



Anemia de Fanconi

Recomendações para os Cuidados Clínicos

Quinta Edição 2020
Versão Portuguesa 2024



**FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND**
Advancing Research. Supporting Families.



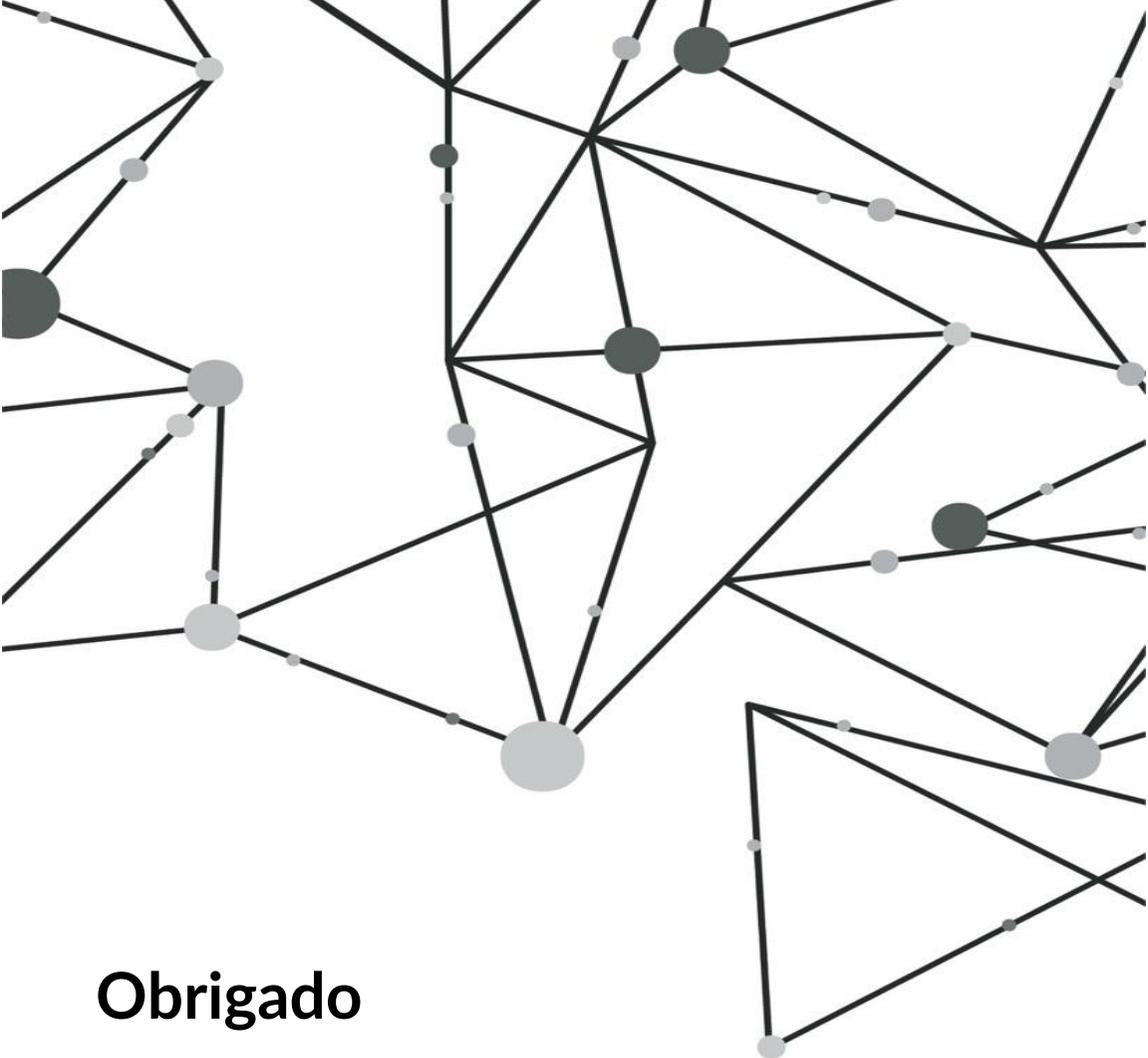
Anemia de Fanconi

Recomendações para os Cuidados Clínicos

Quinta Edição 2020
Versão Portuguesa 2024



FANCONI ANEMIA
RESEARCH FUND
Advancing Research. Supporting Families.



Obrigado

Estamos profundamente gratos a todos os que, com as suas generosas dádivas à *Fanconi Anemia Research Fund*, tornaram esta publicação possível.

Isenção de responsabilidade:

As informações fornecidas neste livro sobre medicamentos, tratamentos ou produtos não devem ser interpretadas como instruções médicas ou endosso científico. Consulte sempre o seu médico antes de tomar qualquer decisão com base nestas informações.

Copyright 1999; segunda edição 2003; terceira edição 2008, quarta edição 2014; quinta edição 2020.

Informações importantes sobre a tradução:

Esta publicação é uma tradução do livro *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines, 5th edition*, publicado em 2020 pela *Fanconi Anemia Research Fund* (FARF). A versão original foi publicada em inglês e pode ser consultada em www.fanconi.org. A FARF não é responsável pela qualidade ou precisão desta tradução.

Anemia de Fanconi

Recomendações para os Cuidados Clínicos

Quinta Edição 2020

Editor Chefe: Isis Sroka, PhD, Diretora Científica da FARF
Editores: Lynn Frohnmayer, MSW, Co-fundadora da FARF
Sherri Van Ravenhorst, MS, Diretora de Comunicações da FARF
Leanne Wirkkula, PhD (Tn Consultora)

Um agradecimento especial a todos os que deram o seu tempo e experiência para ajudar a escrever estas recomendações. No final deste livro encontra-se uma lista completa de todos os colaboradores.

Estas recomendações estão publicadas no site www.fanconi.org e estão disponíveis em cópia impressa mediante solicitação (e-mail info@fanconi.org)

O Material deste livro poderá ser reimpresso mediante a permissão da *Fanconi Anemia Research Fund*.

Sobre a Fanconi Anemia Research Fund

A *Fanconi Anemia Research Fund* é líder mundial na investigação dos melhores tratamentos e da cura para a anemia de Fanconi (AF). Fundada em 1989 por Lynn e David Frohnmayer, a missão da FARF é descobrir os melhores tratamentos e a cura para a AF e proporcionar educação e serviços de apoio às famílias afetadas em todo o mundo. Com esta finalidade, até 2020 a FARF já apoiou mais de 245 bolsas para 67 instituições e 163 investigadores em todo o mundo. Graças aos nossos generosos e dedicados doadores, a FARF já financiou mais de US \$25 milhões em bolsas de investigação.

Fanconi Anemia Research Fund
360 E. 10th Avenue, Suite 201
Eugene, OR 97401
www.fanconi.org
541.687.4658 info@fanconi.org



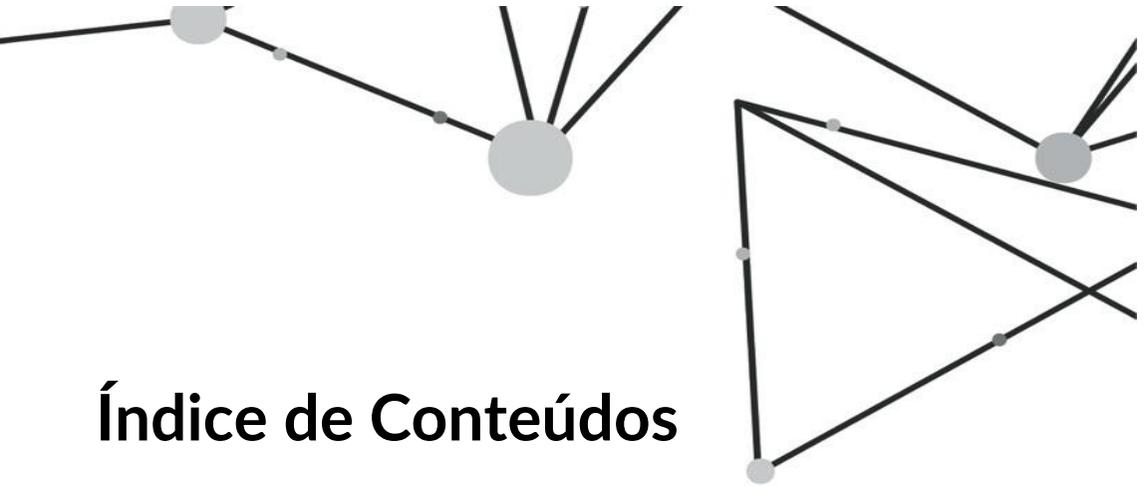
Associação Portuguesa para a Investigação da Anemia de Fanconi

A Associação Portuguesa para a Investigação da Anemia de Fanconi (PFARN) foi fundada em 2015 por um grupo de profissionais de saúde com experiência no diagnóstico e seguimento/tratamento de doentes com Anemia de Fanconi.

Os objetivos primordiais da PFARN são:

1. Apoiar os doentes com Anemia de Fanconi e os seus familiares, facilitando a interação com a comunidade médica e com grupos de investigação.
2. Ajudar os doentes e as famílias a enfrentar os desafios da doença, disponibilizar-lhes informação clínica, em linguagem acessível a não profissionais de saúde, e atualizações regulares sobre os novos avanços na investigação da Anemia de Fanconi.
3. Incentivar uma maior comunicação entre as famílias, de modo a entenderem que não estão sós, que podem trocar experiências e participar em encontros temáticos.
4. Apoiar os doentes com Anemia de Fanconi e os seus familiares com a representação junto de entidades oficiais, procurando resolver dificuldades específicas que vivenciam ao longo da vida, e promovendo ações para melhorar a sua qualidade de vida.
5. Promover o diálogo com os médicos e outros profissionais que cuidam de doentes com Anemia de Fanconi, tendo em vista a promoção de boas práticas clínicas e do acesso de todos os doentes a cuidados médicos multidisciplinares.
6. Elaborar recomendações para a transição dos cuidados pediátricos para os cuidados de adultos.
7. Incentivar a investigação multidisciplinar na Anemia de Fanconi a nível nacional e integrando grupos internacionais.

Associação Portuguesa para a Investigação da Anemia de Fanconi
Rua Nova do Tronco, 55 4ºdt
4250-340, Porto
Portugal
<https://anemiafanconi.wixsite.com/pfarn>
fanconi.portugal@gmail.com



Índice de Conteúdos

Prefácio	5
Capítulo 1 A Via de Reparação do ADN na Anemia de Fanconi.....	8
Capítulo 2 Diagnóstico da Anemia de Fanconi: testes e aconselhamento genético	18
Capítulo 3 Cuidados Clínicos para Problemas Hematológicos na Anemia de Fanconi	50
Capítulo 4 Tumores Sólidos Não-Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi.....	76
Capítulo 5 Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi	86
Capítulo 6 Cuidados de Saúde Oral em Doentes com Anemia de Fanconi...	103
Capítulo 7 Cuidados Ginecológicos em Doentes do Sexo Feminino com Anemia de Fanconi	115
Capítulo 8 Problemas Dermatológicos em Doentes com Anemia de Fanconi	135
Capítulo 9 Cuidados Clínicos para Problemas Gastrointestinais na Anemia de Fanconi.....	143
Capítulo 10 Doenças Endócrinas em Doentes com Anemia de Fanconi	160
Capítulo 11 Problemas Auditivos e do Ouvido em Doentes com Anemia de Fanconi	185
Capítulo 12 Cuidados Clínicos nas Anomalias da Mão e do Braço em Doentes com Anemia de Fanconi	194
Capítulo 13 Breve Guia de Cuidados Clínicos para Doentes com Anemia de Fanconi	219
Apêndice A Glossário e Lista de Abreviaturas	233
Índice	251
Agradecimentos Especiais	257

Prefácio

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença rara causada por variantes patogênicas em pelo menos 23 genes, que originam uma falência na reparação do ADN em todas as células do organismo. A AF é uma doença multissistêmica e as manifestações clínicas são muito variáveis; assim, as complicações que surgem requerem uma abordagem abrangente e interdisciplinar dos cuidados clínicos. Em 1999, a *Fanconi Anemia Research Fund* publicou a primeira edição de um guia de referência de cuidados clínicos para pessoas afetadas pela doença e suas famílias. O guia de referência foi desenvolvido por médicos especialistas em AF com o objetivo de fornecer informações aos profissionais de saúde com conhecimento limitado sobre esta doença rara. Desde que a primeira edição foi publicada em 1999, três edições subsequentes foram publicadas pela *Fanconi Anemia Research Fund* em 2003, 2008 e 2014.

A quinta edição, intitulada *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*, é uma revisão da quarta edição publicada em 2014. Os autores que contribuíram para esta edição são médicos ou prestadores de cuidados clínicos com experiência no tratamento de doentes com AF. A quinta edição fornece recomendações baseadas na evidência a partir de publicações médicas com revisão por pares e é dirigida a profissionais clínicos como público-alvo primário. Sempre que possível, os capítulos foram revistos por pares e foram feitos esforços para fornecer uma visão equilibrada sobre opiniões médicas discordantes.

A quinta edição começa com um breve resumo sobre os mecanismos moleculares da via de reparação do ADN na AF (Capítulo 1). Ao longo das últimas décadas, vários investigadores mapearam as complexidades desta via na esperança de que o desbloqueio dos mecanismos que conduzem à falência na reparação do ADN permita o desenvolvimento de novos tratamentos para a doença. Embora a investigação sobre esta via tenha ampliado o conhecimento acerca dos eventos coordenados que levam à fragilidade das células na AF, são necessários mais estudos para obter uma compreensão abrangente acerca da forma como ela pode ser explorada como alvo para o tratamento das manifestações clínicas da AF.

Além de uma visão geral da via da AF, a quinta edição também inclui os testes de diagnóstico (Capítulo 2). O teste de instabilidade cromossômica continua a ser o teste de diagnóstico de referência; contudo, diagnósticos moleculares, como a sequenciação do genoma ou do exoma, estão a tornar-se rapidamente componentes importantes da cascata diagnóstica. No Capítulo 2 também serão discutidos os padrões de hereditariedade da AF, os testes genéticos para membros da família e ainda dados atualizados sobre o risco de cancro para portadores de variantes AF.

A monitorização do início da falência da medula óssea em doentes com AF e as recomendações de tratamento para quando ela surge estão descritas no Capítulo 3. Até ao momento, o transplante de progenitores hematopoéticos (TPH) é a única opção de tratamento curativo para a falência medular em doentes com AF. A quinta edição fornece uma visão geral dos avanços recentes na investigação clínica do TPH publicados em

revistas com revisão por pares. Os avanços nos protocolos de TPH e nos cuidados a longo prazo continuam a melhorar as taxas de sobrevivência dos doentes com AF após TPH. Apesar desses avanços, o elevado risco de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas (CCE) em indivíduos que se submeteram a um TPH é uma das maiores preocupações. O desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro associada ao TPH está relacionado com o aumento desse risco; no entanto, não é claro se outros fatores associados ao processo do TPH poderão também conferir um risco aumentado. Pensa-se que o uso de quimioterapia genotóxica e radioterapia podem contribuir para o aumento do risco, mas são necessários mais estudos para delinear as especificidades de cada fator adicional. A *Fanconi Anemia Research Fund* está atualmente a apoiar investigações pré-clínicas focadas no uso de depleção de células estaminais com anticorpos como uma forma de reduzir os regimes de condicionamento tóxicos. Os resultados desses estudos podem fornecer uma nova forma de realizar o TPH que reduz o risco de CCE. Também estão em curso ensaios clínicos de terapia génica como abordagem curativa para a falência da medula óssea em doentes com AF; no entanto, ainda é cedo para saber se esses ensaios serão bem-sucedidos.

O risco de desenvolver carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) e CCE nas regiões anogenitais é extremamente elevado em pessoas com AF. Há também um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores sólidos não-CCECP noutras áreas do corpo (Capítulo 4). O risco de tumores sólidos é dependente da idade e está associado à realização de TPH, mas o risco também é alto em doentes que nunca realizaram TPH. A maioria dos tumores não-CCECP e CCECP desenvolvem-se nos doentes AF numa idade substancialmente mais jovem do que na população em geral (20-50 anos vs. 60-70 anos). Os Capítulos 5 e 7 incluem recomendações atualizadas para vigilância precoce, prevenção e tratamento de CCECP e CCE anogenital em doentes com AF.

Uma novidade na quinta edição é a recomendação de realizar um exame oral abrangente combinado com uma biópsia por escova de lesões suspeitas de CCECP (Capítulo 5), para determinar se a presença de lesões pré-malignas ou malignas justifica uma análise mais profunda por biópsia incisional. Os doentes com AF geralmente apresentam lesões múltiplas nas cavidades orais e o uso de biópsias por escova como forma de vigilância precoce reduz o trauma e permite o diagnóstico precoce de cancro, numa altura em que é possível uma remoção cirúrgica bem-sucedida. A remoção cirúrgica de tumores, tanto CCECP como CCE anogenital, continua a ser a melhor opção para o tratamento curativo, embora a radioterapia se tenha mostrado eficaz em alguns casos. Ainda são necessários mais estudos de investigação para compreender a história natural dos tumores CCE na AF a fim de desenvolver modalidades de tratamento quimiopreventivo ou não genotóxico. Identificar métodos para prevenir e tratar tumores CCE na AF será uma grande prioridade para a *Fanconi Anemia Research Fund* nos próximos anos.

A AF é uma doença multissistémica e por isso as manifestações hematológicas e o cancro não são os únicos problemas dos doentes. Cuidados integrais requerem uma equipa interdisciplinar com foco em todos os sistemas simultaneamente. A quinta edição abrange recomendações para otimização dos cuidados de saúde oral (Capítulo 6),

cuidados ginecológicos e infertilidade (Capítulo 7), problemas dermatológicos (Capítulo 8) e problemas gastrointestinais e endócrinos (Capítulos 9 e 10, respectivamente). Também serão incluídas as opiniões de especialistas sobre como gerir problemas auditivos (Capítulo 11) e anomalias esqueléticas (Capítulo 12).

O capítulo final (Capítulo 13) apresenta uma breve visão geral das recomendações dos cuidados já mencionadas nos outros capítulos. O capítulo também inclui recomendações de cuidados atualmente disponíveis para adultos com AF. A sobrevivência de pessoas com AF está a aumentar, devido aos avanços no TPH, e o diagnóstico da doença em adultos está a ocorrer com maior frequência. O foco da *Fanconi Anemia Research Fund* para os próximos anos será preencher as lacunas que existem à volta da transição dos cuidados pediátricos para os adultos e das recomendações específicas para a miríade de problemas que os adultos com AF enfrentam.

A partir de 2021, as *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines* e todas as revisões subsequentes estarão disponíveis no site da *Fanconi Anemia Research Fund* num formato interativo. O guia de recursos virtuais permitirá a rápida incorporação de atualizações das recomendações de cuidados clínicos com revisão por pares. O campo da AF está em rápida mudança e é fundamental disponibilizar as recomendações atualizadas em tempo útil. As edições impressas do conteúdo do site serão disponibilizadas a cada cinco anos.

Em nome da *Fanconi Anemia Research Fund*, estendemos um profundo agradecimento aos muitos autores que contribuíram para a quinta edição do *Fanconi Anemia Clinical Care Guidelines*. Também expressamos o nosso sincero agradecimento aos doentes com AF e suas famílias, sem os quais esta publicação não teria sido possível. Esperamos que este guia sirva como um recurso valioso para médicos que tratam doentes com AF e, em última instância, que permita aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas pela doença.

Isis Sroka, PhD
Diretora Científica
Fanconi Anemia Research Fund

Lynn Frohnmayer, MSW
Co-fundadora
Fanconi Anemia Research Fund

Capítulo 1

A Via de Reparação do ADN na Anemia de Fanconi

Introdução

A identificação dos genes que causam a anemia de Fanconi (AF) e o papel das proteínas AF na regulação da reparação do ADN têm sido áreas ativas de investigação nos últimos 30 anos. Na altura da última edição das recomendações de cuidados clínicos publicada pela *Fanconi Anemia Research Fund* em 2014, tinham sido identificados 16 genes que, quando mutados, causam AF. Atualmente já estão identificados 23 genes, incluindo *FANCA* [1], *FANCB* [2], *FANCC* [3], *FANCD1/BRCA2* [4], *FANCD2* [5], *FANCE* [6], *FANCF* [7], *FANCG* [8], *FANCI* [9-11], *FANCI/BRIP1* [12], *FANCL* [13], *FANCM* [14-17], *FANCN/PALB2* [18], *FANCO/RAD51C* [19, 20], *FANCP/SLX4* [21, 22], *FANCO/ERCC4* [23], *FANCR/RAD51* [24, 25], *FANCS/BRCA1* [26], *FANCT/UBE2T* [27-29], *FANCU/XRCC2* [30], *FANCV/REV7* [31], *FANCW/RFWD3* [32] e *FANCY/FAP100* [33].

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença multissistémica causada por uma deficiência na capacidade de reparação do ADN. As células de doentes com AF são incapazes de reparar corretamente as quebras que dão origem a ICLs (*interstrand crosslinks*), que ligam covalentemente duas cadeias duplas de ADN e desregulam os processos celulares essenciais de replicação e transcrição do ADN. Este capítulo é um breve resumo sobre os novos avanços científicos dos mecanismos moleculares da via de reparação do ADN na AF. Também são discutidas as relações desta via com toxinas, como os aldeídos, e com a falência de células progenitoras. Este capítulo não deve ser considerado como uma visão completa de toda a investigação acerca da via de reparação publicada até o momento. Para obter detalhes adicionais será necessário aceder às referências e rever os artigos citados.

A Via de Reparação do ADN na Anemia de Fanconi

As proteínas da AF participam num conjunto coordenado de eventos que levam à reparação de ICLs quando a via de reparação do ADN da AF é ativada durante a replicação (Figura 1, revista em [34-36]). O evento chave nesta via é a monoubiquitinação das proteínas FANCI e FANCD2 (normalmente referidas como o complexo I-D2 ou D2-I) [5, 9-11, 37, 38]. A monoubiquitinação do complexo I-D2 depende de FANCL, uma ubiquitina ligase E3 que atua junto com FANCT/UBE2T, uma enzima de conjugação de ubiquitina E2 [27-29, 39]. A proteína FANCL faz parte de um complexo de múltiplas subunidades denominado complexo central AF. Este contém as proteínas FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL e outras proteínas associadas a AF FAAP20 e FAAP100 [40-42]. Uma alteração em qualquer uma das subunidades do complexo central leva à AF [1-3, 6-8, 13]. A FANCM, juntamente com FAAP24, associa-se ao complexo central, mas a sua ausência reduz apenas parcialmente a ubiquitinação de FANCI e FANCD2 [43, 44] e doentes com mutações bialélicas no gene *FANCM* têm uma apresentação distinta da maioria dos doentes com AF (ver Capítulo 2) [16, 17, 45, 46]. Pensa-se que a FANCM participa na ativação da via FANC ao localizar o complexo central na cromatina e também através do seu papel na ativação da proteína quinase ATR (ataxia telangiectasia e Rad3 relacionada) que fosforila várias proteínas AF [47]. A FANCM também é necessária para um evento precoce durante a reparação de ICLs, para promover o *skipping* da lesão ICL pela máquina de replicação [48, 49].

O complexo central da AF é necessário para a ativação de sua subunidade catalítica, FANCL, e também para o posicionamento de seus dois substratos, FANCI e FANCD2, na orientação adequada para a monoubiquitinação [50, 51]. O complexo monoubiquitinado I-D2 localiza-se de forma estável nas lesões ao rodear o ADN [52, 53]. A monoubiquitinação do FANCI e do FANCD2 facilitam os eventos, a jusante, de corte e reparação do ADN fraturado [54, 55]. A FANCD1/XPF é uma nuclease essencial que faz incisões ao redor da lesão [23, 56]. Esta atividade nesta etapa é dependente de FANCP/SLX4, uma proteína *scaffold* para três nucleases [21, 22, 56-60]. Uma vez que a lesão é libertada, uma polimerase de translesão especializada, Pol ζ , que inclui FANCV/REV7 [31, 54], sintetiza ADN ao longo da lesão, criando um substrato para proteínas de recombinação homóloga. As proteínas FANCD1/BRCA2, FANCF/BRIP1, FANCG/PALB2, FANCI/RAD51C, FANCL/RAD51, FANCD2/BRCA1, FANCD3/XRCC2 e FANCD4/RFWD3 participam ou regulam as proteínas de recombinação homóloga durante a reparação de ICLs [4, 12, 18, 19, 24, 26, 30, 32, 61-64]. Algumas das proteínas de recombinação homóloga, FANCI/RAD51 e FANCD1/BRCA2, também funcionam em etapas precoces da reparação para proteger o ADN, no local de ICL, de uma degradação inadequada pelo complexo WRN (*DNA2 nuclease-Werner syndrome ATP-dependent helicase complex*) [24, 64]. Também é importante referir que as proteínas de recombinação homóloga indicadas acima participam na reparação de quebras na cadeia dupla de ADN durante a replicação e são os principais supressores tumorais na célula (revisto em [65]) Uma vez que a reparação de ICL está concluída, a via é desativada por

uma enzima desubiquitinante, a peptidase 1 específica da ubiquitina (USP1) [66]. Além da participação na reparação de ICLs, as proteínas AF estão ativas noutros locais do genoma durante a replicação do ADN, onde respondem a stresse de replicação, definido como qualquer evento que bloqueia o mecanismo de replicação. As proteínas AF protegem as cadeias de ADN recém-replicadas (nascentes) quando a replicação é bloqueada [67, 68] (revisto em [69]). Elas funcionam em locais do ADN conhecidos como sítios frágeis comuns [70-72], que desempenham um papel na dissociação dos híbridos ADN:ARN, formados durante a transcrição e amplificados por colisões da maquinaria de replicação e transcrição [73, 74].

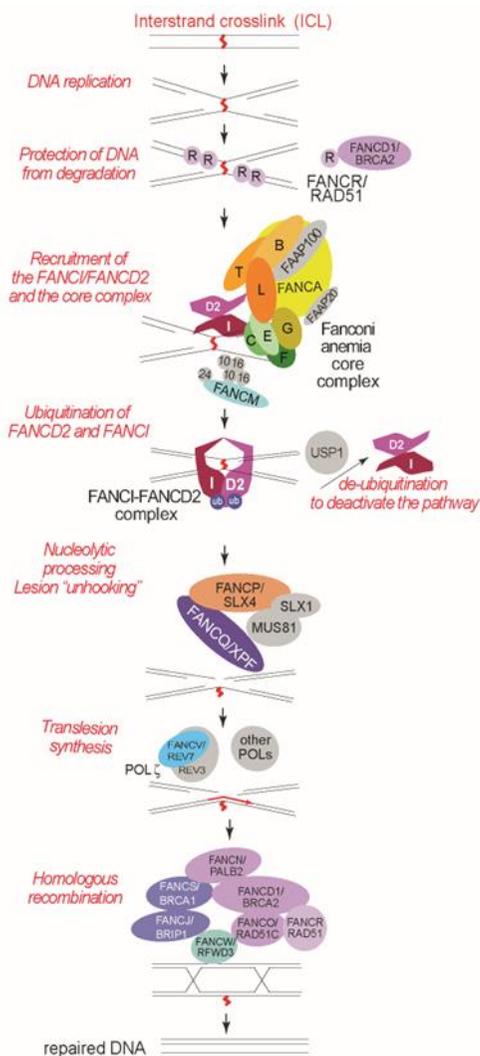


Figura 1. O papel das proteínas da anemia de Fanconi na reparação de ligações cruzadas entre cadeias de ADN (ICLs).

Este modelo simplificado destaca a atividade das proteínas da anemia de Fanconi. É baseado no trabalho de vários laboratórios, conforme referido no texto. Para uma revisão mais completa da via molecular e proteínas adicionais que participam na reparação de ICLs, consultar as revisões mais recentes [34-36]. Para o estudo mais atual sobre as primeiras etapas da regulação da via durante a replicação pela proteína TRAP, consultar a referência [75] e para os estudos sobre ICL transversal, consultar as referências [48, 49, 76, 77]. Ver o texto para detalhes.

A Via de Reparação do ADN na Anemia de Fanconi e os Metabolitos Tóxicos

O conhecimento sobre a fisiopatologia subjacente à AF está mais desenvolvido para o sistema hematopoiético, embora seja ainda necessária mais investigação nessa área. As células progenitoras hematopoéticas (CPH) com alteração da via de reparação AF têm níveis aumentados de lesões do ADN e o seu desgaste é um resultado da ativação da via p53, que inicia a apoptose [78]. Também se demonstrou que levar CPHs quiescentes/em repouso para uma entrada no ciclo celular por hemorragia crônica ou indução de resposta de interferon tipo I pode desencadear falência medular (FM) em ratinhos deficientes em AF [79]. Essas descobertas são consistentes com a resposta da via de reparação da AF a problemas encontrados durante a replicação do ADN. Estes problemas podem ocorrer nos locais de stresse de replicação, conforme definido acima, ou podem ocorrer nos locais de ICLs causados por metabolitos que se acumulam quando as células progenitoras se dividem ou se diferenciam.

Metabolitos endógenos, especialmente aldeídos reativos, incluindo acetaldeído e formaldeído, têm sido fortemente implicados na patogênese da falência de CPH e tumorigênese na AF [80-83]. Ratinhos com deficiência de ALDH2, a enzima que desintoxifica o acetaldeído, desenvolvem FM e leucemia [80, 81], que são situações frequentes em doentes com AF (ver Capítulo 3). Num modelo de ratinho com deficiência de AF, a falta da enzima ADH5, que participa da desintoxicação do formaldeído, leva a um desenvolvimento de FM ainda mais rápido [82]. Estudos em ratinhos, que identificaram a interação genética entre o acetaldeído e a via de reparação do ADN na AF, foram corroborados em doentes com AF. Uma variante dominante negativa em ALDH2 (ALDH2*2, rs671 G> A) é comum em populações do Leste Asiático, incluindo chineses Han, japoneses e coreanos [84]. Os portadores desta variante têm uma redução da atividade enzimática e as variantes bialélicas resultam numa ausência quase total de atividade [85, 86]. Hira et al. estudaram uma coorte de doentes japoneses com AF e mostraram que os doentes portadores da variante ALDH2*2 exibiam um número aumentado de anomalias congénitas, início precoce de FM, síndrome mielodisplásica e leucemia [83]. A presença das variantes bialélicas ALDH2*2 exacerba ainda mais os fenótipos associados à AF, levando a uma apresentação grave da doença.

À luz dos estudos acima indicados, pode ser útil pensar num sistema de dois níveis para ilustrar como as células dos mamíferos se protegem de metabolitos tóxicos endógenos

(Figura 2, revista em [87]) Como os metabólitos tóxicos são produzidos pelo metabolismo celular normal ou por ingestão (por exemplo, álcool), determinadas enzimas, incluindo aldeído e álcool desidrogenases, desintoxicam os metabólitos tóxicos em moléculas não tóxicas. Mesmo com um primeiro nível de proteção totalmente funcional, alguns metabólitos tóxicos escapam à desintoxicação e causam lesões no ADN. A via de reparação do ADN da AF, o segundo nível de proteção, é então necessário para remover essas lesões a fim de prevenir a morte celular ou mutagênese. No cenário em que a maioria das lesões resulta de falência no primeiro nível, as células dependem ainda mais de uma via de reparação de ADN eficiente. A falência de ambos os níveis de proteção levam a doença grave. Este paradigma pode ser usado fora das CPHs, nas células epiteliais a partir das quais os carcinomas de células escamosas (CCE) se desenvolvem. Esta poderá ser uma associação importante, uma vez que os doentes com AF têm um risco aumentado de desenvolver CCE (ver Capítulos 4 a 7). No entanto, o metabólito tóxico implicado na formação de lesões no ADN provavelmente dependerá do tipo de tecido. A compreensão das fontes endógenas de danos no ADN em células da AF certamente contribuirá para a elucidação da patogênese da doença e pode levar ao desenvolvimento de novas terapêuticas.

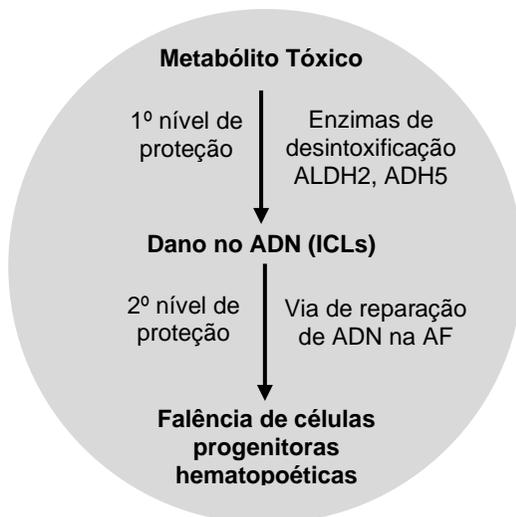


Figura 2. Sistema de dois níveis para proteção das células progenitoras hematopoéticas [87].

O primeiro nível, que inclui ALDH2 e ADH5, desintoxifica metabólitos (acetaldeído e formaldeído, respetivamente) que têm potencial para danificar o ADN. A via de reparação do ADN na anemia da AF repara as lesões provocadas por metabólitos que escapam à desintoxicação.



Resumo

A anemia de Fanconi (AF) é causada por uma deficiência na reparação de *crosslinks* entre cadeias duplas de ADN (ICLs). Até à data já foram identificados 23 genes que causam a AF e já se conhecem muitos mecanismos moleculares chave que regulam a via de reparação do ADN na AF. A ausência de reparação funcional das ICLs pode afetar células progenitoras em particular, o que resulta em muitas das manifestações fenotípicas associadas à doença. Sabe-se já que a falência medular resulta da exposição de células progenitoras hematopoéticas a metabolitos tóxicos, endógenos ou exógenos, no contexto de deficiência da reparação do ADN. Contudo, ainda são necessários mais estudos para termos uma compreensão abrangente acerca de como a via de reparação na AF causa a doença e o cancro de células da cabeça e pescoço, e como é que os mecanismos que regulam a via podem ser explorados como tratamentos inovadores para os doentes com AF.

A Fanconi Anemia Research Fund agradece as contribuições dos seguintes autores para a 5ª edição:

Agata Smogorzewska, MD, PhD

Versão Portuguesa

Beatriz Porto. PhD

PFARN

Referências

1. Lo Ten Foe, J.R., et al., *Expression cloning of a cDNA for the major Fanconi anaemia gene, FAA*. Nat Genet, 1996. 14(3): p. 320-3.
2. Meetei, A.R., et al., *X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B*. Nat Genet, 2004. 36(11): p. 1219-24.
3. Strathdee, C.A., et al., *Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation*. Nature, 1992. 356(6372): p. 763-7.
4. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science, 2002. 297(5581): p. 606-9.
5. Timmers, C., et al., *Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, FANCD2*. Mol Cell, 2001. 7(2): p. 241-8.

6. de Winter, J.P., et al., Isolation of a cDNA representing the Fanconi anemia complementation group E gene. *Am J Hum Genet*, 2000. 67(5): p. 1306-8.
7. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet*, 2000. 24(1): p. 15-6.
8. de Winter, J.P., et al., The Fanconi anaemia group G gene FANCG is identical with XRCC9. *Nat Genet*, 1998. 20(3): p. 281-3.
9. Smogorzewska, A., et al., Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell*, 2007. 129(2): p. 289-301.
10. Sims, A.E., et al., FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 2007. 14(6): p. 564-7.
11. Dorsman, J.C., et al., Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, FANCI. *Cell Oncol*, 2007. 29(3): p. 211-8.
12. Levitus, M., et al., The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 934-5.
13. Meetei, A.R., et al., *A novel ubiquitin ligase is deficient in Fanconi anemia*. *Nat Genet*, 2003. 35(2): p. 165-70.
14. Meetei, A.R., et al., A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 2005. 37(9): p. 958-63.
15. Singh, T.R., et al., Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M. *Blood*, 2009. 114(1): p. 174-80.
16. Bogliolo, M., et al., Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 458-463.
17. Catucci, I., et al., Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 452-457.
18. Reid, S., et al., Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 2007. 39(2): p. 162-4.
19. Vaz, F., et al., Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 406-9.
20. Jacquinet, A., et al., Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia. *Eur J Med Genet*, 2018. 61(5): p. 257-261.
21. Kim, Y., et al., *Mutations of the SLX4 gene in Fanconi anemia*. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 142-6.
22. Stoepker, C., et al., SLX4, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet*, 2011. 43(2): p. 138-41.
23. Bogliolo, M., et al., Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 800-6.
24. Wang, A.T., et al., A Dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell*, 2015. 59(3): p. 478-90.
25. Ameziane, N., et al., A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 8829.
26. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype*. *Cancer Discov*, 2015. 5(2): p. 135-42.

27. Rickman, K.A., et al., Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi anemia. *Cell Rep*, 2015. 12(1): p. 35-41.
28. Hira, A., et al., Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2015. 96(6): p. 1001-7.
29. Virts, E.L., et al., AluY-mediated germline deletion, duplication and somatic stem cell reversion in UBE2T defines a new subtype of Fanconi anemia. *Hum Mol Genet*, 2015. 24(18): p. 5093-108.
30. Park, J.Y., et al., Complementation of hypersensitivity to DNA interstrand crosslinking agents demonstrates that XRCC2 is a Fanconi anaemia gene. *J Med Genet*, 2016. 53(10): p. 672-80.
31. Bluteau, D., et al., *Biallelic inactivation of REV7 is associated with Fanconi anemia*. *J Clin Invest*, 2016. 126(9): p. 3580-4.
32. Knies, K., et al., Biallelic mutations in the ubiquitin ligase RFWD3 cause Fanconi anemia. *J Clin Invest*, 2017. 127(8): p. 3013-27.
33. Keuhl, B., et al., Biallelic Mutaitons in FAAP100 Predispose to Fanconi Anemia, in *Fanconi Anemia Research Fund Scientific Symposium*. 2018.
34. Kottemann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 356-63.
35. Zhang, J. and J.C. Walter, Mechanism and regulation of incisions during DNA interstrand cross-link repair. *DNA Repair (Amst)*, 2014. 19: p. 135-42.
36. Niraj, J., A. Farkkila, and A.D. D'Andrea, *The Fanconi Anemia Pathway in Cancer*. *Annu Rev Cancer Biol*, 2019. 3: p. 457-478.
37. Garcia-Higuera, I., et al., Interaction of the Fanconi anemia proteins and BRCA1 in a common pathway. *Mol Cell*, 2001. 7(2): p. 249-62.
38. Taniguchi, T., et al., S-phase-specific interaction of the Fanconi anemia protein, FANCD2, with BRCA1 and RAD51. *Blood*, 2002. 100(7): p. 2414-20.
39. Machida, Y.J., et al., UBE2T is the E2 in the Fanconi anemia pathway and undergoes negative autoregulation. *Mol Cell*, 2006. 23(4): p. 589-96.
40. Ling, C., et al., FAAP100 is essential for activation of the Fanconi anemia-associated DNA damage response pathway. *EMBO J*, 2007. 26(8): p. 2104-14.
41. Ali, A.M., et al., FAAP20: a novel ubiquitin-binding FA nuclear core-complex protein required for functional integrity of the FA-BRCA DNA repair pathway. *Blood*, 2012. 119(14): p. 3285-94.
42. Kim, H., et al., *Regulation of Rev1 by the Fanconi anemia core complex*. *Nat Struct Mol Biol*, 2012. 19(2): p. 164-70.
43. Bakker, S.T., et al., Fancm-deficient mice reveal unique features of Fanconi anemia complementation group M. *Hum Mol Genet*, 2009. 18(18): p. 3484-95.
44. Ciccia, A., et al., Identification of FAAP24, a Fanconi anemia core complex protein that interacts with FANCM. *Mol Cell*, 2007. 25(3): p. 331-43.
45. Kasak, L., et al., Bi-allelic Recessive Loss-of-Function Variants in FANCM Cause Non-obstructive Azoospermia. *Am J Hum Genet*, 2018. 103(2): p. 200-212.
46. Yin, H., et al., A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility. *Genet Med*, 2019. 21(1): p. 62-70.
47. Collis, S.J., et al., FANCM and FAAP24 function in ATR-mediated checkpoint signaling independently of the Fanconi anemia core complex. *Mol Cell*, 2008. 32(3): p. 313-24.

48. Huang, J., et al., The DNA translocase FANCM/MHF promotes replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Mol Cell*, 2013. 52(3): p. 434-46.
49. Rohleder, F., et al., FANCM interacts with PCNA to promote replication traverse of DNA interstrand crosslinks. *Nucleic Acids Res*, 2016. 44(7): p. 3219-32.
50. Shakeel, S., et al., *Structure of the Fanconi anaemia monoubiquitin ligase complex*. *Nature*, 2019. 575(7781): p. 234-237.
51. Wang, S., et al., Structure of the Fanconi Anemia Core-UBE2T complex poised to ubiquitinate bound FANCI-FANCD2,. *bioRxiv*, 2019. 854158.
52. Alcon, P., et al., FANCD2-FANCI is clamp stabilized on DNA by monoubiquitination during DNA repair. *bioRxiv*, 2019. 854133.
53. Wang, R., et al., DNA clamp function of the mono-ubiquitinated Fanconi Anemia FANCI-FANCD2 complex. *bioRxiv*, 2019: p. 854133.
54. Räschle, M., et al., Mechanism of replication-coupled DNA interstrand crosslink repair. *Cell*, 2008. 134(6): p. 969-80.
55. Knipscheer, P., et al., The Fanconi anemia pathway promotes replication-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2009. 326(5960): p. 1698-701.
56. Klein Douwel, D., et al., XPF-ERCC1 acts in Unhooking DNA interstrand crosslinks in cooperation with FANCD2 and FANCP/SLX4. *Mol Cell*, 2014. 54(3): p. 460-71.
57. Svendsen, J.M., et al., Mammalian BTBD12/SLX4 assembles a Holliday junction resolvase and is required for DNA repair. *Cell*, 2009. 138(1): p. 63-77.
58. Fekairi, S., et al., Human SLX4 is a Holliday junction resolvase subunit that binds multiple DNA repair/recombination endonucleases. *Cell*, 2009. 138(1): p. 78-89.
59. Munoz, I.M., et al., Coordination of structure-specific nucleases by human SLX4/BTBD12 is required for DNA repair. *Mol Cell*, 2009. 35(1): p. 116-27.
60. Kim, Y., et al., Regulation of multiple DNA repair pathways by the Fanconi anemia protein SLX4. *Blood*, 2013. 121(1): p. 54-63.
61. Long, D.T., et al., Mechanism of RAD51-dependent DNA interstrand cross-link repair. *Science*, 2011. 333(6038): p. 84-7.
62. Elia, A.E., et al., RFWD3-Dependent Ubiquitination of RPA Regulates Repair at Stalled Replication Forks. *Mol Cell*, 2015. 60(2): p. 280-93.
63. Inano, S., et al., RFWD3-Mediated Ubiquitination Promotes Timely Removal of Both RPA and RAD51 from DNA Damage Sites to Facilitate Homologous Recombination. *Mol Cell*, 2017. 66(5): p. 622-634.e8.
64. Rickman, K.A., et al., Distinct roles of BRCA2 in replication fork protection in response to hydroxyurea and DNA interstrand crosslinks. *bioRxiv*, 2019. 811968.
65. Chen, C.C., et al., Homology-Directed Repair and the Role of BRCA1, BRCA2, and Related Proteins in Genome Integrity and Cancer. *Annu Rev Cancer Biol*, 2018. 2: p. 313-336.
66. Nijman, S.M., et al., The deubiquitinating enzyme USP1 regulates the Fanconi anemia pathway. *Mol Cell*, 2005. 17(3): p. 331-9.
67. Schlacher, K., et al., Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell*, 2011. 145(4): p. 529-42.
68. Schlacher, K., H. Wu, and M. Jasin, A distinct replication fork protection pathway connects Fanconi anemia tumor suppressors to RAD51-BRCA1/2. *Cancer Cell*, 2012. 22(1): p. 106-16.

69. Rickman, K. and A. Smogorzewska, Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks. *J Cell Biol*, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
70. Chan, K.L., et al., Replication stress induces sister-chromatid bridging at fragile site loci in mitosis. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 753-60.
71. Howlett, N.G., et al., The Fanconi anemia pathway is required for the DNA replication stress response and for the regulation of common fragile site stability. *Hum Mol Genet*, 2005. 14(5): p. 693-701.
72. Naim, V. and F. Rosselli, The FANCD1 pathway and BLM collaborate during mitosis to prevent micro-nucleation and chromosome abnormalities. *Nat Cell Biol*, 2009. 11(6): p. 761-8.
73. Garcia-Rubio, M.L., et al., *The Fanconi Anemia Pathway Protects Genome Integrity from R-loops*. *PLoS Genet*, 2015. 11(11): p. e1005674.
74. Schwab, R.A., et al., The Fanconi Anemia Pathway Maintains Genome Stability by Coordinating Replication and Transcription. *Mol Cell*, 2015. 60(3): p. 351-61.
75. Wu, R.A., et al., TRAP1 is a master regulator of DNA interstrand crosslink repair. *Nature*, 2019. 567(7747): p. 267-272.
76. Huang, J., et al., Remodeling of Interstrand Crosslink Proximal Replisomes Is Dependent on ATR, FANCD1, and FANCD2. *Cell Rep*, 2019. 27(6): p. 1794-1808 e5.
77. Ling, C., et al., Bloom syndrome complex promotes FANCD1 recruitment to stalled replication forks and facilitates both repair and traverse of DNA interstrand crosslinks. *Cell Discov*, 2016. 2: p. 16047.
78. Ceccaldi, R., et al., Bone marrow failure in Fanconi anemia is triggered by an exacerbated p53/p21 DNA damage response that impairs hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*, 2012. 11(1): p. 36-49.
79. Walter, D., et al., Exit from dormancy provokes DNA-damage-induced attrition in haematopoietic stem cells. *Nature*, 2015. 520(7548): p. 549-52.
80. Langevin, F., et al., Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature*, 2011. 475(7354): p. 53-8.
81. Garaycochea, J.I., et al., Genotoxic consequences of endogenous aldehydes on mouse haematopoietic stem cell function. *Nature*, 2012. 489(7417): p. 571-5.
82. Pontel, L.B., et al., Endogenous Formaldehyde Is a Hematopoietic Stem Cell Genotoxin and Metabolic Carcinogen. *Mol Cell*, 2015. 60(1): p. 177-88.
83. Hira, A., et al., Variant ALDH2 is associated with accelerated progression of bone marrow failure in Japanese Fanconi anemia patients. *Blood*, 2013. 122(18): p. 3206-9.
84. Yoshida, A., I.Y. Huang, and M. Ikawa, Molecular abnormality of an inactive aldehyde dehydrogenase variant commonly found in Orientals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1984. 81(1): p. 258-61.
85. Crabb, D.W., et al., Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2(2) allele is dominant. *J Clin Invest*, 1989. 83(1): p. 314-6.
86. Lai, C.L., et al., Dominance of the inactive Asian variant over activity and protein contents of mitochondrial aldehyde dehydrogenase 2 in human liver. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014. 38(1): p. 44-50.
87. Garaycochea, J.I. and K.J. Patel, *Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia?* *Blood*, 2014. 123(1): p. 26-34.

Capítulo 2

Diagnóstico da Anemia de Fanconi: Testes e Aconselhamento Genético

Introdução

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética muito rara que resulta de uma deficiência na reparação do ADN causada por variantes patogénicas em pelo menos 23 genes (*FANCA*, *FANCB*, *FANCC*, *FANCD1/BRCA2*, *FANCD2*, *FANCE*, *FANCF*, *FANCG*, *FANCI*, *FANCJ/BRIP1*, *FANCL*, *FANCM*, *FANCN/PALB2*, *FANCO/RAD51C*, *FANCP/SLX4*, *FANCQ/ERCC4*, *FANCR/RAD51*, *FANCS/BRCA1*, *FANCT/UBE2T*, *FANCU/XRAPCC2*, *FANCV/REV7*, *FANCW/RFWD3* e *FANCY/FAP100*) que desempenham um papel na via de AF (ver Capítulo 1). Todas as variantes patogénicas nestes genes são autossómicas recessivas, exceto *FANCB*, que é ligada ao X, e *FANCR/RAD51* que é autossómica dominante. A frequência de portador de AF é 1:181 na população em geral da América do Norte e 1:93 em Israel [1]. Populações específicas têm um efeito fundador com frequência de portador aumentada (1:100 ou menos), como, por exemplo, os judeus Ashkenazi (*FANCC* e *FANCD1/BRCA2*) [2, 3], os Afrikaners (*FANCA*) [4], os africanos subsarianos (*FANCG*) [5], ciganos da Península Ibérica (*FANCA*) [6] e asiáticos do sul da Índia e Paquistão (*FANCL*) [7]. O amplo espectro de apresentação da AF está intimamente ligado à relação entre as características clínicas da doença e a causa genética subjacente. O diagnóstico precoce e a caracterização das variantes patogénicas específicas de cada doente (historicamente chamadas mutações) são de extrema importância, pois essas informações podem influenciar o seguimento clínico do doente, especialmente nos casos graves.

Neste capítulo é discutida a importância do diagnóstico precoce e o papel do aconselhamento genético e dos testes citogenéticos e moleculares específicos para diagnosticar a AF. Também estão incluídas considerações sobre a interpretação dos testes para um diagnóstico preciso que pode auxiliar o seguimento clínico e facilitar a escolha dos testes apropriados para membros da família.

Manifestações Clínicas e Avaliação para o Diagnóstico

A maioria dos doentes com anemia de Fanconi (AF) apresenta manifestações ao nascimento ou durante a infância. A idade média ao diagnóstico é de 7 anos [8, 9], embora seja tipicamente mais cedo se o fenótipo clínico for mais grave [10]. Aqueles que não têm alterações congênitas evidentes podem ser diagnosticados apenas na idade adulta, a não ser que desenvolvam falência medular (FM) (ver Capítulo 3) ou um tumor sólido (ver Capítulos 4 e 5).

Fenótipo Físico

O fenótipo físico associado à AF é extremamente heterogêneo e multisistêmico, mas pode ser a chave para o pedido de testes e o diagnóstico precoce [9]. As alterações congênitas clássicas em doentes com AF incluem aquelas que estão descritas na associação VACTERL-H (vertebral, anal, cardíaca, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, renal, membro superior e hidrocefalia) [11]. Numa revisão recente da literatura sobre casuística de AF, a proporção de doentes que preencheram os critérios para associação VACTERL-H (presença de pelo menos 3 das 8 características comuns) foi de 12% [12], que foi semelhante a estudos anteriores (5% a 30%) [13, 14]. Outras anomalias comuns à AF foram recentemente agrupadas com a sigla PHENOS (pigmentação da pele, cabeça pequena, olhos pequenos, sistema nervoso, otologia e baixa estatura) [13]. Na revisão da literatura mencionada anteriormente, 9% dos doentes com AF tinham $\geq 4/6$ características de PHENOS [12]. As anomalias mais frequentemente descritas são: baixa estatura, alterações da pigmentação da pele, malformações dos membros superiores, anomalias dos genitais masculinos, microcefalia, manifestações oftálmicas e renais [9]; todas as características, exceto as anomalias dos genitais masculinos, estão incluídas nos grupos VACTERL-H ou PHENOS. Embora a maioria dos doentes tenha pelo menos uma anomalia, 25-40% não têm; assim, a ausência de características físicas anormais não exclui o diagnóstico [13, 14]. As informações indicadas na Tabela 1 podem ser usadas como um guia para avaliação de um doente cuja aparência sugere o diagnóstico de AF. Qualquer combinação das manifestações indicadas na Tabela 1 deve aumentar o nível de suspeita de AF.

Tabela 1. Características clínicas que são indicadores para o rastreio da AF

Órgão, sistema ou característica	Anomalia
Altura	Baixa estatura
Cabeça	Microcefalia
Sistema nervoso central	Hipopituitarismo e interrupção da haste hipofisária; agenesia do corpo caloso; hipoplasia do cerebelo; hidrocefalia; ventrículos dilatados; atraso de desenvolvimento
Olhos	Microftalmia; dobras epicânticas; olhos amendoados; ptose; estrabismo; catarata
Otologia	Deficiência auditiva (condutiva, neurosensorial ou mista); pavilhão auricular anormal; canal atrésico e estreito; anomalias dos ossos do ouvido médio
Facial	Fácies AF; face triangular; micrognatia; queixo pontiagudo; hipoplasia do meio da face; paralisia do nervo facial; microssomia; hipertelorismo; hipotelorismo; fenda palatina
Coração	Persistência do canal arterial; defeito do septo atrial; defeito do septo ventricular; coarctação; <i>situs inversus</i> ; <i>truncus arteriosus</i>
Gastrointestinal	Fístula traqueoesofágica Atresias: esofágica, duodenal, jejunal Malformações anais: ânus imperfurado ou bifurcado Pâncreas anular Má rotação intestinal
Renal	Rim em ferradura, ectópico, hipoplásico, displásico, ausente, hidronefrose, hidroureter
Genitais masculinos	Testículo não descido, pequeno ou ausente; microfalo; hipospádia; micropênis; infertilidade
Genitais femininos	Útero hipoplásico, ausente ou bicorno; disgenesia gonadal; ovários pequenos; fístula retovaginal; atresia vaginal; menarca tardia; menopausa precoce; infertilidade
Membro superior	Polegar: ausente, hipoplásico, trífalângico, polidactilia Rádio: ausente, hipoplásico Eminência tenar: hipoplásica, ausente Outros: ausência do primeiro metacarpo, clinodactilia Cúbito: curto, displásico
Membro inferior	Anca: luxação/displasia congênita, má rotação Pés: sindactilia dos dedos dos pés, dedos anormais, pés tortos
Vertebral	Hemivértebra; Klippel-Feil; escoliose; cifose; aplasia coccígea
Pele	Manchas café com leite; hipo ou hiperpigmentação generalizada
Falência medular	Anemia; leucopenia; trombocitopenia; anemia aplástica; síndrome mielodisplásica
Leucemia	Principalmente leucemia mieloblástica aguda
Carcinoma de células escamosas	Cabeça e pescoço; esofágico; anogenital (incluindo vulvar, pele)
Outros cancros	Carcinoma basocelular da pele; meduloblastoma; neuroblastoma; Tumor de Wilms; mama; pulmão

Testes de Diagnóstico

Qualquer médico que suspeite que um doente possa ter AF deve encaminhá-lo para um hematologista e/ou geneticista clínico que pode pedir um teste de diagnóstico.

Todos os laboratórios envolvidos nos testes (tanto os laboratórios citogenéticos como os moleculares) devem ser credenciados por um órgão regulador reconhecido e certificados para realizar testes de diagnósticos de AF. Os organismos de acreditação reconhecidos nos Estados Unidos, Canadá e Europa são os seguintes:

Estados Unidos

- O *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA) e o *College of American Pathologists* (CAP) fazem certificação e credenciação de laboratórios.
- O *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) faz recomendações detalhadas para testes citogenéticos e para interpretação dos resultados dos testes genéticos [15].

Canadá

- O *Ontario Laboratory Accreditation* e o *Canadian College of Medical Genetics* (CCMG) fazem a supervisão e as recomendações laboratoriais, respetivamente.

Europa

- O *Belgian Accreditation Council* (BELAC), o *French Accreditation Committee* (COFRAC), o *Deutsche Akkreditierungsstelle* (DAkkS), o *Swiss Accreditation Service* (SAS), o *United Kingdom Accreditation Service* (UKAS) e o *Genomics Quality Assessment* (GenQA) fornecem serviços de acreditação.

Como os testes de diagnóstico de AF são altamente especializados, particularmente os testes para avaliação de quebras cromossómicas em resposta a danos no ADN, devem ser realizados apenas por laboratórios com vasta experiência.

Os procedimentos recomendados encontram-se na Figura 1. O fluxograma apresenta uma proposta de algoritmo, começando com o teste de instabilidade cromossómica (IC) seguido pela avaliação molecular. No entanto, como os testes genéticos são cada vez mais utilizados como diagnóstico de primeira linha em casos de recém-nascidos e doentes pediátricos com múltiplas alterações congénitas, a ordem dos testes nesses casos pode ser invertida. É importante salientar que, para um diagnóstico preciso, é necessário efetuar a cada doente tanto o teste de IC como o teste genético na linha germinativa (que será descrito a seguir).

Teste de Instabilidade Cromossómica em Linfócitos do Sangue Periférico

O teste de IC é o primeiro teste que deve ser realizado a um indivíduo com suspeita de AF. Este estudo é realizado num laboratório de citogenética clínica, geralmente a partir de uma amostra de sangue periférico. As culturas de linfócitos obtidas a partir da amostra de

sangue são tratadas com agentes alquilantes, sendo os mais usados para o teste de AF o diepoxibutano (DEB) e a mitomicina C (MMC); os cromossomas são então examinados para pesquisa de quebras cromossômicas e rearranjos [16, 17]. Nas culturas de células de indivíduos que não têm AF os linfócitos apresentam relativamente poucas quebras cromossômicas ou rearranjos. Em contraste, nas culturas de células de doentes com AF os linfócitos apresentam um número elevado de quebras e rearranjos, incluindo rearranjos complexos, como figuras radiais. As recomendações do *American College of Medical Genetics and Genomics* para laboratórios de citogenética descrevem em detalhe como deve ser incluída a avaliação das quebras num relatório [18]. O relatório dos resultados do teste deve incluir a frequência de células aberrantes (com quebras/rearranjos), o número médio de quebras por célula, o número médio de quebras por célula aberrante e a identificação das figuras radiais, simples e complexas. Além disso, todos os testes devem incluir, pelo menos, duas culturas independentes (por exemplo, amostras tratadas com diferentes concentrações de DEB/MMC, ou uma amostra tratada com MMC e a segunda com DEB, ou outra combinação relevante) para confirmar que os resultados são sobreponíveis. Como as amostras de alguns doentes apresentam contagens de leucócitos muito baixas, pode não ser possível preparar duas culturas para um determinado teste. Nestes casos, e se possível, deve ser pedida uma segunda amostra para confirmar os resultados obtidos na primeira cultura.

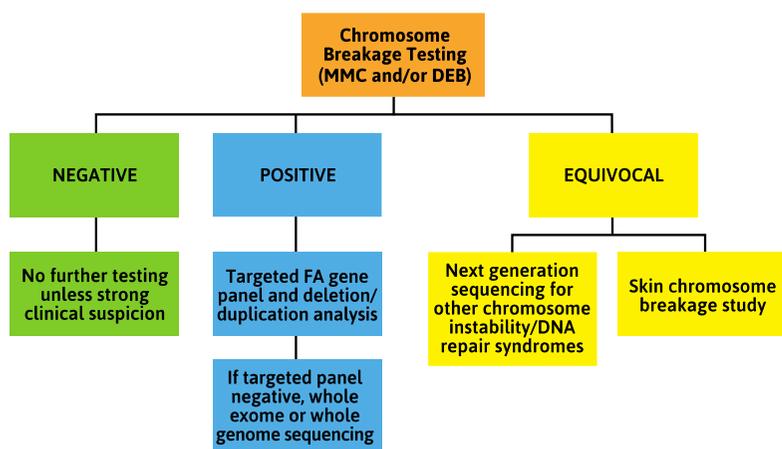


Figura 1. Algoritmo sugerido para diagnóstico de anemia de Fanconi.

O teste de primeira linha (*gold standard*) para o diagnóstico de AF é o teste de IC usando os agentes alquilantes diepoxibutano (DEB) e/ou mitomicina C (MMC) (caixa laranja). Se um doente tiver este teste negativo (caixas verdes), não é necessário nenhum teste adicional, a não ser que haja forte suspeita clínica. Nesse caso, deve ser realizado um teste de IC em células da pele. Se o teste de IC tiver um resultado positivo (caixas azuis), deve ser testado um painel de genes dirigidos para AF e pesquisadas grandes deleções, duplicações e inserções. Se o painel for negativo, deve ser realizada a sequenciação

completa do exoma ou do genoma. Se o resultado do teste de IC for ambíguo ou inconclusivo (caixa amarela) será necessário a NGS com um painel de variantes que causam outras síndromes de instabilidade cromossômica ou teste de IC na pele para confirmação de AF.

O laboratório de citogenética também deve avaliar a IC basal em culturas de células que não foram tratadas com DEB e/ou MMC. A IC basal pode variar muito entre doentes com diferentes variantes de AF. Por exemplo, as células de doentes com variantes nos genes *FANCD1/BRCA2* ou *FANCN/PALB2* têm níveis muito altos de quebras espontâneas e rearranjos complexos em comparação com as células de doentes com outras variantes [19]. As quebras espontâneas também podem auxiliar no diagnóstico diferencial de outras síndromes de instabilidade cromossômica que exibem tipos específicos de alterações cromossômicas, tais como: rearranjos dos cromossomas 7 e/ou 14, que frequentemente ocorrem na ataxia-telangiectasia e na síndrome de Nijmegen; rearranjos teloméricos, que frequentemente ocorrem na disqueratose congênita; separação prematura do centrômero, característica associada à síndrome de Roberts e síndrome de Warsaw [20-25]. Por fim, se as quebras forem avaliadas em preparações cromossômicas com bandas-G, será possível descartar a presença de alterações constitucionais que podem fornecer um diagnóstico alternativo de acordo com as manifestações clínicas do doente. Esta última situação já foi documentada em aproximadamente 1-2% dos casos encaminhados para descartar AF.

Análise do Ciclo Celular em Linfócitos de Sangue Periférico

Conforme já referido, a análise de quebras cromossômicas induzida por DEB e/ou MMC em linfócitos do sangue periférico tratados com agentes alquilantes é o teste de primeira linha mais comum para o diagnóstico de AF. No entanto, alguns laboratórios analisam a cinética do ciclo celular em vez das quebras [26, 27]. Os linfócitos normais que não apresentam nenhum dano no ADN progridem por todas as fases do ciclo celular sem atraso significativo. No entanto, as células que apresentam danos no ADN páram na fase S/G2 para reparar o dano antes de progredirem para a fase M. Como as células de AF têm muitos danos não reparados após o tratamento com agentes alquilantes, uma maior percentagem de células (geralmente 40% ou mais) pára durante a fase S/G2 em comparação com células de indivíduos sem AF. Alguns laboratórios usam a análise do ciclo celular em conjunto com um teste de IC para fins de investigação. Embora atualmente a análise do ciclo celular não seja usada para diagnóstico clínico, se for utilizada devem os resultados positivos, negativos e equívocos seguir os mesmos princípios do teste de IC indicados na Figura 1.

Interpretação dos Resultados do Teste de Instabilidade Cromossômica

Embora a pesquisa de IC seja considerada o teste *gold standard* para o diagnóstico de AF, existe ainda a possibilidade de que o resultado do teste seja um "falso positivo" (o teste ser positivo, mas o doente não ter AF) ou que o resultado do teste seja "falso negativo" (o teste ser negativo, mas o doente ter AF). O estabelecimento de intervalos de

controlo positivo e negativo, determinados por cada laboratório, é crítico para a interpretação dos resultados. Para estabelecer estes intervalos, o laboratório deve ter testado um número suficiente de doentes (normalmente 30 ou mais) com o diagnóstico de AF confirmado. As situações que podem levar a um resultado de teste falso negativo ou falso positivo serão descritas nas seções seguintes.

Teste com Resultado Positivo

Um doente é considerado como tendo um teste positivo para AF se os linfócitos apresentarem um aumento muito marcado de quebras e rearranjos após o tratamento com DEB e/ou MMC, em comparação com a IC basal. Normalmente, mais de 90% das células metafásicas examinadas nas culturas tratadas com DEB ou MMC apresentam aumento de IC, e a frequência e tipos de quebras ficam dentro da faixa AF estabelecida pelo laboratório. Após um resultado positivo, um hematologista/geneticista pode coordenar o necessário seguimento da família. É importante ressaltar que deverão ser feitos testes para identificar a(s) variante(s) patogénica(s) do doente usando os métodos moleculares descritos neste capítulo.

Nalguns casos, a suspeita de um diagnóstico de AF pode surgir apenas quando o indivíduo é diagnosticado com um cancro, como leucemia ou tumor sólido. Nestes casos, a suspeita de AF pode surgir apenas porque o doente apresenta graves efeitos colaterais provocados pela terapia administrada para tratar o cancro. Será então obrigatória a avaliação de IC induzida por DEB e/ou MMC.

Teste com Resultado Negativo

O resultado do teste é considerado negativo quando as células metafásicas da cultura tratada com DEB ou MMC não apresentam aumento de quebras ou rearranjos cromossómicos e se a frequência das quebras observadas estiver dentro da faixa normal estabelecida pelo laboratório. Se o teste for negativo e a evidência clínica de que o doente pode ter AF for fraca, não será necessário mais nenhum estudo. Por outro lado, se o teste for negativo, mas houver fortes evidências clínicas de que o doente pode ter AF, então deve ser realizado um teste de IC em fibroblastos da pele para descartar a possibilidade de mosaicismo somático, conforme descrito abaixo. Além disso, há várias doenças que têm algumas características clínicas comuns com a AF e estão associadas de alguma forma a IC [20-25]. Assim, estes doentes com teste de IC negativo devem ser encaminhados para um serviço de genética clínica, pois podem ser necessários testes genéticos adicionais.

Teste com Resultado Equívoco

Os resultados dos testes são considerados ambíguos ou inconclusivos, se a percentagem de células com padrões de IC característicos de AF for menor do que a que o laboratório normalmente observa na AF, ou se houver aumento de quebras, mas o tipo de quebras não for característico de AF. O número médio de quebras por célula pode ficar acima do limite superior da faixa de controlo normal, mas abaixo do limite inferior da faixa de AF do laboratório. As causas subjacentes dos resultados inconclusivos incluem mosaicismo nas

células do sangue periférico, alterações hipomórficas e a possibilidade de o doente ter uma condição diferente de AF, mas que se manifesta com aumento de IC.

Mosaicismo em Células do Sangue Periférico

O mosaicismo somático pode ocorrer em linfócitos T e células progenitoras hematopoéticas como consequência da reversão de uma variante hereditária num gene de AF. Deve ser realizado um teste para detetar o mosaicismo quando a evidência clínica de que o doente pode ter AF é forte, mas os resultados do teste de IC são negativos ou duvidosos. O mosaicismo pode ser diagnosticado a partir de uma biopsia de pele, enviada a um laboratório de citogenética certificado que realiza o teste de IC com DEB/MMC a partir de fibroblastos. O diagnóstico de AF pode ser confirmado quando o teste de IC revela aumento de quebras nos fibroblastos, com os tipos de quebras e rearranjos característicos da AF. Aproximadamente 10-20% dos doentes com AF apresentam uma forma de mosaicismo em que as culturas de fibroblastos apresentam aumento de IC, enquanto que os linfócitos não. A percentagem de células normais no sangue desses doentes pode variar de menos de 50% a 100%. Com o tempo, um doente com uma pequena percentagem de células normais pode ter um aumento dessa percentagem, processo que pode estar associado a uma melhoria espontânea nos parâmetros hematológicos. No entanto, o mosaicismo avaliado nos linfócitos do sangue periférico pode não refletir o mosaicismo nas células da medula óssea. Isso significa que um doente com uma elevada percentagem de linfócitos normais pode não ter (ou ter uma percentagem muito baixa) de células normais na medula óssea. Como estas células estão envolvidas no desenvolvimento da leucemia, a avaliação clínica não deve ser generalizada a partir dos resultados dos linfócitos. É importante salientar que a presença de mosaicismo - tanto no sangue periférico como na medula óssea - não protege o indivíduo do desenvolvimento de alterações cromossómicas clonais dentro da população de células que mantêm as variantes do gene AF. O mosaicismo no sangue ou na medula óssea também não protege contra o desenvolvimento de tumores sólidos.

Testes Genéticos da Linha Germinativa

Se os resultados do teste de IC forem positivos, deve ser realizado um teste genético para identificar as variantes específicas que causam a AF. O teste genético oferece um diagnóstico preciso e permite melhorar os cuidados clínicos para indivíduos com manifestações genotípicas/fenotípicas já previstas e para familiares portadores heterozigóticos de variantes de AF que conferem um risco aumentado de malignidade (ver a secção "Risco de cancro em portadores" neste capítulo). A análise genética também é útil para aconselhamento pré-concepcional, diagnóstico pré-natal e diagnóstico genético pré-implantação (ver Capítulo 7).

Next Generation Sequencing

Até há pouco tempo, um teste genético conhecido como estudo de complementação era o principal método disponível para determinar quais os genes *FANC* alterados num determinado doente. No entanto, o estudo de complementação é trabalhoso, caro e demorado. Ao longo da última década, o desenvolvimento e a expansão das tecnologias de sequenciação de nova geração (NGS), também conhecidas como sequenciação massiva em paralelo ou teste multiplex, transformaram a área dos testes genéticos, pois permitem uma análise detalhada de vários genes simultaneamente. Após um teste de IC positivo, a etapa seguinte deve ser o teste NGS com um painel de genes de AF disponíveis.

Os laboratórios de genética clínica evoluíram no sentido oferecer dois tipos de painéis: painéis dirigidos (com genes pré-selecionados associados ao fenótipo de um doente) e painéis personalizados (autosseleção de genes específicos a partir de uma grande lista). Ao selecionar um painel, é importante verificar se ele inclui os *hotspots* para variantes AF e/ou regiões génicas de difícil sequenciação. Como exemplo, o gene *FANCD2* é conhecido por ter dois pseudogenes que podem dificultar a precisão e interpretação dos testes [28, 29]. Devido à rápida evolução dos conhecimentos sobre AF, muitos laboratórios ainda não possuem painéis com os genes de AF identificados mais recentemente. A maioria dos painéis disponíveis atualmente avalia apenas um subconjunto dos 23 genes FA conhecidos [30, 31].

Além da sequenciação, o teste deve sempre incluir a análise do número de cópias que identificará grandes deleções, duplicações e inserções [32]. Isto é crítico, pois 35% dos doentes com AF possuem grandes deleções que representam 18% de todas as variantes patogénicas [33]. As técnicas que podem detetar deleções, duplicações e inserções nos genes, como *array* de hibridização genómica comparativa (aCGH), amplificação com sonda dependente de ligação multiplex (MLPA) ou análise do número de cópias por NGS, são uma parte importante do diagnóstico genético; por isso, é necessário verificar se este tipo de avaliação está incluído na plataforma de teste escolhida. A análise de variantes do número de cópia pode ser realizada em conjunto com um painel ou como um teste complementar. Nos casos em que o diagnóstico de AF é questionável, podem ser usados painéis mais amplos dirigidos a um fenótipo específico, como FM ou SMD/LMA. Contudo, muitas vezes os painéis amplos não são abrangentes para cada uma das síndromes que analisam, e por isso um painel específico de AF é sempre preferível quando o diagnóstico de AF é considerado provável.

Sequenciação do Exoma Completo e do Genoma Completo

A sequenciação completa do exoma (WES) é uma abordagem NGS que é mais expansiva do que a sequenciação de painéis dirigidos para genes específicos. Essa técnica visa sequenciar todos os exons e regiões de *splice* de todos os genes conhecidos, que representam aproximadamente 2% do genoma humano. Uma aplicação NGS ainda mais expansiva é a sequenciação do genoma humano completo (WGS). No entanto, esta análise permanece focada em exons e regiões de *splice*, pois a capacidade

de interpretar o impacto de variantes fora dessas regiões ainda é limitada. O elevado custo atual destes testes limita o seu uso na linha de frente. Pode-se justificar o uso de WES no caso de um indivíduo com diagnóstico de AF baseado num teste de IC positivo, mas sem variantes causais identificadas num teste de painel abrangente de AF.

A análise de painéis dirigidos permite identificar novas variantes dentro de genes AF conhecidos, mas apenas testes como a WES ou WGS podem identificar novos genes [29]. Além disso, a WGS examina regiões dentro de genes AF conhecidos que podem não ser detetadas por outros métodos, como variantes intrônicas profundas ou de promotor e, portanto, pode detetar novas variantes em genes AF clássicos. Embora a WES e WGS sejam úteis para a detecção de variantes numa área maior do genoma quando comparadas com os testes de painel, esses métodos não são isentos de riscos e limitações (ver Tabela 2). Criticamente, a WES/WGS pode identificar um número maior de variantes de significado incerto e pode criar dilemas éticos no caso da identificação de variantes não relacionadas com o fenótipo do doente [29, 34]. Estes aspetos devem ser apresentados ao doente/família com antecedência. Os profissionais de aconselhamento genético têm experiência em conduzir conversas sobre consentimento informado e solicitar testes de sequenciação como o WES/WGS. Eles podem auxiliar na interpretação dos resultados e devem estar envolvidos nas discussões dos resultados com as famílias.

Cada teste oferece vantagens e limitações distintas. A Tabela 2 apresenta uma visão geral dos benefícios e limitações de painéis de genes dirigidos, sequenciações WES e WGS.

Tabela 2. Benefícios e limitações dos painéis de NGS atuais.

Painel	Benefícios	Riscos / Limitações
Painel de genes dirigidos	<ul style="list-style-type: none"> • Genes clinicamente disponíveis associados ao fenótipo de um doente são analisados num só teste. • Pode ser dirigido para certas regiões específicas, detetando dados precisos sobre <i>hotspots</i> de variantes/mutações conhecidas e desafios de sequenciação, como pseudogenes <i>FANCD2</i>. • Tempo de resposta rápido e opção de custo mais baixo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se a análise do número de cópias não for incluída, não deteta as grandes deleções/duplicações. Também, provavelmente, não consegue detetar variantes intrónicas profundas ou no promotor de um gene. • Podem ser identificadas variantes de significado incerto. • É possível detetar acidentalmente um risco de cancro hereditário na família não associado ao diagnóstico de AF.
Sequenciação do exoma completo (WES)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as regiões codificantes (exões) do genoma são sequenciadas num único teste. • Pode fornecer informação para doentes com variantes causais não identificadas por teste de painel dirigido (oportunidade de identificação de genes para investigação). • O WES pode fornecer informações para outras patologias além da AF se o diagnóstico for incerto e se essas patologias tiverem um seguimento clínico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não é possível detetar grandes deleções/duplicações ou alterações estruturais como translocações e inversões, identificar regiões de pseudogenes ou detetar variantes intrónicas profundas. Há menor cobertura e alguns exões não são analisados de forma eficaz. • Pode revelar dados não relacionados com o diagnóstico do doente, com um maior potencial para detetar variantes de significado incerto do que o teste de painel. • Mais caro do que o teste de painel e o tempo de resposta é lento.
Sequenciação do genoma completo (WGS)	<ul style="list-style-type: none"> • Todas as regiões codificantes e não codificantes (exons e íntrons) do genoma são sequenciadas num único teste. • Pode fornecer informações para doentes com variantes causais não identificadas por teste de painel dirigido ou WES (oportunidade de identificação de genes para investigação). • O WGS pode fornecer informações para outras patologias além da AF se o diagnóstico for incerto e se essas patologias tiverem um seguimento clínico específico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Os padrões sobre o que definirá um genoma clínico ainda não estão bem definidos. O custo do teste, o tempo de resposta e a interpretação das variantes ainda estão sujeitos a aperfeiçoamentos adicionais para serem clinicamente relevantes.

Considerações Especiais sobre Testes Genéticos

Discriminação Genética

O medo da discriminação é uma preocupação frequente dos doentes quando têm um resultado de um teste genético. Considera-se discriminação genética quando as pessoas são tratadas de maneira diferente porque têm uma variante genética que aumenta o risco de uma doença hereditária. A *Genetic Information Nondiscrimination Act* (GINA) é uma lei federal dos Estados Unidos criada para proteger as pessoas no seguro saúde e na discriminação no emprego. A GINA não protege contra essa discriminação nas outras formas de seguro, como seguro de vida, invalidez ou seguro de assistência a longo prazo.

Interpretação de Variantes

Um grande desafio na interpretação dos testes genéticos é a identificação de variantes de significado desconhecido (VUS). A VUS é uma alteração no ADN com uma relação incerta com a doença. Embora exista uma variação saudável no genoma, quanto mais se analisa o genoma de um indivíduo mais provável é encontrar alterações que são novas e difíceis de interpretar. O *American College of Medical Genetics and Genomics* recomendou o uso de um sistema de classificação padrão para criar uma linguagem comum para a interpretação de variantes clínicas [35]. Com base em critérios específicos, uma alteração na sequência de ADN pode ser caracterizada, em termos da sua relação com a doença, como uma das seguintes situações: patogénica, provavelmente patogénica, VUS, provavelmente benigna ou benigna. Embora os resultados patogénicos e provavelmente patogénicos sejam normalmente suficientes para fornecer um diagnóstico genético, os dados de VUS devem ser interpretados com cautela. As famílias devem ser incentivadas a manter um contacto anual com a sua equipa de genética para obter atualizações sobre a interpretação das suas variantes e entrar em estudos de investigação que possam avaliar a patogenicidade.

Confirmação de Variante

Embora os painéis de sequenciação possam detetar a presença de variantes genómicas, elas podem ou não detetar a "fase". Fase diz respeito ao posicionamento das variantes que afetam o mesmo gene. Em *cis*, as variantes estão localizadas no mesmo alelo; as variantes em *trans* estão situadas em alelos diferentes do mesmo gene. Para confirmar um diagnóstico de AF autossómica recessiva, deve ser feito o teste aos pais para confirmar se as variantes estão em *trans*.

Achados Secundários

À medida que o número de genes incluídos na análise aumenta, também aumenta o potencial para identificar alterações adicionais que podem ou não estar relacionadas com o objetivo do teste. Além de identificar a causa genética subjacente da AF, os painéis de WES e WGS também podem revelar uma variante num gene associado a outros riscos para a saúde. Nesse cenário, a variante não prevista é chamada de achado secundário. Por exemplo, o teste pode detetar duas variantes do gene *FANCA* que explicam o fenótipo de AF do doente e também identificar uma única variante *BRCA2* patogénica

associada ao cancro hereditário da mama e do ovário. Os doentes (e/ou os seus pais ou responsáveis no caso de crianças) devem ser informados com antecedência sobre esse potencial. No caso do WES e WGS, o ACMG compilou uma lista específica de genes para os quais é recomendado relatar os achados secundários [36]. Como componente crítica para o reconhecimento do direito do doente de “não saber”, é importante rever a oportunidade de optar por não receber informações sobre os achados secundários durante uma discussão sobre consentimento informado para o WES e WGS.

Resultados Negativos dos Testes Moleculares

Os resultados negativos do teste molecular devem ser interpretados cuidadosamente no caso de um indivíduo com um teste de IC dentro da faixa de AF. Uma explicação para um resultado negativo é a presença de variante(s) num gene *FANC* não identificado ou um tipo de variante num gene que não pode ser identificado com a tecnologia atual; outra possibilidade é o mosaicismo somático [37, 38]. Deve ser considerada a análise num tipo de amostra alternativo (como fibroblastos) em indivíduos que apresentem um fenótipo de AF e estudos genéticos negativos no sangue periférico.

Análise da Medula Óssea para Estudo de Variação Genética Somática

Análise Cromossómica por Bandas-G

Após o diagnóstico de AF, deve ser feito um estudo citogenético em células da medula óssea usando a técnica padrão de bandas-G. O objetivo deste estudo é pesquisar a possível presença de um clone com alterações cromossómicas adquiridas e, se houver, caracterizar essas alterações. A identificação de um clone que, por definição, envolve a presença das mesmas alterações numéricas e/ou estruturais em várias células, é uma indicação de um processo hematológico anormal. O significado das alterações citogenéticas deve ser interpretado no contexto das manifestações clínicas, do estudo morfológico e da imunofenotipagem nas células da medula óssea. No entanto, é importante realçar que as células dos doentes com AF apresentam IC e por isso é provável que algumas células desenvolvam alterações não clonais aleatórias. O laboratório que realiza a análise cromossómica deve ter experiência em citogenética do cancro, estar familiarizado com a AF e os tipos de alterações a ela associadas e ser capaz de distinguir alterações não clonais (que são limitadas a células únicas e não representam desenvolvimento de processo maligno) de alterações clonais (que podem indicar o desenvolvimento de uma condição pré-maligna ou maligna).

Alterações Clonais

A síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mieloblástica aguda (LMA) e outras neoplasias hematológicas estão associadas a alterações clonais. A identificação de uma

alteração citogenética clonal pode indicar o desenvolvimento de neoplasias ou de uma condição pré-maligna. Algumas alterações clonais em doentes com AF podem persistir por um longo período de tempo sem causar consequências adversas; outras já foram reconhecidas como associadas a uma progressão mais rápida ou a uma doença mais agressiva. Em ambos os casos, a evolução clonal e a expansão clonal estão frequentemente associadas à progressão da doença. Se não for observada qualquer alteração clonal na medula óssea do doente, o estudo com bandas-G deve ser repetido anualmente. Se for observado um clone alterado, então devem ser realizadas análises de acompanhamento mais de uma vez por ano para monitorizar o comportamento do clone e avaliar a sua evolução ou expansão. Para uma interpretação completa dos resultados da análise cromossómica na medula óssea deve também ser feita uma avaliação morfológica, citometria de fluxo e imunofenotipagem para caracterização adicional das células anormais.

Existem alterações cromossómicas clonais que são recorrentes em doentes com SMD, LMA e outros tipos de cancro (ver Capítulo 3). Mas existem alterações que ocorrem com mais frequência em doentes com AF, incluindo ganho de material no braço longo do cromossoma 1 (1qG), ganho de material no braço longo do cromossoma 3 (3qG) e perda do cromossoma 7 (7L). Essas alterações podem ocorrer sozinhas, em combinação entre elas ou com outras alterações envolvendo outros cromossomas [39-43]. Num estudo foi descrito que os ganhos nos braços longos dos cromossomas 1 e 3 e a perda do cromossoma 7 foram responsáveis por 75% das alterações clonais observadas em doentes com AF [39]. O ganho 3q, em particular, é específico da AF e frequentemente está associado à evolução citogenética que inclui a monossomia 7 e leva a desenvolvimento de SMD. Na verdade, a presença de um ganho 3q, aparentemente *de novo*, nas células de um doente com SMD ou LMA é indicação para pesquisa de IC.

Hibridização *In Situ* com Fluorescência (FISH)

Como uma determinada alteração clonal, como o ganho do braço longo do cromossoma 3, está muitas vezes envolvida numa alteração estrutural mais complexa (por exemplo, uma quantidade muito pequena de material de 3q pode ser translocada para outro cromossoma), pode ser difícil de caracterizar com precisão usando apenas bandas-G. Nestes casos, a hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), que utiliza sondas específicas, marcadas com fluorescência, para uma determinada região cromossómica ou um gene, pode adicionar mais informação à análise por bandas-G. Sem o uso de FISH certas alterações mais subtis podem não ser detetadas. Enquanto que com as bandas-G se analisam todos os cromossomas para pesquisar qualquer alteração, a análise por FISH destina-se a detetar alterações pré-especificadas. O método de bandas-G é limitado às células em divisão e é bastante trabalhoso, o que limita o número total de células analisadas. A análise por FISH, por outro lado, pode ser usada para examinar rapidamente mais de 100 células. As duas técnicas complementam-se. Como o ganho de 1q (1qG) e/ou 3q (3qG) e a perda de 7 (7L) compreendem a maioria das alterações clonais observadas em células de doentes com AF, poderá ser feita, além da análise de 20 células metafásicas por bandas-G, a análise de 100 a 200 células interfásicas por

FISH, a fim de detetar a presença de um clone, com uma dessas três alterações, que possa existir com um baixo nível. Alguns laboratórios usam a análise por FISH para um grande número de regiões envolvidas em SMD e LMA (por exemplo, 5q, 20q) em doentes com AF e não-AF. Estes painéis de FISH podem ser aplicados em amostras de sangue periférico sem estimulação ou em medula óssea. Ainda não está claramente estabelecida a concordância entre os resultados do FISH no sangue periférico e na medula óssea; no entanto, alguns médicos e laboratórios começaram já a realizar análises por FISH em amostras de sangue periférico que são colhidas entre os testes anuais de medula óssea. Este estudo intermédio de FISH está a ser testado como um meio não invasivo de monitorizar, com maior frequência, o aparecimento de um clone com 1qG, 3qG ou 7L.

Teste Genómico por *Microarray*

O teste genómico por *microarray* é uma técnica relativamente recente que se tornou uma ferramenta importante para a citogenética e/ou laboratórios moleculares. Técnicas de *microarray*, como hibridização genómica comparativa (aCGH) e/ou análise de polimorfismo *single-nucleotide* (SNP), podem identificar regiões de perda e/ou ganho cromossómico que podem ser muito pequenas, muito ambíguas no padrão de bandas ou muito complexas para serem identificadas por técnicas convencionais de bandas. Por vezes há tantas alterações numa só célula que uma alteração específica pode ficar oculta. As técnicas de *microarray* são altamente sensíveis para detetar e identificar a origem das regiões de perda e ganho nos cromossomas. Por exemplo, podem detetar e caracterizar rapidamente a presença de uma alteração 3qG dando informações específicas sobre os limites da região ganha. No entanto, uma limitação desta técnica é que a alteração clonal tem de estar presente numa percentagem suficientemente alta de células (geralmente superior a 10%) para ser detetada. Ao contrário do FISH e das bandas-G, a análise por *microarrays* não dá informações sobre células individuais, pois os resultados têm como base a população total de células da amostra. No entanto, dada a ampla disponibilidade de testes de *microarray*, no caso de se obter um resultado citogenético complexo na medula óssea, recomenda-se a análise por *microarray*.

Associações Genótipo/Fenótipo na Anemia de Fanconi

A AF é uma doença genética e clinicamente heterogénea. Nalguns casos saber qual o gene e as variantes específicas pode ser um fator crítico para identificar o risco potencial e compreender a evolução clínica. Para a maioria dos indivíduos com AF o seguimento médico será de acordo com sua apresentação clínica. No entanto, para indivíduos com variantes em genes associados a alterações fenotípicas, a identificação do genótipo é essencial para o seguimento médico apropriado e para fins prognósticos, particularmente porque genes mutados com fenótipos AF-like podem omitir sintomas clássicos de AF. É importante reconhecer que a informação sobre genótipo/fenótipo é muitas vezes baseada num número limitado de casos e que foram observados *outliers* ao fenótipo

tradicional. Seguidamente são descritas as diversas variantes de AF para as quais estão disponíveis informações suficientes.

FANCA

Um estudo referiu que indivíduos com variantes nulas em homozigotia no gene *FANCA* desenvolvem anemia numa idade mais precoce e têm uma incidência maior de leucemia do que indivíduos com variantes *FANCA* de função residual [44]. No entanto, outro estudo revelou que a idade de início da anemia e a incidência de leucemia não foram alteradas em doentes com variantes nulas *FANCA* em homozigotia ou em doentes que expressam uma proteína alterada [45]. Variantes específicas podem ajudar a prever o fenótipo, como as variantes p.His913Pro e p.Arg951Gln/Trp que foram reportadas em associação com um início tardio da doença e uma lenta progressão hematológica [46].

FANCB

Doentes do sexo masculino com uma variante truncada no gene *FANCB* têm frequentemente manifestações consistentes com VACTERL-H [47], embora tenha sido descrito um fenótipo mais suave em doentes com variantes *missense* ou mosaïcismo somático [48, 49]. Portadoras de *FANCB* do sexo feminino não têm manifestações da doença [50].

FANCC

Um estudo do *International Fanconi Anemia Registry* (IFAR) mostrou que os indivíduos com variantes no *FANCC* desenvolvem FM com uma idade mais precoce e têm uma sobrevida mais curta comparativamente com os indivíduos com variantes no *FANCA* ou *FANCG* [51]. Este estudo não foi confirmado pelo *European FA Research Group*, que descreveu um percurso hematológico menos grave e menos alterações somáticas no grupo com *FANCC* comparativamente aos indivíduos com *FANCA* e *FANCG* [44]. Variantes múltiplas no gene *FANCC* foram associadas a fenótipos específicos. Variantes localizadas numa região do gene conhecida como exon 15 (historicamente exon 14) foram descritas em associação a alterações hematológicas em idades mais precoces, maior número de alterações congénitas e menor sobrevida em comparação com os indivíduos com variantes no exon 2 (historicamente exon 1) [51, 52]. A variante c.456 + 4A> T (anteriormente conhecida como IVS4 + 4A> T) também foi associada a uma apresentação clínica mais grave em indivíduos judeus Ashkenazi [52, 53]. No entanto, esta variante foi identificada noutras populações [54, 55] onde em certos grupos não existe associação a um fenótipo grave [56]. Vários estudos sugerem que a variante fundadora c.67delG (anteriormente conhecida como 322delG) está associada a sintomas mais leves, mas existem exceções [52, 53, 57]. Um estudo na população saudita revelou que a variante fundadora c.165 + 1G> T também pode estar associada a uma forma leve da doença [58].

FANCD1/BRCA2

Um estudo publicado em 2002 mostrou que indivíduos com AF e variantes bialélicas patogénicas do gene *BRCA2* podem desenvolver leucemia, leucemia mieloblástica aguda (LMA) ou leucemia linfoblástica aguda (LLA), numa idade muito mais precoce do que o esperado [59]. Também estão em risco para o desenvolvimento de tumores cerebrais (por exemplo, meduloblastoma, glioblastoma multiforme, astrocitoma) e renais (por exemplo, tumor de Wilms), que não são habitualmente observados na AF [60, 61]. Se um doente tiver variantes bialélicas de *FANCD1/BRCA2*, deve ser feito um teste de triagem adicional com ressonância magnética (RMN) cerebral e ultrassonografia renal [62]. Embora alguns estudos nesta população tenham demonstrado a existência de um fenótipo grave, incluindo alterações congénitas múltiplas e um risco de 97% de desenvolver qualquer malignidade aos 5,2 anos de idade [60], foram descritos casos de indivíduos adultos com doença mais suave ou de início tardio [63, 64].

FANCG

O *European FA Research Group* publicou um estudo mostrando que os indivíduos com variantes patogénicas no *FANCG* tinham citopenia mais grave e uma maior incidência de leucemia do que doentes com variantes noutros genes de AF [44], mas esse padrão não foi observado no conjunto de dados publicados pelo IFAR [51].

FANCM

De um modo geral, são necessárias mais informações para compreender o fenótipo da variante *FANCM*. Em 2005, num estudo de uma família com irmãos afetados, foi sugerido que o gene *FANCM* fazia parte da via FANC e estaria associado a um fenótipo de AF [65]. Foram posteriormente identificadas nos irmãos afetados variantes bialélicas no gene *FANCA*, levantando a questão de *FANCM* ser um gene AF canónico [66]. Desde então foram identificadas variantes bialélicas com perda de função *FANCM* em indivíduos com o diagnóstico de AF, e alguns autores sugerem um fenótipo alternativo associado a uma síndrome de cancro de início precoce em vez de um fenótipo clássico de AF, já que nas coortes estudadas não se observou FM nem alterações congénitas [67, 68]. Em 2014, foi descrito um caso de um doente com variantes *FANCM* em heterozigotia composta que apresentava instabilidade cromossómica, alterações da eminência tenar e do polegar da mão direita e FM [69]. Também foram publicados casos de cancro da mama de início precoce e redução da fertilidade (insuficiência ovárica primária e espermatogénese leve a grave em duas famílias) em supostos portadores bialélicos sem fenótipo evidente [68, 70, 71]. Consultar a secção sobre "Risco de cancro para portadores" neste capítulo.

FANCN/PALB2

Variantes no gene *FANCN/PALB2* estão geralmente associadas a uma apresentação clínica mais grave. Semelhante ao fenótipo *FANCD1/BRCA2*, os indivíduos com variantes em *FANCN/PALB2* desenvolvem tumores sólidos e leucemia numa idade mais precoce do que os doentes com variantes noutros genes de AF [72]. As neoplasias mais

frequentemente observadas incluem meduloblastoma, tumor de Wilms, LMA e neuroblastoma [72-74]. Na ausência de regras consensuais, as recomendações de vigilância do cancro em doentes com variantes bialélicas *FANCD1/BRCA2* também se podem aplicar a indivíduos com variantes *FANCN/PALB2*. Foram também descritos fenótipos fora deste espectro [75] o que indica que casos adicionais descritos ao longo do tempo poderão alargar o espectro fenotípico da AF associada a *FANCN/PALB2*.

FANCO/RAD51C

Foram descritos dois casos de famílias com alterações semelhantes às da AF e variantes bialélicas em *FANCO/RAD51C* [76, 77]. Em ambas as famílias os indivíduos afetados apresentavam alterações congénitas significativas, incluindo algumas atípicas na AF clássica, como anomalias do palato, holoprosencefalia e dedos sobrepostos. A hipersensibilidade ao diepoxibutano (DEB) e mitomicina C (MMC) e o aumento de figuras radiais confirmaram o diagnóstico de AF. Permanece desconhecido o risco para alterações hematológicas e tumores de células escamosas.

FANCR/RAD51

Embora a maioria dos genes associados à AF exija uma variante patogénica em ambas as cópias para causar doença, no caso do gene *FANCR/RAD51* é necessária apenas uma única cópia. Nos dois casos descritos com esta variante, ela parece ter surgido *de novo* no probando, apresentando um fenótipo semelhante a AF, que inclui alterações congénitas, sem associação a alterações hematológicas ou cancros até ao momento [78, 79].

FANCS/BRCA1

O primeiro caso confirmado de variantes bialélicas no *FANCS/BRCA1* foi descrito numa mulher de 28 anos com carcinoma papilar seroso do ovário estadio IV, com toxicidade grave com o tratamento com cisplatina, embora o diagnóstico não tenha sido confirmado pela análise de quebras cromossómicas [80]. Um segundo caso de uma mulher de 23 anos com carcinoma ductal de mama foi confirmado como AF pela análise de quebras cromossómicas [81]. Ambas as doentes tinham baixa estatura, microcefalia, dismorfologia e algum grau de deficiência intelectual ou de desenvolvimento. Uma publicação recente descreveu duas famílias com quatro crianças com estudos de quebras cromossómicas consistentes com AF, bem como variantes *BRCA1* truncadas em homozigotia. As quatro crianças tinham alterações congénitas e défice de crescimento; uma criança desenvolveu leucemia linfoblástica aguda de células T aos 5 anos e uma segunda criança desenvolveu neuroblastoma aos 2 anos. As duas outras crianças não apresentavam cancro aos 5 anos e 15,5 anos de idade [82]. Outro caso confirmado por quebras cromossómicas foi o de uma criança de 2,5 anos com baixa estatura, microcefalia, atraso no desenvolvimento neurológico e dismorfologia, mas sem história de cancro [83]. Nenhum dos casos descritos desenvolveu FM.

FANCQ/ERCC4

Além do fenótipo AF, foram associadas variantes bialélicas no gene *FANCQ/ERCC4* à síndrome de Cockayne autossômica recessiva, xeroderma pigmentosum e um único caso de síndrome progeróide XFE. Os indivíduos afetados podem apresentar um único fenótipo ou fenótipos concomitantes, dependendo de como a função do gene é afetada [84-87].

FANCR/RAD51

Foram descritas variantes monoalélicas, autossômicas dominantes, no gene *FANCR/RAD51* com movimentos em espelho congênitos [88, 89]. Até o momento os fenótipos AF e os movimentos em espelho não foram descritos no mesmo indivíduo.

Considerações Adicionais sobre Aconselhamento Genético

A decisão de prosseguir com qualquer tipo de análise genética deve ficar ao critério do doente ou responsável. Um teste genético tem benefícios, riscos e limitações, que devem ser revistos com antecedência a fim de ser tomada uma decisão informada. A complexidade da interpretação do resultado dos testes genéticos exige um esclarecimento detalhado com um profissional de aconselhamento genético, uma vez que diagnósticos ou interpretações erradas dos resultados podem ter um impacto significativo no indivíduo e seus familiares. Os doentes devem ser aconselhados por um profissional experiente no momento do diagnóstico e em vários momentos de suas vidas. Uma consulta genética deve incluir discussões sobre o seguinte:

- O processo de testagem genética
- História familiar, médica e de gravidez
- Padrões de hereditariedade na AF
- Opções reprodutivas para os doentes, pais e familiares
- Oportunidades de investigação
- Apoio da comunidade e recursos

Padrões de Hereditariedade na AF

A AF é predominantemente herdada de forma autossômica recessiva, o que significa que os indivíduos afetados possuem uma variante causadora da doença em ambas as cópias do mesmo gene de AF. No entanto, a etiologia de uma pequena fração de indivíduos afetados deve-se a uma única variante causadora da doença no gene *FANCB* ou *FANCR*. O *FANCB* é herdado de forma recessiva ligada ao X, o que significa que os indivíduos do sexo masculino com uma única variante patogénica neste gene têm AF. O *FANCR/RAD51* é herdado de forma autossômica dominante, o que significa que tanto indivíduos do sexo masculino como feminino com uma única variante patogénica neste

gene vão ter AF. A importância das diferentes formas de hereditariedade no risco de recorrência será descrita na secção “Teste genético para membros da família”.

História Familiar

Um profissional de aconselhamento genético ou membro da família deve recolher a história familiar de três gerações. A história familiar pode ser útil na identificação de outros membros da família com características clínicas relacionadas com AF e na determinação do padrão de hereditariedade. Devem ser indicados os progenitores e qualquer história familiar de cancro, uma vez que alguns genes de AF apresentam riscos de cancro para o portador. Uma vez identificado o padrão, o teste pode ser direcionado a um único gene ou a um pequeno número de genes.

Ancestralidade

A maioria das variantes causadoras de doença ocorre independentemente da origem ancestral. No entanto, em certos grupos algumas variantes, referidas como “mutações fundadoras”, são transmitidas com uma frequência aumentada. As informações sobre a variante fundadora podem ser úteis por vários motivos:

Previsões de Fenótipo:

- Por exemplo, a variante c.67delG do gene *FANCC* que é comum nos europeus do norte [52] e a variante p.His913Pro do gene *FANCA* que parece ser comum na população da Sicília [46] estão tipicamente associados a um fenótipo de AF menos grave. Pelo contrário, a variante c.456 + 4A>T no gene *FANCC* está associada a um fenótipo grave na população judaica Ashkenazi [53], embora esta gravidade fenotípica não seja necessariamente observada em indivíduos afetados na população japonesa [56].

Previsões da Frequência de Portadores:

- Embora a frequência de portadores na população dos Estados Unidos esteja estimada em aproximadamente 1:181, com base na incidência de AF, ela é maior em certas populações, como indivíduos espanhóis da etnia cigana, africanos e judeus Ashkenazi, devido ao conhecido efeito fundador [1]. Para estas populações esta informação é importante para ser feito um aconselhamento reprodutivo apropriado.

Teste Genético Direcionado:

- As informações sobre uma variante fundadora podem ser utilizadas nalguns casos num teste genético de primeira linha, mais direcionado.

Teste Genético para Membros da Família

Uma vez conhecido o genótipo de um indivíduo, os membros da família podem submeter-se a uma análise “direcionada” (também chamada de portador) para determinar o seu estado de portador e poder fazer o planeamento familiar. Quando possível, deve ser testado em primeiro lugar o indivíduo afetado. No entanto, se o probando não estiver disponível para fazer o teste, será uma abordagem razoável fazer o teste de painel em familiares para identificar seu estado de portador. Neste caso, a interpretação dos resultados pode ser complicada quando são detetadas variantes de significado incerto, e resultados negativos num familiar não afetado devem ser interpretados com cautela.

Devido à variabilidade clínica da AF (mesmo dentro da mesma família), todos os irmãos biológicos de um indivíduo afetado devem ser submetidos a um teste de quebras cromossómicas. Isto é particularmente importante na programação de um transplante, em que um membro da família é identificado como um potencial dador. Enquanto se aguarda o resultado do estudo das quebras, podem ser considerados testes adicionais. As opções de teste subsequente estão indicadas na secção "Teste de Diagnóstico" neste capítulo.

Conforme descrito anteriormente, a maioria das formas de AF segue um padrão de hereditariedade autossómica recessiva. Duas formas se desviam, uma com hereditariedade ligada ao X (*FANCB*) e a outra autossómica dominante (*FANCR/RAD51*).

Hereditariedade Autossómica Recessiva

Hereditariedade autossómica recessiva significa que um indivíduo deve ter duas cópias de um gene mutado para ter a doença. Os pais biológicos de uma criança afetada devem fazer o teste de portador, para confirmar que cada um dos pais é portador de uma das variantes conhecidas e provar que as variantes estão *em trans* (nos dois alelos). Cada filho de pais que são portadores confirmados tem 25% de probabilidade de ter AF. Cada um dos irmãos não afetados (após estudos de quebras cromossómicas negativos) tem 50% de hipóteses de ser portador de AF.

Embora raro, é possível que o teste de um dos pais seja negativo. As explicações para isso incluem:

- O óvulo ou espermatozóide envolvido na conceção da criança desenvolveu uma mutação espontânea (conhecida como uma variante *de novo*).
- Apenas uma fração das células reprodutivas dos pais tem a variante (mosaicismo da linha germinativa ou gonadal).
- Dissomia uniparental em que uma variante está presente em ambas as cópias do gene, mas foi herdada de apenas um dos pais (até ao momento relatada apenas em casos com variantes nos genes *FANCA* e *FANCP*) [90].

- Parentesco mal atribuído (a criança foi adotada, era produto de um óvulo ou espermatozóide de dador, paternidade ou maternidade não relatada com precisão). A hereditariedade também é importante quando um indivíduo com AF atinge a idade reprodutiva. Embora seja descrita a fertilidade reduzida, alguns indivíduos com AF conceberam filhos biológicos. A probabilidade de ter um filho afetado depende do *status* genético do(a) parceiro(a). Testes abrangentes que incluam sequenciação completa e pesquisa de deleções/duplicações para identificar variantes patogênicas no gene *FANCA* do(a) parceiro(a) informarão melhor os riscos para os futuros filhos. Por exemplo, quando a AF é atribuída ao gene *FANCA*, é necessária uma análise *FANCA* abrangente para o(a) parceiro(a), em vez de testes direcionados para as variantes *FANCA* conhecidas.

Dependendo do estado genético do casal, os resultados da gravidez são os seguintes:

- Se o teste do(a) parceiro(a) for negativo, a probabilidade de ter um filho com AF é muito baixa. Todas as crianças serão portadoras.
- Se o teste do(a) parceiro(a) for positivo no mesmo gene *FANCA*, cada criança tem 50% de probabilidade de ter AF e 50% de probabilidade de ser portadora de AF.
- Se ambos os parceiros têm AF e variantes no mesmo gene *FANCA*, todos (100%) os seus filhos terão AF.

Caso ambos os parceiros tenham AF devido a variantes em diferentes genes *FANCA*, os seus filhos serão portadores de duas formas diferentes de AF. A probabilidade dos seus filhos serem afetados é muito baixa, presumindo que tiveram testes de portador negativo para a variante de AF um do outro. Devem ser oferecidos aos parentes alargados de ambos os lados da família testes de portador para as variantes familiares de *FANCA*.

Hereditariedade Recessiva Ligada ao X

Se a transmissão da doença é ligada ao X, o gene causador da doença reside no cromossoma X. Na AF este tipo de hereditariedade aplica-se ao gene *FANCB*. As mulheres têm dois cromossomas X, enquanto que os homens têm um cromossoma X e um Y. Se uma mulher for portadora da variante causal, há 50% de probabilidade de transmitir a variante em cada gravidez. Todos os filhos do sexo masculino que herdarem a variante serão afetados. Todas as filhas que herdarem a variante serão portadoras. Se a mãe de um menino afetado tiver um teste de portador negativo, a AF do seu filho é provavelmente *de novo*, embora o mosaïcismo da linha germinativa não possa ser excluído. Como tal, os irmãos do sexo masculino de um homem afetado devem ser submetidos à análise de quebras cromossómicas. Nestas famílias os parentes maternos têm uma probabilidade maior de serem portadores ou terem a doença. Todas as filhas nascidas de homens afetados serão portadoras obrigatórias. Os filhos não serão afetados, porque herdam dos pais o cromossoma Y.

Hereditariedade Autossômica Dominante

Hereditariedade autossômica dominante significa que um indivíduo precisa de apenas uma cópia mutada de um gene para ter os sintomas da doença. Na AF a hereditariedade autossômica dominante aplica-se ao gene *FANCR/RAD51*. Embora até o momento os indivíduos afetados sejam descritos com variantes *de novo* (o que significa que a condição não foi herdada de um progenitor afetado), os pais devem fazer o teste. Com o teste negativo, o mosaïcismo germinativo/gonadal não pode ser excluído. Há uma pequena probabilidade de que os irmãos ou um futuro filho possam ser afetados. Todos os irmãos devem fazer o teste de quebras de cromossômicas. Todas as pessoas com teste positivo têm AF. Cada um dos filhos ou filhas de uma pessoa com AF autossômica dominante tem 50% de probabilidade de ter AF e 50% de probabilidade de não ser afetado.

Risco de Cancro nos Portadores

Os genes da AF e do cancro hereditário de mama e ovário codificam proteínas que operam numa via comum, chamada via de reparação do ADN da AF. Estas proteínas funcionam em conjunto para manter a integridade do genoma, reparando os danos do ADN (ver Capítulo 1) [91]. Riscos variáveis de cancro foram associados à alteração da função das proteínas codificadas pelos genes de AF; no entanto, é fundamental que os profissionais de saúde e as famílias compreendam como está a evoluir a informação sobre o risco de cancro nos portadores e a associação de variantes raras com a suscetibilidade para o cancro [92]. Na verdade, muitos genes de AF são incluídos em grandes painéis de testes clínicos, apesar dos dados serem insuficientes para definir adequadamente os seus riscos de cancro [93-95]. Atualmente, para os genes listados na Tabela 3, existem recomendações de seguimento publicadas pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para indivíduos com testes positivos, também conhecidos como testes patogénicos ou provavelmente patogénicos. A NCCN revê anualmente a literatura e fornece recomendações clínicas atualizadas para a deteção, prevenção e redução do risco de cancros de início na idade adulta [96].

Tabela 3. Riscos de cancro em portadores que justificam um tratamento específico.

Gene <i>FANC</i>	Risco de cancro em portadores	Referências Adicionais
<i>FANCD1</i> (* <i>BRCA2</i>)	Mama, ovário, próstata, pâncreas, melanoma	[97-98]
<i>FANCI</i> (<i>BRIP1; BACH1</i>)	Ovário	[96, 100, 101]
<i>FANCF</i> (<i>PALB2</i>)	Mama, pâncreas	[96, 98, 101-105]
<i>FANCG</i> (<i>RAD51C</i>)	Ovário	[101, 106, 107]
<i>FANCD3</i> (* <i>BRCA1</i>)	Mama, ovário, próstata, pâncreas	[97, 98, 101, 108]

* Variantes hipomórficas observadas.

Fora dos cinco genes referidos na Tabela 3, o aumento do risco de cancro em portadores dos restantes genes de AF e *AF-like* é um tópico de grande interesse e de investigação

em curso. Ao longo dos anos, dados publicados de famílias com AF tentaram comparar o número de câncros em portadores com a incidência estimada de cancro na população em geral. Estes estudos, limitados em escala e à colheita de dados auto-relatados, não indicaram uma diferença significativa que justificasse um tratamento diferente [110-112].

Todos os portadores de variantes de AF devem ser encorajados a comunicar o seu *status* genético aos profissionais de saúde e a entrar em contato anualmente para obter atualizações sobre possíveis riscos para a saúde e risco de cancro. É igualmente importante garantir com antecedência que as famílias estejam cientes do potencial de descoberta de riscos para a saúde que afetam os portadores e do potencial de discriminação de indivíduos não afetados com base em resultados positivos. É recomendado o encaminhamento para um geneticista especializado em predisposição para o cancro para uma avaliação de risco precisa e uma discussão abrangente sobre testes, opções de seguimento e planeamento familiar.

Planeamento Reprodutivo

Existem várias opções reprodutivas para pais de uma criança com AF e indivíduos com AF. O aconselhamento genético pré-concepcional está disponível para as famílias discutirem as opções com mais detalhes.

Teste de Diagnóstico Pré-Natal

O teste de diagnóstico pré-natal de células fetais pode ser feito em vários momentos da gravidez para determinar se o feto tem AF. O teste pré-natal também pode ser usado para determinar se o feto tem os mesmos antígenos leucocitários humanos (HLA) que o irmão/irmã com AF. Este processo, conhecido como tipagem HLA, revela se a criança será um dador adequado para o irmão/irmã com AF. As opções de teste pré-natal incluem biópsia de vilosidades coriônicas e amniocentese, que estão normalmente disponíveis a partir da 10^a e 15^a semanas de gravidez, respetivamente. O objetivo de ambos os procedimentos é obter células fetais para testes genéticos ou análise de quebras cromossómicas. A pesquisa direcionada das variantes deve ser realizada no ADN fetal se as variantes genéticas forem conhecidas, enquanto que o teste de quebras cromossómicas deve ser realizado quando as variantes familiares não forem conhecidas. Ambos os procedimentos estão associados ao risco de aborto espontâneo e devem ser discutidos detalhadamente com o Centro que realiza o procedimento.

Diagnóstico Genético Pré-implantação

O diagnóstico genético pré-implantatório (DGPI) é uma triagem genética usada para testar embriões produzidos por fertilização *in vitro* (FIV). Embora o DGPI possa tentar selecionar embriões sem AF e aqueles que são HLA compatíveis com um irmão afetado, esta tecnologia não é garantida e o Centro de DGPI deve informar as famílias sobre sua experiência e precisão. Os pais que decidirem fazer o DGPI devem ser avisados sobre a probabilidade que poderá haver de selecionar um embrião saudável HLA compatível. Teoricamente, para casais que têm um filho com a forma autossómica recessiva de AF, há 75% de probabilidade de um embrião não ter AF e 25% de probabilidade de que um

embrião seja HLA compatível, portanto a probabilidade de um embrião não ter AF e ser HLA compatível é de 18,75% (3/16). Realisticamente, muitos casais precisam de várias FIV-DGPI para conseguirem uma gravidez que resulte num nascimento. Recomenda-se que sejam realizados testes pré-natais para todas as gravidezes resultantes de embriões produzidos através de FIV-DGPI para confirmar o estado genético esperado com base no DGPI.

Outras Opções Reprodutivas

Outras opções reprodutivas incluem o uso de gametas de dadores (óvulo ou esperma), adoção e gravidez não assistida. Barriga de aluguer também é uma opção, especialmente para mulheres com AF que estão preocupadas com as implicações da gravidez para a saúde.



Resumo

A comunicação próxima entre médicos, geneticistas, laboratórios de citogenética e genética molecular e hematopatologistas é crítica para o diagnóstico de anemia de Fanconi (AF) e para o tratamento ideal para os doentes. O diagnóstico precoce de AF e a caracterização das variantes específicas de AF do doente são de extrema importância, pois estas informações podem influenciar o tratamento clínico. É fundamental que um laboratório certificado realize os testes de diagnóstico para garantir o cumprimento de padrões rigorosos de controlo e garantia de qualidade. Todos os achados citogenéticos devem ser interpretados dentro do contexto do perfil hematológico e das outras características clínicas para que seja possível obter uma avaliação abrangente do estado do doente. É fortemente recomendado que um geneticista ou outro profissional de genética ajude a orientar os testes. Antes do início do teste, o geneticista deve consultar o diretor do laboratório sobre as limitações da metodologia que está a ser usada. Especificamente, o geneticista e o diretor do laboratório devem discutir o tipo de variantes que podem ou não ser detetados e o número de genes de AF e outros genes relevantes que serão incluídos no teste. Estas informações devem ser resumidas pelo geneticista e comunicadas ao doente e à família.

A *Fanconi Anemia Research Fund* reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Avaliação para diagnóstico e seções de genótipo/fenótipo:

Jeffrey Lipton, MD, PhD *

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP

Moises Fiesco-Roa, MD

Seções de diagnóstico e teste somático:

Betsy Hirsch, PhD, FACMG *

Kelsey McIntyre, PhD, FACMG

Susan Olson, PhD, FACMG

Aconselhamento genético, variantes genéticas, genótipo/fenótipo e seções de teste diagnóstico:

Rebecca Tryon, MS, MA, LGC *

Jennifer Kennedy, MS, CGC

* *Presidente do Comitê de Secção*

Versão Portuguesa

Beatriz Porto, PhD

PFARN

Referências

1. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel*. *Am J Med Genet A*, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
2. Kutler, D.I. and A.D. Auerbach, *Fanconi anemia in Ashkenazi Jews*. *Fam Cancer*, 2004. 3(3-4): p. 241-8.
3. Whitney, M.A., et al., *A common mutation in the FACC gene causes Fanconi anaemia in Ashkenazi Jews*. *Nat Genet*, 1993. 4(2): p. 202-5.
4. Tipping, A.J., et al., *Molecular and genealogical evidence for a founder effect in Fanconi anemia families of the Afrikaner population of South Africa*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(10): p. 5734-9.
5. Morgan, N.V., et al., *A common Fanconi anemia mutation in black populations of sub-Saharan Africa*. *Blood*, 2005. 105(9): p. 3542-4.
6. Callen, E., et al., *A common founder mutation in FANCA underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain*. *Blood*, 2005. 105(5): p. 1946-9.
7. Donovan, F.X., et al., *A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India*. *Hum Mutat*, 2020. 41(1): p. 122-8.

8. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. *Curr Opin Pediatr*, 2012. 24(1): p. 23-32.
9. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. *Blood Rev*, 2010. 24(3): p. 101-22.
10. Svahn, J., et al., *Somatic, hematologic phenotype, long-term outcome, and effect of hematopoietic stem cell transplantation. An analysis of 97 Fanconi anemia patients from the Italian national database on behalf of the Marrow Failure Study Group of the AIEOP (Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology)*. *Am J Hematol*, 2016. 91(7): p. 666-71.
11. Solomon, B.D., et al., *Clinical geneticists' views of VACTERL/VATER association*. *Am J Med Genet A*, 2012. 158A(12): p. 3087-100.
12. Fiesco-Roa, M.O., et al., *Genotype-phenotype associations in Fanconi anemia: A literature review*. *Blood Rev*, 2019: 37. p. 100589.
13. Alter, B.P. and N. Giri, *Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS*. *Am J Med Genet A*, 2016. 170(6): p. 1520-4.
14. Faivre, L., et al., *Should chromosome breakage studies be performed in patients with VACTERL association?* *Am J Med Genet A*, 2005. 137(1): p. 55-8.
15. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. *Genet Med*, 2015. 17(5): p. 405-24.
16. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
17. Castella, M., et al., *Chromosome fragility in patients with Fanconi anaemia: diagnostic implications and clinical impact*. *J Med Genet*, 2011. 48(4): p. 242-50.
18. ACMG. *Practice Guidelines*. 2020; Available from: <https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Practice-Guidelines.aspx>.
19. Hirsch, B., et al., *Association of biallelic BRCA2/FANCD1 mutations with spontaneous chromosomal instability and solid tumors of childhood*. *Blood*, 2004. 103(7): p. 2554-9.
20. Chrzanowska, K.H., et al., *Nijmegen breakage syndrome (NBS)*. *Orphanet J Rare Dis*, 2012. 7: p. 13.
21. Martin, C.A., et al., *Mutations in TOP3A cause a Bloom Syndrome-like disorder*. *Am J Hum Genet*, 2018. 103(2): p. 221-31.
22. McKay, M.J., et al., *A Roberts Syndrome Individual With differential genotoxin sensitivity and a DNA damage response defect*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019. 103(5): p. 1194-1202.
23. Terabayashi, T. and K. Hanada, *Genome instability syndromes caused by impaired DNA repair and aberrant DNA damage responses*. *Cell Biol Toxicol*, 2018. 34(5): p. 337-350.
24. van der Lelij, P., et al., *Diagnostic Overlap between Fanconi anemia and the Cohesinopathies: Roberts Syndrome and Warsaw Breakage Syndrome*. *Anemia*, 2010. 2010: p. 565268.
25. Wu, Z.H., *Phenotypes and genotypes of the chromosomal instability syndromes*. *Transl Pediatr*, 2016. 5(2): p. 79-83.
26. Poot, M., et al., *Cell-cycle analysis using continuous bromodeoxyuridine labeling and Hoechst 33358-ethidium bromide bivariate flow cytometry*. *Methods Cell Biol*, 1994. 41: p. 327-40.
27. Seyschab, H., et al., *Comparative evaluation of diepoxybutane sensitivity and cell cycle blockage in the diagnosis of Fanconi anemia*. *Blood*, 1995. 85(8): p. 2233-7.

28. Gille, J.J., et al., *Diagnosis of Fanconi anemia: Mutation analysis by multiplex ligation-dependent probe amplification and PCR-based sanger sequencing*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 603253.
29. Knies, K., et al., *Genotyping of fanconi anemia patients by whole exome sequencing: advantages and challenges*. *PLoS One*, 2012. 7(12): p. e52648.
30. Cheung, R.S. and T. Taniguchi, *Recent insights into the molecular basis of Fanconi anemia: genes, modifiers, and drivers*. *Int J Hematol*, 2017. 106(3): p. 335-344.
31. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. *Trends Genet*, 2019. 35(3): p. 199-214.
32. Chandrasekharappa, S.C., et al., *Massively parallel sequencing, aCGH, and RNA-Seq technologies provide a comprehensive molecular diagnosis of Fanconi anemia*. *Blood*, 2013. 121(22): p. e138-48.
33. Flynn, E.K., et al., *Comprehensive analysis of pathogenic deletion variants in Fanconi anemia genes*. 2014. 35(11): p. 1342-53.
34. Xue, Y., et al., *Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing*. *Genet Med*, 2015. 17(6): p. 444-51.
35. Richards, S., et al., *Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. *Genetics In Medicine*, 2015. 17: p. 405.
36. Kalia, S.S., et al., *Recommendations for reporting of secondary findings in clinical exome and genome sequencing, 2016 update (ACMG SF v2.0): a policy statement of the American College of Medical Genetics and Genomics*. *Genetics In Medicine*, 2016. 19: p. 249.
37. Gregory, J.J., Jr., et al., *Somatic mosaicism in Fanconi anemia: evidence of genotypic reversion in lymphohematopoietic stem cells*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(5): p. 2532-7.
38. Ikeda, H., et al., *Genetic reversion in an acute myelogenous leukemia cell line from a Fanconi anemia patient with biallelic mutations in BRCA2*. *Cancer Res*, 2003. 63(10): p. 2688-94.
39. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. *Am J Clin Pathol*, 2010. 133(1): p. 92-100.
40. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. 203(2): p. 180-6.
41. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 349837.
42. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59(5): p. 922-4.
43. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. *Blood*, 2003. 101(10): p. 3872-4.
44. Faivre, L., et al., *Association of complementation group and mutation type with clinical outcome in fanconi anemia*. *European Fanconi Anemia Research Group*. *Blood*, 2000. 96(13): p. 4064-70.

45. Castella, M., et al., *Origin, functional role, and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations*. Blood, 2011. 117(14): p. 3759-69.
46. Bottega, R., et al., *Hypomorphic FANCA mutations correlate with mild mitochondrial and clinical phenotype in Fanconi anemia*. Haematologica, 2018. 103(3): p. 417-26.
47. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(10): p. 2370-80.
48. Asur, R.S., et al., *Somatic mosaicism of an intragenic FANCB duplication in both fibroblast and peripheral blood cells observed in a Fanconi anemia patient leads to milder phenotype*. Mol Genet Genomic Med, 2018. 6(1): p. 77-91.
49. Jung, M., et al., *Clinical severity in Fanconi anemia correlates with residual function of FANCB missense variants*. bioRxiv, 2019. 772574.
50. McCauley, J., et al., *X-linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: Further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations*. 2011. 155(10): p. 2370-80.
51. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. Blood, 2003. 101(4): p. 1249-56.
52. Gillio, A.P., et al., *Phenotypic consequences of mutations in the Fanconi anemia FAC gene: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1997. 90(1): p. 105-10.
53. Yamashita, T., et al., *Clinical variability of Fanconi anemia (type C) results from expression of an amino terminal truncated Fanconi anemia complementation group C polypeptide with partial activity*. Blood, 1996. 87(10): p. 4424-32.
54. Aftab, I., et al., *Analysis of FANCC gene mutations (IVS4+4A>T, del322G, and R548X) in patients with Fanconi anemia in Pakistan*. Turk J Med Sci, 2017. 47(2): p. 391-8.
55. Rodriguez, D.E.A., et al., *Molecular analysis of the most prevalent mutations of the FANCA and FANCC genes in Brazilian patients with Fanconi anaemia*. Genetics and Molecular Biology, 2005. 28: p. 205-9.
56. Futaki, M., et al., *The IVS4 + 4 A to T mutation of the fanconi anemia gene FANCC is not associated with a severe phenotype in Japanese patients*. Blood, 2000. 95(4): p. 1493-8.
57. de Vries, Y., et al., *A Dutch Fanconi Anemia FANCC founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites*. Anemia, 2012. 2012: p. 865170.
58. Hartmann, L., et al., *Correct mRNA processing at a mutant TT splice donor in FANCC ameliorates the clinical phenotype in patients and is enhanced by delivery of suppressor U1 snRNAs*. Am J Hum Genet, 2010. 87(4): p. 480-93.
59. Howlett, N.G., et al., *Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia*. Science, 2002. 297: p. 606-9.
60. Alter, B.P., P.S. Rosenberg, and L.C. Brody, *Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2*. J Med Genet, 2007. 44(1): p. 1-9.
61. Offit, K., *BRCA mutation frequency and penetrance: new data, old debate*. J Natl Cancer Inst, 2006. 98(23): p. 1675-7.
62. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. Blood, 2004. 103(8): p. 3226-9.
63. Degrolard-Courcet, E., et al., *Development of primary early-onset colorectal cancers due to biallelic mutations of the FANCD1/BRCA2 gene*. Eur J Hum Genet, 2014. 22(8): p. 979-87.
64. Rickman, K. and A. Smogorzewska, *Advances in understanding DNA processing and protection at stalled replication forks*. J Cell Biol, 2019. 218(4): p. 1096-1107.
65. Meetei, A.R., et al., *A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M*. Nat Genet, 2005. 37(9): p. 958-63.

66. Singh, T.R., et al., *Impaired FANCD2 monoubiquitination and hypersensitivity to camptothecin uniquely characterize Fanconi anemia complementation group M*. *Blood*, 2009. 114(1): p. 174-80.
67. Bogliolo, M., et al., *Biallelic truncating FANCM mutations cause early-onset cancer but not Fanconi anemia*. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 458-63.
68. Catucci, I., et al., *Individuals with FANCM biallelic mutations do not develop Fanconi anemia, but show risk for breast cancer, chemotherapy toxicity and may display chromosome fragility*. *Genet Med*, 2018. 20(4): p. 452-7.
69. Chang, L., et al., *Whole exome sequencing reveals concomitant mutations of multiple FA genes in individual Fanconi anemia patients*. *BMC Med Genomics*, 2014. 7: p. 24.
70. Fouquet, B., et al., *A homozygous FANCM mutation underlies a familial case of non-syndromic primary ovarian insufficiency*. *Elife*, 2017. 6.
71. Yin, H., et al., *A homozygous FANCM frameshift pathogenic variant causes male infertility*. *Genet Med*, 2019. 21(1): p. 62-70.
72. Reid, S., et al., *Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer*. *Nat Genet*, 2007. 39(2): p. 162-4.
73. Ghazwani, Y., et al., *Clinical characteristics and genetic subtypes of Fanconi anemia in Saudi patients*. *Cancer Genet*, 2016. 209(4): p. 171-6.
74. Serra, A., et al., *Shared copy number variation in simultaneous nephroblastoma and neuroblastoma due to Fanconi anemia*. *Mol Syndromol*, 2012. 3(3): p. 120-30.
75. Byrd, P.J., et al., *A Hypomorphic PALB2 Allele Gives Rise to an Unusual Form of FA-N Associated with Lymphoid Tumour Development*. *PLoS Genet*, 2016. 12(3): p. e1005945.
76. Jacquinet, A., et al., *Expanding the FANCO/RAD51C associated phenotype: Cleft lip and palate and lobar holoprosencephaly, two rare findings in Fanconi anemia*. *Eur J Med Genet*, 2018. 61(5): p. 257-61.
77. Vaz, F., et al., *Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder*. *Nat Genet*, 2010. 42(5): p. 406-9.
78. Ameziane, N., et al., *A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in RAD51*. *Nat Commun*, 2015. 6: p. 8829.
79. Wang, A.T., et al., *A dominant mutation in human RAD51 reveals its function in DNA interstrand crosslink repair independent of homologous recombination*. *Mol Cell*, 2015. 59(3): p. 478-90.
80. Domchek, S.M., et al., *Biallelic deleterious BRCA1 Mutations in a woman with early-onset ovarian cancer*. 2013. 3(4): p. 399-405.
81. Sawyer, S.L., et al., *Biallelic mutations in BRCA1 cause a new Fanconi anemia subtype*. *Cancer Discov*, 2015. 5(2): p. 135-42.
82. Seo, A., et al., *Mechanism for survival of homozygous nonsense mutations in the tumor suppressor gene BRCA1*. 2018. 115(20): p. 5241-46.
83. Freire, B.L., et al., *Homozygous loss of function BRCA1 variant causing a Fanconi-anemia-like phenotype, a clinical report and review of previous patients*. *Eur J Med Genet*, 2018. 61(3): p. 130-3.
84. Bogliolo, M., et al., *Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia*. *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 800-6.
85. Kashiyama, K., et al., *Malfunction of nuclease ERCC1-XPF results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia*. *Am J Hum Genet*, 2013. 92(5): p. 807-19.

86. Niedernhofer, L.J., et al., *A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis*. *Nature*, 2006. 444(7122): p. 1038-43.
87. Sijbers, A.M., et al., *Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease*. *Cell*, 1996. 86(5): p. 811-22.
88. Depienne, C., et al., *RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans*. *Am J Hum Genet*, 2012. 90(2): p. 301-7.
89. Trouillard, O., et al., *Congenital mirror movements due to RAD51: cosegregation with a nonsense mutation in a norwegian pedigree and review of the literature*. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*, 2016. 6: p. 424.
90. Donovan, F.X., et al., *Paternal or maternal uniparental disomy of chromosome 16 resulting in homozygosity of a mutant allele causes Fanconi anemia*. *Hum Mutat*, 2016. 37(5): p. 465-8.
91. Kottemann, M.C. and A. Smogorzewska, *Fanconi anaemia and the repair of Watson and Crick DNA crosslinks*. *Nature*, 2013. 493(7432): p. 356-63.
92. Ellis, N.A. and K. Offit, *Heterozygous mutations in DNA repair genes and hereditary breast cancer: a question of power*. *PLoS Genet*, 2012. 8(9): p. e1003008.
93. Easton, D.F., et al., *Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk*. *N Engl J Med*, 2015. 372(23): p. 2243-57.
94. Network, N.C.C. *Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian*. 2019. Version 3.2010:
95. Ramus, S.J., et al., *Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in women with ovarian cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(11).
96. National Comprehensive Cancer Network (version 1. 2020). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed September 2020.
97. Gallagher, D.J., et al., *Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer*. *Clin Cancer Res*, 2010. 16(7): p. 2115-21.
98. Norquist, B.M., et al., *Inherited mutations in women with ovarian carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 482-90.
99. Tung, N., et al., *Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(13): p. 1460-8.
100. Rafnar, T., et al., *Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer*. *Nat Genet*, 2011. 43(11): p. 1104-7.
101. Tung, N., et al., *Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016. 13(9): p. 581-8.
102. Antoniou, A.C., et al., *Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2*. *N Engl J Med*, 2014. 371(6): p. 497-506.
103. Couch, F.J., et al., *Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. 33(4): p. 304-11.
104. Grant, R.C., et al., *Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer*. *Gastroenterology*, 2015. 148(3): p. 556-64.
105. Pritchard, C.C., et al., *Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2016. 375(5): p. 443-53.
106. Loveday, C., et al., *Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer*. *Nat Genet*, 2012. 44(5): p. 475-6; author reply 476.

107. Song, H., et al., *Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population.* J Clin Oncol, 2015. 33(26): p. 2901-7.
108. Leongamornlert, D., et al., *Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk.* Br J Cancer, 2012. 106(10): p. 1697-701.
109. Berwick, M., et al., *Genetic heterogeneity among Fanconi anemia heterozygotes and risk of cancer.* Cancer Res, 2007. 67(19): p. 9591-6.
110. Alter, B.P., et al., *Cancer in Heterozygote Carriers of Fanconi Anemia Genes.* Blood, 2018. 132: p. 3868-3868.
111. Swift, M., R.J. Caldwell, and C. Chase, *Reassessment of cancer predisposition of Fanconi anemia heterozygotes.* J Natl Cancer Inst, 1980. 65(5): p. 863-7.
112. Tischkowitz, M., et al., *Cancer incidence in relatives of British Fanconi Anaemia patients.* BMC Cancer, 2008. 8: p. 257.

Capítulo 3

Cuidados Clínicos para Problemas Hematológicos na Anemia de Fanconi

Introdução

A maioria dos doentes com anemia de Fanconi (AF) desenvolve complicações hematológicas relacionadas com falência medular (FM). Pensa-se que a causa da FM seja uma alteração na via de reparação do ADN, com conseqüente lesão das células estaminais hematopoiéticas (ver Capítulo 1).

Este capítulo apresenta uma visão geral sobre os cuidados hematológicos dos doentes com AF, incluindo recomendações para a monitorização clínica e para o processo de decisão sobre o transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), o único tratamento curativo comprovado para a FM.

São ainda apresentadas recomendações sobre os cuidados a ter com o TPH e a discussão sobre os avanços recentes nos protocolos de TPH que levaram a melhorias significativas nas taxas de sobrevida dos doentes com AF.

As opções terapêuticas alternativas ao TPH, tal como a terapia génica, também são discutidas.

Falência Medular

A falência medular (FM) em doentes com anemia de Fanconi (AF) pode variar entre citopenia moderada assintomática e anemia aplástica (AA) severa, síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloblástica aguda (LMA). A ausência de FM não

exclui o diagnóstico de AF. Mais de 90% dos doentes têm macrocitose com início nos primeiros anos de vida ou durante a infância. No entanto, a macrocitose pode ser mascarada por deficiência de ferro concomitante ou por alfa- ou beta-talassemia, o que pode atrasar o diagnóstico de AF [1-3].

Definição de Falência Medular

A FM é diagnosticada pela existência de parâmetros hematológicos abaixo dos padronizados para a idade. Enquanto muitos doentes evoluem para uma clara AA, outros podem manter parâmetros hematológicos ligeiramente alterados durante anos ou mesmo décadas.

A FM é classificada em três grandes categorias, dependendo do grau da(s) citopenia(s) (ver Tabela 1). A classificação define os critérios a ter em conta para eleger as diferentes opções de seguimento clínico. É importante salientar que para considerar estes critérios a(s) citopenia(s) deve(m) ser persistente(s) e não transitória(s) ou secundária(s) a outra causa tratável, como infeção, medicação, destruição ou perda de células sanguíneas ou deficiências nutricionais.

Tabela 1. Gravidade da falência medular.

	Ligeira	Moderada (ou hipoplásica ou anemia aplásica)	Grave (ou anemia aplásica severa)
Contagem absoluta de neutrófilos	<1.500/mm ³	<1.000/mm ³	<500/mm ³
Contagem de plaquetas	150.000-50.000/mm ³	<50.000/mm ³	<30.000/mm ³
Nível de hemoglobina (Hb)	≥8 g/dL*	<8 g/dL	<8 g/dL

* Menor do que o normal para a idade, mas > 8 g/dL.

Idade de Início da Falência Medular

A idade de início da FM em doentes com AF é muito variável. Três em cada quatro doentes desenvolvem evidência de, pelo menos, FM ligeira na primeira década de vida [3-6]. Numa análise de 754 doentes do *International Fanconi Anemia Registry* (IFAR) a idade média de início foi aos 7,6 anos. No entanto, este estudo analisou doentes que, na sua maioria, tinham mutações nos genes *FANCA*, *FANCC* e *FANCG*; por isso os resultados podem não ser representativos de doentes com mutações genéticas mais raras [6]. Em adultos é menos frequente a AF ser diagnosticada devido a FM primária; o diagnóstico ocorre mais frequentemente na sequência da investigação de um cancro ou de toxicidade severa após tratamento com quimioterapia [4-7]. Uma FM severa, geralmente transitória, também se pode desenvolver durante a gravidez em doentes não transplantadas.

A citopenia que mais frequentemente leva ao diagnóstico de AF é a trombocitopenia com macrocitose e níveis elevados de hemoglobina fetal. Quando um doente é diagnosticado com AF, ou quando os parâmetros hematológicos estão a baixar, é necessária uma avaliação hematológica completa para descartar outras causas de citopenias além de FM primária. A celularidade da medula deve ser interpretada no contexto das alterações no sangue periférico, uma vez que pode ser variável e sujeita a variações de amostragem. A decisão terapêutica não deve ser baseada apenas na celularidade da medula óssea no caso de ausência de citopenias periféricas clinicamente significativas ou de evidência clara (geralmente alterações citogenéticas clonais) de um processo mielodisplásico ou maligno.

Monitorização Clínica da Falência Medular

A vigilância clínica e opção terapêutica na FM são orientadas pela:

- Gravidade da(s) citopenia(s)
- Estabilidade ou tendência dos parâmetros hematológicos
- Presença ou desenvolvimento de alterações morfológicas (displásicas) e citogenéticas na medula óssea
- Presença de potenciais genótipos de risco elevado (ver Capítulo 2)
- Outros problemas sistémicos
- Qualidade de vida do doente
- Preferências do doente e da sua família

Ao diagnóstico de FM deve ser feita uma biópsia da medula óssea, para avaliar a celularidade e a arquitetura, bem como um aspirado medular para avaliar a morfologia, (alterações displásicas) e a análise citogenética para pesquisa de alterações comuns à AF e ao SMD (ver Capítulo 2). A avaliação anual da medula óssea, com início aos dois anos de idade, irá permitir a análise seriada e a deteção atempada da progressão de alterações que sugiram indicação para transplante.

Recomendações para a Monitorização Clínica da Falência Medular

Parâmetros hematológicos estáveis em valores de FM moderada (Tabela 1) e ausência de alterações citogenéticas clonais

- Em doentes com hemograma normal ou FM moderada e sem alterações citogenéticas clonais na medula, os parâmetros hematológicos e as contagens diferenciais de leucócitos devem ser reavaliados a cada 3-4 meses.
- Considerar biópsia e aspirado da medula óssea com citogenética anualmente.

Parâmetros hematológicos estáveis em valores de FM moderada (Tabela 1) e com alterações citogenéticas clonais

- Os parâmetros hematológicos e as manifestações clínicas devem ser avaliados a cada três meses em doentes com alterações citogenéticas clonais na medula (na ausência de alterações morfológicas de SMD) e parâmetros hematológicos normais ou ligeiramente diminuídos, mas estáveis.
- O exame da medula óssea deve ser realizado a cada 3-6 meses para avaliar se o estado do doente está estável ou se houve alterações.
- Rever os planos para eventual transplante de progenitores hematopoéticos.

Parâmetros hematológicos a diminuir ou a aumentar

- Os doentes com alterações progressivas no hemograma sem uma causa subjacente clinicamente aparente (por exemplo, resposta transitória a uma infecção aguda ou supressão secundária a medicação) requerem avaliação imediata por biópsia e aspirado da medula óssea com citogenética.
- Um aumento do número de células no sangue periférico pode indicar um SMD ou LMA (exigindo discussão de transplante urgente) ou, mais raramente, reversão de uma mutação na linha germinativa numa célula estaminal, designada por mosaicismo de células estaminais somáticas, que repovoa a medula com células normais (ver Capítulo 2). Estes doentes requerem monitorização contínua, incluindo hemogramas a cada 1-2 meses e exame da medula óssea a cada 3-6 meses.

Alterações Citogenéticas Clonais

A medula óssea de doentes com AF pode apresentar displasia, tal como dessincronia núcleo/citoplasma, megacariócitos hipolobulados e eritroblastos binucleados. Estas características são difíceis de distinguir das verdadeiras formas de SMD e a acuidade diagnóstica determina a necessidade e o tipo de tratamento. A presença de displasia não é necessariamente um prenúncio de SMD ou LMA; por isso é importante que os doentes com AF façam um exame da medula óssea e análises citogenéticas no momento do diagnóstico e anualmente. O exame da medula óssea (que inclui aspirado, biópsia e análise citogenética, conforme descrito no Capítulo 2) deve ser realizado por um hematopatologista experiente. O objetivo dos exames seriados é identificar a evolução clonal para SMD ou LMA no contexto de alterações no hemograma ou no exame físico. Os resultados de análises citogenéticas de doentes com AF revelaram vários tipos e frequências de clones. Um estudo efetuado pelo IFAR evidenciou que o risco de desenvolver SMD ou LMA dentro de três anos após a observação de um clone era de aproximadamente 1 em 3 (35%), enquanto que o risco para doentes sem um clone era de 1 em 30 (3%) [8]. Numa outra coorte, em avaliações seriadas da medula observou-se que os clones podem desaparecer permanentemente ou reaparecer [9].

A maioria das alterações cromossômicas clonais observadas em doentes com AF foram ganhos em 1q (1qG) e/ou 3q (3qG) e perda no 7 (7L) [10-13]. O valor prognóstico de 3qG para prever a progressão para SMD ou LMA foi descrito pela primeira vez em 18 doentes onde o risco de SMD/LMA em três anos foi de 9 em 10 (90%), em comparação com 1 em 10 (10%) em doentes sem alterações no cromossoma 3 [13]. Noutros estudos o papel prognóstico de 3qG foi mais difícil de estabelecer. Por exemplo, num estudo com 119 doentes, 32% tinham alterações clonais e 20 dos 119 apresentavam 3qG [14], no entanto, a importância prognóstica de 3qG não pode ser avaliada porque ocorreu simultaneamente com o diagnóstico de SMD [14]. Vundinti *et al.* descreveram 10 doentes sem alterações 3q que progrediram para SMD ou LMA e cinco deles desenvolveram outros clones [15]. Mehta *et al.* descreveram 4 de 64 doentes sem SMD e 6 de 13 com SMD/LMA que tinham 3qG, mas não foi encontrada uma associação significativa entre 3qG e risco de SMD/LMA [10]. Os resultados destes estudos indicam que 3qG é uma alteração cromossômica comum na AF e pode estar associada a SMD e/ou LMA, no entanto, o seu significado prognóstico não é totalmente claro, particularmente quando ocorre de forma isolada e quando se utilizam diferentes metodologias citogenéticas.

Tal como acontece na população sem AF, o aparecimento da monossomia 7 e da maioria das deleções 7q (7L) está geralmente associado a um mau prognóstico e elevado risco de desenvolvimento de SMD ou LMA, enquanto que a trissomia 1q ainda não foi associada ao prognóstico de uma forma convincente. São necessários estudos prospetivos longitudinais de um grande número de doentes para esclarecer o papel prognóstico de tipos específicos de clones ou de combinações de alterações.

Os médicos devem ser cautelosos e recorrer à literatura mais recente ao tratar um doente com um clone citogenético, mas sem outras alterações no hemograma ou mielodisplasia na medula. Apesar da presença de um clone, alguns doentes podem ter uma hematopoiese estável e, possivelmente, um prognóstico de longo prazo relativamente favorável. Exames regulares da medula óssea antes do aparecimento de alterações no hemograma permitem diagnosticar a progressão na medula e dão tempo para decidir as opções de tratamento. A interpretação de alterações cromossômicas específicas indicativas de progressão clonal para SMD e LMA é discutida em detalhe no Capítulo 2. A decisão sobre como proceder deve ser feita pelo doente e sua família em discussão com um médico especialista em AF.

Recomendações Terapêuticas para Doentes com Síndrome Mielodisplásica ou Leucemia Mieloblástica Aguda

Não existe uma terapêutica padrão para doentes com AF e SMD ou LMA. As opções incluem transplante, com ou sem quimioterapia de indução, e ensaios clínicos em curso para SMD ou LMA. O tratamento com quimioterapia deve ser realizado em centros com experiência em AF. Como a quimioterapia nestes doentes pode causar mielossupressão severa, prolongada ou mesmo irreversível, devem ser considerados planos alternativos para potencial resgate com células estaminais. Se os doentes tiverem SMD ou LMA no momento do diagnóstico, deve ser utilizada uma quimioterapia de baixa intensidade na preparação para o transplante. As publicações científicas sobre regimes de quimioterapia

para LMA em doentes com AF são escassas e limitadas pela falta de seguimento longitudinal. Ainda não é claro se a quimioterapia antes do transplante melhora ou piora os resultados [16].

Opções de Tratamento para a Falência Medular

Transfusões

O início da anemia em doentes com AF é insidioso. Os níveis de hemoglobina devem ser monitorizados a cada 3-4 meses a partir do diagnóstico, para que o tratamento possa ser instituído antes da necessidade de transfusões de concentrados de eritrócitos. O tratamento da anemia deve ser considerado quando a hemoglobina estiver consistentemente abaixo de 8g/dL ou o doente tiver uma doença cardíaca ou pulmonar que requeira hemoglobina mais alta. O uso de transfusões deve ser minimizado, especialmente se o objetivo final do tratamento for o transplante.

Todos os doentes com AF devem receber eritrócitos filtrados para retirar os leucócitos, a fim de reduzir o risco de infeção por citomegalovírus (CMV). Alguns centros usam apenas eritrócitos negativos para CMV, enquanto que a maioria aceita a depleção de leucócitos como uma alternativa igualmente eficaz. Os hemoderivados devem ser irradiados para evitar a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) associada à transfusão, especialmente se o transplante estiver a ser considerado. Deve ser feito o fenótipo alargado dos doentes antes de iniciar o programa transfusional e os concentrados de eritrócitos a administrar devem ser, o mais possível, compatíveis com o fenótipo dos doentes, de modo a evitar aloimunização.¹ Uma compatibilidade alargada dos antígenos dos eritrócitos transfundidos é particularmente importante em doentes de determinados grupos étnicos, nos quais é mais frequente a incompatibilidade de antígenos *minor*. Os doentes não devem receber transfusões de sangue de familiares devido ao risco de desenvolver aloimunização, que iria aumentar o risco de rejeição do enxerto após o transplante. O sangue de dadores específicos não relacionados não aumenta a segurança transfusional e pode atrasar uma transfusão que é necessária.

Transplante de Progenitores Hematopoiéticos

A única opção curativa para a FM em doentes com AF é o TPH. A sobrevivência após transplante melhorou significativamente devido ao encaminhamento para TPH antes do início da progressão para SMD e/ou LMA, melhoria nos protocolos de tratamento, compatibilidade para o antígeno leucocitário humano (HLA) entre doente e dador, e melhores cuidados de suporte antes, durante e após o transplante.

¹ Frase introduzida na Versão Portuguesa

Avanços Recentes no Transplante de Progenitores Hematopoiéticos

Estudos institucionais e de registos publicados até à data mostram que:

- As taxas de sobrevivência após transplante continuam a melhorar, particularmente para doentes submetidos a transplante de dador alternativo.
- O transplante com dadores relacionados ou não relacionados tem resultados semelhantes.
- O transplante sem irradiação pode ser bem-sucedido em doentes com AF.
- Em grandes séries de indivíduos sem AF, a irradiação durante o transplante está claramente associada ao aumento do risco de cancro posterior. São necessários mais estudos para avaliar se um protocolo de condicionamento com irradiação aumenta o risco de cancro em doentes com AF.
- Em doentes sem dador relacionado com compatibilidade 10/10 ou 9/10, estão descritos bons resultados com dador adulto não relacionado com compatibilidade 10/10 ou 9/10 ou com sangue do cordão umbilical (SCU) com compatibilidade 10-8/10 (ou talvez menos).
- O transplante haploidêntico pode ser bem-sucedido em doentes com AF quando não existe outro dador.
- Em doentes com AF transplantados, o desenvolvimento de DECh crónica ou aguda aumenta o risco de cancro posterior.

Transplante de Progenitores Hematopoiéticos de Dador Irmão

No passado, a irradiação corporal total era administrada a doentes com AF com dador irmão HLA idêntico; hoje em dia, com o uso de regimes de condicionamento com fludarabina (FLU), a irradiação corporal total é usada com muito menos frequência [17]. Bonfim *et al.* descreveram 85 doentes com AF (idade mediana de 9 anos, variação entre 3-34 anos), transplantados com dador irmão compatível usando um regime livre de radiação [18]. O tratamento consistiu em ciclofosfamida (CY) (15 mg/kg x 4 dias; dose total de 60 mg/kg) e imunossupressão com metotrexato (MTX) e ciclosporina para prevenir a DECh. A taxa de sobrevida em cinco anos para todos os doentes foi de aproximadamente 85%, e de 96% para os 48 doentes com menos de 10 anos no momento do TPH.

A Depleção de Células T Reduz o Risco de Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

O grupo de Minnesota mostrou que a depleção de células T na medula óssea de dadores irmãos reduziu o risco de DECh [19]. Neste estudo os doentes foram condicionados com CY (5 mg/kg x 4 dias; dose total de 20 mg/kg), FLU (35 mg/m² x 5 dias; dose total de 175 mg/m²) e globulina antitímocito (ATG) (30 mg/kg x 5 dias; dose total de 150 mg/kg) seguido de infusão de medula livre de células T com ciclosporina e metilprednisolona ou micofenolato de mofetil (MMF) para prevenir DECh. Dos 23 doentes incluídos no estudo (idade mediana de 8,5 anos; variando entre 3,2-43,3 anos), 92% sobreviveram pelo menos cinco anos [19]. Esses resultados indicam que, quando possível, a depleção de células T deve ser usada para reduzir o risco de DECh.

Transplante de Progenitores Hematopoiéticos de Dador não Relacionado

A maioria dos doentes com AF não tem dador irmão HLA idêntico não afetado, por isso, devem ser pesquisados dadores alternativos. Os dadores alternativos mais comuns são voluntários adultos registrados em organizações como o CEDACE (Centro Nacional de Dadores de Células de Medula Óssea, Estaminais ou de Sangue do Cordão) e o EMDIS (*European Marrow Donor Information System*).² Recentemente, tem sido explorado o uso de dadores haploidênticos.

O grupo de Minnesota publicou os resultados do transplante de 48 doentes com AF (entre 1,7-34,3 anos de idade) com AA ou SMD que receberam condicionamento com FLU, CY, ATG e irradiação com baixa dose (300 cGy), seguido de infusão de medula óssea, livre de células T, com compatibilidade HLA 7-8/8 (32 doentes) ou de sangue do cordão HLA incompatível (16 doentes) quando não havia um dador não relacionado disponível [20]. Neste estudo, os recetores de medula óssea enxertaram numa mediana de 11 dias (variando entre 9-23 dias); em contraste, apenas 88% dos recetores de sangue do cordão enxertaram numa mediana de 19 dias (variando entre 10-40 dias). A incidência de DECh aguda e crónica foi baixa (12% e 6%, respetivamente), com evolução semelhante entre os doentes transplantados com medula óssea e com sangue do cordão. A sobrevivência global para toda a coorte foi de 78% numa mediana de 2,9 anos (variando entre 0,6-6,3 anos). No entanto, os doentes sem história prévia de infeção oportunista ou transfusões tiveram 92% de sobrevivência aos cinco anos [20].

Em 2017, o grupo de Cincinnati publicou os resultados de um estudo multiinstitucional no qual foi testado um regime de condicionamento sem irradiação, utilizando busulfan (BU) em substituição, em doentes submetidos a transplante de dador alternativo, incluindo transplantes haploidênticos. Quarenta e cinco doentes (idade mediana de 8,2 anos, variação entre 4,3-44 anos), com AA e/ou SMD, receberam FLU, CY e ATG em combinação com BU seguido de transplante com depleção de células T. Todos menos um enxertaram numa mediana de nove dias (variação entre 7-15 dias). A incidência de DECh aguda foi baixa (7%). Três doentes desenvolveram DECh crónica parcial e nenhum desenvolveu DECh crónica extensa. O tempo médio de acompanhamento foi de 41 meses e a sobrevivência global aos três anos foi de 80%. Todos os 19 doentes com menos de 10 anos de idade que foram transplantados por FM grave e com dose baixa de BU sobreviveram [21]. Este grupo de investigadores está agora a testar uma abordagem ajustada ao risco para o uso de transplante sem irradiação, administrando doses mais baixas de BU aos doentes com aplasia e doses mais altas aos doentes com SMD ou LMA.

Os custos de TPH de um dador não relacionado e de sangue do cordão umbilical são proibitivos em muitos países; por isso, o uso de dadores haploidênticos tem sido explorado como uma opção alternativa. Os resultados melhoraram consideravelmente para TPH com dadores alternativos com o uso de CY pós-TPH para profilaxia de DECh, uma estratégia que levanta desafios específicos em doentes com AF sensíveis à CY. Em 2017, Bonfim *et al.* publicaram os resultados desta abordagem em 30 doentes com AF

² Frase adaptada a Portugal

após um regime preparatório com FLU, irradiação (200-300 cGy) e CY com ou sem ATG [22]. Todos receberam CY pós-TPH (25 mg/kg/d x 2 doses) seguido de ciclosporina e MMF. Todos os doentes do subgrupo que não recebeu ATG (n=14) enxertaram, mas a evolução do TPH complicou-se por elevadas taxas de DEcH aguda e crónica, e apenas 8 doentes tinham sobrevivido na altura da publicação. No subgrupo que recebeu ATG (n=16), 14 doentes tiveram um enxerto sustentado, as taxas de DEcH grave foram baixas e 13 doentes estavam vivos. A sobrevida global ao ano para toda a coorte foi de 73%. Estes dados demonstram que o transplante de dador haploidêntico com CY pós-TPH é viável em doentes com AF sem um dador compatível relacionado ou não relacionado; no entanto, os transplantes haploidênticos ainda apresentam desafios [22] e devem ser considerados em doentes com AF apenas se não houver outras alternativas.

Em 2018, o grupo de Minnesota comparou os resultados de TPH com dador irmão HLA compatível (n=17) e TPH com dador alternativo (n=57) realizado em doentes com AF que tinham AA severa entre 2001 e 2016 [23]. A sobrevida global aos cinco anos foi de 94% para dador irmão HLA compatível *versus* 86% para dador alternativo; o enxerto dos neutrófilos foi de 100% *versus* 95% e a recuperação das plaquetas foi de 100% *versus* 89%. A DEcH aguda foi de 6% *versus* 12%, a DEcH aguda grave foi de 6% *versus* 4% e a DEcH crónica foi de 0% *versus* 7%, sem diferenças estatisticamente significativas relativamente ao tipo de transplante. Estes dados demonstram que, em doentes com FM associada a AF, o TPH de dador alternativo deve ser considerado quando um doente está próximo da dependência transfusional, à semelhança do TPH com dador irmão HLA compatível.

Indicações para Transplante de Progenitores Hematopoiéticos de Irmãos e/ou Dadores Alternativos

Os critérios de elegibilidade a considerar para TPH com dador irmão ou alternativo são os seguintes:

- AA (hemoglobina (Hb) < 8 g/dL ou contagem absoluta de neutrófilos <500/ μ L ou contagem de plaquetas < 20.000/ μ L)
- SMD ou LMA
- Alterações citogenéticas complexas progressivas que se sabe estarem associadas a malignidade
- Ausência de infeções ativas
- Dador disponível

Ordem de prioridade:

- Irmão com alelo HLA compatível 10/10 (seguido por 9/10)
- Familiar não irmão com alelo HLA compatível 10/10 (seguido por 9/10)
- Dador adulto voluntário não relacionado com alelo HLA compatível 10/10 (seguido por 9/10)
- Sangue do Cordão com antígeno HLA compatível 10-8/10

Indicações para Transplante de Progenitores Hematopoiéticos

Com resultados semelhantes, as indicações para TPH com dador alternativo são as mesmas que as indicações para TPH de dador irmão. Nos doentes com um risco excecional de mortalidade relacionada com o TPH (por exemplo doentes com: disfunção orgânica grave, 35 anos ou mais, doenças malignas prévias ou infeções sistémicas com risco de vida) podem ser consideradas outras opções de tratamento, como o uso de androgénios.

Doentes com AF que desenvolvem citopenias persistentes e severas ou evidência de SMD ou LMA devem ser considerados para TPH, desde que tenham idade e funções orgânicas adequadas. Está a decorrer investigação clínica para determinar se o TPH realizado mais cedo deve ser ponderado em doentes com mutações genéticas específicas consideradas de alto risco para progressão rápida para SMD ou LMA, e que podem ter uma sobrevida muito reduzida (por exemplo, mutações genéticas relacionadas com *BRCA*) [24].

Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

A DEcH ocorre quando o sistema imunológico do dador reconhece o doente como “estranho” e tenta rejeitar os tecidos “estranhos”. Esta doença pode ocorrer após o TPH porque o sistema imunológico do dador é transplantado em conjunto com as células estaminais hematopoiéticas do dador que são responsáveis pela recuperação da medula e reconstituição das células sanguíneas. Embora a DEcH possa ocorrer em qualquer doente submetido a um TPH alogénico, a doença tende a ser mais comum e severa em recetores de dadores incompatíveis. Os sinais e sintomas dos dois tipos de DEcH (aguda e crónica) estão descritos na Tabela 2. A DEcH pode ocorrer independentemente da abordagem profilática usada. Quanto mais grave for (por exemplo, doença de grau 3-4), maior o risco de morte, principalmente devido a infeção. Se ocorrer DEcH, o típico tratamento de primeira linha é um corticoide (metilprednisolona).

Tabela 2. Sinais e sintomas de DEcH aguda e crónica.

Doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH)	
DEcH aguda	DEcH crónica
Erupção cutânea (bolhas na doença mais grave) Náusea persistente Diarreia Icterícia	Erupção cutânea, descoloração Perda de cabelo Boca seca, cárie dentária Olhos secos Feridas na boca, aftas Unhas estriadas ou frágeis Falta de ar, intolerância ao exercício Anorexia, perda de peso Rigidez articular

Infeções

A infeção após o TPH pode ser uma complicação *major* em doentes com AF devido à sua sensibilidade à quimiorradioterapia e, em alguns casos, ao extenso período de

neutropenia antes do TPH. Antibióticos profiláticos são em geral utilizados após o TPH para reduzir o risco de infecção. A maioria dos doentes é tratada com trimetoprim/sulfametoxazol (Bactrim) durante um ano após o transplante, e com outras drogas antibacterianas e antifúngicas até pelo menos ao dia 100 após o TPH. A duração da terapêutica profilática depende do grau de imunossupressão, do número absoluto de células T CD4 do doente, do desenvolvimento de DEcH aguda ou crónica e da história anterior de complicações infecciosas.

Acompanhamento a Longo Prazo após Transplante de Progenitores Hematopoiéticos

O acompanhamento a longo prazo após o TPH de doentes com AF deve ser considerado uma parte indispensável dos cuidados médicos de rotina. O *Children's Oncology Group* desenvolveu normas para os cuidados a longo prazo de sobreviventes de cancro infantil [25]. A *American Society of Blood and Marrow Transplantation*, o *European Group for Blood and Marrow Transplantation*, e o *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*, publicaram recentemente recomendações conjuntas [26] que incluem práticas de rastreio e prevenção para doentes adultos sobreviventes de TPH. Muitas destas recomendações também se aplicam a doentes com AF que foram submetidos a TPH.

Todos os doentes tratados com TPH, incluindo aqueles com AF, estão sujeitos a complicações clínicas conhecidas como “efeitos tardios” que se podem desenvolver muito depois do transplante. Estes efeitos incluem falência tardia do enxerto, DEcH aguda e crónica recorrente e os efeitos da terapêutica prolongada com corticoides, tais como hipertensão, hiperglicemia e necrose asséptica do osso (perda óssea principalmente nas articulações da anca, joelho e ombro). Outros efeitos tardios do TPH, como baixa estatura e esterilidade, não foram formalmente avaliados em doentes com AF, uma vez que são problemas pré-existentes na maioria destes doentes. Os efeitos tardios do transplante podem ter um impacto negativo na saúde física e mental dos doentes, na qualidade de vida, no crescimento, no desenvolvimento, na educação e no emprego (Tabela 3). O desenvolvimento de efeitos tardios deve ser avaliado numa base contínua [27-36].

Tabela 3. Possíveis efeitos adversos a longo prazo e as suas causas em doentes com AF.

Órgão ou sistema afetado	Efeitos adversos	Causas
Em geral	Baixa estatura	AF, TPH
	Cancros primários ou secundários	AF, TPH, DEcH
Pele	Pigmentação	AF, DEcH
	Secura	AF, DEcH
	Espessamento	AF, DEcH
Sistema nervoso central	Efeitos secundários da radiação	TPH
Olhos	Cataratas	TPH
	Olhos muito secos (Sicca ou síndrome de Sjögren)	DEcH
	Retinite	TPH
Ouvidos, nariz e garganta	Sinusite crónica	DEcH
	Perda de audição	AF, TPH
	Boca muito seca (Sicca ou síndrome de Sjögren)	DEcH
Coração	Anomalias congénitas	AF
	Sobrecarga de ferro	Transfusões de sangue
Pulmões	Efeitos secundários do TPH	TPH, DEcH
Fígado	Doença hepática crónica (elevação das transaminases ou colestase)	TPH, DEcH
	Sobrecarga de ferro	Tratamento da AF ou do TPH (transfusões)
Rins e sistema genitourinário	Anomalias congénitas	AF
	Insuficiência renal crónica	TPH
Trato gastrointestinal	Anomalias congénitas	AF
	Dificuldade em aumentar de peso	AF, DEcH
	Problemas funcionais (por exemplo, má absorção)	AF, DEcH
Endócrino	Diabetes	AF, DEcH
	Hipotiroidismo	AF, TPH
Gónadas	Masculinização (virilização)	Androgénios
	Infertilidade	AF, TPH
	Menopausa precoce	AF, TPH
Musculoesquelético	Anomalias da mão e braço	AF
	Displasia da anca	AF
Psicológico	Problemas psicossociais (por exemplo, ansiedade, depressão)	AF, TPH, DEcH

Considerações Práticas para o Acompanhamento a Longo Prazo

As recomendações gerais para o acompanhamento a longo prazo de doentes com AF, começando um ano após o TPH, estão descritas na Tabela 4 [27, 37-39]. Os planos de cuidados a longo prazo devem ser adaptados às necessidades específicas de cada doente, sob a supervisão de uma equipa composta pelo médico da equipa do transplante, o hematologista e uma equipa multidisciplinar de especialistas.

Tabela 4. Recomendações para o acompanhamento a longo prazo de doentes com AF após-TPH.

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	Anual
Check-ups regulares, incluindo história clínica e exame físico	X	X	X	X	X	X
HEMATOLOGIA						
Hemogramas completos	X	X	X	X	X	X
Aspirado de medula óssea	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	
Testes de quimerismo						
Estudos citogenéticos						
Quantificar a ferritina. RMN T2 * se ferritina alta	Se tiver indicação clínica	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	
IMUNOLOGIA						
Fenótipo e função imunológica	X	Repetir se o exame anterior for anormal	Repetir se o exame anterior for anormal			
Imunoglobulinas G, A e M	X	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	
Imunizações (incluindo vacina contra HPV)	X	De acordo com o cronograma				Administrar reforço se necessário
CARDÍACO						
Perfil lipídico em jejum (colesterol total, LDL, HDL e triglicérides)	X	Repetir se exame anterior anormal	X	Repetir se exame anterior anormal	X	Repetir se exame anterior anormal
Eletrocardiograma	X	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	X	Repetir se exame anterior anormal
Ecocardiograma	X	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	X	Repetir se exame anterior anormal

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	Anual
PULMONAR						
Testes de função pulmonar para pesquisar doença obstrutiva ou restritiva	X	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	Repetir se exame anterior anormal	X	
HEPÁTICO						
Painel de função hepática	X	X	X	X	X	X
Se os valores do painel de função hepática forem altos, considerar a biópsia hepática	Somente se testes anteriores anormais					
Quantificar a ferritina. RMN T2 * se ferritina alta	Se tiver indicação clínica	Repetir se exame anterior anormal				
RENAL						
Eletrólitos, BUN e creatinina na urina	X	X	X	X	X	X
Análise da urina	X		X		X	
ENDÓCRINO e METABOLISMO						
Teste oral de tolerância à glicose	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica
TSH e FT4	X	X	X	X	X	X
FSH e LH em doentes <10 anos. Estradiol em doentes do sexo feminino >10 anos. Testosterona em doentes do sexo masculino >11 anos	X	X	X	X	X	Se necessário
IGF-1 e IGFBP-3 em doentes <18 anos	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	
Vitamina D 25-OH e cálcio	X	X	X	X	X	X
Idade óssea em doentes dos 5 aos 18 anos	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	
Scan DEXA (com ajuste de altura)	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica
CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO						
Registrar a altura e o peso num gráfico de crescimento	X	X	X	X	X	X
Avaliação neuropsicológica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	Se tiver indicação clínica	

	1 ano	2 anos	3 anos	4 anos	5 anos	Anual
CABEÇA E PESCOÇO						
Avaliação oftalmológica	X	Se tiver indicação clínica	Conforme necessário			
Rastreio do cancro da cabeça e pescoço (realizada por um especialista em cabeça e pescoço)	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses
Avaliação auditiva	X		Se necessário		Se necessário	
Avaliações dentárias bianuais	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses	A cada 6 meses
GINECOLOGIA						
Avaliação ginecológica geral e rastreio de cancro em doentes do sexo feminino >13 anos	X	X	X	X	X	X
DERMATOLOGIA						
Avaliar nevos e rastreio do cancro da pele	X	X	X	X	X	X
Teste para pesquisar DECh da pele	X	X	X	X	X	X

Tratamentos Alternativos para a Falência Medular

Se os parâmetros hematológicos descenderem para níveis muito baixos (Tabela 1) e o tratamento por TPH não for possível ou preferido, existem terapêuticas alternativas que podem manter os parâmetros hematológicos e a qualidade de vida dos doentes com AF.

Androgénios

Androgénios sintéticos, como a oximetolona e o danazol, têm sido usados há mais de 50 anos para tratar citopenias em doentes com AF. Os androgénios aumentam, principalmente, o número de eritrócitos e plaquetas, mas também podem aumentar o número de neutrófilos [40, 41]. Mais de metade dos doentes com AF que são tratados com androgénios respondem, pelo menos transitoriamente, embora um subgrupo de doentes que responde inicialmente possa tornar-se refratário. Cerca de 10-20% dos doentes que recebem terapêutica androgénica contínua de baixa dose podem nunca precisar de TPH, a não ser que desenvolvam SMD e/ou LMA. O tratamento com androgénios em doentes com boa resposta pode atrasar um transplante por meses e até anos [42].

O tratamento com androgénios usado para atrasar o TPH pode estar associado aos seguintes riscos e complicações:

- Os androgénios não impedem a progressão para SMD/LMA
- Os androgénios podem aumentar a possibilidade de problemas hepáticos ou outros, o que pode complicar o TPH
- O uso de androgénios pode aumentar a idade em que os doentes com AF são submetidos a TPH
- Os doentes podem adquirir infeções virais, o que pode ser problemático durante o TPH

Os doentes tratados com androgénios devem ser monitorizados prospectivamente para anomalias nos testes de função hepática e desenvolvimento de tumores hepáticos. Devem fazer testes de função hepática a cada 3-6 meses e uma ecografia hepática a cada 6-12 meses. Se as transaminases hepáticas aumentarem 3-5 vezes mais do que o normal, a dose de androgénios deve ser reduzida gradualmente até que os parâmetros melhorem. Os adenomas hepáticos (tumores benignos) associados a androgénios podem desenvolver-se com o tratamento a longo prazo e são predominantemente devidos à toxicidade dos androgénios 17 alfa-alkilados nas células hepáticas. Os adenomas hepáticos podem desaparecer após a interrupção dos androgénios, mas alguns podem persistir durante anos após o fim da terapêutica. Os adenomas hepáticos não são uma contraindicação para o TPH. Se os testes de rastreio levantarem uma suspeita de carcinoma hepatocelular, deve ser considerada uma biópsia hepática usando uma técnica ajustada ao risco hemorrágico do doente. Mesmo sem fatores de risco adicionais, a transformação maligna de adenomas hepáticos, inicialmente benignos, pode ocorrer após anos de tratamento com androgénios [43].

Oximetolona

O androgénio mais correntemente utilizado desde 1961 é oximetolona [40, 41]. A dose inicial de oximetolona é tipicamente ~2 mg/kg/dia, mas podem ser necessárias doses até 5 mg/kg/dia. A maioria dos doentes que respondem fazem-no dentro de três a quatro meses, com estabilização dos parâmetros ou aumento da hemoglobina ou do número de plaquetas. Se ocorrer resposta, então a estratégia é diminuir lentamente a dose diária de oximetolona em decréscimos de 10-20% a cada três a quatro meses até que seja alcançada a dose efetiva mais baixa com efeitos colaterais mínimos. Com o tempo, os efeitos colaterais do crescimento linear acelerado (em última análise, com o encerramento prematuro das placas de crescimento) e o aumento de peso reduzem efetivamente a dose por Kg de peso corporal; portanto, a dose deve ser recalculada antes de serem feitos ajustes de dose.

O doente (homem ou mulher) e a família devem ser elucidados sobre os possíveis efeitos colaterais da oximetolona. Devem ser feitos todos os esforços para minimizar os efeitos colaterais diminuindo a dose para a dose mínima eficaz. O tratamento intensivo do acne nas lesões faciais e nas costas pode tornar o tratamento mais tolerável. A discussão sobre os efeitos masculinizantes, tais como escurecimento e desenvolvimento dos pelos no buço/virilhas/axilas e a voz grave, deve ocorrer antes da prescrição. O uso de androgénios a longo prazo pode levar à retração e/ou comprometimento do desenvolvimento dos testículos devido à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gonadas.

Se após três a quatro meses não for observada nenhuma resposta - na ausência de outras causas de citopenias, como infeção viral, bacteriana ou fúngica - a oximetolona deve ser descontinuada (embora haja relatos raros de doentes que responderam após seis ou mais meses). A estabilização dos níveis de hemoglobina pode ser observada mais cedo do que o aumento do número de plaquetas; as respostas dos glóbulos brancos podem ocorrer mais tarde ou serem inexistentes.

Danazol

Algumas publicações [44-46] mostram que doentes com AF de ambos os sexos podem beneficiar do tratamento com danazol, um androgénio sintético atenuado que produz menos efeitos virilizantes do que a oximetolona e pode causar menos complicações hepáticas. Um estudo retrospectivo recente demonstrou a eficácia do danazol em 7 de 8 doentes com AF (dose inicial 3,5-7,7 mg/kg/dia), incluindo 3 doentes (2 mulheres e 1 homem) que foram tratados com sucesso durante mais de três anos e uma doente tratada durante mais de 10 anos, sem desenvolverem insuficiência medular progressiva com necessidade de TPH [46]. A eficácia comparativa do danazol *versus* oximetolona para tratar a insuficiência medular em doentes com AF é desconhecida. O danazol tem sido usado em mulheres durante meses em doses de 200-800 mg/dia (3,3-13,3 mg/kg/dia para uma mulher de 60 kg) para tratar a endometriose e é usado como profilaxia de longo prazo para o angioedema hereditário numa dose de aproximadamente 5 mg/kg/dia [47].

Metformina

A metformina é uma droga aprovada pela *Food and Drug Administration* dos EUA para o tratamento da diabetes mellitus e que se mostrou promissora no tratamento de alterações hematológicas em modelos pré-clínicos de AF. Nestes estudos, a metformina melhorou os parâmetros hematológicos e protegeu as células contra danos no ADN [48, 49]. Investigadores da Universidade de Harvard iniciaram, em 2017, um ensaio clínico de fase I para explorar se a metformina melhora os parâmetros hematológicos em doentes com AF. Em junho de 2020 o ensaio ainda estava a recrutar doentes e até à data os resultados não foram publicados.

Quercetina

Em 2012 a Universidade de Cincinnati iniciou um ensaio clínico de fase I para avaliar o perfil de segurança da terapêutica com quercetina oral em doentes com AF. Os estudos têm mostrado que as espécies reativas de oxigénio (ROS) contribuem para a fragilidade das células progenitoras hematopoéticas [50]. A quercetina, um flavonoide natural que se encontra em frutas e vegetais, elimina os radicais livres e tem propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antineoplásicas [51, 52]. O objetivo do estudo piloto de fase I foi determinar a segurança e eficácia a longo prazo da administração de quercetina em doentes com AF. Os outros objetivos do estudo incluíam a identificação dos efeitos da quercetina nos parâmetros hematológicos. A otimização da dose no estudo de fase I levou ao desenvolvimento de um ensaio de fase II de quimioprevenção da quercetina que foi iniciado em 2018 pelo grupo de Cincinnati. O objetivo deste ensaio de fase II é determinar a eficácia de uma dose máxima diária de quercetina (4.000 mg/dia) na redução dos micronúcleos bucais, um marcador para danos no ADN e suscetibilidade para o carcinoma de células escamosas em doentes com AF pós-TPH. Em junho de 2020 o estudo de fase II ainda estava a recrutar doentes e até à data os resultados não foram publicados.

Citocinas

Várias citocinas foram avaliadas quanto à sua capacidade de estimular a medula óssea em falência em doentes com AF, mas nenhuma se mostrou totalmente bem-sucedida. As citocinas G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) [53] e GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) [54] podem aumentar o número de neutrófilos; no entanto, a GM-CSF já não está disponível para uso clínico. O tratamento com outras citocinas não mostrou benefícios em doentes com AF. No entanto, novos agentes, como drogas miméticas da trombopoietina, estão a ser testados [55].

O tratamento com G-CSF pode ser considerado se a neutropenia estiver associada a infeções recorrentes ou graves, particularmente se a contagem de neutrófilos estiver persistentemente abaixo de 500/mm³, ou como ponte para o transplante. No entanto, existe a preocupação de que a terapêutica com citocinas estimule o desenvolvimento ou progressão de alterações citogenéticas. Historicamente, alguns doentes também mostraram melhoria nos níveis de hemoglobina ou no número de plaquetas durante o

tratamento com G-CSF; estes efeitos são, provavelmente, devidos ao tratamento ou à diminuição das infecções. Não foi publicado o seguimento a longo prazo. De uma forma geral o tratamento deve ser interrompido se o número de neutrófilos não aumentar após oito semanas de terapêutica com G-CSF.

Um aspirado de medula óssea ou biópsia com citogenética é recomendado antes do início do tratamento com citocinas, devido ao risco de estimular o crescimento de um clone leucémico. Os doentes em tratamento com citocinas devem ser monitorizados quanto à morfologia e citogenética da medula óssea a cada seis meses. No contexto de uma indicação clínica convincente para a terapêutica com citocinas, como uma infecção aguda, não há dados que suportem a não utilização de citocinas em doentes com alterações clonais. Nestes casos, o uso de citocinas deve ser considerado apenas em consulta com especialistas.

Transfusão de Hemoderivados

As transfusões de glóbulos vermelhos ou de plaquetas podem ser necessárias antes da cirurgia em doentes com:

- Anemia e/ou trombocitopenia
- Falência progressiva da medula óssea
- Insuficiência da medula óssea que impede qualquer perspectiva de um TPH precoce (devido à falta de um dador aceitável, disfunção orgânica grave, comorbidades, situação socioeconómica e/ou falta de interesse em optar pelo TPH como terapêutica)

As transfusões de glóbulos vermelhos e plaquetas a longo prazo podem ser uma tábua de salvação para os doentes que não têm outras opções de tratamento. No entanto, se o objetivo for o TPH, as transfusões devem ser minimizadas.

Terapia génica

A terapia génica tem sido utilizada em várias situações em que há um componente hemopoiético, incluindo hemoglobinopatias [56], leucemias [57], imunodeficiências [58], doença de armazenamento lisossomal [59] e AF. Os primeiros ensaios clínicos de terapia génica com células estaminais para AF usaram retrovírus como vetores para os genes *FANCA* ou *FANCC*. No entanto, este protocolo inicial não corrigiu ou corrigiu apenas transitoriamente as células hematopoiéticas, uma observação consistente com uma complementação do gene funcional apenas de curto prazo [60-63].

As lições tiradas dos primeiros ensaios clínicos de terapia génica e de estudos pré-clínicos em modelos animais [64-67] levaram à melhoria dos protocolos dos ensaios clínicos. O primeiro ensaio de terapia génica bem-sucedido em doentes com variantes *FANCA* não condicionados demonstrou que a transferência de genes hematopoiéticos, mediada por lentivírus, em células estaminais hematopoiéticas levou a enxerto e expansão bem-sucedidos das células com o gene *FANCA* corrigido [68]. Estudos laboratoriais funcionais também demonstraram que as células normais expressavam uma proteína *FANCA* funcional, pois as células eram resistentes a agentes que danificam o

ADN. É importante realçar que, até ao momento, nenhum efeito adverso foi relatado em qualquer um dos doentes envolvidos no estudo. Também foram iniciados outros ensaios clínicos de terapia génica em doentes com variantes *FANCA*. Estes estudos abordam desafios adicionais, como o papel do condicionamento e otimização da cultura de células estaminais hematopoéticas *ex vivo*.

Edição de Genes

A edição de genes também está no horizonte como uma terapia útil para tratar a FM em doentes com AF, mas a investigação está atualmente numa fase pré-clínica. A característica chave da diferenciação entre edição de genes e terapia génica é a modificação genética precisa. Os sistemas de edição de genes atualmente incluem nucleases *zinc finger* (ZFN), meganucleases (MN), nucleases efetoras semelhantes a ativadores de transcrição (TALENs) e o sistema *clustered regularly interspaced palindromic repeats* (CRISPR)/Cas9. Cada sistema é único, mas compartilham a função de se ligarem ao ADN e gerarem uma quebra numa ou em ambas as cadeias da dupla hélice de ADN. Após essa quebra, o ADN pode ser reparado por meio de um processo, que é sujeito a erros, em que as extremidades do ADN são reconectadas. Até ao momento, ZFNs, TALENs e CRISPR/Cas9 têm sido usados na modificação do gene AF *in vitro* [69, 70]; no entanto, porque a edição de genes causa quebras no ADN e as proteínas AF são necessárias para reparar quebras de ADN [71] este método pode não ser viável para doentes com AF. São necessários mais estudos para demonstrar se a edição de genes será eficaz nestes doentes.



Resumo

A anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética associada a uma deficiência na reparação do ADN que afeta negativamente a estabilidade das células estaminais hematopoiéticas. Em resultado desta deficiência há uma elevada probabilidade de os doentes com AF desenvolverem falência medular (FM) e/ou progressão clonal para síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloblástica aguda (LMA).

Atualmente a única cura para a FM é o transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH). As recomendações para a monitorização clínica da FM são baseadas na estabilidade dos parâmetros hematológicos e nas alterações clonais observadas em exames seriados da medula óssea. A decisão de avançar para o TPH em doentes com AF com falência medular e/ou alterações clonais, SMD ou leucemia deve ser feita numa consulta com um médico especialista em AF.

Os avanços recentes nos protocolos de TPH continuam a melhorar as taxas de sobrevivência. Estes avanços incluem (mas não se limitam a) o conhecimento de que o TPH sem irradiação corporal total é bem-sucedido, a depleção de células T deve ser usada sempre que possível e que o TPH com dadores incompatíveis relacionados, não relacionados e haploidênticos pode ser bem-sucedido em doentes sem outras opções de dador. Os transplantes em geral, devido à doença do enxerto contra o hospedeiro, os regimes de condicionamento e longos períodos de imunossupressão, conferem um risco aumentado de cancro de início precoce, o que torna imperativo um acompanhamento rigoroso a longo prazo após o TPH.

Terapêuticas emergentes, como a terapia génica, também são promissoras como opções curativas para FM em doentes com AF. O futuro do tratamento da FM mudará, sem dúvida, à medida que a terapia génica e a tecnologia de edição de genes forem amadurecendo e a eficácia for estabelecida.

A Fanconi Anemia Research Fund agradece as contribuições dos seguintes autores à 5ª edição:

Secção de falência medular:

Zora R. Rogers, MD *

Secção de transplante de progenitores hematopoéticos:

Margaret L. MacMillan, MD *

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP

John E. Wagner, MD

Secção de acompanhamento a longo prazo:

Eva Guinan, MD *

Farid Boulad, MD

Maria Cancio, MD

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP

Secção de terapia génica:

Mark J. Osborn, PhD *

Christen L. Ebens, MD, MPH

* *Presidente do Comité*

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Auerbach, A.D., *Fanconi anemia and its diagnosis*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 4-10.
2. Parikh, S. and M. Bessler, *Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes*. *Curr Opin Pediatr*, 2012. 24(1): p. 23-32.
3. Shimamura, A. and B.P. Alter, *Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes*. *Blood Rev*, 2010. 24(3): p. 101-22.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. *Cancer*, 2003. 97(2): p. 425-40.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. *Blood*, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
7. Huck, K., et al., *Delayed diagnosis and complications of Fanconi anaemia at advanced age--a paradigm*. *Br J Haematol*, 2006. 133(2): p. 188-97.
8. Butturini, A., et al. *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi anemia registry study*. *Blood*, 1994. 85 (5): p. 1650-55.

9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia: myelodysplasia as a predictor of outcome*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2000. 117(2): p. 125-31.
10. Mehta, P.A., et al., *Numerical chromosomal changes and risk of development of myelodysplastic syndrome--acute myeloid leukemia in patients with Fanconi anemia*. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. 203(2): p. 180-6.
11. Meyer, S., H. Neitzel, and H. Tonnies, *Chromosomal aberrations associated with clonal evolution and leukemic transformation in fanconi anemia: clinical and biological implications*. *Anemia*, 2012. 2012: p. 349837.
12. Rochowski, A., et al., *Patients with Fanconi anemia and AML have different cytogenetic clones than de novo cases of AML*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. 59(5): p. 922-4.
13. Tonnies, H., et al., *Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor*. *Blood*, 2003. 101(10): p. 3872-4.
14. Cioc, A.M., et al., *Diagnosis of myelodysplastic syndrome among a cohort of 119 patients with fanconi anemia: morphologic and cytogenetic characteristics*. *Am J Clin Pathol*, 2010. 133(1): p. 92-100.
15. Vundinti, B.R., S. Korgaonkar, and K. Ghosh, *Incidence of malignancy and clonal chromosomal abnormalities in Fanconi anemia*. *Indian J Cancer*, 2010. 47(4): p. 397-9.
16. Mitchell, R., et al., *Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia*. *Br J Haematol*, 2014. 164(3): p. 384-95.
17. Wagner, J.E., et al., *Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*, in *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th ed*, K.G. Blume, S.J. Forman, and F.R. Appelbaum, Editors. 2013, Blackwell Publishing, Ltd: Oxford.
18. Bonfim, C., *HLA-matched related bone marrow transplantation in 85 patients with Fanconi anemia: The Brazilian experience using cyclophosphamide 60 mg/kg*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(2): p. S209.
19. Tan, P.L., et al., *Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patients undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2006. 46(5): p. 630-6.
20. MacMillan, M.L., et al., *Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia*. *Blood*, 2015. 125(24): p. 3798-804.
21. Mehta, P.A., et al., *Radiation-free, alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: results from a prospective multi-institutional study*. *Blood*, 2017. 129(16): p. 2308-15.
22. Bonfim, C., et al., *Haploidentical bone marrow rransplantation with post-transplant cyclophosphamide for children and adolescents with Fanconi anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(2): p. 310-17.
23. Ebens, C.L., et al., *Comparable outcomes after HLA-matched sibling and alternative donor hematopoietic cell transplantation for children with Fanconi anemia and severe aplastic anemia*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018. 24(4): p. 765-71.
24. Wagner, J.E., et al., *Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia*. *Blood*, 2004. 103(8): p. 3226-9.
25. Children's Oncology Group, *Long-term follow-up guidelines for children's cancer survivors*. 2020. Accessed: <http://www.survivorshipguidelines.org>
26. Majhail, N.S., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18: p. 348-71.

27. Anur, P., et al., *Late effects in patients with Fanconi anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors*. Bone Marrow Transplant, 2016. 51(7): p. 938-44.
28. Armenian, S.H., et al., *Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: survivorship and outcomes*. Pediatr Blood Cancer, 2013. 60(6): p. 1063-8.
29. Baker, K.S., et al., *Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study*. Blood, 2007. 109(4): p. 1765-72.
30. Boulad, F., S. Sands, and C. Sklar, *Late complications after bone marrow transplantation in children and adolescents*. Curr Probl Pediatr, 1998. 28(9): p. 273-97.
31. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): p. 945-56.
32. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part II*. Br J Haematol, 2002. 118(1): p. 23-43.
33. Leiper, A.D., *Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I*. Br J Haematol, 2002. 118(1): p. 3-22.
34. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant, 2012. 18(3): p. 334-47.
35. Rizzo, J.D., et al., *Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. 12(2): p. 138-51.
36. Socie, G., et al., *Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2003. 101(9): p. 3373-85.
37. Bonfim, C., et al., *Long-term survival, organ function, and malignancy after hematopoietic stem cell transplantation for Fanconi anemia*. Biol Blood Marrow Transplant, 2016. 22(7): p. 1257-63.
38. Dietz, A.C., et al., *Current knowledge and priorities for future research in late effects after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(5): p. 726-35.
39. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric HCT*. Biol Blood Marrow Transplant, 2017. 23(9): p. 1422-28.
40. Diamond, L.K. and N.T. Shahidi, *Treatment of aplastic anemia in children*. Semin Hematol, 1967. 4(3): p. 278-88.
41. Shahidi, N.T. and L.K. Diamond, *Testosterone-induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. Further observations in 24 cases*. N Engl J Med, 1961. 264: p. 953-67.
42. Paustian, L., et al., *Androgen therapy in Fanconi anemia: A retrospective analysis of 30 years in Germany*. Pediatr Hematol Oncol, 2016. 33(1): p. 5-12.
43. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. Am J Hematol, 2004. 77(3): p. 257-67.

44. Basu, S., et al., *Fanconi anemia*. Indian J Pediatr, 1996. 63(3): p. 399-402.
45. Zatterale, A., et al., *Identification and treatment of late onset Fanconi's anemia*. Haematologica, 1995. 80(6): p. 535-8.
46. Scheckenbach, K., et al., *Treatment of the bone marrow failure in Fanconi anemia patients with danazol*. Blood Cells Mol Dis, 2012. 48(2): p. 128-31.
47. Zuraw, B.L., *Clinical practice. Hereditary angioedema*. N Engl J Med, 2008. 359(10): p. 1027-36.
48. Crossan, G.P., *Metformin: treating the cause of Fanconi anemia?* Blood, 2016. 128(24): p. 2748-50.
49. Zhang, Q.S., et al., *Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice*. Blood, 2016. 128(24): p. 2774-84.
50. Sejas, D.P., et al., *Inflammatory reactive oxygen species-mediated hemopoietic suppression in Fancd-deficient mice*. J Immunol, 2007. 178(8): p. 5277-87.
51. Chen, S.F., et al., *Reappraisal of the anticancer efficacy of quercetin in oral cancer cells*. J Chin Med Assoc, 2013. 76(3): p. 146-52.
52. Kashyap, D., et al., *Fisetin and quercetin: promising flavonoids with chemopreventive potential*. Biomolecules, 2019. 9(5).
53. Rackoff, W.R., et al., *Prolonged administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) to patients with Fanconi anemia: a pilot study*. Blood, 1996. 88(5): p. 1588-93.
54. Guinan, E.C., et al., *Evaluation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of pancytopenia in children with fanconi anemia*. J Pediatr, 1994. 124(1): p. 144-50.
55. Ecsedi, M., et al., *Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe*. Ann Hematol, 2019. 98(6): p. 1341-50.
56. Thompson, A.A., et al., *Gene therapy in patients with transfusion-dependent beta-thalassemia*. N Engl J Med, 2018. 378(16): p. 1479-93.
57. Maude, S.L., et al., *Tisagenlecleucel in children and young adults with B-Cell lymphoblastic leukemia*. New England Journal of Medicine, 2018. 378(5): p. 439-48.
58. Mamcarz, E., et al., *Lentiviral gene therapy combined with low-dose busulfan in infants with SCID-X1*. N Engl J Med, 2019. 380(16): p. 1525-34.
59. Biffi, A., et al., *Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy*. Science, 2013. 341(6148): p. 1233158.
60. Williams, D.A., J. Croop, and P. Kelly, *Gene therapy in the treatment of Fanconi anemia, a progressive bone marrow failure syndrome*. Curr Opin Mol Ther, 2005. 7(5): p. 461-6.
61. Liu, J.M., et al., *Engraftment of hematopoietic progenitor cells transduced with the Fanconi anemia group C gene (FANCC)*. Hum Gene Ther, 1999. 10(14): p. 2337-46.
62. Walsh, C.E., et al., *A functionally active retrovirus vector for gene therapy in Fanconi anemia group C*. Blood, 1994. 84(2): p. 453-9.
63. Muller, L.U. and D.A. Williams, *Finding the needle in the hay stack: hematopoietic stem cells in Fanconi anemia*. Mutat Res, 2009. 668(1-2): p. 141-9.
64. Galimi, F., et al., *Gene therapy of Fanconi anemia: preclinical efficacy using lentiviral vectors*. Blood, 2002. 100(8): p. 2732-6.
65. Molina-Estevez, F.J., et al., *Lentiviral-mediated gene therapy in Fanconi anemia-A mice reveals long-term engraftment and continuous turnover of corrected HSCs*. Curr Gene Ther, 2015. 15(6): p. 550-62.

66. Muller, L.U., et al., *Rapid lentiviral transduction preserves the engraftment potential of Fanca(-/-) hematopoietic stem cells*. Mol Ther, 2008. 16(6): p. 1154-60.
67. Rio, P., et al., *In vitro phenotypic correction of hematopoietic progenitors from Fanconi anemia group A knockout mice*. Blood, 2002. 100(6): p. 2032-9.
68. Rio, P., et al., *Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia*. Nat Med, 2019. 25(9): p. 1396-1401.
69. Rio, P., et al., *Targeted gene therapy and cell reprogramming in Fanconi anemia*. EMBO Mol Med, 2014. 6(6): p. 835-48.
70. Osborn, M.J., et al., *Fanconi anemia gene editing by the CRISPR/Cas9 system*. Hum Gene Ther, 2015. 26(2): p. 114-26.
71. Richardson, C.D., et al., *CRISPR-Cas9 genome editing in human cells occurs via the Fanconi anemia pathway*. Nat Genet, 2018. 50(8): p. 1132-39.

Capítulo 4

Tumores Sólidos Não-Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

O risco e a gestão do cancro são uma grande preocupação nos doentes com anemia de Fanconi (AF) devido aos defeitos na reparação do ADN associados à doença. Os cancros de tumores sólidos mais frequentes em doentes com AF incluem carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) e carcinoma de células escamosas (CCE) ginecológico. Além do CCE ginecológico, os doentes com AF também desenvolvem outros tumores sólidos não-CCECP.

Este capítulo descreve o tipo e a incidência de tumores sólidos não-CCECP em 2.600 casos e séries de casos de doentes com AF relatados na literatura médica de 1927 a 2018, bem como em outras coortes, totalizando mais de 5.500 doentes com AF.

O número de doentes com AF com qualquer tipo de cancro foi superior a 500 nos casos e séries publicados e mais de 200 nas coortes. Também são discutidos os dados atualizados do risco de cancro numa coorte de doentes com AF do *National Cancer Institute's (NCI) Inherited Bone Marrow Failure Syndromes Program* [1]. Os dados de comparação incluem casos de cancro publicados pela *American Cancer Society* em 2019 e o registo *Surveillance Epidemiology and End Results* [2, 3]. A maioria dos dados sobre não-CCECP eram de doentes com AF que não receberam um transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), embora este dado nem sempre estivesse claro nos relatórios e, portanto, algumas das análises incluem uma combinação de doentes não

transplantados e transplantados.

Tumores não-CCECP em Doentes com Anemia de Fanconi

A frequência de câncros raros em doentes com AF em comparação com a população em geral descrita pela *American Cancer Society* em 2019 é mostrada na Figura 1 [2]. Estes tipos raros de tumores sólidos em doentes com AF não seguem o padrão de frequência observado na população em geral. Por exemplo, os cinco câncros não-CCECP mais frequentes na população em geral foram mama, pulmão, próstata, cólon e melanoma (Tabela 1, Figura 1A), enquanto que em casos descritos e séries de casos com AF os cinco principais câncros não-CCECP eram tumores cerebrais, tumor de Wilms, cancro do fígado, esófago e vulva (Tabela 1, Figura 1B). Os câncros mais frequentemente relatados em todas as coortes de doentes com AF foram semelhantes: fígado, vulva, cervical, esofágico e cérebro (Figura 1C). Mais de 500 dos 2.600 casos relatados com AF tinham pelo menos um cancro; mais de 70 tinham CCECP e mais de 200 tinham leucemia, com aproximadamente 200 doentes (cerca de 1 em 13) com tumores não-CCECP. Mais de 90 doentes tinham pelo menos dois câncros, embora alguns deles possam não ser câncros raros.

Tabela 1. Tumores sólidos não-CCECP na população dos EUA e em doentes com AF. *

População em geral	Relatos em casos de anemia de Fanconi	Casos de anemia de Fanconi em relatórios de coorte
Mama; pulmão; próstata; colon; melanoma; bexiga; linfoma; rim; útero; pâncreas; tireoide; reto; fígado; estômago; cérebro; esófago; cervical; sarcoma; laringe; testículo; vulva; vagina; osteossarcoma; Wilms; neuroblastoma	Cérebro; fígado; Wilms; esófago; vulva; vagina; mama; neuroblastoma; sarcoma; cervical; pulmão; linfoma; colon; estômago; rim	Fígado; vulva; cervical; esófago; cérebro; mama; Wilms; tireoide; pulmão; linfoma; anorretal; osteossarcoma

* Mais de 40.000 casos da população em geral [2] e pelo menos dois casos em AF.

Combinações de uma ou duas neoplasias - leucemia mieloblástica aguda (LMA), cérebro, tumor de Wilms e neuroblastoma - foram observadas em doentes com mutações bialélicas em *FANCD1/BRCA2*, bem como em alguns doentes com mutações em *FANCN/PALB2*, mas não em outros genótipos. Os câncros mais frequentes que ocorreram como câncros únicos em outros genótipos foram LMA, fígado, esófago, vulva e mama. Alguns tipos de cancro foram relatados em menos de 10 doentes cada (pulmão, estômago, linfoma, colon, carcinosarcoma da córnea pós-TPH e rabiomiossarcoma), bem como casos únicos de osteossarcoma, retinoblastoma, hepatoblastoma, linfoma

não-Hodgkin, sarcoma de células claras renais, câncros da bexiga, brônquios, próstata, cricoide, testículo e útero.

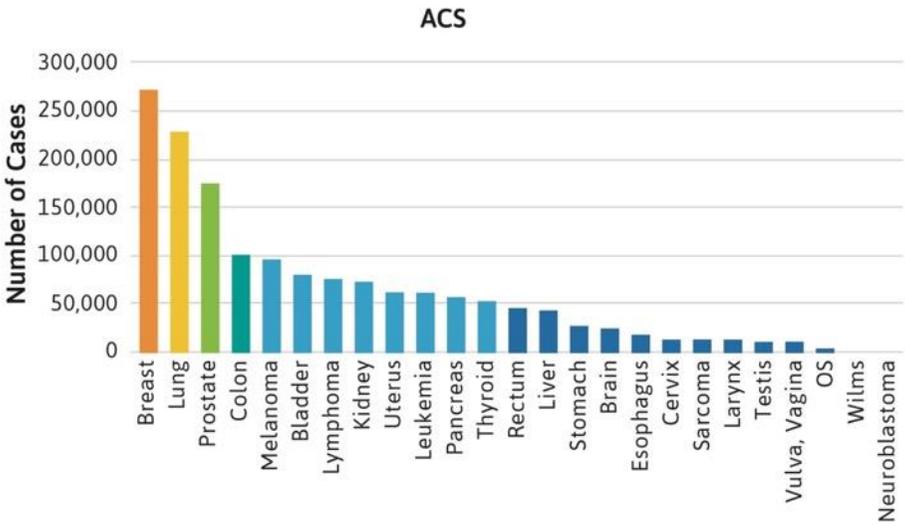


Figura 1A.

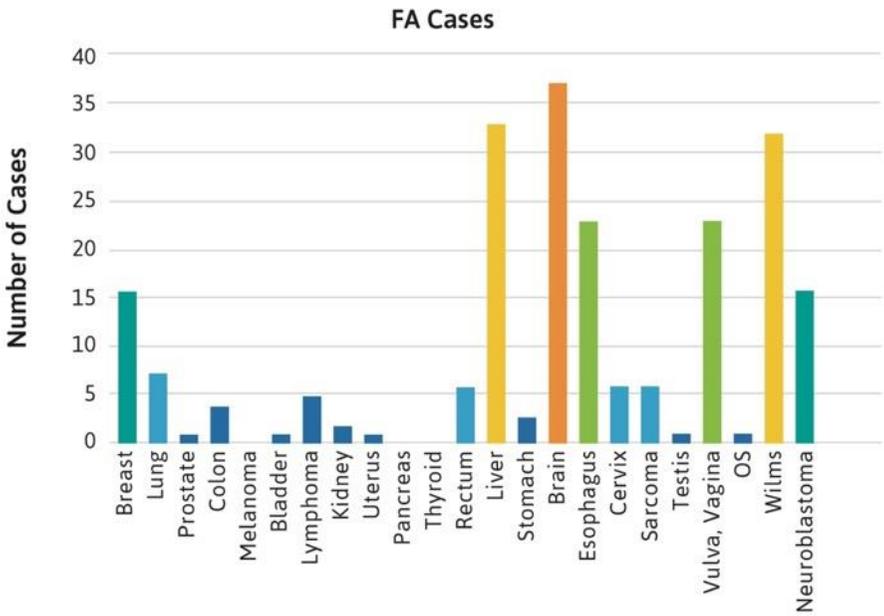


Figura 1B.

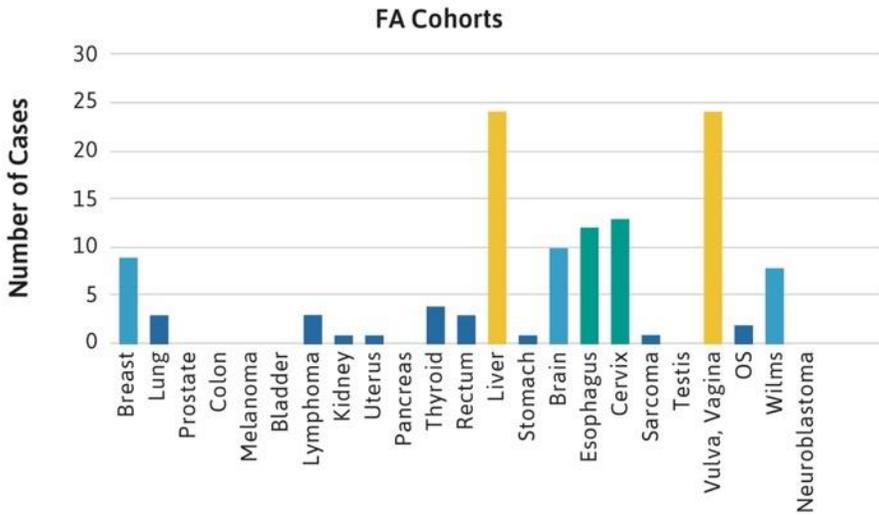


Figura 1C.

Figura 1. Número de casos de tumores não-CCECP descritos de 1927 a 2018 na população dos EUA e na literatura de AF. Os câncros são apresentados no eixo horizontal por ordem de frequência, conforme descrito na população dos EUA. **1A.** Dados da *American Cancer Society* [2]. **1B.** Dados de 2.630 casos com AF descritos em relatos de casos ou séries de casos. Os dados sobre não-CCECP são mostrados na mesma sequência da Figura 1A. **1C.** Dados de mais de 5.000 casos de AF incluídos em relatórios de coortes, mas não discutidos individualmente.

Incidência e Risco de Tumores Sólidos Raros em Doentes com Anemia de Fanconi

A maioria dos câncros raros ocorreu em doentes com AF entre os 20-40 anos de idade, embora tumores hepáticos tenham sido descritos na adolescência, talvez relacionados com o uso de andrógenos para insuficiência da medula óssea. Câncros do cérebro, tumor de Wilms, neuroblastoma e linfoma geralmente ocorrem antes dos 10 anos de idade, principalmente em doentes com mutações em *FANCD1/BRCA2* e *FANCN/PALB2*. Todos os tumores sólidos não-CCECP ocorreram em doentes substancialmente mais jovens do que na população em geral, onde a idade média para qualquer tipo de tumor sólido está entre os 60-70 anos (Figura 2). Por exemplo, câncros do esôfago, mama, pulmão e estômago foram relatados em doentes com AF com idades entre os 20-30 anos. É importante observar que o diagnóstico de malignidade (tumores sólidos ou LMA) precedeu o diagnóstico de AF em aproximadamente 35% dos casos [4].

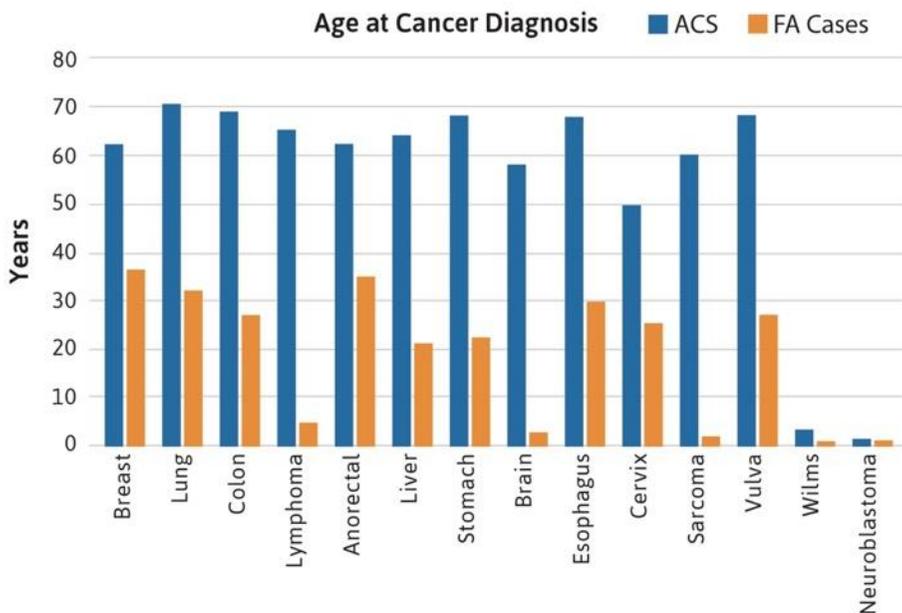


Figura 2. Idade ao diagnóstico do cancro nos casos de AF. As barras azuis representam os dados da população em geral, com uma idade mediana entre 60-70 anos na maioria dos cancros. As barras laranja representam os casos com AF descritos a nível individual, com idades médias abaixo de 40 anos (muitos entre os 20-30 anos).

A natureza dos dados descritivos de casos e séries de casos não se presta a análises quantitativas mais sofisticadas, como a incidência cumulativa ou taxas observadas em relação às esperadas. Estes tipos de análises foram publicados em coortes separadas [5-7] e recentemente foram atualizados para a coorte NCI FA [1]. Os dados de coorte do NCI foram usados para reexaminar o papel do TPH [8] e foi demonstrado que todos os tumores sólidos, especialmente CCECP, ocorreram numa percentagem mais elevada em doentes transplantados em comparação com doentes não transplantados (Figura 3). Os locais de cancro após TPH incluíram CCECP (particularmente cavidade oral), bem como vulva, laringe e cérebro. Além disso, os cancros exclusivos de doentes transplantados foram cancro da tiroide e linfoma não-Hodgkin [1].

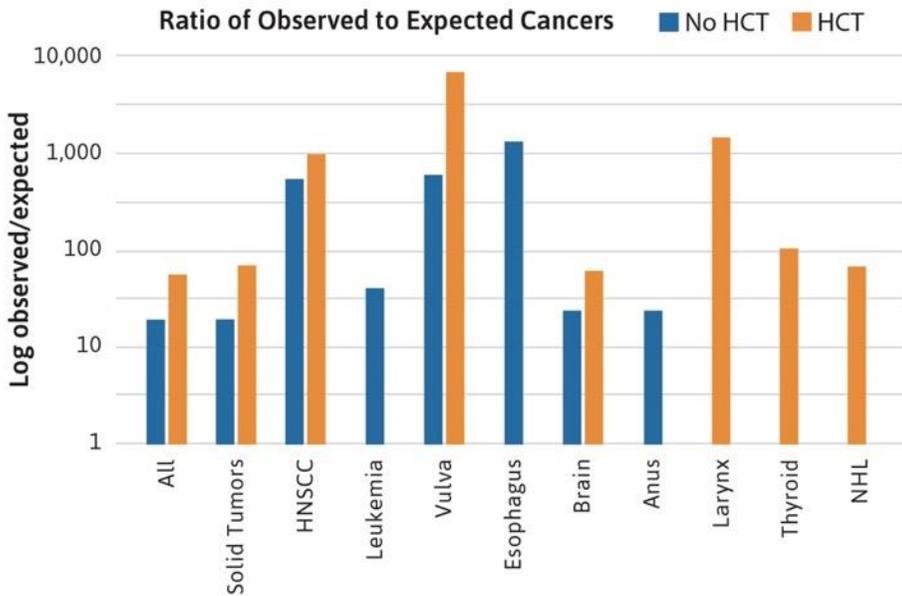


Figura 3. Proporção de cânceros observados e esperados na coorte de anemia Fanconi do NCI. As barras comparam o número de casos observados com os esperados do registo de *Surveillance Epidemiology and End Results*, após ajuste para idade, sexo e coorte de nascimento. Os dados da razão de incidência padrão são transformados em log, uma vez que os valores variam de 10 a mais de 1000. As barras azuis indicam doentes com AF que não fizeram um transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH). As barras laranja indicam doentes com AF que fizeram um TPH. Os dados sugerem que o risco relativo da maioria dos cânceros do tipo AF (particularmente CCECP e CCE vulvar) é maior no grupo transplantado. Além disso, casos de cancro da laringe, tireoide e linfoma não-Hodgkin apareceram apenas no grupo transplantado [1].

Os dados de coorte do NCI também permitiram determinar a proporção de casos de cancro observados (O) em relação aos esperados (E), ajustados para idade, sexo e coorte de nascimento, com base nos dados do registo SEER. A quantidade O/E é frequentemente chamada de razão de incidência padronizada, mas os cálculos não são possíveis usando relatos de casos da literatura devido ao potencial de notificação tendenciosa (numerador) e à falta de informações sobre quantas pessoas seriam relatadas na literatura caso desenvolvessem um cancro (denominador). A coorte do NCI registou todos os doentes disponíveis e acompanhou-os de forma consistente e, portanto, tanto o numerador quanto o denominador foram bem definidos. Alguns dos cânceros raros que ocorrem em doentes com AF são extremamente raros em indivíduos da mesma idade sem AF. É essencial levar a idade em consideração ao avaliar o risco. As razões O/E para cânceros raros não levam em consideração a idade e foram semelhantes às altas taxas observadas para CCECP e cânceros ginecológicos (por exemplo, >1000 vezes para cancro do esófago). Os dados da coorte NCI FA sugerem que os cânceros que se desenvolveram após o TPH eram cânceros de maior risco do que aqueles que se

desenvolveram em doentes não transplantados; além disso, os tipos de cancro que se desenvolveram em doentes transplantados não foram tipicamente vistos em doentes não transplantados (Figura 3) [1, 8].

A taxa bruta de tumores sólidos em doentes com AF é aproximadamente 5-20%, com base no número de tumores sólidos descritos dividido pelo número total de doentes referidos na literatura desde 1927. Os dados da coorte do NCI foram usados em análises de risco concorrentes para determinar que a incidência cumulativa ou probabilidade de tumores sólidos como primeiro evento adverso foi de cerca de 25% aos 50 anos de idade. Num cenário hipotético em que a falência severa da medula óssea fosse excluída, a incidência cumulativa de tumores sólidos seria de 75% [8]. Os tumores sólidos mais frequentes parecem ser os CCECP e CCE ginecológicos. Enquanto que os números absolutos de tumores sólidos raros são pequenos, em contraste os riscos relativos para alguns deles são tão altos quanto para os CCECP e CCE ginecológico e o risco absoluto é alto o suficiente para que os doentes devam ser monitorizados de perto para estes tumores.

Vigilância e Tratamento de Tumores Sólidos Raros

As recomendações de vigilância de tumores não-CCECP e não-CCE ginecológicos em doentes com AF estão descritas na Tabela 2. A vigilância de tumores sólidos deve começar antes ou nas idades indicadas na tabela. Alguns tipos de cancro não têm recomendações para prevenção e/ou vigilância. No caso de haver algum sintoma preocupante deverá sempre ser feita uma consulta médica.

Tabela 2: Vigilância de câncros não-CCECP e não-CCE ginecológicos em doentes com AF.

Câncros	Prevenção	Vigilância	Idade mais jovem detetada (anos)
Cérebro		RMN do cérebro	Recém-nascido
Tumor de Wilms		Ecografia abdominal	Recém-nascido
Neuroblastoma		Ecografia	Recém-nascido
Sarcoma			<1
Linfoma			<1
Fígado	Quelação de ferro se transfundido, evitar álcool, imunizar para hepatite A, B	Ecografia hepática, enzimas hepáticas	5
Vulva, vagina	Vacina contra HPV	Exame a partir dos 16 anos ou da menarca	14
Esófago	Evitar o álcool e o tabaco	Esofagoscopia (geralmente requer anestesia)	20
Colo do útero	Vacina contra HPV	Exame a partir dos 16 anos ou da menarca	21
Mama	Evitar o álcool	Exame físico mamografia, ecografia, ressonância magnética	23
Cólon	Evitar o álcool	Colonoscopia	21
Estômago		Considerar o teste para H. pylori, tratar com antibióticos se for positivo	21
Pulmão	Proibido fumar	Não fazer TAC porque emite muita radiação	23
Câncer de pele	Limitar a exposição ao sol, usar proteção solar (protetor solar, mangas compridas, chapéu)	Exame dermatológico a cada 6-12 meses ou antes	26
Rim		Ecografia abdominal	36

Os tratamentos para tumores sólidos, incluindo os tumores raros discutidos neste capítulo, em doentes que não têm AF incluem cirurgia, irradiação e quimioterapia. As opções para o tratamento de tumores sólidos em doentes com AF são limitadas. A melhor modalidade é a cirurgia, quando possível. A irradiação pode ser eficaz, embora possa levar a complicações como reações cutâneas, mucosite, ulcerações, etc.

Limitações do Estudo

Os dados revistos neste capítulo têm várias limitações. Alguns doentes podem ter sido notificados mais do que uma vez. Os doentes descritos na literatura mais antiga podem ter sido classificados incorretamente e podem não ter AF. Pode ter havido notificação tendenciosa, super notificação de casos com cancro e subnotificação daqueles sem cancro. Como o cancro depende da idade e muitos dos casos foram registados em crianças pequenas e podem ter desenvolvido tumores mais tarde, a incidência cumulativa de cancro pode ser maior do que a indicada pelos dados publicados. Esta revisão da literatura foi baseada principalmente em casos relatados em inglês, casos em outros idiomas podem ter sido negligenciados. Casos relatados em séries em que o foco era o gene e a mutação podem ter uma descrição insuficientemente detalhada dos seus problemas clínicos, incluindo cancro.



Resumo

Doentes com AF apresentam um risco elevado de desenvolver carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) (ver Capítulo 5) e outros cancros não-CCECP, como carcinoma de células escamosas ginecológico (ver Capítulo 7). Este capítulo resume o tipo e a incidência de todos os tumores sólidos raros não-CCECP em coortes, bem como em relatos de casos e séries de doentes com AF descritos na literatura médica de 1927 a 2018. Os dados mostram que tumores sólidos raros em doentes com AF não seguem os padrões de frequência observados na população em geral. Os cinco principais cancros não-CCECP descritos em relatos de casos e séries de casos de doentes com AF são cancro do cérebro, Wilms, fígado, esófago e vulva. É importante ressaltar que a maioria dos tumores não-CCECP em doentes com AF ocorreu em doentes substancialmente mais jovens (20-50 anos) em comparação com a população em geral (60-70 anos).

Os dados também mostram que doentes tratados com transplante de células hematopoéticas desenvolvem tumores de maior risco do que doentes não transplantados. A gestão terapêutica de tumores não-CCECP com procedimentos utilizados na população em geral, como irradiação e/ou quimioterapia, são geralmente contraindicados em doentes com AF devido à alta toxicidade. A remoção cirúrgica é atualmente a melhor abordagem para o tratamento de tumores sólidos em doentes com AF; no entanto, são necessárias técnicas de rastreio mais eficazes para identificar as lesões neoplásicas precocemente. É desesperadamente necessária investigação que se concentre na melhoria do diagnóstico, prevenção e tratamento dos tumores sólidos raros em doentes com AF.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP *

Moises Fiesco-Roa, MD

Philip S. Rosenberg, PhD

* Presidente do Comité

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. 69(1): p. 7-34.
3. *Surveillance Research Program, National Cancer Institute SEER*Stat Software (seer.cancer.gov/seerstat) version 8.3.5*. 2019.
4. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97: p. 425-40.
5. Alter, B.P., et al., *Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study*. Br J Haematol, 2010. 150(2): p. 179-88.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-17.
7. Tamary, H., et al., *Frequency and natural history of inherited bone marrow failure syndromes: the Israeli Inherited Bone Marrow Failure Registry*. Haematologica, 2010. 95(8): p. 1300-07.
8. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi Anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105: p. 67-73.

Capítulo 5

Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

O carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) é significativamente mais comum em doentes com anemia de Fanconi (AF) do que na população em geral. Este capítulo fornece uma visão geral do CCECP em doentes com AF. As áreas focadas incluem a vigilância precoce, os fatores de risco, o diagnóstico e as opções de tratamento atualmente disponíveis. Os cancros da cabeça e pescoço são diagnosticados numa idade mais jovem (20-50 anos) em doentes com AF e frequentemente num estadio avançado. Em doentes com AF e CCECP o pilar do tratamento é a cirurgia; no entanto, os resultados não são bons se o diagnóstico for feito num estadio avançado. Doentes com AF têm problemas significativos de toxicidade com a quimioterapia sistémica utilizada para tratar o CCECP na população em geral. Os fatores de risco específicos associados ao CCECP em doentes com AF ainda não foram definidos, embora vários estudos tenham mostrado que os defeitos de reparação do ADN associados à doença, idade mais avançada e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) após o transplante de progenitores hematopoéticos (TPH) se correlacionam com o risco mais elevado de desenvolvimento de CCECP. Fatores de risco bem definidos para a população em geral, como tabaco e álcool, devem ser evitados por doentes com AF. Recomenda-se que a vigilância precoce por exame oral comece em idade jovem.

Cancro da Cabeça e Pescoço na População em Geral

Os cancros da cabeça e pescoço englobam uma ampla variedade de tumores que normalmente começam nas células escamosas que revestem as superfícies mucosas da cavidade oral, cavidade nasal, faringe e laringe. Estes tumores costumam ser chamados carcinomas de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP). Aproximadamente 30.000 pessoas são diagnosticadas anualmente com cancro da cabeça e pescoço nos Estados Unidos, e cerca de 30% destes doentes morrem da doença. Cada vez mais o CCECP é um problema de saúde internacional, representando o quinto tipo de cancro mais comum em todo o mundo e de morte relacionada com cancro [1].

A grande maioria dos casos de CCECP (mais de 90%) desenvolve-se após a exposição a agentes cancerígenos, incluindo tabaco e álcool [2, 3], noz de betel [4], vírus Epstein-Barr (EBV) e vírus sexualmente transmissíveis, como papiloma vírus humano (HPV) [5]. Os cancros da cabeça e pescoço são o protótipo dos cancros relacionados com o tabaco. O risco de desenvolvimento de CCECP e o risco subsequente de desenvolvimento de um segundo cancro primário no trato aerodigestivo superior são diretamente atribuíveis à duração e intensidade da exposição ao tabaco. Os cancros relacionados com o tabaco também podem ocorrer em não fumadores como resultado da exposição ao fumo ambiental. Estima-se que o consumo crónico de álcool aumente o risco de CCECP em duas a três vezes, dependendo da dose. Além do mais, indivíduos que fumam e consomem álcool apresentam um risco até 10-20 vezes superior de CCECP do que pessoas que não consomem tabaco ou álcool. Aproximadamente 5% dos CCECP desenvolvem-se em indivíduos que não fumam nem consomem álcool. Evidências recentes sugerem que o HPV pode desempenhar um papel no desenvolvimento de CCECP, com HPV detetado em mais de 70-80% dos casos de cancro da orofaringe.

Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

O carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) é o tumor sólido mais comum em doentes com AF. A incidência de CCECP em doentes com AF é 500 a 700 vezes maior do que na população em geral [6-9]. A principal causa de morte na idade adulta em doentes com AF é o CCECP e o risco aumenta com a idade. Em alguns casos o diagnóstico de tumores CCECP precede o diagnóstico de AF [10], pelo que o teste de diagnóstico de AF deve ser considerado em doentes com menos de 40 anos que desenvolvem CCECP, especialmente se apresentarem achados atípicos, como anemia ligeira ou resposta atípica ao tratamento citotóxico.

Em comparação com a população em geral, a idade de início, distribuição e evolução do CCECP é significativamente diferente em doentes com AF. Doentes com AF tendem a ser diagnosticados com CCECP entre as idades de 20-50 anos [10], enquanto que os

indivíduos da população em geral tendem a ser diagnosticados entre as idades de 60-70 anos. Doentes com AF também apresentam maior proporção de CCECP na cavidade oral (aproximadamente 65%), a grande maioria envolvendo a língua. São diagnosticados em estadios mais avançados e, apesar do tratamento agressivo, o curso dos CCECP em doentes com AF é significativamente pior do que na população em geral. Além disso, mesmo após a cura do CCECP primário, os doentes com AF são mais propensos do que a população em geral a desenvolver um segundo cancro primário (mais de 60% contra -30%, respetivamente) [10]. A distribuição anatómica dos segundos cancros primários também é significativamente diferente em doentes com AF em comparação com a população em geral. Enquanto que os doentes com CCECP na população em geral tendem a desenvolver um segundo cancro primário no pulmão e esófago, os doentes com AF desenvolvem um segundo cancro primário na região da cabeça e pescoço, trato geniturinário e pele. Curiosamente, o padrão de segundos cancros primários em doentes com AF assemelha-se ao observado no CCECP associado ao HPV na população em geral [11].

Fatores de Risco Associados ao Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

A maioria dos indivíduos com AF está agora na idade adulta, devido à melhoria significativa dos resultados do transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH). Com o aumento da idade, há um aumento significativo da incidência de cancro, que agora representa a principal causa de morte na população adulta com AF. A idade por si só é um fator de risco significativo para CCECP nos doentes com AF. São diagnosticados com CCECP mais cedo do que a população em geral (20-50 anos vs. 60-70 anos) e o risco aumenta significativamente com a idade. A instabilidade genómica cumulativa de defeitos de reparação do ADN, característica da AF, também contribui significativamente para o risco relacionado com a idade [12].

Doentes com AF têm o maior risco de CCECP entre todos os doentes com síndromes genéticas hereditárias (por exemplo, síndrome de Li-Fraumeni e síndrome de Bloom). Ao contrário dos indivíduos com uma mutação hereditária no gene do retinoblastoma que quase todos desenvolvem tumores da retina, nem todos os doentes com AF desenvolvem CCECP. Como a associação entre a exposição à radiação e o desenvolvimento de sarcomas de alto grau em doentes com uma mutação hereditária no gene do retinoblastoma, um cofator(es) é provavelmente necessário para que os doentes com AF desenvolvam CCECP. A(s) causa(s) e o(s) cofator(es) exatos para o risco aumentado de CCECP em doentes com AF ainda não foram definidos. O tipo de mutação de AF e a gravidade das manifestações não foram claramente associados ao desenvolvimento de CCECP.

Um estudo de 2004 [13] sugere que o TPH aumenta o risco de desenvolvimento de CCECP em doentes com AF, principalmente devido ao risco aumentado de doença do enxerto contra hospedeiro (DEcH) aguda e/ou crónica. No entanto, um grande número de doentes com AF que nunca se submeteram a TPH também desenvolvem CCECP [14]. Uma associação entre DEcH e CCECP também foi sugerida em doentes sem AF [15]. O

tabaco e o consumo de álcool são menos frequentes em doentes com AF do que na população em geral; no entanto, ambos permanecem como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CCECP em doentes com AF. Muitos estudos apontam para o papel do HPV nas doenças ginecológicas malignas, mas a sua contribuição precisa para o CCECP em doentes com AF permanece controversa. Alguns estudos [16, 17] sugerem que o HPV pode ser um dos principais contribuintes para o desenvolvimento de CCECP em doentes com AF, enquanto outros estudos [18, 19] contestam estes resultados. Estudos laboratoriais mostram que mutações em genes associados a AF aumentam a suscetibilidade à carcinogénese induzida por HPV [20, 21]. Em geral, a literatura científica sugere que múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento de CCECP em doentes com AF, no entanto, a contribuição precisa dos fatores individuais ainda não foi definida.

Prevenção do Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

Abstenção de Álcool e Tabaco

A ligação causal entre a exposição ao tabaco e ao álcool e o desenvolvimento de CCECP está bem estabelecida. O uso de tabaco e produtos derivados do tabaco deve ser desencorajado categoricamente, incluindo a exposição ao fumo passivo. Além disso, o uso de marijuana e cigarros eletrónicos também foi associado ao desenvolvimento de CCECP na população em geral [22]; por isso, os doentes com AF devem ser encorajados a abster-se do uso destes agentes. Embora seja melhor eliminar o consumo do álcool, os indivíduos que o consomem devem restringir sua ingestão a não mais do que o equivalente a uma bebida por mês. O uso crónico de elixires bucais contendo álcool também deve ser desencorajado (ver Capítulo 6).

Manutenção da Higiene Oral

Várias publicações sugerem que a má higiene oral e o trauma físico crónico e repetido na cavidade oral podem promover o desenvolvimento de CCECP [23-25], embora a evidência ainda não seja conclusiva. Recomenda-se a manutenção de uma higiene oral adequada e avaliações dentárias de rotina. O uso de aparelhos de ortodontia e radiografias dentárias não estão contraindicados em doentes com AF devido à falta de evidência que sugira uma associação causal com CCECP. Este assunto é discutido no Capítulo 6.

Vacinação Contra o Papilomavírus Humano

O papel de papilomavírus humano (HPV) no desenvolvimento de CCECP em doentes com AF é controverso [16, 17, 19, 26, 27] e são necessários mais estudos. Apesar da controvérsia, é recomendado que os doentes do sexo masculino e feminino com AF recebam a vacinação contra o HPV em idade precoce [28, 29]. Consultar o Capítulo 7 para recomendações detalhadas sobre vacinação em doentes do sexo feminino com AF.

Vigilância do Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

A alta incidência de CCECP combinada com a má evolução da doença em doentes com AF, reforçam a necessidade de uma vigilância cuidadosa. A vigilância deve começar aos 10 anos de idade, com base em dados da literatura sobre a idade mais jovem do diagnóstico de CCECP [8, 10]. As cavidades orais de indivíduos com AF geralmente contêm múltiplas lesões. Distinguir lesões suspeitas das não malignas requer a colaboração de um profissional de saúde com experiência significativa na avaliação e tratamento de CCECP em doentes com AF. Profissionais qualificados podem ter experiência em odontologia, cirurgia oral, otorrinolaringologia ou cirurgia geral complementada com treino especializado na deteção e/ou tratamento do CCECP. O rastreio de rotina de cancro oral por um dentista geral pode complementar, mas não deve substituir o rastreio completo de CCECP.

Exame Oral

O exame completo da cabeça e pescoço em doentes com AF deve ocorrer a cada seis meses. Os locais de risco para o desenvolvimento de CCECP incluem todas as áreas do trato aerodigestivo superior. Todas as superfícies mucosas da região da cabeça e pescoço devem ser examinadas minuciosamente. A cavidade oral, o local mais comum do CCECP em doentes com AF, e a orofaringe proximal podem ser avaliadas com eficácia pela boca por exame visual e palpação. O exame da orofaringe distal, nasofaringe, laringe e hipofaringe requer o uso de um espelho transoral ou de um laringoscópio de fibra ótica flexível. Embora os doentes com AF tenham uma taxa maior de CCE no esófago cervical do que a população em geral [30], o uso rotineiro de esofagoscopia para rastreio não é recomendado. A avaliação baseada em sintomas para cancro do esófago precisa de ser considerada. Qualquer doente com odinofagia, disfagia ou outros sintomas localizados merece avaliação com um estudo de deglutição de bário e/ou esofagoscopia.

Importância da Biópsia por Escova em Doentes com Anemia de Fanconi

As cavidades orais de doentes com AF geralmente apresentam múltiplas lesões semelhantes à leucoplasia, que geralmente não são malignas. No passado, todas as lesões suspeitas eram diagnosticadas por biópsia de tecido incisional. A vigilância precoce do desenvolvimento do tumor na região da cabeça e pescoço de indivíduos com AF é essencial; no entanto, a realização de várias biópsias incisionais em lesões suspeitas é invasiva e dolorosa. Doentes com AF requerem estratégias de vigilância precoce alternativas e eficazes que não causem danos extensos nos tecidos. Há catorze anos uma equipa médica da Alemanha iniciou um estudo para verificar se um procedimento de biópsia por escova poderia identificar com precisão o tecido pré-maligno e maligno numa grande coorte de doentes com AF. Este estudo, publicado em 2020, mostrou que em 713 doentes com AF em todo o mundo, exame cuidadoso da cavidade oral seguido de biópsia com escova e citologia identificou lesões pré-malignas e malignas com alta sensibilidade (97,7%) e especificidade (84,5%). A análise de ploidia do ADN em amostras de biópsia com escova examinadas por citologia aumentou a sensibilidade e

especificidade para 100% e 92,2%, respetivamente [31]. Este é um achado altamente significativo, pois 63% das lesões no estudo foram diagnosticadas como pré-malignas ou em estadio inicial de cancro e eram curáveis por cirurgia.

É importante ressaltar que quando forem identificadas lesões suspeitas como pré-malignas ou malignas por uma biópsia com escova, deve ser feita uma biópsia incisional imediatamente. Lesões suspeitas que não foram identificadas como pré-malignas ou malignas por biópsia com escova devem ser monitorizadas de perto. A estabilidade ou redução do tamanho da lesão pode ser usada como um indicador para continuar a observação. O crescimento ou mudanças das características da lesão (isto é, espessamento ou eritroplasia) requerem mais atenção.

Tratamento do Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

Cirurgia, irradiação e quimioterapia - sozinhas ou em combinação - são usadas para tratar o CCECP na população em geral. Como regra, a doença em estadio inicial é tratada com cirurgia ou radioterapia, enquanto que a doença em estadio avançado requer terapêutica multimodal com cirurgia seguida de irradiação com ou sem quimioterapia ou tratamento concomitante com quimioterapia. Embora todas estas abordagens possam ser usadas na população em geral, efeitos colaterais significativos limitam o uso de quimioterapia e radioterapia em doentes com AF. Portanto, várias modificações são necessárias na abordagem terapêutica do CCECP em doentes com AF.

Equipa de Tratamento

O tratamento ideal do CCECP requer uma equipa multidisciplinar que inclua não apenas cirurgiões (especialistas em cancro e cirurgia reconstrutiva), radio-oncologistas e oncologistas médicos, mas também dentistas especializados, cirurgiões orais, terapeutas da fala, enfermeiros e muitos outros profissionais. Esta equipa deve trabalhar em estreita colaboração com outros especialistas em AF para proporcionar cuidados integrados.

Abordagem do Tratamento para o Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

Os seguintes fatores complicam a abordagem terapêutica do CCECP em doentes com AF, tornando a cirurgia a modalidade preferida:

- Os tumores em doentes com AF tendem a ser muito agressivos e frequentemente estão presentes em estadios avançados.
- As células não malignas de doentes com AF são mais sensíveis aos tratamentos que afetam o ADN, como a cisplatina e radiação de feixe externo - dois pilares do tratamento do CCECP na população em geral.
- As células CCECP em doentes com AF não são tão sensíveis quanto as células não malignas aos agentes que lesam o ADN. O CCECP em doentes com AF não responde a doses sub-terapêuticas de radiação. Portanto, a cirurgia é a modalidade terapêutica preferida em doentes com AF.

Recomendações para Tratamento Cirúrgico do Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

Em contraste com as outras modalidades de tratamento, a cirurgia para o CCECP em doentes com AF é bem tolerada e pode resultar em controlo local durável para pequenos tumores sem metástases nos nódulos linfáticos [32]. Doentes com AF não apresentam aumento significativo na incidência de complicações após a cirurgia, incluindo infeções da ferida ou efeitos colaterais de longo prazo associados à cicatriz cirúrgica. A opinião consensual é que a cirurgia deve ser considerada a modalidade curativa primária em todos os doentes com AF que desenvolvam CCECP. O sucesso pós cirúrgico requer uma avaliação pré-operatória multidisciplinar, otimização do doente, abordagem intraoperatória e cuidados pós-operatórios. Para minimizar os riscos associados à cirurgia, os doentes devem ser otimizados clinicamente por um hematologista com experiência no tratamento de doentes com AF. Dependendo da extensão da cirurgia e dos resultados esperados, um especialista em tratamento da dor e um profissional de saúde mental devem ser consultados antes da cirurgia para ajudar o doente a lidar com quaisquer efeitos colaterais negativos.

A cirurgia para o CCECP em doentes com AF deve seguir os parâmetros estabelecidos para a população em geral. Uma excisão ampla e completa do tumor primário deve ser realizada com margens adequadas. O tipo e a extensão exatos da ressecção cirúrgica devem ser determinados pelo local primário, tamanho e extensão do tumor. Os grandes cancros que envolvem vários planos da cabeça e pescoço devem ser excisados por abordagem aberta, como na população em geral. No entanto, tumores mais pequenos e acessíveis podem ser ressecados transoralmente usando instrumentos robóticos ou laser. Os tumores da cavidade oral e faringe devem ser excisados com margens de pelo menos 1 cm. As margens para tumores laríngeos não precisam ser tão abrangentes, devido à biologia única dos cancros laríngeos e à anatomia da laringe.

A abordagem do pescoço também segue os princípios estabelecidos para a abordagem do CCECP na população em geral. Os cancros que são classificados clinicamente como N0 com alto risco de metástase oculta ou N1 de pequeno volume podem ser tratados com esvaziamento cervical seletivo, ao passo que esvaziamento cervical modificado ou mesmo esvaziamento cervical radical pode ser necessário para doença regional mais avançada. Um estudo recente em doentes sem AF mostrou que dissecação ganglionar eletiva em doentes com cancro de cavidade oral com um pescoço N0 está associada a melhoria significativa na sobrevida global [33]. Recomenda-se por isso que o esvaziamento nodal eletivo seja incluído como parte do tratamento em doentes com AF e cancro oral.

A reconstrução da lesão no local primário deve seguir as diretrizes estabelecidas para a reconstrução em doentes com CCECP na população em geral e não deve ser limitada com base na presença de AF. Várias publicações descrevem casos em que foi bem-sucedido o uso da reconstrução com retalho livre em doentes com AF [34-36], indicando que o uso de retalhos livres para reconstrução deve ser considerado, sem restrições. Os detalhes específicos do tratamento cirúrgico são discutidos noutras referências [37, 38].

Radioterapia do Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

O tratamento com irradiação está associado a efeitos colaterais graves em doentes com AF, e muitos doentes não conseguem concluir um ciclo completo de irradiação. O risco de morrer devido aos efeitos colaterais da irradiação chega a 50%. A morte pode ser devida a lesões locais, mas os efeitos sistémicos, como insuficiência da medula óssea, também são dos principais contribuintes. Aqueles que sobrevivem ao tratamento com irradiação enfrentam efeitos colaterais graves, incluindo xerostomia, disfagia, estenose esofágica, edema da laringe e abertura da ferida. Portanto, a radioterapia deve ser usada apenas em doentes com AF para os quais é absolutamente necessária para o controlo da doença.

Quando a radioterapia é utilizada, os doentes com AF devem ser monitorizados de perto quanto aos sinais de toxicidade grave. É importante ter em mente que as células tumorais em doentes com AF não têm suscetibilidade aumentada aos efeitos da radiação (ao contrário das células tumorais na maioria dos indivíduos na população em geral). Portanto, a radioterapia deve ser planeada com as mesmas doses utilizadas nos doentes sem AF. A radiosensibilidade dos tecidos normais em doentes com AF é uma preocupação, pois há vários relatos de casos de mucosite severa que ocorreram na cavidade oral de doentes com AF após doses de 10-20 Gy com campos convencionais abrangendo toda a cavidade oral. Estas apresentações clínicas em geral têm sido associadas ao fracionamento convencional de 1,8-2,0 Gy por dia, cinco dias por semana, incluindo toda a cavidade oral e a orofaringe.

Foi desenhada uma abordagem de tratamento em que um pequeno campo de 5 cm x 5 cm é irradiado durante uma semana (cinco frações) com 0,5 Gy por dia, com pesquisa de mucosite e hemograma todos os dias. Ambos os doentes com AF e modelos animais de AF [39-41] com radiosensibilidade demonstraram supressão significativa da medula óssea e leucopenia. Os doentes que tolerarem a primeira semana de campo reduzido e tamanho da fração reduzido podem continuar para uma segunda semana com o mesmo campo reduzido, mas agora com fracionamento convencional de 1,8–2,0 Gy por dia. A pesquisa de mucosite por exame físico e o hemograma diários devem ser mantidos. Os doentes que tolerarem esta terapêutica podem então passar para o alvo clínico inteiro com fração reduzida de 0,5 Gy por dia. Posteriormente, na ausência de mucosite ou leucopenia significativas, os doentes podem passar para a radioterapia completa com o tamanho de fração convencional e volume alvo total para a dose de radioterapia pós-operatória usual de 55-60 Gy. A radioterapia pós-operatória para cancros da cavidade oral é geralmente indicada se houver margens de ressecção positivas e/ou nódulos linfáticos regionais positivos.

Terapêuticas Sistémicas para o Cancro da Cabeça e Pescoço

A terapêutica sistémica com agentes que alteram as cadeias de ADN e outras terapêuticas direcionadas são uma componente do tratamento do CCECP localmente avançado, recorrente e/ou metastático na população em geral. Doentes com AF não podem ser tratados com segurança com agentes que lesam as cadeias de ADN devido à sua alta toxicidade. Outras terapêuticas direcionadas não citotóxicas podem ser opções

viáveis, mas mais investigações são necessárias para compreender os seus efeitos em doentes com AF.

Quimioterapia à Base de Platinium na População em Geral

Em estudos randomizados em doentes da população em geral com CCECP ressecado cirurgicamente, cisplatina (100 mg/m² por via intravenosa uma vez a cada 21 dias) administrada concomitantemente com a radioterapia pós-operatória demonstrou melhorar o controlo loco regional e a sobrevivência global [42, 43]. Uma análise conjunta de dois ensaios clínicos de fase III demonstrou que os doentes com margens positivas e/ou disseminação ganglionar extracapsular beneficiaram com a adição de quimioterapia à radioterapia pós-operatória [44]. Com base nestes resultados, atualmente as recomendações de tratamento indicam a quimioirradiação concomitante com cisplatina como adjuvante para doentes com estas características de alto risco.

Em estudos clínicos prospetivos e meta-análises em doentes com doença localmente avançada que são tratados não cirurgicamente com intenção curativa, a integração da quimioterapia à base de platinium concomitantemente com a radioterapia demonstrou melhorar o controlo loco regional e a sobrevida global, em comparação com a radioterapia isolada. Estes estudos demonstraram um benefício de sobrevida aos 5 anos de aproximadamente 6,5% [45, 46]. Como resultado, a terapêutica concomitante de quimioirradiação à base de platinium tornou-se uma opção padrão no tratamento não cirúrgico do CCECP localmente avançado. No entanto, a adição de quimioterapia citotóxica à radioterapia foi associada a um aumento da incidência de eventos adversos, incluindo mucosite, dermatite, toxicidade cutânea e a necessidade de colocação de tubo de alimentação [45].

Inibição do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico na População em Geral

O cetuximab (Erbix) é um anticorpo monoclonal que inibe o recetor do fator de crescimento epidérmico e é usado no tratamento de doentes com CCECP localmente avançado. Num ensaio clínico randomizado de fase III em doentes com tumores orofaríngeos, laríngeos e hipofaríngeos, o cetuximab demonstrou melhorar o controlo loco regional e a sobrevida quando adicionado à radioterapia [47]. Com base nesses resultados, o cetuximab foi aprovado por agências de regulamentação em todo o mundo para ser usado nestes doentes. O cetuximab tem um perfil de efeitos secundários mais favorável do que a quimioterapia citotóxica. Os eventos adversos induzidos por cetuximab clinicamente relevantes incluem erupção cutânea, hipomagnesemia, reação de hipersensibilidade de grau 3-5 (em aproximadamente 3% dos doentes) e um pequeno aumento na incidência de mucosite induzida por radioterapia. A toxicidade sanguínea geralmente não é observada com cetuximab e radioterapia concomitantes. O cetuximab e a radioterapia concomitantes foram recentemente comparados com cisplatina e radioterapia concomitantes em dois estudos randomizados de doentes com cancro de orofaringe localmente avançado associado ao HPV e tratados não cirurgicamente. Esses estudos mostraram controlo loco regional inferior para os doentes tratados com cetuximab [48, 49]. Como tal, a cisplatina concomitante com a radioterapia ainda é considerada o padrão de tratamento para a maioria dos doentes com CCECP localmente

avanzado relacionado e não relacionado com HPV tratados sem cirurgia. Estão em curso estudos para avaliar o papel do cetuximab no pós-operatório.

Terapêutica Sistêmica para Doença Recorrente ou Metastática na População em Geral

Para doentes com doença recorrente e/ou metastática, a pedra angular do tratamento é a terapêutica sistêmica com agentes únicos (cisplatina, taxanos, 5-fluorouracil ou metotrexato) ou regimes duplos à base de platínum (a combinação de um medicamento à base de platínum com outro agente quimioterápico) para manter a qualidade de vida e prolongar a sobrevida. O cetuximab tem atividade como agente único e demonstrou melhorar a sobrevida quando adicionado a platínum / 5-fluorouracil em primeira linha num ensaio clínico randomizado de fase III [50]. Mais recentemente, a imunoterapia surgiu como uma nova estratégia para tratar doença recorrente e/ou metastática. A imunoterapia tem um mecanismo de ação diferente da quimioterapia, estimula o sistema imunológico do doente a reconhecer e eliminar as células cancerosas. Os efeitos colaterais relacionados com a imunoterapia são diferentes e geralmente menos graves do que com a quimioterapia e consistem principalmente em reações autoimunes resultantes de lesão de células normais pelo sistema imunológico ativado. A imunoterapia também beneficia uma proporção relativamente pequena de doentes, porém, quando eficaz, pode controlar a doença por mais tempo quando comparada com a quimioterapia e/ou cetuximab. Foi demonstrado que os medicamentos de imunoterapia anti-morte-programada-1 (PD-1), nivolumab ou pembrolizumab, melhoram a sobrevida em comparação com terapêuticas padrão em doentes que não responderam aos tratamentos à base de platínum [51, 52]. Em doentes sem tratamento prévio com doença recorrente e/ou metastática, pembrolizumab sozinho (em doentes selecionados) ou pembrolizumab com quimioterapia também demonstrou melhorar a sobrevida em relação ao tratamento padrão de quimioterapia mais cetuximab.

Terapêuticas Sistêmicas para o Cancro da Cabeça e Pescoço em Doentes com Anemia de Fanconi

O uso de quimioterapia, particularmente agentes que danificam o ADN, em doentes com AF é desafiante, especialmente no que diz respeito à falência da medula óssea e ao aumento do risco de lesão do tecido normal. A questão é ainda mais complicada pela falta de estudos prospetivos, ou mesmo grandes séries retrospectivas que avaliem a segurança e eficácia dos agentes citotóxicos nesta população de doentes. A Tabela 1 resume a experiência publicada com o uso de quimioterapia citotóxica em doentes com AF para o tratamento de vários tipos de tumor (a maioria dos quais é CCECP). Apesar de um possível viés de publicação, os dados limitados demonstram que as doses e esquemas padrão de quimioterapia não parecem ser viáveis em doentes com AF. Além disso, a quimioterapia citotóxica em doses padrão e baixas está associada a casos graves, em muitos casos fatais, de toxicidade e a maus resultados clínicos.

O uso de agentes biológicos em doentes com AF é uma alternativa atraente à quimioterapia citotóxica, dado o perfil de efeitos secundários mais favorável dos agentes biológicos. O cetuximab (o único agente aprovado para o CCECP) foi usado apenas ocasionalmente em doentes com AF e parece ser mais bem tolerado do que a

quimioterapia citotóxica (Tabela 1), no entanto, a sua eficácia é desconhecida. O uso de inibidores anti-PD-1 em doentes com AF pode ser uma alternativa à terapêutica citotóxica na doença recorrente e/ou metastática, mas a experiência também é limitada. Os desafios relacionados com o uso desta terapêutica em doentes com AF incluem o risco de ativação da doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) em doentes pós-transplante [53] e possível menor eficácia em relação à população em geral, dada a presença de disfunção imunológica em indivíduos com AF. Estas preocupações, no entanto, ainda precisam de ser caracterizadas por meio de observações clínicas.

As terapêuticas sistémicas servem apenas como um complemento do tratamento padrão - cirurgia adequada e/ou radioterapia - em doentes sem AF com doença localmente avançada. Em doentes com AF a maior probabilidade de sobrevida livre de doença a longo prazo é alcançada com cirurgia (e/ou radioterapia). Devido à alta incidência de complicações relacionadas com os agentes citotóxicos em doentes com AF, os riscos de integrar a quimioterapia citotóxica no regime de tratamento superam os benefícios potenciais na maioria das situações. Assim sendo, o uso de agentes citotóxicos em doentes com AF com câncros da cabeça e pescoço localmente avançados ou recorrentes e/ou metastáticos é fortemente desencorajado. Em casos selecionados em que quimioterapia e/ou terapêutica biológica ou imunoterapia devem ser consideradas, é recomendado que o tratamento seja administrado em centros com vasta experiência no tratamento de câncros da cabeça e pescoço e AF.

Tabela 1. Terapêutica sistêmica para o CCECP em doentes com anemia de Fanconi.

Tipo de tumor	N	Quimioterapia	Ciclos	Resultado
Amígdala CCE [54]	1 ¶	Cisplatina (40 mg/m2)	X1	Mielotoxicidade fatal
CCE hipofaringe [55]	1 ¶	Cisplatina (100 mg/m2))	X1	Mielotoxicidade fatal
Esófago CCE [56]	1 ‡	Cisplatina (33 mg/m2) 5-FU (1000 mg/m2)	X1	Diarreia severa e mielotoxicidade Resposta parcial permitindo a cirurgia
Língua CCE [57]	1 ‡	Cisplatina (8 mg) 5-FU (60 mg)	X1	Toxicidade severa Sem resposta do tumor
Pulmão CCE [58]	1 ‡	Carboplatina (AUC 3 d1) Gemcitabina (1250 mg/m2 d1,8)	X2	Pneumonia Resposta parcial permitindo a cirurgia
CCE cabeça e pescoço [8]	3 (2 ¶ + 1 ‡)	N/D	N/D	Todos morreram com doença
Vulva CCE [59]	1 ¶	Cisplatina (40 mg/m2)	X1	Sépsis fúngica fatal
CCE língua [60]	1¶	Cetuximab	X8	Neutropenia, mucosite, colestase
CCE cabeça e pescoço [32]	1	Carboplatina e paclitaxel	X2	Pancitopenia, colite, hepatotoxicidade
	1¶‡	Cetuximab	Vários	Toxicidade grave com radioterapia, bem tolerada com resposta do tumor com agente único
	1¶	Cetuximab	Vários	Bem tolerado
	1	Cetuximab ¶ e nivolumab ‡	Vários, X3	Boa tolerância ao cetuximab, encefalite induzida por nivolumab
	1	Cetuximab ¶, paclitaxel (20-80 mg/m2/semana) ‡, tremelimumab ‡, durvalumab ‡	Vários	Boa tolerância ao tratamento, morreu de doença
CCE cabeça e pescoço [10]	3¶	Cetuximab	Vários	Citopenia num doente
	3	Quimioterapia convencional	N/D	Complicações graves num doente

A quimioterapia foi administrada como modalidade única (‡) ou concomitantemente com a radioterapia (¶). Abreviaturas: AUC, área sob a curva; N, número de doentes tratados com quimioterapia em cada publicação; N/D, não disponível; CCE, carcinomas de células escamosas.

Reabilitação e Alteração do Estilo de Vida Pós-Tratamento do Cancro da Cabeça e Pescoço

O tratamento do CCECP pode ser debilitante. A reabilitação deve ser iniciada, conforme necessário, para otimizar os resultados funcionais, psicológicos e vocacionais do doente. Os efeitos colaterais negativos da remoção cirúrgica do tumor na fala e na deglutição requerem a intervenção de especialistas físicos e de reabilitação (por exemplo, exercícios para o pescoço e ombros, terapia da fala e deglutição, etc.). Cordas vocais paralisadas e estenose ou obstrução da faringe também requerem intervenção. A restauração cosmética da face é crucial para a reabilitação psicológica. Após a radioterapia, os doentes podem precisar de tratamento para xerostomia, cuidados dentários e prevenção de complicações relacionadas com fibrose, como trismo (dificuldade em abrir a boca). Os doentes devem ser colocados em cuidados de longo prazo, especificamente no que diz respeito ao tratamento dentário. A monitorização da denteição deve ser mantida e iniciadas medidas de prevenção de cáries, incluindo o uso de tratamentos com flúor em todos os doentes. Após a quimioterapia, os doentes podem necessitar de controlo da função renal, audição e danos nos nervos periféricos.



Resumo

Doentes com AF apresentam risco aumentado de desenvolver carcinoma espinocelular agressivo da cabeça e pescoço (CCECP), especialmente na cavidade oral. Até que novas medidas terapêuticas e preventivas estejam disponíveis, abstinência estrita do tabaco e álcool, evitar o fumo passivo, manutenção da higiene oral e rastreio agressivo de rotina são as formas mais imediatas de reduzir a probabilidade de desenvolvimento e a morbidade do CCECP em doentes com AF. Exames precoces e frequentes da cabeça e pescoço, incluindo avaliações cuidadosas da cavidade oral e laringoscopia de fibra ótica flexível, são medidas de vigilância importantes. A ressecção cirúrgica apropriada continua a ser a base do tratamento em doentes com AF, porque a irradiação e a quimioterapia são mal toleradas. Se a irradiação e a quimioterapia forem necessárias em tumores avançados, devem ser usadas com cautela e por médicos com experiência na identificação, prevenção e tratamento das complicações associadas.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Bhuvanesh Singh, MD, PhD *

Joel Greenberger, MD

David Kutler, MD

William, MD

* Presidente do Comitê

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Ries, L.A.G., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*. 2008, National Cancer Institute: Bethesda, MD.
2. Blot, W.J., et al., *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res*, 1988. 48(11): p. 3282-7.
3. Maier, H., et al., *Chronic alcohol consumption--the key risk factor for pharyngeal cancer*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 110(2): p. 168-73.
4. Sanghvi, L.D., D.N. Rao, and S. Joshi, *Epidemiology of head and neck cancers*. *Semin Surg Oncol*, 1989. 5(5): p. 305-9.
5. Hording, U., S. Daugaard, and J.E. Bock, *Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and cervical carcinoma in Greenland*. *Int J Gynecol Cancer*, 1992. 2(6): p. 314-7.
6. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. *Cancer*, 2003. 97(2): p. 425-40.
7. Alter, B.P., et al., *Cancer in Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(5): p. 2072.
8. Kutler, D.I., et al., *High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003. 129(1): p. 106-12.
9. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. *Blood*, 2003. 101(3): p. 822-6.
10. Kutler, D.I., et al., *Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up*. *Laryngoscope*, 2016. 126(4): p. 870-9.
11. Morris, L.G., et al., *Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer*. *J Clin Oncol*, 2011. 29(6): p. 739-46.
12. Neveling, K., et al., *Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia*. *Mutat Res*, 2009. 668(1-2): p. 73-91.
13. Guardiola, P., et al., *Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome*. *Blood*, 2004. 103(1): p. 73-7.

14. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105(1): p. 67-73.
15. Mawardi, H., et al., *Oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical presentation and treatment outcomes*. Bone Marrow Transplant, 2011. 46(6): p. 884-91.
16. de Araujo, M.R., et al., *High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi's anemia patients*. Oral Dis, 2011. 17(6): p. 572-6.
17. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): p. 1718-21.
18. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. Int J Cancer, 2013. 133(6): p. 1513-5.
19. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): p. 1649-53.
20. Hoskins, E.E., et al., *Fanconi anemia deficiency stimulates HPV-associated hyperplastic growth in organotypic epithelial raft culture*. Oncogene, 2009. 28(5): p. 674-85.
21. Park, J.W., et al., *Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer*. Cancer Res, 2010. 70(23): p. 9959-68.
22. Cohen, N., S. Fedewa, and A.Y. Chen, *Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population*. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2018. 30(4): p. 381-95.
23. Farquhar, D.R., et al., *Poor oral health affects survival in head and neck cancer*. Oral Oncol, 2017. 73: p. 111-17.
24. Hashim, D., et al., *The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium*. Ann Oncol, 2016. 27(8): p. 1619-25.
25. Singhvi, H.R., A. Malik, and P. Chaturvedi, *The Role of chronic mucosal trauma in oral cancer: A Review of Literature*. Indian J Med Paediatr Oncol, 2017. 38(1): p. 44-50.
26. Han, T.J., et al., *Synchronous multifocal HPV-related neoplasm involving both the genital tract and the head-and-neck area: a case report of Fanconi anemia*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 138-41.
27. van Zeeburg, H.J., et al., *Re: Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2004. 96(12): p. 968; author reply 968-9.
28. D'Souza, G., et al., *Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection*. J Infect Dis, 2009. 199(9): p. 1263-9.
29. D'Souza, G., et al., *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 2007. 356(19): p. 1944-56.
30. Alter, B.P., *Fanconi's anemia, transplantation, and cancer*. Pediatr Transplant, 2005. 9 Suppl 7: p. 81-6.
31. Velleuer, E., et al., *Diagnostic accuracy of brush-biopsy based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia*. Cancer Cytopathology, 2020: p. 1-11.
32. Beckham, T.H., et al., *Treatment modalities and outcomes of Fanconi anemia patients with head and neck squamous cell carcinoma: Series of 9 cases and review of the literature*. Head Neck, 2019. 41(5): p. 1418-26.

33. D'Cruz, A.K., et al., *Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer*. N Engl J Med, 2015. 373(6): p. 521-9.
34. Alkaabi, M., et al., *Double paddle free fibular flap for reconstruction of the composite facial tumour in patient with Fanconi's anaemia*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2009. 62(11): p. e471-3.
35. Chao, J.W., et al., *Free fibular flap reconstruction of the mandible in a patient with Fanconi anemia*. Plast Reconstr Surg, 2010. 125(2): p. 61e-63e.
36. Kaplan, K.A., et al., *Sequential second free flap for head and neck reconstruction in a patient with fanconi anemia and metachronous squamous cell carcinoma*. Plast Reconstr Surg, 2011. 128(1): p. 18e-9e.
37. Shah, J., S. Patel, and B. Singh, *Head and neck surgery and oncology*, 4th ed. 2012, Edinburgh: Mosby.
38. Sessions, R. and M.S. Keis, *Head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 4th ed. 2013, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
39. Berhane, H., et al., *Amelioration of irradiation induced oral cavity mucositis and distant bone marrow suppression in Fancd2^{-/-} (FVB/N) mice by intraoral JP4-039/F15*. Radiation Research, 2014. 182: p. 35-49.
40. Shinde, A., et al., *Intraoral mitochondrial-targeted GS-nitroxide, JP4-039, radioprotects normal tissue in tumor-bearing radiosensitive Fancd2^(-/-) (C57BL/6) mice*. Radiat Res, 2016. 185(2): p. 134-50.
41. Willis, J., et al., *Amelioration of head and neck irradiation-induced mucositis and distant marrow suppression in Fanca^{-/-} and Fancg^{-/-} mice by intraoral administration of GS-nitroxide (JP4-039)*. Radiation Research, 2018. 189: p. 560-78.
42. Bernier, J., et al., *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1945-52.
43. Cooper, J.S., et al., *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1937-44.
44. Bernier, J., et al., *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. Head Neck, 2005. 27(10): p. 843-50.
45. Denis, F., et al., *Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma*. J Clin Oncol, 2004. 22(1): p. 69-76.
46. Pignon, J.P., et al., *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. Radiother Oncol, 2009. 92(1): p. 4-14.
47. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2006. 354(6): p. 567-78.
48. Gillison, M.L., et al., *Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial*. Lancet, 2019. 393(10166): p. 40-50.
49. Mehanna, H., et al., *Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2019. 393(10166): p. 51-60.
50. Vermorken, J.B., et al., *Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer*. N Engl J Med, 2008. 359(11): p. 1116-27.

51. Cohen, E.E.W., et al., *Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet, 2019. 393(10167): p. 156-167.
52. Ferris, R.L., et al., *Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 2016. 375(19): p. 1856-67.
53. Ijaz, A., et al., *Significant risk of graft-versus-host disease with exposure to checkpoint inhibitors before and after allogeneic transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2019. 25(1): p. 94-9.
54. Spanier, G., et al., *Fatal course of tonsillar squamous cell carcinoma associated with Fanconi anaemia: a mini review*. J Craniomaxillofac Surg, 2012. 40(6): p. 510-5.
55. Tan, I.B., et al., *Fanconi's anemia in adulthood: chemoradiation-induced bone marrow failure and a novel FANCA mutation identified by targeted deep sequencing*. J Clin Oncol, 2011. 29(20): p. e591-4.
56. Hosoya, Y., et al., *Successful treatment of esophageal squamous cell carcinoma in a patient with Fanconi anemia*. Jpn J Clin Oncol, 2010. 40(8): p. 805-10.
57. Masserot, C., et al., *Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer, 2008. 113(12): p. 3315-22.
58. Dudek, A.Z., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with reduced-dose carboplatin and gemcitabine for non-small cell lung cancer in a patient with Fanconi anemia*. J Thorac Oncol, 2008. 3(4): p. 447-50.
59. Carvalho, J.P., et al., *Squamous cell vulvar carcinoma associated with Fanconi's anemia: a case report*. Int J Gynecol Cancer, 2002. 12(2): p. 220-2.
60. Wong, W.M., et al., *Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: a case report and review of the literature*. Head Neck, 2013. 35(10): p. E292-8.

Capítulo 6

Cuidados de Saúde Oral em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

A saúde da boca e das estruturas craniofaciais circundantes é fundamental para a saúde em geral. Todos os doentes com anemia de Fanconi (AF), independentemente da idade, devem ter atendimento odontológico profissional e adotar práticas adequadas de higiene oral para prevenir e controlar doenças e lesões orais e craniofaciais. Com algumas exceções, o tratamento odontológico é semelhante em doentes com AF e em indivíduos da população em geral. Este capítulo fornece orientações sobre os cuidados dentários e a manutenção da saúde oral em doentes com AF e orienta os estomatologistas nos aspetos específicos da AF que podem impactar o tratamento odontológico.

Importância da Higiene Oral

Uma boa higiene oral diminui o risco de problemas de saúde bucal, como cáries, gengivite e periodontite. Vários estudos sugerem que uma boa higiene oral também reduz o risco de cancro, como carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP) [1] e o cancro do esófago [2], embora as evidências ainda não sejam conclusivas. A incidência de CCECP em doentes com AF é 500 a 700 vezes maior do que na população em geral (ver Capítulo 5). É importante que os doentes com AF sigam as recomendações de higiene oral e os cuidados odontológicos profissionais resumidas neste capítulo.

A cavidade oral abriga uma variedade de microrganismos, também conhecida como microbiota oral. Esta comunidade de microrganismos é composta predominantemente por

bactérias, embora fungos e vírus também possam estar presentes. Há evidência crescente sobre a contribuição potencial de microrganismos orais e inflamação oral no desenvolvimento do CCECP na população em geral [3-7]. Níveis elevados de espécies bacterianas, como *Helicobacter pylori*, *Neisseria*, *Veillonella* e *Fusobacterium nucleatum*, foram associados a câncros, incluindo cancro gástrico, esofágico e do cólon [8-10]. A periodontite, que é mediada por bactérias orais e inflamação, foi sugerida como um possível fator de risco para CCECP [5]. Mesmo que estas associações possam não indicar causalidade, é prudente controlar as circunstâncias que podem levar à gengivite e periodontite através de práticas de higiene oral adequadas e de rotina.

Escovar os dentes

A placa dentária na superfície dos dentes contém uma película espessa de bactérias que só pode ser removida por um dentista ou escovando com uma escova de dentes. A superfície da língua também é densamente povoada por microrganismos, que podem contribuir para o mau hálito e doenças das gengivas. Escovar os dentes duas vezes por dia e limpar a língua diariamente é o método mais eficaz para remover a placa bacteriana e prevenir doenças das gengivas e cáries dentárias. Escovas de dentes manuais e elétricas são em geral equivalentes na sua capacidade de remover a placa bacteriana. Se um indivíduo tem limitações físicas que podem afetar sua capacidade de segurar e usar uma escova de dentes, pode ser necessário usar ajudas adaptativas. Os pais de crianças pequenas com AF devem escovar os dentes da criança até que ela possa fazê-lo corretamente de forma independente.

A frequência de escovar os dentes deve ser aumentada em doentes com alto risco de cárie, como os indivíduos com fluxo salivar reduzido, conhecido como xerostomia. A xerostomia pode ocorrer em doentes com AF [11] e pode ser um efeito colateral de certos medicamentos, stresse, ansiedade, diabetes, desidratação, doença do enxerto contra o hospedeiro ou radioterapia para tumores da cabeça e pescoço.

Dentífricos

Os doentes devem usar uma pasta dentífrica que contenha flúor, o agente mais eficaz na prevenção da cárie dentária. Muitas pastas dentífricas naturais não contêm flúor, por isso não ajudam a reduzir o risco de cárie. Algumas contêm o antimicrobiano triclosan, também usado em diversos produtos de limpeza e esfoliantes da pele. Um número crescente de estudos sugere que o triclosan pode alterar a regulação hormonal, e há preocupações sobre o aparecimento de bactérias resistentes ao triclosan. Embora os potenciais efeitos prejudiciais do triclosan permaneçam inconclusivos, os doentes com AF são aconselhados a evitar produtos que contenham triclosan devido à sua predisposição para doenças endócrinas.

Algumas pastas de dentes com branqueadores contêm agentes abrasivos e aditivos químicos, como bicarbonato de sódio ou pirofosfato de sódio para ajudar a remover manchas superficiais. Podem ainda conter agentes clareadores, como peróxido de hidrogénio ou peróxido de carbamida, o que pode ser uma preocupação em doentes com

AF devido aos potenciais efeitos carcinogénicos do peróxido. Portanto, as pastas de dentes com branqueadores não compensam os efeitos potenciais à saúde que podem ser causados pela exposição ao peróxido de hidrogénio .

Dispositivos de Remoção da Placa Bacteriana

A placa que se forma entre os dentes é virtualmente inacessível com a escovagem, mas deve ser removida pelo menos uma vez por dia com fio dental para prevenir doenças das gengivas e cáries. Vários dispositivos de remoção da placa estão disponíveis, incluindo fio dental, fita adesiva, produtos de limpeza interdentalis elétricos, varetas de madeira e escovas interdentalis e com pontas. A escolha do dispositivo deve ser baseada na anatomia dos dentes e na destreza do doente; os doentes com AF com anomalias nas mãos e nos braços podem precisar fazer experiências para encontrar um dispositivo que funcione bem e seja fácil de manipular.

Soluções para Bochechar e Tratamentos Tópicos com Flúor

Soluções para bochechar contendo flúor podem ser usadas para prevenir a cárie dentária, soluções contendo antimicrobianos podem prevenir cáries e doenças das gengivas. Ambos os tipos de soluções podem ser usados para melhorar o odor do hálito. No entanto, muitas soluções orais contêm álcool, com concentrações que variam de 6 a 26,9%. O álcool é conhecido por aumentar o risco de CCECP (ver Capítulo 5) e é recomendado que os doentes com AF evitem o uso de soluções orais que contenham álcool. Estão disponíveis soluções sem álcool para bochechar que parecem ser tão eficazes quanto as que contêm álcool [12].

Soluções para bochechar que contenham antibacterianos, incluindo clorexidina (CHX) ou outros antimicrobianos, podem fazer uma remoção eficaz da placa bacteriana em circunstâncias em que a remoção mecânica da placa não é possível, como após procedimentos cirúrgicos orais. Nos Estados Unidos, soluções orais que contenham antibióticos estão disponíveis apenas por receita médica e geralmente precisam de ser preparadas por um farmacêutico. Soluções para bochechar que contenham iodo-povidona não devem ser usadas por doentes alérgicos ao iodo, crianças menores de 6 anos de idade, doentes com distúrbios da tiroide ou doentes em tratamento com lítio.

Uma série de soluções orais vendidas sem prescrição médica estão disponíveis para ajudar a controlar a acumulação de placa bacteriana. Alguns produtos contêm cloreto de cetilpiridínio a 0,05%, um composto que elimina as bactérias, ou óleos essenciais fenólicos, que também reduzem a placa bacteriana e a gengivite. No entanto, os doentes devem estar cientes de que muitas dessas formulações têm um teor de álcool de 20% ou mais e devem ser evitadas. Formulações sem álcool estão disponíveis e parecem ser igualmente eficazes [13].

Os tratamentos tópicos com flúor estão disponíveis sem receita ou com receita e são adequados para uso em crianças e adultos. Os tratamentos tópicos com flúor podem ser autoaplicados usando géis, soluções orais ou vernizes. O método de aplicação deve ser selecionado com base na capacidade do doente.

Cuidados Profissionais de Saúde Oral

Todos os doentes com AF requerem atendimento odontológico profissional. A equipa de saúde oral deve incluir um estomatologista e um higienista dental que estejam cientes da complexidade dos problemas de saúde oral dos doentes com AF e, quando necessário, podem incluir outros especialistas em odontologia. Quando necessário, a equipa de saúde oral deve trabalhar em estreita colaboração com o especialista em AF para providenciar um atendimento coordenado e abrangente.

Exames da Boca

Os indivíduos devem fazer exames orais e odontológicos de rotina a cada seis meses. Os exames podem ocorrer com mais frequência se houver alterações nas condições clínicas e/ou dentais do doente, como o desenvolvimento de periodontite, diabetes ou xerostomia. Além disso, os doentes com AF têm um risco aumentado de desenvolver CCECP ou cancro oral; portanto, os objetivos principais dos exames bucais por profissionais incluem a prevenção e deteção precoce de doenças como cárie dentária, gengivite, periodontite e cancro. Os métodos de deteção de cancro em doentes com AF e as recomendações para biópsia são discutidos no Capítulo 5.

Durante o exame, o dentista deve avaliar o interior da boca, bem como os tecidos moles da cabeça e do pescoço; qualquer achado incomum deve ser investigado. A cárie pode ser detetada pelo exame clínico e radiográfico das superfícies dentárias e restaurações. Mudanças na cor, consistência e contorno das gengivas podem revelar o desenvolvimento de gengivite e periodontite. A inflamação das gengivas e a acumulação de placa bacteriana estão envolvidas no desenvolvimento da doença periodontal, que tem sido associada a um risco aumentado de cancro da cabeça e pescoço. As visitas ao dentista também permitem que a equipa odontológica avalie as práticas de higiene oral do doente e reforce o controlo da placa bacteriana realizado pelo próprio.

Radiografias

Muitas doenças bucais não podem ser detetadas com um exame físico ou visual. As radiografias dentárias podem ajudar a encontrar cáries entre os dentes ou sob as obturações, diagnosticar doenças da gengiva e dos ossos e alguns tipos de tumores, e planejar melhor as intervenções cirúrgicas. As imagens podem ajudar a detetar e tratar problemas ocultos num estadio inicial, antes que um tratamento mais extenso seja necessário. Radiografias e outras modalidades de imagem são usadas para diagnosticar e monitorizar doenças bucais, bem como o desenvolvimento dentofacial e o progresso ou prognóstico da terapêutica. No entanto, as radiografias só devem ser feitas quando houver a expectativa de que as informações adicionais que podem fornecer resultem em melhores cuidados ao doente. Assim, o dentista deve pesar os benefícios de um exame radiológico contra o risco de expor um doente a raios-x, cujos efeitos se acumulam de múltiplas formas ao longo do tempo. Com base na história clínica do doente e na sua

vulnerabilidade para doenças bucais, o dentista pode fazer essa avaliação no interesse de cada doente.

A *American Dental Association* e a *US Food and Drug Administration* elaboraram recomendações para a seleção de doentes para exames radiológicos dentais [14], que pode servir de base para dentistas que tratam doentes com AF. De acordo com este documento, o dentista é aconselhado a realizar um exame clínico, ter em conta os sinais, sintomas, histórico oral e médico do doente, bem como a idade e a vulnerabilidade a fatores ambientais que possam afetar a saúde oral. Estas informações podem determinar o tipo de imagem a ser usada ou a frequência de seu uso.

Quando a necessidade de radiografias dentárias é estabelecida, deve ser feito um esforço consciente pelo dentista para reduzir os riscos da radiação, incluindo a limitação do número de radiografias, usar equipamentos de proteção (por exemplo, aventais com chumbo e coleiras de tireoide) filmes de velocidade mais rápida e imagem digital.

Exposição à Radiação de Radiografias Dentárias

Quando feitas de maneira adequada, as radiografias dentárias causam uma exposição limitada à radiação (Tabela 1). Na verdade, as fontes naturais de radiação podem fornecer mais exposição à radiação do que os raios-x dentários. Por exemplo, um exame raios-x dentário panorâmico pode expor um doente a apenas cerca de 1 milirem, enquanto que um voo *cross-country* expõe um indivíduo a 5 milirem de radiação cósmica. O *National Council on Radiation Protection* estima que um residente americano médio receba cerca de 360 milirem de radiação em cada ano. A exposição pode ser minimizada ainda mais com o uso de radiografias digitais [15].

Tabela 1. Doses de radiação de vários procedimentos de raios-x odontológicos [16].

Tipo de Raio-x	μSv	mSv	mrem
Panorâmico	6-11	0,006-0,011	0,6-1,1
Cefalométrico	6-11	0,006-0,011	0,6-1,1
Tomografia temporomandibular	2	0,002	0,2
Boca inteira intraoral	10-15	0,01-0,015	1-1,5
Periapical (4 raios-x)	2-3	0,002-0,003	0,2-0,3
Tomografia computadorizada da mandíbula	150-700	0,15-0,7	15-70
Radiografia PA e lateral do tórax (para comparação)	170	0,17	17
Radiação de fundo por ano (para comparação)	3.600	3,6	360

Tratamentos Dentários Restauradores

Materiais de Obturação e Restauração

As obturações dentárias podem ser usadas para restaurar a função de dentes danificados ou cariados. Existem vários materiais de obturação dentária disponíveis. Os recheios de amálgama, feitos de mercúrio, prata, estanho, cobre e outros metais, têm sido usados extensivamente durante muitas décadas. As obturações de amálgama são fáceis de colocar, fortes e têm boa longevidade. No entanto, ainda não está claro se o mercúrio nas obturações de amálgama é prejudicial à saúde [17]. Portanto, o uso de restaurações com amálgama em doentes com AF deve ser limitado até que novos estudos estejam disponíveis.

As resinas sintéticas da cor dos dentes, conhecidas como resinas compostas, podem ser utilizadas como material restaurador ou adesivo. As resinas compostas são aprovadas para uso em todos os dentes e podem substituir o uso de amálgama em dentes molares. No entanto, os doentes devem ser alertados de que as restaurações com resinas compostas estão associadas a uma maior ocorrência de cárie secundária e sensibilidade dentária. As resinas compostas podem ser uma preocupação potencial para doentes com AF devido à presença de bisfenol A (BPA), que pode ter propriedades desreguladoras endócrinas e estrogénicas. Contudo, os potenciais efeitos prejudiciais do BPA permanecem controversos e nenhum risco inaceitável para o doente foi ainda reconhecido [18]. A exposição ao BPA pode ser reduzida se, imediatamente após a colocação, for feita a limpeza e lavagem das superfícies de selantes e de compostos [19].

A melhor maneira do doente evitar a necessidade de qualquer material restaurador é diminuir o risco de cárie. Isso pode ser alcançado com uma higiene oral ideal, uma dieta equilibrada (pobre em glicose) e o uso de flúor conforme apropriado.

Tratamento Ortodôntico

O uso de aparelho ortodôntico para reposicionar os dentes não deve representar um problema para os doentes com AF que não estejam neutropénicos ou imunocomprometidos. No entanto, os braquetes e fios nas braçadeiras podem causar trauma e inflamação crónica em alguns doentes. Em estudos clínicos divulgados foi associada a irritação física crónica com o cancro oral [20, 21], por isso devem ser feitos esforços para prevenir este tipo de irritação em doentes com AF. Recentemente, novos métodos de tratamento ortodôntico com alinhadores transparentes foram desenvolvidos, o que evita a necessidade de braquetes e dos fios tradicionais em alguns casos.

Implantes Dentários

Os implantes dentários são cilindros de titânio que são implantados no osso da mandíbula para substituir os dentes perdidos. Eles agem como raízes artificiais para segurar coroas ou dentaduras. A AF não é uma contra-indicação para implantes dentários. Um doente com AF deve estar estável (não imunocomprometido e não trombocitopénico)

e preencher todos os requisitos de rotina para implantes, como volume ósseo suficiente e capacidade de manter uma boa higiene oral.

Cirurgia Oral

Os cirurgiões da boca e maxilofaciais estão envolvidos no diagnóstico e tratamento de doenças, lesões e defeitos da boca e da região maxilofacial. Os motivos habituais para consultar estes cirurgiões incluem a remoção de dentes (incluindo os terceiros molares), o tratamento de infecções dentárias, a biópsia de lesões orais ou a reconstrução com implantes dentários. Os doentes também podem precisar de uma consulta de um cirurgião-dentista para o tratamento de traumas na região oral ou nos ossos da face. A maioria dos procedimentos pode ser realizada com segurança e conforto no consultório do cirurgião oral, onde a anestesia local é frequentemente utilizada. As técnicas de anestesia local usadas num consultório de cirurgia oral são muito semelhantes às usadas para o aspirado ou biópsia de medula óssea. Doentes com AF não imunocomprometidos e não trombocitopénicos geralmente podem ser tratados de maneira rotineira. O cirurgião oral pode precisar de consultar o hematologista do doente sobre quaisquer dúvidas ou preocupações.

Manifestações Oraís Associadas a Anemia de Fanconi

A anemia de Fanconi pode-se manifestar de várias maneiras na cavidade oral. Muitas dessas manifestações também ocorrem em crianças saudáveis, por isso não está claro se estão associadas à AF em si ou a tratamentos para a insuficiência da medula óssea, como quimioterapia e irradiação usada no transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), que afetam o desenvolvimento dos dentes e mandíbulas em crianças menores de 12 anos. Não obstante, é importante que os doentes com AF sejam avaliados quanto a problemas de desenvolvimento dentário e esquelético que incluem:

- Agenesia, microdontia ou micrognatia
- Dentes supranumerários ou atraso no desenvolvimento dos dentes definitivos
- Mudanças na cor do esmalte ou do formato, rotação ou posição anormal do dente
- Atraso no desenvolvimento dos dentes (geralmente dentes definitivos), incluindo atraso na perda dos dentes de leite e da erupção dos dentes definitivos em comparação com pares saudáveis.

Úlceras Oraís

Úlceras orais ocorrem com frequência em doentes com AF e podem causar ansiedade devido ao alto risco de cancro oral nestes indivíduos. Úlceras orais ou quaisquer lesões orais que não regridam precisam de ser avaliadas por um profissional de saúde. A lesão oral mais séria associada à AF é o cancro oral (ver Capítulo 5).

É extremamente importante diferenciar aftas, ulcerações causadas por uma condição conhecida como estomatite aftosa e ulcerações orais devido a outras causas potenciais.

Aftas são lesões que geralmente se desenvolvem após um trauma relativamente leve e cicatrizam em aproximadamente 4-7 dias. A estomatite aftosa é caracterizada por úlceras múltiplas que ocorrem simultaneamente e podem reaparecer uma vez por mês. A maioria dos casos de estomatite aftosa pode ser tratada com esteroides tópicos aplicados diretamente na úlcera (Tabela 2).

Tabela 2. Manuseamento de ulcerações recorrentes.

Tratamento	Dose e Tratamento
Anestésicos tópicos	Lidocaína viscosa a 2%; solução de doxepina
Agentes de revestimento tópico	Filme de hidroxipropilcelulose (Zilactina)
Corticosteroides tópicos	0,05% de gel de clobetasol; 0,05% de gel de flucinonida; Elixir de dexametasona 0,1 mg/ml; inalador de budesonida
Injeção intralesional	40 mg/ml de triancinolona (0,1 - 0,3 ml)
Terapêutica sistêmica	0,5-1 mg/kg de prednisona; talidomida

Úlceras Orais em Doentes Neutropénicos

Os doentes com neutropenia podem desenvolver úlceras orais que são clinicamente indistinguíveis das aftas. Estas úlceras neutropénicas podem aparecer espontaneamente ou após um trauma ligeiro (como uma mordidela leve), mas tendem a piorar e a tornar-se dolorosas. As úlceras neutropénicas podem ser uma indicação precoce de doenças da medula óssea, como anemia aplástica ou leucemia, embora sinais e sintomas sistémicos adicionais estejam frequentemente presentes. As terapêuticas contra o cancro, como a quimioterapia, podem causar neutropenia grave e ulcerações neutropénicas.

Úlceras Orais Induzidas por Vírus

As infeções recorrentes pelo vírus *herpes simplex* podem causar ulcerações da mucosa oral e dos lábios. Estas lesões podem estar associadas à disfunção imunológica que costuma acompanhar a anemia aplástica grave, a síndrome mielodisplásica e a leucemia. As lesões também podem surgir após quimioterapia de alta dose ou transplante de progenitores hematopoiéticos.

Problemas de Saúde Oral Associados à Falência da Medula Óssea

A insuficiência da medula óssea contribui para problemas de saúde oral significativos, incluindo o aumento de infecções bacterianas, virais e fúngicas, edema das gengivas, hemorragias, dor e outras neuropatias faciais. A Tabela 3 descreve as causas subjacentes a estes problemas em doentes com AF e apresenta recomendações para o seu manuseamento.

Tabela 3. Tratamento de problemas de saúde oral durante a insuficiência da medula óssea.

Problemas de saúde oral	Causa(s)	Tratamento
Hemorragia	Trombocitopenia	Evitar traumas orais; prevenir infeções
Infeções bacterianas	Perda de glóbulos brancos, especialmente neutrófilos; infeção secundária a lesões orais traumáticas	Manter uma excelente higiene oral; soluções antibacterianas de lavagem da boca; antibióticos sistémicos para infeções graves
Infeções fúngicas (principalmente leveduras)	Perda de glóbulos brancos, especialmente neutrófilos; perda da função da glândula salivar; uso de antibióticos sistémicos	Antifúngicos tópicos (nistatina ou clotrimazol) para infeções orais por fungos; antifúngicos sistémicos para infeções extensas
Infeções virais (vírus <i>herpes simplex</i> , vírus varicela <i>zoster</i> , citomegalovírus ou vírus do grupo <i>Coxsackie</i>)	Disfunção imunológica, incluindo neutropenia	Medicamentos antivirais sistémicos (aciclovir ou valaciclovir)
Cicatrização retardada dos tecidos orais	Perda de glóbulos brancos, especialmente neutrófilos, resultando em infeções secundárias; anemia severa	Obter o encerramento primário dos locais de extração ou de cirurgia; reduzir o risco de trauma e irritação; prevenir infeções secundárias
Aumento do volume das gengivas, hemorragia e dor	Acumulação de células leucémicas no tecido gengival, geralmente em resposta à gengivite; edema das gengivas induzido por medicação	Manter uma excelente higiene oral; tratar a doença leucémica; considerar a alteração da medicação
Neuropatias faciais e orais (danos nos nervos)	Compressão de feixes nervosos por células leucémicas, resultando em dormência e formigueiro	Tratar a doença leucémica

Cuidados Oraís Antes e Depois do Transplante de Progenitores Hematopoéticos

O tratamento da falência medular pode resultar num amplo espectro de complicações orais em doentes com AF. A prevenção e o controlo das complicações orais podem melhorar a qualidade de vida do doente e, em muitos casos, melhorar potencialmente os resultados do tratamento.

Exame Oral Antes do Transplante de Progenitores Hematopoéticos

Antes do tratamento da falência medular com TPH, os doentes devem ser submetidos a um exame oral completo e uma avaliação dentária. O exame dentário deve concentrar-se na eliminação de quaisquer doenças bucais e dentárias que possam contribuir para complicações orais durante o tratamento. Dentes com mau prognóstico a longo prazo devido à doença periodontal e/ou dentes considerados não restauráveis devem ser extraídos. Em situações em que as extrações não são possíveis devido ao estado clínico do doente, antibióticos de liberação prolongada podem ser colocados em bolsas periodontais profundas para reduzir os níveis de bactérias na região durante várias semanas e, assim, reduzir o risco de infeções periodontais.

Os doentes devem ser informados sobre as potenciais complicações orais do TPH, incluindo as causas, prevenção e tratamento das complicações. Os doentes devem aceitar a responsabilidade de manter o mais alto nível de higiene oral e aderir aos protocolos para reduzir o risco de complicações orais da falência medular e do TPH.

Cuidados Oraís Pós-Transplante de Progenitores Hematopoéticos

A higiene bucal de rotina após o TPH é essencial para ajudar a manter a saúde oral e prevenir infeções e problemas de hemorragia associados a gengivite e doença periodontal. Assim que os exames dentários forem retomados após o TPH, o dentista deve examinar cuidadosamente os dentes e os tecidos periodontais e devem ser obtidas imagens de raio-x se as imagens pré-transplante não estiverem disponíveis. No entanto, o tratamento odontológico eletivo de rotina, incluindo limpeza e restaurações dentárias, deve esperar até que o sistema imunológico do doente esteja suficientemente recuperado.

Se um doente precisar urgentemente de tratamento odontológico antes que o sistema imunológico tenha recuperado, o dentista e o médico do doente devem decidir quais os cuidados adicionais de suporte que são necessários. Os cuidados de suporte podem incluir antibióticos profiláticos, imunoglobulina G, ajuste das doses de esteroides e transfusão de plaquetas se o doente apresentar risco significativo de hemorragia. Os antibióticos profiláticos parecem ser eficazes, com os protocolos a ser prolongados se houver infeção dentária em curso ou se houver preocupação com atraso na cicatrização. Os dentistas devem minimizar a pulverização dos equipamentos odontológicos usando barreiras de borracha e dispositivos de sucção de alto volume para reduzir a

probabilidade de um doente a recuperar do TPH inalar quaisquer substâncias infecciosas ou perigosas durante o tratamento odontológico. A equipa de cuidados dentários também deve procurar reduzir a complexidade dos tratamentos e encurtar os tempos de tratamento.



Resumo

Doentes com AF têm um risco aumentado de desenvolver carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP). Vários estudos destacaram o papel de uma higiene bucal adequada na prevenção do CCECP e, embora as evidências ainda não sejam conclusivas, recomenda-se que todos os doentes com AF sigam as melhores práticas de cuidados e de avaliação bucal. Todos os doentes com AF, incluindo pediátricos e adultos, devem ser avaliados por um dentista a cada seis meses. O exame oral para CCECP deve começar no máximo aos 10 anos (ver Capítulo 5). Doentes com AF devem ser encorajados a adotar excelentes práticas de higiene oral, que incluem escovagem dos dentes duas vezes por dia, remoção da placa bacteriana entre os dentes e devem evitar pastas de dentes com triclosan ou peróxido de hidrogénio e soluções bucais com álcool. As radiografias digitais usadas para avaliação odontológica de rotina não aumentam o risco de cancro e apoiam os cuidados odontológicos para cáries ou problemas bucais comuns aos doentes com AF. A saúde oral de doentes com AF submetidos a transplante de progenitores hematopoéticos (TPH) deve ser monitorizada de perto antes e após o transplante.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

David K. Fiaschetti, DDS

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD
PFARN

Referências

1. Maier, H., et al., *Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1993. 108(6): p. 655-61.

2. Abnet, C.C., et al., *Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008. 17(11): p. 3062-8.
3. Meurman, J.H. and J. Uittamo, *Oral micro-organisms in the etiology of cancer*. *Acta Odontol Scand*, 2008. 66(6): p. 321-6.
4. Hooper, S.J., M.J. Wilson, and S.J. Crean, *Exploring the link between microorganisms and oral cancer: a systematic review of the literature*. *Head Neck*, 2009. 31(9): p. 1228-39.
5. Tezal, M., et al., *Chronic periodontitis and the incidence of head and neck squamous cell carcinoma*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. 18(9): p. 2406-12.
6. Meurman, J.H., *Oral microbiota and cancer*. *J Oral Microbiol*, 2010. 2.
7. Bebek, G., et al., *Microbiomic subprofiles and MDR1 promoter methylation in head and neck squamous cell carcinoma*. *Hum Mol Genet*, 2012. 21(7): p. 1557-65.
8. Correa, P. and J. Houghton, *Carcinogenesis of Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 2007. 133(2): p. 659-72.
9. Di Pilato, V., et al., *The esophageal microbiota in health and disease*. *Ann N Y Acad Sci*, 2016. 1381(1): p. 21-33.
10. Mima, K., et al., *Fusobacterium nucleatum and T cells in colorectal carcinoma*. *JAMA Oncol*, 2015. 1(5): p. 653-61.
11. Mattioli, T.M., et al., *Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in fanconi anemia*. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010. 32(2): p. e46-9.
12. Werner, C.W. and R.A. Seymour, *Are alcohol containing mouthwashes safe?* *Br Dent J*, 2009. 207(10): p. E19; discussion 488-9.
13. Cortelli, S.C., et al., *Long-term management of plaque and gingivitis using an alcohol-free essential oil containing mouthrinse: a 6-month randomized clinical trial*. *Am J Dent*, 2013. 26(3): p. 149-55.
14. American Dental Association. *Oral health topics-X-rays and radiographs*. 2020; Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/x-rays>.
15. Linet, M.S., et al., *Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures*. *CA Cancer J Clin*, 2012. 62(2): p. 75-100.
16. Health Physics Society. *Dental-Patient Issues*. 2020; Available from: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/dentalpatientissuesqa.html>
17. Crespo-Lopez, M.E., et al., *Mercury and human genotoxicity: critical considerations and possible molecular mechanisms*. *Pharmacol Res*, 2009. 60(4): p. 212-20.
18. Schmalz, G., *The biocompatibility of non-amalgam dental filling materials*. *Eur J Oral Sci*, 1998. 106(2 Pt 2): p. 696-706.
19. Fleisch, A.F., et al., *Bisphenol A and related compounds in dental materials*. *Pediatrics*, 2010. 126(4): p. 760-8.
20. Vaccarezza, G.F., J.L. Antunes, and P. Michaluart-Junior, *Recurrent sores by ill-fitting dentures and intra-oral squamous cell carcinoma in smokers*. *J Public Health Dent*, 2010. 70(1): p. 52-7.
21. Piemonte, E.D., J.P. Lazos, and M. Brunotto, *Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer*. *J Oral Pathol Med*, 2010. 39(7): p. 513-7.

Capítulo 7

Cuidados Ginecológicos em Doentes do Sexo Feminino com Anemia de Fanconi

Introdução

Doentes com anemia de Fanconi (AF) têm, atualmente, uma elevada probabilidade de atingir a idade reprodutiva devido ao aumento da esperança de vida relacionada com a melhoria dos cuidados clínicos. Quando os doentes com AF atingem a idade adulta jovem, devem ser monitorizadas e tratadas as questões de saúde específicas de género. Este capítulo apresenta uma visão geral dos problemas clínicos que as doentes do sexo feminino com AF podem enfrentar durante sua vida reprodutiva. Esses problemas incluem atraso na puberdade, menarca irregular, insuficiência ovárica primária, início precoce da menopausa, redução da fertilidade e da vida reprodutiva e cancro ginecológico. As recomendações para os cuidados clínicos das complicações ginecológicas que podem ocorrer durante e após o transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH) também são discutidas.

Puberdade e Menarca

Aproximadamente 9 em cada 10 mulheres saudáveis têm a menarca dentro de três anos após o desenvolvimento dos botões mamários, o que normalmente ocorre entre os 11 e os 16 anos. A maioria das doentes com AF atinge a puberdade dentro da faixa etária normal; no entanto, algumas podem ter um atraso na puberdade ou não ter menarca até ao meio da adolescência. O atraso na puberdade é definido como desenvolvimento do botão da mamário entre os 13-14 anos em jovens com baixo peso corporal [1, 2]. O

atraso na puberdade em doentes do sexo feminino com AF pode resultar de um baixo índice de massa corporal ou transplante de progenitores hematopoéticos (TPH) realizado durante a infância. Doentes do sexo feminino com AF que não apresentem desenvolvimento mamário aos 13 anos ou não menstruem dentro de três anos após o desenvolvimento dos botões mamários (aos 15 anos) devem ser avaliadas quanto à disfunção hipotalâmica [1-3]. Conforme discutido no Capítulo 10, muitas doentes experimentam outros distúrbios endócrinos, incluindo hipotireoidismo e disfunção hipotalâmica [4]. O hipotireoidismo, se não reconhecido e não tratado, pode contribuir para períodos irregulares e infertilidade. O hipogonadismo hipotalâmico está associado a puberdade tardia, amenorreia e infertilidade [3]. Se a puberdade atrasar ou não ocorrer, as doentes podem precisar de suplementação hormonal para otimizar o crescimento [4-6].

Menorragia

Doentes do sexo feminino com AF podem apresentar menorragia ou sangramento menstrual intenso como resultado de trombocitopenia ou ciclos anovulatórios. A menorragia pode causar anemia, necessitar de suplementação com ferro oral ou endovenoso³ e eventual transfusão de sangue. Em doentes com anemia grave, pode ser benéfico suprimir a menstruação para limitar qualquer perda de sangue que possa piorar a anemia. Doentes com sangramento menstrual intenso devem fazer um hemograma completo. Pode ser feita uma ecografia para descartar outras potenciais causas de fluxo menstrual excessivo, como pólipos ou miomas submucosos que se formam no revestimento do útero.

Problemas Ginecológicos Associados ao Transplante de Progenitores Hematopoéticos

Supressão Menstrual

Os regimes de TPH geralmente resultam em anemia e trombocitopenia severas; pelo que a supressão menstrual é recomendada em doentes com AF durante o TPH. Idealmente, os medicamentos que suprimem o fluxo menstrual devem ser iniciados um a dois meses antes do TPH para aumentar a probabilidade de que a menstruação tenha cessado no momento do TPH. As opções para a supressão da menstruação em doentes com AF incluem hormonas reprodutivas, como estrogénio, progesterona e uma classe de medicamentos conhecidos como agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina (HLGn) [7]. Os medicamentos contendo estrogénio aumentam o risco de tromboembolismo venoso e, dependendo do diagnóstico da doente ou do regime de tratamento, podem estar contraindicados. O acetato de leuprolida, um tipo de agonista da HLGn, demonstrou ser eficaz na indução da supressão da hormona ovárica em doentes

³ “necessitar de suplementação com ferro oral ou endovenoso” texto introduzido na Versão Portuguesa

agendadas para TPH [8-11]. Doentes que estão a ser tratadas com acetato de leuprolida para reduzir o fluxo menstrual excessivo, podem tomar concomitantemente a hormona oral (terapêutica "add-back", geralmente com progestina noretisterona) para controlar quaisquer sintomas da menopausa e prevenir a osteoporose, que está associada a longo prazo (mais de 6 meses) à exposição ao acetato de leuprolida e a outros agonistas HLGn [5].

Doença do Enxerto-Contra-o-Hospedeiro Genital

Doentes do sexo feminino com AF que se submetem a TPH podem apresentar doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) (ver Capítulo 3) na área anogenital. A ampla variação na incidência descrita de 3-49% de DEcH vulvovaginal sugere que a taxa real é desconhecida [12, 13]. Os sintomas incluem dor ou prurido vulvovaginal, disúria, dispareunia, dificuldade de inserção de tampão vaginal ou sangramento pós-coito. Os achados do exame incluem eritema cutâneo vulvar e dor ao toque suave, com alterações diagnósticas específicas da mucosa (denominadas alterações semelhantes a líquen plano ou esclerose), fissuras, erosões, cicatrizes vulvares ou vaginais, incluindo perda da aparência vulvar normal (incluindo dobras vulvares). As terapêuticas tópicas, incluindo esteroides e moduladores imunológicos, anéis vaginais de estrogénio e dilatadores, são os pilares do tratamento [14]. Os exames genitais a doentes do sexo feminino com AF que se submeteram a TPH devem incluir o tipo de alterações acima descritas para distinguir a DEcH genital de outras condições, incluindo doenças genitais relacionadas com o HPV [12, 15].

Insuficiência Ovárica Primária

Normalmente a menopausa é diagnosticada por volta dos 51 anos nas mulheres nos Estados Unidos. A menopausa que ocorre antes dos 40 anos é considerada prematura. Em contraste, a maioria das doentes com AF apresenta insuficiência ovárica primária (IOP) por volta dos 30 anos. O diagnóstico médico de IOP é referido como "menopausa prematura". Na IOP, também descrita como reserva ovárica diminuída, a função ovárica pode ser intermitente. Até 10% das mulheres com IOP têm concepção espontânea. A IOP é um espectro de baixa reserva ovárica, declínio da função ovárica, fertilidade reduzida e deficiência de estrogénio. Os níveis da hormona estimulante do folículo (FSH) medidos duas vezes, com dois meses de intervalo, e níveis persistentemente elevados associados a menstruações irregulares confirmam o diagnóstico de IOP. Em meninas que se submeteram a terapêutica gonadotóxica antes da menarca (por exemplo, em regimes de TPH), uma ausência ou interrupção do desenvolvimento pubertário juntamente com FSH elevada são indicativos de IOP. As duas funções principais dos ovários são produzir as hormonas estrogénio e progesterona e liberar óocitos maduros para a fertilidade. Em doentes com IOP, ambas as funções estão afetadas.

Do ponto de vista da produção hormonal, qualquer doente do sexo feminino com AF que tenha recebido terapêutica gonadotóxica antes ou depois da puberdade deve ser monitorizada para IOP. Para doentes pré-púberes, a FSH deve ser avaliada anualmente

até que seja determinado se a terapêutica hormonal está indicada para iniciar a puberdade. Esta monitorização geralmente é feita em consulta com um endocrinologista. A terapêutica hormonal para o desenvolvimento da puberdade é composta por doses crescentes da hormona durante as quais a altura (o “surto de crescimento” normal da puberdade) também é monitorizada. Para doentes que não foram submetidas a terapêutica gonadotóxica e que estão na pós-puberdade, sugere-se a monitorização clínica do padrão menstrual e a monitorização periódica da FSH.

Terapêutica Hormonal

O tratamento hormonal ideal para doentes com AF e IOP serve para substituir as hormonas que seriam produzidas pelo ovário antes da menopausa, um tratamento diferente da terapêutica hormonal (TH) para a menopausa que se concentra nos sintomas da menopausa. Dois tipos de TH podem ser administrados a doentes com IOP até atingirem os 50 anos: anticoncepcionais orais (ACOs) ou TH pós-menopausa, que consiste em doses baixas a fisiológicas de estrogénio e progesterona. Qualquer estratégia de TH é superior a nenhuma terapêutica, tendo em conta os efeitos nos ossos e outros aspetos da saúde [16, 17]. Muitos médicos e o *American College of Obstetricians* favorecem as recomendações de regimes pós-menopáusicos com estrogénio suficiente (doses ligeiramente mais altas) para manter a saúde óssea [17, 18]. Não foram realizados grandes estudos comparando várias doses e tipos de TH para contraceção hormonal. Dada a idade jovem de início da IOP, as doentes podem beneficiar do uso de anticoncepcionais orais em vez de TH para prevenir a gravidez. A dose na TH é menor e, por isso, pode não ser eficaz na prevenção da gravidez. Esta é uma oportunidade para uma decisão compartilhada em relação ao uso de contraceptivos orais *versus* terapêutica hormonal da menopausa para uma saúde óssea ideal. Além disso, os anticoncepcionais orais administrados a mulheres na pré-menopausa protegem contra o cancro do ovário e provavelmente têm um impacto mínimo no risco de cancro de mama na população em geral, bem como em doentes com variantes nos genes *FANCS/BRCA1* e *FANCD1/BRCA2* [16, 19]. Não se sabe se o mesmo efeito protetor dos anticoncepcionais orais ocorre em indivíduos com IOP ou AF que têm variantes no gene *FANCD1/BRCA2* [20, 21].

Na população em geral, mulheres com IOP que não façam TH tendem a ter taxas mais elevadas de osteoporose, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral, doença geral e morte em comparação com aquelas que tomam hormonas [22]. Também não está claro se os riscos da TH descritos em mulheres em pós-menopausa são os mesmos para mulheres com IOP que estão a repor e a receber níveis fisiológicos de hormona. Portanto, a TH deve ser recomendada em doentes do sexo feminino com AF que têm IOP e não usam anticoncepcionais. Os objetivos da TH na IOP incluem níveis que mantenham a saúde óssea, cardiovascular e sexual [16]. A terapêutica hormonal também continua a ser o tratamento mais eficaz para os sintomas da menopausa (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Medicamentos para o tratamento dos afrontamentos da menopausa

Agente	Tipo de droga	Dose	Comentários
Terapêutica hormonal combinada (TH) [23]	Hormona (estrogênio e progesterona)	Estão disponíveis várias opções orais e transdérmicas	Geralmente contraindicada em sobreviventes de cancro de mama; terapêutica combinada recomendada em doentes com útero; os doentes podem ter hemorragia uterina após a interrupção da terapêutica
Fluoxetina, Paroxetina [24]	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina	Fluoxetina: 20 mg por dia Paroxetina: 10-25 mg por dia	As contraindicações incluem síndrome neuroléptica, síndrome da serotonina; interações medicamentosas com tamoxifeno
Escitalopram ou Citalopram [24]	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina	Escitalopram: 10-20 mg por dia Citalopram: 10-20 mg por dia	As contraindicações incluem síndrome neuroléptica, síndrome da serotonina; pode ser usado com tamoxifeno
Venlafaxina, Desvenlafaxina [24]	Inibidor seletivo de recaptção de norepinefrina	Venlafaxina: 37,5-150 mg/dia Desvenlafaxina: 100-150 mg/dia	As contraindicações incluem síndrome neuroléptica, síndrome da serotonina; pode ser usado com tamoxifeno; efeitos colaterais, incluindo boca seca, anorexia e náusea, mais comuns em doses mais altas
Gabapentinóides [24]	Anticonvulsivante	300 mg por via oral até três vezes/dia	Melhoria dos afrontamentos; efeitos colaterais iniciais, incluindo tonturas, instabilidade e sonolência, geralmente melhoram com o tempo
Acetato de megestrol [23]	Hormona (progestagênio)	20-40 mg/dia	As doentes podem apresentar hemorragia uterina após a interrupção da terapêutica; pode causar inchaço; estimula o apetite
Noretindrona	Hormona (progestagênio)	NA: 5-10mg/dia	Os efeitos colaterais incluem inchaço, aumento de peso, dor de estômago, diarreia, gases
Estrogénios conjugados e bazedoxifeno [23, 25, 26]	Hormona (estrogênio e modulador do recetor de estrogênio selecionado)	0,625mg/20 mg por dia	Os efeitos colaterais incluem espasmos musculares, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal
Extrato de pólen [24, 27,28]	Pólen de flores, não hormonal	2 comprimidos por dia	Sem contraindicação, mesmo se alergia a abelhas; verificar sempre com o médico antes de iniciar qualquer medicação
Cloridrato de clonidina [24]	Anti-hipertensor	0,1 mg oral 2id, ou 0,1 mg por adesivo transdérmico semanalmente	Usado com menos frequência; os efeitos colaterais incluem hipotensão, delírio, boca seca, tontura, sedação e constipação

Tabela 2. Medicamentos hormonais para a secura vaginal e sintomas geniturinários da menopausa.

Agente	Tipo de droga	Dose	Comentários
Tratamentos hormonais [29]	Creme hormonal (estrogénio)	½ - 1 aplicador totalmente inserido na vagina na hora de dormir por 10 dias; 2 vezes/semana, depois disso para manutenção	Confuso; absorvido pela circulação geral
Anel vaginal de estradiol [30]	Anel hormonal (estrogénio)	1 anel 7,5 mcg/24h, inserido na vagina a cada 3 meses	Pouco absorvido pela circulação geral; anéis de dose mais alta requerem o uso de progesterona
Comprimidos de estradiol [31, 32]	Hormona (estrogénio)	Comprimido de 10 mcg 1 comprimido inserido na vagina na hora de dormir por 14 dias; 2 vezes/semana, depois disso para manutenção	Absorção mínima na circulação geral

Os resultados da *Women's Health Initiative*, um estudo em curso sobre problemas de saúde em mulheres na pós-menopausa, indicavam inicialmente que a TH estava associada a um risco ligeiramente aumentado de cancro da mama e a riscos maiores de ataque cardíaco, derrame e doença tromboembólica, enquanto protegia contra a perda óssea [33]. No entanto, uma reavaliação recente dos dados deste estudo sugere que o tratamento contínuo com estrogénios por si só diminui ou não tem efeito sobre o risco de cancro da mama [34]. Estas observações podem não se aplicar a todas as preparações de estrogénios, uma vez que nem todos os estrogénios foram estudados e o tipo de estrogénio estudado pode ter efeitos protetores na mama. É importante ressaltar que apenas as mulheres que se submeteram a histerectomia são candidatas à terapêutica apenas com estrogénio; a terapêutica combinada com estrogénio e progesterona resultou num risco ligeiramente aumentado de cancro da mama. No entanto, como afirmado acima, esses riscos foram observados em mulheres na pós-menopausa e não se aplica a mulheres mais jovens com IOP.

Densidade Óssea

A maioria das crianças e adolescentes com AF tem uma densidade mineral óssea (DMO) normal quando os resultados são ajustados para a estatura [35]; no entanto, doentes do sexo feminino com AF podem ter baixa densidade óssea devido aos efeitos colaterais do tratamento com TPH. Jovens com IOP antes do pico de massa óssea aos 30 anos, e que não fazem terapêutica hormonal, estão em risco de fraturas ósseas e podem desenvolver osteoporose com perda óssea adicional. Existem muitas opções terapêuticas para a osteoporose que incluem medicamentos conhecidos como bisfosfonatos, incluindo alendronato e risederonato, que previnem a reabsorção óssea, e hormonas (estrogénio e

raloxifeno), que constroem os ossos. Doentes que não toleram medicamentos orais ou que são resistentes a outros tratamentos podem beneficiar de infusões de ácido zoledrónico ou teriparatida. Para prevenir a perda óssea, a maioria das doentes com AF na pós-menopausa, incluindo aquelas com IOP, devem tomar suplementos de cálcio (1200-1500 mg/dia) e vitamina D (400-800 IU/dia). Muitas mulheres são deficientes em vitamina D, possivelmente devido, em parte, ao uso de filtro solar, que pode reduzir a quantidade de vitamina D que o corpo produz em resposta à exposição solar. Os níveis de vitamina D podem ser quantificados para determinar se a suplementação é necessária.

Saúde Sexual

É importante que os médicos pesquisem e abordem as questões da saúde sexual porque a sexualidade é um aspeto importante da qualidade de vida. A insuficiência ovárica primária pode ser acompanhada por muitos sintomas que podem prejudicar a função sexual da mulher, incluindo afrontamentos, secura vaginal e dispareunia (os tratamentos hormonais sugeridos para estes sintomas são discutidos acima e mostrados nas Tabelas 1 e 2). Condições relacionadas com tratamentos anteriores, como DEcH vulvovaginal, também podem afetar a função sexual.

O tratamento da disfunção sexual deve ser individualizado. Terapêutica hormonal e muitas opções não-hormonais estão disponíveis para controlar os sintomas da menopausa (uma amostra destas opções é apresentada nas Tabelas 1 e 2). Para doentes com IOP, para além da TH sistémica, pode ser necessária a terapêutica com estrogénio tópico para tratar os sintomas geniturinários da menopausa. A secura vaginal e a dor durante a relação sexual também podem ser tratadas com produtos sem prescrição médica, incluindo hidratantes de ação prolongada, lubrificantes, cápsulas e supositórios de vitamina E e ácido hialurónico vaginal [36-38]. Doentes com IOP ou DEcH vulvovaginal também podem precisar de tratamento com dilatadores vaginais se houver estenose vaginal. A fisioterapia, incluindo a fisioterapia do assoalhado pélvico, também pode ser apropriada em algumas doentes. Mulheres com condições médicas crónicas podem ter maior risco de depressão, preocupações com a imagem corporal ou isolamento social, o que também pode afetar a função sexual. As questões de saúde mental e/ou relacionamento relativas à disfunção sexual são mais bem orientadas, conforme apropriado, com um psicólogo, psiquiatra ou terapeuta de saúde sexual.

Vida Reprodutiva, Fertilidade e Gravidez

Doentes do sexo feminino com AF podem ter filhos, mas frequentemente apresentam redução da fertilidade e encurtamento da vida reprodutiva devido à menarca tardia, menopausa precoce e redução da fertilidade [4, 6, 39, 40].

Alguns fatores que afetam a fertilidade e a saúde reprodutiva em doentes com AF incluem:

- Menopausa precoce
- Períodos menstruais infrequentes (oligomenorreia)
- Ausência de períodos menstruais (amenorreia)
- Radiação e quimioterapia antes do TPH

Contraceção

O aconselhamento contraceptivo é a parte central dos cuidados ginecológicos em doentes com AF sexualmente ativas que não desejem engravidar. Este aconselhamento inclui doentes com diagnóstico de IOP, porque ovulação imprevisível e aleatória pode ocorrer nestas doentes, resultando em 5-10% de probabilidade de gravidez. Se as doentes em idade reprodutiva forem sexualmente ativas e a gravidez não for desejada, o uso de anticoncepcionais é recomendado e a ausência do período menstrual justifica o teste de gravidez [41]. As pílulas anticoncepcionais orais também podem ser prescritas para melhorar a regularidade menstrual em doentes com períodos irregulares. O aconselhamento anticoncepcional de doentes com AF oferece a oportunidade de enfatizar a importância de práticas sexuais seguras e da pesquisa de infecções sexualmente transmissíveis [42] e vacinação contra o papilomavírus humano (HPV) (consulte a secção "Recomendações para Vacinação Contra o Papilomavírus Humano" neste capítulo para obter mais detalhes).

Taxas de Fertilidade e de Gravidez

Foram descritas gravidezes em doentes com AF, tanto naquelas que foram tratadas com TPH como nas que não foram [39, 40]. Em todas as publicações, muito poucas doentes com AF engravidam após os 30 anos de idade; a maior parte das gravidezes ocorre por volta dos 20 anos. Algumas mulheres com AF cujas gestações ocorrem em idades mais avançadas podem ter formas mais leves de AF e não parecem afetadas até que o agravamento da anemia relacionada com a AF tenha sido diagnosticado durante a gravidez [43].

A maioria das informações sobre a fertilidade em doentes do sexo feminino com AF que não foram submetidas a TPH é compilada a partir de relatos de casos, sugerindo que estas mulheres têm uma baixa taxa de gravidez, variando de 15% entre as mulheres em terapêutica androgénica a 29% em mulheres que não tomam androgénios [39]. Esta baixa taxa de fertilidade é apoiada por estudos em modelos animais de AF [6]. Mulheres que concebem enquanto tomam androgénios devem interromper imediatamente a terapêutica para minimizar o risco de masculinizar um feto feminino.

Em relação à gravidez após TPH, entre 101 doentes com AF com mais de 16 anos que se submeteram a TPH durante um período de 30 anos, apenas 10 doentes (10%) conceberam e todos os bebés nasceram antes dos 26 anos [40]. Destas 10 doentes, quatro tiveram dois filhos cada. Cinco destas doentes apresentaram, pelo menos, sinais transitórios de insuficiência gonadal antes da gravidez. Neste estudo a idade média no

transplante foi de 12 anos e as gravidezes ocorreram entre 4 a 17 anos após o TPH [40]. Esta taxa de gravidez é um pouco mais alta do que as taxas de gravidez relatadas após TPH na população em geral, o que pode ser devido às doses mais baixas de radiação e quimioterapia recebidas por doentes com AF e à sua idade relativamente mais jovem no momento do transplante.

Monitorização da Insuficiência Ovária Primária e Infertilidade

Endocrinologistas especialistas em reprodução e outros médicos avaliam atualmente a hormona anti-mülleriana (HAM) como um marcador de “reserva ovária”, ou uma estimativa do número de folículos imaturos que mais tarde podem ser capazes de se tornar oócitos maduros. A HÂM é produzida pelos folículos pequenos e imaturos no ovário e não varia ao longo do ciclo menstrual, mas diminui lentamente ao longo da vida reprodutiva da mulher. Num estudo em doentes com AF o nível de HAM foi extremamente baixo em todas as doentes com mais de 25 anos, o que reflete a conhecida baixa fertilidade e a IOP nessas mulheres [44]. O tratamento quimioterápico demonstrou reduzir, pelo menos temporariamente, os níveis de HAM [45]. Considerando estas observações, quantificar os níveis de HAM ao longo do tempo pode permitir que doentes com AF procurem tratamentos de preservação da fertilidade antes ou quando níveis decrescentes de HAM forem detetados, antes do início do IOP.

Riscos para a Fertilidade e Métodos de Preservação da Fertilidade

As doentes do sexo feminino com AF têm baixa fertilidade em geral e alguns tratamentos envolvendo quimioterapia ou irradiação pélvica podem prejudicar ainda mais a fertilidade. Em particular, os regimes de TPH geralmente requerem quimioterapia e irradiação pré-transplante que representam um risco significativo de infertilidade. Em fevereiro de 2013, o Comité de Ética da Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva emitiu recomendações para a preservação e reprodução da fertilidade em doentes com cancro [46]. A mensagem mais importante dessas recomendações é que os médicos devem informar os doentes sobre as opções de preservação da fertilidade antes do início das terapêuticas gonadotóxicas. Os riscos conhecidos de infertilidade e de IOP em doentes com AF levam a considerar a criopreservação eletiva de ovócitos ou de embriões antes que ocorra a insuficiência ovária.

A criopreservação de embriões e ovócitos tem uma excelente taxa de sucesso e pode ser considerada sempre que estiver disponível e for clinicamente viável. O processo requer um mês ou mais. Em contexto de tratamento do cancro este procedimento não parece comprometer o tratamento oportuno nem aumentar o risco de mortalidade [47, 48]. No entanto, o estado clínico da doente e a urgência de concluir as etapas seguintes do tratamento (por exemplo, iniciar o tratamento urgente para um cancro) continuam a ser as questões limitantes. Novos protocolos de reprodução assistida estão a possibilitar um tempo menor para a recuperação de ovócitos.

Outras opções realistas para alcançar a maternidade devem ser discutidas com as doentes, incluindo óvulos de dadores, adoção e "barriga de aluguer". Várias opções estão a ser ativamente procuradas, incluindo criopreservação do tecido ovárico e agonistas da

hormona libertadora de gonadotrofina [9], que habitualmente são usados para suprimir a menstruação e podem proteger os ovários dos efeitos gonadotóxicos da radiação e da quimioterapia [22]. No entanto, métodos comprovados de preservação da fertilidade são preferidos em relação às opções experimentais.

Alguns pais de crianças com AF exploram o uso de tecnologias de reprodução assistida, como fertilização *in vitro* com seleção de embriões e compatibilidade de tecidos para conceber crianças sem AF. Estas crianças podem fornecer células estaminais para ajudar no tratamento precoce dos seus irmãos com AF (ver Capítulo 3). Como parte das tecnologias de reprodução assistida, o diagnóstico genético pré-implantatório pode ser realizado para identificar o *status* de AF dos embriões e implantar apenas aqueles que são negativos para AF (ver Capítulo 2). Se o diagnóstico genético pré-implantatório não estiver disponível, a amniocentese ou a biópsia de vilosidades coriônicas pode ser usada para determinar o *status* de AF de um feto durante a gravidez.

Riscos Durante a Gravidez e o Parto

Quando uma doente com AF concebe, independentemente de ter sido submetida a TPH, um especialista em medicina materno-fetal deve trabalhar em estreita colaboração com o hematologista da doente. Os riscos da gravidez variam com base no estado clínico atual da mulher, diagnósticos e tratamentos anteriores; no entanto, alguns riscos podem ser comuns a todas as doentes com AF.

Em mulheres que não se submeteram a TPH, a maior série de casos mostrou que os parâmetros hematológicos diminuíram significativamente durante a gravidez em mais de metade das doentes com AF; esta diminuição está associada a trombocitopenia e à necessidade de transfusões de sangue, mas não aumentou o risco de morte da mãe [39]. Em contraste, um número semelhante de transfusões e um risco aumentado de mortalidade foram observados em doentes do sexo feminino com anemia aplástica, uma condição que ocorre quando a medula óssea não produz células sanguíneas suficientes [39]. Em comparação com doentes do sexo feminino na população em geral, doentes com AF que não foram submetidas a TPH tiveram uma taxa maior de complicações na gravidez, como pré-eclâmpsia, eclâmpsia e abortos espontâneos [39]. Neste mesmo estudo, doentes com AF tiveram uma taxa maior de cesarianas do que as suas pares saudáveis, o que foi atribuído à baixa estatura e à pélvis pequena das doentes com AF; as doentes com AF também tiveram uma maior taxa de falta de progressão durante o trabalho de parto [39].

Cancros Ginecológicos

Foram descritas taxas elevadas de cancros de células escamosas (CCE) do trato genital inferior, incluindo cancro cervical, vaginal, vulvar e anal, em doentes com AF. Doentes que se submeteram a TPH - especialmente aquelas que desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) (ver Capítulo 3) - têm um risco maior de CCE em comparação com doentes que não se submeteram a TPH [49, 50]. Em média, as doentes

com AF tendem a desenvolver cancro cervical e vulvar aos 25 e 27 anos, respetivamente, enquanto que as mulheres na população em geral tendem a desenvolver cancro cervical aos 47 anos e cancro vulvar aos 72 [51-53]. Esta diferença de idade significa que doentes jovens com AF têm um risco milhares de vezes maior de cancro vulvar e pelo menos 100 vezes maior risco de cancro cervical em comparação com mulheres jovens na população em geral [51-53]. Por este fato, o teste de diagnóstico de AF deve ser considerado em qualquer doente com o diagnóstico de cancro cervical antes dos 30 anos ou cancro vulvar antes dos 40 anos.

Papilomavírus Humano e Cancro Ginecológico em Doentes com Anemia de Fanconi

Em indivíduos com AF, a deteção de HPV em cancros primários de células escamosas anogenitais ou da cabeça e pescoço foi alta num estudo [54] e baixa em cancro vulvar ou ausente nos cancros da cabeça e pescoço em dois outros estudos [55, 56]. É importante ressaltar que outros estudos detetaram altas taxas de HPV em lavagens bucais em adultos e crianças [57, 58] e estudos laboratoriais mostraram que a perda de componentes da via de AF nas células da mucosa e da pele estimula a proliferação de lesões de HPV (via amplificação do genoma de HPV). Estes estudos fornecem alguma evidência de que uma via de AF intacta limita o ciclo de vida do HPV [59]. A prevalência variável de HPV em cancros de células escamosas, as altas taxas de HPV em lavagens orais de indivíduos com AF de uma ampla faixa etária e o conhecimento do importante papel que a via de AF desempenha no controlo do HPV, no seu conjunto mostram que a compreensão atual do papel do HPV em tumores relacionados com AF está incompleta e são necessárias mais investigações. As discrepâncias no papel do HPV podem ser devidas a muitos fatores, incluindo diferenças na quantidade de vírus nos indivíduos estudados, diferenças geográficas na prevalência da infeção por HPV ou no modo de desenvolvimento do cancro de células escamosas entre indivíduos com AF. O teste para o HPV em doentes com AF do sexo feminino pode ser realizado ao mesmo tempo que o teste de Papanicolaou, embora a ausência de tipos de HPV de alto risco em doentes com AF não deva alterar o intervalo de triagem. Indivíduos com lesão intraepitelial escamosa (LIE) do trato genital também podem necessitar de citologia anal, anoscopia e biópsia da lesão para identificar LIE anal e cancros.

Recomendações para Vacinação Contra o Papilomavírus Humano

As recomendações atuais dos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos aconselham a vacinação de rotina contra o HPV para mulheres e homens [60]. Existem muitos tipos diferentes de HPV; a vacina atual protege contra os nove tipos de HPV mais comumente associados aos cancros cervicais, vaginais e vulvares e verrugas genitais. A vacina está disponível para idades entre os 9 e os 45 anos [61]; idealmente deve ser administrada antes que o indivíduo tenha sido exposto ao HPV através de relações sexuais. São recomendadas três doses da vacina para indivíduos saudáveis com 15 anos ou mais. Para indivíduos saudáveis com idades entre 9 e 14 anos, são recomendadas apenas duas doses da vacina para atingir a mesma resposta imunológica

[62]. Em Portugal a Direção Geral de Saúde recomenda a vacinação universal de rotina no âmbito do Programa Nacional de Vacinação com a vacina HPV às raparigas e rapazes ≥ 9 anos e < 27 anos de idade [norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx \(dgs.pt\)](https://www.dgs.pt/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx).⁴ A eficácia a longo prazo da vacinação contra o HPV é desconhecida, mas estudos mostraram que a imunidade continua por pelo menos 10 anos em indivíduos saudáveis [62]. Como as doentes do sexo feminino com AF têm um risco aumentado de cancro de células escamosas do trato genital inferior, é fortemente recomendado que recebam a vacinação contra o HPV a partir dos 9 anos de idade. Recentemente pequenos estudos transversais de indivíduos com AF após a vacinação contra o HPV mostraram uma resposta semelhante e durável em comparação com estudos em voluntários saudáveis, sugerindo que doentes do sexo feminino com AF responderão à vacinação [63, 64].

Atualmente não se sabe se os doentes com AF que recebem a vacinação irão requerer as três doses da vacina em série ou vacinações de reforço mais tarde na vida. Embora as vacinas contra o HPV não tratem ou curem doenças existentes relacionadas com o HPV, elas podem prevenir a aquisição de tipos de HPV que não estejam presentes. Como as vacinas contra o HPV não previnem todos os cancros do trato genital inferior observados em doentes com AF, as mulheres vacinadas devem ser submetidas a exames ginecológicos regulares, incluindo o teste de Papanicolau. É recomendada a revacinação (ou vacinação) contra o HPV após o transplante, pois irá diminuir o risco de adquirir HPV, pode reduzir a ocorrência de doenças relacionadas com o HPV e ajudar a minimizar o risco de cancros secundários [65]. Doentes do sexo feminino com AF vacinadas após TPH têm respostas imunes semelhantes àquelas doentes que não se submeteram a TPH e a mulheres saudáveis [63, 64].

Vigilância do Cancro Ginecológico

A deteção precoce de lesões pré-cancerosas em indivíduos com AF é fundamental para maximizar a sobrevivência. Há um debate em curso sobre o cronograma de rastreio do cancro ginecológico em doentes com AF. Embora seja importante estar vigilante, é igualmente importante não sobrecarregar as doentes submetendo-as a testes extra, ansiedade enquanto aguardam resultados e procedimentos potencialmente desnecessários. Tendo isto em conta, e porque estas doentes têm um alto risco de cancro vulvar precoce e atraso pubertário, as doentes com AF devem começar a ser rastreadas para o cancro ginecológico numa idade mais jovem do que a que é normalmente recomendada para mulheres na população em geral. Doentes com AF devem começar a fazer exames visuais dos genitais externos aos 13 anos. Doentes com AF sexualmente ativas, e todas as mulheres com AF com 18 anos ou mais, devem ser submetidas a exames ginecológicos regulares e abrangentes, incluindo teste de Papanicolau e inspeção cuidadosa do colo do útero, vagina e vulva. Em comparação, as recomendações atuais para mulheres sem AF sugerem o início do exame de Papanicolau aos 21 anos [66].

⁴ Frase introduzida na Versão Portuguesa

Recomendações para Colposcopia e Biópsia

A colposcopia da vulva, vagina ou colo do útero deve ser realizada quando for observada qualquer área anormal na inspeção visual ou se um teste de citologia cervical for anormal. As lesões identificadas durante a colposcopia ou exame de rotina devem ser biopsiadas imediatamente. Os médicos devem fazer a biópsia mesmo nas lesões com aparência benigna, pois as lesões malignas podem ter uma aparência atípica e a biópsia é a única maneira de excluir doenças pré-cancerosas que precisem de tratamento ou o cancro. Qualquer doente com AF com o diagnóstico de lesão intraepitelial escamosa (LIE, uma lesão pré-cancerosa que aumenta o risco de desenvolvimento de cancro) deve ser submetida, a cada quatro a seis meses, a exames ginecológicos com biópsia de quaisquer lesões.

Doentes com AF e os médicos podem deparar com grandes desafios com os testes de Papanicolau e colposcopia. Pode haver um número elevado de resultados de testes de Papanicolau “Insatisfatório para avaliação” devido a células insuficientes, provavelmente relacionado com hipoestrogenismo devido a IOP. A atrofia vaginal associada ao hipoestrogenismo também pode causar maior desconforto com exames com espéculo nestas doentes. Esse desconforto pode ser minimizado se os médicos realizarem os exames com espéculos de tamanho pediátrico ou muito estreitos, mesmo em doentes adultas, e lubrificarem o espéculo com água morna ou com uma camada fina de lubrificante à base de gel. Os procedimentos sob anestesia podem ser apropriados em doentes selecionadas.

Com estes desafios em mente, os médicos têm de pesar os riscos e benefícios da adesão estrita às recomendações sobre o teste de Papanicolau e colposcopia, que são baseadas na opinião de especialistas e, por vezes, desenvolvem um cronograma de acompanhamento individualizado com metas de triagem a longo prazo. Por exemplo, em doentes cujos resultados do teste de Papanicolau são “Insatisfatórios”, as recomendações atuais da Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical recomendam repetir o teste de Papanicolau em 2 a 4 meses; no entanto, numa doente com AF com genitais externos e exame com espéculo de aparência normal, um intervalo um pouco mais longo pode ser desejável, particularmente se for iniciado um estrogénio vaginal para tratar o hipoestrogenismo ou se for necessária sedação para obter o teste de Papanicolau.

A avaliação dos riscos e benefícios da colposcopia para uma doente com colo do útero e trato genital visualmente normais e exame de Papanicolau com células escamosas atípicas de significado indeterminado, negativo para HPV, é a oportunidade para uma tomada de decisão compartilhada em relação à opção de colposcopia *versus* aumento da frequência de exames de Papanicolau para vigilância.

Tratamento Cirúrgico do Cancro Ginecológico

O tratamento ideal para verrugas genitais ou LIE é a excisão cirúrgica ou ablação. As lesões vulvares também podem ser tratadas com drogas moduladoras da imunidade, como imiquimod, 5-fluorouracil (5-FU) ou interferon alfa [67, 68]. A área genital da doente

deve ser inspecionada periodicamente durante o tratamento com modulador imunológico para determinar se o tratamento está a funcionar e para identificar quaisquer efeitos colaterais adversos. Doentes com AF que têm LIE vulvar extensa podem beneficiar de uma combinação de tratamento cirúrgico e médico, conforme referido noutras populações de doentes [69]. Doentes com outras deficiências imunológicas geralmente respondem aos moduladores imunológicos dentro de algumas semanas. Doentes com AF podem beneficiar do tratamento a longo prazo com modulador imunológico devido à probabilidade de LIE recorrente ou refratária. Doentes com o diagnóstico de cancro do trato genital devem ser encaminhadas imediatamente para um oncologista ginecológico.

Triagem do Cancro da Mama em Doentes com Anemia de Fanconi

Cinco dos genes implicados na anemia de Fanconi (AF) são genes de suscetibilidade para o cancro da mama (ver Capítulo 2): *FANCD1 / BRCA2*, *FANCF / BRIP1*, *FANCN / PALB2*, *FANCG / RAD51C* e *FANCS / BRCA1*. Não foi estabelecido o risco de cancro da mama em indivíduos com AF com variantes destes genes ou de outros genes de AF; são necessárias mais investigações para desenvolver recomendações para o rastreio do cancro da mama em doentes com AF (independentemente da sua variante específica de AF).

A triagem em mulheres na população em geral que são portadoras de variantes dos genes *FANCD1 / BRCA2* e *FANCS / BRCA1* começa com exames anuais da mama e exames anuais de ressonância magnética (RMN) da mama a partir dos 25 anos. A frequência de exames de imagem aumenta aos 30 anos de idade para duas vezes por ano e inclui exames clínicos da mama e mamografia, alternando com RMN [70]. Em alguns casos a mamografia e a ressonância magnética são realizadas ao mesmo tempo, anualmente ou semestralmente. A ecografia é recomendada pela *Food and Drug Administration* dos EUA em conjunto com a mamografia, especialmente em mulheres com seios densos [71-73].

Não está claro se as recomendações de rastreio por mamografia se aplicam a doentes com AF, dada a sua elevada sensibilidade à radiação devido aos defeitos genéticos de reparação do ADN. Os riscos a longo prazo da exposição à radiação devem ser pesados contra os benefícios da deteção precoce [74]. A RMN pode reduzir a exposição à radiação e é muito sensível para detetar tumores de mama que podem passar despercebidos por outras técnicas de triagem. No entanto, a RMN não permite classificar definitivamente os tumores como benignos ou malignos e tem uma alta taxa de falsos positivos, pelo que é geralmente usada em conjunto com a mamografia [70]. Um estudo que avaliou o uso de RMN para rastreio de cancro da mama verificou que exames de mulheres na pré-menopausa tinham muito realce do fundo, independentemente do momento do ciclo menstrual, o que resultou num número elevado de diagnósticos falso-positivos de cancro; no entanto, os critérios de diagnóstico de lesões suspeitas permaneceram os mesmos, independentemente do aumento da taxa de falsos positivos

[75]. A RMN parece ser mais sensível para detetar tumores em doentes na menopausa, mesmo naquelas em terapêutica hormonal, porque o tecido mamário é menos denso [76, 77]. No futuro, a RMN pode ser preferida à mamografia em doentes pós-menopáusicas com AF como uma forma de minimizar a exposição à radiação das mamografias [78]; no entanto, essa abordagem não foi estudada na população com AF.



Resumo

Doentes do sexo feminino com anemia de Fanconi (AF) enfrentam problemas ginecológicos, incluindo início tardio da puberdade, hemorragia menstrual anormal, insuficiência ovárica primária, fertilidade reduzida e cancro. Os cuidados ginecológicos para doentes com AF devem cobrir o espectro destas complicações e concentrar-se afincadamente no rastreio do cancro. A avaliação ginecológica para o atraso da puberdade e lesões genitais deve começar aos 13 anos com exames vulvovaginais completos e teste de Papanicolau assim que a doente se tornar sexualmente ativa ou aos 18 anos. A triagem para o cancro ginecológico deve ser realizada a cada 6-12 meses com encaminhamento imediato para um oncologista ginecológico quando as lesões cancerígenas são confirmadas por biópsia. A ressecção cirúrgica é atualmente a melhor opção curativa para cancros ginecológicos em doentes com AF; por isso, a deteção precoce é fundamental. Atualmente não há recomendações de consenso para o rastreio do cancro de mama em doentes com AF; são necessárias mais investigações para definir o risco de cancro da mama em doentes com AF.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Mercedes Castiel, MD *
Lesley Breech, MD
Stephanie Cizek, MD
Melissa Merideth, MD
Pamela Stratton, MD

* Presidente do Comitê

Versão Portuguesa
Letícia Ribeiro, MD, PhD
PFARN

Referências

1. Fenichel, P., *Delayed puberty*. Endocr Dev, 2012. 22: p. 138-159.
2. ACOG Committee Opinion No. 651: *Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign*. Obstet Gynecol, 2015. 126(6): p. e143-6.
3. Genazzani, A.D., et al., *Diagnostic and therapeutic approach to hypothalamic amenorrhea*. Ann N Y Acad Sci, 2006. 1092: p. 103-13.
4. Petryk, A., et al., *Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment*. J Clin Endocrinol Metab, 2015. 100(3): p. 803-11.
5. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
6. Tsui, V. and W. Crismani, *The Fanconi Anemia Pathway and Fertility*. Trends Genet, 2019. 35(3): p. 199-214.
7. Milroy, C.L. and K.P. Jones, *Gynecologic care in hematopoietic stem cell transplant patients: a review*. Obstet Gynecol Surv, 2010. 65(10): p. 668-79.
8. Meirou, D., et al., *Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate*. Cancer, 2006. 107(7): p. 1634-41.
9. Cima, L.N., A. Colita, and S. Fica, *Perspectives on the co-treatment with GnRHα in female patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation*. Endocr Connect, 2017. 6(8): p. R162-R170.
10. Poorvu, P.D., et al., *Use and Effectiveness of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Prophylactic Menstrual Suppression in Postmenarchal Women Who Undergo Hematopoietic Cell Transplantation*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016. 29(3): p. 265-8.
11. Chang, K., M.A. Merideth, and P. Stratton, *Hormone Use for Therapeutic Amenorrhea and Contraception During Hematopoietic Cell Transplantation*. Obstet Gynecol, 2015. 126(4): p. 779-84.
12. Hamilton, B.K., et al., *Clinical management of genital chronic GvHD*. Bone Marrow Transplant, 2017. 52(6): p. 803-810.

13. Ciavattini, A. and N. Clemente, *Female genital tract chronic graft-versus-host disease: review of the literature*. *Anticancer Res*, 2015. 35(1): p. 13-7.
14. Shanis, D., et al., *Risks factors and timing of genital human papillomavirus (HPV) infection in female stem cell transplant survivors: a longitudinal study*. *Bone Marrow Transplant*, 2018. 53(1): p. 78-83.
15. Kornik, R.I. and A.S. Rustagi, *Vulvovaginal Graft-Versus-Host Disease*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2017. 44(3): p. 475-492.
16. Committee on Gynecologic, P., *Committee Opinion No. 698: Hormone Therapy in Primary Ovarian Insufficiency*. *Obstet Gynecol*, 2017. 129(5): p. e134-e141.
17. Cartwright, B., et al., *Hormone Replacement Therapy Versus the Combined Oral Contraceptive Pill in Premature Ovarian Failure: A Randomized Controlled Trial of the Effects on Bone Mineral Density*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(9): p. 3497-505.
18. Crofton, P.M., et al., *Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010. 73(6): p. 707-14.
19. Morch, L.S., et al., *Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2017. 377(23): p. 2228-2239.
20. Cibula, D., et al., *Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011. 11(8): p. 1197-207.
21. Havrilesky, L.J., et al., *Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis*. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(1): p. 139-47.
22. Parker, W.H., et al., *Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study*. *Obstet Gynecol*, 2013. 121(4): p. 709-16.
23. The, N.H.T.P.S.A.P., *The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*, 2017. 24(7): p. 728-753.
24. *Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society*. *Menopause*, 2015. 22(11): p. 1155-72; quiz 1173-4.
25. Goldberg, T. and B. Fidler, *Conjugated Estrogens/Bazedoxifene (Duavee): A Novel Agent for the Treatment of Moderate-to-Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause And the Prevention of Postmenopausal Osteoporosis*. *P T*, 2015. 40(3): p. 178-82.
26. Kagan, R., et al., *Patient considerations in the management of menopausal symptoms: role of conjugated estrogens with bazedoxifene*. *Ther Clin Risk Manag*, 2016. 12: p. 549-62.
27. Hellstrom, A.C. and J. Muntzing, *The pollen extract Femal--a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms*. *Menopause*, 2012. 19(7): p. 825-9.
28. Goldstein, S.R., M. Espie, and R. Druckmann, *Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system?* *Menopause*, 2015. 22(11): p. 1212-4.
29. Rioux, J.E., et al., *17beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis*. *Menopause*, 2000. 7(3): p. 156-61.
30. Weisberg, E., et al., *Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet*. *Climacteric*, 2005. 8(1): p. 83-92.
31. Bachmann, G., et al., *Efficacy of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis: a randomized controlled trial*. *Obstet Gynecol*, 2008. 111(1): p. 67-76.
32. Simon, J., et al., *Effective treatment of vaginal atrophy with an ultra-low-dose estradiol vaginal tablet*. *Obstet Gynecol*, 2008. 112(5): p. 1053-60.

33. Rossouw, J.E., et al., *Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial*. JAMA, 2002. 288(3): p. 321-33.
34. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. JAMA, 2013. 310(13): p. 1353-68.
35. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
36. Chen, J., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial*. J Sex Med, 2013. 10(6): p. 1575-84.
37. Edwards, D. and N. Panay, *Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?* Climacteric, 2016. 19(2): p. 151-61.
38. Panay, N., et al., *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy*. Menopause Int, 2013. 19(2): p. 59-68.
39. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. Br J Haematol, 1991. 77(3): p. 410-8.
40. Nabhan, S.K., et al., *Fertility recovery and pregnancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia patients*. Haematologica, 2010. 95(10): p. 1783-7.
41. *Committee opinion no. 605: primary ovarian insufficiency in adolescents and young women*. Obstet Gynecol, 2014. 124(1): p. 193-7.
42. Practice, A.C.o.G., *ACOG Committee Opinion No. 357: Primary and preventive care: periodic assessments*. Obstet Gynecol, 2006. 108(6): p. 1615-22.
43. Sorbi, F., et al., *Pregnancy in fanconi anaemia with bone marrow failure: a case report and review of the literature*. BMC Pregnancy Childbirth, 2017. 17(1): p. 53.
44. Sklavos, M.M., et al., *anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. 99(5): p. 1608-14.
45. Dillon, K.E., et al., *Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy*. Fertil Steril, 2013. 99(2): p. 477-83.
46. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o., *Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion*. Fertil Steril, 2018. 110(3): p. 380-386.
47. Allen, P.B., et al., *The impact of fertility preservation on treatment delay and progression-free survival in women with lymphoma: a single-centre experience*. Br J Haematol, 2018. 180(6): p. 901-904.
48. Moravek, M.B., et al., *Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation*. Fertil Steril, 2018. 109(2): p. 349-355.
49. Rosenberg, P.S., et al., *Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants*. Blood, 2005. 105(1): p. 67-73.
50. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
51. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-7.
52. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.

53. Alter, B.P., *Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001*. Cancer, 2003. 97(2): p. 425-40.
54. Kutler, D.I., et al., *Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(22): p. 1718-21.
55. van Zeeburg, H.J., et al., *Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients*. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(22): p. 1649-53.
56. Alter, B.P., et al., *Squamous cell carcinomas in patients with Fanconi anemia and dyskeratosis congenita: a search for human papillomavirus*. Int J Cancer, 2013. 133(6): p. 1513-5.
57. Sauter, S.L., et al., *Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2015. 24(5): p. 864-72.
58. Portugal, M.E.G., et al., *High frequency of multiple HPV types detection in Fanconi anemia patients oral swabs*. Transpl Infect Dis, 2019. 21(2): p. e13030.
59. Hoskins, E.E., et al., *The fanconi anemia pathway limits human papillomavirus replication*. J Virol, 2012. 86(15): p. 8131-8.
60. Petrosky, E., et al., *Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015. 64(11): p. 300-4.
61. *FDA News Release: FDA approves expanded use of Gardasil 9 to include individuals 27 through 45 years old*. 2018 [cited 2020 July]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-expanded-use-gardasil-9-include-individuals-27-through-45-years-old>.
62. Meites, E., A. Kempe, and L.E. Markowitz, *Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. 65(49): p. 1405-1408.
63. Alter, B.P., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccine in subjects with inherited bone marrow failure syndromes*. Vaccine, 2014. 32(10): p. 1169-73.
64. Mehta, P.A., et al., *Antibody response to human papillomavirus vaccination and natural exposure in individuals with Fanconi Anemia*. Vaccine, 2017. 35(48 Pt B): p. 6712-6719.
65. Moscicki, A.B., et al., *Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection*. J Low Genit Tract Dis, 2019. 23(2): p. 87-101.
66. Massad, L.S., et al., *2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors*. Obstet Gynecol, 2013. 121(4): p. 829-46.
67. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. N Engl J Med, 2008. 358(14): p. 1465-73.
68. Viera, M.H., et al., *Herpes simplex virus and human papillomavirus genital infections: new and investigational therapeutic options*. Int J Dermatol, 2010. 49(7): p. 733-49.
69. Sri, T., et al., *Human papillomavirus reactivation following treatment of genital graft-versus-host disease*. Transpl Infect Dis, 2013. 15(4): p. E148-51.
70. Robson, M. and K. Offit, *Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer*. N Engl J Med, 2007. 357(2): p. 154-62.
71. Thigpen, D., A. Kappler, and R. Brem, *The Role of Ultrasound in Screening Dense Breasts- A Review of the Literature and Practical Solutions for Implementation*. Diagnostics (Basel), 2018. 8(1).
72. *FDA advances landmark policy changes to modernize mammography services and improve their quality*. 2019, Food and Drug Administration.

73. Scheel, J.R., et al., *Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts*. Am J Obstet Gynecol, 2015. 212(1): p. 9-17.
74. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Estimated risk of radiation-induced breast cancer from mammographic screening for young BRCA mutation carriers*. J Natl Cancer Inst, 2009. 101(3): p. 205-9.
75. Baltzer, P.A., et al., *Clinical MR-mammography: are computer-assisted methods superior to visual or manual measurements for curve type analysis? A systematic approach*. Acad Radiol, 2009. 16(9): p. 1070-6.
76. King, V., et al., *Impact of menopausal status on background parenchymal enhancement and fibroglandular tissue on breast MRI*. Eur Radiol, 2012. 22(12): p. 2641-7.
77. Zhang, F., et al., *Screening breast magnetic resonance imaging in women with hormone replacement therapy*. Eur J Med Res, 2018. 23(1): p. 48.
78. Fakkert, I.E., et al., *Breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers after risk reducing salpingo-oophorectomy*. Breast Cancer Res Treat, 2011. 129(1): p. 157-64.

Capítulo 8

Problemas Dermatológicos em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

Este capítulo descreve os problemas dermatológicos mais comuns que afetam doentes com anemia de Fanconi (AF), resultantes diretamente da doença ou de tratamentos associados à doença. Alterações cutâneas, como anomalias na pigmentação, podem ser os sintomas de apresentação da AF. Doentes com AF que são submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos também podem desenvolver lesões cutâneas que resultam da doença do enxerto contra o hospedeiro que ocorre na pele. O risco de desenvolver cancro da pele pode estar aumentado em doentes adultos com AF devido aos defeitos de reparação do ADN associados à doença, tornando essencial a educação precoce sobre proteção solar e a prevenção do cancro da pele. Recomendações para a triagem e tratamento de verrugas, queratose actínica e cancros cutâneos, incluindo carcinoma de células basais e escamosas e melanoma, também são discutidas.

Aparência da Pele em Doentes com Anemia de Fanconi

Alterações da Pigmentação

Alterações na pigmentação são as anomalias cutâneas mais frequentemente associadas ao diagnóstico de anemia de Fanconi (AF) (ver Capítulo 2). Um doente com AF pode desenvolver hiperpigmentação ou hipopigmentação, geralmente em áreas expostas ao sol [1, 2]. Manchas de pele hiper e hipopigmentadas podem aparecer no pescoço, tronco e parte superior das mãos e pés; também podem aparecer debaixo dos braços, genitais, palmas das mãos ou solas dos pés (Figura 1). Áreas de pele com cores diferentes geralmente sobrepõem-se e podem criar uma aparência sardenta: manchas de cor clara, semelhantes a gotas de chuva, espalhadas sobre áreas mais escuras. Alguns doentes também têm um tom de pele escuro ou sombreado, principalmente nas áreas das articulações, extremidades inferiores e pescoço. Manchas de pele bronzeada com margens lisas (manchas café com leite) também são comuns. Devido ao baixo número de plaquetas, os doentes com AF podem ter tendência a fazer equimoses fáceis e apresentar petéquias ou púrpura. Quando estas áreas cicatrizam podem ficar com aumento da pigmentação [3].

O teste para diagnóstico de AF deve ser considerado em crianças pequenas com áreas de hiper e/ou hipopigmentação, ou manchas café com leite, associadas a alterações sugestivas de AF (ver Capítulo 2). Enquanto que alguns doentes com AF desenvolvem alterações cutâneas, outros não; e tais alterações não são exclusivas de indivíduos com AF. As manchas hipopigmentadas também são encontradas em doentes com síndromes como neurofibromatose e esclerose tuberosa. Manchas café com leite são uma marca de nascença relativamente comum em doentes com neurofibromatose. Por razões cosméticas, algumas lesões hiperpigmentadas, como manchas café com leite, podem ser removidas com tratamentos com laser.



Figura 1. Doente com anemia de Fanconi e alterações da pigmentação da pele.

Síndrome de Sweet

Doentes com AF podem desenvolver a síndrome de Sweet (SS), também chamada dermatose neutrofílica aguda, que se apresenta com placas ou nódulos vermelhos na pele (Figura 2), que podem ser dolorosos. Até 12% de todos os doentes com AF desenvolvem SS, de acordo com uma publicação [4]. A síndrome desenvolve-se frequentemente muitos anos depois do diagnóstico de AF. Em geral a febre acompanha as placas ou nódulos vermelhos da pele. Lesões semelhantes podem estar presentes nos ossos, pulmões ou trato gastrointestinal.

As lesões da síndrome de Sweet são frequentemente confundidas com locais de infecção ativa e tratadas como tal; no entanto, quando biopsiadas não mostram sinais de infecção e cicatrizam muito mal. Os profissionais de saúde devem considerar a possibilidade de SS em doentes com AF que apresentam lesões cutâneas avermelhadas que não respondem aos antibióticos. Como os doentes com AF podem desenvolver lesões de SS por debaixo da pele, podem ser necessárias imagens radiográficas para fazer o diagnóstico. É importante notar que os doentes com AF que desenvolvem SS também tendem a ter uma alta incidência de síndrome mielodisplásica (SMD) e leucemia mieloblástica aguda (LMA), que precedem ou surgem logo após o diagnóstico de SS. Quando a SS é diagnosticada junto com anomalias hematológicas ou esqueléticas características, os profissionais de saúde devem considerar o diagnóstico de AF. Os doentes com AF que desenvolvem SS devem ser submetidos a aspiração e biópsia de medula óssea para avaliar a possibilidade de evolução para SMD ou LMA.



Figura 2. Doente com anemia de Fanconi com placas e nódulos vermelhos característicos da síndrome de Sweet.

Lesões Papulares Associadas à Anemia de Fanconi

As lesões papulares cutâneas escamosas em doentes com AF podem ser verrugas (verruca vulgar), carcinoma basocelular (CBC), carcinoma de células escamosas (CCE), queratose actínica (QA) ou outro tipo de lesões. Durante os exames anuais de pele de corpo inteiro, os prestadores de cuidados clínicos devem monitorizar cuidadosamente todas as lesões papulares da pele para alterações ao longo do tempo.

Lesões Papulares Cutâneas não Cancerosas

Doentes com AF geralmente têm um número anormalmente elevado de verrugas, o que pode indicar uma diminuição ou anomalia na imunidade mediada por células, pois as verrugas podem ser iniciadas por infeção por papiloma vírus humano (HPV) [1]. As verrugas podem ser tratadas com crioterapia ou vários outros agentes tópicos. A queratose actínica, um tumor não canceroso, apresenta-se como manchas escamosas rosadas ou vermelhas e pode progredir para CCE.

Cancro da Pele

Os raios ultravioleta (UV) emitidos pelo sol podem ter vários efeitos prejudiciais na pele, alguns dos quais podem ser mais acentuados em doentes com AF. Os UV induzem danos no ADN, o que aumenta, ao longo do tempo, o potencial de cancro da pele, como carcinoma basocelular (CBC), carcinoma espinocelular e melanoma [5]. Este risco é ainda mais relevante pelo fato dos UV poderem ser imunossupressores na pele. A vigilância imunológica é crítica para a prevenção do cancro da pele. A radiação ultravioleta do sol tem diferentes subtipos: Ultravioleta A (UVA) causa envelhecimento prematuro e enrugamento da pele; Ultravioleta B (UVB) induz danos no ADN, como quebras na cadeia dupla, e é a principal causa de cancro da pele. Indivíduos com AF têm uma capacidade diminuída de reparar os danos no ADN induzidos por UVB (Capítulo 1) e, portanto, têm maior vulnerabilidade aos efeitos nocivos de UVB e um potencial mais elevado para desenvolver CBC e CCE [6].

Carcinoma Basocelular e Escamoso

O carcinoma basocelular manifesta-se tipicamente como protuberâncias brilhantes, cerosas, peroladas ou rosa que crescem lentamente com baixo potencial metastático. O CCE cutâneo aparece como manchas de pele vermelhas, espessas, escamosas e sensíveis que são altamente metastáticas, especialmente quando localizadas na cabeça ou pescoço. Indivíduos imunocomprometidos apresentam risco aumentado de desenvolver CCE. Num doente jovem com AF, múltiplas lesões escamosas podem ser verrugas. Num adolescente mais velho ou adulto, os médicos devem realizar uma biópsia para determinar se a lesão é QA, CBC ou CCE.

Os dermatologistas geralmente usam cirurgia para remover cancros da pele, embora a terapêutica fotodinâmica possa ser usada para tratar CBC, CCE e QA. Outras terapêuticas de cancro de pele usadas na população em geral incluem agentes de

quimioterapia tópica, como 5-fluorouracil e/ou drogas que estimulam o sistema imunológico para atingir lesões pré-cancerosas ou cancro. A tolerabilidade e eficácia destes tratamentos em doentes com AF não foram bem estudadas.

Melanoma

O melanoma é altamente metastático e deve ser removido imediatamente. A maioria dos melanomas é preta ou castanha, ou multicolorida com margens assimétricas e irregulares. Os doentes que fizeram transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH) podem ter um aumento do número de nevos melanocíticos (verrugas) nos membros, dedos, orelhas ou noutros locais [7] e devem ser vigiados cuidadosamente. Atualmente não está claro se os doentes com AF têm um risco aumentado de melanoma. No entanto, o comprometimento imunológico induzido pelos UV e os danos no ADN são fatores de risco para melanoma e têm relevância na AF; por isso, é recomendado que os doentes, a partir dos 18 anos, realizem exames anuais da pele de todo o corpo para pesquisa de melanoma (e cancros não melanoma). Semelhante ao CBC e ao CCE, a remoção cirúrgica do melanoma é a melhor opção curativa para doentes com AF.

Prevenção do Cancro de Pele

É fundamental que os doentes com AF protejam e vigiem a pele ou evitem o sol desde tenra idade [8]. A proteção da pele deve incluir chapéus e roupas de proteção, além de protetor solar. Os filtros solares que contêm bloqueadores físicos, como óxido de zinco e óxido de titânio, são eficazes e tendem a ser mais suaves para peles sensíveis. Absorventes químicos, como benzofenonas e salicilatos, também fornecem cobertura de amplo espectro, embora as taxas de alergia e irritação da pele sejam mais elevadas. Protetores solares com pelo menos fator 30 devem ser reaplicados a cada 1-2 horas. A interação dos UV com a pele é essencial para a síntese da vitamina D; portanto, o uso de filtros solares pode diminuir os níveis de vitamina D. A dieta e os suplementos de vitamina D podem fornecer as quantidades adequadas (ver Capítulo 9).

Tratamentos para Anemia de Fanconi que Afetam a Pele

Terapêutica Androgénica e Depilação a Laser

A terapêutica com androgénios (ver Capítulo 3) pode aumentar o crescimento do cabelo em homens e mulheres. O tratamento a laser pode remover pelos indesejados, mas é improvável que tenha um efeito duradouro se a terapêutica com androgénios continuar. Os riscos da depilação a laser são desconforto, alterações temporárias do pigmento e cicatrizes. A depilação a laser não foi associada a um aumento do risco de lesões malignas da pele. O tratamento a laser deve ser realizado por um médico licenciado com experiência em tratamentos com laser.

Transplante de Células Hematopoéticas

A doença enxerto contra hospedeiro cutâneo (DEcH) em doentes com AF resulta principalmente da reação das células T do dador com a pele do doente após o TPH. As manifestações clínicas e as características histológicas da DEcH são semelhantes a outras lesões observadas após o transplante em doentes com AF. Além disso, a DEcH crónica pode-se apresentar como alteração pigmentar da pele, o que também é uma característica da AF. Portanto, os prestadores de cuidados clínicos devem priorizar a pesquisa e o tratamento da DEcH cutânea [9, 10]. A prevenção e o tratamento da DEcH são discutidos em detalhes no Capítulo 3.

Embora todos os recetores de TPH corram o risco de cancro da pele não melanoma e melanoma, os doentes com AF podem ter um risco mais elevado devido à sua capacidade reduzida de reparar o ADN danificado [6]. O cancro da pele também se pode comportar de forma mais agressiva nesta população [11]. Os fatores de risco da população em geral para cancro da pele não melanoma incluem uma história de DEcH crónica e/ou exposição a imunossupressão prolongada, ao medicamento antifúngico voriconazol (ver abaixo) e à radioterapia. Os fatores de risco para melanoma incluem tratamento prévio com quimioterapia com agentes alquilantes e antimitóticos e radiação.

Recetores de transplante de progenitores hematopoiéticos podem desenvolver perda localizada ou generalizada da cor da pele ou do cabelo, denominada vitiligo [12]. A causa destas lesões não é clara, embora possa ser mais comum em doentes com história de DEcH aguda ou crónica. Estes doentes devem ser particularmente cuidadosos com a proteção da pele do sol ou evitar totalmente a exposição ao sol.

O voriconazol é um agente antifúngico que aumenta a sensibilidade da pele à luz solar. O uso de voriconazol foi implicado no desenvolvimento de CCE em doentes sem AF quando usado durante 12 meses [13]; portanto, o uso de voriconazol e outros medicamentos antifúngicos deve ser discutido com o hematologista do doente com AF e com a equipa de transplante.



Resumo

Os doentes com AF têm taxas elevadas de alterações cutâneas anormais, incluindo hiper ou hipopigmentação, manchas café com leite, crescimento de verrugas, queratose actínica e cancro da pele melanoma e não melanoma. O risco aumentado de melanoma e carcinomas de células basais e escamosas é devido ao déficite na reparação do ADN associado à doença; por isso, recomenda-se que sejam submetidos a exames anuais da pele de todo o corpo desde cedo, no máximo a partir dos 18 anos. Doentes com AF em todas as faixas etárias, incluindo bebés e os submetidos a transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), também devem seguir procedimentos rígidos para minimizar a exposição aos raios ultravioleta (UV), evitando a luz solar direta através de roupas de bloqueio de UV ou aplicação regular de filtros solares químicos com formulações bloqueadoras de UV, como óxido de zinco. O TPH aumenta o risco de complicações cutâneas, como a doença do enxerto contra o hospedeiro, que pode afetar a pele. A equipa de atendimento clínico do doente deve monitorizar continuamente o doente para potenciais efeitos cutâneos causados por tratamentos frequentemente usados em doentes com AF.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA *

Jennifer Huang, MD

Krystal M. Jones, MD

Vinod Nambudiri, MD, MBA

** Presidente do Comité*

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Johansson, E., et al., *Fanconi's anemia. Tumor-like warts, hyperpigmentation associated with deranged keratinocytes, and depressed cell-mediated immunity.* Arch Dermatol, 1982. 118(4): p. 249-52.
2. Rao, G.A., *Fanconi's anemia.* Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2008. 74(4): p. 398-9.
3. Shukla, P., et al., *Prevalence and association of dermatological manifestations with Fanconi anemia: A retrospective study.* Indian Dermatol Online J, 2018. 9(5): p. 341-2.
4. Giulino, L., et al., *Sweet syndrome in patients with Fanconi anaemia: association with extracutaneous manifestations and progression of haematological disease.* Br J Haematol, 2011. 154(2): p. 278-81.
5. Green, A., et al., *Melanocytic naevi and melanoma in survivors of childhood cancer.* Br J Cancer, 1993. 67(5): p. 1053-7.
6. Romick-Rosendale, L.E., et al., *The Fanconi anemia pathway: repairing the link between DNA damage and squamous cell carcinoma.* Mutat Res, 2013. 743-744: p. 78-88.
7. Katzenellenbogen, R.A., et al., *Skin and mucosal human papillomavirus seroprevalence in persons with Fanconi Anemia.* Clin Vaccine Immunol, 2015. 22(4): p. 413-20.
8. Leisenring, W., et al., *Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic cell transplantation.* J Clin Oncol, 2006. 24(7): p. 1119-26.
9. Filipovich, A.H., et al., *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report.* Biol Blood Marrow Transplant, 2005. 11(12): p. 945-56.
10. Andrews, M.L., I. Robertson, and D. Weedon, *Cutaneous manifestations of chronic graft-versus-host disease.* Australas J Dermatol, 1997. 38(2): p. 53-62; quiz 63-4.
11. Curtis, R.E., et al., *Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study.* Blood, 2005. 105(10): p. 3802-11.
12. Sanli, H., et al., *Vitiligo after hematopoietic cell transplantation: six cases and review of the literature.* Dermatology, 2008. 216(4): p. 349-54.
13. Cowen, E.W., et al., *Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole.* J Am Acad Dermatol, 2010. 62(1): p. 31-7.

Capítulo 9

Cuidados Clínicos para Problemas Gastrointestinais na Anemia de Fanconi

Introdução

A anemia de Fanconi (AF) e os medicamentos usados para tratar a doença podem causar distúrbios gastrointestinais, doenças hepáticas e problemas relacionados com a nutrição. Sem tratamento adequado, estas complicações podem interferir na vida diária e no crescimento e desenvolvimento saudáveis.

As preocupações relacionadas com o trato gastrointestinal que afetam os doentes com AF mais comumente incluem:

- Anomalias anatómicas do trato gastrointestinal
- Sintomas gastrointestinais, incluindo má alimentação, náuseas, dor abdominal e/ou diarreia
- Baixo aumento de peso ou desnutrição, muitas vezes resultante da ingestão reduzida de alimentos ou dificuldade na absorção dos nutrientes
- Excesso de peso ou obesidade
- Cancros do trato gastrointestinal
- Doença hepática
- Complicações gastrointestinais relacionadas com o transplante de progenitores hematopoiéticos

A equipa clínica deve incluir um gastroenterologista ou gastroenterologista pediátrico e, quando necessário, um nutricionista. Esta equipa deve trabalhar em estreita colaboração com outros especialistas em AF para prestar cuidados integrados

Anomalias Anatômicas do Trato Gastrointestinal

Aproximadamente 7% dos doentes com AF nascem com anomalias anatômicas no trato gastrointestinal [1]. As anomalias mais comuns incluem atresia do esôfago (AE), AE com fístula traqueoesofágica (FTE), atresia duodenal e malformações anorretais. Estas malformações podem incluir um bloqueio do ânus, a falta de ligação do reto ao ânus ou uma passagem anormal entre o reto e outra parte do corpo, como o trato urinário ou o sistema reprodutivo. A maioria das anomalias é diagnosticada e tratada na primeira infância, geralmente antes do diagnóstico de AF. As anomalias do trato gastrointestinal podem ocorrer isoladamente ou com outros defeitos congênitos, incluindo o espectro de distúrbios VACTERL-H (descrito no Capítulo 2).

Atresia do Esôfago e Fístula Traqueoesofágica

A atresia do esôfago, com ou sem fístula traqueoesofágica (AE/FTE), geralmente é diagnosticada durante a gravidez. Os sintomas de AE/FTE em recém-nascidos podem incluir salivação excessiva, intolerância alimentar ou dificuldades respiratórias. Bebês com AE/FTE que pesam mais de 1500 g ao nascimento e não apresentam defeitos cardíacos importantes têm uma taxa de sobrevivência de 98% até a infância e mais além [2]. Foram publicadas recentemente recomendações sobre o manuseamento destas alterações, que podem ser consultadas para detalhes adicionais [3].

A gravidade da AE/FTE e a qualidade da reparação determinam as complicações que o doente pode ter a longo prazo. Uma forma de AE/FTE conhecida como atresia de intervalo longo - caracterizada por um intervalo entre as duas extremidades do esôfago que se estende por uma distância maior do que três vértebras - é difícil de reparar e aumenta o risco de que o esôfago se estreite, resultando em complicações adicionais. Uma segunda forma mais grave de AE/FTE é chamada de atresia de intervalo ultralongo, definida como um intervalo no esôfago que se estende por cinco ou mais vértebras. Nesta forma de atresia os segmentos esofágicos são muito curtos e é provável que ocorram complicações significativas. As melhores práticas para o tratamento de AE/FTE de intervalo ultralongo ainda estão em debate [2]; no entanto, os doentes podem exigir técnicas cirúrgicas avançadas, incluindo reconstrução do esôfago com tecido do cólon ou estômago, ou operações que induzam o crescimento esofágico. Estes procedimentos estão associados a muitas complicações, incluindo vazamento das conexões do esôfago reparadas e problemas de deglutição, como dor com alimentos sólidos, refluxo frequente e vômitos. Também pode haver um risco de cancro a longo prazo no tecido do cólon usado para reconstruir o esôfago.

A reparação da AE/FTE na infância frequentemente causa refluxo gastroesofágico (RGE), dificuldade em engolir e problemas respiratórios na idade adulta [4]. O diagnóstico e o tratamento da RGE são essenciais para reduzir a dor, o sangramento e o estreitamento do esôfago. Frequentemente é necessária a cirurgia anti refluxo para corrigir esta complicação. Problemas respiratórios, incluindo tosse, pneumonia e respiração ofegante, podem sugerir a necessidade de broncoscopia. Uma FTE recorrente deve ser

considerada se a pneumonia ou a dor se desenvolverem após um período de saúde relativamente boa.

Atresia Duodenal

A atresia duodenal ocorre com menos frequência do que AE/FTE. Mais de 50% dos doentes com atresia duodenal têm outros defeitos congénitos. Aproximadamente 90% dos bebés sobrevivem à reconstrução cirúrgica do intestino, crescem normalmente e desenvolvem poucos sintomas. No entanto, 12-15% dos doentes desenvolvem complicações nos meses e anos após a cirurgia, incluindo dor abdominal, atraso no esvaziamento gástrico, úlcera péptica, megaduodeno, refluxo de fluidos do intestino para o estômago e esófago e síndrome da ansa cega. Os doentes com atresia duodenal frequentemente têm uma progressão lenta dos alimentos no trato digestivo acima da passagem intestinal formada pela cirurgia. O aumento do duodeno pode ocorrer até 18 anos após a cirurgia e está associado a baixo aumento de peso, vômitos, dor abdominal e síndrome da ansa cega, e geralmente requer uma cirurgia adicional [5].

Malformações Anorretais

Malformações anorretais são um espectro de defeitos congénitos nos quais o trato gastrointestinal é fechado e não conectado com o ânus ou abre num local impróprio, como a pele, o trato urinário ou o sistema reprodutor. A perspectiva a longo prazo dos doentes com malformações anorretais varia e depende do tipo de malformação, técnica cirúrgica usada para reparar a malformação, presença de distúrbios adicionais, cuidados médicos contínuos e acompanhamento. O tratamento destas complicações requer uma abordagem multidisciplinar. Problemas a longo prazo podem incluir incontinência fecal e obstipação com ou sem encoprese (incontinência fecal) [6]. Na maioria dos casos, o controlo intestinal pode ser restaurado com medicamentos, embora alguns doentes possam necessitar de um enema cólico retrógrado.

Sintomas Gastrointestinais

Muitos doentes com AF apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo má alimentação, náuseas, dor abdominal e/ou diarreia. Estes sintomas causam desconforto significativo e podem contribuir para um insuficiente aumento de peso em doentes com AF. Durante as consultas clínicas de rotina, os médicos devem encorajar os doentes e as suas famílias a relatar os sintomas gastrointestinais, porque os doentes muitas vezes não revelam estas preocupações espontaneamente.

- **Pouca ingestão de alimentos:** Pode resultar de muitos fatores, incluindo complicações de anomalias gastrointestinais anatómicas (estreitamento do trato digestivo ou complicações da reparação), inflamação crónica e/ou infeção, efeitos secundários de medicamentos ou problemas neurológicos/comportamentais.

- **Náusea:** Pode ter muitos fatores, mas frequentemente resulta de infecções ou atraso no esvaziamento gástrico causado por infecção ou medicamentos. A náusea geralmente é temporária, resolvendo-se assim que a infecção é tratada ou a medicação interrompida. O stresse psicológico, a ansiedade e a depressão também podem causar náuseas e dores abdominais, e podem piorar as queixas gastrointestinais existentes.
- **Dor abdominal:** Pode resultar de bloqueio parcial do trato digestivo, que pode ser causado por complicações de defeitos estruturais do sistema gastrointestinal. Também pode resultar de motilidade gastrointestinal anormal, crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado ou doença da vesícula biliar.
- **Diarreia:** Pode ocorrer por vários motivos, incluindo infecção oportunista do trato gastrointestinal, crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado, medicamentos e síndrome do intestino curto. A obstipação com perda acidental de fezes pode ser confundida com diarreia.

Avaliação Inicial dos Sintomas Gastrointestinais

Em todos os casos, a avaliação inicial dos sintomas gastrointestinais em doentes com AF começa com uma história clínica e exame físico. A maioria dos problemas pode ser diagnosticada a este nível, sem necessidade de estudos adicionais. Se o doente tiver uma ingestão inadequada de alimentos inespecíficos, com ou sem náuseas e dor abdominal, a pesquisa de uma infecção não óbvia pode ser útil. A infecção ou inflamação sistêmica pode ser identificada por meio de estudos laboratoriais, incluindo cultura de urina, dosagem de proteína C reativa sérica e velocidade de sedimentação eritrocitária. Doentes com diarreia devem fazer exame de fezes para pesquisa de ovos e parasitas, antigénio da giardia e criptosporídios e outros agentes oportunistas. Para diagnosticar a suspeita de supercrescimento de bactérias no intestino delgado, recomenda-se o teste de hidrogénio no ar expirado ou um teste terapêutico com metronidazol. A intubação duodenal para colher secreções no intestino delgado para cultura é impraticável e não recomendada em doentes com AF, porque têm um aumento da sensibilidade à radiação e do risco de hemorragia.

Avaliação do Refluxo Gastroesofágico

Um estudo endoscópico recente de oito doentes com AF encontrou evidência de esofagite de refluxo em todos, com cinco dos oito doentes com doença moderada ou grave [7]. Todos os doentes com doença moderada ou grave apresentavam sintomas de refluxo, incluindo dificuldade em engolir. A idade na endoscopia inicial variou de 10 a 39 anos. Dois indivíduos com esofagite mais grave, incluindo a criança, desenvolveram carcinoma espinocelular do esófago em dois anos. Recomendações de boas práticas para avaliação e tratamento de RGE em doentes na população em geral foram publicadas para adultos e crianças [8, 9]. Em doentes com AF os sintomas de refluxo devem ser questionados em cada consulta e incluem azia, dor no peito, dor abdominal na região médio-epigástrica, aumento de arrotos ou soluços e disfagia. Do ponto de vista

estritamente sintomático, as crianças com RGE podem ser tratadas sem mais testes se tiverem idade suficiente para explicar seus sintomas de maneira confiável. Alternativamente, o refluxo pode ser diagnosticado em crianças com uma sonda manométrica de pH/impedância. O tratamento começa com inibidores da bomba de prótons (por exemplo, omeprazol ou lansoprazol na dose de 1 mg/kg/dia até que as doses de adulto sejam atingidas). Os antagonistas H2 devem ser evitados porque esses medicamentos aumentam o risco de supressão da medula óssea. No entanto, um estudo de 2019 sugere que a endoscopia anual, mesmo em crianças pequenas, deve ser considerada em doentes com AF para permitir o diagnóstico precoce do cancro do esófago [7] (ver o Capítulo 5).

Avaliação do Atraso no Esvaziamento Gástrico

Deve-se suspeitar do atraso no esvaziamento gástrico em doentes que apresentam náuseas, sensação de saciedade mais cedo do que o normal e vômito de alimentos ingeridos várias horas antes. Alguns doentes, contudo, podem não apresentar sintomas. O teste mais comumente usado para diagnosticar o atraso do esvaziamento gástrico na população em geral é o estudo do esvaziamento gástrico por medicina nuclear, que envolve radiação. Para evitar a exposição à radiação em doentes com AF, o estudo de esvaziamento gástrico pode ser omitido e pode ser iniciada uma tentativa de tratamento, desde que o doente tenha os sintomas clássicos, exame físico normal e nenhuma evidência de obstrução do trato digestivo. O diagnóstico por ecografia de esvaziamento gástrico retardado pode ser usado quando disponível.

Doentes que relatam sintomas como náusea ou dor abdominal 30 minutos após o início de uma refeição podem ter uma acomodação gástrica prejudicada, uma condição na qual o estômago não consegue relaxar e aceitar os alimentos. Estes doentes podem beneficiar do tratamento com ciproheptadina, administrada 30 minutos antes das refeições. Em casos de náusea severa e incontrolável sem uma causa detetável, um ensaio com ondansetron pode ser necessário se não houver melhoria com ciproheptadina ou domperidona.

A primeira linha de tratamento para o atraso no esvaziamento gástrico é a dieta. O doente deve ter aconselhamento dietético com nutricionista para ajustar o conteúdo e a frequência das refeições. Devem ser favorecidas refeições pequenas e frequentes com restrição de gorduras e fibras não digeríveis, mantendo a ingestão calórica adequada.

A motilidade gastrointestinal pode ser melhorada com uma tentativa de medicação, como a eritromicina (5 mg/kg/dose, 3 vezes por dia) ou - no Canadá e na Europa - domperidona (0,25 - 0,5 mg/kg/dose, 3-4 vezes por dia; dose diária máxima de 2,4 mg/kg ou 80 mg/dia). Antes da prescrição, o médico deve determinar se o doente está a tomar algum medicamento que possa interagir adversamente com o medicamento para esvaziamento gástrico. Por exemplo, sabe-se que o grupo de medicamentos azólicos (ou seja, fluconazol, itraconazol ou quetoconazol), usados para tratar infeções fúngicas, interage adversamente com a eritromicina. O uso de metoclopramida não é recomendado devido aos efeitos colaterais potencialmente perigosos, incluindo discinesia tardia irreversível, um distúrbio caracterizado por movimentos repetitivos e involuntários. O uso combinado

de amoxicilina e ácido clavulânico (20 mg/kg de amoxicilina e 1 mg/kg de ácido clavulânico, 2 vezes por dia, com um máximo de 250 mg de amoxicilina, 3 vezes por dia) demonstrou melhorar a motilidade do intestino delgado e pode ser prescrito quando os medicamentos acima referidos falharem ou se o doente não tolerar a alimentação jejunal. [10, 11].

Os casos de atraso no esvaziamento gástrico que não melhoram com a medicação podem exigir procedimentos cirúrgicos, como terapêutica endoscópica com dilatação pilórica e injeção de toxina botulínica, jejunostomia ou gastrojejunostomia. Antes de realizar a cirurgia, que pode introduzir outras complicações gastrointestinais, os médicos devem ter em conta que a maioria dos casos de atraso no esvaziamento gástrico em crianças que ocorrem sem uma causa identificável resolve-se com o tempo.

Avaliação de Crescimento Baixo

Muitas crianças com AF apresentam baixo crescimento. O peso e a altura devem ser medidos em cada consulta clínica usando métodos apropriados para a idade da criança e traçados em gráficos de peso e de estatura. As medidas de peso em relação à altura devem ser registadas em gráfico nas crianças com menos de dois anos de idade, e as medidas do índice de massa corporal (IMC) em relação à idade devem ser registadas em gráfico nas crianças com mais de dois anos de idade.

Crianças com AF podem ser mais baixas do que o esperado com base na própria condição genética (não relacionada com a AF), que contribui para o padrão de crescimento nas suas famílias, em múltiplas anomalias hormonais [12] ou na supressão do crescimento devido a inflamação associada a infeção. No entanto, crianças com AF devem ter peso normal para altura ou IMC para idade. A avaliação por um endocrinologista pediátrico pode ser necessária em crianças com AF que apresentem baixa estatura/crescimento linear.

A desnutrição, quer seja o resultado de má alimentação, grande utilização de energia ou perda excessiva de fezes, inicialmente resulta numa curva de crescimento que demonstra baixo peso em relação à altura ou baixo IMC em relação à idade. Também deve ser dada atenção às crianças que apresentam perda de peso ou baixa taxa de crescimento. Um estudo detetou que 22% dos doentes com AF tinham baixo peso, indicativo de desnutrição [12]. O estado nutricional de doentes com AF pode ser determinado em cada exame físico de rotina, avaliando a massa muscular, a saúde da pele e das mucosas e os níveis de energia e atividade.

Baixo Aumento de Peso

Os pais de crianças com AF geralmente preocupam-se com o baixo aumento de peso dos seus filhos e com o facto de eles serem "biqueiros". Estas duas questões devem ser tratadas separadamente. Aproximadamente 60% das crianças com AF têm baixa estatura como parte da doença genética e pesos proporcionalmente mais baixos. Os profissionais de saúde devem discutir com os pais o padrão das curvas de crescimento dos seus

filhos, particularmente as mudanças no peso em relação à altura desde o nascimento até aos dois anos de idade e o IMC após os dois anos. Os pais devem ser encorajados a aceitar como normal uma criança cujo peso seja apropriado para sua baixa estatura. Tentar agressivamente que a criança aumente a ingestão de alimentos não aumentará a sua estatura ou a saúde em geral e pode criar distúrbios alimentares ou problemas familiares com as refeições. Crianças que são “biqueiras” e as suas famílias podem beneficiar de terapêuticas comportamentais para aumentar a variedade de alimentos ingeridos. Estas terapêuticas não foram estudadas em doentes com AF, mas foram eficazes noutras populações de doentes com ingestão insuficiente de alimentos. Por exemplo, em doentes com fibrose quística a alteração comportamental demonstrou melhorias a longo prazo na ingestão de alimentos [12].

Fraca Ingestão de Alimentos Versus Má Absorção

Em doentes com baixo aumento de peso ou perda de peso documentada, a ingestão alimentar inadequada e a diarreia com má absorção de nutrientes devem ser consideradas. A análise do registo alimentar do doente durante 3 dias pode indicar ingestão inadequada de proteínas e calorias. O aconselhamento dietético, com ou sem avaliação por um nutricionista, pode ser suficiente para melhorar a ingestão alimentar em alguns doentes; no entanto, se a ingestão de alimentos não aumentar, o aconselhamento deve ter como objetivo maximizar o número de calorias pela adição de alimentos com alto teor calórico e suplementos líquidos ou em pó. Os doentes com AF também podem ter deficiências ou necessidades aumentadas de vitaminas e minerais específicos, incluindo folato e zinco. Mesmo as crianças com a relação peso/altura adequada podem beneficiar de um suplemento diário de vitaminas e minerais (geralmente, deve ser selecionado um suplemento sem ferro e evitar doses excessivas de vitaminas, conforme discutido na página 156).

Deficiência de Vitamina D

Todos os doentes com AF devem ser rastreados para deficiência de vitamina D pelo menos uma vez por ano, de preferência durante o inverno, verificando os níveis sanguíneos da forma ativa da vitamina D, conhecida como 25-hidroxivitamina D. Se o nível de 25-hidroxivitamina D for menor de 30, então está indicada a suplementação com vitamina D oral uma vez por semana. Doentes com menos de 20 kg devem receber 8.000 UI uma vez por semana; os que têm mais de 20 kg devem receber 50.000 UI uma vez por semana. Os níveis de vitamina D devem ser verificados novamente após 8 semanas e a suplementação deve continuar até que o nível de 25-hidroxivitamina D seja >30.

Alimentação Suplementar em Crianças com Anemia de Fanconi

A alimentação suplementar pode ser necessária para atingir um estado nutricional saudável em crianças que estão persistentemente abaixo de 85% do peso esperado para sua altura, que têm um IMC que é persistentemente abaixo do terceiro percentil para sua idade, ou que não conseguiram ganhar peso durante um período de 3 a 6 meses. A alimentação suplementar por tubo de alimentação, conhecida como suplementação

enteral, é preferível à suplementação por infusão intravenosa, conhecida como nutrição parenteral. A nutrição parenteral suplementar requer a colocação de um cateter central, o que aumenta o risco de infecção, distúrbios metabólicos e lesão hepática. A alimentação parenteral deve ser limitada aos doentes incapazes de atender às suas necessidades com a suplementação enteral.

A suplementação enteral pode ser fornecida por tubos nasogástricos, nasojejunais ou de gastrostomia. É recomendado que os doentes com AF façam um ensaio de alimentação nasogástrica ou nasojejunal antes de proceder à gastrostomia. A via nasal é melhor para doentes que requerem alimentação suplementar por menos de três meses. As desvantagens dos tubos nasais incluem maior risco de infecção sinusal e exposição à radiação ionizante durante a fluoroscopia usada para a colocação do tubo.

Os tubos de gastrostomia permitem um acesso mais permanente ao trato gastrointestinal para administração de alimentação enteral. As complicações dos tubos de gastrostomia são limitadas à irritação e/ou infecção local, potencialmente devido ao baixo número de neutrófilos. Além disso, se o número de plaquetas do doente estiver muito baixo no momento da cirurgia, há um risco aumentado de hemorragia. Alguns doentes apresentam azia após iniciar a suplementação com alimentação enteral, especialmente com a alimentação noturna. Também podem ocorrer vômitos e diarreia. Normalmente um nutricionista ou um médico pode fazer modificações simples na terapêutica para aliviar estes sintomas. Durante uma dieta hipercalórica também é aconselhável que os doentes monitorizem regularmente os níveis de glicose no sangue.

Estimulantes do Apetite

Antes de prescrever estimulantes do apetite, os médicos devem investigar e controlar adequadamente as causas diagnosticáveis de falta de apetite e crescimento inadequado em doentes com AF. Os estimulantes do apetite não tratam o atraso no esvaziamento gástrico, a depressão, a infecção crônica ou outras causas tratáveis de aumento de peso e crescimento inadequados. Não está claro se o aumento de peso durante a ingestão de estimulantes do apetite será mantido após a sua interrupção.

No entanto, vários medicamentos têm efeitos colaterais estimulantes do apetite (por exemplo, ciproheptadina, acetato de megestrol e os agentes antipsicóticos atípicos, olanzapina e mirtazapina). Embora esses medicamentos não tenham sido originalmente formulados ou prescritos como estimulantes do apetite - e nenhum tenha sido testado em doentes com AF - eles têm sido usados para tentar prevenir a perda de peso indesejada em doentes com cancro, HIV/SIDA e fibrose quística [13, 14].

O acetato de megestrol demonstrou aumentar o apetite e o peso em pequenos ensaios por períodos relativamente curtos [15]. Tem alto potencial para efeitos colaterais graves, incluindo insuficiência suprarrenal [16, 17]. Embora possa ser adequado para situações em que o tratamento de curto prazo é necessário (por exemplo, durante a quimioterapia, terapêutica paliativa), não é recomendado para indivíduos com AF que podem precisar de estimulação do apetite a longo prazo.

A ciproheptadina, um anti-histamínico usado para tratar reações alérgicas, é um estimulante de apetite popular porque tem poucos efeitos colaterais além da sonolência temporária. Em ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo, a droga foi bem tolerada em doentes com cancro ou fibrose quística, mas resultou em pouco ou nenhum aumento de peso [14, 18]. Contudo, alguns médicos optam por experimentar este medicamento antes de recorrer à alimentação nasogástrica ou gastrostomia. Os doentes podem beneficiar da ciproheptadina, porque reduz a ânsia de vômito [19].

Foi demonstrado que os canabinoides reduzem as náuseas e os vômitos em muitas circunstâncias [20]. Embora alguns doentes experimentem várias formas de canabinoides para estimular o apetite, o uso deve ser limitado a testes experimentais até que se saiba mais.

Excesso de Peso e Obesidade na Anemia de Fanconi

Como na população em geral, alguns doentes com AF têm excesso de peso ou obesidade. Num estudo, 27% dos doentes com AF tinham excesso de peso ou obesidade; estes doentes tendem a ter diabetes [21]. As crianças que apresentam IMC acima do percentil 85 e abaixo do percentil 95 para a idade são consideradas com excesso de peso, as que têm IMC acima do percentil 95 para a idade são consideradas obesas. Ambos os diagnósticos devem ser confirmados por exame físico. Complicações significativas podem resultar do excesso de peso e obesidade, incluindo níveis elevados de triglicéridos e colesterol, diabetes, apneia obstrutiva do sono e outros sinais da síndrome metabólica.

Embora a discussão sobre o manuseamento do excesso de peso e da obesidade esteja fora do objetivo deste capítulo (ver referências [22] e [23] para mais informações), a modificação do estilo de vida é um ponto de partida essencial. Os médicos devem pedir aos doentes que façam um diário de 6 dias de dieta e atividade física, os quais fornecem a base para o aconselhamento sobre mudanças na dieta e no exercício. A maioria das famílias requer sessões mensais de aconselhamento durante algum tempo para garantir o peso adequado. O aconselhamento psicológico também pode ajudar, especialmente se houver suspeita de transtorno alimentar. Os doentes devem ser encorajados a evitar dietas da moda e drogas para a perda de peso sem prescrição médica e a concentrar-se num estilo de vida saudável.

O doente obeso deve ser avaliado quanto às consequências primárias da obesidade para a saúde. No mínimo, as medições devem incluir a pressão arterial, usando uma braçadeira de tamanho adequado, perfil lipídico em jejum, tolerância oral à glicose e quantificação das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Doentes obesos com distúrbios do sono ou ronco necessitam de um estudo do sono e podem precisar de um ecocardiograma para avaliar a função cardíaca.

Doença Hepática

A doença hepática é, geralmente, uma complicação do tratamento da AF e os doentes devem ser encaminhados para um gastroenterologista com experiência no tratamento da doença hepática. As secções a seguir fornecem uma visão geral dos problemas mais comuns relacionados com o fígado que afetam os doentes com AF.

Complicações Hepáticas Associadas a Androgénios

Os esteroides androgénicos usados para tratar parâmetros hematológicos baixos em doentes com AF podem causar múltiplas complicações hepáticas, incluindo uma condição rara chamada peliose hepática (PH), alterações subcelulares nos hepatócitos e tumores hepáticos benignos conhecidos como adenomas hepatocelulares [24]. Um estudo em doentes com AF encontrou um aumento de 5 vezes dos níveis das enzimas hepáticas - um indicador de lesão hepática - em doentes com história de terapêutica androgénica em comparação com os que não tinham história de terapêutica androgénica; além disso, três dos 20 doentes tratados com androgénios desenvolveram tumores hepáticos [25]. A monitorização cuidadosa das complicações hepáticas da terapêutica com androgénios é essencial. A Figura 1 apresenta um esquema de manuseamento das complicações hepáticas em doentes com AF em terapêutica com androgénios.

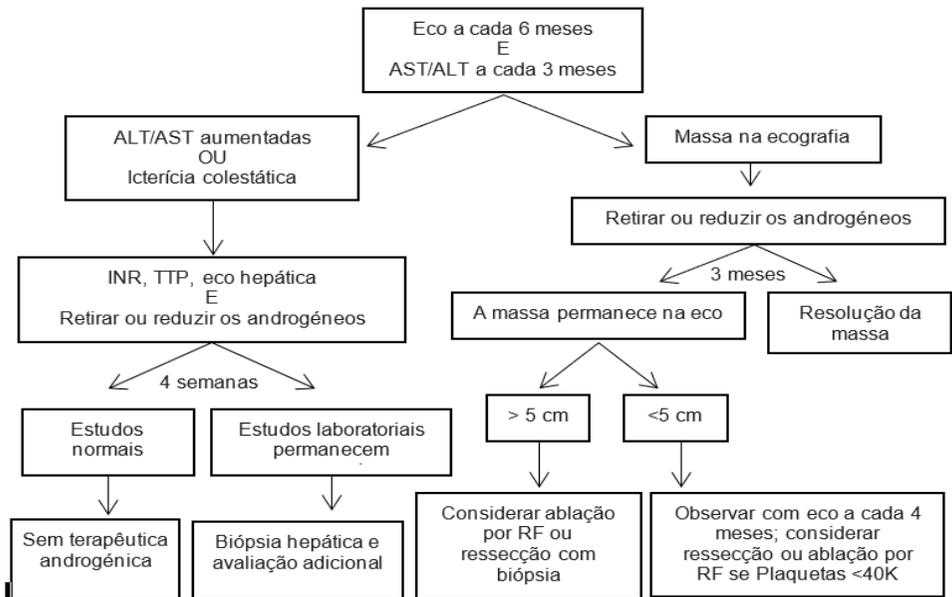


Figura 1. Manuseamento de potenciais complicações hepáticas em doentes com AF em terapêutica com androgénios. Abreviaturas: Eco, ecografia; AST, aspartato transaminases; ALT, alanina transaminases; INR, razão internacional normalizada; TTP, tempo de tromboplastina parcial; RF, radiofrequência.

Peliose Hepática

A PH ocorre quando os sinusoides hepáticos ficam excessivamente dilatados e formam grandes espaços cheios de sangue, como quistos, que estão espalhados por todo o fígado. Esta condição pode ocorrer com qualquer dose de terapêutica androgénica e a qualquer momento durante o tratamento. Embora muitos casos de PH sejam assintomáticos, os sintomas podem incluir aumento anormal do fígado e dor e sensibilidade na parte superior direita do abdómen. Esta situação pode ser fatal se os sinusoides romperem. Os doentes com PH apresentam níveis normais das enzimas hepáticas, bilirrubina e testes de função hepática. Esta patologia é mais bem diagnosticada com biópsia hepática, embora as técnicas de imagem (por exemplo, ecografia, angiografia e tomografia computadorizada) possam revelar lesões extensas. A biópsia hepática pode ser impossível em doentes com elevado risco de hemorragia. As lesões podem regredir após o fim da terapêutica androgénica [18, 19].

Danos Inespecíficos das Células do Fígado

A terapêutica androgénica contínua pode causar icterícia colestática, transaminases elevadas ou cirrose hepática [18]. A interrupção da terapêutica geralmente leva à resolução completa dos sintomas. No entanto, se os níveis das enzimas hepáticas não voltarem ao normal após a interrupção dos androgénios, a biópsia hepática pode estar indicada (ver Capítulo 3 para mais informações sobre os androgénios).

Adenomas Hepatocelulares

A terapêutica com androgénios também pode estar associada a adenomas hepatocelulares. Um adenoma é um tumor benigno que não invade o tecido circundante; no entanto, pode romper, levando a uma hemorragia com risco de vida. Também há o risco de transformação maligna, particularmente em alguns subtipos de adenomas [26]. O risco de hemorragia em adenomas hepatocelulares é maior em doentes com trombocitopenia. Doentes com AF podem desenvolver adenomas hepatocelulares rapidamente, muitas vezes dentro de 3 meses após o início da terapêutica com androgénios [27-29]. Os adenomas hepatocelulares geralmente são diagnosticados por ecografia. A tomografia computadorizada com contraste e a ressonância magnética (RMN) são mais sensíveis do que a ecografia na deteção de adenomas hepatocelulares. Apesar da exposição à radiação com a tomografia computadorizada, é altamente recomendável que todos os doentes que tenham sido submetidos a terapêutica com androgénios façam tomografia computadorizada e RMN antes do transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH) [30]. Os adenomas hepatocelulares podem regredir após a interrupção dos androgénios, mas se persistirem, a remoção cirúrgica ou a ablação por radiofrequência pode ser necessária, principalmente antes do TPH.

Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC), ou cancro hepático maligno, é descrito ocasionalmente em associação com o uso de androgénios. Alguns estudos sugerem que os doentes com AF podem ter um risco aumentado de CHC resultante do uso de androgénios. O CHC associado à terapêutica com androgénios é caracterizado pela

ausência de α -fetoproteína no sangue, diferenciando-o de outras formas de CHC [18]. Os doentes que desenvolvem CHC devem interromper os androgénios.

Prevenção e Tratamento de Doenças do Fígado

As medidas gerais de proteção em doentes com AF em risco de doença hepática incluem triagem, imunização e prevenção de substâncias que podem ser tóxicas para o fígado. A triagem de doença hepática inclui a medição dos níveis sanguíneos das enzimas hepatocelulares, ALT e AST, e das enzimas biliares, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase (GGT) e/ou 5'-nucleotidase. Para pesquisar a lesão de células biliares em crianças, a GGT e a 5'-nucleotidase são preferidas em relação à fosfatase alcalina, porque esta pode estar elevada por lesão óssea ou crescimento ósseo.

Os níveis elevados de bilirrubina conjugada refletem a obstrução do fluxo biliar no fígado ou lesão significativa das células hepáticas. A função das células hepáticas pode ser investigada com testes da coagulação do sangue e as ecografias podem revelar a acumulação de gordura ou tecido cicatricial, fluxo sanguíneo alterado e obstrução do fluxo biliar no fígado.

Doentes com enzimas hepáticas elevadas devem ser submetidos a uma avaliação completa do seu fígado por um hepatologista ou hepatologista pediátrico. Em alguns casos, a biópsia do fígado pode ser necessária para avaliar a gravidade da doença.

Os doentes devem ser imunizados contra o vírus da varicela *zoster* (a menos que as vacinas de vírus vivos sejam contraindicadas), vírus da hepatite A e vírus da hepatite B. Os níveis de anticorpos contra estes vírus devem ser medidos para garantir que o doente adquiriu imunidade. Drogas que são tóxicas para o fígado, incluindo o álcool, devem ser evitadas sempre que possível. Os níveis de vitaminas lipossolúveis devem ser monitorizados anualmente em doentes com doença hepática, particularmente em casos de doença colestática.

Complicações Gastrointestinais e Hepáticas do Transplante de Progenitores Hematopoéticos

Para tratar as alterações sanguíneas associadas à AF, muitos doentes são submetidos a TPH, um procedimento no qual células estaminais anormais são substituídas por células estaminais saudáveis. Antes do TPH, os doentes devem ser submetidos a uma avaliação gastrointestinal, hepática e nutricional completa. Se houver dor abdominal crónica não esclarecida, pode ser necessária uma endoscopia para deteção de hemorragia ou infeção. Os doentes que precisam de alimentação suplementar por meio de um tubo de gastrostomia, idealmente, este deve ser inserido pelo menos três meses antes do TPH para garantir a cicatrização completa do local de inserção. Infeções ou irritação no local da inserção devem ser tratadas antes do TPH. A diarreia deve ser avaliada para detetar organismos oportunistas, o estado nutricional ideal deve ser alcançado, e a lesão e/ou função das células hepáticas deve ser avaliada antes do transplante. Doentes que

anteriormente receberam androgénios devem ser avaliados para adenomas com ecografia, tomografia computadorizada e RMN.

Uma revisão de todo o espectro de complicações hepáticas e gastrointestinais de TPH está além do objetivo deste trabalho (para uma revisão recente, consulte [31])

Historicamente, os doentes com AF submetidos a TPH tinham um risco aumentado de doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH) (ver Capítulo 3), em que as células transplantadas consideram as células do recetor como estranhas e atacam-nas, danificando os intestinos, a pele e o fígado [32]. Doentes com AF que desenvolvem DEcH crónica após serem submetidos ao TPH podem ter diarreia com má absorção de nutrientes da dieta, resultando em dificuldade em manter o peso. Ocasionalmente, o trato intestinal estreita-se, causando dor. A insuficiência pancreática é rara, mas deve ser considerada em doentes com má absorção de gordura.

Os doentes com DEcH hepática crónica geralmente apresentam colestase hepática, com níveis elevados das enzimas hepáticas ALT e AST. Ambas as enzimas podem aumentar rapidamente se o doente tiver DEcH e à medida que as doses dos medicamentos supressores do sistema imunológico forem reduzidas. É raro que os doentes adquiram hepatite viral crónica no TPH, mas isso deve ser considerado se as enzimas hepáticas estiverem a aumentar. Se o diagnóstico de DEcH hepática crónica for incerto, a biópsia hepática está indicada. A DEcH crónica do fígado é tratada com medicamentos supressores do sistema imunológico e ácido ursodesoxicólico (20 mg/kg/dia). A colestase pode levar à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K; por isso, os níveis destas vitaminas devem ser monitorizados para determinar se a suplementação é necessária. Os níveis das vitaminas A, D e E podem ser avaliados por meio de exames do sangue, e os níveis de vitamina K podem ser inferidos com testes da coagulação do sangue [33].

Triagem de Cancro do Sistema Gastrointestinal

Os cancros do sistema gastrointestinal são complicações potenciais na AF. Até ao momento apenas foi documentado na literatura um caso de cancro de cólon numa pessoa com AF; no entanto, comunicações de doentes com AF que participaram na reunião anual da *Fanconi Anemia Research Fund* em 2019 revelaram que vários adultos foram diagnosticados com cancro de cólon. A *Fanconi Anemia Research Fund* está atualmente a avaliar se o rastreio do cancro do cólon é necessário. Doentes com AF apresentam risco aumentado de cancro do esófago (ver Capítulos 4 e 5) e as recomendações de rastreio são discutidas no Capítulo 5. Como mencionado na página 153, a ecografia é recomendada para rastreio do carcinoma hepatocelular em doentes que tomam androgénios.

Riscos e Benefícios da Suplementação

Atualmente, nenhum estudo baseado na evidência mostrou que grandes doses de vitaminas, antioxidantes ou outros micronutrientes são eficazes no tratamento da AF. No entanto, foi demonstrado que produtos contendo ferro, vitaminas A (incluindo betacaroteno), C e E e ácidos gordos ômega-3 podem ter riscos para a saúde de doentes com AF [34]. Grandes doses de ácidos gordos ômega-3, comumente encontrados em suplementos de óleo de peixe, podem aumentar o risco de hemorragia devido à inativação das plaquetas. Como os doentes com AF têm um número reduzido de plaquetas, os produtos que prejudicam a função plaquetária devem ser evitados. Além disso, as vitaminas A, C, D e niacina em excesso podem ser tóxicas.

A suplementação com micronutrientes para prevenir o cancro na população em geral mostrou que a suplementação pode reduzir o risco de cancro em populações com deficiência de nutrientes, mas as populações com níveis saudáveis de nutrientes não veem nenhum efeito ou, em alguns casos, há um aumento do risco de cancro [35]. Grandes estudos na população em geral mostraram que os suplementos de vitamina A e vitamina E estão associados a um risco aumentado de alguns tipos de cancro; portanto, os doentes com AF devem evitar suplementação com estas vitaminas até que estudos adicionais indiquem o contrário.

Neutralizar o dano oxidativo usando antioxidantes pode ser importante em doentes com AF [36]; no entanto, a investigação não provou conclusivamente que a suplementação com antioxidantes orais mude o curso da doença. Atualmente, um ensaio clínico em curso na Universidade de Cincinnati está a investigar se a administração oral de quercetina, um flavonoide natural, reduz as espécies reativas de oxigénio e os danos no ADN em células de doentes com AF. Os resultados provisórios do estudo prospetivo de fase II de quimioprevenção de carcinoma de células escamosas (CCE) mostram que a administração de quercetina oral está associada a melhores marcadores substitutos de instabilidade genómica/danos no ADN em células da mucosa bucal dos doentes e nenhum evento adverso foi relatado [37]. Os resultados preliminares do ensaio são encorajadores; no entanto, é muito cedo para confirmar se a suplementação com quercetina diminui o risco de CCE em doentes com AF.



Resumo

Doentes com anemia de Fanconi (AF) apresentam sintomas gastrointestinais, como redução do apetite, náuseas, dor abdominal e diarreia. Estes sintomas, em conjunto com anomalias anatómicas do trato gastrointestinal, podem levar a um aumento de peso insuficiente ou desnutrição ou, em alguns casos, a um excesso de peso ou obesidade. Os tratamentos comuns para a AF, incluindo o transplante de progenitores hematopoéticos, podem causar complicações gastrointestinais graves, incluindo doença hepática, doença do enxerto contra o hospedeiro e potencialmente cancro. Anomalias gastrointestinais são normalmente diagnosticadas e tratadas por meio de cirurgia na infância; no entanto, um exame físico abrangente é necessário para avaliar adequadamente as causas dos sintomas gastrointestinais. Da mesma forma, a avaliação do crescimento deficiente deve ser feita no contexto de má ingestão *versus* má absorção. Doentes com AF que são tratados com androgénios devem ser monitorizados para doença hepática e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. A prevenção da doença hepática deve incluir o rastreio e a prevenção de substâncias que causam toxicidade hepática. São necessários cuidados clínicos abrangentes e integrados que tratem adequadamente dos problemas gastrointestinais dos doentes com AF, de modo a promover o seu crescimento e desenvolvimento saudáveis, e uma boa qualidade de vida.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Sarah Jane Schwarzenberg, MD

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Alter, B.P., *Inherited bone marrow failure syndromes. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed*, D.G. Nathan, et al., Editors. 2003, Harcourt Health Sciences: Philadelphia, PA. p. 280-365.
2. Kunisaki, S.M. and J.E. Foker, *Surgical advances in the fetus and neonate: esophageal atresia*. Clin Perinatol, 2012. 39(2): p. 349-61.
3. Krishnan, U., et al., *ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016. 63(5): p. 550-70.
4. Sistonen, S.J., M.P. Pakarinen, and R.J. Rintala, *Long-term results of esophageal atresia: Helsinki experience and review of literature*. Pediatr Surg Int, 2011. 27(11): p. 1141-9.
5. Escobar, M.A., et al., *Duodenal atresia and stenosis: long-term follow-up over 30 years*. J Pediatr Surg, 2004. 39(6): p. 867-71; discussion 867-71.
6. Garza, J.M. and A. Kaul, *Anorectal malformations. Pediatric neurogastroenterology: gastrointestinal motility and functional disorders in children. 1st eds*, C. Faure, C. Di Lorenzo, and N. Thapar, Editors. 2013, Springer Science: New York, NY.
7. Itskoviz, D., et al., *Endoscopic findings and esophageal cancer incidence among Fanconi Anemia patients participating in an endoscopic surveillance program*. Dig Liver Dis, 2019. 51(2): p. 242-46.
8. Katz, P.O., L.B. Gerson, and M.F. Vela, *Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease*. Am J Gastroenterol, 2013. 108(3): p. 308-28; quiz 329.
9. Rosen, R., et al., *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018. 66(3): p. 516-54.
10. Garipey, C.E. and H. Mousa, *Clinical management of motility disorders in children*. Semin Pediatr Surg, 2009. 18(4): p. 224-38.
11. Gomez, R., et al., *Effect of amoxicillin/clavulanate on gastrointestinal motility in children*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012. 54(6): p. 780-4.
12. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. 744-54.
13. Mattox, T.W., *Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer*. Nutr Clin Pract, 2005. 20(4): p. 400-10.
14. Nasr, S.Z. and D. Drury, *Appetite stimulants use in cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol, 2008. 43(3): p. 209-19.
15. Wazny, L.D., et al., *The efficacy and safety of megestrol acetate in protein-energy wasting due to chronic kidney disease: A systematic review*. J Ren Nutr, 2016. 26(3): p. 168-76.
16. Cuvelier, G.D., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of megestrol acetate as an appetite stimulant in children with weight loss due to cancer and/or cancer therapy*. Pediatr Blood Cancer, 2014. 61(4): p. 672-9.
17. Chidakel, A.R., et al., *High prevalence of adrenal suppression during acute illness in hospitalized patients receiving megestrol acetate*. J Endocrinol Invest, 2006. 29(2): p. 136-40.
18. Kardinal, C.G., et al., *A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia*. Cancer, 1990. 65(12): p. 2657-62.

19. Rodriguez, L., J. Diaz, and S. Nurko, *Safety and efficacy of cyproheptadine for treating dyspeptic symptoms in children*. J Pediatr, 2013. 163(1): p. 261-7.
20. Fraguas-Sanchez, A.I. and A.I. Torres-Suarez, *Medical use of cannabinoids*. Drugs, 2018. 78(16): p. 1665-1703.
21. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
22. Anderson, K.L., *A review of the prevention and medical management of childhood obesity*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2018. 27(1): p. 63-76.
23. Huang, J.S., et al., *Childhood obesity for pediatric gastroenterologists*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. 56(1): p. 99-109.
24. Soe, K.L., M. Soe, and C. Gluud, *Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids*. Liver, 1992. 12(2): p. 73-9.
25. Masserot-Lureau, C., et al., *Incidence of liver abnormalities in Fanconi anemia patients*. Am J Hematol, 2012. 87(5): p. 547-9.
26. Torbenson, M., *Hepatic Adenomas: Classification, Controversies, and Consensus*. Surg Pathol Clin, 2018. 11(2): p. 351-66.
27. Touraine, R.L., et al., *Hepatic tumours during androgen therapy in Fanconi anaemia*. Eur J Pediatr, 1993. 152(8): p. 691-3.
28. Velazquez, I. and B.P. Alter, *Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's conditions*. Am J Hematol, 2004. 77(3): p. 257-67.
29. Westaby, D., B. Portmann, and R. Williams, *Androgen related primary hepatic tumors in non-Fanconi patients*. Cancer, 1983. 51(10): p. 1947-52.
30. Kumar, A.R., et al., *Fatal hemorrhage from androgen-related hepatic adenoma after hematopoietic cell transplantation*. J Pediatr Hematol Oncol, 2004. 26(1): p. 16-8.
31. Kida, A. and G.B. McDonald, *Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation*. Semin Hematol, 2012. 49(1): p. 43-58.
32. Guardiola, P., et al., *Acute graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome*. Blood, 2004. 103(1): p. 73-7.
33. McDonald, G.B., *Review article: management of hepatic disease following haematopoietic cell transplant*. Aliment Pharmacol Ther, 2006. 24(3): p. 441-52.
34. Bjelakovic, G., et al., *Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(3): p. CD007176.
35. Mayne, S.T., L.M. Ferrucci, and B. Cartmel, *Lessons learned from randomized clinical trials of micronutrient supplementation for cancer prevention*. Annu Rev Nutr, 2012. 32: p. 369-90.
36. Pagano, G. and L.G. Korkina, *Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia*. Cancer Causes Control, 2000. 11(10): p. 881-9.
37. Mehta, P.A., et al. *Quercetin chemoprevention for squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia*. Fanconi Anemia Research Fund Annual Symposium Abstract. 2019. Chicago, IL.

Capítulo 10

Doenças Endócrinas em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

A anemia de Fanconi (AF) e os tratamentos usados para a doença podem afetar negativamente o sistema endócrino. Estudos demonstraram que aproximadamente 8 em cada 10 doentes com AF têm pelo menos uma anomalia endócrina [1-10], embora a origem dessa anomalia não seja clara. Doentes com AF manifestam distúrbios endócrinos de inúmeras formas, incluindo baixa estatura, alterações no peso, metabolismo anormal da glicose e insulina, deficiências hormonais e baixa densidade mineral óssea. Os distúrbios endócrinos influenciam o crescimento, o desenvolvimento e outros aspetos associados à doença e ao seu tratamento. É imperativo que a equipa clínica inclua um endocrinologista ou endocrinologista pediátrico, nutricionista e, para as mulheres, um ginecologista ou um endocrinologista reprodutivo. Esta equipa deve trabalhar em estreita colaboração com outros especialistas em AF para que os cuidados sejam abrangentes.

Avaliação do Crescimento

O crescimento deve ser seguido de perto em crianças com anemia de Fanconi (AF) e as causas nutricionais e/ou médicas para um crescimento deficiente devem ser identificadas o mais cedo possível. A altura deve ser medida e monitorizada por meio de um gráfico de crescimento. Crianças com AF que consistentemente apresentem um percentil baixo no gráfico de crescimento em comparação com a média da população em geral, ou cuja altura cai gradualmente para um percentil mais baixo, indicando um declínio na velocidade de crescimento anual, devem ser avaliadas por um endocrinologista pediátrico. A avaliação endócrina deve incluir uma avaliação completa do crescimento e das hormonas tiroideias, bem como do estadió da puberdade (Tabela 1).

Baixa Estatura

A baixa estatura é uma característica comum nos doentes com AF. Mais de metade (60%) dos doentes com AF são mais baixos do que os seus pares saudáveis, exceto 2,5% destes. Em termos científicos isto significa que a pessoa média com AF é dois desvio padrão (DP), ou -2 DP, mais baixa do que a pessoa média na população em geral [7]. A altura média de doentes adultos do sexo feminino com AF é de cerca de 150 cm, enquanto que a altura média de doentes adultos do sexo masculino com AF é de 161 cm. Em crianças consideradas "baixas" pelos padrões de AF (pelo menos mais pequenas do que 2 DP abaixo da média na população em geral, ou <-2 DP), as alturas variaram de 7,8 DP a 2 DP abaixo da média dos seus pares saudáveis (mediana, cerca de -3,4 DP) [4, 7, 10]. No entanto, há indivíduos com AF que têm uma altura na faixa normal, e cerca de 1 em cada 10 doentes é mais alto do que a média da população em geral [7]. A altura é uma característica herdada; no entanto, usar a altura dos pais para prever a altura adulta de crianças com AF pode não ser útil porque a sua estatura é influenciada por outros fatores [7].

Anomalias Endócrinas e Baixa Estatura

Doentes com AF com deficiências hormonais tendem a ser mais baixos do que doentes com AF com níveis hormonais normais [7, 10]. Doentes adultos com AF podem ser ainda mais baixos se quando crianças não forem tratados para deficiência da hormona do crescimento (HC) ou hipotireoidismo. Um estudo descreveu um doente com AF que tinha um defeito genético na via de sinalização do recetor da hormona do crescimento que causou diminuição do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e deficiência primária de IGF-1, sugerindo que a deficiência primária de IGF-1 deveria ser descartada se as características clínicas forem sugestivas [1]. No entanto, é importante observar que os defeitos endócrinos não são a única razão possível para a baixa estatura. Mesmo os doentes com AF com níveis normais de hormonas tendem a ser mais baixos do que a média da população em geral, com apenas cerca de metade dentro da faixa de altura considerada normal. Alguns doentes com AF são muito pequenos, apesar de apresentarem níveis hormonais normais. Como resultado, a terapêutica de reposição hormonal nem sempre resulta em crescimento normal.

Variantes da Anemia de Fanconi e Baixa Estatura

Certas mutações genéticas são fortes preditores de baixa estatura em doentes com AF, independentemente dos níveis hormonais. Por exemplo, um subconjunto de doentes com a variante IVS4 A para T do gene *FANCC* tem uma altura média de 4,3 DP inferior à média da população em geral; estes doentes são significativamente mais baixos do que doentes com AF que têm outras variantes [10]. Em contraste, os doentes com variantes no gene *FANCA* têm altura semelhante aos doentes com outras variantes de AF [7].

Tamanho ao Nascimento e Baixa Estatura

O peso médio ao nascimento em bebés com AF está na extremidade inferior da faixa normal, normalmente cerca de 1,8 DP inferior à média da população em geral. Aproximadamente metade de todas as crianças com AF são consideradas pequenas para a idade gestacional ao nascimento, com comprimento ou peso cerca de 2 DP abaixo da média [7]. Na população em geral, cerca de 90% das crianças consideradas pequenas para a idade gestacional ao nascimento atingem a faixa de altura normal. Em contraste, apenas cerca de 25% das crianças com AF que são consideradas pequenas para a idade gestacional ao nascimento atingem a faixa normal [7]. Numa série, a altura mediana das crianças consideradas pequenas para a idade gestacional ao nascimento foi de -2,6 DP, enquanto que a altura mediana das crianças consideradas adequadas para a idade gestacional ao nascer foi de -2 DP [7].

Má Nutrição e Baixa Estatura

Em doentes com AF o baixo peso está relacionado com a baixa estatura [7]. A nutrição subótima pode predispor a um crescimento atrofiado ou deficiente; portanto, mudanças na dieta podem ser indicadas para manter o crescimento ideal (ver Capítulo 9).

Transplante de Progenitores Hematopoéticos e Baixa Estatura

Ainda não está claro se o transplante de progenitores hematopoéticos (TPH) afeta diretamente o crescimento. No entanto, os medicamentos usados para tratar doentes com AF, como androgénios e corticosteroides, podem afetar o crescimento e maturação óssea e prejudicar a estatura do adulto. A irradiação ou alguns medicamentos usados no TPH podem afetar a função tiroideia ou gonadal, que por sua vez pode afetar negativamente o crescimento e a altura do adulto. Além disso, a irradiação corporal total, abdominal ou torácica usada na preparação para o TPH pode influenciar diretamente o crescimento da medula espinhal.

Teste Direcionado para Baixa Estatura

A determinação da idade óssea (IO) do doente faz parte de uma avaliação endócrina padrão para baixa estatura e consiste numa radiografia da mão esquerda e do punho. A idade óssea pode precisar ser reavaliada a cada 1-2 anos em crianças com AF que têm baixa estatura. Os resultados das avaliações de IO são algumas vezes usados em algoritmos de previsão de altura, em que se a IO parecer mais jovem do que a idade real do doente o algoritmo de previsão de altura pode sugerir que altura do adulto será atingida ao longo do tempo. Essa previsão pressupõe que a criança continuará a ter um

crescimento saudável, nutrição ideal, secreção hormonal normal e puberdade na idade normal. No entanto, estas suposições não são necessariamente corretas em doentes com AF. A terapêutica androgénica pode acelerar a IO, enquanto que o hipotireoidismo, a deficiência de HC, o hipogonadismo e a corticoterapia podem atrasar a IO. Deste modo, a estimativa da altura adulta de doentes com AF com base na IO pode levar a previsões superotimistas. As previsões da altura dos adultos devem ser reavaliadas após a diminuição da velocidade de crescimento ou após o início da terapêutica com androgénios e após TPH [11].

Além de rastrear a idade óssea do doente, a secreção de HC pode ser avaliada indiretamente pela medição dos níveis de IGF-1 e da proteína de ligação ao IGF 3 (IGFBP-3). Os níveis destas proteínas podem ser usados para triagem de doentes com baixa estatura ou déficit de crescimento. Pode ser feita uma avaliação completa da deficiência de HC por testes de estimulação e ressonância magnética (RMN) da hipófise, juntamente com uma consulta com um endocrinologista pediátrico.

Anomalias do Peso em Doentes com Anemia de Fanconi

Aproximadamente metade das crianças com AF nascem pequenas para a idade gestacional [7]. Numa série, bebés com AF considerados pequenos para a idade gestacional não eram apenas mais baixos, mas também mais magros do que os bebés considerados dentro dos parâmetros normais ao nascer. Especificamente, o índice de massa corporal (IMC) médio foi -1,3 DP em bebés considerados pequenos para a idade gestacional, em comparação com -0,5 DP em bebés considerados na faixa média [7]. Os IMC de crianças e adultos com AF geralmente são semelhantes aos da população sem AF, com IMC médio de -0,2 DP em crianças e -0,95 DP em adultos. Um estudo sugeriu um IMC médio inferior -1,3 +/- 0,2 DP em crianças e em alguns adultos com AF [10]. Outros estudos indicam que cerca de 25-33% de todos os doentes com AF são magros ou com baixo peso, enquanto que alguns têm excesso de peso [4, 7]. A frequência de excesso de peso em crianças com AF é semelhante à da população em geral, com uma variação de 11-27% dependendo do grupo de doentes estudado [4, 7].

Em alguns casos, estar abaixo do peso pode resultar de problemas nutricionais e gastroenterológicos frequentes em doentes com AF. Algumas crianças podem ter menos apetite do que o esperado; outras têm dificuldade em absorver nutrientes dos alimentos (ver Capítulo 9). Além disso, as doenças que afetam os doentes com AF podem aumentar as necessidades calóricas. A intolerância à glicose e a deficiência de insulina também podem contribuir para o baixo aumento de peso. Por outro lado, o aumento de peso em excesso pode estar relacionado com o estilo de vida e a predisposição genética para a obesidade.

Avaliação do Peso Corporal

O peso corporal de doentes com AF deve ser avaliado pelo menos uma vez por ano e com mais frequência se houver preocupação com déficit de crescimento ou aumento excessivo de peso em relação às normas padrão. Se houver preocupações relacionadas com o peso, um nutricionista deve avaliar a ingestão nutricional do doente. Além disso, o clínico deve avaliar exaustivamente o doente quanto a condições médicas subjacentes, medicamentos simultâneos, situações específicas relacionadas com hormonas e comorbidades.

Intervenção Dietética para Anomalias do Peso

A alimentação saudável deve ser incentivada, incluindo quantidades adequadas de cálcio e vitamina D nos alimentos ou em suplementos. Pode ser necessária a opinião de um nutricionista. As causas subjacentes ao baixo ou ao excesso de peso devem ser pesquisadas, incluindo o tratamento de distúrbios endócrinos ou gastrointestinais (ver Capítulo 9). As comorbidades relacionadas com a obesidade devem ser evitadas e tratadas, conforme discutido posteriormente neste capítulo nas secções sobre metabolismo anormal da glicose, anomalias lipídicas e síndrome metabólica.

Metabolismo Anormal da Glicose ou da Insulina

A diabetes mellitus ocorre mais frequentemente em doentes com AF do que na população em geral [12]; além disso, os doentes com AF têm uma incidência relativamente alta de aumento de açúcar no sangue sem preencherem os critérios de diagnóstico de diabetes, o que também é conhecido como diminuição da tolerância à glicose. Estudos demonstraram que a diabetes foi detetada em 5-10% dos doentes com AF, enquanto que 24-68% tinham tolerância à glicose diminuída [2, 4, 6, 7, 10]. 34-72% dos doentes com AF tinham níveis elevados de insulina 1-2 horas após a ingestão de alimentos. Curiosamente, noutros estudos os níveis de insulina em doentes com AF estavam baixos 10-45 minutos após um teste de glicose oral, sugerindo uma secreção inicial lenta de insulina, mas aumentaram 60-120 minutos após o teste [2, 6]. Embora os níveis elevados sugiram que a resistência à insulina pode contribuir para a diabetes em doentes com AF e marcadores de resistência à insulina tenham sido encontrados em algumas coortes [4, 10], estes achados também suportam a possibilidade de que as células β produtoras de insulina não funcionem adequadamente em doentes com AF, o que poderia prejudicar a secreção de insulina na primeira fase [2, 6]; portanto, a diabetes observada na AF não é a típica diabetes tipo 1 ou tipo 2.

A causa da baixa secreção de insulina na primeira fase em doentes com AF é desconhecida, mas pode resultar de danos causados por aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS) nas células β que segregam insulina ou, em alternativa, de sobrecarga de ferro em doentes muito transfundidos. A resistência à insulina também parece estar relacionada com os níveis de ferritina e o stresse oxidativo da sobrecarga de ferro [13].

Vários medicamentos usados no tratamento da AF, particularmente androgénios e corticosteroides, são conhecidos por alterar o metabolismo da glicose. O tratamento com androgénios pode elevar significativamente os níveis de açúcar no sangue e insulina [10]. A terapêutica crónica com esteroides também predispõe à resistência à insulina e à hiperglicemia [14-16]. As recomendações sobre o uso de glicocorticoides em doentes com AF devem ser as mesmas que em qualquer outro indivíduo: use a menor dose possível do medicamento.

Rastreio do Metabolismo Anormal da Glicose e da Insulina

Todos os doentes devem ser examinados quanto a anomalias relacionadas com a homeostase da glicose e da insulina no momento do diagnóstico de AF e, se possível, a cada ano a partir de então (Tabela 1). Os doentes podem ser testados quanto à tolerância à glicose medindo as concentrações de açúcar e insulina no sangue após jejum de 8 horas e as concentrações de açúcar e insulina pós-prandial duas horas após uma refeição. O perigo de medir apenas os valores de glicose sérica, ou depender apenas dos valores em jejum, é que alguns doentes podem ser ignorados, particularmente aqueles com diminuição da tolerância à glicose cujos níveis de açúcar e insulina no sangue são normais após o jejum, mas elevados duas horas após uma refeição. Os níveis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) e frutamina podem ser enganosamente normais, possivelmente devido a uma glicosilação diminuída ou níveis elevados de hemoglobina fetal em doentes com insuficiência da medula óssea [7], pelo que os níveis de HbA1c podem fornecer informações mais úteis após o TPH do que antes do TPH.

Em doentes com AF em que se suspeita de anomalias endócrinas e que têm fatores de risco, como excesso de peso/obesidade ou hiperlipidemia, é necessária uma avaliação mais detalhada por um endocrinologista. Esta avaliação deve incluir um teste de tolerância à glicose oral de duas horas (TTGO, 1,75 g de glicose/kg de peso, dose máxima de 75 g de glicose). Alguns centros clínicos recolhem amostras de soro para medir os níveis de açúcar e insulina a cada 30 minutos durante um TTGO de duas horas. Doentes com TTGO anormais devem repetir os testes pelo menos uma vez por ano. A prevalência de diabetes mellitus em doentes com AF aumenta com a idade e a progressão da doença, e a maioria pode estar em risco.

Tabela 1. Recomendações para o rastreio de alterações endócrinas em doentes com anemia de Fanconi.

	Rastreios anuais para todos os doentes	Testes detalhados para doentes selecionados
Crescimento	<ul style="list-style-type: none"> Colocar a altura e o peso do doente num gráfico de crescimento 	<p>Se sinais de crescimento deficiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Testar níveis de IGF-1, IGFBP-3 Radiografia para avaliar IO Testar níveis de T4 livre/TSH <p>Se o doente tiver suspeita de défice de HC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Testes de estimulação da HC RMN hipofisária se houver evidência de deficiência de hormona hipofisária
Atividade da tiroide	<ul style="list-style-type: none"> Colocar a altura e o peso do doente num gráfico de crescimento Testes de TSH e T4 livre de manhã cedo 	<p>Se suspeita de hipotiroidismo central:</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinar a proporção de TSH de manhã cedo e a TSH à tarde [17] Avaliar deficiência de outras hormonas hipofisárias
Níveis de cortisol		<p>Teste de estimulação com ACTH em dose baixa se houver evidência de:</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiência de qualquer outra hormona hipofisária Uma anomalia hipofisária na RMN
Metabolismo da glicose e da insulina	<ul style="list-style-type: none"> Teste de glicose e insulina em jejum e teste de glicose e insulina pós-prandial 2 horas após uma refeição Medir HbA1c (após TPH) Perfil lipídico em jejum em doentes >10 anos 	<p>Se o doente tiver excesso de peso/obesidade ou hiperlipidemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Teste TTGO de 2 horas <p>Se o doente já teve um TTGO anormal, mas não tem diabetes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Repetir o TTGO anualmente
Puberdade e função gonadal	<ul style="list-style-type: none"> Estadiamento da puberdade durante o exame físico: pelos púbicos e seios (meninas); testículos (meninos) História menstrual e evidência clínica de hipogonadismo em doentes pós-púberes 	<p>Se o doente tiver puberdade precoce/tardia ou suspeita de hipogonadismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Radiografia para avaliar IO Níveis de LH, FSH, estradiol ou testosterona HAM sérica pode ser útil como marcador precoce de insuficiência ovárica [18, 19]
Densidade mineral óssea	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a ingestão de cálcio e vitamina D na dieta do doente Medir o nível de 25OH-vitamina D 	<p>Densitometria para avaliar a DMO:</p> <ul style="list-style-type: none"> A cada 5 anos, começando aos 14 anos Antes do TPH e 1 ano após o TPH Repetir 1 ano depois se baixa DMO Repetir a cada 2 anos se hipogonadismo ou insuficiência ovárica prematura ou pós-TPH.

Abreviaturas: hormona adrenocorticotrófica, ACTH; hormona anti-mülleriana, HAM; densidade mineral óssea, DMO; hormona estimulante do foliculo, FSH; hemoglobina glicosilada, HbA1c; hormona do crescimento, HC; transplante de progenitores hematopoiéticos, TPH; fator de crescimento semelhante à insulina, IGF-1; Proteína 3 de ligação a IGF, IGFBP-3; hormona luteinizante, LH; ressonância magnética, RMN; teste de tolerância à glicose oral, TTGO; hormona estimuladora da tiroide, TSH.

Dislipidemia e Obesidade

Num estudo com 29 doentes com AF, mais da metade (55%) tinha níveis aumentados de colesterol e triglicéridos, uma condição conhecida como dislipidemia. Destes doentes, 21% tinham níveis elevados de lipoproteína de baixa densidade (LDL), 31% tinham níveis baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e 10% tinham triglicéridos elevados [4]. Um outro estudo detetou que 17% dos doentes pediátricos e adultos com AF tinham colesterol alto [7]. Um perfil lipídico anormal foi observado em 40% dos doentes com hiperglicemia ou resistência à insulina. Dos doentes com AF e diabetes, 75% tinham excesso de peso ou eram obesos. Adultos com AF e diabetes tendem a ter excesso de peso ou obesidade, em comparação com os que não têm estas anomalias metabólicas. Cerca de 1 em 5 (21%) adultos com AF foram diagnosticados com síndrome metabólica, uma condição na qual os doentes apresentam excesso de peso/obesidade, dislipidemia e desenvolvem resistência à insulina. Metade das 24 crianças testadas tinha pelo menos uma alteração metabólica, incluindo 4 crianças com resistência à insulina, 1 com diabetes e 7 com dislipidemia [4]. Doentes com AF estão sob risco de síndrome metabólica. É recomendada uma dieta saudável, exercícios regulares, triagem da pressão arterial e das anomalias lipídicas.

Densidade Mineral Óssea

A densidade mineral óssea (DMO) na AF foi descrita em alguns estudos com conclusões divergentes. Em 34 crianças e 3 adultos com AF (incluindo aproximadamente o mesmo número de doentes com TPH anterior e sem TPH), os DMO Z-scores da coluna lombar ajustados à idade e altura estavam na faixa normal [8]. No entanto, 3 de 9 crianças e adolescentes <20 anos com AF (33%) que foram acompanhados no *National Institute of Health* (NIH) tiveram baixos DMO Z-scores ajustados à altura (dois dos quais foram submetidos a TPH) [20]. Estas crianças eram mais velhas (13-18 anos) e tinham DMO Z-scores normais ajustados à altura na coluna lombar, mas valores baixos no colo do fémur; uma criança teve fraturas por compressão vertebral. É recomendado que a DMO em crianças com AF seja ajustada à altura e que sejam calculados os Z-scores. Pode ser usada uma calculadora *online* para calcular o Z-score ajustado à altura em crianças com AF [21].

Em muitos doentes a DMO pode diminuir após o TPH, incluindo os que têm AF, mas as causas subjacentes permanecem obscuras [22, 23]. Num estudo com 49 crianças, incluindo 12 com AF, a DMO diminuiu durante o primeiro ano após o TPH, com a perda óssea mais significativa a ocorrer por volta dos seis meses [24]. Os efeitos do TPH na DMO em crianças com AF foram semelhantes aos de crianças sem AF. O DMO Z-score lombar médio diminuiu 0,5 DP durante os primeiros seis meses após o TPH, e o número de doentes com Z-score abaixo de -1 aumentou de 34% no início do estudo para 52% um ano após o TPH [1]. A redução na DMO lombar em seis meses está correlacionada com a dose cumulativa de glicocorticoides [23]. Enquanto que a DMO permaneceu dentro dos limites normais, o DMO Z-score lombar ajustado à altura média foi menor em doentes

com TPH anterior (-0,9) em comparação com os que não fizeram TPH (-0,3) [8]. São necessários estudos prospectivos a longo prazo para examinar os mecanismos subjacentes à diminuição da DMO após TPH em crianças com AF.

Em adultos, o TPH está associado à diminuição da formação óssea e aumento da reabsorção, e mecanismos semelhantes podem acontecer em crianças [25]. Os medicamentos usados durante o TPH, como a terapêutica com glicocorticoides, também podem contribuir para a baixa DMO. Estudos prospectivos de longo prazo devem explorar se a DMO diminui ainda mais ou se recupera com o tempo após o TPH. O hipogonadismo e a deficiência da hormona do crescimento (HC) também podem predispor os doentes com AF a DMO baixa.

Rastreo da Saúde Óssea

A absorciometria de dupla energia (DEXA) deve ser usada para avaliar a DMO em doentes com AF antes do TPH e a cada dois anos após o TPH [26]. A primeira avaliação DEXA pode ser realizada por volta dos 14 anos se o doente não foi submetido a TPH, e os exames de acompanhamento devem ser orientados pelos fatores de risco do doente. Em doentes com AF, hipogonadismo e deficiência da hormona de crescimento, deve ser pesquisada DMO baixa e tratada conforme necessário. Os níveis séricos de cálcio, magnésio e vitamina D 25-OH devem ser medidos em recetores de TPH e em doentes com DMO baixa [27]. Doentes expostos a doses prolongadas ou altas de corticosteroides, ou que tenham histórico de fraturas, imobilidade, hipogonadismo ou deficiência hormonal, devem ser encaminhados para um endocrinologista.

Terapêuticas para a Saúde Óssea

Entre outras recomendações dietéticas, é importante manter a ingestão adequada de cálcio e vitamina D para permitir o crescimento e mineralização óssea normais. A suplementação deve atender ao padrão de requisitos dietéticos recomendados. Uma intervenção mais agressiva com reposição de cálcio e vitamina D pode estar indicada se a DMO do doente for baixa após o ajuste para a altura. Os níveis de vitamina D devem ser direcionados para atingir concentrações adequadas (> 30 ng/mL) [28]. O tratamento das deficiências hormonais - especificamente o tratamento do atraso na puberdade, o hipogonadismo e o défice de HC - é benéfico para a mineralização óssea.

Os bifosfonatos são eficazes na prevenção da perda óssea após TPH em adultos e também podem ser eficazes na melhoria da DMO em crianças recetoras de TPH, mas são necessários mais estudos antes que uma recomendação de rotina possa ser feita para a sua utilização no tratamento da DMO baixa [29]. Endocrinologistas ou nefrologistas experientes podem decidir sobre o tratamento com bifosfonatos em crianças com AF que, após as deficiências de vitamina D terem sido tratadas, apresentem duas ou mais fraturas de baixo impacto e tenham DMO Z-scores ajustados à altura inferiores a -2 DP. Os bifosfonatos orais devem ser usados com cautela, pois podem agravar o refluxo esofágico e terem outros efeitos nocivos potenciais. Antes do tratamento a relação risco/benefício deste medicamento deve ser avaliada por um especialista.

Hipotiroidismo

Muitas crianças com AF (30-60%, dependendo dos valores de referência da hormona estimuladora da tiroide (TSH)) têm níveis séricos ligeiramente anormais das hormonas tiroideas, incluindo níveis nos limiares baixos de tiroxina (T4) ou T4 livre, ou níveis nos limiares altos de TSH [3, 4, 7, 10]. Esta combinação de resultados é consistente com hipotiroidismo ligeiro. O hipotiroidismo ligeiro pode ocorrer porque a glândula tiroide está anormal e não pode produzir hormona T4 suficiente (hipotiroidismo primário) ou porque a glândula tiroide é normal, mas a hipófise não produz TSH suficiente para estimular a tiroide (hipotiroidismo central). O hipotiroidismo central foi observado em 20-25% dos doentes com AF que foram testados com TSH noturno ou aumento de TSH devido a T4 livre normal baixa ou baixa [4, 7, 17].

O mecanismo que causa hipotiroidismo em doentes com AF permanece obscuro, mas não há evidência de que o hipotiroidismo primário resulte de um processo autoimune, no qual o organismo desenvolve um ataque imunológico contra si mesmo. A falência da tiroide em doentes com AF parece ter outras causas ainda não identificadas. Hipoteticamente, algumas células da tiroide podem morrer devido a danos não reparados no ADN decorrentes de agressão oxidativa. Um estudo em pessoas com AF descreveu uma redução da ligação da hormona tiroideia [10]. Embora a ligação reduzida da hormona tiroideia muitas vezes não seja clinicamente significativa, ela pode fazer com que os níveis totais de T4 pareçam baixos e sugerir falsamente hipotiroidismo sem elevação da TSH. A globulina de ligação da hormona tiroideia ligada a T4 (mas não a outras formas) era mais baixa em doentes com AF a fazer terapêutica com androgénios [10], sugerindo a necessidade do uso de T4 livre e TSH.

Avaliação da Tiroide

A função tiroideia deve ser avaliada numa amostra de sangue colhida no início da manhã (por exemplo, 8h) e medição dos níveis de T4 livre e TSH. Todos os doentes com AF devem fazer pesquisa de hipotiroidismo uma vez por ano; ou mais frequentemente se clinicamente indicado, por exemplo se o doente apresentar sinais de crescimento deficiente (Tabela 1). O hipotiroidismo central é sugerido por níveis baixos de T4 livre e por uma proporção de TSH $<1,3$ às 8h em comparação com a TSH da tarde [17]. Doentes com o diagnóstico de hipotiroidismo central devem ser avaliados para outras deficiências hormonais hipofisárias; especificamente, deve ser descartada a insuficiência suprarrenal central e ponderar fazer uma ressonância magnética hipofisária.

Tratamento do Hipotiroidismo

O hipotiroidismo deve ser tratado imediatamente, principalmente em crianças menores de 3 anos de idade. O tratamento de reposição da hormona tiroideia deve ser iniciado da mesma forma que em doentes sem AF, com base nos níveis baixos da hormona tiroideia; especificamente, um nível de T4 livre abaixo do intervalo de referência do laboratório e/ou um nível de TSH acima do intervalo de referência. A terapêutica hormonal deve tentar

reduzir os níveis de TSH para 0,5-2 mU/L em doentes com hipotireoidismo primário. No hipotireoidismo central, a terapêutica deve ter como objetivo elevar os níveis de T4 livre para um pouco acima do meio dos valores de referência.

Existe uma controvérsia em curso sobre o nível de TSH >3 mU/L como limite para o tratamento do hipotireoidismo ligeiro [17]. Alguns endocrinologistas usam um nível de TSH de 3 mU/L, ou mesmo 4,5-5 mU/L, como o limite superior do normal de TSH em indivíduos saudáveis. No entanto, o tratamento, especialmente em adultos, muitas vezes não é considerado necessário a menos que os níveis de TSH sejam persistentemente ≥ 10 mU/L, ou os níveis de T4 livre sejam baixos [30-32]. Entre os endocrinologistas pediátricos, alguns usam a abordagem acima, enquanto outros preferem tratar os níveis de TSH levemente elevados na esperança de melhorar o crescimento dos seus doentes [17].

Num estudo, oito crianças com AF foram tratadas durante sete meses com hormona tiroideia e sete meses com placebo; as fases de tratamento e placebo ocorreram aleatoriamente. As crianças cresceram significativamente melhor com a hormona tiroideia do que com o placebo, e os pais relataram que seus filhos tinham melhores níveis de energia durante a fase da hormona tiroideia [3]. Este estudo sugere que crianças com AF que apresentam baixa estatura e resultados limítrofes em testes de função tiroideia podem beneficiar da terapêutica com hormona tiroideia; no entanto, de notar que foi estudado apenas um pequeno número de doentes.

Deficiência da Hormona do Crescimento

A deficiência da HC foi descrita em alguns doentes com AF [33-37]. Num estudo, mais da metade (54%) dos doentes com menos de 20 anos não produziu HC em resposta à clonidina, um medicamento conhecido por estimular a HC. Da mesma forma, a maioria dos doentes (72%) não conseguiu aumentar os níveis de HC em resposta a outro estimulante, a arginina. Usando um critério mais rigoroso para o diagnóstico de deficiência de HC (especificamente, níveis de HC <5 mcg/L), mas sem estimular os doentes com antecedência, 12% das 32 crianças testadas tinham deficiência da HC e quase metade delas tinha uma hipófise pequena na ressonância magnética [7]. Em estudos noutros centros, quase metade dos doentes avaliados tinha níveis baixos de HC [10]. Um em cada cinco doentes com suspeita de deficiência de HC tinha um defeito na linha média do cérebro na ressonância magnética [4]. A deficiência de HC foi mais comum em doentes submetidos a TPH (25%) do que nos outros doentes (8%) [7]. Os processos subjacentes à secreção de HC podem ser anormais em crianças com AF nos estudos de secreção espontânea de HC durante a noite [10], embora estes resultados possam ser difíceis de interpretar devido à sobreposição significativa com os valores observados em crianças sem deficiência de HC [7]. Tomados em conjunto, os resultados destes testes sugerem que, embora poucas crianças com AF tenham deficiência de HC, outras podem ter um hipotálamo hipoativo, levando à deficiência "parcial" de HC ou, alternativamente, à deficiência neurosecretora de HC. Nestes indivíduos, os valores da

HC e do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) podem não estar tão gravemente afetados quanto a estatura.

Avaliação da Deficiência da Hormona do Crescimento

O rastreio da deficiência de HC numa criança com baixo crescimento pode ser feito medindo os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 numa amostra de sangue (Tabela 2). Se os valores de IGF-1 e IGFBP-3 estiverem abaixo de -2 DP para a idade do doente, a avaliação deve incluir o teste padrão de estimulação de HC. Uma ressalva é que o IGF-1 é conhecido por ser um marcador fraco de deficiência de HC em indivíduos magros ou naqueles que receberam irradiação corporal ou craniana total. A administração de esteroides sexuais deve ser considerada antes do teste de estimulação da HC em meninas pré-púberes com 10 anos ou mais e em meninos pré-púberes com 11 anos ou mais ou que estão no estadio dois da puberdade [38, 39]. A avaliação da secreção de HC numa criança com crescimento lento deve ser feita por dois testes padrão de estimulação de HC, incluindo clonidina (150 mcg/m², dose máxima de 300 mcg), arginina (0,5 g/kg, dose máxima de 20 g) ou glucagon (0,3 mg/kg, dose máxima de 1 mg) [39-41]. Os níveis máximos de HC são considerados normais se subirem para 10 ng/mL ou mais [42]. Os doentes com o diagnóstico de deficiência de HC devem ser avaliados para hipotireoidismo central e insuficiência suprarrenal central e devem fazer uma ressonância magnética da hipófise.

Tratamento da Deficiência da Hormona do Crescimento

Doentes com AF que têm deficiência da HC podem ser tratados com HC humana recombinante. Uma criança com AF e baixa estatura é candidata ao tratamento com HC se a deficiência da HC tiver sido documentada de forma convincente pela baixa estatura, taxa de crescimento mais lenta do que o normal e pico máximo baixo de HC num teste de estimulação. Os médicos devem elucidar os doentes com AF e os seus familiares sobre os riscos e benefícios da terapêutica. Até o momento, não há um consenso claro sobre a segurança da terapêutica com HC em doentes com AF. Embora ter AF não seja uma contraindicação absoluta, há alguma controvérsia em torno do uso de HC em doentes sem deficiência da HC. Em alguns casos, o tratamento com HC pode ser instituído, antes ou depois do TPH, na ausência de deficiência da HC, se considerado apropriado pela equipa responsável pelo doente. Na ausência de dados de segurança, a terapêutica com HC em doentes com AF deve ser doseada para atingir as concentrações de IGF-1 na faixa média normal para a idade do doente (ou seja, entre 0 e 1 DP). A terapêutica deve ser descontinuada imediatamente se o exame hematológico de rotina revelar proliferação clonal de células estaminais hematopoéticas. A terapêutica com HC deve ser temporariamente descontinuada imediatamente antes do TPH e por pelo menos seis meses após o TPH, bem como durante a fase crítica da doença [43].

Um estudo encontrou efeitos positivos do tratamento com HC em 75% das crianças com AF tratadas com TPH, com pelo menos um aumento de 0,5 DP na altura [44]. Em estudos de doentes sem AF a resposta ao tratamento com HC após TPH variou [45-48]. O uso contínuo de glicocorticoides após TPH pode limitar o crescimento do doente. Num

estudo que incluiu doentes que fizeram TPH, o tratamento com HC foi associado a uma melhoria significativa na altura do adulto (em média, os doentes tratados com HC cresceram cerca de 4-5 cm mais do que as crianças não tratadas) [49]. Não houve aumento do risco de leucemia, doenças malignas secundárias ou diabetes em doentes pós-TPH tratados com HC em comparação com aqueles que não foram tratados. Um efeito benéfico do tratamento com HC na taxa de crescimento após TPH também foi descrito por outros autores [50, 51].

Doentes com AF têm intrinsecamente um risco aumentado de cancro, particularmente leucemia aguda antes do TPH, bem como doenças malignas da cabeça e pescoço e cancros ginecológicos [52-54]. Até ao momento, não há evidência de que esse risco esteja aumentado em doentes com AF tratados com HC. Os registos de doentes forneceram dados úteis de segurança e eficácia sobre o uso de HC na população em geral e em sobreviventes de cancro, mas incluíram poucos doentes com AF [55-61]. Um grande estudo com 13.539 sobreviventes de cancro, incluindo 361 doentes tratados com HC, não encontrou um risco aumentado de ocorrência de cancro em sobreviventes tratados com HC [62]. No entanto, o risco de uma segunda neoplasia, principalmente tumores sólidos, era ligeiramente maior em sobreviventes tratados com HC.

Apesar destes possíveis riscos, deve ser tido em conta que a baixa estatura grave pode ter um impacto negativo na qualidade de vida e funcionamento diário do doente. Doentes e familiares devem ser elucidados sobre a altura prevista em adulto, os efeitos das modalidades de tratamento disponíveis na taxa de crescimento e os riscos e benefícios potenciais do tratamento com HC - com a ressalva de que não há informações clínicas sobre a segurança a longo prazo da terapêutica com HC em doentes com AF.

Níveis de Cortisol

A maioria dos doentes com AF tem níveis circadianos normais de cortisol e apresenta respostas normais ao tratamento com a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). O teste de estimulação com ACTH tem sido normal, mesmo em doentes com síndrome de interrupção da haste hipofisária e múltiplas deficiências de hormonas hipofisárias [4]. No entanto, o nível de cortisol deve ser avaliado em crianças pequenas com AF que apresentem crescimento baixo e que necessitem de grande cirurgia devido à possível disfunção hipotalâmica central, mesmo na ausência de um defeito detetável na linha média do sistema nervoso central [9, 33]. Finalmente, o teste de estimulação com ACTH é recomendado para descartar insuficiência suprarrenal central se o doente tiver outras deficiências de hormonas hipofisárias.

Deficiências Múltiplas das Hormonas Hipofisárias

Estudos anteriores com RMN do cérebro e da hipófise sugeriam que a hipófise é menor e tem uma haste mais fina em doentes com AF em comparação com crianças da mesma idade sem AF [9, 63]. Estudos também mostraram anomalias da linha média e outras

anomalias do sistema nervoso central em RMN cerebrais [64]. Três doentes com AF no *National Institute of Health* (NIH) tinham síndrome de interrupção da haste hipofisária com ou sem displasia septo-ótica. Esta síndrome foi relatada anteriormente em oito outros doentes com AF [34, 65-67], e foi associada a deficiência de HC permanente e grave déficit de crescimento. Especificamente, o DP da altura média de todas as crianças com síndrome de interrupção da haste hipofisária no momento do diagnóstico foi de -4,6, com um intervalo de -3,7 a -5,7. Estes doentes também estavam em risco de múltiplas deficiências hormonais hipofisárias: 5 de 10 doentes com AF e síndrome de interrupção da haste hipofisária tinham hipotiroidismo, 1 de 10 doentes tinha hipogonadismo hipogonadotrófico e os 4 doentes restantes eram muito jovens para avaliar. Além disso, 5 de 6 doentes do sexo masculino tinham criptorquidia, em que um ou ambos os testículos não desceram, e 4 de 6 doentes do sexo masculino tinham microfalo. Juntos, estes achados sugerem que, além a deficiência de HC, os doentes do sexo masculino apresentavam hipogonadismo hipogonadotrófico, uma condição na qual os testículos produzem quantidades menores do que o normal de hormonas sexuais devido a um problema subjacente da hipófise ou do hipotálamo.

Com base na evidência disponível, uma RMN cerebral com destaque para a área hipofisária/hipotalâmica deve ser feita em doentes com AF que tenham uma ou mais deficiências hormonais hipofisárias, incluindo deficiência de HC, hipotiroidismo central ou deficiência de ACTH. O teste de IGF-1 sérico foi proposto como um teste de triagem, uma vez que todos os doentes com síndrome de interrupção da haste hipofisária e deficiência de HC tinham níveis baixos de IGF-1 [67]. O teste endócrino seriado é essencial em doentes com síndrome de interrupção da haste hipofisária porque as deficiências da hormona hipofisária podem evoluir com o tempo.

Anomalias do Trato Genital

Anomalias do desenvolvimento do trato genital são mais frequentes em doentes com AF do que na população em geral. Doentes do sexo masculino com AF podem nascer com testículos que não desceram e hipospádia, uma condição em que a uretra se abre na parte inferior do pênis. Muitos meninos com AF têm testículos pequenos para sua idade e estadio de puberdade, provavelmente refletindo uma redução na massa celular de Sertoli e na espermatogénese. Doentes do sexo feminino com AF podem ter maior risco de certas malformações reprodutivas, incluindo um útero mais pequeno do que o normal, meio útero ou útero que não se abre na vagina [68].

Puberdade

Crianças e adolescentes com AF podem entrar na puberdade mais cedo do que seus pares saudáveis. Se a puberdade começa muito cedo ou progride muito rapidamente, isso pode limitar o número de anos em que a criança pode crescer e, portanto, comprometer a altura do adulto. Uma criança com AF que apresenta um início precoce da puberdade e tem baixa estatura pode beneficiar da terapêutica com agonista da hormona

libertadora de gonadotrofina. Um estudo sugere que esta terapêutica pode atrasar a puberdade para aumentar a altura adulta do doente uma média de 4-5 cm após quatro anos de terapêutica [69]. Mais frequentemente, crianças com AF entram na puberdade mais tarde do que os seus pares saudáveis. Estudos mostraram que 12-14% das meninas com AF tiveram atrasos no início dos ciclos menstruais [4, 7]. Embora a puberdade tardia seja bastante comum, a causa subjacente não é bem compreendida. Pode haver respostas diminuídas e/ou prolongadas à estimulação da gonadotrofina (principalmente da hormona luteinizante (LH)), sugerindo regulação anormal das glândulas hipotalâmica e hipofisária (ver Capítulo 7). A doença crónica também está associada ao atraso na puberdade. A irradiação corporal total e alguns agentes quimioterápicos usados durante o TPH também podem afetar a função gonadal.

Avaliação de Distúrbios da Puberdade

Em doentes com AF, o início, o estadió da puberdade e o seu ritmo de progressão devem ser monitorizados durante os exames físicos anuais. Os exames físicos devem incluir estadiamento de Tanner dos pelos púbicos e avaliação do desenvolvimento das mamas nas meninas e do tamanho testicular nos meninos (Tabela 1). A avaliação da maturação óssea pode ser útil em crianças adolescentes com progressão tardia ou anormal da puberdade, enquanto que a medição das concentrações de certas hormonas (particularmente LH, FSH, estradiol ou testosterona) pode ser útil em adolescentes e adultos que desenvolvem sintomas de hipogonadismo.

Tratamento do Atraso na Puberdade

Um menino com AF que não mostra sinais de puberdade aos 14 anos deve ser avaliado quanto a possíveis causas de puberdade tardia. Após a avaliação, a terapêutica com testosterona em baixas doses pode ser iniciada de acordo com a altura da criança e o potencial de crescimento. Meninos com hipogonadismo confirmado podem ser tratados com preparações tópicas de gel ou com injeções de testosterona com uma dose inicial baixa, aumentada gradualmente ao longo de vários anos até níveis de reposição em adultos. É importante evitar aumentos rápidos nos níveis de testosterona em adolescentes para garantir o ganho de altura contínuo e evitar a fusão prematura das placas de crescimento. A idade óssea deve ser monitorizada durante a terapêutica.

Da mesma forma, uma menina com AF que não mostra sinais de puberdade aos 13 anos deve ser submetida a uma avaliação hormonal completa. Após a avaliação, a terapêutica com doses baixas de estrogénio pode ser iniciada e lentamente aumentada sob a supervisão de um endocrinologista pediátrico ou ginecologista de adolescentes, tendo em consideração a altura da criança e o potencial de crescimento. É importante evitar o aumento rápido dos níveis de estradiol em adolescentes para garantir o ganho contínuo de altura e evitar a fusão prematura das placas de crescimento (ver Capítulo 7). A idade óssea deve ser monitorizada durante a terapêutica. A terapêutica com estrogénio vai aumentar a mineralização óssea, otimizar o crescimento da criança e o desenvolvimento dos seios. Progesterona (isto é, medroxiprogesterona, 10 mg via oral/dia durante 10 dias) deve ser adicionada quando ocorrer hemorragia ou após dois anos de terapêutica de

reposição de estrogênio. A terapêutica com estrogênios não é necessária se a doente tiver desenvolvimento normal da puberdade ou tiver ciclos menstruais normais, mesmo que haja evidência de deficiência hormonal ovárica.

Hipogonadismo

O hipogonadismo é muito comum em adultos com AF. O hipogonadismo com testículos e pênis pequenos afeta 64% dos homens com AF, enquanto que a insuficiência ovárica prematura afeta 77% das mulheres com AF [4]. Num outro estudo, 40% dos adultos com AF tinham evidência de hipogonadismo [7]. Tanto o hipogonadismo hipergonadotrófico (testicular ou ovárico) [66] como o hipogonadismo hipogonadotrófico (específico das glândulas do hipotálamo-hipófise) foram descritos em doentes com AF. A função gonadal pode ser afetada por vários fatores, incluindo a própria AF, a idade gestacional ao nascimento, a deficiência de gonadotrofina, o criptorquidismo e/ou o regime de condicionamento usado para o TPH, incluindo irradiação e quimioterapia [67].

Fertilidade

Doentes com AF frequentemente têm problemas de fertilidade, com homens inférteis e mulheres com menopausa prematura aos 20 ou 30 anos, embora tenham sido documentadas gravidezes (ver Capítulo 7) [68, 70]. A contraceção deve ser sempre usada quando a gravidez não é desejada. A infertilidade pode resultar de uma série de fatores diferentes, incluindo uma contagem reduzida de espermatozoides em homens, tratamentos para o TPH e o tipo de mutação genética subjacente à AF. Foi demonstrado que a hormona libertadora de gonadotrofina aumenta subitamente a expressão de mRNA *FANCA* e da proteína, sugerindo que *FANCA* desempenha um papel regulador na função gonadal [71]. A interrupção de *FANCA* em camundongos está associada a hipogonadismo e redução da fertilidade [72]. Estudos em animais também mostraram que a proteína *FANCC* é necessária para a proliferação de células germinativas primordiais [73]. A insuficiência ovárica primária também foi observada num modelo de camundongo com a mutação *FANCE* [74]. A irradiação ou quimioterapia pode contribuir para a diminuição da fertilidade após o TPH. A criopreservação de embriões ou espermatozoides está a ser investigada como opção reprodutiva. São necessários estudos que abordem de forma mais completa as questões da fertilidade em doentes com AF.

Anomalias Endócrinas Específicas em Adultos com Anemia de Fanconi

As endocrinopatias persistem na idade adulta, embora o tratamento da AF com TPH possa alterar o curso da doença. O diagnóstico precoce e a terapêutica podem melhorar a qualidade de vida do doente. O tratamento de problemas endócrinos em adultos com

AF deve ser monitorizado pelos endocrinologistas que cuidam de adultos, com atenção ao estado da tireoide, tolerância à glicose, anomalias lipídicas, IMC, função gonadal e DMO. Os resultados de estudos endócrinos foram descritos apenas num pequeno número de adultos com AF [4, 7, 8, 10].

Anomalias lipídicas foram vistas com frequência em cerca de 40 doentes com AF que foram acompanhados no NIH (dados não publicados). Mais de metade dos adultos tinha uma ou mais das seguintes anomalias lipídicas: colesterol total >200 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL, colesterol LDL >129 mg/dL ou triglicéridos >150 mg/dL. A resistência à insulina, conforme determinado pelo *homeostatic model assessment*, e a síndrome metabólica também eram frequentes em adultos.

As anomalias da tireoide são prevalentes em doentes com AF com mais de 18 anos, com 37% a 57% dos doentes com hipotireoidismo. Estes doentes geralmente apresentam níveis elevados de TSH ou baixos níveis de T4 livre [4, 7]. Num estudo, um pico baixo de HC após estimulação foi observado num pequeno número (6 de 16) de adultos com AF [4, 7]. O hipogonadismo com testículos pequenos estava presente em pelo menos metade (50%) dos homens com AF; nas mulheres com AF o hipogonadismo estava presente num terço (30%). Muitas mulheres com AF têm menopausa precoce (ver Capítulo 7).

Um estudo detetou diminuição da DMO (osteopenia ou osteoporose) em 12 de 13 adultos com AF [4]. Das oito mulheres com diminuição da DMO, sete apresentavam insuficiência ovárica prematura e menopausa precoce [4]. Em 15 mulheres com AF do mesmo centro, cinco (33%) tinham osteoporose e todas tinham hipogonadismo, que parece ser a causa mais importante da DMO baixa [20]. No entanto, neste estudo a DMO não foi ajustada para a altura, e a DMO medida pode ter subestimado a DMO volumétrica em vários indivíduos com baixa estatura cujos ossos eram, provavelmente, mais pequenos do que os de outros participantes [75]. Não é claro se a DMO em adultos com AF deve ser ajustada por rotina para a altura. A correlação do risco de fratura com a DMO ajustada para a altura em adultos com AF também é desconhecida. Muitos adultos com AF têm hipogonadismo e outras deficiências endócrinas e foram submetidos a TPH - fatores que podem afetar negativamente a saúde óssea e levar ao desenvolvimento precoce de osteoporose.

Medicamentos e Tratamentos que Afetam a Função Endócrina

Terapêutica Androgénica

A terapêutica com androgénios é usada para melhorar as contagens de células do sangue de doentes com AF e pode causar efeitos colaterais relacionados com o sistema endócrino que precisam de ser monitorizados (ver Capítulo 3). Os androgénios podem melhorar as taxas de crescimento, mas geralmente aceleram a maturação das placas de crescimento, o que reduz o tempo disponível para o crescimento infantil. As crianças

tratadas com androgénios podem parecer estar a crescer bem, mas a sua altura adulta potencial pode diminuir devido à rápida maturação do esqueleto e à fusão prematura das placas de cartilagem no final dos ossos longos, conhecida como fusão epifisária. O uso de androgénios, em particular com oximetolona, também pode causar virilização em homens e mulheres. O impacto da terapêutica com androgénios na estatura e na maturação óssea deve ser discutido com a família do doente. Antes de iniciar a terapêutica com androgénios, deve ser feito um raio-x para avaliar a idade óssea. Durante a terapêutica androgénica, a idade óssea do doente deve ser reavaliada periodicamente, a cada 6-12 meses.

Transplante de Progenitores Hematopoéticos

O transplante está implicitamente associado a um estado de doença. A doença não é o momento ideal para avaliar as concentrações de hormonas, pois a doença geralmente altera o nível das hormonas tiroideias, o crescimento, a função gonadal, a nutrição e a regulação da glicose. Os tratamentos e a irradiação usados no TPH podem exacerbar o risco intrínseco do doente para distúrbios endócrinos e levar ao défice de crescimento como consequência da deficiência de HC, hipotiroidismo primário, insuficiência gonadal e diminuição da DMO. Os doentes com AF submetidos a TPH devem ser monitorizados de perto quanto a anomalias hormonais [26]. As recomendações de triagem de efeitos tardios após o TPH em crianças [26] sugerem uma avaliação endócrina completa, incluindo medidas de altura/peso, estadiamento de Tanner, idade óssea e fatores de crescimento. Também é recomendado o rastreio para diabetes, dislipidemia, deficiência de vitamina D e osteoporose (exame DEXA antes do TPH e a cada dois anos após o TPH). Algumas destas recomendações foram delineadas pelo *Children's Oncology Group* [76]. Muitos agentes usados em TPH têm efeitos colaterais no sistema endócrino. O busulfan pode afetar negativamente a função tiroideia [77] e, por vezes, o crescimento [78, 79]. É altamente tóxico para as gónadas e pode levar à sua insuficiência, em especial nas mulheres [80, 81]. A ciclofosfamida tem um efeito dependente da dose na função gonadal em homens e mulheres, particularmente quando usada em combinação com busulfan [25, 82-84]. Os corticoides podem levar ao aumento do apetite, aumento de peso, resistência à insulina e hiperglicemia, por vezes criando a necessidade de terapêutica com insulina. O uso prolongado de corticoides pode causar falência do crescimento linear e atraso na puberdade e afeta negativamente a mineralização óssea [5]. O metotrexato aumenta o risco de perda óssea [85, 86]. A irradiação corporal total aumenta o risco de hipotiroidismo primário [87, 88], défice de crescimento [79, 89], hipogonadismo [82, 90], e fraca mineralização óssea [91, 92].



Resumo

Os problemas endócrinos são comuns em doentes com anemia de Fanconi (AF), que muitas vezes - embora nem sempre - têm menor estatura do que a população em geral. Doentes com AF podem ter diminuição da secreção da hormona do crescimento, hipotireoidismo e homeostase anormal da glicose com secreção deficiente de insulina pelas células beta pancreáticas e/ou resistência à insulina. A puberdade, a função gonadal e a fertilidade podem estar afetadas. Crianças mais velhas e adultos com AF tendem a ter densidade mineral óssea (DMO) baixa. Os DMO Z-scores ajustados para altura devem ser usados em crianças, mas não está claro se a DMO deve ser ajustada para altura em adultos com AF e baixa estatura, e se essas medidas se correlacionam com o risco de fraturas ósseas. No entanto, a alta incidência de disfunção endócrina - em especial o hipogonadismo, os corticoides e o TPH - pode predispor à osteoporose.

A origem dos distúrbios endócrinos em doentes com AF permanece obscura. O hipotireoidismo geralmente é acompanhado por níveis elevados de TSH e, portanto, parece estar relacionado com problemas da glândula tireoide, embora a desregulação hipotálamo-hipofisária cause uma liberação central anormal de TSH em alguns doentes. Acredita-se que a hiperglicemia/hiperinsulinemia geralmente surge da disfunção das células beta pancreáticas, mas a resistência à insulina e a síndrome metabólica também são comuns em doentes com AF. Em contraste, a insuficiência de HC provavelmente surge de problemas com o hipotálamo ou a hipófise. Atualmente, não se conhece uma única causa que englobe todas estas endocrinopatias. É possível que as células secretoras endócrinas fiquem danificadas por excesso de espécies reativas de oxigênio, com mecanismos de reparação inadequados em doentes com AF. Além disso, os tratamentos utilizados na AF, como androgénios, glicocorticoides, quimioterapia ou irradiação no TSH, podem contribuir para a disfunção endócrina.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Susan R. Rose, MD *

Neelam Giri, MD

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS

Constantine A. Stratakis, MD, DSc

* Presidente do Comitê

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Castilla-Cortazar, I., et al., *Fanconi Anemia and Laron Syndrome*. Am J Med Sci, 2017. 353(5): p. 425-32.
2. Elder, D.A., et al., *Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(2): p. 256-60.
3. Eyal, O., et al., *Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function*. Pediatr Blood Cancer, 2008. 51(5): p. 652-6.
4. Giri, N., et al., *Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(7): p. 2624-31.
5. Petryk, A., et al., *Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(3): p. 899-905.
6. Polgreen, L.E., et al., *First phase insulin release and glucose tolerance in children with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer, 2009. 53(2): p. 191-6.
7. Rose, S.R., et al., *Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2012. 59(4): p. 690-6.
8. Rose, S.R., et al., *Bone mineral density is normal in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 57(6): p. 1034-8.
9. Sherafat-Kazemzadeh, R., et al., *Small pituitary size in children with Fanconi anemia*. Pediatr Blood Cancer, 2007. 49(2): p. 166-70.
10. Wajnrajch, M.P., et al., *Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 2001. 107(4): p. 744-54.
11. Gluckman, E., et al., *Bone marrow transplantation for Fanconi anemia*. Blood, 1995. 86(7): p. 2856-62.
12. Morrell, D., et al., *Diabetes mellitus in ataxia-telangiectasia, Fanconi anemia, xeroderma pigmentosum, common variable immune deficiency, and severe combined immune deficiency families*. Diabetes, 1986. 35(2): p. 143-7.

13. Erduran, E., et al., *Positive correlation between insulin resistance and iron overload-induced oxidative stress in patients with fanconi anemia (FA)- and non-FA-related bone marrow failure: The results of a multicenter study.* *Pediatr Hematol Oncol*, 2016. 33(1): p. 13-20.
14. Lenzen, S., J. Drinkgern, and M. Tiedge, *Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues.* *Free Radic Biol Med*, 1996. 20(3): p. 463-6.
15. Pagano, G. and H. Youssoufian, *Fanconi anaemia proteins: major roles in cell protection against oxidative damage.* *Bioessays*, 2003. 25(6): p. 589-95.
16. Sigfrid, L.A., et al., *Antioxidant enzyme activity and mRNA expression in the islets of Langerhans from the BB/S rat model of type 1 diabetes and an insulin-producing cell line.* *J Mol Med (Berl)*, 2004. 82(5): p. 325-35.
17. Rose, S.R., *Improved diagnosis of mild hypothyroidism using time-of-day normal ranges for thyrotropin.* *J Pediatr*, 2010. 157(4): p. 662-7; 667 e1.
18. Sklavos, M.M., et al., *Anti-müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(5): p. 1608-14.
19. Sklavos, M.M., et al., *Reduced serum levels of anti-müllerian hormone in females with inherited bone marrow failure syndromes.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2015. 100(2): p. E197-203.
20. Shankar, R.K., et al., *Bone mineral density in patients with inherited bone marrow failure syndromes.* *Pediatr Res*, 2017. 82(3): p. 458-64.
21. Zemel, B.S., et al., *Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(3): p. 1265-73.
22. Barnum, J.L., et al., *Endocrinopathies, bone health, and insulin resistance in patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. 22(8): p. 1487-92.
23. Petryk, A., et al., *Bone mineral density in children with fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(5): p. 894-9.
24. Perkins, J.L., et al., *Long-term follow-up of children who underwent hematopoietic cell transplant (HCT) for AML or ALL at less than 3 years of age.* *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 49(7): p. 958-63.
25. Dvorak, C.C., et al., *NCI, NHLBI/PBMTCC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011. 17(12): p. 1725-38.
26. Dietz, A.C., et al., *Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium International Conference on Late Effects After Pediatric HCT.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017. 23(9): p. 1422-1428.
27. Pulsipher, M.A., et al., *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012. 18(3): p. 334-47.
28. Holick, M.F., et al., *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 1911-30.
29. Ward, L., et al., *Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): p. CD005324.

30. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid*, 2003. 13(1): p. 3-126.
31. Spencer, C.A., et al., *National Health and Nutrition Examination Survey III thyroid-stimulating hormone (TSH)-thyroperoxidase antibody relationships demonstrate that TSH upper reference limits may be skewed by occult thyroid dysfunction*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(11): p. 4236-40.
32. Wartofsky, L. and R.A. Dickey, *The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(9): p. 5483-8.
33. Aynsley-Green, A., et al., *Endocrine studies in Fanconi's anaemia. Report of 4 cases*. *Arch Dis Child*, 1978. 53(2): p. 126-31.
34. Dupuis-Girod, S., et al., *Growth hormone deficiency caused by pituitary stalk interruption in Fanconi's anemia*. *J Pediatr*, 2001. 138(1): p. 129-33.
35. Nordan, U.Z., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. *Am J Dis Child*, 1979. 133(3): p. 291-3.
36. Pochedly, C., et al., *Fanconi's anemia with growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1971. 79(1): p. 93-6.
37. Zachmann, M., R. Illig, and A. Prader, *Fanconi's anemia with isolated growth hormone deficiency*. *J Pediatr*, 1972. 80(1): p. 159-60.
38. Marin, G., et al., *The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(2): p. 537-41.
39. Martinez, A.S., et al., *Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 4168-72.
40. Kargi, A.Y. and G.R. Merriam, *Testing for growth hormone deficiency in adults: doing without growth hormone-releasing hormone*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012. 19(4): p. 300-5.
41. Petryk, A., et al., *Blunted response to a growth hormone stimulation test is associated with unfavorable cardiovascular risk factor profile in childhood cancer survivors*. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(3): p. 467-73.
42. Growth Hormone Research, S., *Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society*. *GH Research Society*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 3990-3.
43. Wilson, T.A., et al., *Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee*. *J Pediatr*, 2003. 143(4): p. 415-21.
44. Forlenza, G.P., et al., *Growth hormone treatment of patients with Fanconi anemia after hematopoietic cell transplantation*. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(6): p. 1142-3.
45. Brauner, R., et al., *Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation*. *J Pediatr*, 1997. 130(5): p. 785-92.
46. Cohen, A., et al., *Final height of patients who underwent bone marrow transplantation for hematological disorders during childhood: a study by the Working Party for Late Effects-EBMT*. *Blood*, 1999. 93(12): p. 4109-15.
47. Papadimitriou, A., et al., *Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation*. *Arch Dis Child*, 1991. 66(6): p. 689-92.
48. Thomas, B.C., et al., *Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation*. *Eur J Pediatr*, 1993. 152(11): p. 888-92.

49. Sanders, J.E., et al., *Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood*. Blood, 2005. 105(3): p. 1348-54.
50. Frisk, P., et al., *Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia*. Bone Marrow Transplant, 2004. 33(2): p. 205-10.
51. Huma, Z., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation for acute leukemia*. Blood, 1995. 86(2): p. 819-24.
52. Auerbach, A.D. and R.G. Allen, *Leukemia and preleukemia in Fanconi anemia patients. A review of the literature and report of the International Fanconi Anemia Registry*. Cancer Genet Cytogenet, 1991. 51(1): p. 1-12.
53. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1994. 84(5): p. 1650-5.
54. Swift, M., *Fanconi's anaemia in the genetics of neoplasia*. Nature, 1971. 230(5293): p. 370-3.
55. Bowlby, D.A. and R. Rapaport, *Safety and efficacy of growth hormone therapy in childhood*. Pediatr Endocrinol Rev, 2004. 2 Suppl 1: p. 68-77.
56. Darendeliler, F., G. Karagiannis, and P. Wilton, *Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database*. Horm Res, 2007. 68 Suppl 5: p. 41-7.
57. Ergun-Longmire, B., et al., *Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(9): p. 3494-8.
58. Gibney, J. and G. Johannsson, *Safety of growth hormone replacement therapy in adults*. Expert Opin Drug Saf, 2004. 3(4): p. 305-16.
59. Harris, M., P.L. Hofman, and W.S. Cutfield, *Growth hormone treatment in children: review of safety and efficacy*. Paediatr Drugs, 2004. 6(2): p. 93-106.
60. Kemp, S.F., et al., *Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9): p. 5247-53.
61. Quigley, C.A., et al., *Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. 90(9): p. 5188-96.
62. Sklar, C.A., et al., *Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(7): p. 3136-41.
63. Kanakatti Shankar, R., et al., *Pituitary abnormalities in patients with Fanconi anaemia*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. 84(2): p. 307-9.
64. Stivaros, S.M., et al., *Central nervous system abnormalities in Fanconi anaemia: patterns and frequency on magnetic resonance imaging*. Br J Radiol, 2015. 88(1056): p. 20150088.
65. Lamine, F., et al., *Growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption in Fanconi anemia*. Ann Endocrinol (Paris), 2008. 69(1): p. 63-8.
66. Massa, G.G., et al., *Hypergonadotropic hypogonadism in a boy with Fanconi anemia with growth hormone deficiency and pituitary stalk interruption*. J Pediatr, 2002. 140(2): p. 277.
67. Trivin, C., et al., *Factors and markers of growth hormone secretion and gonadal function in Fanconi anemia*. Growth Horm IGF Res, 2007. 17(2): p. 122-9.
68. Alter, B.P., et al., *Fanconi's anaemia and pregnancy*. Br J Haematol, 1991. 77(3): p. 410-8.
69. Yanovski, J.A., et al., *Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature*. N Engl J Med, 2003. 348(10): p. 908-17.

70. Giri, N., et al., *Pregnancies in patients with inherited bone marrow failure syndromes in the NCI cohort*. *Blood*, 2017. 130(14): p. 1674-6.
71. Larder, R., et al., *Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, Fanconi anemia A, in pituitary gonadotroph cells*. *Biol Reprod*, 2004. 71(3): p. 828-36.
72. Cheng, N.C., et al., *Mice with a targeted disruption of the Fanconi anemia homolog Fanca*. *Hum Mol Genet*, 2000. 9(12): p. 1805-11.
73. Nadler, J.J. and R.E. Braun, *Fanconi anemia complementation group C is required for proliferation of murine primordial germ cells*. *Genesis*, 2000. 27(3): p. 117-23.
74. Fu, C., K. Begum, and P.A. Overbeek, *Primary ovarian insufficiency induced by Fanconi anemia E mutation in a mouse model*. *PLoS One*, 2016. 11(3): p. e0144285.
75. Pors Nielsen, S., et al., *Diagnosis of osteoporosis by planar bone densitometry: can body size be disregarded?* *Br J Radiol*, 1998. 71(849): p. 934-43.
76. Children's Oncology Group. *Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers*. Accessed December 2019. Available from: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
77. Sanders, J.E., et al., *Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience*. *Blood*, 2009. 113(2): p. 306-8.
78. Giorgiani, G., et al., *Role of busulfan and total body irradiation on growth of prepubertal children receiving bone marrow transplantation and results of treatment with recombinant human growth hormone*. *Blood*, 1995. 86(2): p. 825-31.
79. Wingard, J.R., et al., *Growth in children after bone marrow transplantation: busulfan plus cyclophosphamide versus cyclophosphamide plus total body irradiation*. *Blood*, 1992. 79(4): p. 1068-73.
80. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplantation*, in *Hematopoietic Cell Transplantation, 2nd ed*, E.D. Thomas, K.G. Blume, and S.J. Forman, Editors. 1999, Blackwell Science, Inc.: Malden, MA. p. 764-775.
81. Teinturier, C., et al., *Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure*. *Bone Marrow Transplant*, 1998. 22(10): p. 989-94.
82. Sanders, J.E., *Growth and development after hematopoietic cell transplant in children*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 41(2): p. 223-7.
83. Sanders, J.E., et al., *Marrow transplant experience in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of factors associated with survival, relapse, and graft-versus-host disease*. *Med Pediatr Oncol*, 1985. 13(4): p. 165-72.
84. Sanders, J.E., et al., *Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia*. *Blood*, 2011. 118(5): p. 1421-8.
85. Chaiban, J., et al., *Modeling pathways for low bone mass in children with malignancies*. *J Clin Densitom*, 2009. 12(4): p. 441-9.
86. Schwartz, A.M. and J.C. Leonidas, *Methotrexate osteopathy*. *Skeletal Radiol*, 1984. 11(1): p. 13-6.
87. Berger, C., et al., *Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia*. *Bone Marrow Transplant*, 2005. 35(10): p. 991-5.
88. Sanders, J.E., *Endocrine problems in children after bone marrow transplant for hematologic malignancies. The Long-term Follow-up Team*. *Bone Marrow Transplant*, 1991. 8 Suppl 1: p. 2-4.

89. Sanders, J.E., et al., *Growth and development following marrow transplantation for leukemia*. Blood, 1986. 68(5): p. 1129-35.
90. Sanders, J.E., et al., *Pregnancies following high-dose cyclophosphamide with or without high-dose busulfan or total-body irradiation and bone marrow transplantation*. Blood, 1996. 87(7): p. 3045-52.
91. Castaneda, S., et al., *Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation*. Calcif Tissue Int, 1997. 60(4): p. 343-7.
92. Mostoufi-Moab, S., et al., *Bone density and structure in long-term survivors of pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Bone Miner Res, 2012. 27(4): p. 760-9.

Capítulo 11

Problemas Auditivos e do Ouvido em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

As anomalias na audição e no ouvido são prevalentes em doentes com anemia de Fanconi (AF). Três em cada 20 doentes com AF têm malformações do ouvido [1] e a prevalência de deficiência auditiva em varia de 11% a 50% [2, 3]. A deficiência auditiva é geralmente moderada; no entanto, pode prejudicar a capacidade de comunicação e interferir no desenvolvimento da linguagem e na aprendizagem. Este capítulo descreve as preocupações mais frequentes relacionadas com anomalias do ouvido e deficiência auditiva em doentes com AF, monitorização auditiva de rotina, ferramentas de amplificação e tratamento cirúrgico. A equipa clínica deve incluir um otorrinolaringologista e um audiologista e, quando necessário, um terapeuta da fala. Esta equipa deve trabalhar em estreita colaboração com outros especialistas em AF e o médico principal para coordenar o atendimento.

Alterações na Audição e no Ouvido em Doentes com Anemia de Fanconi

Investigadores do *National Institutes of Health* publicaram um estudo em 2016 com 33 doentes com AF, com idades entre 3-56 anos, para examinar e definir sistematicamente as anomalias auditivas e do ouvido nesta população de doentes [4]. Neste estudo, informações audiológicas disponíveis em 31 dos doentes mostraram que a deficiência

auditiva foi detetada em 14 (45%) dos doentes: 5 tinham deficiência auditiva bilateral e 9 deficiência auditiva unilateral. Os 17 doentes restantes tinham audição normal. A maioria das deficiências auditivas foi classificada como de grau leve. Dos 14 doentes com deficiência auditiva, o tipo de deficiência auditiva mais comum foi a de condução, encontrada em 9 doentes (64%). Deficiência auditiva neurossensorial, encontrada em 2 doentes (14%) e deficiência auditiva mista, encontrada em 1 doente (7%) foram menos frequentes.

Após exame microscópico detalhado dos ouvidos, foram detetadas anomalias estruturais em 18 dos 31 (58%) doentes. Canais auditivos estreitos e pavilhão auricular de formato anormal foram identificados em 10 (32%) e 3 (10%) doentes, respetivamente. Um doente com AF nasceu sem canal auditivo, anomalia conhecida como atresia aural. O achado mais frequente foi uma membrana timpânica pequena em 18 doentes, seguida pelo cabo curto do martelo (manúbrio) anormalmente posicionado no tímpano em 16 doentes, e a presença de ilhas ósseas anormais (placa óssea) sob o tímpano em 12 doentes (Figura 1 com exemplo). Um doente tinha o nervo auditivo subdesenvolvido e deficiência auditiva neurossensorial profunda unilateralmente. Curiosamente, um rádio ausente ou subdesenvolvido encontrado em 21% dos doentes com AF foi associado à deficiência auditiva, sugerindo uma relação de desenvolvimento entre o rádio e anomalias estruturais do ouvido [4]. Os resultados deste estudo indicam que a incidência de deficiência auditiva e malformação congénita do ouvido é muito maior em doentes com AF do que o relatado anteriormente [1-3]. Os resultados sugerem que características anormais podem estar presentes mesmo se a audição for normal ou apenas ligeiramente diminuída.

Num estudo retrospectivo de 17 doentes com AF que realizaram um teste da fala no ruído, a perceção da fala foi subnormal em nove indivíduos (53%) e anormal em dois indivíduos (12%). Dois doentes com um teste anormal e seis doentes com um teste subnormal tinham audiogramas normais [5].



Figura 1. Diferenças anatómicas nos tímpanos de doentes com anemia de Fanconi. Esta figura mostra o tímpano esquerdo de um indivíduo saudável (esquerda) e um doente com AF (direita) com a placa óssea (*), manúbrio (▽), e nervo corda do tímpano (◆) destacado.

Monitorização Auditiva Precoce e Periódica em Doentes com Anemia de Fanconi

Qualquer criança com o diagnóstico de AF deve ser submetida a avaliações dos seus ouvidos e da audição por um otorrinolaringologista e um audiolologista, respetivamente. Os testes de triagem auditiva neonatal podem não detetar graus ligeiros ou moderados de deficiência auditiva; portanto, todas as crianças com AF, incluindo aquelas que passam na triagem auditiva neonatal, devem fazer testes audiológicos de acompanhamento. Quanto mais cedo a deficiência auditiva for identificada e tratada, menos graves poderão ser os efeitos permanentes. A investigação demonstrou que a identificação precoce e o tratamento (por exemplo: terapia da fala, dispositivos de amplificação e educação inclusiva e intervenções) nos primeiros seis meses de vida podem aliviar os efeitos adversos a longo prazo da deficiência auditiva na aprendizagem e no desenvolvimento da linguagem [6].

Antes dos 3 anos de idade estes testes podem descartar a deficiência de audição que pode afetar o desenvolvimento da fala e da linguagem [7]. Aos 5 ou 6 anos de idade é possível obter testes muito completos nas frequências da fala para descartar uma deficiência auditiva que pode ter efeitos subtis na comunicação e na aprendizagem. Deve ser incluído um teste de fala com ruído como parte da avaliação da audição.

Uma vez que a deficiência auditiva é identificada, a audição do doente deve ser monitorizada regularmente. Bebés e crianças pequenas devem ser vistos por um audiolologista a cada 3-4 meses, enquanto que as crianças mais velhas devem ser observadas a cada 6 meses até os 6 ou 7 anos, após o que uma avaliação audiológica anual pode ser suficiente. Se a deficiência auditiva da criança não estiver estável ou se surgirem outros problemas relacionados com a audição, pode estar indicada uma monitorização mais frequente. Adultos com deficiência auditiva devem fazer monitorização audiológica anual ou avaliação imediata se suspeitarem de uma alteração na audição.

Ainda não está claro se a AF está associada à deficiência auditiva progressiva. Portanto, doentes com AF com audição normal devem ser monitorizados regularmente (aproximadamente a cada 2-3 anos). Os testes de audição devem ser realizados com mais frequência em crianças, porque elas são incapazes, ou é pouco provável que sejam capazes, de relatar preocupações sobre dificuldades de audição ou comunicação. Os doentes com AF serão, provavelmente, submetidos a tratamentos médicos e cirúrgicos que poderão afetar a audição. Além disso, os doentes com AF são suscetíveis a infeções recorrentes devido à neutropenia, múltiplas transfusões de sangue para anemia grave e doenças malignas do sangue e dos tecidos sólidos. Estas condições aumentam o risco de exposição a medicamentos ototóxicos, como antibióticos intravenosos (por exemplo, aminoglicosídeos como a gentamicina), agentes quelantes de ferro (por exemplo, deferoxamina) e agentes quimioterápicos (por exemplo, cisplatina). É importante determinar o nível basal de audição do doente antes do tratamento com medicamentos ototóxicos e monitorizar de perto a audição do doente durante o tratamento. Por último, a

instabilidade genética na AF tem sido associada a processos de envelhecimento prematuro [8]; pelo que, os doentes com AF podem correr o risco de desenvolver deficiência auditiva relacionada com a idade mais precocemente do que a população em geral.

Consequências da Deficiência Auditiva

As crianças usam a audição para desenvolver a fala, a linguagem, as habilidades de comunicação e para facilitar a aprendizagem; portanto, a deficiência auditiva pode interferir no desenvolvimento da linguagem e na aprendizagem. Mesmo uma deficiência auditiva ligeira ou moderada torna difícil ouvir um professor ou colegas que não estejam próximos, especialmente em ambientes com muito ruído de fundo, como uma sala de aula típica. Se não for tratada, a deficiência auditiva pode causar atrasos no desenvolvimento da linguagem e lacunas na educação. Mesmo se a deficiência auditiva ocorrer apenas num ouvido e o outro ouvido for normal, uma criança pode ter problemas de audição, na escola ou em outras situações, que prejudiquem as interações sociais e o potencial académico [6, 9-11]. Mesmo uma deficiência auditiva mínima pode impactar negativamente o desenvolvimento social e académico de uma criança. Um grau ligeiro ou moderado de deficiência auditiva pode dificultar a compreensão da fala que não é produzida de perto ou que é obscurecida pelo ruído de fundo. A deficiência auditiva moderada, severa e profunda prejudica a capacidade de compreender a fala em qualquer condição e afetará significativamente a aprendizagem e o desenvolvimento da fala e da linguagem, a menos que a deficiência auditiva seja identificada e tratada até aos 6 meses de idade [12].

Crianças com deficiência auditiva geralmente requerem alguma forma de educação especial ou serviços relacionados [13]. A lei federal *Individuals with Disabilities Education Act* [14] dos Estados Unidos regula a estruturação de um *Individualized Education Plan* para qualquer aluno com deficiência que precise de educação especial. As equipas de intervenção precoce e apoio académico devem trabalhar em conjunto com profissionais de saúde, como audiologistas e terapeutas da fala, para identificar intervenções e necessidades académicas. A Seção 504 da *U.S. Rehabilitation Act* contém indicações para uma criança em idade escolar com deficiência auditiva que precisa de adaptações, como tecnologia auditiva assistida por microfone remoto, para ter acesso ao currículo educacional, mas que não precisa de ensino especial individual ou serviços de terapia [15]. Esta lei também contém indicações para adaptações no local de trabalho, que devem ser procuradas, quando necessário, por funcionários com deficiência auditiva.

A deficiência auditiva em adultos pode prejudicar as capacidades de comunicação, especialmente se a situação de escuta não for ideal. Pode deixar uma pessoa relutante em participar em conversas e evitar situações sociais, e pode causar fadiga se forem necessárias pistas visuais e contextuais para preencher lacunas entre o que foi dito e o que foi ouvido.

Amplificação

Se a deficiência auditiva for identificada numa criança ou adulto com AF, um audiologista deve avaliar se o doente tem necessidade de aparelhos auditivos e/ou tecnologias de assistência auditiva. Existem disponíveis muitos tipos diferentes de dispositivos. O audiologista fará uma recomendação para o dispositivo apropriado com base no estilo de vida do doente, tipo e grau de deficiência auditiva e o ambiente em que o dispositivo será usado. Por exemplo, uma criança em idade escolar pode precisar de recursos diferentes no seu dispositivo dos de um adulto na força de trabalho.

Aparelhos Auditivos

Os aparelhos auditivos são dispositivos usados dentro ou atrás da orelha que podem ser benéficos para todos os tipos de deficiência auditiva (de condução, neurosensorial ou mista) e para quase todos os graus. Os aparelhos auditivos podem ser usados por doentes de qualquer idade - até mesmo bebés nos primeiros meses de vida. O audiologista programa o aparelho auditivo especificamente para o grau e configuração da deficiência auditiva do doente e pode reprogramar o dispositivo posteriormente se a audição do doente se alterar. Os aparelhos auditivos diferem em tecnologia, tamanho, potência e disponibilidade de características especiais.

Tecnologia de Assistência Auditiva

A tecnologia de assistência auditiva por microfone remoto ajuda os indivíduos com deficiência auditiva na comunicação diária. Podem ser usados sozinhos ou em combinação com aparelhos auditivos. A tecnologia de assistência auditiva é normalmente usada apenas em situações específicas, como ambientes com muito ruído de fundo (por exemplo, salas de aula, restaurantes, cinemas e conferências). O microfone remoto pessoal capta o som por meio de um microfone usado pela pessoa que está a falar. O dispositivo transmite o som sem fio para um recetor usado no ouvido ou conectado a um aparelho auditivo. Se usado numa sala de aula, por exemplo, o dispositivo leva a voz do professor diretamente ao ouvido do aluno num volume consistente que está acima do ruído de fundo típico, independentemente da distância entre professor e aluno.

Outro tipo de tecnologia de assistência auditiva conhecido como sistema de distribuição de áudio em sala de aula, ou sistema de campo sonoro, pode ser uma boa opção para crianças com deficiência auditiva ligeira ou que afeta apenas um ouvido. Este sistema requer que o professor use um microfone sem fio que transmite o som aos alto-falantes que distribuem uniformemente a voz do professor por toda a sala de aula. O sistema de distribuição de áudio em sala de aula pode ajudar a garantir que um aluno com deficiência auditiva ouve o que o professor está a dizer, mesmo que o professor não esteja de frente para o aluno ou esteja a falar do outro lado da sala.

Dispositivos Auditivos de Condução Óssea

Um dispositivo auditivo de condução óssea pode ser útil para doentes com deficiência auditiva de condução que não podem usar aparelhos auditivos convencionais devido a problemas como um canal auditivo congénito não desenvolvido ou para indivíduos que não são bons candidatos a cirurgia tradicional do ouvido médio [16]. Para crianças que se enquadram nesta categoria, este dispositivo pode ser essencial para o desenvolvimento normal da fala e da linguagem. Um aparelho auditivo de condução óssea transmite ondas sonoras diretamente para o ouvido interno ao vibrar o osso do crânio, que transfere a energia do som para os fluidos da cóclea. Um aparelho auditivo de condução óssea tradicional consiste num oscilador ósseo ou vibrador fixado num tecido ou faixa de metal que é colocado ao redor da cabeça com o oscilador firmemente aplicado no osso mastoide ou osso cortical acima da orelha. Alternativamente, um dispositivo auditivo de condução óssea pode ser implantado cirurgicamente (ancorado) no osso atrás da orelha em crianças maiores de 5 anos.

Tratamento Cirúrgico da Deficiência Auditiva em Doentes com Anemia de Fanconi

Na população em geral, a cirurgia do ouvido médio melhora a deficiência auditiva de condução em 75% a 90% dos candidatos cuidadosamente selecionados [17]. No entanto, de notar que a deficiência auditiva neurossensorial do ouvido interno ou a lesão do nervo auditivo não podem ser restauradas por cirurgia do ouvido.

Algumas causas de deficiência auditiva de condução que podem ser corrigidas cirurgicamente em doentes com AF:

- Fusão do martelo numa ilha óssea sob o tímpano
- Fixação dos ossículos às paredes ósseas da cavidade do ouvido médio
- Descontinuidade dos ossículos (um dos ossículos não está preso aos outros)
- Cicatriz ou crescimento ósseo ao redor do estribo
- Um canal auditivo ausente
- Fluido no ouvido médio
- Perfuração do tímpano

Avaliação dos Candidatos a Cirurgia

A cirurgia não é adequada para todos os doentes com deficiência auditiva de condução. Doentes com deficiência auditiva neurossensorial moderada, severa ou profunda geralmente não são candidatos à cirurgia do ouvido médio. Indivíduos com condições médicas graves, como problemas cardíacos, tendência hemorrágica e alta suscetibilidade a infeções devido à insuficiência da medula óssea, geralmente não são bons candidatos à cirurgia. Os candidatos à cirurgia devem ter função normal do ouvido interno, demonstrada pelos limiares audiométricos do teste de condução óssea. O otorrinolaringologista deve avaliar cuidadosamente a anatomia do ouvido médio e interno

do doente com tomografia computadorizada de alta resolução. Este procedimento permite ao cirurgião determinar a possível causa da deficiência auditiva de condução e avaliar o potencial sucesso da cirurgia. Em alguns doentes, a anatomia deficiente do ouvido médio ou fluido no ouvido médio impedem a intervenção cirúrgica. É por meio do teste de audição e da tomografia computadorizada do osso temporal que a candidatura do doente à cirurgia do ouvido médio ou canaloplastia é determinada.

Cirurgia do Ouvido Médio

A cirurgia do ouvido médio pode ser realizada em crianças com 7 anos ou mais que são capazes de cooperar nos cuidados pós-operatórios e estão para além da idade das infeções frequentes dos ouvidos na infância. Em doentes com uma deformidade do ouvido conhecida como microtia (na qual o pavilhão auricular é subdesenvolvido ou ausente), o momento da cirurgia dependerá da decisão da família quanto à cirurgia reconstrutiva do pavilhão auricular. As opções de reparação da microtia incluem a utilização de:

- Cartilagem das costelas do doente. Este procedimento deve ser realizado antes da cirurgia do ouvido médio.
- Um implante sintético, que geralmente é feito de polietileno de alta densidade. Este procedimento deve ser realizado após a cirurgia do ouvido médio.
- Uma prótese de orelha que pode ser aplicada antes ou depois da cirurgia do ouvido médio.

Se os ossos do ouvido médio estiverem imóveis ou ausentes, um procedimento cirúrgico denominado reconstrução da cadeia ossicular pode ser realizado para substituir o(s) ossículo(s) com defeito ou ausente(s) por uma prótese. As próteses são normalmente feitas de osso artificial, titânio ou outros materiais biocompatíveis. A cirurgia pode ser feita com anestesia local e sedação ou anestesia geral e normalmente leva cerca de uma a três horas.

Se o canal auditivo estiver ausente ou muito estreito, pode ser reconstruído num procedimento cirúrgico denominado canaloplastia. Durante esse procedimento, o otorrinolaringologista usa uma broca otológica para remover o osso, abrindo ou alargando o canal auditivo e libertando os ossículos. Para restaurar a audição do ouvido, o cirurgião constrói uma membrana timpânica com um pedaço de tecido conjuntivo. Em seguida, o tímpano reconstruído e o osso do canal auditivo são cuidadosamente revestidos com um enxerto de pele muito fino, denominado enxerto de pele de espessura parcial. A abertura externa do canal auditivo, chamada meato, é alargada e o bordo externo do enxerto de pele é aplicado através do meato e suturado na pele nativa do pavilhão auricular.

As complicações associadas à cirurgia do ouvido são raras, mas podem incluir:

- Maior deficiência de audição ou nenhuma melhoria auditiva (em menos de 10% a 20% das cirurgias). A surdez total é extremamente rara.
- Lesão do nervo facial que atravessa o ouvido, o que pode causar paralisia facial. Isto é extremamente raro. Os cirurgiões devem usar um dispositivo chamado monitor do nervo facial durante a cirurgia do ouvido para minimizar esse risco.
- Perceção alterada do paladar no lado da língua, que pode durar alguns meses.

- Tontura pós-operatória persistente ou zumbido nos ouvidos, ambos bastante raros.
- Reestenose do canal auditivo, que requer cirurgia adicional.



Resumo

A deficiência auditiva congénita e/ou as malformações do tímpano e do ouvido médio estão mais frequentemente associadas à anemia de Fanconi (AF) do que o descrito anteriormente, embora a deficiência auditiva seja tipicamente ligeira e de condução. Todos os doentes com AF devem ser submetidos a um exame do ouvido e a uma avaliação audiológica por um otorrinolaringologista e um audiologista, respetivamente. De preferência, estes profissionais devem estar familiarizados com a AF. Problemas de audição relacionados com a AF geralmente podem ser tratados com sucesso com amplificação apropriada e/ou correção cirúrgica.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

H. Jeffrey Kim, MD *
Kalejaiye Adedoyin, MD
Carmen C. Brewer, PhD
Bradley Kesser, MD
Kelly King, PhD
Carter van Waes, MD
Karen L. Wilber, AuD
Christopher Zalewski, PhD

** Presidente do Comité*

Versão Portuguesa
Letícia Ribeiro, MD, PhD
PFARN

Referências

1. Giampietro, P.F., et al., *The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry*. Pediatrics, 1993. 91(6): p. 1116-20.
2. Santos, F., S.H. Selesnick, and R.A. Glasgold, *Otologic manifestations of Fanconi anemia*. Otol Neurotol, 2002. 23(6): p. 873-5.
3. Vale, M.J., et al., *Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia*. Acta Otolaryngol, 2008. 128(9): p. 992-6.
4. Kalejaiye, A., et al., *Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes*. Pediatr Blood Cancer, 2016. 63(12): p. 2139-45.
5. Verheij, E., et al., *Hearing loss and speech perception in noise difficulties in Fanconi anemia*. Laryngoscope, 2017. 127(10): p. 2358-61.
6. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Outcomes of children with mild bilateral and unilateral hearing loss*. Seminars in Hearing, 2008. 29: p. 196-211.
7. American Academy of Pediatrics, J.C.o.I.H., *Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs*. Pediatrics, 2007. 120(4): p. 898-921.
8. Suhasini, A.N. and R.M. Brosh, Jr., *DNA helicases associated with genetic instability, cancer, and aging*. Adv Exp Med Biol, 2013. 767: p. 123-44.
9. Bess, F.H., J. Dodd-Murphy, and R.A. Parker, *Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status*. Ear Hear, 1998. 19(5): p. 339-54.
10. Bess, F.H. and A.M. Tharpe, *Unilateral hearing impairment in children*. Pediatrics, 1984. 74(2): p. 206-16.
11. Tharpe, A.M., *Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: past and current perspectives*. Trends Amplif, 2008. 12(1): p. 7-15.
12. Yoshinaga-Itano, C., et al., *Language of early- and later-identified children with hearing loss*. Pediatrics, 1998. 102(5): p. 1161-71.
13. *Americans with Disabilities Act of 1990*. 1990, U.S. Statutes at Large. p. 327-78.
14. *The Individuals with Disabilities Education Act 1997, S.717*, 105th Congress. (1997).
15. *Rehabilitation Act of 1973*. 1973, U.S. Statutes at Large. p. 335-94.
16. Tjellstrom, A., B. Hakansson, and G. Granstrom, *Bone-anchored hearing aids: current status in adults and children*. Otolaryngol Clin North Am, 2001. 34(2): p. 337-64.
17. Krueger, W.W., et al., *Preliminary ossiculoplasty results using the Kurz titanium prostheses*. Otol Neurotol, 2002. 23(6): p. 836-9.

Capítulo 12

Cuidados Clínicos nas Anomalias da Mão e do Braço em Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

Aproximadamente metade de todas as crianças com anemia de Fanconi (AF) tem anomalias esqueléticas, a maioria (~ 70%) das quais afetam as extremidades superiores. As anomalias mais comuns dos membros superiores envolvem o polegar e o rádio. Crianças com estas anomalias podem ter o polegar, o rádio ou ambos mais curtos ou ausentes, devido ao crescimento incompleto. Pode ser necessária terapêutica ou cirurgia para maximizar a função e a aparência das mãos e braços da criança. Quando a maioria dos doentes com AF atinge a idade adulta já concluiu todas as cirurgias da mão e não precisará de acompanhamento regular do ortopedista; no entanto, a avaliação ocasional é recomendada para verificar se há problemas de desenvolvimento. Infelizmente, muitos Serviços de Pediatria não tratam adultos, pelo que, os doentes devem ser referidos a um ortopedista especializado em anomalias semelhantes nas mãos e nos membros superiores em adultos.

Este capítulo descreve cinco preocupações comuns relacionadas com a mão e o braço em doentes com AF:

- Polegar subdesenvolvido, ausente ou duplicado
- Rádio mais curto ou ausente
- Antebraço mais curto e curvo
- Uma mão que se desenvolve perpendicularmente ao antebraço
- Movimento deficiente do pulso, dedos e cotovelo

Não há procedimentos de tratamento padronizados para anomalias congénitas da mão e do braço; os tratamentos devem ser adaptados a cada criança e família. O processo de decisão é multifatorial e requer a participação da família, da equipa médica e de um fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional.

Avaliação Inicial

Crianças que nascem com anomalias nos membros devem ser encaminhadas para um ortopedista nos primeiros meses de vida. Este médico deve estar familiarizado e ser proficiente no diagnóstico e tratamento de anomalias congénitas dos membros. O ideal é que uma criança com anemia de Fanconi (AF) seja encaminhada para um ortopedista de mãos e membros superiores especializado em pediatria.

Muitas crianças com anomalias nos membros superiores requerem terapia física ou ocupacional, que pode ser iniciada após a avaliação inicial. Um terapeuta pode ajudar a alongar e fortalecer o membro afetado, fabricar talas e fornecer dispositivos adaptados que maximizam a independência do doente. À medida que as crianças ficam mais velhas e começam a realizar atividades físicas cada vez mais complexas, muitos pais ficam preocupados com o agravamento da deficiência dos seus filhos, mas, na realidade, as atividades podem simplesmente exigir força e destreza adicionais. Um fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional pode sugerir dispositivos ou técnicas adaptadas para ajudar a criança a realizar essas tarefas.

A avaliação do membro geralmente ocorre antes que o doente seja diagnosticado com AF. Como o rádio se desenvolve ao mesmo tempo que muitos órgãos, o médico deve avaliar todo o corpo do doente. Além disso, a deficiência radial está associada a inúmeras síndromes, enfatizando ainda mais a necessidade de uma investigação completa (Tabela 1). Muitas crianças com a associação VACTERL apresentam sintomas semelhantes aos das crianças com AF, um problema de diagnóstico que pode ser resolvido com o teste de quebras cromossômicas (ver Capítulo 2). Alguns doentes com VACTERL-H têm AF, e a combinação de anomalias radiais e renais é uma pista importante neste diagnóstico [1]. A

indicação clínica precisa para o teste de AF em crianças com anomalias de membros ainda está em evolução; entretanto, todas as crianças com anomalias isoladas no polegar ou nas mãos ou deficiências no rádio devem ser testadas para AF (ver Capítulo 2).

Tabela 1. Síndromes e situações clínicas associadas a deficiências no rádio.

Síndrome ou situação clínica	Características
Síndrome de Holt-Oram	Defeitos cardíacos, particularmente dos septos cardíacos
Síndrome de Trombocitopenia e Ausência de Rádio (TAR)	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia presente no nascimento • Pode necessitar de transfusões de sangue e pode melhorar com o tempo • Os polegares estão presentes no TAR e podem ter formato anormal
Associação VACTERL (também discutido no Capítulo 2)	Anomalias <u>V</u> ertebrais <u>A</u> tresia anal Anomalias <u>C</u> ardíacas Fístula <u>T</u> raqueoesofágica Atresia <u>E</u> sofágica Defeitos <u>R</u> enais Displasia do <u>R</u> ádio Anomalias nos membros inferiores <u>L</u>
Anemia de Fanconi	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia aplástica que geralmente se desenvolve na primeira década de vida • Os polegares muitas vezes estão ausentes se os rádios estiverem ausentes
Síndrome de CHARGE	<u>C</u> oloboma do olho Defeitos cardíacos <u>H</u> <u>A</u> tresia das coanas nasais <u>R</u> etardamento do crescimento e/ou desenvolvimento anomalias <u>G</u> enitais e/ou urinárias <u>E</u> anomalias da visão e surdez

Anomalias do Polegar

Em doentes com anemia de Fanconi (AF), os polegares podem estar subdesenvolvidos ou completamente ausentes. Os tipos mais comuns de anomalias do polegar que ocorrem em crianças com AF foram classificados em cinco tipos de hipoplasia, dependendo do grau de deficiência do desenvolvimento [2]:

Deficiência Tipo I

Na deficiência do tipo I, o polegar da criança é ligeiramente menor do que o normal, mas todas as estruturas do polegar (incluindo ossos, músculos, ligamentos, tendões e articulações) estão presentes. Essa deficiência leve pode passar despercebida e muitos

indivíduos só são diagnosticados mais tarde, quando as atividades cotidianas, como abotoar uma camisa ou atar os sapatos, se tornam mais difíceis.

Deficiência Tipo II

A deficiência do tipo II é caracterizada por um estreitamento do espaço entre o polegar e o dedo indicador, ausência do músculo tenar na base do polegar e instabilidade da articulação metacarpofalângica no meio do polegar (Figura 1A e B).

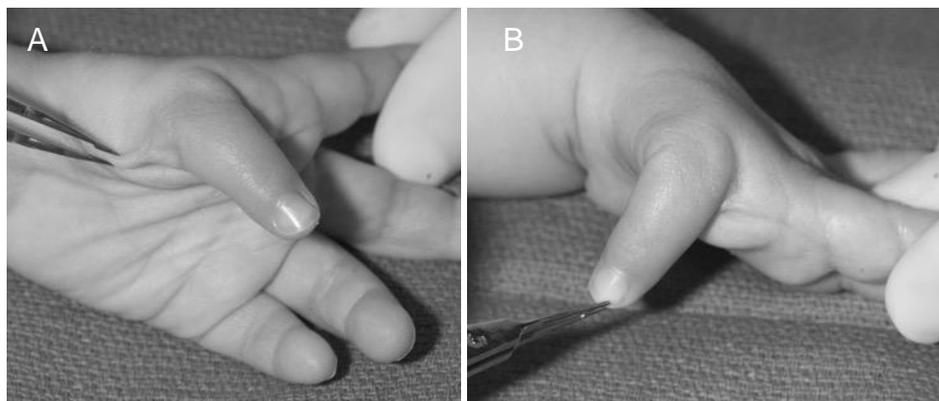


Figura 1. Uma criança de dois anos com hipoplasia de polegar do tipo II.

A) Músculos tenares ausentes; B) Espaço estreito da rede do polegar com instabilidade da articulação metacarpofalângica. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Deficiência Tipo III

Uma criança com deficiência do Tipo III tem as características da deficiência do Tipo II, bem como outras anomalias esqueléticas, musculares e dos tendões. Estas anomalias geralmente envolvem tendões que surgem no antebraço e chegam ao polegar. As anomalias do tipo III são subdivididas em tipos III-A e III-B, dependendo da presença ou ausência, respectivamente, da articulação carpometacárpica estável na base do polegar.

Distinguir Entre Deficiências do Polegar Tipo III-A e Tipo III-B

A diferenciação clínica entre o Tipo III-A e o Tipo III-B pode ser difícil. A forma como a criança usa o polegar geralmente ajuda a diferenciar estes dois tipos. Nas deficiências do polegar do tipo III-B o polegar é instável e não é incorporado nos movimentos de pinça e preensão; em vez disso, a criança aprende a pinçar e agarrar entre o dedo indicador e o dedo longo, e o dedo indicador tenderá a girar para fora da palma em direção à posição do polegar. A diferenciação é ainda mais complicada pela maturação tardia dos ossos na base do polegar; estes ossos (o trapézio e o trapezoide) não ossificam ou não se tornam visíveis na radiografia até os 4-6 anos de idade. Técnicas de imagem avançadas, como a ressonância magnética (RMN), podem revelar a extensão do desenvolvimento do osso e da cartilagem; porém, crianças pequenas precisam de anestesia geral durante a RMN. A

ultrassonografia é promissora como ferramenta para definir a anatomia do trapézio e do trapezoide sem necessidade de anestesia. Um metacarpo do polegar que, na radiografia, se estreita até um ponto na base do metacarpo também é indicativo de uma articulação carpometacarpo instável.

Deficiência Tipo IV

A deficiência do tipo IV, conhecida como *pouce flottant* (polegar flutuante) ou dedo residual, carece de ossos e músculos e é composta principalmente por pele e tecidos moles (Figura 2).



Figura 2. Criança de um ano de idade com hipoplasia grave do polegar do Tipo IV (também conhecida como "pouce flottant" ou polegar flutuante). Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Deficiência Tipo V

A hipoplasia do tipo V é caracterizada pela ausência total do polegar (Figura 3).



Figura 3. Criança de 18 meses com hipoplasia do tipo V e ausência total do polegar. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

A classificação da hipoplasia do polegar pode orientar as recomendações do tratamento, conforme mostrado na Tabela 2 [3-5]. O grau de hipoplasia e de deficiência varia entre crianças com AF. Como resultado, as recomendações do tratamento dependem da gravidade da anomalia.

Tabela 2. Classificação da deficiência do polegar e paradigma de tratamento.

Tipo	Caraterísticas	Tratamento
I	Hipoplasia minor	Sem tratamento
II	Ausência de músculos tenares intrínsecos Estreitamento do espaço entre o polegar e o indicador Insuficiência do ligamento colateral do cúbito	Oponentoplastia Uso de retalhos de pele para aumentar o espaço Reconstrução do ligamento colateral do cúbito
III	Achados semelhantes aos do tipo II e: Anomalias extrínsecas de músculo e tendão Deficiência esquelética Articulação carpometacárpica estável (subtipo III-A) Articulação carpometacárpica instável (subtipo III-B)	Reconstrução (para subtipo III-A) Polegarização (para subtipo III-B)
IV	"Pouce flottant" ou polegar flutuante	Polegarização
V	Polegar ausente	Polegarização

Tratamentos de Polegares Hipoplásicos, Flutuantes e Ausentes

Um polegar ligeiramente menor do que o normal (Tipo I) não requer reconstrução cirúrgica. Os polegares do tipo II e III-A podem ser reconstruídos; no entanto, precisam de ser tratados vários aspetos durante a cirurgia para maximizar a função do polegar (Figura 4A a C):

- A tensão no espaço entre o polegar e o dedo indicador pode ser reduzida usando retalhos de pele para aumentar o espaço (Figura 4A).
- A deficiência do músculo tenar pode ser tratada pela transferência do tendão e/ou músculo do dedo anelar ou do dedo grande para o polegar. A transferência do tendão melhora o movimento ativo e a função do polegar e tem um efeito insignificante no dedo dador (Figura 4B).
- A instabilidade da articulação metacarpofalângica pode ser melhorada com a reconstrução dos ligamentos com enxertos de tendão nos ligamentos colaterais do cúbito e/ou radiais na base do polegar (Figura 4C). Em casos com instabilidade severa, a fusão da articulação pode ser a melhor opção para proporcionar um polegar estável para uma preensão firme.



Figura 4. A reconstrução do polegar nos Tipos II e III-A exige que o cirurgião trate todos os elementos deficientes. A) Z-plastia do espaço entre o polegar e o dedo indicador; B) Transferência de tendões para superar os músculos tenares deficientes; C) Reconstrução ligamentar para estabilizar a articulação metacarpofalângica. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

A principal distinção entre um polegar que pode ser reconstruído cirurgicamente e um polegar que requer amputação é a presença ou ausência de uma base estável (por exemplo, a articulação carpometacárpica). Um polegar sem uma articulação carpometacárpica estável (Tipos III-B, IV e V) não pode ser reconstruído e deve ser removido. O exame clínico e o raio-x mostram deficiências marcantes (Figuras 5 e 6).



Figura 5. A radiografia de uma criança de dois anos de idade revela um metacarpo do polegar que se estreita até um ponto, indicativo de uma articulação carpometacárpica instável. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.



Figura 6. Criança de cinco anos com hipoplasia bilateral do polegar. O espaço entre o polegar e o dedo indicador direito foi ampliado e o indicador girou para fora da palma da mão. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Além disso, os polegares nos Tipo III-B e IV não são funcionais, e a criança não vai usar o polegar para apertar ou agarrar. A decisão de remover um polegar hipoplásico sem base estável geralmente é um processo difícil para pais e cuidadores. Discussões com o

cirurgião e conversas com famílias que tomaram decisões semelhantes geralmente são úteis para os pais encarregados de tomar esta decisão pelos seus filhos.

Após a remoção de um polegar hipoplásico, a criação de um polegar opositor é crítica para agarrar e manipular objetos. O procedimento preferido é a polegarização, que envolve mover o dedo indicador com os nervos, artérias, tendões e músculos até à posição do polegar. A polegarização requer uma técnica cirúrgica meticulosa porque o dedo indicador deve ser encurtado, rodado e reconstruído com os músculos indicadores para dar a aparência e a função de um polegar (Figura 7). O cirurgião deve ter experiência neste procedimento. A cirurgia é geralmente realizada quando a criança tem entre 6 e 24 meses de idade, dependendo do seu estado de saúde, do grau de deficiência do antebraço e da preferência do cirurgião [2, 3]. A saúde geral de uma criança com AF também deve ser tida em consideração antes da cirurgia, especialmente se os parâmetros hematológicos estiverem a agravar. A cirurgia pode ser realizada com segurança em doentes com contagem de plaquetas superior a 80.000. Na realidade, os pais não se devem sentir pressionados a tomar uma decisão imediata sobre a cirurgia do seu filho. Algumas crianças são submetidas a uma cirurgia bem-sucedida durante a adolescência, embora a aceitação de uma mudança na aparência e composição da mão possa ser mais difícil.



Figura 7. Polegarização do dedo indicador requer uma técnica cirúrgica cuidadosa para dar a aparência e a função de um polegar. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

O resultado da polegarização está diretamente relacionado com o estado do dedo indicador antes da cirurgia. Um dedo indicador móvel pode dar estabilidade para preensão e mobilidade para pinça fina, enquanto que um dedo indicador rígido irá resultar num polegar estável para pinça grosseira, mas pinça fina será improvável (Figura 8). Os bons resultados logo após a polegarização têm mostrado persistir na idade adulta [6, 7].



Figura 8. Status pós-polegarização de um dedo indicador esquerdo móvel numa criança de dois anos. A) Polegar usado para agarrar objetos grandes; B) Polegar móvel incorporado em pinça fina. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Outras Anomalias do Polegar

Embora a hipoplasia seja a anomalia do polegar mais frequente em crianças com AF, estão descritas outras anomalias. Por exemplo, o polegar pode possuir um osso extra (uma anomalia conhecida como polegar trifalângico) ou pode ser duplicado (uma condição chamada polidactilia pré-axial). A prevalência exata dessas anomalias raras é desconhecida.

Polegar Trifalângico

O polegar trifalângico possui uma falange extra que pode variar em tamanho e forma (Figura 9). O alinhamento e o comprimento deste tipo de polegar devem ser monitorizados durante o crescimento. Uma falange extra, pequena e de formato normal, pode ser tratada sem cirurgia; no entanto, uma falange pequena em forma de cunha pode fazer com que o polegar se curve à medida que cresce, e é recomendado o tratamento cirúrgico. Um pequeno osso em forma de cunha pode ser removido e os ligamentos dos restantes ossos podem ser reconstruídos para formar uma articulação funcional. Uma falange grande em forma de cunha que faz com que o polegar se curve e se torne excessivamente longo não deve ser removida porque a instabilidade articular é frequente após a cirurgia. Uma opção melhor envolve apenas a remoção da parte em forma de cunha da falange anormal e a fusão do restante a um osso adjacente do polegar. Este procedimento realinha o polegar, encurta o polegar alongado e elimina a articulação extra.

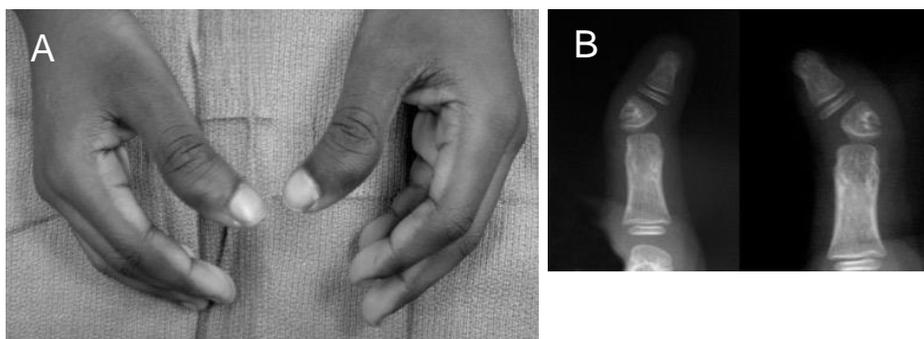


Figura 9. Criança de 8 anos com polegares trifalângicos. A) Aspecto clínico com leve angulação; B) As radiografias mostram uma falange extra de formato triangular que causa a angulação. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Polidactilia Pré-Axial

A polidactilia pré-axial, ou duplicação do polegar, dá origem a uma mão com mais do que um polegar. Os polegares podem ser parciais e parecerem fundidos, ou podem ser completos e separados uns dos outros. As duplicações do polegar foram classificadas em vários tipos, dependendo do grau de replicação do esqueleto (Tabela 3) [8, 9]. O

tratamento requer a recuperação de porções de cada estrutura duplicada, incluindo ossos, unhas, tendões, ligamentos, articulações, nervos e vasos sanguíneos, para construir um polegar devidamente alinhado e funcional (Figura 10) [10]. Este procedimento nem sempre é simples e requer cuidadosa tomada de decisão intraoperatória. Os tecidos moles do polegar amputado, incluindo pele, unha, ligamentos e músculos, devem ser usados para aumentar o polegar restante. A superfície articular pode necessitar de realinhamento por meio de osteotomia e modificação por raspagem da cartilagem para otimizar a função do polegar. Independentemente do tratamento, o polegar reconstruído pode ser menor em comparação com um polegar normal e geralmente não fará alguns movimentos.

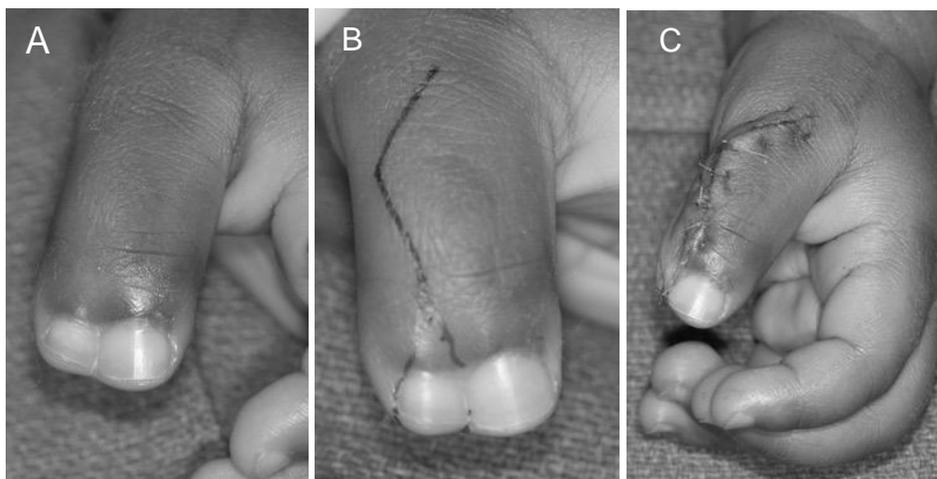


Figura 10. Criança de um ano com polegar esquerdo duplicado. A) Apresentação clínica; B) Incisão na pele destinada a incorporar partes do componente excluído; C) Reconstrução cirúrgica usando os tecidos moles do polegar excluído para aumentar o tamanho e o perímetro do polegar retido.

Tabela 3. Classificação dos polegares duplicados.

Tipo	Elementos Duplicados
I	Falange distal bífida (duplicação parcial do osso na ponta do polegar)
II	Falange distal duplicada (duplicação completa do osso na ponta do polegar)
III	Falange proximal bífida (duplicação parcial do osso no meio do polegar)
IV	Falange proximal duplicada * (duplicação completa do osso no meio do polegar)
V	Falange metacárpica bífida (duplicação parcial do osso que liga o polegar ao pulso)
VI	Falange metacárpica duplicada (duplicação completa do osso que liga o polegar ao pulso)
VII	Componente trifalângico (duplicação do polegar em que um ou ambos os polegares têm uma falange ou osso extra)

* Tipo mais comum de polegar duplicado. Modificado da referência [9].

Deficiência do Rádio

A deficiência do rádio é uma condição esquelética em que o rádio se desenvolve de maneira anormal. Pode ser ligeiramente menor do que a média, consideravelmente menor ou totalmente ausente. A gravidade da deficiência é variável e pode ser determinada por meio de radiografias e exame clínico. A deficiência do rádio é classificada da seguinte forma [11, 12]:

- **Deficiências do tipo 0 e 1.** São as formas mais ligeiras, caracterizadas por pouco ou nenhum encurtamento do rádio e curvatura desprezível no cúbito. A mão pode estar ligeiramente inclinada para dentro, uma condição conhecida como desvio radial do pulso, e pode haver hipoplasia substancial do polegar, que requer tratamento.
- **Deficiência do tipo 2.** É caracterizada por um rádio em miniatura que apresenta anomalias na placa de crescimento (a região do osso responsável pelo alongamento do osso) e um desvio radial moderado do pulso.
- **Deficiência do tipo 3.** Consiste na ausência parcial do rádio - que mais frequentemente afeta a extremidade do osso que está mais próxima do pulso - e desvio radial severo do pulso.
- **Deficiência do tipo 4.** É o tipo mais comum de deficiência do rádio, caracterizada pela ausência completa do rádio, e a mão tende a desenvolver-se perpendicularmente ao antebraço (Figura 11A e B). Em crianças com AF, a ausência completa do rádio geralmente ocorre em conjunto com a ausência do polegar.



Figura 11. Criança de dois anos com ausência total do rádio (Tipo 4). A) A radiografia revela ausência completa do rádio; B) Mão perpendicular ao antebraço. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

A maturação do rádio leva mais tempo do que o normal em doentes com deficiência do rádio; pelo que, a diferenciação entre ausência total e parcial (Tipos 3 e 4) não pode ser determinada até que a criança tenha aproximadamente três anos de idade. Os diferentes tipos de deficiências do rádio foram reunidos numa classificação que inclui as outras anomalias do membro superior associadas à deficiência do rádio, incluindo anomalias do polegar, do carpo e do antebraço (Tabela 4).

Tabela 4. Classificação da deficiência longitudinal do rádio.

Tipo	Polegar	Carpo	Rádio distal	Rádio proximal
N	Hipoplásico ou ausente	Normal	Normal	Normal
0	Hipoplásico ou ausente	Ausência, hipoplasia ou ligação	Normal	Normal, sinostose radiocubital ou luxação congênita da cabeça do rádio
1	Hipoplásico ou ausente	Ausência, hipoplasia ou ligação	> 2 mm mais curto que o cúbito	Normal, sinostose radiocubital ou luxação congênita da cabeça do rádio
2	Hipoplásico ou ausente	Ausência, hipoplasia ou ligação	Hipoplasia	Hipoplasia
3	Hipoplásico ou ausente	Ausência, hipoplasia ou ligação	Estrutura ausente	Hipoplasia variável
4	Hipoplásico ou ausente	Ausência, hipoplasia ou ligação	Ausente	Ausente

Modificado das referências [11] e [12].

Consequências Funcionais da Deficiência do Rádio

As consequências da deficiência do rádio dependem da gravidade das anomalias. Num doente com deficiência do tipo 4, o úmero pode ser mais curto do que o esperado e o cotovelo pode não dobrar corretamente. Além disso, o antebraço será mais curto porque o cúbito tem aproximadamente 60% do comprimento normal ao nascimento e permanece curto mesmo depois do esqueleto crescer completamente e amadurecer [13]. O cúbito também ficará mais espesso e frequentemente curvado em direção ao rádio ausente. Em casos de ausência parcial ou total do rádio, o antebraço não será capaz de girar, embora alguma rotação possa ocorrer através do pulso ou dos ossos do carpo. O pulso pode ser deslocado de forma variável em direção ao rádio deficiente, uma condição conhecida como desvio radial. O crescimento dos ossos do carpo é retardado, e o escafoide e o trapézio frequentemente estão ausentes ou são hipoplásicos. Os dedos indicador e médio podem ser rígidos e delgados e ter os movimentos limitados, enquanto que os dedos anelar e mindinho são menos afetados e geralmente têm um movimento melhor.

A artéria radial e o nervo estão frequentemente ausentes, embora o nervo cubital e a artéria sejam normais [13]. Um nervo mediano alargado substitui o nervo radial ausente e comunica com seu ramo dorsal, que é posicionado na dobra entre o pulso e o antebraço, para fornecer sensibilidade à mão do lado do polegar. É fundamental que os cirurgiões estejam cientes da localização do ramo dorsal ao operar ao longo do pulso do lado do polegar.

Considerações Sobre o Tratamento da Deficiência do Rádio

Os objetivos fundamentais do tratamento são a correção do desvio do rádio do pulso, para equilibrar o pulso e o antebraço, enquanto mantém a amplitude do movimento do pulso e dos dedos. O tratamento também deve promover o crescimento ou alongamento do antebraço e melhorar a função geral do braço. Um rádio ligeiramente encurtado (deficiências do tipo 0 e 1) requer alongamento repetido e, ocasionalmente, requer a transferência de tendão para equilibrar o pulso. Estes tratamentos são relativamente simples. A ausência parcial ou completa do rádio é mais comum (Tipos 2, 3 e 4) e mais difícil de tratar porque o pulso está deslocado em direção braço do lado do polegar, encurtando um antebraço já subdimensionado, colocando os tendões flexor e extensor do antebraço num ângulo estranho e causando défices funcionais. Crianças com deficiência unilateral do rádio podem compensar os défices funcionais usando o membro não afetado e apresentam um menor grau geral de comprometimento funcional em comparação com crianças com deficiência bilateral do rádio. Anomalias de dedo e polegar, se presentes, também requerem atenção durante a formulação de um plano de tratamento, uma vez que dedos rígidos e um polegar deficiente prejudicarão a capacidade de pinçar e agarrar.

Tratamentos não Cirúrgicos da Deficiência do Rádio

O tratamento inicial para a ausência do rádio deve começar logo após o nascimento e consiste no alongamento dos tecidos moles, incluindo tendões, ligamentos, pele e músculos. Este tratamento é normalmente realizado por um fisioterapeuta ou terapeuta ocupacional e pelo cuidador. O terapeuta deve ter experiência em intervenções clínicas pediátricas da mão. O alongamento deve ser realizado a cada troca de fralda e é uma parte importante do plano geral de tratamento. Uma tala pode ajudar a manter a mão num alinhamento reto e evitar que ela se desenvolva perpendicularmente ao antebraço; contudo, é difícil fazer uma tala para um recém-nascido com antebraço curto porque as talas tendem a cair do braço. Este tratamento geralmente é adiado até que o antebraço seja longo o suficiente para acomodar uma tala. Por vezes, apesar dos tratamentos de alongamento e imobilização, a mão irá desenvolver-se na perpendicular.

Tratamento Cirúrgico da Deficiência do Rádio

O tratamento cirúrgico para as deficiências dos tipos 2, 3 e 4 consiste em mover e centralizar o pulso na extremidade do cúbito, que é o único osso remanescente no antebraço. Este procedimento é conhecido como “centralização” ou “radialização”, dependendo da posição exata em que o pulso é colocado, e continua a ser o tratamento padrão para o realinhamento do pulso [14, 15]. A centralização consiste em libertar e reorganizar os músculos e tendões tensos do pulso e posicionar a mão na extremidade do cúbito (Figura 12).



Figura 12. A centralização cirúrgica requer a colocação do pulso no topo do cúbito para realinhar o carpo no cúbito distal. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Uma extremidade de um tendão em funcionamento é então deslocada do seu local de fixação original para o pulso para reequilibrar as forças que atuam no pulso, um procedimento conhecido como transferência de tendão. Se o cúbito se curvou num ângulo de 30 graus ou mais, no momento da cirurgia deve ser endireitado por um procedimento denominado osteotomia em cunha. Uma vez concluída a cirurgia, o pulso é mantido em posição por um fio robusto (Figura 13), que pode ser removido 8-12 semanas após a cirurgia, embora alguns cirurgiões prefiram deixar o fio no lugar o mais tempo possível. Depois de removido o fio, deve ser usada uma tala pelo menos 4-6 semanas. A tala pode ser removida para exercícios de fisioterapia, mas a maioria dos cirurgiões recomenda que a tala seja usada durante o sono até que a criança pare de crescer.



Figura 13. A centralização é mantida pela colocação de um fio robusto no pulso. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

A centralização normalmente é realizada quando a criança atinge cerca de um ano de idade. A correção inicial costuma ser impressionante; no entanto, os resultados são imprevisíveis e, infelizmente, recorrências e complicações são comuns. Além disso, nem todas as crianças são candidatas à centralização. O cuidador e o cirurgião devem ter em conta que “a função supera a forma”, e muitas crianças funcionam muito bem, apesar de terem um pulso desviado. Estas crianças normalmente têm um dedo mindinho móvel e

hábil e um dedo indicador rígido, e são mais capazes de pinçar e agarrar usando a palma da mão e os dedos da parte externa da mão, o que é conhecido como padrão de preensão cubital. Esticar o pulso destas crianças moveria a parte externa e os dedos para baixo e evitaria que a criança se aproximasse dos objetos com este lado da mão. Nestes casos o endireitamento pode ser prejudicial ao funcionamento geral e à independência da criança.

Num esforço para manter o movimento e obter correção parcial do desvio do rádio, o cirurgião pode achar útil usar tecido mole e um pedaço de pele para evitar a entrada na articulação e prejudicar o crescimento e o movimento [16]. Foram descritos elevados índices de satisfação e padrões de funcionalidade, embora o antebraço permanecesse angulado após a cirurgia. Esta técnica envolve um retalho bilobado para transpor o excesso de tecido mole do lado do cúbito para o lado radial do pulso (Figura 14). Todas as bandas fasciais apertadas subjacentes são libertadas e os flexores do pulso com uma força de desvio radial são cortados ou transferidos. A articulação cubitocarpal não é aberta e uma centralização formal não é realizada. A concomitante osteotomia do cúbito é realizada se a angulação exceder 30 graus.

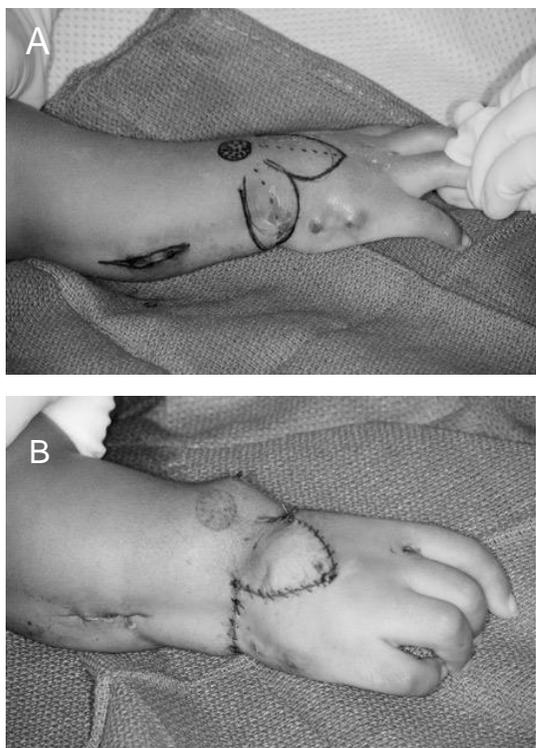


Figura 14. Libertação de tecidos moles e procedimento de retalho cutâneo. A) Desenho do retalho bilobado para transpor pele dorsal para o lado radial do pulso e o excesso de pele do lado do cúbito para o dorso do pulso para dermódese adicional; B) Inserção e fechamento do retalho após transposição dos retalhos dorsal e do cúbito. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit

Contraindicações para Cirurgia

Deformidades ligeiras com suporte adequado para a mão (Tipo 0 ou 1) não requerem cirurgia. A cirurgia também não é recomendada para crianças com capacidade limitada de dobrar o cotovelo. Nestas crianças, o desvio radial do pulso permite que a mão alcance a boca e esticar o pulso prejudicaria tarefas importantes como comer e alcançar o rosto.

Tratamentos Alternativos para o Desvio Recorrente do Rádio

Em casos severos, o desvio radial não pode ser corrigido e são necessárias medidas alternativas. As opções cirúrgicas incluem a remoção de uma parte dos ossos do pulso com um procedimento denominado carpectomia, raspagem de parte do osso da extremidade do cúbito ou aplicação de um dispositivo denominado fixador externo antes da centralização. Um fixador externo alonga os tecidos moles (incluindo os tendões, ligamentos, pele e músculos) antes da centralização e facilita a correção do desvio radial [17-19].

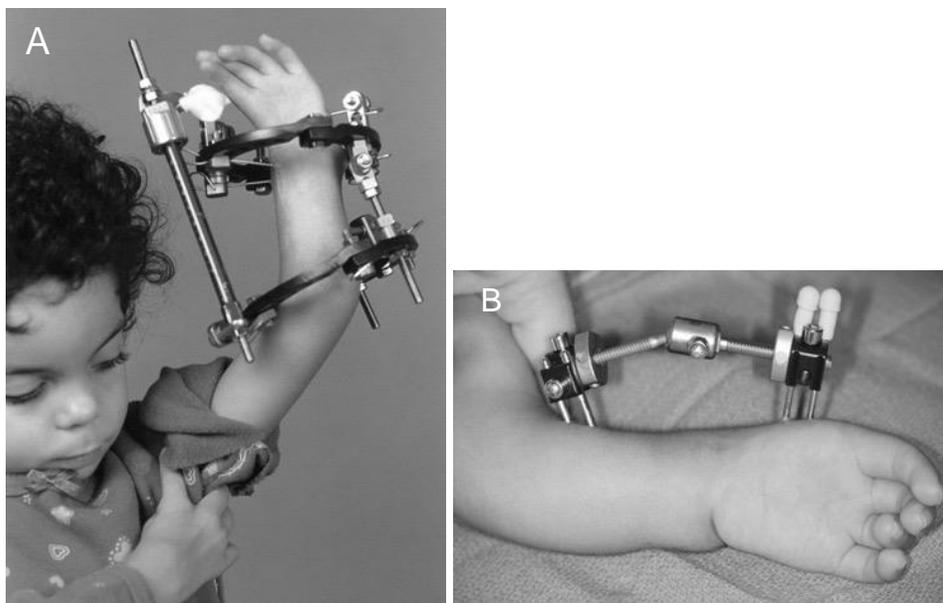


Figura 15. A deficiência do rádio com deformidade rígida é tratada com distensão prévia dos tecidos moles. A) Dispositivo uniplanar ao longo do lado radial do antebraço; B) Dispositivo multiplanar para controlo adicional de mão e antebraço. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Várias outras técnicas foram propostas para manter o alinhamento da posição do pulso: hipercorreção do desvio do rádio, transferências de tendões para corrigir o alinhamento, fixação prolongada do fio após a centralização (deixando o fio no lugar por mais tempo do que as típicas 8-12 semanas) e transferência microvascular do dedo do pé. A hipercorreção do desvio do rádio requer que a mão do doente seja posicionada

ligeiramente fora do centro no desvio do cúbito para ajudar a prevenir a recorrência do desvio do rádio. A transferência microvascular do dedo do pé envolve o transplante de um dos segundos dedos do pé (sem a pele, mas com as artérias e veias intactas) para o lado do polegar do pulso para fornecer suporte adicional (Figura 16). Uma avaliação dos resultados deste procedimento durante um período de 8 anos revelou que os doentes tendiam a melhorar o movimento do pulso e a recorrência era limitada [20]. No entanto, esta é uma operação tecnicamente exigente e as complicações são frequentes.

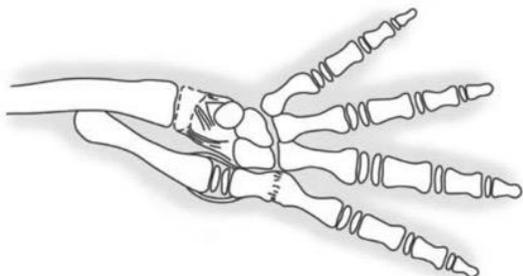


Figura 16. Diagrama da transferência do dedo do pé para apoiar o lado radial do pulso. A falange proximal do dedo do pé é fundida à base do segundo metacarpo e o metatarso proximal fixado ao lado do cúbito distal. Reimpresso com permissão [21].

Resultados do Tratamento para Correção do Desvio do Rádio

Infelizmente, nenhum método de tratamento único corrige de forma consistente e permanente o desvio do rádio, equilibra o pulso e permite o crescimento contínuo do antebraço [14, 15]. A recorrência pode ser frustrante para a criança, os pais e o cirurgião (Figura 17). Manter o pulso na extremidade do cúbito sem sacrificar a mobilidade do pulso ou dificultar o crescimento do antebraço continua a ser uma tarefa difícil. Muitos fatores contribuem para a recorrência, incluindo a incapacidade de obter uma correção completa na cirurgia, liberação inadequada da tensão nos tecidos moles e incapacidade de equilibrar as forças que atuam no pulso. A fixação prolongada com fios e o uso de tala podem ajudar a minimizar a recorrência. Em algumas crianças, há uma tendência natural do antebraço e a mão encurtados se desviarem na direção do rádio para o uso mão-boca. Felizmente a recorrência nem sempre está associada a uma perda de função. Embora os doentes com desvio grave do rádio possam ter limitações na sua amplitude de movimento e força, estudos de longo prazo descobriram que eles funcionam de forma independente e participam de um grande número de atividades comparáveis a crianças com deformidades menos graves [22-25].



Figura 17. Criança de 11 anos com desvio radial recorrente após centralização quando era bebê. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.

Um estudo em 2017 examinou o resultado a longo prazo do tratamento cirúrgico ou não cirúrgico de crianças com deficiência do rádio [26]. Os doentes não cirúrgicos apresentaram maior desvio radial e angulação do antebraço. A liberação de tecidos moles e o retalho bilobado diminuíram o desvio radial, mantendo a boa movimentação do pulso. A fixação externa e a subsequente centralização ou radialização alcançaram a melhor correção angular, mas resultaram na diminuição do movimento do pulso e encurtaram o comprimento do cúbito. A transferência microvascular do dedo do pé que ligava o cúbito distal ao carpo resultou no melhor movimento, mantendo um bom comprimento do cúbito.

O tratamento da deformidade recorrente deve ser individualizado e específico para a deformidade de cada doente. A indicação para o alongamento do antebraço para superar o problema inerente a um antebraço curto ainda não foi delineada. A cirurgia de alongamento é oferecida a doentes e familiares interessados em corrigir a deformidade e dispostos a uma longa e árdua recuperação. O procedimento, denominado distensão osteogénica, envolve a indução de um novo crescimento ósseo, tipicamente puxando o osso de maneira controlada com um fixador externo (Figura 18). O alongamento é uma forma sofisticada de tratamento que introduz complicações adicionais, como infecção nos

locais de inserção do fixador externo, fratura do osso regenerado e rigidez dos dedos. Estas complicações devem ser discutidas antes da cirurgia. O alongamento do antebraço é trabalhoso e pode exigir que o dispositivo permaneça no lugar por longos períodos de tempo, às vezes até um ano. Em geral, crianças com encurtamento unilateral do antebraço ficam incomodadas com a assimetria entre os antebraços e solicitam mais alongamento do que crianças com antebraço curto bilateralmente, que apresentam simetria dos braços.

Por último, a fusão da articulação entre o pulso e o cúbito pode ser considerada em certos casos para manter o pulso reto [27]. A fusão do pulso resulta num pulso reto e permanentemente rígido. A avaliação cuidadosa do uso da mão e do movimento compensatório é obrigatória antes deste procedimento. A avaliação funcional por um fisioterapeuta é uma ferramenta pré-operatória valiosa. Medidas meticulosas devem ser tomadas para garantir que a fusão do pulso não cause perda de função.



Figura 18. Alongamento bilateral do antebraço com fixador externo. Fonte: Shriners Hospital for Children, Philadelphia Unit.



Resumo

Anomalias esqueléticas das extremidades superiores, como deficiências do polegar e do rádio, são comuns em doentes com anemia de Fanconi (AF). A avaliação de anomalias esqueléticas geralmente precede o diagnóstico de AF e pode ser usada como critério para avaliação adicional durante o diagnóstico da doença. Deficiências hipoplásicas ligeiras a graves do polegar podem exigir intervenção cirúrgica, dependendo da gravidade da anomalia e de outros fatores específicos do doente. As deficiências do rádio são variáveis e caracterizadas por um rádio que pode ser menor do que a média ou totalmente ausente. O tratamento para anomalias do rádio varia desde o alongamento dos tecidos moles em casos ligeiros até à intervenção cirúrgica nos casos mais graves. Os objetivos do tratamento são corrigir o desvio do rádio enquanto promove o alongamento do antebraço e melhora a função geral do braço. O tratamento das anomalias do rádio, independentemente do procedimento utilizado, pode não ser permanente e a recorrência é possível.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Scott H. Kozin, MD *

Roger Cornwall, MD

Ann Van Heest, médica

** Presidente do Comité*

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Alter, B.P. and P.S. Rosenberg, *VACTERL-H association and Fanconi anemia*. Mol Syndromol, 2013. 4(1-2): p. 87-93.
2. Lister, G., *Reconstruction of the hypoplastic thumb*. Clin Orthop Relat Res, 1985(195): p. 52-65.
3. Kozin, S.H., et al., *Index finger pollicization for congenital aplasia or hypoplasia of the thumb*. J Hand Surg Am, 1992. 17(5): p. 880-4.
4. Manske, P.R., H.R. McCarroll, Jr., and M. James, *Type III-A hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1995. 20(2): p. 246-53.
5. Graham, T.J. and D.S. Louis, *A comprehensive approach to surgical management of the type IIIA hypoplastic thumb*. J Hand Surg Am, 1998. 23(1): p. 3-13.
6. Clark, D.I., J. Chell, and T.R. Davis, *Pollicisation of the index finger. A 27-year follow-up study*. J Bone Joint Surg Br, 1998. 80(4): p. 631-5.
7. Kozin, S.H., *Pollicization: the concept, technical details, and outcome*. Clin Orthop Surg, 2012. 4(1): p. 18-35.
8. Cohen, M.S., *Thumb duplication*. Hand Clin, 1998. 14(1): p. 17-27.
9. Wassel, H.D., *The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review*. Clin Orthop Relat Res, 1969. 64: p. 175-93.
10. Dobyns, J.H., P.R. Lipscomb, and W.P. Cooney, *Management of thumb duplication*. Clin Orthop Relat Res, 1985. 195: p. 26-44.
11. James, M.A., H.R. McCarroll, Jr., and P.R. Manske, *The spectrum of radial longitudinal deficiency: a modified classification*. J Hand Surg Am, 1999. 24(6): p. 1145-55.
12. Bayne, L.G. and M.S. Klug, *Long-term review of the surgical treatment of radial deficiencies*. J Hand Surg Am, 1987. 12(2): p. 169-79.
13. Heikel, H.V., *Aplasia and hypoplasia of the radius: studies on 64 cases and on epiphyseal transplantation in rabbits with the imitated defect*. Acta Orthop Scand Suppl, 1959. 39: p. 1-155.
14. Bora, F.W., Jr., et al., *Radial club-hand deformity. Long-term follow-up*. J Bone Joint Surg Am, 1981. 63(5): p. 741-5.
15. Damore, E., et al., *The recurrence of deformity after surgical centralization for radial clubhand*. J Hand Surg Am, 2000. 25(4): p. 745-51.
16. Vuillermin, C., et al., *Soft tissue release and bilobed flap for severe radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2015. 40(5): p. 894-9.
17. Goldfarb, C.A., et al., *Soft-tissue distraction with a ring external fixator before centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2006. 31(6): p. 952-9.
18. Nanchahal, J. and M.A. Tonkin, *Pre-operative distraction lengthening for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Br, 1996. 21(1): p. 103-7.
19. Taghinia, A.H., A.A. Al-Sheikh, and J. Upton, *Preoperative soft-tissue distraction for radial longitudinal deficiency: an analysis of indications and outcomes*. Plast Reconstr Surg, 2007. 120(5): p. 1305-12; discussion 1313-4.
20. Vilkki, S.K., *Distraction and microvascular epiphysis transfer for radial club hand*. J Hand Surg Br, 1998. 23(4): p. 445-52.
21. Kozin, S.H., *Congenital Anomalies. Hand Surgery Update*, ed. T.E. Trumble and J.E. Budoff. 2007: American Society for Surgery of the Hand.

22. Goldfarb, C.A., et al., *Functional outcome after centralization for radius dysplasia*. J Hand Surg Am, 2002. 27(1): p. 118-24.
23. Holtslag, I., et al., *Long-term functional outcome of patients with longitudinal radial deficiency: cross-sectional evaluation of function, activity and participation*. Disabil Rehabil, 2013. 35(16): p. 1401-7.
24. Dana, C., et al., *Recurrence of radial bowing after soft tissue distraction and subsequent radialization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2012. 37(10): p. 2082-7.
25. Kotwal, P.P., M.K. Varshney, and A. Soral, *Comparison of surgical treatment and nonoperative management for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Eur Vol, 2012. 37(2): p. 161-9.
26. Murphy, G.R.F., et al., *Correction of "wrist" deformity in radial dysplasia: A systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am, 2017. 99(24): p. 2120-26.
27. Pike, J.M., et al., *Ulnocarpal epiphyseal arthrodesis for recurrent deformity after centralization for radial longitudinal deficiency*. J Hand Surg Am, 2010. 35(11): p. 1755-61.
28. Bradbury, E., *Psychological issues for children and their parents.*, in *Congenital Malformations of the Hand and Forearm*, D. Buck-Gramcko, Editor. 1998, Churchill Livingstone: London. p. 48-56.

Capítulo 13

Breve Guia de Cuidados Clínicos para Doentes com Anemia de Fanconi

Introdução

Este capítulo é um breve guia clínico que é um resumo de informações fornecidas em todos os outros capítulos deste livro. Nem tudo está incluído e não deve dispensar a leitura das informações detalhadas fornecidas nos outros capítulos. Muitos dos testes e procedimentos mencionados não serão apropriados para todos os doentes, nem este guia apresenta uma lista exaustiva de possíveis testes ou tratamentos a que cada doente com anemia de Fanconi (AF) pode ou deve ser submetido. Em vez disso, deve ser usado o critério do médico assistente, tendo em consideração as particularidades e disponibilidades de cada unidade de saúde e as características de cada doente e da sua família.

Este guia cobre as seguintes áreas:

- Diagnóstico de AF
- Cuidados clínicos gerais
- Insuficiência da medula óssea e transplante de progenitores hematopoiéticos
- Saúde reprodutiva e cancro ginecológico
- Prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro da cabeça e pescoço
- O doente adulto com AF e a transição de cuidados clínicos.

Diagnóstico da Anemia de Fanconi

Critérios para realizar testes de diagnóstico de anemia de Fanconi (AF) (ver Capítulo 2):

- Todas as crianças com alterações anatómicas múltiplas, envolvendo principalmente a mão e o polegar e as que são agrupadas na sigla *PHENOS* (pigmentação cutânea, microcefalia, microftalmia, baixa estatura e surdez) ou com ≥ 3 das manifestações da sigla *VACTERL-H* (anomalias vertebrais, atresia anal, doença cardíaca congénita, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, anomalias renais, anomalias dos membros e hidrocefalia).
- Todas as crianças e adultos com anemia aplástica.
- Todos os doentes com ganho de 3q na avaliação citogenética.
- Todos os irmãos de doentes com AF, independentemente de apresentarem sinais ou sintomas físicos, devem ser testados para descartar AF e determinar se são potenciais dadores compatíveis para transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH).
- Adultos jovens com neoplasias malignas específicas em idades atípicas, incluindo leucemia mieloblástica, carcinoma de células escamosas (CCE) da cabeça e pescoço ou na região anogenital.
- Indivíduos com toxicidade excessiva ao tratamento com quimioterapia para tratar, por exemplo, leucemia mieloblástica, cancro da cabeça e pescoço ou CCE anogenital.

Testes Laboratoriais para o Diagnóstico de Anemia de Fanconi

Os médicos que suspeitem que um doente pode ter AF devem encaminhá-lo para um hematologista/pediatra e/ou geneticista clínico que pode providenciar o teste de diagnóstico (consultar o Capítulo 2 para recomendações completas do teste).

Qualquer pessoa com suspeita de AF deve ser testada usando, em primeira linha, um teste de quebras cromossómicas induzidas com diepoxibutano (DEB) ou mitomicina C (MMC) a partir de culturas de linfócitos do sangue periférico. O teste com DEB/MMC deve ser realizado num laboratório com experiência consolidada em testes citogenéticos de diagnóstico de AF.

Se o resultado do teste diagnóstico com DEB/MMC for negativo, não são necessários testes adicionais, a não ser que haja forte suspeita clínica.

Se o resultado do teste de diagnóstico com DEB/MMC for equívoco (o que pode ocorrer em casos de mosaicismo somático) podem ser feitos estudos para pesquisa de quebras cromossómicas com DEB/MMC em fibroblastos. Podem ainda ser realizados testes moleculares para pesquisa de outras síndromes de instabilidade cromossómica ou de reparação do ADN.

Se o resultado do teste diagnóstico com DEB/MMC for positivo, devem ser realizados estudos moleculares com um painel de genes associados a AF e pesquisa de deleções/duplicações. Se os resultados destes estudos forem negativos, pode ser feita a sequenciação do exoma ou do genoma completo.

Cuidados Clínicos Gerais

A anemia de Fanconi (AF) está associada a inúmeras complicações que requerem abordagens de cuidados clínicos específicos. Esta seção apresenta uma visão geral das recomendações para monitorizar e tratar os diferentes órgãos/sistemas abordados nos capítulos deste guia.

Cuidado Audiológico

Os doentes com AF devem ser examinados por um otorrinolaringologista no momento do diagnóstico para avaliar o possível défice auditivo ou anomalias estruturais dos tímpanos e/ou ossos do ouvido médio. Se o doente tiver anomalias estruturais, o otorrinolaringologista pode considerar a hipótese de uma intervenção cirúrgica para melhorar a audição (ver Capítulo 11).

Se for documentado um défice auditivo, um audiologista deve avaliar o doente para determinar se um sistema de amplificação poderá ser útil. Estes sistemas podem ser usados por crianças a partir dos 4 meses de idade. O audiologista pode ajudar a família a providenciar terapia da fala e linguagem, se necessário, e deve contactar a escola do doente para se inteirar de possíveis serviços de intervenção precoce.

Se um doente com AF recebe drogas potencialmente ototóxicas, como certos antibióticos intravenosos e/ou quimioterapia usada durante o TPH, a função auditiva do doente deve ser monitorizada com audiogramas seriados.

Cuidados Dermatológicos

Doentes com nevos suspeitos ou outras lesões cutâneas anormais devem ser examinados por um dermatologista (ver Capítulo 8). Todos os doentes com AF devem limitar a exposição ao sol e usar protetor solar para reduzir o risco de cancro da pele. Pós-TPH os doentes devem limitar a exposição ao sol para reduzir o risco de doença do enxerto contra o hospedeiro cutânea crónica.

Cuidados Endócrinos

Muitas crianças e adultos com AF têm problemas endócrinos, incluindo deficiência da hormona do crescimento, hipotireoidismo, atraso na puberdade ou diabetes (ver Capítulo 10). Para garantir o atendimento ideal, o doente deve consultar um endocrinologista ou endocrinologista pediátrico.

Ao diagnóstico e anualmente, o doente com AF deve fazer uma avaliação endócrina basal completa para monitorizar o seguinte:

- **Crescimento.** As causas nutricionais e médicas para o crescimento deficiente devem ser identificadas o mais precocemente possível para um tratamento ideal. O crescimento em crianças com AF deve ser acompanhado clinicamente. A altura, medida com um estadiómetro, deve ser traçada num gráfico de crescimento pelo menos uma vez por ano.
- **Puberdade.** O início da puberdade, que muitas vezes está atrasada em indivíduos com AF, deve ser avaliado por, pelo menos, exames físicos anuais para determinar o estadió e a progressão. Após os 12 anos, as concentrações das hormonas da puberdade devem ser avaliadas a cada dois anos, pelo menos, para avaliar a progressão da puberdade.
- **Tolerância a glicose.** Deve ser feito um teste de 2 horas de tolerância à glicose oral e medidos os níveis de insulina e deve ser repetido conforme for indicado pelo endocrinologista.
- **Dieta e exercícios.** Todas as pessoas com o diagnóstico de AF devem praticar exercício físico regularmente e ter uma dieta saudável que forneça as calorias adequadas e siga as recomendações da *American Diabetes Association*. Concentrados doces devem ser evitados.

Cuidados Gastrointestinais

Doentes com problemas gastrointestinais ou hepáticos devem ser examinados por um gastroenterologista. Vários doentes com AF apresentam sintomas gastrointestinais, como ingestão alimentar insuficiente, náuseas, dor abdominal e/ou diarreia, resultando em défice de crescimento. Estes problemas podem afetar a nutrição e/ou a qualidade de vida dos doentes. O médico deve perguntar ao doente e à família sobre os sintomas gastrointestinais durante as consultas de rotina, porque os doentes muitas vezes não revelam essas preocupações espontaneamente (ver Capítulo 9). As complicações hepáticas dos androgénios também são uma preocupação em doentes com AF. As enzimas hepáticas devem ser monitorizadas a cada 3-6 meses nos doentes que tomam androgénios, e é recomendada uma ecografia hepática a cada 6-12 meses.

Anomalias da Mão e do Braço

Os doentes com anomalias das mãos ou dos braços devem ser avaliados no momento do diagnóstico por um cirurgião ortopédico com experiência específica em anomalias congénitas dos membros. O encaminhamento precoce do doente para um ortopedista especialista em membros superiores é importante para obter o melhor resultado funcional e cosmético possível das anomalias do braço e do polegar, as mais comuns na AF.

Higiene Oral

Todos os doentes com AF devem ter exames odontológicos regulares, pelo menos a cada seis meses, por um dentista bem informado sobre os riscos de carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço nestes doentes. O exame deve incluir uma triagem

completa para possível cancro oral. As radiografias dentárias digitais causam uma exposição à radiação limitada e podem ser necessárias para monitorizar cáries e diagnosticar doenças da gengiva e dos ossos que não podem ser detetadas por inspeção visual. No entanto, como os doentes com AF têm sensibilidade aumentada à radiação, o uso de radiografias dentárias deve ser limitado ao máximo.

Outros procedimentos odontológicos (por exemplo, aparelho dentário) devem ser discutidos com o hematologista. A insuficiência da medula óssea contribui para problemas de saúde oral significativos, incluindo o aumento de infeções bacterianas, virais e fúngicas. Os cuidados orais são essenciais para o tratamento e manuseamento de complicações em doentes com AF, tanto pré como pós-TPH. Os doentes com AF não devem fazer limpeza dentária, extração ou outros procedimentos invasivos após o TPH até que o sistema imunológico tenha recuperado. Se for necessária alguma intervenção urgente, podem ser precisos cuidados de suporte (ver Capítulo 6).

Polifarmácia

Doentes com AF frequentemente tomam vários medicamentos diferentes simultaneamente ao longo da vida. O envolvimento de várias subespecialidades tem o risco de que os medicamentos prescritos por um médico interajam adversamente com os prescritos por outro ou que o uso de medicamentos sem prescrição possam interagir negativamente com os medicamentos prescritos. É extremamente importante que todos os subespecialistas comuniquem com o hematologista/pediatra para coordenar os cuidados clínicos. O doente deve partilhar com o hematologista/pediatra e os subespecialistas todos os medicamentos prescritos e não prescritos, suplementos dietéticos e agentes homeopáticos eventualmente usados.

Saúde do Esqueleto

O TPH pode aumentar o risco de osteoporose/osteopenia em qualquer doente, independentemente do diagnóstico subjacente. A recomendação pré-transplante é fazer uma triagem da densidade mineral óssea (DMO) aos 14 anos, com seguimento conforme necessário. Para doentes que foram submetidos a um transplante, uma DMO deve ser obtida um ano após o transplante, com monitorização contínua conforme necessário. Independentemente do transplante, a menopausa prematura é um fator de alto risco para a redução da massa óssea e os especialistas em ginecologia que tratam doentes com AF recomendam uma monitorização cuidadosa da saúde óssea. O tratamento de longo prazo com corticosteroides também aumenta o risco de osteoporose/osteopenia em doentes do sexo masculino e feminino com AF.

Falência da Medula Óssea

A maioria dos doentes com AF desenvolverá insuficiência da medula óssea; no entanto, a idade de início pode ser altamente variável, mesmo entre irmãos afetados. A ausência de insuficiência da medula óssea não exclui o diagnóstico de AF. Todos os doentes devem ser monitorizados por um hematologista com experiência em AF, independentemente de o doente ter comprometimento da medula óssea. O Capítulo 3 fornece uma visão detalhada da monitorização clínica da insuficiência da medula óssea em doentes com AF.

Transplante de Progenitores Hematopoéticos

O TPH é atualmente a única terapêutica disponível para curar a aplasia da medula em doentes com AF e prevenir a progressão para síndrome mielodisplásica (SMD) ou leucemia mieloblástica aguda (LMA).

Precauções Pré-Transplante em Doentes com Anemia de Fanconi

O diagnóstico de AF deve ser confirmado antes de prosseguir para o TPH. O dador, se for parente do doente, deve ser testado para descartar a possibilidade de AF. O médico deve reservar bastante tempo para discutir as opções de procriação com o/a doente e a família antes do TPH, pois o procedimento pode afetar a fertilidade futura.

Cuidados Pós-Transplante

A Tabela 2 no Capítulo 3 fornece um cronograma dos exames de acompanhamento a longo prazo nos doentes com AF após TPH. Os planos de cuidados de longo prazo devem ser adaptados às necessidades específicas de cada doente sob supervisão de uma equipa de cuidados de longo prazo composta pelo médico do TPH, o hematologista e uma equipa multidisciplinar de especialistas. Complicações precoces, como doença do enxerto contra o hospedeiro (DEcH), falência do enxerto, toxicidade de órgão e infeções devem ser monitorizadas. As enzimas hepáticas e os parâmetros hematológicos anormais devem ser vigiadas. Os testes para vírus também devem ser realizados logo no início. As complicações tardias devem ser monitorizadas e incluem DEcH crónica, toxicidade de órgãos (cardíaca, pulmonar, renal), endocrinopatias (diabetes, hipotireoidismo, disfunção gonadal, défice de crescimento), osteoporose, necrose avascular, infertilidade e cancro.

A maioria dos centros de transplante espera que os doentes permaneçam próximos das instalações por um mínimo de 100 dias, período durante o qual o doente está em maior risco de desenvolver complicações imunológicas (rejeição do enxerto, DEcH e infeções oportunistas) associadas ao TPH. Nos doentes com AF deve ser feito o rastreio da reconstituição imunológica um ano após o TPH. O médico de família deve discutir com o médico responsável pelo transplante o momento exato das imunizações. Todos os doentes e os familiares que vivem na mesma casa devem receber anualmente a vacina contra o vírus influenza. Após o TPH, o hematologista do doente determinará a frequência com que hemogramas e exames de medula óssea são necessários (consulte o Capítulo 3).

Síndrome Mielodisplásica e Leucemia Mieloblástica Aguda

Doentes com AF apresentam alto risco de desenvolver SMD e LMA e devem ser monitorizados de perto para detetar o possível início. O exame seriado da medula e a análise citogenética devem ser realizados anualmente em doentes que não foram submetidos a TPH para identificar a possível evolução clonal para SMD ou LMA. Não existe uma terapêutica padrão para doentes com AF com SMD ou LMA. As opções de tratamento incluem TPH com ou sem quimioterapia de indução anterior.

Transplante de Progenitores Hematopoéticos em Doentes Adultos com Anemia de Fanconi

Em doentes com AF, o TPH produz os melhores resultados quando realizado na primeira década de vida e antes do início de neoplasias mieloides, tumores sólidos ou necessidade de transfusões. No entanto, cada vez mais, os doentes adultos com AF estão a ser submetidos a transplante, graças a avanços nos protocolos de indução, como os regimes de citorredução de intensidade reduzida e os métodos de depleção de células T projetados para diminuir a incidência de DEcH. Até ao momento não há estudos publicados sobre transplante de adultos com AF; no entanto, os dados estão a ficar lentamente disponíveis. Uma análise retrospectiva multicêntrica de 199 doentes adultos com AF transplantados entre 1991 e 2014 foi publicada recentemente [1]. A mortalidade não recidivante em 96 meses foi de 56%, com sobrevida global de 34%, que melhorou nos transplantes mais recentes.

Saúde Reprodutiva

Doentes do sexo feminino com AF podem apresentar uma variedade de problemas ginecológicos, incluindo anomalias estruturais, puberdade tardia, fertilidade diminuída, menopausa precoce e um risco elevado de carcinoma de células escamosas (CCE) do trato genital inferior, que inclui cancro cervical, vaginal, vulvar e anal. Doentes do sexo masculino com AF podem ter várias anomalias estruturais do sistema reprodutor e contagem de espermatozoides extremamente baixa que afeta a fertilidade.

Cancro Ginecológico

A prevenção, vigilância e tratamento adequados do CCE anogenital em doentes do sexo feminino com AF são essenciais. A partir dos 13 anos, as doentes com AF devem fazer exames ginecológicos anuais para inspeção visual dos genitais externos. Uma vez sexualmente ativas, ou aos 18 anos, as doentes devem fazer exames ginecológicos anuais com testes de citologia cervical. Os especialistas recomendam o rastreio do cancro ginecológico a cada 6-12 meses porque as lesões intraepiteliais escamosas podem progredir rapidamente para o cancro. Papanicolau anal e anoscopia podem ser considerados em doentes com AF que têm doença vulvar.

Tal como acontece com a população em geral, a colposcopia é apropriada se forem observadas no exame lesões suspeitas ou citologia anormal. Lesões suspeitas do trato genital devem ser biopsiadas. Doentes com o diagnóstico de CCE anogenital devem ser

encaminhadas imediatamente para um oncologista ginecológico. O encaminhamento precoce pode permitir o tratamento cirúrgico do cancro, evitando os riscos associados à quimioterapia ou irradiação em doentes com AF (consultar o Capítulo 7 para recomendações completas sobre cancro ginecológico).

Vacinação Contra o Papilomavírus Humano

Os profissionais que tratam doentes com AF devem seguir as indicações atuais da Direção Geral de Saúde que recomendam a vacinação de rotina contra o HPV em mulheres e homens. A vacina atualmente disponível protege contra a aquisição dos nove tipos de HPV mais frequentemente associados ao cancro cervical, vaginal e vulvar e a verrugas genitais. Idealmente, a vacina deve ser administrada antes que o doente seja exposto ao HPV por meio de sexo oral ou relação sexual. Recomenda-se que os doentes com AF sejam vacinados a partir dos 9 anos de idade. Independentemente da vacinação anterior contra o HPV, quando considerado apropriado os doentes com AF devem ser vacinados após o TPH (ver Capítulo 7).

Insuficiência Ovárica Primária

A insuficiência ovárica primária é comum em doentes com AF. É caracterizada por baixa reserva ovárica, declínio da função ovárica, fertilidade reduzida e deficiência de estrogénio. Recomenda-se que as doentes com AF sejam tratadas com pílulas anticoncepcionais orais (se a doente for sexualmente ativa e a gravidez não for desejada) ou terapêutica hormonal pós-menopausa, que consiste em doses baixas a fisiológicas de estrogénio e progestagénios. Qualquer abordagem é superior a nenhuma terapêutica no que diz respeito aos efeitos nos ossos e em outros aspetos da saúde.

Fertilidade e Gravidez

Foram descritas gestações em doentes do sexo feminino com AF, tanto nas que foram tratadas com TPH quanto nas que não o foram. Os médicos devem discutir as opções de procriação com doentes do sexo feminino com AF antes do TPH, pois o transplante pode afetar ainda mais a fertilidade futura da doente. A doente não deve tomar androgénios durante a gravidez. Embora a gravidez em mulheres com AF que não tenham sido transplantadas não represente risco de vida, provavelmente terá impacto no início ou na gravidade da insuficiência da medula óssea, exigindo intensificação da vigilância. A gravidez deve ser considerada de alto risco e deve ser co-vigiada por um especialista em medicina materno/fetal e um hematologista. Ocorreram gravidezes após TPH, mas são raras.

Menopausa

Doentes com AF geralmente têm menopausa prematura. O médico deve considerar o uso da terapêutica hormonal tendo em conta o risco de a doente ter as complicações da pós-

menopausa, como osteoporose, doenças cardiovasculares, cancro da mama e afrontamentos.

Rastreio do Cancro da Mama

Cinco dos genes implicados na AF são genes de suscetibilidade ao cancro de mama: *FANCD1 / BRCA2*, *FANCIJ / BRIP1*, *FANCN / PALB2*, *FANCO / RAD51C* e *FANCS / BRCA1*. No entanto, o risco de cancro de mama em indivíduos com AF com variantes destes genes ou outros genes de AF não foi estabelecido. São necessárias mais investigações para desenvolver recomendações para o rastreio do cancro da mama em doentes do sexo feminino com AF (independentemente da variante específica de AF). Não é claro se as recomendações atuais de exames de mamografia para portadores também se aplicam a indivíduos com AF, uma vez que os doentes com AF têm uma elevada sensibilidade à radiação devido aos seus defeitos genéticos na reparação do ADN. Os riscos a longo prazo da exposição à radiação devem ser pesados contra os benefícios da deteção precoce.

Problemas Reprodutivos em Doentes do Sexo Masculino com Anemia de Fanconi

As anomalias do desenvolvimento do trato genital são mais frequentes em doentes do sexo masculino com AF do que na população em geral. Muitos doentes do sexo masculino com AF podem ter os seguintes problemas reprodutivos:

- Puberdade atrasada
- Testículos que não desceram e hipospádia, uma condição em que a uretra se abre na parte inferior do pénis
- Testículos pequenos para a idade e estadio da puberdade, provavelmente refletindo a redução da massa celular de Sertoli e da espermatogénese
- Testículos não descem
- Baixos níveis de produção de hormonas sexuais devido a problemas subjacentes com a hipófise ou o hipotálamo
- Azoospermia

Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço

Os doentes com AF apresentam risco extremamente elevado de desenvolver cancro numa idade precoce e, em particular, carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço (CCECP). É essencial a implementação de vigilância precoce e vitalícia, independentemente de o doente ter sido submetido a um TPH.

Prevenção

- Manter uma boa higiene oral e consultar um dentista e um especialista em deteção de cancro da cabeça e pescoço a cada seis meses.

- Minimizar a exposição ao álcool na dieta e não usar elixires orais que contenham álcool.
- Evitar fumar e a exposição ao fumo passivo; a vaporização também deve ser evitada.
- Fazer as vacinas contra o papilomavírus humano (HPV), a começar aos 9 anos nos doentes do sexo masculino e feminino com AF (consultar o Capítulo 7 para orientações completas).

Vigilância e Tratamento

- A partir dos 10 anos de idade, os doentes com AF devem ser examinados a cada seis meses por um otorrinolaringologista, cirurgião oral ou outro médico com experiência na deteção de cancro da cabeça e pescoço e familiarizado com a AF. O exame deve incluir uma exploração cuidadosa da nasofaringe, orofaringe, hipofaringe e laringe.
- Lesões suspeitas na cavidade oral devem ser biopsiadas imediatamente usando uma biópsia com escova. Se forem identificadas lesões pré-cancerosas ou cancerosas por meio de biópsia com escova, a biópsia incisional deve ser realizada para confirmar o diagnóstico.
- Lesões malignas devem ser tratadas imediatamente, pois a cura pode ser mais bem-sucedida por meio da remoção cirúrgica precoce. O tratamento deve ser discutido com um hematologista/oncologista com experiência em AF.
- A monitorização agressiva pelo cirurgião responsável pelo tratamento é necessária para os doentes previamente tratados para cancro da cabeça e pescoço.

Doentes Adultos com Anemia de Fanconi

A AF não é mais uma doença exclusiva da infância. Maior reconhecimento da diversidade da doença, melhores protocolos de TPH, melhores cuidados de suporte e de deteção precoce aumentaram a probabilidade de os doentes com AF viverem até a idade adulta. Atualmente estima-se que aproximadamente 80% dos doentes com AF sobreviverão além dos 18 anos de idade [2, 3]. Os principais problemas de saúde da população adulta com AF foram descritos e discutidos em relatórios dos bancos de dados do *International Fanconi Anemia Registry*, do *North American Survey*, sediado no *National Institutes of Health (NIH)*, e do *German Fanconi Anemia Registry* [4, 5, 6, 7]. No entanto, a população adulta com AF não foi estudada como um subgrupo de doentes em nenhum estudo prospetivo publicado até o momento. Muitos dos principais problemas de saúde exclusivos desta subpopulação de doentes com AF estão apenas a começar a ser reconhecidos e avaliados.

Subgrupos de Doentes Adultos com Anemia de Fanconi

Os três subgrupos de doentes adultos com AF têm problemas comuns e divergentes e muitas vezes requerem estratégias diferentes de tratamento e acompanhamento. Todos os doentes adultos com AF, independentemente do subgrupo em que estejam, apresentam risco elevado de desenvolvimento de CCECP ou CCE anogenital (doentes do sexo feminino) e requerem vigilância agressiva (ver Capítulos 5 e 7). Os três subgrupos de doentes adultos com AF são resumidos da seguinte forma:

Doentes Adultos Diagnosticados na Infância que Não Foram Transplantados

Embora alguns destes doentes não tenham desenvolvido insuficiência da medula óssea ou neoplasias hematológicas (e talvez não o façam durante a vida), todos requerem avaliações hematológicas regulares. Os doentes neste grupo que desenvolvem insuficiência da medula óssea quando adultos podem precisar de um TPH.

Doentes Adultos Diagnosticados na Infância que Foram Transplantados

Esta população está a aumentar devido ao maior sucesso do TPH. Os principais problemas que estes doentes enfrentam são o acompanhamento e o tratamento de problemas não hematológicos e complicações de curto e longo prazo do TPH, como a DEcH crónica. Estes doentes têm um risco relativamente pequeno de recidiva hematológica e requerem avaliação hematológica contínua.

Doentes Adultos Diagnosticados na Idade Adulta

Esta é uma população pequena, mas crescente devido ao maior reconhecimento da diversidade da doença. Pelo menos 10% dos doentes com AF têm 16 anos ou mais no momento do diagnóstico [8]. Ocasionalmente, um adulto é diagnosticado com AF quando os familiares de um indivíduo recém-diagnosticado são examinados. Mais frequentemente, um adulto é diagnosticado com AF por causa de um diagnóstico de cancro clinicamente atípico ou uma resposta anormal à quimioterapia ou radioterapia. Um estudo detetou que em mais de 20% dos doentes com AF que desenvolveram tumores sólidos, o diagnóstico de AF foi feito somente após o aparecimento do cancro [9]. Muitos destes doentes foram diagnosticados em adultos e muitas vezes não tinham, ou tinham pequenas anomalias fenotípicas e parâmetros hematológicos normais. O mosaïcismo pode explicar alguns dos casos em que o diagnóstico de cancro precede o diagnóstico de AF [9].

Transição para os Cuidados Clínicos de Adultos

A transição de cuidados pediátricos para os adultos é um problema importante que enfrentam os jovens adultos com doenças crónicas e complexas. Embora os autores não estejam cientes de programas de transição específicos para jovens adultos com AF, há

ampla evidência para apoiar os benefícios de um processo de transição antecipado e coordenado [10 -12] descrito da seguinte forma:

- A transição deve ser vista como um processo, não como uma transferência abrupta entre serviços.
- Transições bem-sucedidas geralmente são iniciadas durante o final da adolescência e acompanhadas pela informação/educação da família e do doente sobre a futura transição [11, 12].
- O momento da transição deve ser individualizado e independente da idade.
- Os especialistas pediátricos em AF podem continuar envolvidos nas decisões de cuidados a longo prazo, especialmente em relação ao rastreio e tratamento de câncros secundários.
- Os doentes transplantados em grandes centros podem ser acompanhados em clínicas de sobreviventes de longo prazo, onde os problemas de saúde são orientados por uma equipa multidisciplinar.

Criação de um Plano de Cuidados Clínicos para Adultos

O plano de cuidados clínicos para adultos deve incluir vigilância e tratamento de todos os aspetos da AF, incluindo:

- Exames preventivos de saúde e bem-estar.
- Avaliação hematológica contínua de doentes que não foram submetidos a um TPH.
- Continuação da prevenção e vigilância rigorosa do cancro, especialmente da cabeça e pescoço e CCE anogenital.
- Rastreio de doença vascular e cardíaca após TPH.
- Triagem para doenças relacionadas com o sistema endócrino, como função tiroideia anormal, diabetes mellitus, fertilidade diminuída e osteoporose.
- Rastreio dos efeitos do tratamento que se manifestam mais tarde na vida, como a catarata.
- Completar todas as vacinações padrão, incluindo a vacinação contra o papilomavírus humano para prevenir CCE.
- Consultas ginecológicas para rastrear e prevenir o cancro, monitorizar a menstruação e controlar problemas de fertilidade e menopausa.

Problemas Psicossociais em Doentes Adultos com Anemia de Fanconi

A magnitude dos potenciais problemas psicossociais não foi avaliada em adultos com AF e deve ser estudada no futuro em coortes de doentes. No entanto, um estudo recente de acompanhamento de sobreviventes adultos de leucemia linfoblástica aguda na infância revela que estes doentes têm mais deficiências funcionais na saúde mental e participam em atividades limitadas em comparação com seus irmãos [13]. Além disso, as taxas de casamento, graduação universitária, emprego e cobertura de seguro saúde foram menores em doentes com AF em comparação com os controlos. É expectável que adultos com AF possam ter problemas semelhantes. Por estas razões, o doente adulto

com AF pode precisar de amplo apoio e orientação vocacional, educacional e psicossocial. A aceitação médica também pode tornar-se um desafio, principalmente durante o período de transição. Para indivíduos diagnosticados na idade adulta, as ramificações do diagnóstico nas relações estabelecidas (com cônjuges, pais, empregadores, etc.) podem ser extremas.



Resumo

Este pequeno guia clínico para doentes com anemia de Fanconi (AF) é uma visão geral das recomendações clínicas disponibilizadas em todos os outros capítulos deste livro. Deve ser usado apenas como um guia e não se destina a fornecer recomendações de cuidados clínicos abrangentes para cada doente com AF. A AF é uma doença heterogénea que afeta todos os sistemas. A complexidade da doença requer uma abordagem holística ao bem-estar e tratamento de cada doente. O atendimento clínico multidisciplinar é essencial para doentes com AF e deve ser oferecido de forma coordenada por uma equipa com experiência em AF. Isto é particularmente importante para doentes adultos, que estão rapidamente a ficar a maior subpopulação de doentes com AF. Adultos com AF têm um conjunto único de desafios clínicos que ainda não são bem compreendidos. A investigação sobre este subgrupo de doentes é muito necessária para melhorar os seus cuidados clínicos.

A Fanconi Anemia Research Fund reconhece as seguintes contribuições dos autores para a 5ª edição:

Margaret L. MacMillan, MD *

John E. Wagner, MD

Doentes Adultos com Anemia de Fanconi:

Eva Guinan, MD *

Farid Boulad, MD

** Presidente do Comité*

Versão Portuguesa

Letícia Ribeiro, MD, PhD

PFARN

Referências

1. Bierings, M., et al., *Transplant results in adults with Fanconi anaemia*. Br J Haematol, 2018. 180(1): p. 100-9.
2. Alter, B.P., et al., *Cancer in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndrome cohort after fifteen years of follow-up*. Haematologica, 2018. 103(1): p. 30-39.
3. Rosenberg, P.S., H. Tamary, and B.P. Alter, *How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel*. Am J Med Genet A, 2011. 155A(8): p. 1877-83.
4. Butturini, A., et al., *Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study*. Blood, 1994. 84(5): p. 1650-5.
5. Kutler, D.I., et al., *A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR)*. Blood, 2003. 101(4): p. 1249-56.
6. Rosenberg, P.S., B.P. Alter, and W. Ebell, *Cancer risks in Fanconi anemia: findings from the German Fanconi Anemia Registry*. Haematologica, 2008. 93(4): p. 511-7.
7. Rosenberg, P.S., M.H. Greene, and B.P. Alter, *Cancer incidence in persons with Fanconi anemia*. Blood, 2003. 101(3): p. 822-6.
8. Alter, B.P., *Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease)*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005: p. 96-103.
9. Alter, B.P., et al., *Fanconi anemia: adult head and neck cancer and hematopoietic mosaicism*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. 131(7): p. 635-9.
10. McDonagh, J.E. and D.A. Kelly, *Transitioning care of the pediatric recipient to adult caregivers*. Pediatr Clin North Am, 2003. 50(6): p. 1561-83, xi-xii.
11. McLaughlin, S.E., et al., *Improving transition from pediatric to adult cystic fibrosis care: lessons from a national survey of current practices*. Pediatrics, 2008. 121(5): p. e1160-6.
12. Reiss, J.G., R.W. Gibson, and L.R. Walker, *Health care transition: youth, family, and provider perspectives*. Pediatrics, 2005. 115(1): p. 112-20.
13. Mody, R., et al., *Twenty-five-year follow-up among survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Blood, 2008. 111(12): p. 5515-23.

Apêndice A: Glossário e Lista de Abreviaturas

AA: Anemia aplástica. Condição que ocorre quando a medula óssea não consegue produzir a quantidade e o tipo adequados de células sanguíneas.

ACMG: *American College of Medical Genetics and Genomics.*

ABR: *Auditory brainstem evoked response test.* Também referido como BAER.

aCGH: *Array comparative genomic hybridization.* Uma técnica de *microarray* que pode detectar alterações (perdas ou ganhos) no ADN.

Acomodação gástrica: O reflexo de acomodação gástrica permite que o estômago proximal tenha um volume gástrico apropriado para acomodar uma refeição.

ACOs: Anticoncepcionais orais

ACTH: Hormona adrenocorticotrófica

Adenocarcinoma: Um tipo de cancro que se inicia nas células glandulares produtoras de muco.

Adenoma hepatocelular: Tumor benigno do fígado.

AE: Atresia do esófago. Condição médica congénita em que o esófago não se desenvolve adequadamente; frequentemente, a extremidade inferior do esófago está incompleta ou bloqueada e não permite que o alimento passe para o estômago.

AF: Anemia de Fanconi. Doença hereditária que afeta a capacidade de reparação do ADN. A anemia de Fanconi pode causar falência da medula óssea e aumentar a predisposição para cancro.

Aftas: Úlceras da mucosa oral.

Agenesia: O não desenvolvimento de um órgão durante o desenvolvimento embrionário.

ADH5: Enzima que participa na desintoxicação do formaldeído.

ALDH2: A enzima que desintoxifica o acetaldeído.

Alfa-talassemia minor: Uma doença hereditária que afeta as cadeias alfa da hemoglobina. A designação minor é porque os sintomas são ligeiros.

Alimentação enteral: Suplementação alimentar por sonda.

Alimentação jejunal: Alimentos introduzidos diretamente no intestino delgado.

Aloimunização: Resposta imune a antígenos desconhecidos após exposição a células ou tecidos geneticamente diferentes.

Alossensibilização: Uma condição que resulta da exposição a um aloantígeno que induz células de memória imunológica.

ALT: Alanina aminotransferase. Uma enzima que permite avaliar a função hepática.

Amenorreia: Ausência de menstruação.

Androgênios: Hormonas que estimulam o desenvolvimento das características do sexo masculino, como a formação dos testículos e a produção de esperma.

Amniocentese: Um procedimento médico para colheita de uma amostra de líquido amniótico para ser testada.

Anomalias clonais: São alterações genéticas derivadas de um único clone de células da medula óssea.

Anoscopia: Procedimento médico para identificar anomalias dentro do ânus e do reto.

Anticorpos: Proteínas que atacam substâncias estranhas, como bactérias, vírus e tecidos que o organismo não reconhece como parte de si mesmo.

Articulações carpometacárpicas: Cinco articulações do pulso que articulam a parte distal dos ossos do carpo e as bases proximais dos cinco ossos do metacarpo.

Ânus imperfurado: Um defeito congênito em que a abertura do ânus está ausente ou bloqueada.

AST: Aspartato aminotransferase. Uma enzima que permite avaliar a função hepática.

ATG: Globulina antitímocito. Anticorpos de origem animal que atacam as células imunológicas do doente. O tratamento com ATG ajuda a evitar que o sistema imunológico do doente rejeite um transplante. A ATG também é usada como terapia para a anemia aplástica.

ATR: Ataxia telangiectasia relacionada com o Rad3. Uma proteína quinase serina-treonina que responde a danos no ADN e fosforila várias proteínas da AF.

Atresia duodenal: Condição em que o duodeno é incompleto ou está bloqueado e não permite que o conteúdo do estômago entre no jejuno.

Autossômica dominante: Um padrão de hereditariedade genética em que um indivíduo afetado tem um par de cromossomas autossômicos, um com um gene mutado e o outro com um gene normal.

Autossômica recessiva: Um padrão de hereditariedade genética em que um indivíduo afetado tem um par de cromossomas autossômicos, ambos com os genes mutados.

Avaliação citogenética: Um teste de laboratório que examina os cromossomas nas células do doente.

Bandas-G: Uma técnica de laboratório usada para corar e permitir visualizar as bandas cromossômicas.

Basófilo: Um tipo de glóbulo branco envolvido em reações alérgicas.

Beta-talassemia minor: Uma doença hereditária que afeta as cadeias beta da hemoglobina. A designação minor é porque os sintomas são ligeiros.

Biópsia: Um procedimento médico no qual um pequeno pedaço de tecido é removido cirurgicamente para investigar se há displasia (lesão precursora) ou cancro.

Broncoscopia: Um procedimento endoscópico que permite a visualização interna dos pulmões.

BU: Busulfan. Agente alquilante que pode ser usado para tratar a leucemia mieloide crónica.

Cancro da laringe: Doença em que células malignas se formam nos tecidos da laringe.

Cancro hipofaríngeo: Doença em que células malignas se formam nos tecidos da hipofaringe.

Carcinoma nasofaríngeo: Doença em que células malignas se desenvolvem no tecido da nasofaringe.

Cancro orofaríngeo: Doença em que células malignas se desenvolvem nos tecidos da orofaringe.

CBC: Carcinoma basocelular. O tipo de cancro da pele mais comum no público em geral.

CCE: Carcinoma de células escamosas. Tipo de cancro derivado das células escamosas. Geralmente encontra-se na pele, cavidade oral e região anogenital.

CCECP: Carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço. Cancros que se desenvolvem nas membranas mucosas da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe.

Centralização: Um procedimento cirúrgico que desloca e centra o pulso com a extremidade do cúbito.

Células B: Um tipo de glóbulo branco responsável pela produção de anticorpos.

Células eritroides binucleadas: Eritroblastos (precursores dos glóbulos vermelhos) que contêm dois núcleos.

Células T: Linfócitos que desempenham um papel fundamental na resposta imunológica, pesquisando e destruindo material que é considerado "estranho".

Células estaminais: Células que se podem desenvolver num dos muitos tipos de células especializadas do organismo.

Células estaminais hematopoéticas. Células da medula óssea que dão origem a todas as outras células sanguíneas num processo denominado hematopoiese.

Cetuximab: Inibidor do recetor do fator de crescimento epidérmico usado para tratar alguns tipos de cancro.

CHC: Carcinoma hepatocelular. Cancro de fígado.

Ciclos anovulatórios: Ciclos menstruais sem ovulação.

Ciclofosfamida pós-transplante. Uma estratégia de tratamento após o transplante de progenitores hematopoéticos para reduzir a ocorrência de complicações, como doença do enxerto contra o hospedeiro e rejeição do enxerto, particularmente em doentes cujos dadores não são totalmente HLA compatíveis.

Ciclosporina A: Um medicamento que reprime o sistema imunitário e é usado para prevenir a rejeição do transplante.

Cirroze: Lesão hepática resultante de agressões a longo prazo.

Cisplatina: Um agente alquilante usado para tratar muitos tipos de cancro.

Citometria de fluxo: Técnica laboratorial para separar, contar e avaliar células com características distintas; usado para diagnosticar neoplasias hematológicas e outras patologias.

Citopenias: Um número anormalmente baixo de células sanguíneas.

Clastogénico: Um agente que induz quebras nos cromossomas.

Clone: Uma população de células derivada da mesma célula progenitora.

CMV: Citomegalovírus. Um vírus relativamente comum da família do herpes que causa sintomas leves em pessoas saudáveis, mas pode representar um sério risco para a saúde de indivíduos com sistema imunológico comprometido.

Colesterol: Composto de esteroide que se encontra na maioria dos tecidos do organismo. É um componente essencial das membranas celulares e precursores de outros compostos esteroides.

Coloscopia: Um procedimento médico que examina a vulva, a vagina e o colo do útero.

Cortisol: Hormona esteroide produzida nas glândulas suprarrenais, que desempenha papéis importantes na resposta ao stresse, imunidade, metabolismo de nutrientes e outros processos.

Colestase: Acumulação de biliar no fígado porque o fluxo está reduzido ou bloqueado.

CPH: Células progenitoras hematopoéticas.

Criopreservação: Uso de temperaturas muito baixas para preservar células e tecidos vivos.

CRISPR/Cas9: *Clustered regularly interspaced palindromic repeats*. Grupos de repetições palindrômicas intercaladas regularmente. CRISPR é uma técnica de edição de genes baseada no sistema de defesa antiviral bacteriano CRISPR-Cas9 que pode ser usado para editar os genomas de organismos vivos.

Cromossoma: Estrutura de ácidos nucleicos e proteínas que transportam informações genéticas e que se encontra no núcleo da maioria das células. A maioria dos humanos tem 23 pares de cromossomas, incluindo 1 par de cromossomas sexuais (as mulheres têm dois cromossomas sexuais 'X'; os homens têm um cromossomo sexual 'X' e um 'Y').

Curvas de crescimento: Gráficos que permitem monitorizar o crescimento físico de uma criança ao longo do tempo em comparação com outras crianças da mesma idade e sexo.

CVS: Amostra de vilosidades coriônicas. Procedimento pré-natal em que uma amostra das vilosidades coriônicas da placenta é colhida para ser testada.

CY: Ciclofosfamida. Um medicamento usado para suprimir o sistema imunológico e tratar o cancro.

DEB: Diepoxibutano. Um agente que danifica o ADN e é usado no teste de quebras cromossómicas.

DECh: Doença do enxerto-contra-o-hospedeiro. Complicação do transplante de progenitores hematopoiéticos alogénicos em que a medula óssea do dador ou os progenitores hematopoiéticos do sangue periférico interpretam o organismo do recetor como estranho e o atacam.

Dentes supranumerários: Dentes além do número normal. As crianças geralmente têm 20 dentes de leite completos aos três anos de idade. A maioria dos adultos tem um conjunto completo de 32 dentes adultos aos 21 anos.

DEXA: Absorciometria de dupla energia. Teste usado para identificar osteopenia/osteoporose. Usa um raio-x de baixa energia para avaliar a densidade óssea no colo do fémur e/ou na coluna vertebral e, por vezes, no pulso.

DGPI: Diagnóstico genético pré-implantatório. Uma tecnologia para examinar os perfis genéticos de embriões *in vitro* antes de serem implantados no útero de uma mulher.

Diabetes mellitus: Uma doença metabólica em que a capacidade do organismo produzir ou responder à hormona insulina está diminuída.

Diagnóstico genético pré-implantatório: Uma tecnologia para examinar os perfis genéticos de embriões *in vitro* antes de serem implantados no útero de uma mulher.

Disfagia: Dificuldade em engolir.

Dislipidemia: Níveis elevados de colesterol e triglicéridos.

Dismorfologia: O estudo das malformações e síndromes congénitas.

Dispareunia: Dor durante o ato sexual ou outra atividade sexual que envolva penetração vaginal.

Displasia renal: Formação anormal do rim, com quistos irregulares.

Disquinesia tardia: Um distúrbio neurológico caracterizado por movimentos involuntários e anormais da mandíbula, lábios e língua, incluindo caretas faciais, esticar a língua e movimentos de sucção ou semelhantes aos dos peixes.

Disúria: Dor ao urinar.

DMO: Densidade mineral óssea. Uma medida do conteúdo mineral dos ossos.

EBV: Vírus de Epstein Barr. Um vírus herpes que pode ser reativado após o transplante, resultando em doença linfoproliferativa pós-transplante ou linfoma.

Ecocardiograma: Um procedimento de imagem não invasivo usado para avaliar a função cardíaca.

Edema de laringe: Aumento de volume da laringe.

Eletrocardiograma: Um teste que registra os sinais elétricos do coração.

Encoprese: Perda involuntária de fezes.

Endocardite: Infecção do endocárdio, que é o revestimento interno das câmaras e válvulas cardíacas.

Endócrino: Relacionado com a produção de hormonas.

Endoscopia: Inserção de um tubo longo e fino que é usado para observar um órgão interno.

Enema cólico retrógrado: Um procedimento que esvazia o intestino.

Eritrócitos: Glóbulos vermelhos que transportam oxigénio para os tecidos do organismo.

Eritroplasia: Uma mancha avermelhada na mucosa oral ou genital que é considerada uma lesão pré-cancerosa.

Eritropoietina: Hormona que estimula a produção de glóbulos vermelhos.

Estenose esofágica: Estreitamento do esófago.

Estenose vaginal: Estreitamento e encurtamento da vagina.

Estomatite aftosa: Úlceras aftosas recorrentes ou aftas que ocorrem na mucosa oral.

Esofagite: Inflamação ou irritação do esófago.

Esofagoscopia: Exame do esófago por meio de um endoscópio flexível.

Estadiómetro: Uma peça de equipamento médico usado para medir a altura humana.

Estrógenios: Hormonas esteroides que promovem o desenvolvimento e manutenção das características femininas do organismo.

Evolução clonal: Processo pelo qual as células adquirem novas alterações.

Exame de Papanicolau: Um teste ginecológico, também conhecido como teste de citologia cervical, usado para detetar cancro cervical e lesões pré-cancerosas.

Exons: Segmentos de ADN que contêm informações necessárias para a síntese de proteínas.

Expansão clonal: Um aumento na percentagem de células com anomalias idênticas (do mesmo clone).

FAAP: Proteínas associadas ao complexo central da anemia de Fanconi e que desempenham um papel na via da AF.

FM: Falência medular. Uma condição que ocorre quando a medula óssea não é capaz de produzir um número adequado de células.

Ferritina: Uma proteína do sangue que liga e armazena ferro. Os níveis de ferritina no sangue aumentam à medida que a quantidade de ferro no organismo aumenta.

Fibrose hepática: Desequilíbrio entre a produção e a dissolução da matriz extracelular no fígado, que leva à acumulação de tecido cicatricial.

FISH: *Fluorescence in situ hybridization*. Técnica laboratorial que permite a visualização das anomalias cromossômicas nas células.

Fístula reto-perineal: Um tipo de malformação anorretal em que o ânus não está presente e o reto se liga ao períneo.

FIV: Fertilização *in vitro*. Um tratamento para a infertilidade, no qual os óvulos são removidos do ovário da mulher e fertilizados pelo esperma masculino num laboratório. Os óvulos fertilizados são então estimulados implantados no útero da mulher.

FLU: Fludarabina. Um medicamento usado para suprimir o sistema imunológico antes do transplante e para tratar alguns tipos de cancro.

Fluoroscopia: Técnica de imagem que utiliza raios X para obter imagens do interior de um órgão em movimento em tempo real.

Fosfatase alcalina: Uma enzima quantificada no sangue periférico usada para detetar doenças do fígado e dos ossos.

Fotoferese extracorporal: Um procedimento usado para tratar a doença do enxerto contra o hospedeiro crónica em que o sangue do doente é tratado com medicamentos que se tornam ativos quando expostos à luz ultravioleta (UV).

Frequência de portadores: A proporção de portadores numa população.

FSH: Hormona estimulante do folículo. Hormona produzida pela hipófise que estimula o crescimento dos folículos ovários nas mulheres e das células produtoras de esperma nos homens.

FT4: Tiroxina livre, também chamada T4 livre. A tiroxina é uma hormona produzida pela tiroide que desempenha um papel em várias funções corporais, incluindo o crescimento e o metabolismo. Existe em duas formas no sangue: T4 que está ligada a proteínas e T4 livre. A T4 livre é a forma disponível nos tecidos do organismo.

FTE: Fístula traqueoesofágica. Uma passagem anormal entre o esófago e a traqueia que pode resultar na passagem de alimentos do esófago para as vias respiratórias ou na entrada de ar no esófago.

Gastrojejunoostomia: Um procedimento cirúrgico para criar uma anastomose do estômago à parte média do intestino.

G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos. Um fator de crescimento que estimula a medula óssea a produzir granulócitos e células estaminais.

Gengivite: Inflamação das gengivas ou gengiva.

GGT: Gama-glutamil transpeptidase. A quantificação de GGT é usada para pesquisar lesão hepática.

Glicose: Um açúcar que fornece energia para o funcionamento das células.

Globulina de ligação da hormona tiroideia: Uma proteína de ligação que transporta as hormonas da tiroide.

GM-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos. Fator de crescimento hematopoiético e modulador imunológico que tem efeitos profundos sobre as atividades funcionais dos leucócitos circulantes e estimula as células progenitoras multipotentes. GM-CSF já não está disponível para uso clínico

Granulócitos: Glóbulos brancos (neutrófilos, basófilos ou eosinófilos).

Grupo de Complementação: Um grupo de genes que trabalham juntos para produzir as características físicas de uma pessoa. Antes da identificação dos genes e mutações genéticas que causam a anemia de Fanconi (AF), os doentes eram classificados em subcategorias, conhecidas como grupos de complementação, com base nas suas características celulares. Estes grupos de complementação correspondem aos vários genes da AF (por exemplo, indivíduos que pertencem ao grupo de complementação A têm mutações no gene *FANCA*, enquanto que os indivíduos que pertencem ao grupo de complementação B têm mutações no gene *FANCB*).

Halitose: Hálito com odor desagradável.

HAM: Hormona anti-mülleriana. A quantificação desta hormona é usada para avaliar a reserva ovárica.

Hb: Hemoglobina. Proteína dos glóbulos vermelhos que leva o oxigénio a todas células do organismo e "recolhe" o CO₂.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada. A glicose ligada à hemoglobina que é medida para monitorizar a diabetes ao longo do tempo.

HbF: Hemoglobina fetal. A principal fração da hemoglobina no feto.

HC: Hormona do crescimento.

HDL: Lipoproteína de alta densidade. Lipoproteína que remove o colesterol do sangue e o leva de volta ao fígado para ser eliminado do organismo. Conhecido como o colesterol "bom", porque níveis mais elevados de HDL estão associados à redução do risco de aterosclerose e doenças cardíacas.

Hemograma: Um teste de laboratório que fornece o número e as características das células sanguíneas, principalmente glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas.

Hepatite: Inflamação do fígado.

Hereditariedade recessiva ligada ao X: Genes que são herdados no cromossoma sexual "X". Os homens têm um cromossoma "X"; as mulheres têm dois. Se um distúrbio for recessivo ligado ao "X", isso significa que, para que a doença se desenvolva, as mulheres têm que herdar o gene anormal nos dois cromossomas "X", enquanto que os homens precisam de herdar apenas um gene anormal.

Heterozigótico: Ter dois alelos diferentes de um gene específico.

Hidronefrose: Aumento de volume dos rins que ocorre quando a urina se acumula e não consegue sair dos rins.

Hiperestrogenismo: Níveis de estrogénio acima do normal.

Hiperpigmentação: Condição em que há manchas na pele mais escuras do que a pele normal em redor.

Hipertransaminasemia: Níveis elevados das enzimas hepáticas alanina transaminase (ALT) e aspartato transaminase (AST).

Hipoestrogenismo: Níveis de estrogénio abaixo do normal.

Hipogonitalismo: Diminuição parcial ou total da maturação dos órgãos genitais, frequentemente consequência do hipogonadismo.

Hipogonadismo hipergonadotrófico: Incapacidade dos testículos de produzir quantidades suficientes de testosterona.

Hipomagnesemia: Níveis de magnésio no sangue abaixo do normal.

Hipoparatiroidismo: Diminuição da secreção ou da atividade da hormona da paratiroide.

Hipopigmentação: Condição em que há manchas na pele mais claras do que a pele normal em redor.

Hipopituitarismo: Diminuição da secreção de hormonas pela glândula pituitária.

Hipoplasia: Desenvolvimento insuficiente ou incompleto de um órgão ou tecido do organismo.

Hipotiroidismo: Uma condição causada por baixos níveis das hormonas tiroideias.

HLA: Antígeno leucocitário humano. Uma proteína na superfície das células que ajuda o organismo a determinar o que é seu e o que é "estranho". Um dador HLA compatível aumenta as hipóteses de que o organismo do doente aceite o transplante como "próprio".

HLGn: Hormona libertadora de gonadotrofina. Uma hormona reguladora da secreção da hormona estimulante do folículo (FSH) e da hormona luteinizante da pituitária anterior.

Homozigótico: Um indivíduo com AF é homozigótico se tiver a mesma mutação genética em ambas as cópias do gene AF nos dois cromossomas.

HPV: Vírus do papiloma humano. Um vírus que pode causar verrugas e cancro.

IC: Instabilidade cromossómica.

ICLs: (*interstrand crosslinks*) Ligações cruzadas entre cadeias de ADN. ADN reticulado que ocorre quando agentes exógenos ou endógenos reagem com dois nucleótidos do ADN, formando uma ligação covalente entre eles.

Icterícia colestática: Pele e mucosas de cor amarela devido à acumulação de bilirrubina no sangue por obstrução do fluxo biliar.

IFAR: *International Fanconi Anemia Registry*. Um registro que serve como repositório central de informações clínicas, hematológicas e genéticas de doentes com anemia de Fanconi e de material celular de doentes e das suas famílias. Este banco de dados clínicos apoia o estudo de todo o espectro das características da doença. Estabelecido na *Rockefeller University* em 1982.

IGF-1: Fator de crescimento semelhante à insulina 1. Hormona que medeia o efeito de promoção do crescimento da hormona do crescimento (HC). Níveis elevados indicam produção sustentada de HC.

IGFBP-3. Proteína de ligação ao IGF 3. A secreção da HC pode ser avaliada indiretamente pela quantificação dos níveis de IGF-1 e da proteína de ligação ao IGF 3. Níveis elevados indicam níveis elevados da hormona do crescimento.

IMC: Índice de massa corporal. Uma medida de aptidão física que leva em consideração a altura e o peso corporal.

Infeção oportunista: Um tipo de infeção comum em doentes imunocomprometidos, incapazes de combater bactérias que normalmente não causam doenças.

Infeção sexualmente transmissível: Uma infeção transmitida predominantemente por contato íntimo pele com pele ou sexual, embora algumas destas infeções também possam ser transmitidas por meios não sexuais, como sangue ou hemoderivados, ou de mãe para filho durante a gravidez e o parto. Sabe-se que mais de 30 bactérias, vírus e parasitas diferentes são transmitidos por contato sexual. Alguns podem ser tratados e/ou curados, outros não.

Insuficiência ovárica primária: Uma baixa reserva ovárica, declínio da função ovárica, fertilidade reduzida e deficiência de estrogénio.

IO: Idade óssea. Grau de maturação óssea em crianças.

IOP: Insuficiência ovárica primária

Irradiação total do organismo: Terapia de irradiação de todo o organismo usada em alguns protocolos pré-transplante.

Jejunostomia: Um procedimento cirúrgico em que um tubo de alimentação é colocado no jejuno proximal.

LDL: Lipoproteína de baixa densidade. Uma lipoproteína que leva moléculas de gordura às células de todo o organismo. Conhecida como colesterol “mau”, porque níveis mais elevados de LDL têm sido associados à progressão para aterosclerose e bloqueio das artérias.

Leucemia: Cancro das células primitivas produtoras do sangue na medula óssea. Na maioria das vezes, a leucemia é um cancro dos glóbulos brancos, mas algumas leucemias começam noutros tipos de células sanguíneas.

Leucoplasia: Manchas brancas no epitélio da cavidade oral.

LIE: Lesão intraepitelial escamosa. Crescimento anormal de células escamosas no colo do útero.

Ligamento colateral do cúbito: Um ligamento na parte interna do cotovelo.

Limiar audiométrico: O nível mais baixo de som que uma pessoa consegue detetar.

Linfócito: Um tipo de glóbulo branco que combate as infeções produzindo anticorpos e outras substâncias protetoras. Existem dois tipos de linfócitos: linfócitos B e linfócitos T.

Líquen Esclerose: Uma doença crónica que afeta a pele das áreas genital e anal. Pode aumentar o risco de cancro.

Líquen plano: Condição inflamatória crónica que afeta a pele e as superfícies mucosas.

LMA: Leucemia mieloblástica aguda. Um cancro das células mieloides da medula óssea.

Macrocitose: Termo usado para descrever glóbulos vermelhos maiores do que o normal.

Macrófago: Um tipo de glóbulo branco que ajuda a destruir os microrganismos invasores.

Malformações anorretais: Um espectro de doenças que envolvem o reto e o ânus. Estas malformações podem incluir um bloqueio do ânus, uma não ligação do reto ao ânus ou uma passagem anormal entre o reto e outra parte do organismo, como o trato urinário ou o sistema reprodutor.

Manchas café com leite: Marcas de nascença castanhas claras.

Medula óssea: Tecido esponjoso dentro dos ossos que produz células sanguíneas.

Megaduodeno: Dilatação e alongamento congénito ou adquirido do duodeno.

Melanoma: Uma forma agressiva de cancro da pele.

Menarca: A primeira ocorrência da menstruação.

Menopausa: O fim dos ciclos menstruais; diagnosticada após 12 meses sem período menstrual.

Menorragia: Sangramento menstrual intenso.

Micofenolato de mofetil: Um medicamento usado para suprimir o sistema imunológico em doentes que recebem transplantes.

Microcefalia: Perímetro cefálico menor do que o normal.

Microdentia: Dentes pequenos.

Micrognatia: Mandíbula inferior subdimensionada.

Miocárdio: A camada muscular média da parede do coração.

Mitomicina C: Um agente quimioterápico usado no teste de quebras cromossômicas.

MLPA: *Multiplex ligation-dependent probe amplification*. Uma técnica eficiente e sensível que faz parte do algoritmo de diagnóstico de AF e que serve para identificar grandes deleções ou duplicações na sequência de ADN.

MMF: Micofenolato de mofetil. Um medicamento imunossupressor usado para prevenir a rejeição após o transplante.

Mosaicismo de células estaminais somáticas: Correção espontânea ou reversão de uma variante genética herdada para um gene normal numa célula estaminal, que então repovoa a medula óssea com células não afetadas.

Movimentos congênitos em espelho: Os movimentos intencionais de um lado do corpo são espelhados por movimentos involuntários do outro lado.

MTX: Metotrexato. Um medicamento de quimioterapia usado para tratar neoplasias hematológicas e certos tipos de cancro da mama, pele, cabeça e pescoço e pulmões.

Mucosite: Afeção que causa dor e inflamação na superfície das mucosas.

Necrose asséptica do osso: Destruição do osso por compromisso da circulação sanguínea. Ocorre principalmente no fémur e no úmero.

Neutrófilos: Um tipo de glóbulos brancos que combatem infeções e ajudam a curar tecidos danificados.

Neutropenia: Níveis anormalmente baixos de neutrófilos no sangue periférico.

Nevos melanocíticos: pequenas lesões cutâneas, geralmente escuras, que se desenvolvem a partir das células produtoras de pigmento da pele (melanócitos).

NGS: *Next Generation Sequencing*

NIH: *National Institutes of Health*

Número de cópias das alterações: Deleções ou amplificações nos cromossomas que ocorrem nas células do cancro.

Nutrição parenteral: Suplementação alimentar por infusão intravenosa.

Odinofagia: Dor ao engolir.

Oligomenorreia: Períodos menstruais infrequentes.

Osteopenia: Densidade óssea abaixo do normal. Frequentemente é precursora da osteoporose.

Osteoporose: Caracterizada pela depleção de minerais e proteínas nos ossos que levam à sua fragilidade, de que resultam fraturas fáceis.

Pequeno para a idade gestacional: Termo usado para descrever bebês com peso menor do que o normal para o número de semanas de gestação, normalmente com peso ao nascer abaixo do percentil 10 para bebês com a mesma idade gestacional.

Periodontite: Infecção gengival grave (doença gengival) que pode levar à perda do dente e a outros problemas graves de saúde.

Petéquias: Hemorragias punctiformes devidas a baixo número de plaquetas.

PH: Peliose hepática. Condição que ocorre quando os vasos sanguíneos do fígado, chamados sinusoides, ficam muito dilatados e formam grandes espaços cheios de sangue, como quistos, espalhados por todo o fígado.

PHENOS: *Skin Pigmentation, small Head, small Eyes, central Nervous system, Otology, and Short stature.* Sigla que agrupa as principais características fenotípicas de indivíduos com AF, incluindo pigmentação da pele, cabeça pequena, olhos pequenos, sistema nervoso central, otologia e baixa estatura.

PLT: Plaquetas. Fragmentos de células em forma de disco que circulam na corrente sanguínea e ajudam a promover a coagulação para interromper ou prevenir hemorragias.

Polifarmácia: A administração de muitos medicamentos diferentes durante o tratamento de uma única doença.

Polegar flutuante: *Pouce Flottant.* Um dedo residual que não tem ossos e é composto por pele e tecidos moles.

Polegar trifalângico: Um polegar que possui um osso extra (denominado falange) que pode variar em tamanho e forma.

Polegarização: Um procedimento cirúrgico que cria um polegar funcional movendo o dedo indicador e seus nervos, artérias, tendões e músculos para a posição do polegar.

Polidactilia pré-axial: Uma mão com mais do que um polegar. Os polegares podem ser fundidos ou podem ser dedos separados.

Portador: Um indivíduo que herda uma única cópia de um gene anormal para uma doença autossômica recessiva. Os portadores geralmente não desenvolvem a doença, mas podem passar uma cópia do gene anormal aos seus descendentes.

Progesterona: Uma hormona sexual feminina.

Proteínas de recombinação homóloga: Proteínas que participam na reparação homóloga do ADN.

Púrpura: Hematomas causados por diminuição do número de plaquetas.

QA: Queratose actínica. Lesão de pele pré-cancerosa.

Radialização: Um procedimento cirúrgico para realinhar os ossos do pulso.

Rádio: Um dos dois ossos longos do antebraço. O rádio é paralelo ao cúbito; estende-se do lado externo do cotovelo até o lado do polegar do pulso; e gira em torno do cúbito para produzir movimento nas articulações radiocubitais proximal e distal.

Radiossensibilidade: Suscetibilidade das células, tecidos, órgãos e organismos à radiação ionizante.

Recessiva: Uma mutação genética é recessiva se um indivíduo tem que herdar duas cópias do gene mutado para expressar a doença. Indivíduos com um gene mutado e um gene normal são normais. São chamados "heterozigóticos" ou "portadores".

Recetor do fator de crescimento epidérmico: Uma proteína que é um recetor para membros da família de ligandos do fator de crescimento epidérmico.

RGE: Refluxo gastroesofágico. Distúrbio digestivo crónico que ocorre quando o esfíncter esofágico inferior está fraco ou relaxa de forma inadequada, permitindo que o ácido do estômago flua para o esófago.

RMN: Ressonância magnética nuclear. Uma técnica de imagem usada para visualizar órgãos internos.

ROS: *Reactive oxygen species*. Espécies reativas de oxigénio. Radicais livres que podem causar danos nos tecidos.

Saturação da transferrina: A quantidade de ferro transportada pela proteína transferrina no sangue. A saturação aumenta à medida que aumenta a quantidade de ferro no organismo.

SCU: Sangue do cordão umbilical. Sangue presente na placenta e no cordão umbilical de uma criança após o nascimento. Esse sangue contém um grande número de células estaminais que podem ser usadas em transplantes.

Síndrome da ansa cega: A síndrome da ansa cega é uma condição rara que ocorre quando os alimentos param de passar ou desaceleram a progressão numa parte do intestino delgado. Pode haver um grande crescimento de bactérias nesta parte do intestino.

Síndrome da interrupção da haste hipofisária: Defeito anatómico congénito raro da hipófise, caracterizado por haste hipofisária muito fina ou "interrompida"; uma hipófise posterior ectópica ou ausente; e aplasia ou hipoplasia da hipófise anterior, com défice permanente da hormona do crescimento (HC).

Síndrome de Bloom: A síndrome de Bloom é uma doença genética autossómica recessiva rara caracterizada por baixa estatura, predisposição para o desenvolvimento de cancro e instabilidade genómica.

Síndrome de Li-Fraumeni: Doença autossómica dominante caracterizada por risco aumentado de desenvolvimento de vários tipos de cancro, incluindo cancro da mama, osteossarcoma e sarcoma de tecidos moles.

Síndrome de Sweet: Também chamada dermatose neutrofílica aguda, é uma doença rara da pele que se apresenta com placas ou nódulos vermelhos dolorosos.

Síndrome do intestino curto: Condição que ocorre quando um grande segmento do intestino delgado não é funcional ou foi removido cirurgicamente, causando má absorção de alguns nutrientes.

Síndrome metabólica: Um conjunto de condições, incluindo pressão arterial alta, glicemia e triglicerídeos elevados e colesterol HDL baixo, que ocorrem juntas e aumentam o risco de doença cardíaca, AVC e diabetes.

SMD: Síndrome mielodisplásica. Uma síndrome pré-neoplásica que cursa com insuficiência da medula óssea.

SNP arrays: *Single nucleotide polymorphism arrays*. Um tipo de *microarray* de ADN usado para detectar polimorfismos numa população.

Sonda nasogástrica: Um tubo flexível que passa pelo nariz e desce pela nasofaringe e esôfago até ao estômago.

Status serológico: Presença ou ausência de um marcador serológico no sangue.

Stresse oxidativo: O stresse oxidativo ocorre quando há um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a sua remoção através de sistemas enzimáticos ou não enzimáticos. O stresse oxidativo pode danificar o ADN e os lípidos e proteínas celulares.

Suplementação Enteral: Suplementação com alimentação por tubo.

T4: Tiroxina. Hormona produzida pela glândula tiroide.

TALeNs: Nucleases efectoras semelhantes a ativadores de transcrição. Enzimas de restrição projetadas para clivar regiões específicas do ADN.

TAR: Síndrome com trombocitopenia e ausência do rádio. Distúrbio caracterizado pela ausência do rádio em cada um dos antebraços, baixa estatura e trombocitopenia.

Tecnologia de assistência auditiva: Sistemas e/ou dispositivos, frequentemente digitais ou sem fio, que ajudam pessoas com distúrbios de audição, voz, fala ou linguagem a comunicarem de maneira mais eficaz na sua vida diária.

Terapêutica fotodinâmica: Tratamento que combina luz e uma droga fotossensível para destruir células pré-cancerosas e cancerosas.

Terapêutica gonadotóxica: Tratamentos, como quimioterapia e irradiação, que prejudicam a função reprodutiva.

Terapia gênica das células estaminais: Um novo tratamento que usa terapia genética para corrigir um gene defeituoso nas células estaminais do doente. As células estaminais são cultivadas e “corrigidas” em laboratório e, em seguida, devolvidas ao doente.

Teste de 5'-nucleotidase: Um teste que mede os níveis de 5'-nucleotidase, uma enzima produzida pelo fígado.

Teste de frutossamina: Um teste de laboratório que mede a quantidade total de frutossamina no sangue, uma proteína glicada.

Testes de função hepática: Um conjunto de exames ao sangue usados para ajudar a diagnosticar e monitorizar a função, infecção, dano ou doença do fígado, medindo os níveis de certas enzimas e proteínas. Os testes da função hepática comuns incluem: alanina transaminase (ALT); aspartato transaminase (AST); fosfatase alcalina (ALP); albumina e proteínas totais; bilirrubinas; gama-glutamilttransferase (GGT); L-lactato desidrogenase (LDH); tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial (TTP).

Teste de quebras cromossômicas: É o teste padrão para o diagnóstico da anemia de Fanconi. Este teste mede os tipos e percentagem de quebras e rearranjos dos cromossomas das células após o tratamento com agentes que danificam o ADN. Também revela quão bem os cromossomas se podem reparar após uma agressão.

Teste de proteína C reativa: Um teste de função hepática que mede a proteína C reativa, uma proteína produzida pelo fígado.

Teste de tolerância à glicose oral: Um exame de sangue que mede a resposta do organismo ao açúcar. Variações do teste são usadas para rastrear diabetes tipo 2 e diabetes gestacional.

TH: Terapêutica hormonal

Tolerância à glicose diminuída: Quando a glicose no sangue está acima dos níveis normais, mas não alta o suficiente para justificar um diagnóstico de diabetes.

TPH: Transplante de progenitores hematopoéticos. Um TPH alogénico é um procedimento no qual as células estaminais de um dador ou do sangue do cordão umbilical são usadas para substituir as células estaminais da medula óssea de um recetor.

Transaminases hepáticas: Enzimas que avaliam a função hepática. Níveis elevados podem indicar danos no fígado.

Transaminite: Também chamada de hipertransaminasemia. Condição caracterizada por níveis elevados de enzimas hepáticas chamadas transaminases.

Transferrina: Uma proteína de ligação que transporta o ferro no sangue.

Transplante haploidêntico: Um transplante parcialmente compatível em que o dador é um pai biológico ou irmão.

Triglicerídeos: Blocos de gorduras e óleos.

Trismo: Abertura da boca reduzida devido ao espasmo dos músculos da mandíbula.

Trombocitopenia: Baixo número de plaquetas.

Tromboembolismo venoso: Formação de um coágulo sanguíneo na perna, virilha ou braço.

TSH: Hormona estimulante da tireoide. Hormona produzida pela hipófise anterior e é o estímulo primário para a produção da hormona tireoideia.

Tubos de gastrostomia: Um tubo de alimentação inserido no abdómen para fornecer alimentos diretamente ao estômago.

Tubo nasojejunal: Um tubo flexível que passa pelo nariz e desce pela nasofaringe e esôfago até ao jejuno.

Úlceras neutropênicas: Lesões da mucosa oral geralmente encontradas em doentes a receber quimioterapia mielossupressora intensiva para doenças como a leucemia aguda.

USP1: Peptidase 1 específica da ubiquitina. Uma proteína que regula as proteínas removendo substratos da ubiquitina.

UV: Luz ultravioleta. Um tipo de radiação eletromagnética com um comprimento de onda de 100-400 nm, uma frequência mais alta e comprimento de onda mais baixo do que a luz visível. A luz ultravioleta é dividida em três bandas: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) e UVC (100-280 nm). O aumento da exposição, particularmente aos raios UVA de alta frequência, pode danificar os tecidos e causar cancro da pele, catarata e danos no sistema imunológico.

UVA: Ultravioleta A. Um subtipo de radiação ultravioleta que causa envelhecimento prematuro e rugas na pele.

UVB: Ultravioleta B. Um subtipo de radiação ultravioleta que induz danos no ADN e é a principal causa de cancro da pele.

VACTERL: *V*ertebral defects, *A*norectal malformations, *C*ardiac abnormalities, *T*racheo-*E*sophageal abnormalities, *R*enal defects, and *L*imb defects. A sigla para um grupo de anomalias congénitas que não estão necessariamente relacionadas entre si, mas tendem a ocorrer em conjunto. Incluem defeitos vertebrais, malformações anorretais, anomalias cardíacas, anomalias traqueoesofágicas, defeitos renais e nos membros, como dedos extra nas mãos ou nos pés ou antebraços anormalmente formados.

VACTERL-H: *V*ertebral, *A*nal, *C*ardiac, *T*racheo-esophageal fistula, *E*sophageal atresia, *R*enal defects, *u*pper *L*imb defects, and *H*ydrocephalus. Sigla para um grupo de anomalias congénitas clássicas, incluindo defeitos vertebrais, malformações anais e cardíacas, fistula traqueoesofágica, atresia esofágica, defeitos renais e dos membros superiores e hidrocefalia.

Variantes bialélicas: Variantes genéticas encontradas em ambas as cópias (alelos) do mesmo gene.

Variantes de significado desconhecido: Um gene identificado por sequenciação com função e significado para a saúde desconhecidos.

Variante em cis: Variantes localizadas na mesma cópia de um determinado gene.

Variante em trans: Variantes localizadas em cópias opostas do mesmo gene.

Variante hemizigótica: Ter apenas uma cópia de um determinado gene nas células diploides.

Verruca vulgaris: Verrugas.

VUS: *Variants of Unknown Significance*. Variantes de significado desconhecido. Forma de um gene, identificado por sequenciação, com função e significado para a saúde desconhecidos.

WES: Sequenciação completa do exoma. Técnica de sequenciação do genoma que analisa todas as regiões codificadoras de proteínas.

WGS: Sequenciação completa do genoma. Uma técnica de sequenciação que analisa todo o genoma.

WRN: *DNA2 nuclease-Werner syndrome ATP-dependent helicase complex*. Complexo de helicase dependente de ATP na síndrome de Werner. Helicase envolvida na reparação do ADN que também possui atividade de exonuclease.

Xerostomia: Síndrome da boca seca.

ZFN: *zinc finger nucleases*. Enzimas de restrição usadas na edição de genes.

Índice

- AA 49, 51, 57, 58, 233
aCGH 26, 32, 45, 233
Acomodação gástrica 147, 233
Aconselhamento genético 18, 19, 27, 36,
37, 41, 43
ACOs 118, 233
ACTH 166, 172, 173, 233
ADH5 11, 12, 233
AE 144, 145, 233
Aftas 110, 233
Agenesia 20, 109, 233
Alanina aminotransferase 151, 234
Álcool... 12, 83, 86, 87, 89, 98, 105, 113,
154, 228
ALDH2 11, 12, 17, 233
Alfa-talassemia minor 51, 233
Alimentação enteral 150, 242
Alimentação jejunal 148, 233
Aloimunização 55, 233
Alongamento 206, 209, 214, 215, 216
Amenorreia 116, 122, 233
American Diabetes Association 222
Anal ... 19, 124, 125, 196, 220, 225, 243,
249, 251
Androgénios .. 59, 61, 65, 122, 139, 152,
153, 154, 155, 162, 163, 165, 169,
176, 177, 178, 222, 226, 234
Anemia aplástica ... 20, 50, 51, 110, 124,
194, 198, 220, 233, 234
Anoscopia 125, 225, 234
Anticorpos 6, 154, 234, 235, 243
Ânus 20, 144, 145, 234, 239, 243
Ânus imperfurado 232
Apetite 119, 150, 151, 157, 163, 177
Articulação. 60, 197, 198, 199, 200, 204,
205, 211, 215, 234, 245
ATG 56, 57, 58, 234
ATR 9, 234
Atresia anal 196, 220
Atresia duodenal 144, 145, 234
Auditiva. 20, 64, 185, 186, 187, 188, 189
190, 193, 194, 221, 247
Autossômica dominante .. 18, 36, 38, 40,
234, 246
Autossômica recessiva 29, 36, 38, 41,
234, 245, 246
Avaliação citogenética 220, 234
Azoospermia 227
Baixa estatura 19, 20, 35, 60, 61, 129,
148, 149, 160, 161, 162, 163, 170,
171, 172, 173, 176, 178, 220, 245,
246, 247
Basófilo 234
Beta-talassemia minor 51, 233, 234
Biópsia 6, 41, 52, 53, 63, 68, 90, 91,
106, 109, 124, 125, 127, 129, 137,
138, 153, 154, 155, 228, 234
BRCA2 ... 8, 9, 18, 23, 29, 34, 35, 40, 77,
79, 118, 128, 134, 227
Broncoscopia 144, 234
Cancro da laringe 81, 235
Cancro hipofaríngeo 94, 235
Cancro orofaríngeo 94, 235
Carcinoma basocelular 20, 138, 235
Carcinoma de células escamosas 6, 20,
67, 76, 84, 86, 87, 103, 113, 138,
156, 220, 225, 227, 229, 235, 251,
262
Carcinoma de células escamosas da
cabeça e pescoço ... 6, 76, 84, 86, 87,
103, 113, 227, 229, 235
Carcinoma hepatocelular ... 65, 153, 157,
235
Carcinoma nasofaríngeo 235
CBC 138, 139, 235
CCE .6, 20, 67, 76, 84, 86, 87, 103, 113,
138, 156, 220, 225, 227, 229, 235
CCE anogenital 6, 220, 225, 226, 229,
230
CCECP 6, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 83,
85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,
96, 97, 102, 103, 104, 105, 106, 113,
227, 235
Células B 235
Células eritroides binucleadas 235
Células estaminais .6, 50, 53, 54, 59, 68,
69, 70, 124, 154, 171, 235, 239, 244,
246, 247, 248
Células T 35, 55, 57, 60, 70, 93, 140,
155, 225, 235
Centralização ... 209, 210, 211, 212, 214,
235
Cervical .. 77, 90, 92, 124, 125, 127, 225,
226, 238
Cetuximab 94, 95, 97
CHC 153, 154, 235
Ciclofosfamida 56, 177, 235, 236

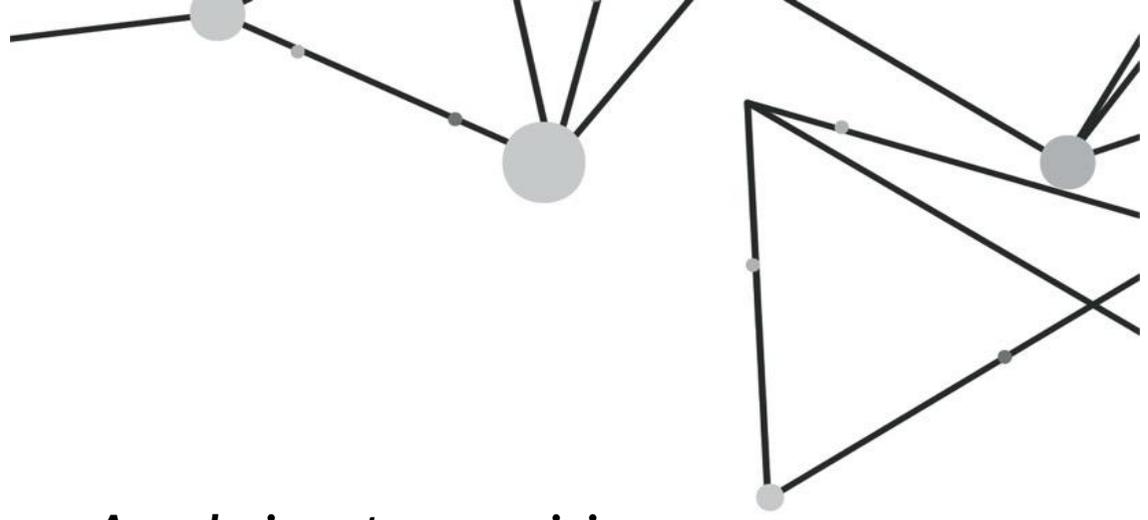
Ciclos anovulatórios 136, 233
 Ciclosporina..... 56, 57, 235
 Cirrose..... 153,236
 Cisplatina.... 35, 91, 94, 95, 97, 187, 236
 Citocinas..... 67, 68
 Citometria de fluxo 31, 236
 Citopenia . 20, 34, 51, 52, 59, 65, 66, 68, 97
 Clastogénico..... 234
 Clonais 25, 30, 31, 52, 53, 54, 68, 70, 234
 Clone... 30, 31, 32, 53, 54, 68, 234, 236, 238
 CMV 55, 236
 Colestase 61, 97, 155, 236
 Colesterol .. 62, 151, 167, 178, 236, 237, 240, 242, 246
 Colposcopia..... 127, 226, 236
 Congénitas 11, 19, 21, 33, 34, 35, 61, 195, 222, 237, 249
 Contraceção 118, 122
 Cortisol 166, 172, 236
 CPH..... 11, 12, 236
 Crescimento .. 35, 63, 66, 141, 143, 144, 148, 150, 154, 157, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 168, 170, 171, 172, 173, 174, 176, 177, 178, 190, 194, 196, 204, 206, 208, 209, 211, 213, 214, 221, 222, 224, 235, 236, 239, 240, 242, 246
 Criopreservação 123, 175, 236
 CRISPR/Cas9 69, 236
 Curvas de crescimento..... 148, 236
 CVS..... 236
 CY..... 55, 56, 234
 Dadores. 42, 55, 56, 57, 58, 59, 70, 123, 201, 229, 235
 Danazol 65, 66
 DEB.... 22, 23, 24, 25, 35, 220, 221, 237
 DEcH. 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 86, 88, 96, 117, 121, 124, 135, 140, 155, 157, 224, 225, 229, 237
 Densidade mineral óssea 120, 160, 166, 167, 176, 178, 223, 237
 Dentes supranumerários 109, 237
 DEXA..... 110, 168, 177, 237
 DGPI..... 41, 42, 237
 Diabetes61, 67 104, 106, 151, 164, 165, 166, 167, 172, 177, 221, 222, 224, 230, 237, 240, 246, 248,
 Diagnóstico de AF.19, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 34, 35, 42, 51, 52, 79, 87, 136, 137, 144, 165, 216, 219, 220, 222, 224, 229, 243
 Diagnóstico genético pré-implantatório 41, 124, 237
 Diarreia 59, 97, 119, 143, 145, 146, 149, 150, 154, 155, 157, 222
 Diepoxibutano.....22, 35, 220, 237
 Dieta 108, 139, 147, 150, 151, 155, 162, 166, 167, 222, 228
 Disfagia.....90, 93, 146, 237
 Dislipidemia 167, 177, 237
 Dismorfologia35, 237
 Dispareunia..... 117, 121, 237
 Displasia renal237
 Disquinesia tardia237
 Disúria..... 117, 237
 DMO.. 166, 167, 168, 176, 177, 178, 223, 237
 Doença hepática.61, 143, 152, 154, 157
 EBV.....87, 237
 Ecocardiograma..... 61, 151, 237
 Edema de laringe.....237
 Eletrocardiograma62, 237
 Encoprese..... 145, 238
 Endocardite.....238
 Endócrino.....61 63, 116, 160, 161, 164, 173, 176, 177, 178, 221, 230, 238
 Endoscopia..... 145, 147, 154, 238
 Enema cólico retrógrado..... 145, 238
 Eritrócitos55, 65, 238
 Eritroplasia..... 91, 238
 Eritropoietina.....238
 Erupção cutânea.....59, 94
 Esofagite..... 146, 238
 Esófago 77, 79, 81, 83, 84, 88, 144, 145, 146, 147, 155, 233, 238, 239, 246, 247, 248
 Esofagoscopia83, 90, 238
 Estadiômetro.....222, 238
 Estenose esofágica93, 238
 Estenose vaginal 121, 238
 Estomatite aftosa 110, 238
 Estrogénios..... 119, 120, 175, 238
 Evolução clonal.....31, 53, 238
 Exame de Papanicolau 126, 127, 238
 Excesso de peso 143, 151, 157, 163, 164, 165, 166, 167
 Exons.....26, 238
 Expansão clonal238
 FAAP 9, 238
 FAAP1009, 15

FAAP20.....	9	FTE	144, 145, 239
FAAP24.....	9	Gastrojejunosomia	148, 239
Falência medular. 11, 13, 19, 20, 26, 33, 34, 35, 50, 51, 52, 55, 57, 65, 69, 70, 112, 238		G-CSF.....	67, 68, 239
FANCA .. 8, 9, 18, 29, 33, 34, 37, 38, 39, 51, 68, 69, 162, 175, 240		Gengivite..	103, 104, 105, 106, 111, 112, 239
FANCB. 8, 9, 18, 33, 36, 38, 39, 45, 238		GGT	154, 239, 248
FANCC.....	8, 9, 18, 33, 37, 51, 68, 73, 162, 175	Glicose.....	63, 108, 150, 151, 160, 163, 164, 165, 166, 176, 177, 178, 222, 239, 240, 248
FANCD1.....	8, 9, 18, 23, 33, 34, 35, 40, 77, 118, 128, 227	Globulina de ligação da hormona tiroideia	169, 240
FANCD2	8, 9, 18, 26, 28	GM-CSF.....	67, 240
FANCE	8, 9, 18, 175	Granulócitos.....	239, 240
FANCF	8, 9, 18	Gravidez	36, 39, 41, 42, 51, 118, 120, 121, 122, 123, 144, 175, 226, 242
FANCG.....	8, 9, 18, 33, 34, 51	Halitose.....	240
FANCI.....	8, 9, 18	HAM.....	123, 166, 240
FANCIJ/BRIP1	8, 9, 18	Hb	51, 58, 165, 166, 240
FANCL.....	8, 9, 18	HbA1c.....	165, 166, 240
FANCM.....	8, 9, 18, 34	HbF	240
FANCN/PALB2..	8, 9, 18, 23, 34, 35, 77, 79	HC... 161, 163, 166, 168, 170, 171, 172, 173, 176, 177, 178, 240, 242, 246	
FANCO/RAD51C.....	8, 9, 18, 35	HDL.....	62, 167, 176, 240, 247
FANCP/SLX4	8, 9, 18	Hemograma	52, 53, 54, 62, 93, 116, 225, 240
FANCP/ERCC4.....	8, 18, 36	Hemorragia	11, 111, 112, 119, 129, 146, 150, 153, 154, 156, 174, 245
FANCR/RAD51 ..	8, 9, 18, 35, 36, 38, 40	Hepáticas.....	65, 66, 83, 143, 151, 152, 153, 154, 155, 222, 224, 241, 248
FANCS/BRCA1	8, 9, 18, 35, 118	Hepatite	83, 154, 155, 240
FANCU/XRCC2	8, 9	Hereditariedade recessiva ligada ao X	39, 240
FANCV/REV7.....	8, 9, 18	Heterozigótico.....	25, 240, 246
FANCW/RFWD3	8, 9, 18	Hidronefrose.....	20, 241
FANCY/FAP100	8, 18	Hiperestrogenismo.....	127, 241
Fator de crescimento semelhante à insulina	161, 166, 171, 242	Hiperpigmentação.....	20, 136, 241
Fenótipo .. 11, 19, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 55, 62		Hipertransaminasemia	241, 248
Ferritina	62, 63, 164, 238	Hipogenitalismo	175, 241
Fertilidade....	7, 20, 34, 39, 61, 115, 116, 117, 121, 122, 123, 124, 129, 175, 178, 224, 225, 226, 230, 239, 242	Hipogonadismo 116, 163, 166, 168, 173, 174, 175, 176, 177, 241	
FISH.....	31, 32, 239	Hipogonadismo hipergonadotrófico 175, 241	
Fístula reto-perineal	237	Hipomagnesemia	94, 241
Fístula traqueoesofágica	19, 20, 144 196, 220, 239, 249	Hipoparatiroidismo	241
FIV.....	41, 42, 239	Hipopigmentação.....	136, 241
FLU	56, 57, 239	Hipopituitarismo	20, 241
Fluorescence in situ hybridization	239	Hipoplasia ..	20, 196, 197, 198, 199, 201, 204, 206, 208, 241, 246
Fluoroscopia.....	150, 239	Hipotiroidismo ..	116, 161, 163, 166, 169, 170, 171, 173, 176, 177, 178, 221, 241
FM 11, 19, 50, 51, 52, 53, 58, 70, 238		HLA.....	41, 42, 55, 56, 57, 58, 235, 241
Fosfatase alcalina	154, 239	HLGn	116, 117, 241
Fotofrese extracorporal	239		
Frequência de portadores	18, 37, 239		
FSH.....	63, 117, 118, 166, 174, 241		
FT4.....	62, 237		

Homozigótico..... 241
 Homozigotia 33, 35
 Hormona adrenocorticotrófica . 166, 172, 233
 Hormona do crescimento . 161, 166, 168, 170, 171, 178, 221, 240, 242, 246
 Hormona libertadora de gonadotrofina 116, 123, 173, 174, 241
 HPV 62, 83, 87, 88, 89, 94, 95, 117, 122, 125, 126, 127, 138, 226, 228, 242
 ICLs 8, 9, 10, 11, 13, 241
 Ictericia colestática 153, 241
 Idade óssea 63, 120, 162, 174, 177, 237, 242
 IFAR 33, 34, 53, 242
 IGF 63, 161, 163, 166, 171, 173, 242
 IGFBP-3 63, 163, 166, 171, 242
 IMC... 148, 147, 149, 151, 163, 176, 242
 Índice de massa corporal 116, 148, 163, 242
 Infecção oportunista 57, 146, 242
 Infecção sexualmente transmissível ... 87, 122, 242
 Instabilidade cromossômica 5, 21, 23, 34, 220, 241
 Insuficiência ovárica primária 34, 115, 117, 121, 123, 127, 129, 175, 226, 242
 Intestino... 145, 146, 148, 155, 233, 239, 246,
 IO 242
 IOP .. 117, 118, 120, 121, 122, 123, 242
 Irradiação corporal total 56, 70, 162, 174, 177, 242
 Jejunostomia 148, 239, 242
 LDL 62, 167, 176, 242
 Lesão intraepitelial escamosa . 125, 127, 243
 Leucemia. 11, 20, 24, 25, 30, 33, 34, 35, 50, 54, 68, 70, 77, 110, 137, 172, 220, 224, 225, 230, 242, 243, 249
 Leucemia mieloblástica aguda 20, 30, 34, 50, 54, 70, 77, 137, 224, 225, 243
 Leucoplasia 90, 242
 LIE 125, 127, 243
 Ligamento colateral do cúbito... 199, 243
 Limiarses audiométricos 190, 243
 Linfócito 21, 22, 23, 24, 25, 220, 235, 243
 Lipoproteína de baixa densidade 167, 242
 Líquen Esclerose 117, 243
 Líquen plano 117, 243
 LMA ... 26, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 50, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 64, 70, 77, 79, 137, 224, 225, 243
 Macrocitose 51, 52, 243
 Macrófago 240, 243
 Malformações anorretais .. 144, 145, 243
 Manchas café com leite 20, 136, 241, 243
 Medula óssea 5, 6, 25, 30, 31, 32, 52, 53, 54, 56, 57, 62, 68, 70, 79, 93, 95, 109, 110, 111, 124, 137, 147, 165, 190, 219, 223, 224, 225, 226, 229, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 242, 243, 244, 247, 248
 Megaduodeno 145, 243
 Melanoma 40, 77, 135, 138, 139, 140, 141, 243
 Menarca 20, 83, 115, 117, 121, 243
 Menopausa .. 20, 61, 115, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 128, 129, 175, 176, 223, 225, 226, 227, 230, 243
 Menorragia 116, 243
 Metotrexato 56, 96, 177, 244
 Micofenolato de mofetil 56, 243, 244
 Microcefalia 19, 20, 35, 219, 243
 Microdentia 243
 Micrognatia 20, 109, 243
 Miocárdio 243
 Mitomicina C 22, 35, 220, 243
 MLPA 26, 244
 MMC 22, 23, 24, 25, 35, 220, 221
 MMF 56, 57, 244
 Mosaicismo 24, 25, 30, 33, 38, 39, 40, 53, 220, 229, 244
 Mosaicismo de células estaminais somáticas 53, 244
 Movimentos congénitos em espelho. 36, 90, 244
 MTX 56, 244
 Mucosite 83, 93, 94, 97, 244
National Cancer Institutes 244
 Neutrófilos.. 51, 58, 65, 67, 68, 111, 150, 240, 244
 Neutropenia ... 59, 67, 97, 110, 111, 187, 244
 Nevos 64, 139, 221, 244
 Nevos melanocíticos 139, 244
 NGS 23, 26, 28, 244
 NIH 244
 Número de cópias 26, 28, 244

Nutrição ... 143, 148, 150, 157, 162, 163, 177, 222, 244
 Nutrição parenteral 150, 244
 Obesidade 143, 151, 157, 163, 164, 165, 166, 167
 Odinofagia 90, 244
 Oligomenorreia 122, 244
 Oponentoplastia 199
 Osteopenia 176, 223, 237, 244
 Osteoporose.... 117, 118, 120, 176, 177, 178, 223, 224, 227, 230, 237, 244
 Ouvido . 20, 61, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 221
 Oximetolona 64, 66, 177
 Papanicolau.... 125, 126, 127, 129, 225, 238
 Peliose hepática 152, 153, 245
 Periodontite 103, 104, 106, 245
 Petéquias 136, 245
 PHENOS 19, 220, 245
 Plaquetas .. 58, 65, 66, 67, 68, 112, 136, 150, 156, 202, 240, 245, 248
 PLT 245
 Polegar flutuante 198, 199, 246
 Polegar trifalângico..... 204, 245
 Polegarização..... 199, 202, 203, 245
 Polidactilia 20, 204, 245
 Polifarmácia..... 223, 245
 Portador.... 5, 11, 18, 25, 33, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 128, 227, 239, 245, 246
 Progesterona... 116, 117, 118, 119, 120, 174, 245
 Proteína C reativa 146, 248
 Puberdade..... 115, 116, 117, 118, 129, 161, 163, 166, 171, 173, 174, 175, 177, 178, 221, 222, 227
 Púrpura..... 136, 245
 QA 138, 245
 Quebras cromossômicas. 21, 22, 23, 35, 38, 39, 41, 195, 220, 237, 243, 248
 Queratose actínica ... 135, 138, 141, 245
 Radialização..... 209, 214, 245
 Rádio. 20, 186, 194, 195, 196, 206, 207, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 216, 245, 247
 Radiossensibilidade 98, 245
 Recessiva.... 18, 29, 36, 38, 39, 41, 234, 240, 245, 246
 Recetor do fator de crescimento epidérmico 94, 235, 246
 Reconstrução 197, 198, 203
 Ressonância magnética.....34, 83, 128, 153, 163, 166, 169, 170, 171, 197, 246
 RGE144, 146, 147, 246
 RMN.34, 62, 63, 83, 128, 129, 153, 155, 163, 164, 166, 172, 173, 197, 246
 ROS87, 246
 Saturação da transferrina246
 Saúde reprodutiva122, 219
 SCU56, 246
 Síndrome da ansa cega.....145, 246
 Síndrome de Bloom88, 246
 Síndrome de Holt-Oram.....195
 Síndrome de Li-Fraumeni88, 246
 Síndrome de Sweet137, 246
 Síndrome do intestino curto146, 246
 Síndrome metabólica151, 164, 167, 176, 178, 247
 Síndrome mielodisplásica 11, 20, 30, 50, 54, 70, 110, 137, 224, 225, 247
 Sintomas gastrointestinais143, 145, 146, 157, 222
 SMD...26, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 57, 58, 59, 65, 70, 137, 224, 225, 247
 SNP32, 247
 SNP arrays247
 Sonda nasogástrica247
 Status serológico247
 Stresse oxidativo164, 247
 Suplementação Enteral....149, 150, 247
 Supressão.....53, 54, 56, 59, 66, 70, 93, 116, 117, 140, 147, 148
 T463, 166, 169, 170, 176, 239, 247
 T4 livre.....166, 169, 170, 174, 239
 TALENs69, 247
 TAR.....196, 247
 Tecnologia de assistência auditiva . 189, 247
 Terapêutica fotodinâmica.....138, 247
 Terapêutica gonadotóxica.117, 118, 247
 Terapia gênica6, 50, 68, 69, 70, 247
 Teste de 5'-nucleotidase.....154, 247
 Teste de frutossamina247
 Teste de tolerância à glicose oral ... 165, 166, 248
 Teste genético21, 25, 26, 29, 36, 37
 Testes de função hepática..65, 153, 248
 TH.....118, 119, 248
 Tolerância à glicose...63, 163, 164, 165, 166, 176, 222, 248
 Tolerância à glicose diminuída .164, 248

TPH ...	5, 6, 7, 50, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 70, 76, 77, 80, 81, 86, 88, 109, 112, 113, 115, 116, 117, 120, 122, 123, 124, 126, 135, 139, 140, 141, 143, 153, 154, 155, 157, 162, 163, 165, 166, 167, 168, 170, 172, 174, 175, 176, 177, 178, 220, 221, 223, 224, 225, 226, 228, 229, 230, 248
Transaminases hepáticas.....	65, 248
Transaminite.....	248
Transferrina	246, 248
Transfusão	55, 68, 112, 116
Transplante de progenitores hematopoéticos ..	8, 53, 86, 112, 116, 141, 154, 157, 162, 177, 223, 224, 225, 226, 228, 235, 248
Transplante haploideítico	56, 248
Triglicerídeos.....	62, 151, 167, 176, 237, 247, 248
Trismo	98, 248
Trombocitopenia....	20, 52, 68, 111, 116, 124, 153, 196, 247, 248
Tromboembolismo venoso	116, 248
TSH.....	63, 166, 169, 170, 176, 178, 248
TTGO	165, 166
ZFN	69, 250
Tubo nasojejunal	249
Úlceras.....	109, 110, 233, 238, 249
Úlceras neutropénicas	110, 249
USP1	10, 249
UV.....	138, 249
UVA	138, 249
UVB	138, 249
Vacinação ...	88, 122, 125, 126, 226, 230
VACTERL	19, 33, 144, 195, 196, 220, 249
VACTERL-H .	19, 33, 144, 195, 220, 249
Variante em cis	29, 249
Variante em trans	29, 249
Variante hemizigótica.....	249
Variantes bialélicas...11, 34, 35, 36, 249	
Variantes de significado desconhecido	29, 249, 250
Verruca vulgaris	249
Vitamina D .	63, 121, 139, 149, 164, 166, 168, 177
VUS	29, 250
WES.....	26, 27, 28, 29, 30, 250
WGS	26, 27, 28, 29, 30, 250
WRN	9, 250
Xerostomia.....	93, 98, 104, 106, 250



Agradecimentos especiais aos seguintes autores que fizeram grandes contribuições na redação destas recomendações:

Kalejaiye Adedoyin, MD
Howard University Hospital
2041 Georgia Avenue, NW
Towers Suite 4200
Washington, DC 20060
United States
202-865-1432
adedoyin.kalejaiye@howard.edu

Blanche P. Alter, MD, MPH, FAAP
Clinical Genetics Branch
Division of Cancer Epidemiology and
Genetics National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Room 6E452
Rockville, MD 20850
United States
alterb@mail.nih.gov

Farid Boulad, MD
MSK Kids
Memorial Sloan Kettering
1275 York Avenue
New York, NY 10065 USA
212-639-6684
bouladf@MSKCC.ORG

Lesley Breech, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-4200
gynecology@cchmc.org

Carmen C. Brewer, PhD
Otolaryngology Branch
National Institute on Deafness and
Other Communication Disorders
10 Center Drive, Room 5C422
Bethesda, MD 20782
United States
301-496-5294
brewerc@nidcd.nih.gov

Maria Cancio, MD
Memorial Sloan Kettering Cancer
Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-639-2446
canciom@mskcc.org

Mercedes Castiel, MD
University of Chicago Medicine
5841 S. Maryland Avenue
Chicago, IL 60637
United States
773-834-0742
Mercedes.castiel@uchospitals.edu

Stephanie Cizek, MD
Pediatric and Adolescent Gynecology
Stanford Children's Health
Lucile Packard Children's Hospital
300 Pasteur Drive, Dept of OB/GYN
Stanford, CA 93405
United States
408-426-5590
scizek@stanford.edu

Roger Cornwall, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-7319
roger.cornwall@cchmc.org

Stella Davies, MBBS, PhD, MCRP
Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-1371
stella.davies@cchmc.org

Christen L. Ebens, MD, MPH
University of Minnesota
Pediatric BMT Mayo A528
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
ebens012@umn.edu

David K. Fiaschetti, DDS
Oral Surgery & Dental Implant Center,
Inc.
65 W Main Road
Middletown, RI 02842
United States
401-848-0070
dmjfiaschetti@juno.com

Moisés Ó. Fiesco-Roa, MD, MS
Clinical Genetics Branch
Division of Cancer Epidemiology and
Genetics
National Cancer Institute
Laboratorio de Citogenética
Instituto Nacional de Pediatría
Programa de Maestría y Doctorado en
Ciencias Médicas
Universidad Nacional Autónoma de
Mexico
Insurgentes Sur 3700 Letra C,
Insurgentes Cuicuilco
Coyoacán, Mexico City 04530
Mexico
+52 5522631758
fiescoroa@facmed.unam.mx

Lynn Frohmayer, MSW
Co-founder, board member
Fanconi Anemia Research Fund
545 Spyglass Drive
Eugene, OR 97401
United States
541-556-4321
lfrohn@gmail.com

Neelam Giri, MD
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
MSC 9772
Rockville, MD 20850
United States
240-276-7256
girin@mail.nih.gov

Joel Greenberger, MD
University of Pittsburgh School of
Medicine
5117 Centre Avenue
Pittsburgh, PA 15213
United States
412-624-0253
greenbergerjrs@upmc.edu

Eva Guinan, MD
Dana-Farber Cancer Institute
Pediatric and Radiation Oncology
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215
United States
617-632-4932
eva_guinan@dfci.harvard.edu

Betsy Hirsch, PhD, FACMG
University of Minnesota
MMC 609 Mayo 8609
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-273-4952
hirsc003@umn.edu

Jennifer Huang, MD
Oregon Health & Science University
700 S.W. Campus Drive
Portland, OR 97239
United States
503-346-0640
jennifer.huang@childrens.harvard.edu

Krystal M. Jones, MD
Boston's Children's Hospital
300 Longwood Avenue, Fegan, 6th
Floor
Boston, MA 02115
United States
617-355-6117
Krystal.Jones@childrens.harvard.edu

Roopa Kanakatti Shankar, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics
Children's National Hospital, The
George Washington University School
of Medicine
111 Michigan Avenue NW
Washington, DC 20012
United States
202-476-2121
Roopa.shankar@childrensnational.org

Jennifer A. Kennedy, MS, CGC
Memorial Sloan Kettering Cancer
Center
222 East 70th Street
New York, NY 10021
United States
646-888-4102
kennedj1@mskcc.org

Bradley Kesser, MD
UVA Health
ENT Clinic - 2nd Floor, Suite 2200
415 Ray C Hunt Drive
Charlottesville, VA 22903
United States
434-924-5700
BWK2N@hscmail.mcc.virginia.edu

H. Jeffrey Kim, MD
Georgetown University Hospital
Gorman Building, 1st Floor
3800 Reservoir Road NW
Washington, DC 20007
United States
202-444-7035
HK7@gunet.georgetown.edu

Kelly King, PhD, ABPP-CN
University of Minnesota
Clinical Behavioral Neuroscience
Voyager Pediatric Specialty Clinic
2512 S. 7th Street, First Floor, Suite
R103
Minneapolis, MN 55454
United States
kingx780@umn.edu

Scott H. Kozin, MD
Shriners Hospital for Children
Lewis Katz School of Medicine at
Temple University
Sidney Kimmel Medical College at
Thomas Jefferson University
3551 N Broad Street
Philadelphia, PA 19140
United States
215-430-4000
SKOZIN@shrinenet.org

David Kutler, MD
Weill Cornell Medicine
1305 York Avenue
New York, NY 10021
United States
646-962-4323
dik2002@med.cornell.edu

Jeffrey M. Lipton, MD, PhD
Feinstein Institutes for Medical
Research
Steven and Alexandra Cohen
Children's Medical Center of New
York
269-01 76th Avenue, Suite 255
New York, NY 11040
United States
718-470-3460
jlipton@northwell.edu

Margaret L. MacMillan, MD, MSc,
FRCP
Division of Blood and Marrow
Transplantation
University of Minnesota Medical School
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
macmi002@umn.edu

Kelsey McIntyre, PhD, FACMG
University of Minnesota
MMC 609 Mayo
420 Delaware Street SE
Minneapolis, MN 55455, USA
612-625-5468
mcintyrk@umn.edu

Melissa Merideth, MD
National Institutes of Health
10 Center Drive, Building 10, 10c103
MSC 1851
Bethesda, MD 20892
United States
301-496-9101
mmeridet@mail.nih.gov

Vinod Nambudiri, MD, MBA
Dana-Farber Cancer Institute
Brigham and Women's Hospital
211 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States
617-632-6171
vnambudiri@bwh.harvard.edu

Susan Olson, PhD, FACMG
Oregon Health & Science University
3181 SW Sam Jackson Park Road
Portland, OR 97239
United States
855-535-1522
olsonsu@ohsu.edu

Mark Osborn, PhD
University of Minnesota
Pediatric BMT Masonic Cancer
Research Building
MCRB 460E
425 East River Parkway
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
osbor026@umn.edu

Zora R. Rogers, MD
University of Texas Southwestern
Children's Health, Dallas
5323 Harry Hines Boulevard
Dallas, TX 75390
United States
214-648-3896
zora.rogers@utsouthwestern.edu

Susan R. Rose, MD
Cincinnati Children's Hospital Medical
Center
3333 Burnet Avenue
Cincinnati, OH 45229
United States
513-636-4744
mslrose4@gmail.com

Philip S. Rosenberg, PhD
National Cancer Institute
9609 Medical Center Drive
Room 7E130
Rockville, MD 20850
United States
240-276-7312
rosenbep@mail.nih.gov

Arturo Saavedra, MD, PhD, MBA
UVA Health
Dermatology - Third Floor
1221 Lee Street
Charlottesville, MD 22903
United States
434-924-5115
AS4DA@hscmail.mcc.virginia.edu

Sarah Jane Schwarzenberg, MD
University of Minnesota
Pediatric Gastroenterology, Hepatology,
& Nutrition
6th Floor East Building MB616
2450 Riverside Avenue
Minneapolis, MN 55454
United States
612-624-1133
schwa005@umn.edu

Bhuvanesh Singh, MD, PhD
Memorial Sloan Kettering Cancer
Center
1275 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-639-2024
singhb@mskcc.org

Agata Smogorzewska, MD, PhD
The Rockefeller University
1230 York Avenue
New York, NY 10065
United States
212-327-7850
asmogorzewska@rockefeller.edu

Isis Sroka, PhD
Fanconi Anemia Research Fund
360 E 10th Avenue, Suite 201
Eugene, OR 94401
United States
541-687-4658
isis@fanconi.org

Constantine A. Stratakis, MD,
D(med)Sci, PhD(hc)
Section on Genetics & Endocrinology
Eunice Kennedy Shriver National
Institutes of Child Health & Human
Development (NICHD)
National Institutes of Health (NIH)
10 Center Drive, NIH Clinical Research
Center,
Room 1-3330 (Lab 1-3216), East
Laboratories
Bethesda, MD 20892
United States
301-4962315
stratak@mail.nih.gov

Pamela Stratton, MD
Office of the Clinical Director
Intramural Research Program
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke (NINDS)
10 Center Drive
Building 10, Room 7-4647
Bethesda, MD 20892
United States
301-435-4068
strattop@mail.nih.gov

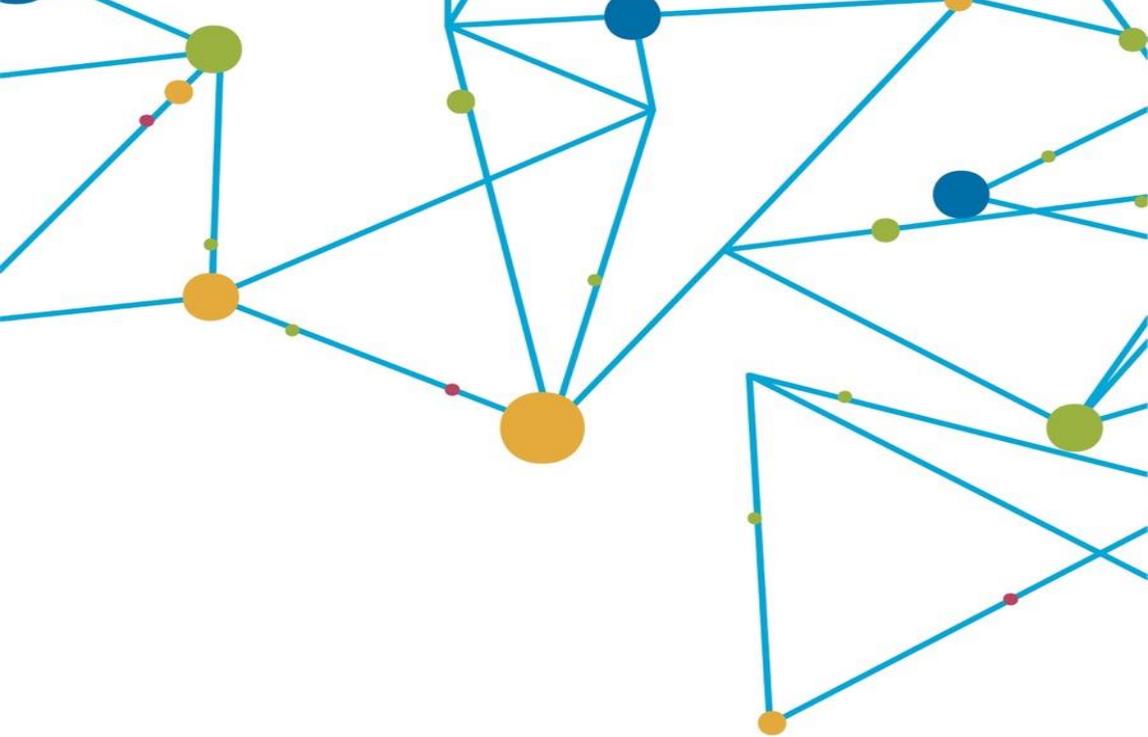
Rebecca Tryon, MS, MA, CGC
M Health Fairview
321 Church Street
6-160 Jackson Hall
Minneapolis, MN 55455
United States
612-624-1510
rtryon1@fairview.org

Ann Van Heest, MD
University of Minnesota
2450 Riverside Avenue S, Suite R200
Minneapolis, MN 55455
United States
612-273-1290
aprahl@umn.edu

Carter Van Waes, MD
National Institutes of Health Division of
Intramural Research
Building 10, Room 7N240D
10 Center Drive
Bethesda, MD 20814
United States
301-402-4216
vanwaesc@nidcd.nih.gov

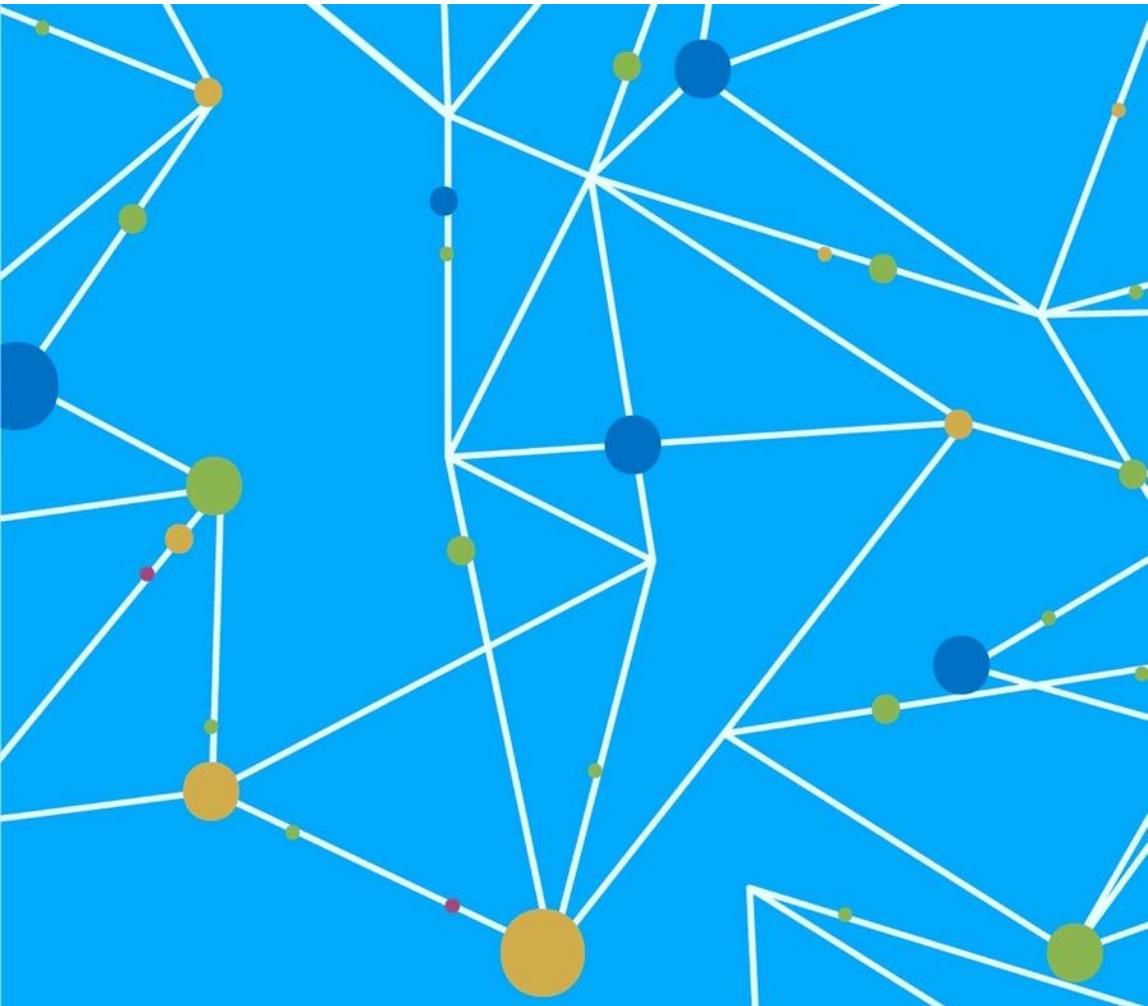
John Wagner, MD
University of Minnesota
Pediatric BMT 660 MCRB
425 East River Road
Minneapolis, MN 55455
United States
612-626-2961
wagne002@umn.edu

Karen L. Wilber, AuD
Boston's Children's Hospital
Department of Otolaryngology and
Communicative Enhancement
333 Longwood Avenue
Boston, MA 02115
United States
781-216-2999
karen.wilber@childrens.harvard.edu



Anemia de Fanconi Recomendações para os Cuidados Clínicos, quinta edição, é uma publicação da Fanconi Anemia Research Fund. A quinta edição é uma revisão da quarta edição publicada em 2014. Os seus autores são médicos ou prestadores de cuidados clínicos com experiência no tratamento de doentes com anemia de Fanconi (AF). A quinta edição disponibiliza recomendações baseadas na evidência a partir de publicações médicas revistas por pares, sendo os profissionais clínicos o público-alvo primário. Doentes e famílias que desejem garantir um tratamento ideal melhorando a sua compreensão sobre a AF também podem beneficiar desta edição.

A quinta edição começa com um breve resumo dos mecanismos moleculares da via de reparação do ADN na AF e dos testes de diagnóstico. Os capítulos subsequentes debruçam-se sobre os problemas de saúde mais específicos dos doentes com AF, incluindo problemas hematológicos, carcinoma de células escamosas, cuidados de saúde oral, problemas ginecológicos e dermatológicos, gastrointestinais e endócrinos, problemas auditivos e anomalias esqueléticas. O guia termina com um resumo das recomendações dos cuidados clínicos para doentes com AF.



Acerca da Fanconi Anemia Research Fund

A Fanconi Anemia Research Fund (FARF) é líder mundial na investigação dos melhores tratamentos e da cura para a anemia de Fanconi (AF). Fundada em 1989 por Lynn e David Frohnmayer, a missão da FARF é descobrir os melhores tratamentos e a cura para a AF e proporcionar educação e serviços de apoio às famílias afetadas em todo o mundo.

www.fanconi-org

