

ANEMIA DE FANCONI

Por HERCULANO COUTINHO e LUDGERO PINTO BASTO

Do grupo confuso heterogéneo das anemias aplásticas ou hipoplásticas, Fanconi (17), em 1927, isolou uma afecção que ele designou com o nome de «anemia infantil familiar perniciosiforme», a qual, graças à relativa uniformidade da sua sintomatologia clínica e laboratorial, adquiriu rapidamente verdadeira individualidade nosológica. Este síndrome é actualmente conhecido por diversas designações, tais como: panmielopatia constitucional infantil familiar (22, 41) anemia hipoplástica com deformações múltiplas (26, 27, 30, 31, 34), panmielotísica familiar (28), mielose aplástica infantil com malformações e alterações endócrinas (10, 26) ou, mais simplesmente, pelos epónimos de anemia (38, 27, 35, 5, 12, 20, 28, 31, 36) ou síndrome de Fanconi (24, 8, 9, 14, 15, 23, 22, 27, 32).

Trata-se de uma afecção bastante rara: em 1952, Reinhold e colaboradores (23) avaliam em 23 o número de casos publicados; um ano mais tarde, Sansone & Crisalli (25) elevam essa cifra para 28; em 1957, Grislain e colaboradores (26), reúnem 37 casos; após uma cuidadosa pesquisa bibliográfica, podemos apurar que, até hoje, devem ter sido publicados, em toda a literatura mundial, cerca de 58 casos, não incluindo aquele que constitui a razão de ser desta comunicação. É verdade que este síndrome deve possivelmente ser bastante mais frequente do que aquela cifra parece indicar: se, de facto, atentarmos nas datas em que os casos foram comunicados, verificamos que apenas dois casos foram publicados na primeira década que se segue ao aparecimento do trabalho de Fanconi; na década seguinte, esse número sobe para 8; todos os outros casos — em número de 46 — foram publicados desde 1947 até à data. Este facto certamente significa que só nos últimos tempos é que a afecção se tornou suficientemente conhecida para que o seu aparecimento não passe despercebido.

Este síndrome parece não escolher raças, atingindo possivelmente todas elas. Efectivamente, a afecção tem sido descrita em muitos países da Europa [Bélgica (18), Dinamarca (25), Espanha (13), França (21, 23, 38, 7, 40), Holanda (30), Inglaterra (10, 14) Itália (19, 36) Hungria (9), Alemanha (1, 20, 31), Noruega (27), Suíça (35, 12, 17, 22, 42)], atingindo quer indivíduos de raça caucásica, quer da raça semítica, da América [Estados Unidos (37, 27, 34, 5, 8, 9, 11, 15, 28, 31, 41), Canadá (22), Uruguai (23) e Chile (2)], da África [África do Sul (29)] e da Ásia [Japão (24, 26)].

É uma afecção própria da infância, pois a esmagadora maioria dos doentes tem menos de 12 anos. Só muito excepcionalmente é que são atingidos indivíduos mais velhos, já depois de passada a puberdade (21).

Embora não poupe nenhum dos sexos, a sua predilecção pelo sexo masculino é evidente; entre os casos afectados por este síndrome, 38 pertenciam ao sexo masculino e apenas 7 ao sexo feminino, isto é, aquele era atingido numa proporção cerca de cinco vezes maior do que este.

Constitui um dos traços fundamentais desta afecção o seu carácter familiar (*). São muitos os exemplos da existência de 2 ou mais casos entre irmãos e, algumas vezes, os antecedentes ou os colaterais dos doentes apresentavam taras hematológicas ou malformações congénitas. Por vezes, embora essa eventualidade seja relativamente rara, verifica-se a existência de consanguinidade entre os progenitores. Tudo isto não impede que se encontrem frequentemente casos esporádicos da doença, sem que seja possível descobrir qualquer tara na família dos doentes.

O quadro sintomatológico desta afecção é bastante característico e monótono, pelo que o seu diagnóstico é, por via de regra, bastante simples. Esquemáticamente podemos considerá-lo como constituído por: a) — um síndrome hematológico; b) — malformações congénitas e outras anomalias do desenvolvimento físico e mental; c) — pigmentação cutânea; d) — alterações endócrinas.

Síndrome hematológica

O síndrome hematológico constitui, como se depreende do próprio nome por que a afecção é muitas vezes designada, uma das principais características da afecção. Ele consiste, sob o ponto de vista laboratorial, essencialmente, numa pancitopenia do sangue periférico e numa aplasia ou hipoplasia da medula óssea.

A anemia pode afectar todos os tipos morfológicos, sendo, na grande maioria dos casos, hiperocrómica e macrocítica e, menos frequentemente, hipocrómica. A sua intensidade é muito variável, dependendo, em parte, quer da deficiente regeneração medular, quer da abundância ou duração das hemorragias; por vezes, atinge cifras baixíssimas, inferiores a 1.000.000 de eritrócitos e a 15% de hemoglobina. É sempre do tipo arregenerativo ou hiporregenerativo, com um fraco valor da reticulocitemia. Não existe habitualmente nenhum sinal de hemólise, como o indica a ausência de hiperbilirrubinemia, a normalidade da resistência globular, o fraco valor da reticulocitemia, a ausência de bilirrubinúria, a negatividade da reacção de Coombs, etc.; Reinholds & colaboradores (24) puderam confirmar este ponto de vista ao demonstrar, por intermédio da prova de Ashby, que os glóbulos de um indivíduo saudável transfundidos a um doente com esta afecção tinham uma sobrevivência normal. Esta anemia determina, como é natural, uma série de sintomas clínicos comuns a todos os estados anémicos — palidez da pele e das mucosas, dispneia de esforço, zumbidos, sopros cardíacos — cuja intensidade está dependente da gravidade e da duração da eritropenia.

Quase sem excepção, pelo menos num determinado momento da sua evolução, este síndrome acompanha-se de leucopenia, com neutropenia e linfocitose relativa e, muitas vezes, absoluta. A leucopenia não é, em geral, muito acentuada, o que talvez explique que se não encontrem os sintomas habitualmente inerentes a estes défices celulares.

A trombocitopenia constitui um sinal hematológico constante. É quase sempre muito acentuada, atingindo, por vezes, valores muitíssimo baixos. Ela condiciona, pelo menos em grande parte, uma série de sinais clínicos — equimoses, petéquias, hemorragias diversas, sobretudo epistaxes e gengivorragias — e laboratoriais: prolongamento do tempo de sangria, aumento da fragilidade capilar, ausência da retracção do coágulo, diminuição do consumo de protrombina. Pelo contrário, como sucede em todas as trombocitopenias, os tempos de coagulação e de protrombina estão normais.

Deste triplice défice, é, em geral, a trombocitopenia, mais do que qualquer outro factor mórbido, que condiciona a evolução da doença, cujo prognóstico está, em grande parte,

(*) Sob este ponto de vista, parece-nos merecerem referência especial os casos publicados por Grislain & col. e os de McAlpine.

A pancitopenia é, como já dissemos, determinada por uma hipoplasia da medula que atinge as três séries celulares. A medula é sempre muito pobre de elementos celulares, verificando-se a existência de uma detenção da sua maturação que, conforme os casos, pode atingir os seus elementos blásticos em qualquer das suas fases evolutivas, determinando assim quadros mais ou menos graves de aplasia.

Malformações congénitas e outras anomalias do desenvolvimento

As malformações congénitas constituem, ao lado do síndrome hematológico, uma das manifestações fundamentais desta afecção. As mais vulgares são aquelas que atingem o esqueleto e o sistema urogenital.

As malformações congénitas do esqueleto afectam principalmente os membros superiores, sobretudo as mãos. A região mais atingida é, sem sombra de dúvida, o polegar. Num grande número de doentes verifica-se ausência ou atrofia mais ou menos marcada dos ossos de um ou dos dois polegares e dos metacárpicos correspondentes; é claro que estas deficiências se traduzem por alterações morfológicas e funcionais dos polegares que, muito frequentemente, estão reduzidos a uma espécie de apêndice, destituído de qualquer função.

Em certos doentes falta um dos elementos esqueléticos do antebraço. É frequente constatar-se, ao exame radiográfico, a ausência de vários pontos de ossificação. Embora mais raramente, as malformações afectam, por vezes, os membros inferiores, determinando um certo número de deformações, tais como luxações congénitas da anca e pés planos.

As malformações congénitas do aparelho urogenital podem atingir todos os seus sectores: rins (rim único e em ferradura), bacinetas, ureteres, bexiga, testículos e uretra.

Além destas malformações, muitas são as anomalias morfológicas ou funcionais que se podem encontrar nestes doentes. Seria extremamente demorado e fastidioso enumerá-las todas. Limitamo-nos, por isso, a mencionar apenas as mais importantes ou frequentes: surdez, malformações do pavilhão auricular; atresia do conduto auditivo; epicantho; ptose palpebral, microftalmia, hérnias inguinais, megadilicólon.

Nesta afecção aparece ainda um certo número de anomalias, por cuja existência só se dá, em geral, tardiamente e que não se sabe se se devem considerar como congénitas ou se serão simplesmente uma consequência secundária da afecção. Estão neste caso o atraso do desenvolvimento físico e mental e a microcefalia, anomalias estas que constituem, por vezes, um dos sintomas mais importantes e evidentes do quadro clínico. Com efeito, raro é o doente que apresenta um desenvolvimento físico normal; quase todos eles evidenciam um certo grau de hipoevolução ponderal e estatural que, em certos casos, pode atingir o nível de um verdadeiro nanismo. O atraso do desenvolvimento mental não é tão frequente nem, por via de regra, é muito acentuado; habitualmente, os doentes apresentam um leve défice mental que, só por excepção, atinge valores muito baixos. Pelo contrário, citam-se alguns casos com um nível intelectual superior ao normal. A microcefalia acompanha, por via de regra, o atraso do desenvolvimento físico ou intelectual e pode apresentar as mais variadas gradações.

Alterações endócrinas

As alterações endócrinas são muito vulgares na anemia de Fanconi. No sexo masculino descrevem-se, como muito constantes, as alterações testiculares, constituídas principalmente por hipoplasia e criptorquidia. No sexo feminino têm-se descrito casos de hipertrofia mamária e de hirsutismo. Em ambos os sexos: adiposidade do tipo genital e hipoplasia ou atrofia do timo. É muito possível que muitas destas perturbações, tais como, por exemplo, a hipoplasia testicular,

Pigmentação cutânea

É a pigmentação cutânea um sintoma praticamente constante nesta afecção. Esta pigmentação apresenta geralmente um tom castanho-escuro, ora quase uniforme, ora com diferentes gradações de tonalidade, conforme as regiões do corpo; por vezes atinge quase toda a superfície cutânea; noutros casos, porém, afecta apenas determinadas zonas, variáveis de doente para doente. Em certos casos, as áreas pigmentadas são semeadas de zonas claras de despigmentação.

Como o demonstraram os exames histoquímicos, esta pigmentação é devida à impregnação da pele por pigmento melânico.

Evolução

O prognóstico desta afecção é dos mais sombrios. Com excepção de um caso de Dacie & Gilpin⁽¹⁰⁾ (cujo aberrante quadro sintomatológico permite pôr sérias dúvidas sobre a legitimidade de o classificar como um caso de anemia de Fanconi), todos os doentes de que se conhece a evolução morreram num prazo relativamente curto, de cerca de 2 a 4 anos, a partir do momento em que foi feito o diagnóstico. É muito possível que a afecção tenha uma evolução muito mais longa do que a que vulgarmente se lhe atribui, como se pode deprender de certas observações. Sob este aspecto, é talvez elucidativa a observação de McAlpine. Como dissemos mais atrás, é sobretudo a diátese hemorrágica, dependente da trombocitopenia, que condiciona a evolução da doença; a leucopenia, em contrapartida, é relativamente bem suportada; a anemia, pelo seu lado, apesar de, por vezes, ser extraordinariamente intensa, também só de modo excepcional é a causa da morte, tanto mais que está dentro das nossas possibilidades terapêuticas corrigi-la.

Caso clínico

O nosso doente é um rapaz de 11 anos, que foi admitido pelo Banco do Hospital de S. José em 11-10-1956, com o diagnóstico de anemia grave. A análise de sangue que ali fez mostrou 1.000.000 de eritrócitos por mm³, 20% de hemoglobina e 2.200 leucócitos.

A anamnese, fornecida pelo pai, diz-nos que o doente tinha sido perfeitamente saudável até Setembro de 1955, portanto até aos 8 anos, apresentando, no entanto, um desenvolvimento somático inferior ao correspondente à sua idade.

Por volta daquela data, começou a perder o apetite, tendo emagrecido consideravelmente. Pouco depois começou a ter epistaxes repetidas, difíceis de coibir, que o levaram a um estado de anemia profunda.

A família não notou sinais de quaisquer outras hemorragias.

Em Fevereiro de 1956 teve um síndrome febril, cuja natureza não foi averiguada.

Em Junho do mesmo ano começou a ter vômitos alimentares pós-prandiais repetidos, dos quais resultou emagrecimento extremo e um estado de astenia que não lhe permitia estar de pé, nem mesmo falar.

Internado por essa ocasião no Hospital de Serpa, a análise que então fez revelou um grau de anemia quase inverosímil: 4.000.000 eritrócitos por mm³.

Fez transfusões e outros tratamentos, que o pai não sabe especificar, com que melhorou. Como, no entanto, persistia uma considerável anemia, foi enviado para Lisboa.

Antecedentes pessoais: Nasceu de termo e parto eutócio.

Nunca padeceu de qualquer outra doença digna de nota.

O seu desenvolvimento somático foi sempre deficiente, mas a família não notou que o seu desenvolvimento psíquico