10)
Leucopenia	100% (10/10)
Plaquetopenia	100% (10/10)

Figura 2 - AF - Alterações cromossômicas induzida pelo DEB



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ AUERBACH, A.D.; Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol*, v.21, n.6, p.:731-733, 1993.
- ² AUERBACH, A.D.; ROGATKO, A.; SCHROEDER-KURTH, T.M. International Fanconi Anemia Registry: relation of clinical symptoms to diepoxybutane sensitivity. *Blood*, v.73, p.:391-396, 1989.
- ³ GIAMPIETRO, P.F.; ADLER-BRECHER, B. et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*, v.91, n.6, p.:1116-1120, 1993.