



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PATRÍCIA ALEXANDRA DIAS DOS SANTOS

*Síndromes de falência medular congénitas:
da fisiopatologia à clínica*

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE HEMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSORA DOUTORA ANA BELA SARMENTO RIBEIRO
DR. JOSÉ PEDRO CARDA

MARÇO/2017

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ÍNDICE | 2 |
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | 5 |
| ÍNDICE DE TABELAS..... | 5 |
| LISTA DE ACRÓNIMOS | 6 |
| RESUMO | 7 |
| ABSTRACT..... | 8 |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 9 |
| 2. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA FALÊNCIA MEDULAR..... | 10 |
| 3. SÍNDROMES DE FALÊNCIA MEDULAR CONGÉNITAS..... | 13 |
| 3.1. Mecanismos de reparação celular – aspetos gerais | 13 |
| 3.2. Anemia de Fanconi..... | 15 |
| 3.2.1. Patogénese | 15 |
| 3.2.2. Manifestações Clínicas | 20 |
| 3.2.3. Diagnóstico | 23 |
| 3.2.4. Tratamento..... | 24 |
| 3.3. Disqueratose congénita | 26 |
| 3.3.1. Patogénese | 26 |
| 3.3.2. Manifestações Clínicas | 29 |
| 3.3.3. Diagnóstico | 30 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.3.4. | Tratamento..... | 31 |
| 3.4. | Anemia de Diamond- Blackfan..... | 31 |
| 3.4.1. | Patogénese | 31 |
| 3.4.2. | Manifestações Clínicas | 34 |
| 3.4.3. | Diagnóstico..... | 37 |
| 3.4.4. | Tratamento..... | 37 |
| 3.5. | Síndrome de Shwachman- Diamond..... | 38 |
| 3.5.1. | Patogénese | 38 |
| 3.5.2. | Manifestações Clínicas | 39 |
| 3.5.3. | Diagnóstico..... | 40 |
| 3.5.4. | Tratamento..... | 40 |
| 3.6. | Síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio..... | 41 |
| 3.6.1. | Patogénese | 41 |
| 3.6.2. | Manifestações Clínicas | 42 |
| 3.6.3. | Diagnóstico..... | 43 |
| 3.6.4. | Tratamento..... | 43 |
| 3.7. | Trombocitopenia amegacariocítica congénita..... | 43 |
| 3.7.1. | Patogénese | 43 |
| 3.7.2. | Manifestações Clínicas | 44 |
| 3.7.3. | Diagnóstico..... | 45 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.7.4. | Tratamento..... | 46 |
| 3.8. | Neutropenia severa congénita (Síndrome de Kostmann)..... | 46 |
| 3.8.1. | Patogénese | 46 |
| 3.8.2. | Manifestações Clínicas | 48 |
| 3.8.3. | Diagnóstico | 49 |
| 3.8.4. | Tratamento..... | 49 |
| 3.9. | Hipoplasia da cartilagem do cabelo | 50 |
| 3.9.1. | Patogénese | 50 |
| 3.9.2. | Manifestações Clínicas | 50 |
| 3.9.3. | Diagnóstico | 51 |
| 3.9.4. | Tratamento..... | 51 |
| 3.10. | Síndrome de Pearson | 52 |
| 3.11. | Disfunção plaquetar familiar | 53 |
| 4. | CONCLUSÃO..... | 55 |
| | AGRADECIMENTOS | 57 |
| | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 58 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Hematopoiese e comprometimento celular em algumas etiologias de falência medular.. | 12 |
| Figura 2. Mecanismos moleculares envolvidos nas SFM congénitas..... | 14 |
| Figura 3. Relação entre os mecanismos responsáveis pelas SFM congénitas | 14 |
| Figura 4. Ativação do complexo nuclear AF. | 16 |
| Figura 5. Doente com AF..... | 21 |
| Figura 6. Teste de fragilidade cromossómica num doente com AF. | 23 |
| Figura 7. Complexo telomérico | 27 |
| Figura 8. Tríade mucocutânea da DC. | 30 |
| Figura 9. Haploinsuficiência ribossómica e as suas consequências celulares.. | 33 |
| Figura 10. Dismorfismos craniofaciais num doente com DBA..... | 35 |
| Figura 11. Polegar trifalângico num doente com DBA | 35 |
| Figura 12. Membro superior de um doente com TAR..... | 42 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Genes relacionados com a Anemia de Fanconi. | 17 |
| Tabela 2. Genes do Complexo nuclear AF que predispõem a cancro da mama e ovário..... | 19 |
| Tabela 3. Anomalias congénitas mais prevalentes na AF..... | 22 |
| Tabela 4. Genes associados à DC | 28 |
| Tabela 5. Genes responsáveis pela DBA e percentagem de doentes afetados..... | 34 |
| Tabela 6. Anomalias congénitas mais frequentes na DBA..... | 36 |
| Tabela 7. Genes envolvidos na patogénese da NCS | 48 |

LISTA DE ACRÓNIMOS

SFM: Síndromes de falência medular

AF: Anemia de Fanconi

AR: Autossômica recessiva

AD: Autossômica dominante

ADN: Ácido desoxirribonucleico

SMD: Síndrome Mielodisplásica

LMA: Leucemia mieloblástica aguda

G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos

GM-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos

DC: Disqueratose congênita

DBA: Anemia de Diamond-Blackfan

PCR: Reação em cadeia da polimerase

PR: Proteína ribossômica

eADA: Adenosina desaminase eritrocitária

SSD: Síndrome de Shwachman-Diamond

TAR: Síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio

RNA: Ácido ribonucleico

CAMT: Trombocitopenia amegacariocítica congênita

NSC: Neutropenia severa congênita

HCC: Hipoplasia da cartilagem do cabelo

DPF: Disfunção plaquetar familiar

RESUMO

As síndromes de falência medular congênitas são doenças heterogêneas de espectro fenotípico muito alargado que, na sua maioria, se apresentam na forma de aplasia medular, como é o caso da Anemia de Fanconi ou da Disqueratose congénita. Contudo, podem também afetar linhagens específicas, como a Anemia de Diamond-Blackfan ou a Neutropenia severa congénita. A presença de anomalias somáticas é característica, sendo que muitas das síndromes têm alterações somáticas não hematológicas, de que são exemplo a anemia de Fanconi, a disqueratose congénita, a anemia de Diamond-Blackfan, a síndrome de Shwachman-Diamond ou a síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio. Estas características resultam de uma patogénese comum, assente nos mecanismos de reparação celular que levam à ativação da p53. Partilham também a predisposição para transformação em síndrome mielodisplásica e leucemia mieloblástica aguda. Apesar de raras, estas síndromes encontram-se também subdiagnosticadas, havendo um número crescente de doentes diagnosticados apenas na idade adulta. Neste contexto, o diagnóstico diferencial de citopenias/pancitopenias é desafiante e deve começar por excluir causas adquiridas. É possível concluir um diagnóstico definitivo pela sequenciação genética embora não na totalidade dos casos, uma vez que ainda não foram identificadas todas as mutações responsáveis por estes processos patológicos. Apesar da grande evolução do conhecimento nesta área durante as últimas décadas, o único tratamento disponível com carácter curativo continua a ser o transplante de células estaminais hematopoiéticas. Na sequência do que foi referido, pretende-se com este trabalho relacionar os mecanismos mutacionais responsáveis por estas síndromes com a sua expressão clínica e laboratorial e apresentar sucintamente as opções terapêuticas disponíveis, com base na revisão da literatura.

PALAVRAS-CHAVE: Síndromes de Falência Medular; Citopenia; Reparação do ADN; Ribossomopatias; Manutenção telomérica.

ABSTRACT

The inherited bone marrow failure syndromes are heterogeneous diseases with a wide phenotypic spectrum that are mostly presented in a form of medullary aplasia such as Fanconi anemia or dyskeratosis congenital. However, they can also affect a specific hematopoietic lineage such as Diamond-Blackfan anemia or severe congenital neutropenia. Furthermore, the presence of somatic abnormalities is characteristic, and most of these syndromes have non-hematological abnormalities, such as Fanconi anemia, dyskeratosis congenital, Diamond-Blackfan anemia, Shwachman-Diamond syndrome or Thrombocytopenia-absent radius syndrome. These characteristics result from the common etiopathogenesis based on cell repair mechanisms, which leads to p53 activation. They also share predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloblastic leukemia. Although rare, these syndromes are also underdiagnosed and an increasing number of patients are diagnosed in adulthood. Given this background, the differential diagnosis of cytopenia/pancytopenia can prove a diagnostic challenge and must start by excluding acquired causes. It is possible to get a definitive diagnosis with genetic sequencing; however, it is not possible in all cases since all the responsible mutations for these pathological pathways have not yet been identified. Despite the great evolution of knowledge in this area during last decades, the only curative treatment available is the hematopoietic stem-cell transplant. As a result, this paper aims at correlating mutational mechanisms with its clinical and analytical expression and presenting the available therapy options based on the literature review.

KEYWORDS: Bone Marrow Failure Syndromes; Cytopenia; DNA Repair; Ribosomopathies; Telomere length.

1. INTRODUÇÃO

As síndromes de falência medular são um grupo heterogéneo de doenças, caracterizado pela presença de citopenias numa ou mais linhagens hematopoiéticas, para além de alterações somáticas, por vezes multissistémicas, e que conferem aumento do risco de evolução a longo prazo para síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda. A etiologia destas síndromes é diversa, podendo ter causas congénitas subjacentes que ocorrem por mutações em pontos chave dos mecanismos de reparação do ADN, síntese e função ribossómica e manutenção telomérica ou podendo ter causas adquiridas, como a exposição a vírus ou toxinas, terapias citotóxicas ou fenómenos autoimunes.

Esta revisão assenta no avanço do conhecimento médico e científico ocorrido nas últimas décadas, que por um lado permitiu aprofundar o estudo da genética destas síndromes identificando novas mutações responsáveis, e, por outro, permitiu conhecer melhor a biologia dos mecanismos de reparação e apoptose celular e a forma como se correlacionam com a predisposição à malignidade. Muito importante é também o facto de, atualmente, já não serem consideradas doenças exclusivamente pediátricas, embora o sejam predominantemente, havendo um número crescente de doentes apenas diagnosticados em idade adulta, o que leva a crer que, apesar de raras, possam estar também subdiagnosticadas.

Este trabalho final pretende rever os principais aspetos das etiopatogénias e mecanismos moleculares envolvidos nas síndromes de falência medular congénitas, relacionando os mecanismos de falha subjacentes com a sua expressão clínica e laboratorial, e apresentar sucintamente as opções terapêuticas disponíveis neste momento.

2. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA FALÊNCIA MEDULAR

As linhagens celulares sanguíneas periféricas originam-se nas células estaminais hematopoiéticas que, por um microambiente específico de fatores de crescimento e transcrição, se diferenciam sucessivamente em progenitores e em células sanguíneas periféricas. Os fatores de crescimento (de que são exemplo a eritropoietina e a trombopoietina) ligam-se a recetores específicos nas células-alvo e têm funções de ativação da transdução de sinais intracelulares, que culmina na ativação dos fatores de transcrição. Estes, ativam a transcrição de genes específicos que estimulam a divisão celular, diferenciação e supressão da apoptose. Consequentemente, um erro em alguma destas etapas compromete a normal regulação da hematopoiese, podendo originar citopenia de uma ou várias linhagens. A precocidade da falha correlaciona-se com a extensão do defeito de produção de células sanguíneas maduras(Figura 1). Em muitos dos casos uma citopenia isolada precede o desenvolvimento de pancitopenia, sendo que um diagnóstico inicialmente provável pode muitas vezes necessitar de revisão e reformulação numa faixa etária mais avançada. Tanto as falências medulares congénitas como as adquiridas podem ocorrer em todos os grupos etários. (1,2)

Na abordagem de uma pancitopenia, uma anamnese detalhada é essencial para a suspeita diagnóstica, com ênfase na história familiar e pessoal: devem ser procurados antecedentes de anemias, anomalias físicas ou neoplasias na família e averiguar a existência de consanguinidade parental; devem também ser minuciosamente explorados os antecedentes de malformações congénitas, cirurgias prévias, infeções, exposições ambientais/laborais, o historial de medicação e/ou drogas de recreação, as contagens celulares sanguíneas prévias (se efetuadas) e explorada a existência de sintomatologia multissistémica. Além da anamnese, o exame físico também deve ser cuidado incluindo, além da avaliação geral, exame da cabeça e pescoço, com ênfase nas estruturas e função do ouvido e olho, pele e mucosa e exame das estruturas genitourinárias. Nesta abordagem é também muito importante a avaliação

laboratorial dos doentes, nomeadamente as contagens celulares sanguíneas, a função hepática e renal (auxiliado com o estudo ecográfico), a função tiroideia, hormona do crescimento, glicose sérica, avaliação lipídica, densidade mineral óssea e o exame da medula óssea com avaliação citogenética. (2,3)

A presença de pancitopenia é, por si só, indicação comum para o exame da medula óssea, uma vez que o seu diagnóstico correto constitui um dos grandes desafios em hematologia, principalmente se em medulas hipocelulares. Após a exclusão de destruição periférica celular, infeções, lesões infiltrativas, leucemia mielóide aguda, hemoglobinúria paroxística noturna, doenças autoimunes ou défices nutricionais que o possam justificar, o diagnóstico diferencial assenta principalmente em anemia aplástica severa idiopática, síndrome mielodisplásica hipocelular e síndromes de falência medular congénitas. Uma vez neste ponto, deve ser ponderada a exclusão de uma síndrome de falência medular congénita, mesmo que não se esteja na presença de um doente com anomalias somáticas características. Neste sentido, como primeira abordagem, pode ser aplicado o teste de fragilidade cromossómica, a averiguação do comprimento telomérico ou até mesmo a pesquisa de mutação específica, se suspeição concreta. (1,2,4)

A exatidão do diagnóstico é fundamental, uma vez que estas patologias requerem diferentes estratégias de terapêutica e vigilância. Contudo, o diagnóstico pode ser complicado pelo grau de sobreposição nos achados destas patologias e pelo facto de que dois distúrbios podem coexistir. A importância do diagnóstico, no caso concreto das síndromes de falência medular (SFM), advém da sua apresentação com predisposição tumoral e de apresentarem também uma sensibilidade aumentada a agentes alquilantes, sendo benéfico o aconselhamento genético/ estudo de irmãos portadores e a adequação dos esquemas de quimioterapia, respetivamente. (1,2,4,5)

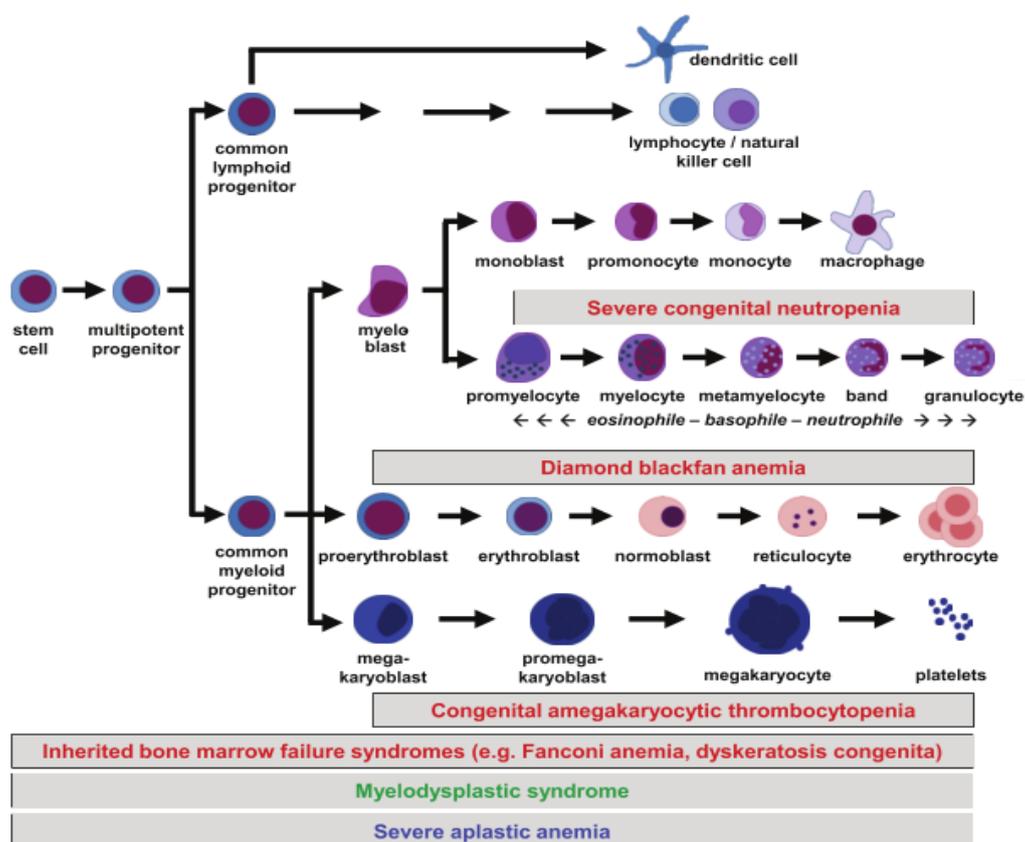


Figura 1. Hematopoiese e comprometimento celular em algumas etiologias de falência medular. Fonte: Erlacher & Strahm (1) A tradução clínica em citopenias isoladas ou múltiplas depende do estadio de diferenciação afetado: quanto mais tardiamente na hematopoiese tiver(em) ocorrido o(s) defeito(s) genético(s), menor o número de linhagens afetadas.

3. SÍNDROMES DE FALÊNCIA MEDULAR CONGÊNITAS

3.1. Mecanismos de reparação celular – aspetos gerais

As SFM congénitas são caracterizadas por falência medular, anomalias somáticas e maior risco de neoplasias malignas. Têm em comum a afeção de mecanismos moleculares de reparação celular essenciais ao normal crescimento e divisão de todas as células (Figura 2): reparação de ADN, biogénese ribossómica, manutenção telomérica e resposta ao *unfolding* proteico, havendo ainda muito a investigar nestas áreas. Todos estes mecanismos levam à ativação da proteína p53, que provoca paragem do ciclo celular, senescência ou apoptose celular. De igual forma, todos partilham uma predisposição para SMD e LMA, cujo processo de transformação ainda não é bem compreendido.(5)

Estes mecanismos de reparação celular serão abordados com maior pormenor a propósito da patogénese das síndromes contudo, importa realçar que não são independentes, interagindo entre si de forma complexa (Figura 3): o complexo nuclear Anemia de Fanconi encontra-se em estreita relação com as proteínas BRCA1 e BRCA2 e, mutações nesta via também podem originar comprometimento da manutenção telomérica por interferência da via ATM/ATR nas proteínas do complexo *shelterin*; a telomerase, particularmente a subunidade disquerina, é implicada quando ocorrem erros na biogénese dos ribossomas. (5,6)

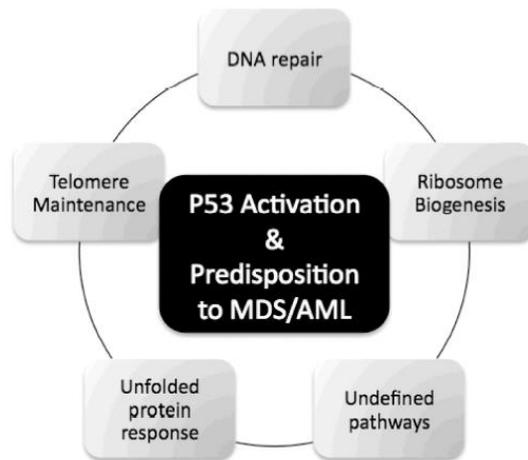


Figura 2. Mecanismos moleculares envolvidos nas SFM congénitas. Fonte: Parikh, S. e Bessler, M.(5) A etiopatogenia de todas as SFM congénitas leva à ativação da p53 e à predisposição para SMD e LMA.

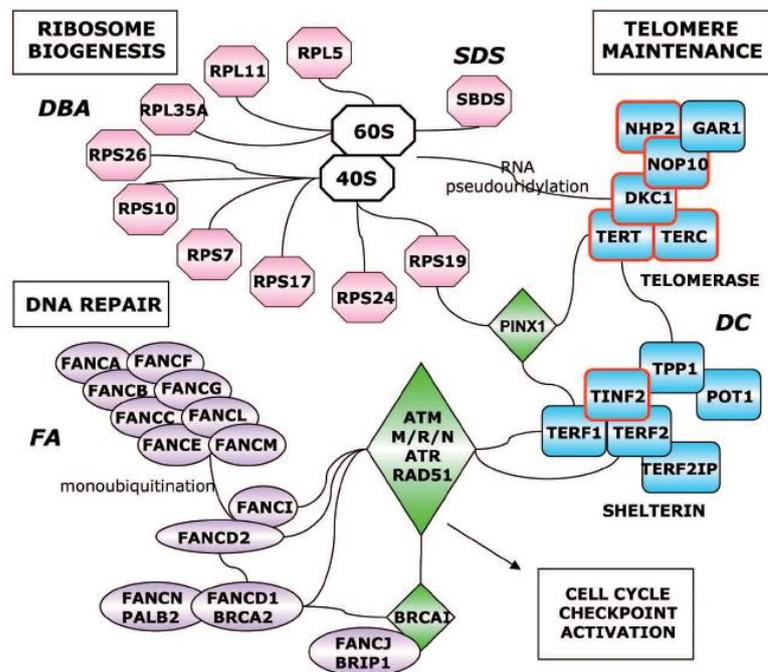


Figura 3. Relação entre os mecanismos responsáveis pelas SFM congénitas. Fonte: Dokal, I. e Vulliamy, T.(6) A biogénese ribossômica, a manutenção telomérica e a reparação de ADN estão interrelacionados, culminando na ativação dos pontos de controlo do ciclo celular.

3.2. Anemia de Fanconi

3.2.1. Patogénese

A Anemia de Fanconi (AF) caracteriza-se por uma tríade composta por defeitos congénitos, falência medular progressiva e predisposição neoplásica.(7) É uma doença hereditária recessiva com uma incidência estimada de aproximadamente 1/200.000-400.000 havendo, contudo, alguns grupos populacionais com incidências superiores, nomeadamente Asquenazes (1/30.000) e Africânderes (1/22.000).(8) Apesar de rara, a frequência estimada de portadores é de 1/300 em europeus e americanos.(9) É uma doença autossómica recessiva (AR), com exceção do subtipo *B* que apresenta hereditariedade ligada ao X e do subtipo *R* com hereditariedade autossómica dominante (AD), na qual se identificaram até ao momento 21 genes implicados – genes *FANC*, descritos na Tabela 1. (8,10)

Estes genes codificam proteínas implicadas no reconhecimento e reparação de danos do ácido desoxirribonucleico (ADN) que, em conjunto com outras proteínas de reparação, corrigem ligações cruzadas intercadeia que ocorrem durante a replicação e promovem a recombinação homóloga. (4)

A identificação do gene *FANCD2* e da sua interação com supressores tumorais, de que são exemplo *BRCA2*, *BRCA1* e *RAD51*, bem como a identificação do gene *FANCD1* como *BRCA2* permitiu estabelecer que ambos cooperam numa via comum de resposta a danos no ADN. (7,11)

A sinalização de danos no ADN é desencadeada após a deteção de ligações cruzadas pela forquilha de replicação, através da ativação da via ATM/ATR. Esta ativa o complexo nuclear AF por fosforilação. O complexo nuclear AF é composto pelas proteínas FANC A, B, C, E, F, G, M, L. Este complexo (com função E3 ubiquitina-ligase) em conjunto com FANCT (com função E2 enzima de conjugação) promove a monoubiquitinação do complexo ID (FANCD2/FANCI) durante a fase S do ciclo celular, ligando a nucleasa FAN1 e translocando-

o para o local onde o genoma se encontra danificado para aí interagir com as proteínas de reparação do ADN (BRCA1, BRCA2, RAD51, BRIP1, PALB2, RAD51C, SLX4, ERCC4, XRCC2) responsáveis pela recombinação homóloga (Figura 4). (4,7,8,11,12) FANCV foi recentemente identificado como subunidade da polimerase de ADN. (13)

Aproximadamente 60% das mutações responsáveis pela AF ocorrem no gene *FANCA*, 14% no gene *FANCC* e 10% em *FANCG*. (4)

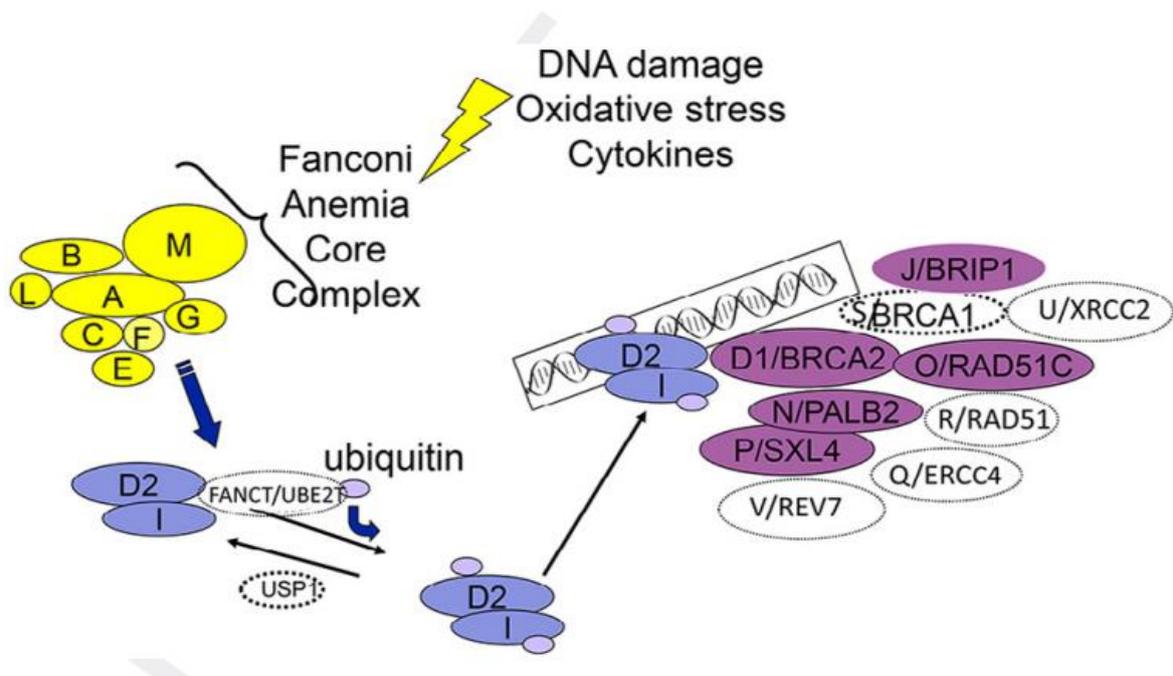


Figura 4. Ativação do complexo nuclear AF. Fonte: Dietz et al. (10) A ativação do complexo nuclear AF pode ser despoletada por danos no ADN (através da via ATM/ATR), stress oxidativo e citocinas inflamatórias. Este complexo promove a monoubiquitinação do complexo FANCD2/FANCI que posteriormente sofre translocação para o local da lesão de ADN, promovendo a recombinação homóloga pela interação com as proteínas de reparação.

Tabela 1. Genes relacionados com a Anemia de Fanconi.

| Abreviatura | Nome do Gene | Heredita- riedade | Localização cromossômica |
|-----------------------|---|----------------------|-----------------------------|
| <i>FANCA</i> | AF grupo de complementação A | AR | 16q24.3 |
| <i>FANCB</i> | AF grupo de complementação B | Ligada ao X | Xp22.31 |
| <i>FANCC</i> | AF grupo de complementação C | AR | 9q22.3 |
| <i>FANCD1 (BRCA2)</i> | Cancro de mama 2 | | 13q12.13 |
| <i>FANCD2</i> | AF grupo de complementação D2 | | 3p25.3 |
| <i>FANCE</i> | AF grupo de complementação E | | 6p21.22 |
| <i>FANCF</i> | AF grupo de complementação F | | 11p15 |
| <i>FANCG</i> | AF grupo de complementação G | | 9p13 |
| <i>FANCI</i> | AF grupo de complementação I | | 15q26.1 |
| <i>FANCI (BRIP1)</i> | Helicase c-terminal de <i>BRCA1</i> | | 17q23.2 |
| <i>FANCL</i> | AF grupo de complementação L | | 2p16.1 |
| <i>FANCM</i> | AF grupo de complementação M | | 14q21.3 |
| <i>FANCN (PALB2)</i> | Localizador de <i>BRCA2</i> | | 16p12 |
| <i>FANCO (RAD51C)</i> | RAD51 parálogo C | | 17q23 |
| <i>FANCP (SLX4)</i> | Subunidade de endonuclease estrutura-específica SLX4 | | 16p13.3 |
| <i>FANCQ (ERCC4)</i> | Cruz de reparação de excisão – grupo de complementação 4 | | 16p13.12 |
| <i>FANCR (RAD51)</i> | Recombinase RAD51 | AD | 15q15.1 |
| <i>FANCS (BRCA1)</i> | Cancro de mama 1 | AR | 17q21.31 |
| <i>FANCT (UBE2T)</i> | Ubiquitina - enzima de conjugação E2T | | 1q32.1 |
| <i>FANCU (XRCC2)</i> | AF grupo de complementação U | | 7q36.1 |
| <i>FANCV (REV7)</i> | AF grupo de complementação V | | 1p36.22 |

Adaptado de: Dong H, Nebert D. (8)

A classificação destes genes como genes AF ocorre se a mutação bialélica resulta em falência medular, fragilidade cromossômica e malformações. Genes cuja mutação bialélica resulte em fragilidade cromossômica com malformações, mas sem falência medular são denominados genes *AF-like* (exemplo dos genes *FANCO*, *R*, *S*). (12) No caso particular de *FANCM*, a sua patogenicidade está agora em discussão uma vez que foram reportados indivíduos com mutações bialélicas não associadas a fenótipo de doença, sendo denominado gene associado a AF. (8,12)

De notar que as proteínas AF têm também outras funções conhecidas, para além da reparação do ADN, nomeadamente na resposta ao stress oxidativo e citocinas inflamatórias: defeitos no complexo nuclear AF originam espécies reativas de oxigénio em demasia e apresentam hipersensibilidade à ação inibitória das citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente $TNF\alpha$ e $IFN\gamma$, que estão aumentadas no soro e medula óssea, ambos os mecanismos contribuindo para a falência hematopoiética. (4,9,14,15) De destacar o papel de FANCC nas reações de oxidação-redução, que se associa com a NADPH-citocromo P450 redutase e com a glutathiona-S-transferase e de FANCG, que se associa com o fator 2E1 do citocromo P450 (CYP2E1). A mutação de FANCA relaciona-se com níveis aumentados de $TNF\alpha$, $TGF\beta$ e IL6 bem como com a ativação da via PI3K/AKT, relacionada com o crescimento e sobrevivência celular, cujas alterações provocam defeitos do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial. Assim, ambos os mecanismos resultam no aumento das espécies reativas de oxigénio.(14) Além disso, estas alterações provocam mudanças no microambiente da medula óssea, interferindo com a hematopoiese. (9)

Tendo em conta os mecanismos em que estão envolvidas estas proteínas, é de referir que a presença de mutações monoalélicas de alguns destes genes (Tabela 2) se relaciona com suscetibilidade acrescida a cancro da mama e ovário, realçando a ligação entre a AF e o cancro de mama e ovário hereditários. A mutação em *RAD51C* associa-se mais a cancro do ovário,

estando também ligada a tumores da cabeça e pescoço. Por sua vez, mutações de *PALB2* e *BRIP1* associam-se mais a cancro da mama. (8,12) Contudo, a maioria do cancro de mama e ovário hereditário resultam de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* (60 a 85%). Mulheres com mutações monoalélicas de *BRCA1* e *BRCA2* têm 60 – 80% de risco cumulativo durante toda a vida de desenvolver cancro de mama e 20-40% de risco de desenvolver cancro do ovário. Têm sido reportados, para as mesmas mutações, riscos acrescidos noutros tumores: gástrico, pancreático, prostático e do cólon. Nestes casos, o risco cresce entre 20 a 60%, com os valores mais elevados no cancro gástrico e pancreático. De notar ainda que a perda de função de BRCA pode dever-se não só a mutações da linha germinativa, mas também a silenciamento epigenético, o que não exclui o desenvolvimento de uma AF adquirida durante a vida. (16)

Doentes com AF têm um risco acrescido de desenvolver síndromes mielodisplásica (SMD) e leucemias agudas, maioritariamente, leucemia mieloblástica aguda (LMA), sendo que a incidência cumulativa destas patologias aos 50 anos é de 40% e 10%, respetivamente. (5) Existem anomalias cromossómicas que surgem mais frequentemente associadas a esta transformação, como é o caso da trissomia 1q e 3q, monossomia 5 e 7 (-7,7q-). (9,5) No caso da mutação bialélica de *FANCD1/BRCA2*, a probabilidade cumulativa de qualquer neoplasia é de 97% aos 6 anos, incluindo também meduloblastoma e tumor de Wilms. (10)

Tabela 2. Genes do Complexo nuclear AF que predisõem a cancro da mama e ovário.

| | |
|------------------------------|---|
| Genes AF | <i>FANCD1 (BRCA2)</i> , <i>FANCI (BRIP1)</i> , <i>FANCN (PALB2)</i> |
| Genes AF-like | <i>FANCO(RAD51C)</i> , <i>FANCS (BRCA1)</i> |
| Genes associados à AF | <i>FANCM</i> |

Adaptado de: Bogliolo and Surrallés (12)

3.2.2. Manifestações Clínicas

A AF manifesta-se, usualmente, sob a forma de falência medular, anomalias congênitas e tumores malignos.

A falência medular, principal causa de mortalidade em idade jovem (17), surge habitualmente durante a primeira década de vida traduzindo-se inicialmente por citopenia e, mais tarde, por pancitopenia. Habitualmente, o primeiro achado é a macrocitose, seguida de trombocitopenia e anemia. Estes doentes têm uma maior predisposição para o desenvolvimento de SMD e LMA, como já abordado, mas também para o desenvolvimento de tumores sólidos em idade adulta jovem (maioritariamente carcinomas escamosos da cabeça e pescoço, trato gastrointestinal, geniturinário e pele) (9,18), sendo o genótipo FANCD1 o que confere maior risco, com uma probabilidade cumulativa de 97% aos 6 anos. (4)

As anomalias congênitas são comuns (Tabela 3), existindo pelo menos uma em 60% dos doentes, o que contudo, apenas as torna sugestivas (Figura 5) e não diagnósticas. (18) Prevalecem a baixa estatura (40%), as anomalias da pele (40%) onde é frequente encontrar manchas *café-au-lait* e hiper/hipo pigmentação, anomalias do membro superior (35%), principalmente do rádio e polegar, microcefalia e anomalias faciais (20-25%) bem como anomalias renais (20%).(4,18) As anomalias do esqueleto, gastrointestinais e cardiovasculares sobrepõem-se frequentemente às anomalias encontradas na associação VACTERL-H (Anomalias vertebrais, Atresia anal, Anomalias cardíacas, Fístula traqueoesofágica, Atrésia esofágica ou duodenal, Anomalias renais estruturais, Anomalias dos membros, Hidrocefalo), pelo que recém-nascidos com estes achados ao exame físico devem ser rastreados para AF. (18)

Os tumores malignos que devem ser frequentemente pesquisados são o do colo do útero e vulvar, no caso da mulher, e orofaríngeo, esofágico e hepático em ambos os sexos. (9)

No que toca à fertilidade, é bastante baixa em homens, devido a hipogonadismo e azoospermia, sendo, contudo, possível às mulheres levar a cabo uma gravidez. (4,9).



Figura 5. Doente com AF. Fonte: Shimamura, A. Alter, B (4). Doente que apresenta baixa estatura, microcefalia, pregas epicânticas, microftalmia, face triangular, luxação da anca (que o impede de adotar uma postura ereta) e hipoplasia dos polegares (evidenciada à direita).

Tabela 3. Anomalias congênitas mais prevalentes na AF.

| Anomalias congênitas mais prevalentes na AF | |
|---|--|
| Baixa estatura (40%) | |
| Pele (40%) | Manchas <i>café-au-lait</i> e hiper/hipo pigmentação |
| Membro Superior (35%) | Polegar (35%): ausente, hipoplásico Rádio (7%): ausente, hipoplásico Mãos (5%): eminência tenar plana |
| Esqueleto (20-25%) | Cabeça (20%): Microcefalia, hidrocefalia Face (2%): Triangular, dismorfia, micrognatia, Pescoço (1%): Deformidade de Sprengel e Anomalia de Klippel-Fiel Coluna vertebral (2%): Espinha bífida, hemivertebra, costelas anômalas, aplasia coccígea |
| Oftalmológicas (20%) | Microftalmia, estrabismo, prega epicântica |
| Renais (20%) | Anomalias estruturais (rim ectópico, hidronefrose) |
| Genitourinário | Hipogenitalia, hidroureter Homens (25%): Testículos não-descendentes, hipospadia Mulheres (2%): Útero bicórneo, ovários pequenos |
| Desenvolvimento (10%) | Atraso de desenvolvimento, Baixo peso de nascimento |
| Ouvidos (10%) | Dismorfia, defeitos de condução |
| Cardiopulmonar (6%) | Doença cardíaca congênita, ducto arterioso patente, defeitos septais, coarctação da aorta |
| Membro inferior (5%) | Sindactilia, luxação congênita da anca |
| Gastrointestinal (5%) | Atrésias, ânus imperfurado, fistula traqueoesofágica, pâncreas anular, malrotação. |

Adaptado de Shimamura, A. Alter, B. e Khincha, P. Savage, S. (4,18)

3.2.3. Diagnóstico

A idade média de diagnóstico ronda os 6.5 - 7 anos de idade, mas é possível que se faça inclusive em idade adulta avançada. (4,19). Citopenias, aumento da massa eritrocitária e da hemoglobina fetal, conjuntamente com os achados atrás descritos, aspirado medular com diminuição dos precursores hematopoiéticos com morfologia normal ou biópsia medular hipocelular para a idade podem fazer suspeitar de AF. O diagnóstico exige teste de fragilidade cromossômica em linfócitos sanguíneos em cultura com agentes de *crosslinking* de ADN – diepoxibutano ou mitomicina C, cuja positividade surge com sítios de rutura ou fusão cromossômica ou disposição radial, respetivamente – ver Figura 6.(4,11,15) Contudo, este teste pode ser negativo em doentes com AF se se tratar de mosaicismo somático hematopoiético, sendo, neste contexto, necessário analisar fibroblastos da pele. (19) O mosaicismo pode ocorrer em 10-25% dos doentes com AF devido a recombinação mitótica numa célula estaminal que coloca ambas as mutações no mesmo alelo e torna o outro funcional ou devido a reversão genotípica espontânea com correção funcional da mutação por alterações da sequência. Outra opção, embora pouco sensível, é a análise das células expostas aos mesmos agentes através de citometria de fluxo, avaliando se existe prolongamento do tempo de fase G2. (9)

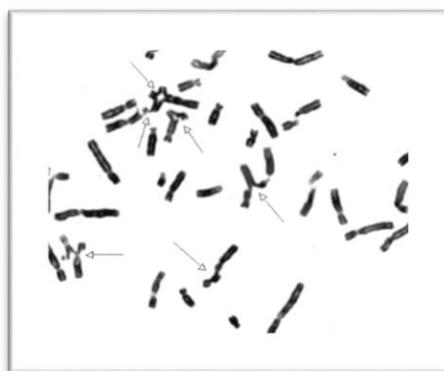


Figura 6. Teste de fragilidade cromossômica num doente com AF. Fonte: Shimamura,A.(11) Teste efetuado em linfócitos sanguíneos utilizando diepoxibutano. Cromossomas com rutura ou fusão estão indicados com setas.

Perante a positividade deste teste, é necessária a identificação da mutação e do grupo de complementação afetado. O exame padrão para este fim é a sequenciação de nova geração. Em alguns países, o método preferido é a transdução/infeção das células AF a estudar com vetores retrovirais que expressam proteínas AF não mutadas, sendo que cada vetor apenas inclui um tipo de gene AF. (3)

Por fim, é importante fazer a análise cromossômica das células da medula óssea para determinar e caracterizar a presença de clones com anomalias cromossômicas adquiridas. Algumas anomalias clonais podem persistir por longos períodos sem consequências adversas, outras estão associadas a fenótipos de doença mais agressivos e de progressão rápida. Em ambos os casos, se ocorrer expansão ou evolução clonal é sugestivo de transformação neoplásica. (3)

3.2.4. Tratamento

Em resposta à diminuição da produção celular medular, a oximetolona, um androgénio oral, é a abordagem recomendada numa primeira fase por despoletar respostas nas três linhagens hematopoiéticas em 50-70% dos doentes. Contudo, a grande maioria torna-se refratária a este tratamento. (17) Os seus efeitos secundários são relevantes incluindo virilização, acne, encerramento prematuro da epífises, hiperatividade, adenomas hepáticos e risco de hepatocarcinoma, o que torna essencial a monitorização da função hepática. Podem também ser usados fatores de crescimento, como fator estimulador de colónias de granulócitos (G-CSF) ou fator estimulador de colónias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), especialmente se neutropenia grave, sintomática ou infeções associadas, mas o uso concomitante de G-CSF deve ser evitado pelo risco de peliose esplénica e aumento do risco para LMA. (4,9) Em caso de anemia grave ou sintomática devem ser feitas transfusões

eritrocitárias, sendo que o mesmo deve ser feito em caso de trombocitopenia grave ou sintomática, com a transfusão de plaquetas. (4)

O tratamento definitivo da AF passa pelo transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas. Em condições ideais, deve ser realizado antes do desenvolvimento de SMD/LMA e antes da administração de múltiplas transfusões de sangue. A doença enxerto-versus-hospedeiro e a rejeição de enxerto são os maiores desafios do transplante destes doentes. No passado, os métodos usados acarretavam toxicidade e mortalidade muito elevadas, mas o crescente entendimento da patogénese da doença permitiu a melhoria dos regimes terapêuticos utilizados, evitando os quimioterápicos convencionais. A adição de globulina antitimócito e depleção de células T do enxerto diminuiu a doença enxerto-versus-hospedeiro e a adição de fludarabina diminuiu a rejeição do enxerto, o que permitiu a exclusão da irradiação corporal total do regime preparatório para transplantação. Assim, para dadores irmãos compatíveis, as taxas de sobrevivência a 5 anos atingem agora aproximadamente 90% e, em transplantes a partir de dadores não relacionados, mais de 80%. Já foi comprovado que a sobrevivência global e livre de doença na abordagem sem radiação é comparável à sobrevivência dos regimes com radiação. Com o avanço nos resultados desta terapêutica, mais doentes sobreviveram até à idade adulta com restituição da hematopoiese e cura das complicações hematológicas. Contudo, quando comparados com controlos da mesma faixa etária, estes doentes não atingem a esperança de vida espectável, evidenciando os efeitos da doença/tratamento a longo prazo, até aqui não usualmente observáveis. (10)

Para o futuro, espera-se poder atuar ao nível da terapia génica, uma vez que as células corrigidas por este método deverão ter maior seletividade tendo em conta a alta incidência de mosaicismo somático, contudo, só recentemente se conseguiram ultrapassar os problemas com a insuficiência de células estaminais recolhidas dos doentes. (9,12,15)

No seguimento destes doentes estão recomendados hemogramas completos a cada 3-4 meses, avaliações medulares anuais (mais frequentes se anomalias clonais presentes) e a vigilância das complicações comuns a longo prazo: endocrinopatias (disfunção tiroideia, deficiência de hormona do crescimento, intolerância à glicose), perda auditiva, nutrição deficiente por sintomas gastrointestinais, atraso pubertário/menopausa precoce, osteopenia e rastreio das neoplasias associadas. Deve ser feito o aconselhamento genético do doente e familiares próximos e ser oferecido o diagnóstico pré-implantatório ou pré-natal. (3,10)

3.3. Disqueratose congénita

3.3.1. Patogénese

A disqueratose congénita (DC) é uma telomeropatia caracterizada por uma tríade clínica mucocutânea, risco de falência medular, neoplasias malignas e fibrose pulmonar, com uma incidência aproximada de 1 por milhão (20,21) , sendo mais comum em homens, com um rácio de 3,2:1.(4) Até ao momento foram identificados 14 genes cujas mutações se associam à DC, todos eles relacionados com o complexo telomérico (Figura 7) e apresentando diferentes tipos de hereditariedade (autossómica dominante ou recessiva ou ligada ao X), estando presentes em aproximadamente 70% dos doentes com DC (Tabela 4). (21)

Os telómeros são complexos nucleoproteicos presentes nas extremidades dos cromossomas e que asseguram a sua integridade. Caracterizam-se por uma sequência repetitiva de (TTAGGG) formando uma ansa-T que é recoberta por numerosas proteínas – *capping* telomérico. Este é um mecanismo protetor cujo principal mediador é o complexo proteico *shelterin*, constituído pelas proteínas TRF1, TRF2, TIN2, POT1, RAP1 e TPP1. A telomerase, constituída por TERT, TERC, DKC1, NOP10, NHP2 e GAR1, alonga os telómeros por forma a aumentar a capacidade replicativa da célula sendo que estes encurtam a cada nova divisão:

quando é atingido um comprimento crítico ocorre senescência celular e, por conseguinte, apoptose. Por esta razão, este é um dos processos envolvidos no envelhecimento. Mutações nos genes codificadores do complexo telomérico resultam em telômeros muito curtos para a idade. Assim, a capacidade das células progenitoras hematopoiéticas replicarem adequadamente está comprometida, resultando clinicamente em falência medular. (21,22)

A presença de telômeros ainda mais curtos, na presença de mutações específicas, dá origem a variantes da doença mais severas. O Síndrome de Hoyerral Hreidarsson associa-se às mutações nos genes *DKC1* ou *TINF2*, enquanto que o Síndrome Revesz apresenta mutações em *TINF2*. A doença Coats-plus associa-se a mutações em *CTC1*.(20)

Para as mutações em alguns destes genes (*TERC*,*TERT* e *TINF2*) está descrito o fenómeno de antecipação, ou seja, o início dos sintomas ocorre em idade cada vez mais precoce associado a telômeros cada vez mais curtos, ao longo das sucessivas gerações. (20,21)

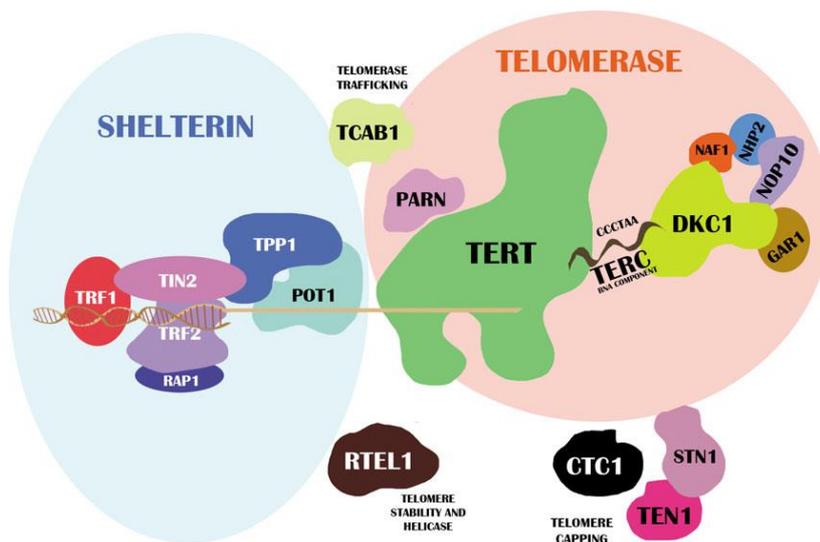


Figura 7. Complexo telomérico. Fonte: Wegman,T. e Savage,S.(22) Representação das subunidades proteicas que constituem a Telomerase e o complexo *shelterin*, e das restantes proteínas do complexo telomérico. Todos os genes que codificam as subunidades identificadas já foram implicados na patogenia da DC, à excepção dos genes das proteínas TRF1, TRF2, RAP1, TEN1 e GAR1.

Tabela 4. Genes associados à DC

| Gene | Função | Hereditariedade | % doentes afetados |
|-----------------------------------|--|-----------------|--------------------|
| <i>DKC1</i> | Disquerina | Ligado ao X | 20-25% |
| <i>TINF2</i> (<i>TIN2</i>) | Componente do complexo proteico “shelterin” | AD | 12-20% |
| <i>TERC</i> | Telomerase – componente RNA | AD | 5-10% |
| <i>RTEL1</i> | Helicase de ADN reguladora da elongação telomérica | AD ou AR | 2-8% |
| <i>TERT</i> | Telomerase – componente transcriptase reversa | AD ou AR | 1-7% |
| <i>CTC1</i> | Capping telomérico | AR | 1-3% |
| <i>PARN</i> | Codificador de proteínas do complexo de reparação | AR | <1% |
| <i>NHP2</i> | Componente da telomerase | AR | <1% |
| <i>WRAP53</i> (<i>TCAB1</i>) | Holoenzima telomerase | AR | <1% |
| <i>ACD</i> (<i>TPPI1</i>) | Componente do complexo proteico “shelterin” | AD ou AR | <1% |
| <i>NOP10</i> | Componente da telomerase | AR | <1% |
| <i>POT1</i> | Componente do complexo proteico “shelterin” | Desconhecida | Desconhecida |
| <i>OBFC1</i> (<i>STN1</i>) | Capping telomérico | | |
| <i>NAF1</i> | Componente da telomerase | | |

Fonte: Savage,S ; García,M. Teruya-Feldstein,J; Wegman, T., Savage,S. (20–22)

3.3.2. Manifestações Clínicas

A tríade mucocutânea característica consiste na coexistência de displasia ungueal, pigmentação cutânea reticular do pescoço e parte superior do tórax e leucoplaquia oral (Figura 8). Contudo, está presente em apenas 46% dos doentes com DC, sendo que 75% têm pelo menos um dos sinais. (4) Outros achados clínicos também comuns são estenose do ducto lacrimal, esofágica e uretérica, fibrose pulmonar, retinopatia exsudativa, epífora e blefarite, doença neuropsiquiátrica, hipogonadismo, necrose avascular do ombro ou anca, atraso de desenvolvimento, cabelo grisalho precoce, alopecia, osteoporose, doença hepática, doença periodontal, taurodontia e diminuição do rácio raiz/coroa. (18,20,23)

A DC ocorre associada ao risco de desenvolvimento de SMD, LMA, linfoma não-Hodgkin e tumores sólidos, principalmente carcinomas escamosos da cabeça e pescoço e carcinomas do colo do útero e de células basais. (1,20)

A falência medular atinge uma incidência cumulativa de 50% aos 50 anos sendo que a DC deve mesmo ser considerada como potencial etiologia em indivíduos abaixo desta idade, sem fatores de risco, cuja AF foi excluída e/ou apresentam carcinoma de células escamosas nas localizações já referidas. (18,24,25)

As formas graves caracterizam-se por hipoplasia cerebelar, microcefalia, imunodeficiência, atraso de desenvolvimento intrauterino e início precoce de pancitopenia, no caso da Síndrome de Hoyerral Hreidarsson, e retinopatia exsudativa bilateral, atraso de desenvolvimento intrauterino, anemia aplástica e calcificações do sistema nervoso central, no caso do Síndrome Revesz. (4,21) A doença Coats-plus é uma microangiopatia cerebroretinal com calcificações e quistos que, além de anemia, trombocitopenia, osteopenia e alterações nas unhas, pele e cabelo, cursa frequentemente com atraso de desenvolvimento. (20,21)



Figura 8. Tríade mucocutânea da DC. Fonte: Shimamura, A. Alter, B.(4) Da esquerda para a direita observam-se displasia ungueal, pigmentação cutânea reticular do pescoço/parte superior do tórax e leucoplaquia oral.

3.3.3. Diagnóstico

A idade média de diagnóstico é aos 14 anos, podendo, contudo, variar desde o nascimento até à idade adulta avançada. (4)

O diagnóstico diferencial da DC passa por excluir anemia aplásica adquirida ou outras SFM (principalmente AF), mas também pela exclusão de fibrose pulmonar idiopática e outras doenças com displasia ungueal.(20)

Para a confirmação do diagnóstico é necessário averiguar o comprimento telomérico, podendo ser usadas as técnicas de Southern-blot, reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real ou citometria de fluxo e hibridização fluorescente *in situ*. A execução desta última técnica em diferentes subconjuntos de leucócitos circulantes (granulócitos, linfócitos T *naive*, linfócitos T memória, linfócitos B, Células NK) revelou-se o método mais sensível e específico. Um comprimento telomérico abaixo do primeiro percentil para a idade, nos diferentes subconjuntos de leucócitos, é altamente sensível e específico para o diagnóstico de DC. (4,18,21,24) De notar que o encurtamento telomérico excessivo não é específico da DC e que doentes com as formas severas apresentam telómeros mais curtos que doentes com a forma

clássica. Por fim, deve ser feita a análise genética para os genes já identificados como responsáveis pela DC. (21)

Assim, os critérios para o diagnóstico de DC incluem anomalias físicas (pelo menos 2 sinais da tríade mucocutânea ou 1 destes sinais e 2 ou mais dos restantes achados usualmente presentes), falência medular, SMD ou LMA, tumores sólidos, fibrose pulmonar, e comprimento telomérico curto. (20)

3.3.4. Tratamento

O tratamento para a DC é muito semelhante ao da AF. Este só deve ser iniciado se as manifestações hematológicas forem graves ou sintomáticas, sendo que até aí deve ser adotada uma estratégia de vigilância ativa das contagens celulares periféricas e da medula óssea. (25) Entre 50 a 70% dos doentes com DC responde ao tratamento com androgénios, embora, neste caso, sejam usadas doses mais baixas porque a sensibilidade aos mesmos é maior. O transplante de células estaminais hematopoiéticas é curativo para as manifestações hematológicas não malignas, contudo, a quimioterapia e imunoterapia associadas aumentam o risco de fibrose pulmonar, doença hepática e doença veno-oclusiva, sendo uma opção que acarreta maior morbi-mortalidade para a DC, em comparação com as restantes SFM. (4,18,21,24)

Estes doentes devem ser vigiados regularmente para os carcinomas escamosos mais frequentes na DC assim como para a função pulmonar, sendo que o transplante pulmonar pode ser uma hipótese nos casos mais graves de fibrose. (4,25)

3.4. Anemia de Diamond- Blackfan

3.4.1. Patogénese

A Anemia de Diamond-Blackfan é uma ribossomopatia caracterizada, sobretudo, por anemia, anomalias congénitas (principalmente dismorfismos craniofaciais) e predisposição

neoplásica(18) e tem uma incidência estimada de 4-5 casos por milhão de nados vivos. (26) Relatam-se diversas mutações nas proteínas ribossômicas (PR's) das subunidades pequena (40S) e grande (60S) do ribossoma, cuja haploinsuficiência se pensa ser a causa da doença (Figura 9), apresentando estas um padrão de hereditariedade autossômica dominante. Destas, 25% atribuem-se à mutação no gene RPS19 (Tabela 5). Foram ainda recentemente descobertas mutações no gene GATA1, com transmissão ligada ao X, que vieram questionar o papel principal do ribossoma na doença. (18) Ainda assim, em quase 50% dos doentes com DBA não se identificam mutações já conhecidas, pelo que se pressupõe existirem ainda genes por identificar. (4)

A patogênese desta doença assenta no pressuposto de que alterações na biogênese ribossômica induzem um aumento dos níveis de p53 que, por sua vez, provocam um aumento da apoptose, principalmente, nos precursores eritróides, que têm um limite baixo para a indução pelo p53. (7) Aquando do processamento do pré-rRNA, os erros podem afetar a transcrição de ADN e ativar os checkpoints da replicação na via ATR/ATM, aumentando os níveis de p53. O nucléolo é responsável pela resposta ao stress e pela manutenção de níveis baixos de p53 na célula. A disrupção do nucléolo pode ocorrer por défice de PR's ou por estes não serem incorporados nos ribossomas, ligando-se em demasia ao MDM2 (regulador negativo do p53) e impedindo a normal ligação deste à p53, provocando “estabilização” e paragem do ciclo celular e induzindo a apoptose. Outra forma de regulação negativa do MDM2 resulta dos níveis aumentados de MYC e RAS nos doentes com DBA. Pode ainda ser originada uma resposta independente da p53 face a uma alteração ou diminuição da atividade ribossômica no citoplasma. Espécies reativas de oxigénio e níveis diminuídos de ATP também podem culminar

na sua ativação. (27)

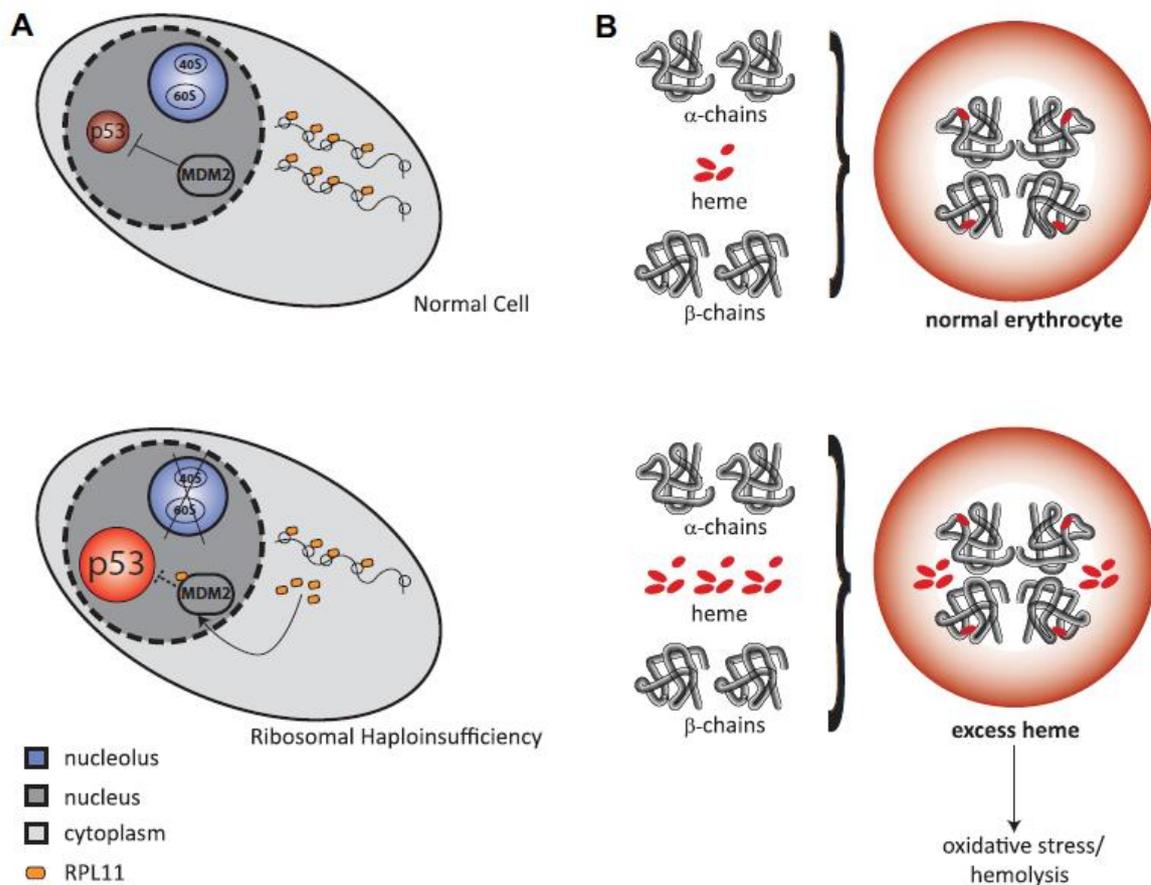


Figura 9. Haploinsuficiência ribossômica e as suas consequências celulares. Fonte: Narla, A. e L.Ebert, B. (26) No esquema A ilustra-se a acumulação de proteínas ribossômicas livres (RPL11) como consequência da interrupção da biogênese ribossômica. Estas proteínas vão ligar-se a MDM2, um repressor da p53, culminando em apoptose celular. Outro potencial mecanismo para o desenvolvimento de anemia ilustra-se no esquema B: a interrupção da biogênese ribossômica pode levar ao atraso na tradução dos genes das globinas, resultando na acumulação excessiva de heme livre e, conseqüentemente, apoptose.

Tabela 5. Genes responsáveis pela DBA e percentagem de doentes afetados.

| Genes responsáveis pela DBA | |
|-----------------------------|------|
| <i>RPS19</i> | 25% |
| <i>RPL5</i> | 7% |
| <i>RPS26</i> | 6.5% |
| <i>RPL11</i> | 5% |
| <i>RPL35A</i> | 3% |
| <i>RPS10</i> | 2.5% |
| <i>RPS24</i> | 2% |
| <i>RPS17</i> | <1% |
| <i>RPS7</i> | |
| <i>RPL26</i> | |
| <i>GATA1</i> | |
| <i>RPL15</i> | |
| <i>RPS29</i> | |
| <i>RPS28</i> | |
| <i>TSR2</i> | |
| <i>RPL31</i> | |
| <i>RPS27</i> | |
| <i>RPL27</i> | |

Fonte: Danilova,N. Gazda,H. (27)

3.4.2. Manifestações Clínicas

A manifestação inicial da doença ocorre durante o primeiro ano de vida na sequência da aplasia de células eritróides. Surge na forma de anemia macrocítica normocrómica isolada com reticulopenia, traduzindo-se por palidez acentuada e letargia entre os 2 e os 4 meses de idade. (18,23,26)

Há registo de 40% a 50% de doentes com anomalias congénitas (Tabela 6), do tipo dismorfismos craniofaciais (Figura 10), deformidades dos membros superiores (Figura 11),

defeitos genitourinários, anomalias cardíacas, defeitos oculares, pescoço alado, anomalia Klippel-Feil e deformidade de Sprengel e atraso no crescimento neonatal. (18,25)

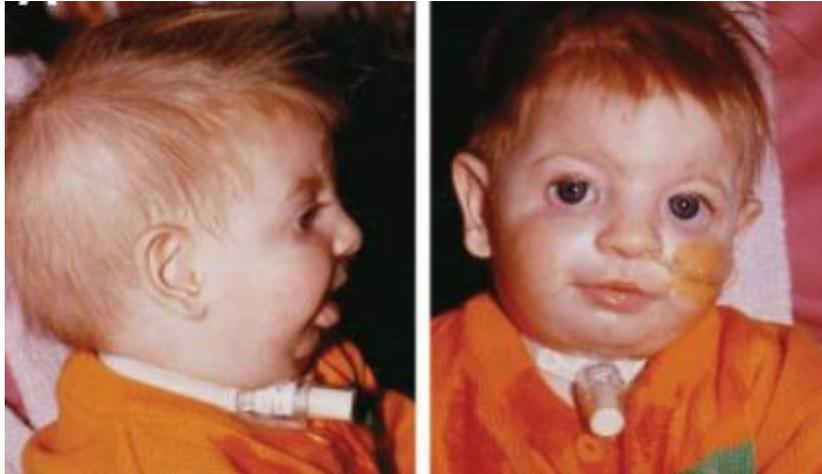


Figura 10. Dismorfismos craniofaciais num doente com DBA. Fonte: Narla,A. Ebert,B. (26)

Doente que apresenta baixa implantação da linha do cabelo e sobrancelhas, micrognatia e dismorfismos do pavilhão auricular.



Figura 11. Polegar trifalângico num doente com DBA. Fonte: Narla,A. Ebert,B. (26).

Tabela 6. Anomalias congénitas mais frequentes na DBA

| Anomalias | | % doentes afetados |
|---|--|--------------------------|
| Dismorfismos craniofaciais | Hipertelorismo, microcefalia, micrognatia, microtia, baixa implantação do pavilhão auricular e da linha do cabelo, epicanto, ptose, espessamento do lábio superior espesso, fenda labial /palatina | 21-36% |
| Deformidades dos membros superiores | Polegar trifalangico, bífido, subluxado ou hioplastico; sindactilia; eminencia tenar achatada; ausência de artéria radial | 9-11% |
| Defeitos genitourinários | Rim ausente ou em ferradura, hipospadia | 7-19% |
| Anomalias cardíacas | Defeitos septais auriculares ou ventriculares, coartacção da aorta, outras anomalias | 7-15% |
| Olhos | Glaucoma e catarata congénitos, estrabismo | 12% |
| Pescoço alado | | |
| Anomalia Klipel-Feil | | |
| Deformidade de Sprengel | | |
| Atraso no crescimento neonatal, baixa estatura e dificuldades de aprendizagem | | |

Fonte: Khincha, P. Savage, S. e Wilson et al. (18,25)

Alguns estudos sugerem que existe uma relação entre as anomalias encontradas e o genótipo, sendo que mutações em *RPL5* se associam a maior frequência de anomalias físicas, incluindo fenda labial e palatina, do que os doentes com mutação em *RPS19*. O mesmo acontece para mutações em *RL11* às quais se associam mais anomalias isoladas do polegar. (5,26) Já os doentes com mutações *GATA1* não apresentam anomalias congénitas. (27) O espectro fenotípico dos doentes com DBA é muito amplo, mesmo para a mesma mutação, indo

de portadores assintomáticos a doentes com anemias graves, colocando a hipótese de existirem modificadores genéticos de grande relevo ainda não identificados. (28)

Doentes com DBA apresentam também predisposição para neoplasias malignas, principalmente SMD, carcinoma do cólon e pulmão, osteossarcoma, LMA e tumores genitourinários, tendo um risco 5 vezes maior que a população em geral com uma incidência acumulada de 22% aos 46 anos de idade. (1,18,25)

3.4.3. Diagnóstico

O diagnóstico começa a ser suspeito aquando da apresentação inicial atrás referida, mas o achado que o confirma é a reticulopenia e a aplasia eritrocitária medular, com as restantes linhagens preservadas. Podem ser encontrados níveis aumentados de adenosina desaminase eritrocitária (eADA), eritropoietina, hemoglobina fetal, antígeno de membrana i, ferro, folato e vitamina B12, contudo, não são essenciais ao diagnóstico. Para além de outras SFM, o diagnóstico diferencial faz-se principalmente com eritroblastopenia transitória da idade e infeção por parvovírus, sendo que estas habitualmente têm resolução espontânea. (18,23)

Os níveis de eADA podem ser usados como auxiliar diagnóstico, contudo aproximadamente 16% dos doentes terão níveis normais, sendo que assim o é em todos os doentes com mutações GATA1 (23,28)

Por fim, deve ser tentada a identificação da mutação em causa através de sequenciação. (26)

3.4.4. Tratamento

As transfusões sanguíneas são o pilar principal do tratamento no que diz respeito ao controlo sintomático, contudo, como em todos os casos de transfusões crónicas, a sobrecarga de ferro pode ser um problema, devendo ser ministrado deferasirox, deferoxamina ou deferiprona, quelantes orais, após a 10^a-15^a transfusão. Os corticosteróides orais são a primeira

linha da terapêutica da DBA, usualmente prednisolona, na dose de 2mg/kg/dia, iniciada quando a anemia compromete a função cardiovascular e o desenvolvimento. Aproximadamente 80% dos doentes com DBA respondem a esta terapêutica, mas os seus efeitos colaterais tendem a ser graves com a cronicidade e o aumento de dose: atraso no crescimento, aumento de peso, hipertensão, diabetes mellitus, infecções, gastrite e desmineralização óssea. Se for necessário atingir doses tão elevadas de corticosteróides que provoquem imunossupressão, deve ser feita profilaxia para *Pneumocystis jiroveci*. (4,18,23)

A utilização de L-Leucina na terapêutica da DBA tem sido investigada ao longo dos últimos anos e têm sido obtidas melhorias significativas da anemia em modelos *in vitro* e *in vivo*, por ativar a via mTOR e não por subregulação da ativação da p53. (29)

Assim como para a generalidade das SFM, o transplante de células hematopoiéticas é a única forma de tratamento definitiva e, neste caso, deve ser pensado para os doentes que deixam de responder à corticoterapia. Contudo, é difícil de aplicar apenas numa linhagem de células afetadas. (4,18)

Em 20-25% dos doentes com DBA ocorre remissão espontânea, não previsível, não diminuindo, contudo, o risco de neoplasias malignas. (4)

3.5. Síndrome de Shwachman- Diamond

3.5.1. Patogénese

A Síndrome de Shwachman-Diamond (SSD) é também uma ribossomopatia que, além de disfunção medular, se apresenta com insuficiência pancreática exócrina e anomalias esqueléticas. (4,18,25,30,31) Tem uma incidência aproximada de 1 em cada 77 mil nascimentos (31), sendo ligeiramente mais comum no sexo masculino, com um rácio de 1.5:1.(4,25) Até ao momento, as mutações identificadas como responsáveis pelo SSD

encontram-se num só gene, SBDS, na localização 7q11, e explicam 90% dos casos de doença, apresentando uma hereditariedade autossômica recessiva. (4,25,30,31) Este gene codifica uma proteína com funções na maturação ribossômica, estabilização do fuso mitótico, proliferação celular, polimerização de actina e manutenção do estroma, ligando-se à subunidade grande do ribossoma, e pensa-se que este será essencial à vida uma vez que nunca se encontraram alelos nulos homozigóticos. (4,25,31)

Outra característica é a propensão para anomalias citogenéticas clonais, como i(7)(q10) ou del(20)(q11), na ausência de SMD ou LMA, sem haver necessariamente progressão para as mesmas. (25,31)

3.5.2. Manifestações Clínicas

A disfunção medular manifesta-se principalmente por neutropenia, intermitente ou persistente, que ocorre em 88-100% dos casos de SSD. Pode também coexistir anemia (usualmente com macrocitose) ou trombocitopenia, cada uma em aproximadamente 50% dos doentes, podendo evoluir para anemia aplástica em menos de 20%. (4,18,25)

A insuficiência pancreática exócrina manifesta-se, usualmente, nos primeiros meses de vida através de mal absorção e esteatorreia. (18) Durante a infância, metade dos doentes com SSD, apresenta melhoria na função exócrina, mesmo sem suplementação. (30)

A baixa estatura domina entre as anomalias esqueléticas mais frequentes, mas é também comum o aparecimento tardio dos centros de ossificação secundários, disostose metafisária, diminuição da cartilagem de crescimento e do osso cortical, anomalias articulares e das costelas, polidactilia, osteopenia ou osteoporose e fraturas vertebrais de compressão (25,30,31)

Os doentes com SSD têm um risco aumentado de SMD, LMA, infecções severas, hepatomegalia, enteropatia e déficit em algumas atividades cognitivas. (25,30)

3.5.3. Diagnóstico

O diagnóstico ocorre usualmente na infância, embora possa ocorrer apenas em idade adulta, quando a sintomatologia é ligeira. (25)

Os principais diagnósticos diferenciais são a fibrose quística (causa de disfunção pancreática), a neutropenia transitória medicamentosa ou infecciosa e a hipoplasia cartilagem-cabelo (pelo envolvimento multissistémico mas, em especial, pelas anomalias esqueléticas). (31)

Doentes com SSD apresentam níveis diminuídos de tripsinogénio sérico (analisado em crianças com idade inferior a 3 anos) ou níveis diminuídos de isoamilase sérica (em crianças com idade superior a 3 anos). Apresentam também um aumento da excreção fecal de gordura nas 72 horas. As vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K) encontram-se diminuídas e as transaminases hepáticas podem estar, ou não, elevadas. A ecografia ou tomografia computadorizada pancreática revelam infiltração adiposa e tamanho pequeno do pâncreas tendo em conta a idade. A medula óssea revela-se hipoplásica e com infiltração adiposa. Contudo, a certeza diagnóstica é feita com a identificação da mutação bialélica no gene SBDS. (18,31)

3.5.4. Tratamento

Os doentes com SSD devem ser suplementados com vitaminas lipossolúveis e enzimas pancreáticas. Transfusões sanguíneas ou plaquetares devem ser consideradas no tratamento de citopenias. Em caso de infeções e neutropenias graves e recorrentes, está indicado o uso de G-CSF concomitantemente com profilaxia antibiótica. Algumas das anomalias esqueléticas podem necessitar de correção cirúrgica, especialmente se se tratarem de articulações ou costelas. (18,31)

O transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas pode estar indicado em doentes com aplasia grave ou evidência de leucemia ou transformação mielodisplásica, contudo, a mortalidade pós-transplante nestes doentes é elevada. (18,31)

O seguimento dos doentes com SSD deve ser feito com hemogramas completos frequentes, exame da medula óssea de anual a triannual, densitometria óssea e radiografia das principais articulações afetadas antes, durante e após o pico de crescimento, monitorizando também durante o processo o estado de desenvolvimento e nutricional. (31)

3.6. Síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio

3.6.1. Patogénese

A Síndrome de trombocitopenia e ausência de rádio (TAR) é uma SFM que se caracteriza essencialmente por trombocitopenia e anomalias esqueléticas, principalmente a ausência de raios, e tem uma incidência de 1 em cada 240 mil nascimentos.(32) Apresenta uma hereditariedade complexa sendo necessário adquirir duas mutações, uma de cada progenitor, sendo uma microdeleção cromossómica no gene *RBM8A*, na localização 1q21.1 num dos alelos, e um polimorfismo de nucleotídico único, SNP, no outro alelo. (18,25,32) Os SNP's patológicos identificados encontram-se na região 5'UTR (região não codificante da extremidade 5) e no primeiro intrão do gene *RBM8A*. (25,32) Este gene codifica a proteína Y14, que faz parte do complexo de junção de exões, o qual é essencial ao processamento de ácido ribonucleico (RNA) e cuja expressão se encontra diminuída em plaquetas de doentes com TAR. (25,32) De notar que a resposta das plaquetas destes doentes à trombopoietina se encontra diminuída e os megacariócitos são menos diferenciados, sem contudo se encontrar mutação nos genes responsáveis por estes processos. (33)

3.6.2. Manifestações Clínicas

A contagem plaquetar inferior a $50 \times 10^9/L$ e a ausência bilateral de rádio (unilateral em apenas 2% dos casos (4,18)) definem a TAR (Figura 12Figura 12). A clínica inaugural surge habitualmente no primeiro ano de vida sob a forma de hemorragias que tendem a melhorar a partir dos 2 anos, apesar de não atingirem valores normais. (18,32,33) São ainda de mencionar outras anomalias esqueléticas, nomeadamente ulna e/ou úmero hipoplásicos, focomelia, anomalias dos ombros e joelhos, membros inferiores arqueados, displasias da anca e dismorfismos faciais (4,28) bem como uma grande prevalência de intolerância ao leite de vaca (47% dos doentes com TAR) e anomalias gastrointestinais que tendem a agravar a trombocitopenia, anomalias geniturinárias, anomalias renais, presentes em 23%, e anomalias cardíacas (principalmente defeitos septais) em 15%. Não é comum o desenvolvimento de outras citopenias. (18,28,32,33) Contudo, há a reportar casos de reações leucemóides transitórias, com contagens leucocitárias superiores a 35000 células/mm³. (18,28)



Figura 12. Membro superior de um doente com TAR.

Fonte: Shimamura, A. Alter, B.(4) Ausência de rádio e polegares presentes (apesar de não apresentarem forma e implantação normais) – distinção de AF.

3.6.3. Diagnóstico

O principal diagnóstico diferencial é feito com as restantes SFM, principalmente com AF, sendo que a distinção é possível pela presença de polegares característicos e pelo teste de fragilidade cromossômica que é normal na TAR. (4,33)

Precocemente, pode ser detetada a ausência de raios no período pré-natal, através da ecografia. (18) Se testada, a medula óssea revela megacariócitos ausentes ou pequenos e anómalos, com as restantes linhagens preservadas, não sendo, contudo, necessário ao diagnóstico. (4,25) Este é confirmado testando a banda cromossômica de deleção mínima de 200 kb e a variante *RBM8A*. (18)

3.6.4. Tratamento

A abordagem terapêutica desta doença assenta essencialmente no tratamento de suporte com transfusões plaquetares, maioritariamente na infância, e, posteriormente, tratamento ortopédico das anomalias esqueléticas visando o aumento de função do membro superior. É ainda importante a evicção de produtos lácteos nos doentes com alergia comprovada. (18,25,28) O transplante de células progenitoras hematopoiéticas é raramente necessário mas pode ser curativo. (4)

3.7. Trombocitopenia amegacariocítica congénita

3.7.1. Patogénese

A trombocitopenia amegacariocítica congénita (CAMT) é uma SFM muito rara que se manifesta por trombocitopenia grave isolada, logo após o nascimento e sem anomalias congénitas características, evoluindo frequentemente para aplasia medular. (4,18,34) Apresenta, na sua forma mais comum, uma hereditariedade autossômica recessiva, com uma

prevalência de 0,12 a 0,24% em recém-nascidos. (34) A mutação responsável encontra-se no gene *MPL* que codifica o recetor da trombopoietina. A trombopoietina estimula a megacariocitopoiese aumentando o número, tamanho e ploidia dos megacariócitos, promove a expressão de marcadores específicos plaquetares e contribui para a manutenção do número de células hematopoiéticas, exercendo a sua função biológica através da ligação ao seu recetor, c-MPL, que se encontra apenas no tecido e células hematopoiéticos. (35) O tipo de mutação permite a distinção entre os doentes: na de CAMT Tipo I, os doentes possuem mutações *nonsense* ou *frameshift* que levam à perda total de função, associando-se a falência medular precoce; na de CAMT Tipo II, os doentes apresentam mutações *missense* que lhes permitem preservar ainda alguma função c-MPL e as contagens plaquetares podem ter melhorias transitórias; habitualmente a falência medular surge numa idade média mais avançada. (33,35) É ainda considerada uma CAMT Tipo III nos casos em que não é possível identificar mutações em *MPL* mas existe megacariopoiese ineficaz. (35)

A idade de início da aplasia depende da gravidade do défice funcional deste recetor, o que pode ser explicado pelo papel essencial da trombopoietina na manutenção e expansão das células estaminais hematopoiéticas no período pós-natal, o que não acontece no período fetal.(34)

Há ainda a referir uma forma grave, ainda mais rara, a CAMT com sinostose rádio-ulnar, de hereditariedade autossómica dominante, que está relacionada com a mutação do gene *HOXA11*, que regula a diferenciação megacariocítica. (18,34)

3.7.2. Manifestações Clínicas

A apresentação inaugural dos doentes com CAMT é ainda no período neonatal sob a forma de trombocitopenia grave isolada, com contagens plaquetares abaixo de $50 \times 10^9/L$ em

70% dos doentes, usualmente acompanhada de petéquias e hemorragias da mucosa intestinal ou intracranianas.

Apesar de não se correlacionar com anomalias congénitas características, são comuns os defeitos oculares (estrabismo), os defeitos cardíacos e as anomalias cerebrais. (18,34,35)

Existe uma correlação fenótipo-genótipo, entre a gravidade da doença e a mutação genética que lhe deu origem (35), sendo que a evolução para pancitopenia constitui um grande risco, assim como o desenvolvimento de SMD ou LMA, mesmo sem a identificação prévia da trombocitopenia. (1,4)

Os doentes com CAMT com sinostose rádio-ulnar têm ainda limitação da pronação/supinação e defeitos esqueléticos e neurosensoriais. (34)

3.7.3. Diagnóstico

A CAMT é um diagnóstico de exclusão, pelo que, perante uma trombocitopenia grave neonatal, devem ser excluídas em primeiro lugar as hipóteses de trombocitopenia aloimune neonatal ou causas infecciosas (como toxoplasma, rubéola, citomegalovírus, herpes, sífilis, parvovírus).(18,33)

A medula óssea destes doentes pode ser, inicialmente, normocelular, com diminuição ou ausência dos megacariócitos, mas tende a diminuir progressivamente a sua celularidade com o avanço da doença, pelas razões já atrás explicadas. (4,18)

Ao diagnóstico, pode ser útil a obtenção de valores elevados de hemoglobina fetal, de antigénio i e de trombopoietina sérica, bem como achados de macrocitose, pancitopenia e MPL não encontrado na superfície plaquetar à citometria de fluxo. (34)

A confirmação pode ser obtida pela pesquisa de mutações bialélicas no gene *MPL*, ou, em caso de existência de anomalias radioulnares, pela investigação do gene *HOXA11*. (4,18)

3.7.4. Tratamento

Na CAMT o tratamento é essencialmente sintomático, através de transfusões plaquetares (quando necessárias) e de agentes fibrinolíticos, sendo o transplante de células estaminais a única opção terapêutica curativa. (4,18) A terapia génica pode constituir, no futuro, uma nova opção, estando a decorrer estudos nesse sentido. (33)

Contudo, o prognóstico é pouco favorável quando a aplasia medular se estabelece ainda na infância e a mortalidade por hemorragia grave e pós-transplante são também bastante elevadas, 30% e 20%, respetivamente. (35)

3.8. Neutropenia severa congénita (Síndrome de Kostmann)

3.8.1. Patogénese

A neutropenia severa congénita (NSC) é uma SFM que se apresenta logo no período neonatal ou pequena infância com uma contagem neutrofílica inferior a $0.5 \times 10^9/L$ e infeções ameaçadoras de vida. (5,36,37) Tal como a maioria das doenças deste grupo, confere um risco acrescido de desenvolvimento de LMA e SMD, que ronda os 2% por ano. (4,5,18)

A causa mais frequente desta patologia são mutações no gene que codifica a elastase neutrofílica, o gene *ELA2 (ELANE)*, que ocorrem por transmissão autossómica dominante, mas também ocorrem em casos esporádicos e é responsável por aproximadamente 50% dos casos. Nos restantes casos, a origem relaciona-se com mutações nos genes *HAX1*, *G6PC3*, *WAS*, *GFII* e *CSF3R*, *JAGN1* e *VPS45*, ilustrados na Tabela 7. (18,36,37)

Em doentes com NSC associam-se também mutações no cromossoma 7 (perda completa ou parcial), que se relaciona com a transformação mielóide.(25)

Inicialmente foi denominada Síndrome de Kostmann, um distúrbio autossómico recessivo, identificado em famílias suecas e relacionado com a mutação bialélica do gene

HAX1, à qual se associavam contagens neutrofílicas mais baixas, inferiores a $0.2 \times 10^9/L$. Com posteriores investigações, a denominação foi alargada para NSC, englobando os genes já acima referidos. (18,37)

A nível medular existe uma interrupção na maturação dos neutrófilos em desenvolvimento durante o estágio de promielócito/mielócito e, apesar do avanço na identificação das mutações associadas a esta patologia, ainda não foi possível chegar a uma explicação abrangente dos mecanismos fisiopatológicos da NSC, sabendo-se apenas que para a apoptose destes precursores contribuem a resposta às proteínas *unfolded*, stress reticular endoplasmático, transporte lisossómico, disfunção mitocondrial e defeitos de glicosilação. (5,18)

Como resultado final, existe uma anomalia estrutural na formação dos grânulos primários neutrofílicos que os torna deficitários em enzimas hidrolíticas antimicrobianas, incluindo α -defensinas. (36)

Tabela 7. Genes envolvidos na patogénese da NCS

| Gene | Hereditariedade | Função |
|--------------|-----------------|--|
| <i>ELA2</i> | AD | Codifica elastase neutrofílica – serina protease dos grânulos primários |
| <i>CSF3R</i> | AD | Codifica o recetor do fator de estimulação de colónias de granulócitos. |
| <i>HAX1</i> | AR | Proteína anti-apoptótica, homóloga da família bcl2 |
| <i>G6PC3</i> | AR | Hidrólise da glucose-6-fosfato; Interveniente na gliconeogénese e glicogenólise |
| <i>WAS</i> | Ligado ao X | Exclusiva das células hematopoiéticas com função regulatória sobre a polimerização da actina, envolvida na sinalização, interação e mobilidade celular |
| <i>GFI1</i> | AR | Repressor transcricional |
| <i>JAGNI</i> | AR | Codifica proteína do retículo endoplasmático |
| <i>VPS45</i> | AR | Codifica proteína presente nas membranas celulares dos leucócitos |

Adaptado de: Horwitz et al. (36) e Ward and Dale (37)

3.8.2. Manifestações Clínicas

Como já referido anteriormente, as infeções graves são um ponto chave na apresentação da doença, sendo que, aos 6 meses, 90% dos doentes desenvolveu alguma. Mais frequentemente tratam-se de infeções bacterianas como abscessos cutâneos e dos tecidos profundos, úlceras orais e pneumonia, sendo a onfalite a intercorrência mais típica. (18,25) Não existem outros achados físicos associados e as restantes linhagens hematológicas não apresentam alterações. (18)

3.8.3. Diagnóstico

O diagnóstico desta patologia é feito essencialmente pelo quadro de apresentação já atrás referido, sendo o principal diagnóstico diferencial o de outra neutropenia congénita, a neutropenia cíclica, também causada por mutações no gene *ELA2*, mas de carácter ondulante (cíclico) no que se refere à neutropenia. A medula óssea destes doentes, se analisada, revela-se normocelular com bloqueio da maturação mielóide. (18)

3.8.4. Tratamento

O aparecimento da terapêutica com G-CSF melhorou muito o prognóstico dos doentes com NSC, que usualmente morriam na primeira/segunda décadas de vida por infeções severas, já que para além do papel no aumento da produção de neutrófilos, terá um papel fulcral na proliferação e sobrevivência dos precursores neutrofílicos ao longo da sua diferenciação.(37) Contudo, altas doses propiciam a transformação maligna. (25,37) É comum serem encontrados também defeitos de mineralização e osteoporose nos doentes com NSC, mas pensa-se que estes advêm do uso de G-CSF e não estão diretamente relacionados com a doença.(36) Atualmente, o G-CSF é o pilar da profilaxia de infeções ameaçadoras da vida, uma vez que é eficaz na manutenção de níveis de neutrófilos capazes de reduzir o risco de infeção bacteriana na maioria dos doentes. (18) Ainda assim, a incidência cumulativa de morte por sépsis aos 15 anos é de 12%.(25)

Outro alvo terapêutico é o STAT5, um fator de transcrição mediador de sobrevivência dos granulócitos neutrofílicos, que se provou *in vitro* poder ser ativado pelo uso de corticosteroides.(37)

O transplante de células estaminais hematopoiéticas é o único tratamento curativo para a NSC e está usualmente indicado para casos não responsivos a G-CSF ou para doentes com LMA ou SMD.(25)

Não menos importante, o tratamento com antibioterapia precoce apropriada a cada caso aquando de infeções é fulcral no prognóstico e sobrevivência destes doentes. (18)

3.9. Hipoplasia da cartilagem do cabelo

3.9.1. Patogénese

A Hipoplasia da cartilagem do cabelo (HCC) é uma SFM cuja incidência não é conhecida, sabendo-se apenas ser mais frequente entre Amish e em finlandeses. Integra o grupo das ribossomopatias e caracteriza-se principalmente por cabelo hipoplásico, displasia metafisária, disfunção imune e disfunção medular e predisposição neoplásica. O gene responsável é o *RMRP*, localiza-se no locus 9p13 e integra o complexo de processamento do RNA mitocondrial. A HCC apresenta uma hereditariedade autossómica recessiva e está incluída num grupo de displasias metafisárias provocadas por mutações neste mesmo gene. Assim, pensa-se que interfere na proliferação celular por interferir na síntese de RNA ribossómico, nomeadamente por alterações do fuso mitótico e interação com a TERT. (23,26,38)

3.9.2. Manifestações Clínicas

Entre as manifestações clínicas, uma das mais prevalentes, presente quase na totalidade dos casos, é a baixa estatura. A disfunção medular apresenta-se sobretudo na forma de anemia macrocítica e/ou linfopenia. A HCC caracteriza-se também por anomalias do crescimento capilar (que é escasso no couro cabeludo, pestanas, sobrancelhas e pêlo corporal), displasia ectodérmica e imunodeficiência, em 88% dos doentes, por linfopenia e função deficitária dos linfócitos T, podendo, em alguns casos, ser inclusive afetada a linhagem B, com diminuição dos níveis de imunoglobulina G e A. É uma síndrome com predisposição neoplásica, sendo que 6-10% destes doentes desenvolvem linfoma não-Hodgkin e carcinomas de células basais.

As anomalias ósseas surgem habitualmente após os 2 anos de idade e envolvem em maior escala as metáfises e, em menor escala, as epífises. Pode ainda existir diminuição da amplitude de pronação, supinação e extensão do cotovelo, laxidez ligamentar com hipermobilidade articular, lordose lombar e escoliose. Unhas pequenas e hipoplásicas e atrasos na erupção dentária são outros aspetos já relatados. A HCC cursa também em alguns casos com um risco aumentado de bronquiectasias e envolvimento gastrointestinal, nomeadamente malabsorção, megacólon congénito ou doença de Hirschsprung. Nos homens, é comum haver defeitos na espermatogénese, embora com níveis hormonais normais, devido aos defeitos na proliferação celular. (26,38–40)

3.9.3. Diagnóstico

Apesar de toda a variabilidade de apresentações, a suspeita diagnóstica assenta essencialmente na presença dos principais achados acima referidos. A radiografia pode acrescentar dados importantes à clínica, nomeadamente, ossos longos de tamanho diminuído e de calibre aumentado, com displasia metafisária e áreas quísticas, mais predominantemente nos joelhos e tornozelos, epífises com formas globulares nos fémures, joelhos e tornozelos, fíbula de tamanho aumentado em relação à tíbia, metacarpos curtos e em forma de bala e falanges com epífises em forma de cone. Assim, baixa estatura e displasia ectodérmica devem levantar a suspeita de HCC, sendo posteriormente confirmado o diagnóstico com a identificação de mutações bialélicas do gene responsável, o *RMRP*. (38,39)

3.9.4. Tratamento

O tratamento é, neste caso, e uma vez mais, essencialmente de suporte, com transfusões sanguíneas, tratamento retroviral precoce ou profilaxia antibiótica quando a imunodeficiência é severa ou existem infeções recorrentes. O transplante alogénico de células estaminais é o

único tratamento curativo disponível e deve ser ponderado em doentes com défice severo de linfócitos T com ou sem afeção das células B. (26,39)

3.10. Síndrome de Pearson

A síndrome de Pearson é uma SFM muito rara causada por deleções no ADN mitocondrial e caracterizada por alterações medulares e metabólicas, nomeadamente insuficiência pancreática exócrina. (4)

A primeira apresentação da doença é, usualmente, a anemia macrocítica sideroblástica isolada ou em associação com trombocitopenia e neutropenia, à qual se segue a disfunção exócrina do pâncreas por fibrose, que se manifesta clinicamente por diarreia crónica, malabsorção e problemas de desenvolvimento. Pode existir também, embora menos frequente, afeção renal (tubulopatia com aminoacidúria), hepática (hepatomegália com citólise e colestase), das glândulas endócrinas (diabetes mellitus e insuficiência adrenal), do sistema neuromuscular e do coração. (41)

No medulograma encontram-se vacúolos citoplasmáticos nos precursores eritróides (por vezes também nos precursores mielóides) e sideroblastos em anel. O diagnóstico definitivo é possível com a identificação do espectro de deleções de ADN mitocondrial. (4,41)

O tratamento é essencialmente de suporte, podendo-se recorrer ao uso de transfusões sanguíneas e plaquetares, eritropoietina ou G-CSF sendo que, na maioria dos casos, a medula óssea apresenta uma evolução favorável, possivelmente devido à vantagem seletiva das células estaminais com maior número de mitocôndrias funcionantes. Os distúrbios metabólicos corrigem-se com combinações de vitaminas e cofatores. Contudo, a função orgânica deteriora-se e os que sobrevivem após a infância podem desenvolver síndrome Kearns-Sayre, uma condição primariamente caracterizada por oftalmoplegia crónica progressiva externa,

retinopatia pigmentada e uma das seguintes características: proteínas do líquido cefalorraquidiano superiores a 1g/L, ataxia cerebelar ou bloqueio cardíaco. (4,41,42)

3.11. Disfunção plaquetar familiar

A disfunção plaquetar familiar (DPF) é uma outra SFM na qual se destaca a propensão para malignização mielóide. (25) O defeito plaquetar associado manifesta-se não só em número, por trombocitopenia com plaquetas de tamanho normal, mas também através de disfunção da agregação plaquetar, pelo que a contagem plaquetar, que habitualmente tem um défice ligeiro a moderado, não traduz diretamente a severidade da doença, podendo ser os episódios hemorrágicos mais graves que o esperado ou, pelo contrário, não haver história deles. (33,43,44)

Tem um carácter hereditário autossómico dominante associado a mutações do gene *RUNX1* que codifica uma proteína envolvida no complexo de transcrição, necessário à hematopoiese. Algumas destas mutações atuam por haploinsuficiência, sendo as mais frequentes e tendo efeitos dominantes negativos. (33,44).

A incidência de LMA ou SMD é superior a 40%, com uma idade média de diagnóstico de uma destas transformações de 33 anos, variando, contudo, dos 6 aos 76 anos.(43) Esta progressão necessita usualmente de uma segunda mutação, *second hit*, corroborado pela penetrância incompleta para malignidade do gene *RUNX1* e pelo achado frequente de outras anomalias cromossómicas ao diagnóstico de LMA/SMD. (33,43,44) Apesar de não constituir a maior frequência de casos, é também possível que a malignização ocorra no sentido de leucemia linfoblástica aguda de células T. (43)

O tratamento desta trombocitopenia congénita é essencialmente de suporte e a vigilância hematológica regular é essencial para detetar a evolução maligna que, uma vez diagnosticada, deve ser tratada após a primeira remissão com transplantação. (33)

4. CONCLUSÃO

As síndromes de falência medular são patologias raras, mas de diagnóstico extremamente importante para os doentes. Este tem um impacto muito grande na gestão da terapêutica (quer médica, quer transplantação) e na prevenção de complicações e diagnóstico precoce de malignidade. A longo prazo, melhora a qualidade de vida e a sobrevivência destes doentes (principalmente se conseguido em idade precoce) e permite o aconselhamento genético apropriado e o *screening* das respetivas famílias. A maioria das síndromes tem repercussão na maioria das linhagens celulares manifestando-se na forma de aplasia medular, contudo, os fenótipos clássicos são considerados formas severas dentro do espectro variável que agora se conhece para estas síndromes, sendo por isso importante salientar que a sua ausência não deve ser sobrevalorizada no momento do diagnóstico: com a mudança do paradigma das SFM como síndromes pediátricas e com a admissão da possibilidade de existência de fenótipos patológicos mais frustres, é indicada a sua ponderação como diagnóstico diferencial após a exclusão das causas adquiridas.

A avaliação da falência medular é bastante complexa devido ao grau de sobreposição que pode existir nas diferentes etiologias, quer congénitas, quer adquiridas, sendo a anamnese detalhada e o exame físico cuidado dois pontos fulcrais para o seu sucesso.

Após o reconhecimento do complexo nuclear AF, o conhecimento acerca da oncologia molecular beneficiou de um enorme avanço sendo que, após a generalização da sequenciação de nova geração, tem sido rápida a identificação de novos genes. A aposta na investigação das SFM já demonstrou ser recompensadora através do estabelecimento de uma ligação tão improvável quanto a de síndromes raras a cancros familiares, tendo por base o estudo de mecanismos biológicos celulares primordiais.

Hoje em dia, o diagnóstico é possível pela sequenciação genética, contudo, há ainda casos por explicar, provavelmente, por ainda não se conhecerem as mutações responsáveis.

O único tratamento curativo disponível até ao momento é o transplante alogénico de células estaminais hematopoiéticas que, apesar de hoje em dia ter protocolos adaptados a estes doentes e ter atingido melhores taxas de sobrevivência a médio prazo, acarreta riscos elevados de complicações graves como a doença enxerto-versus-hospedeiro e a rejeição de enxerto. Pode ainda ser oferecido tratamento de suporte para alívio sintomático e diminuição das complicações inerentes.

No futuro, mais investigação é necessária, nomeadamente na avaliação dos achados clínicos e laboratoriais a longo prazo e no seu esclarecimento como complicações inerentes às SFM ou como efeitos secundários das terapêuticas administradas. Isto tem como objetivo a otimização da terapêutica a longo prazo com vista à aproximação da sobrevivência destes doentes à esperança média de vida. Espera-se ainda que a terapia génica, já em estudo, venha a colmatar as limitações existentes no tratamento e aumentar a sobrevivência com qualidade destes doentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Ana Bela Sarmiento Ribeiro, minha orientadora, e ao Dr. José Pedro Carda, meu coorientador, pela disponibilidade, ensinamentos e pelo seu inestimável contributo científico para este trabalho.

Agradeço à minha família, em especial à minha mãe, pelo encorajamento e apoio que sempre me deram em todos os momentos. Sem vocês não teria esta oportunidade de lutar pelos meus sonhos e objetivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Erlacher M, Strahm B. Missing Cells: Pathophysiology, Diagnosis, and Management of (Pan)Cytopenia in Childhood. *Front Pediatr*. 2015;3(July).
2. Sam C/, Weinzierl EP, Arber DA. The Differential Diagnosis and Bone Marrow Evaluation of New-Onset Pancytopenia Congenital Bone Marrow Failure Syndromes. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(9):9–29.
3. Fanconi Anemia Research Fund. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. 2014;307–32.
4. Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Blood Rev*. 2010;24(3):101–22.
5. Parikh S, Bessler M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24(1):23–32.
6. Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2010;95(8):1236–40.
7. Sakaguchi H, Nakanishi K, Kojima S. Inherited bone marrow failure syndromes in 2012. *Int J Hematol*. 2013;97(1):20–9.
8. Dong H, Nebert DW, Bruford EA, Thompson DC, Joenje H, Vasiliou V. Update of the human and mouse Fanconi anemia genes. *Hum Genomics*. 2015;9:32.
9. Tischkowitz M, Dokal I. Fanconi anaemia and leukaemia - Clinical and molecular aspects. *Br J Haematol*. 2004;126(2):176–91.
10. Al. DAMPVASSBD et. 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 C. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;
11. Shimamura A. Inherited bone marrow failure syndromes: molecular features.

- Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;63–71.
12. Bogliolo M, Surrallés J. Fanconi anemia: a model disease for studies on human genetics and advanced therapeutics. *Curr Opin Genet Dev.* 2015;33:32–40.
 13. Mamrak NE, Shimamura A, Howlett NG. Recent discoveries in the molecular pathogenesis of the inherited bone marrow failure syndrome Fanconi anemia. *Blood Rev.* 2016;
 14. Cappelli E, Ravera S, Vaccaro D, Cuccarolo P, Bartolucci M, Panfoli I, et al. Mitochondrial respiratory complex I defects in Fanconi anemia. *Trends Mol Med.* 2013;19(9):513–4.
 15. Geiselhart A, Lier A, Walter D, Milsom MD. Disrupted signaling through the fanconi anemia pathway leads to dysfunctional hematopoietic stem cell biology: Underlying mechanisms and potential therapeutic strategies. *Anemia.* 2012;2012.
 16. Kobayashi H, Ohno S, Sasaki Y, Matsuura M. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). *Oncol Rep.* 2013;30(3):1019–29.
 17. Dokal I. Fanconi's anaemia and related bone marrow failure syndromes. *Br Med Bull.* 2006;77–78(1):37–53.
 18. Khincha PP, Savage SA. Neonatal manifestations of inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(1):57–65.
 19. Alter BP. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. *Hematol / Educ Progr Am Soc Hematol.* 2007;29–39.
 20. Savage SA. Dyskeratosis Congenita. *GeneReviews.* 2015;3–8.
 21. Soledad Fernández García M, Teruya-Feldstein J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med.* 2014;5:157–67.
 22. Wegman-Ostrosky T, Savage SA. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic. 2017;9772:1–17.

23. Chirmomas SD, Kupfer GM. The inherited bone marrow failure syndromes. *PediatrClinNorth Am.* 2013;60(1557–8240):1291–310.
24. Bannon SA, Dinardo CD. Hereditary predispositions to myelodysplastic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
25. Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescents and young adults. *Ann Med.* 2014;46(6):353–63.
26. Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: Human disorders of ribosome dysfunction. *Blood J.* 2010;115(16):3196–205.
27. Danilova N, Gazda HT. Ribosomopathies: how a common root can cause a tree of pathologies. *Dis Model Mech.* 2015;8(9):1013–26.
28. Khincha PP, Savage SA. Genomic characterization of the inherited bone marrow failure syndromes. *Semin Hematol.* 2013;50(4):333–47.
29. Narla A, Payne EM, Abayasekara N, Hurst SN, Raiser DM, Look AT, et al. L-Leucine improves the anaemia in models of Diamond Blackfan anaemia and the 5q- syndrome in a TP53-independent way. *Br J Haematol.* 2014;167(4):524–8.
30. Dall’Oca C, Bondi M, Merlini M, Cipolli M, Lavini F, Bartolozzi P. Shwachman-diamond syndrome. *Musculoskelet Surg.* 2012;96(2):81–8.
31. Myers K. Shwachman-Diamond Syndrome. *GeneReviews.* 2014;
32. Albers CA, Newbury-Ecob R, Ouwehand WH, Ghevaert C. New insights into the genetic basis of TAR (thrombocytopenia-absent radii) syndrome. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23(3):316–23.
33. Geddis AE. Inherited thrombocytopenias: An approach to diagnosis and management. *Int J Lab Hematol.* 2013;35(1):14–25.
34. Ballmaier M, Germeshausen M. Advances in the understanding of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2009;146(1):3–16.

35. Al-Qahtani FS. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: A brief review of the literature. *Clin Med Insights Pathol.* 2010;(3):25–30.
36. Horwitz MS, Corey SJ, Grimes HL, Tidwell T. ELANE Mutations in Cyclic and Severe Congenital Neutropenia —Genetics and Pathophysiology. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2014;
37. Ward AC, Dale DC. Genetic and molecular diagnosis of severe congenital neutropenia. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(1):9–13.
38. Kwan A, Manning MA, Zollars LK, Hoyme HE. Marked variability in the radiographic features of cartilage-hair hypoplasia: Case report and review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158 A(11):2911–6.
39. Mäkitie O, Kostjukovits S. Cartilage-Hair Hypoplasia – Anauxetic Dysplasia Spectrum Disorders. *GeneReviews.* 2015;
40. Nakhoul H, Ke J, Zhou X, Liao W, Zeng SX, Lu H. Clinical Medicine Insights : Blood Disorders Ribosomopathies : Mechanisms of Disease. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2014;7–16.
41. Crippa BL, Leon E, Calhoun A, Lowichik A, Pasquali M, Longo N. Biochemical abnormalities in Pearson syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167(3):621–8.
42. Chinnery PF. Mitochondrial Disorders Overview. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle; 2014.
43. Liew E, Owen C. Familial myelodysplastic syndromes: A review of the literature. *Haematologica.* 2011;96(10):1536–42.
44. West AH, Godley LA, Churpek JE. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: A review and utility for translational investigations. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1310(1):111–8.