

ANEMIA DE FANCONI: LITERATURA ATUAL E SUAS ABORDAGENS FANCONI ANEMIA: CURRENT LITERATURE AND ITS APPROACHES

ISSN: 2674-662X. DOI: 10.29327/2334916.19.1-19

Delane Cristina da Silva ¹

RESUMO

A anemia de Fanconi (AF), também denominada síndrome da pancitopenia de Fanconi, é caracterizada como uma doença hereditária rara, heterogênea. Foi descrita, inicialmente em 1927, pelo pediatra suíço Guido Fanconi. Devido à complexidade genética e a grande quantidade de mutações/genes envolvidos na etiopatogenia da doença, o diagnóstico da AF se torna mais difícil e desafiador. Muitas vezes é preciso avaliar as características clínicas, genéticas, e até as sequelas nos pacientes para se elaborar um perfil diagnóstico. O objetivo é analisar as principais temáticas abordadas nos artigos brasileiros que apresentaram como tema principal a anemia de Fanconi. Trata-se de uma revisão integrativa da Literatura com enfoque exploratório e comparativo. A estratégia de busca foi baseada na utilização dos descritores: "Anemia de Fanconi" e "Brasil", nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo* em junho de 2023. A combinação de palavras utilizada nas buscas foi: "Faconi anemia" AND "Brazil", com ênfase na identificação da anemia de Fanconi no título e da palavra "Brasil" em quaisquer dos índices de busca. Os estudos de diversos tipos se debruçaram sobre análises citogenéticas, clínicas e diante do tratamento antes e após o transplante de medula. Nota-se que o Brasil dispõe de uma produção científica importante no que diz respeito às repercussões clínicas, tratamento e diagnóstico da AF. A maioria dos estudos fizeram acompanhamentos importantes e puderam detectar informações relevantes para pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas e pacientes que não realizaram o referido transplante.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia de Fanconi; Brasil; Diagnóstico; Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Fanconi anemia (FA), also called Fanconi pancytopenia syndrome, is characterized as a rare, heterogeneous hereditary disease. It was initially described in 1927 by the Swiss pediatrician Guido Fanconi. Due to the genetic complexity and the large number of mutations/genes involved in the etiopathogenesis of the disease, the diagnosis of AF becomes more difficult and challenging. It is often necessary to evaluate the clinical, genetic characteristics, and even sequelae in patients to create a diagnostic profile. **Objective:** to analyze the main themes covered in Brazilian articles that presented Fanconi anemia as the main theme. **Methodology:** This is an integrative literature review with an exploratory and comparative focus. The search strategy was based on the use of the descriptors: "Faconi Anemia" and "Brazil", in the *Pubmed* and *Scielo* databases in June 2023. The combination of words used in the searches was: "Faconi anemia" AND "Brazil, with emphasis on the identification of Fanconi anemia in the title and the word "Brazil" in any of the search indexes. **Results and discussion:** Studies of different types focused on cytogenetic, clinical and treatment analyzes before and after marrow transplantation. **Conclusion:** It is noted that Brazil has a vast and important scientific production regarding the clinical repercussions, treatment and diagnosis of FA. Most studies carried out important follow-ups and were able to detect relevant information for patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation and patients who did not undergo the aforementioned transplant.

KEYWORDS: Fanconi anemia; Brazil; Diagnosis; Treatment.

¹Mestranda em Ciências da Saúde Coletiva pela ACU - Absolute Christian University. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Centro Universitário Tiradentes (UNIT); Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário Cesmac. **E-MAIL:** delane_cristina@hotmail.com. **CURRÍCULO LATTES:** lattes.cnpq.br/0982146187621241.

INTRODUÇÃO

A anemia de Fanconi (AF), também denominada síndrome da pancitopenia de Fanconi, é caracterizada como uma doença hereditária rara e heterogênea. Foi descrita, inicialmente em 1927, pelo pediatra suíço Guido Fanconi. Nessa anemia, a disfunção na via de reparo do DNA causa morte celular programada e, por fim, resulta em falência da medula óssea (SAGASETA et al, 2003; Zen et al., 2011).

A cada ano são registrados poucos casos dessa doença crônica incurável que traz sérios problemas aos seus portadores. Sendo assim, esse distúrbio de caráter genético apresenta-se como uma doença rara, mas com importantes impactos na sobrevida e morbi-mortalidade dos acometidos (FIGUEIREDO et al., 2014).

A heterogeneidade fenotípica da doença é reflexo de sua complexidade genética. Já foram identificadas inúmeras mutações como responsáveis pela desordem no sistema de reparo do DNA, e dentre os 13 genes reportados, o gene FANCA (subtipo FA-A) representa maior prevalência dos casos (66%) (XIA, 2007).

A complexidade genética e a grande quantidade de mutações e genes envolvidas na etiopatogenia tornam o diagnóstico da AF mais desafiador. Muitas vezes é preciso avaliar as características clínicas, genéticas, e até as complicações decorrentes nos pacientes, para elaborar um diagnóstico (SHIMAMURA, 2006).

Esses parâmetros se agravam diante da ausência das malformações congênitas não sugestivas para AF. Nesse caso, o diagnóstico pode ocorrer no início da expressão das alterações hematológicas, que se dá por volta dos sete anos de idade, enquanto a expectativa de vida pode chegar em torno dos 40 anos (ZEN et al., 2011; D'AGULHAM, 2014).

Essa síndrome se apresenta como autossômica recessiva (rara, pois só se expressa em homozigose), influenciada por instabilidade cromossômica caracterizada por insuficiência medular progressiva. Além disso, são vistas anormalidades congênitas com maior predisposição ao desenvolvimento de mielodisplasia, leucemias e tumores sólidos (SOULIER, 2011).

A AF pode ser melhor diagnosticada a partir de testes de instabilidade cromossômica. Estudos moleculares indicam que as células da medula óssea apresentam alterações nos processos de reparo do DNA, que ocorrem normalmente durante o ciclo celular ou em resposta a algum dano ao DNA. As Mutações genéticas resultam nas características clínicas e celulares observados na AF (MONTES DE OCA et al., 2005). Além disso, destaca-se que essa doença se mostra como a causa hereditária mais comum de falência da medula óssea. Ou seja, diante desse agravamento, os pacientes possuem risco de apresentar tanto tumores hematológicos quanto complicações sanguíneas (KENNEDY; D'ANDREA, 2006).

As características hematológicas costumam surgir ou se intensificar de forma tardia (em torno dos oito anos de idade). As mutações levam à depleção das células-tronco hematopoiéticas, causando pancitopenia. Além disso, outras repercussões incluem a presença de malformações cutâneas (manchas café-com-leite), alterações relacionadas ao sistema esquelético (alterações de polegares e rádio), do sistema nervoso central e do trato geniturinário (GEISELHART et al., 2012).

Embora a anemia de Fanconi apresente um caráter predominantemente crônico, há períodos com crises de agudização, e tal característica gera um elevado índice de morbimortalidade, o que torna mais importante a discussão com informações atualizadas sobre as características clínicas e o manejo das complicações em pacientes com essa doença (CONTE et al., 2023).

Nestas perspectivas, o objetivo do presente artigo foi analisar as principais temáticas abordadas nos artigos brasileiros que apresentaram como tema principal a anemia de Fanconi, publicados entre 2019 e 2023, além discutir os aspectos relevantes à publicação desses estudos indexadores das publicações, como resumo, palavras-chave e título.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da Literatura com enfoque exploratório e comparativo. A estratégia de busca foi baseada na utilização dos descritores: “Anemia de Fanconi” e “Brasil”, nas bases de dados Pubmed e Scielo em junho de 2023.

A combinação de palavras utilizada nas buscas foi: “Faconi anemia” AND “Brasil”, com ênfase na identificação da anemia de Fanconi no título e da palavra “Brasil” em quaisquer dos índices de busca. Foram incluídos no estudo artigos científicos nos idiomas português e inglês, publicados no período de 2019 a 2023, que tratassem de estudos brasileiros relativos à anemia de Fanconi. Foram excluídos os textos incompletos, textos duplicados nas bases e bibliotecas e os que não se enquadraram na temática proposta.

Durante a etapa de pré-seleção foram identificados 18 artigos no *Scielo* e 14 no *Pubmed*, totalizando 32 artigos. Após a análise inicial desses textos, os estudos foram pré-selecionados e selecionados através da leitura dos agentes. Para a categorização e análise dos estudos selecionados, foi elaborada uma matriz de síntese com os aspectos relevantes para a discussão do tema proposto, como autor, título do artigo, tipo de estudo, local, meio de divulgação e a aspecto analisado.

Diante do acesso na íntegra dos trabalhos, observou-se que o artigo se encontrava duplicado e tratava-se de carta ao editor, restando assim 9 artigos aptos a compor a amostra final e que responderam à pergunta condutora.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A heterogeneidade da anemia de Fanconi, o difícil diagnóstico e o agravamento da pancitopenia, levando a falência da medula óssea e predisposição a tumores sólidos e neoplasias hematológicas centralizam essa doença como importante campo para pesquisas

científicas que envolvam testes citogenéticos, métodos diagnósticos e condutas de tratamento, objetivando um melhor prognóstico aos pacientes.

Na presente revisão, foram discutidas as repercussões clínicas da AF, alguns parâmetros diagnósticos e de tratamento, além enfatizar informações que possam favorecer a um diagnóstico diferencial adequado.

Partindo do pressuposto que o diagnóstico da AF requer avaliação clínica, confirmação de fragilidade cromossômica e/ou análise de mutações genéticas, Borges et al. (2023) avaliaram 100 indivíduos encaminhados dos principais centros de hematologia e transplante de medula óssea (MO) do estado de Pernambuco, Brasil, entre os anos de 2018 e 2022. O diagnóstico de AF foi realizado por meio do teste de fragilidade cromossômica da mitomicina C.

O estudo mostrou uma maior frequência de pacientes acometidos do sexo feminino (1,3:1) e os aspectos clínicos mais comuns foram as manchas café com leite (62,5%) e anomalias ósseas (53%, principalmente deformidades do polegar [40%]).

análise citogenética da MO em oito pacientes - sete não apresentavam anomalias cromossômicas e um apresentava o cariótipo 47,XY,+21[15] (BORGES et al., 2023). Para Bonfim et al. (2022) ao se discutir o desenvolvimento de um programa de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) para anemia de Fanconi em um centro em Curitiba, Brasil, a sobrevida global a longo prazo ainda é subótima, devido ao risco de malignidades e outras complicações relacionadas. Quando não há doador compatível, o transplante de doador alternativo usando doadores incompatíveis é uma opção, no entanto se torna alta a incidência de falência do enxerto e doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).

A técnica de depleção de células T ex vivo ainda não está acessível no Brasil, por isso a adaptação no transplante de doador haploideótico usando ciclofosfamida pós-TCTH para superar a falha do enxerto

e a DECH associada ao transplante de doador incompatível com HLA se tornou uma alternativa válida (BONFIM et al., 2022). A adição de soroterapia no tratamento pós-transplante melhorou a sobrevida global, diminuindo a incidência de DECH aguda e crônica grave.

Outro estudo brasileiro buscou identificar mutações na AF em pacientes brasileiros e investigar as manifestações clínicas e o aparecimento de doenças malignas. Para tal, uma amostra total de 116 pacientes foi triada para nove mutações e seus subtipos FANCA, FANCC, FANCG (PILLONETTO et al., 2023). Os resultados exibiram que as mutações bialélicas estiveram presentes em 91,4% dos pacientes.

Além disso, algum subtipo genético foi identificado em 107/116 (78 FA-A, 8 FA-C, 13 FA-G, 8 FA-E); com apenas uma mutação em 1/116 e 9 pacientes (dos 116) não exibiram nenhuma mutação. Antes do transplante de células hematopoéticas, já tinham sido detectadas malignidades em 16 (14/78 FA-A), sendo 12 delas hematológicas (PILLONETTO et al., 2023). Estudos mais clássicos discutiram o estudo e mapeamento genético da síndrome e já demonstravam que a mutação do FANCA era a mais prevalente nesses pacientes. Adicionalmente, o subtipo FA-A representava maior prevalência dos casos (66%); os outros subtipos FA-B, FA-C, FA-D, FA-E, FA-G e FA-E ocorrem com menor frequência (XIA, 2007). Os estudos mais recentes ratificam estes resultados. Em contrapartida, as mutações FANCG e FANCC tiveram início de insuficiência da medula óssea significativamente mais precoce e citopenia grave para FANCG. A incidência de TCTH aumentou durante a primeira década em paralelo ao aumento do desenvolvimento de malignidades (PILLONETTO et al., 2023).

Na análise dos estudos também foi possível perceber trabalhos que buscaram identificar diagnósticos em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas por anemia de Fanconi, segundo a taxonomia de Diagnósticos de Enfermagem

da Nanda International (NANDA-I).

Sandri et al. (2021) obtiveram 73 diagnósticos em 9 dos 13 domínios da taxonomia da NANDA-I. Ao total, 22 diagnósticos atingiram 50% ou mais dos pacientes investigados com escore maior relacionado ao domínio de Segurança e Proteção.

A taxonomia da NANDA-I é uma metodologia para categorizar áreas que preocupam a enfermagem com diagnósticos voltados a um problema. Nesse sentido, os profissionais podem identificar oportunidades de promoção da saúde ou riscos potenciais, a fim de planejar o cuidado fundamentado na taxonomia citada, gerando benefícios para a rotina clínica, incluindo o TCTH (HERDMAN, 2015).

Assim, esse recurso se torna importante para identificar os pacientes submetidos a um transplante de células-tronco hematopoéticas por anemia de Fanconi, contribuindo para delineamento do plano de cuidados desses pacientes, assim como os que necessitam ser submetidos ao transplante (SANDRI et al., 2021).

Segundo Macedo et al. (2021), tendo em vista que a anemia de Fanconi é uma doença rara resultante de defeitos nos genes causando anemia aplástica e predisposição ao câncer; atualmente, o TCTH é o único tratamento curativo com benefícios significativos para esta condição.

O transplante está disponível principalmente para a insuficiência da medula óssea, mas aumenta o risco de carcinoma espinocelular oral (CEC). Esses autores relataram um caso, diante de um acompanhamento prospectivo de 12 anos, de um paciente com diagnóstico de anemia de Fanconi na infância, previamente tratado com TCTH e posteriormente diagnosticado com múltiplos carcinomas de células escamosas orais. Nesses casos, além da necessidade de acompanhamento multiprofissional, apesar de múltiplas intervenções cirúrgicas e regimes de radioterapia, observou-se agravamento no quadrante do paciente. Ou seja, o manejo de indivíduos com anemia de Fanconi é desafiador,

principalmente após a realização do transplante (MACEDO et al., 2021).

Estudos longitudinais são de grande valia para pacientes com AF, pois assim, pode-se perceber a incidência de alterações nestes pacientes antes e depois do TCTH. Outro importante estudo brasileiro longitudinal revisou os prontuários de 136 pacientes pediátricos com anemia de Fanconi submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas entre 2008 e 2018 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Além dos dados sociodemográficos, incluíram a presença de doença do enxerto contra hospedeiro da pele e de outros órgãos entre outros (LASTE et al., 2023).

Este estudo também colocou a manchas cutâneas “café com leite” (32,4%) como alteração em destaque no período pré-transplante. Destacaram-se além das manchas, ao menos um órgão afetado pela doença do enxerto contra o hospedeiro, em 55,1% dos pacientes. Além disso, erupção cutânea e eritema foram as manifestações cutâneas mais frequentemente pós transplante (LASTE et al., 2023). Assim, a alta prevalência de manifestações cutâneas e orais pré e pós transplante são características consideráveis. Outrossim, outros estudos avaliaram também a predisposição ao câncer e múltiplas malformações sistêmicas, incluindo anomalias congênitas do rim e do trato urinário (CAKUT) (DA CUNHA et al., 2021).

O TCTH quanto único tratamento potencialmente curativo para as complicações hematológicas da AF, pode precipitar lesão renal aguda (LRA) e hipertensão. Esses achados foram vistos em um estudo que investigou 107 pacientes com FA submetidos a TCTH entre 2009 e 2017. A função renal e hipertensão foram avaliadas ao longo de 2 anos de acompanhamento (DA CUNHA et al., 2021). Após o TCTH a LRA, a incidência de doença renal crônica (DRC), bem como a alta incidência de hipertensão foram marcantes e apontam para importância dos cuidados renais no acompanhamento de curto e longo prazo dos pacientes

com AF. Além disso, 30% dos casos de AF apresentam anomalias congênitas dos rins. Por fim, essas anomalias em pacientes com AF foi associado a menor função renal e hipertensão após TCTH (DA CUNHA et al., 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Podemos considerar uma amostra pequena, porém com estudos com nível de evidencia científica importante. Nota-se que o Brasil dispõe de uma produção científica importante no que diz respeito às repercussões clínicas, tratamento e diagnóstico da AF. A maioria dos estudos fizeram acompanhamentos importantes e puderam detectar informações relevantes para pacientes submetidos ao TCTH e pacientes que não realizaram o transplante.

Além disso, no âmbito citogenético, os estudos podem trazer mais esclarecimentos sobre os subtipos das mutações relacionadas a AF. No que diz respeito ao tratamento, os estudos mostraram que o TCTH, enquanto único tratamento potencialmente curativo para as complicações hematológicas da AF, pode causar manifestações multissistêmicas, principalmente cutâneas e no trato genito-urinário.

REFERÊNCIAS

- FERREIRA, D. C. **Análise de literatura sobre anemia de Fanconi: aspectos clínicos e laboratoriais.** Academia de ciência e tecnologia de São José do Rio Preto- SP, 2020.
- D'AGULHAM, A. C. D. et al. Anemia de Fanconi: principais manifestações bucais. **Rev Gaúch. Odontol**, v. 62, n. 3, p.1-8, 2014.
- DA CUNHA, M. M. **Kidney complications in 107 Fanconi anemia patients submitted to hematopoietic cell transplantation.** *Eur J Pediatr*, v. 181, n. 2, p.715- 723, 2022.
- HERDMAN, H. Mudanças na terminologia da Nanda Internacional. In: **Nanda Internacional. Diagnósticos de enfermagem da Nanda: definições e classificações 2015-2017.** 10 ed. Porto Alegre: Artmed, p. 1-30, 2015.
- GEISELHART, A. et al. Disrupted signaling through the

Fanconi Anemia pathway leads to dysfunctional hematopoietic stem cell biology: underlying mechanisms and potential therapeutic strategies. **Anemia**, p. 265790, 2012.

KENNEDY, R. D.; D'ANDREA, A. D. DNA repair pathways in clinical practice: lessons from pediatric cancer susceptibility syndromes. **J Clin Oncol**, v. 24, p. 3799-808, 2006.

LASTE, L. D. D. et al. Graft-versus-host disease and other cutaneous manifestations in pediatric patientstransplanted for Fanconi anemia. **Rev Paul Pediatr.**, v. 41, p. e2022059, 2023.

MACEDO, L. F. S. L. et al. Anemia de Fanconi e transplante de células-troncohematopoiéticas como fatores de risco para câncer de cabeça e pescoço: relato de caso. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 49, p. 49, 2020.

ZEN, P. R. G. et al. Características clínicas de pacientescom anemia de Fanconi. **Rev. paul. pediatr.**v. 29, n. 3, 2011.

PIRES DE JESUS, A. K. et al. Fanconi's anemia in a pediatric patient. **Rev Cienc Saude**, v. 11, n. 4, p. 108-111, 2021.

MUZI, R. T. et al. Perfil de formação e inserção profissional de jovens pacientes com anemia de Fanconi. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná, 2019.

GUTIÉRREZ, R. G. et al. Diagnóstico citogenético de la anemia de Fanconi en pacientes cubanos con sospecha clínica de la enfermedad Cytogenetic diagnosis of Fanconi anemia in Cuban patients with clinical suspicion of the disease. **Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia**, v. 7, n. 1, p. e1260, 2021.

SAGASETA, I. M. et al. Anemia de Fanconi. Consideraciones actuales. **Anales Sis San Navarra**, v. 26, p. 63-78, 2003.

SANDRI, L. C. S. et al. Nursing diagnosis after hematopoietic stem cell transplant due to Fanconi anemia. **Rev. Bras. Enferm**, v. 75, n. 3, 2022.

SHIMAMURA, A. Inherited bone marrow failure syndromes: molecular features. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 63-71, 2006.

LEITE, T. G.; DE MELO, C. P. A. Anemia de Fanconi. XXI Congresso Metodista de Iniciação e Produção Científica, 2019.

XIA, B. et al. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. **Nat Genet**, v. 39, p.159-161. 2007.

ZEN, P. R. G. et al. Características clínicas de pacientes com anemia de Fanconi. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 3, p. 392-399, 2011.

SOULIER, J. Fanconi anemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, p. 492-7, 2011.