

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALESSANDRA FÁTIMA NEVES DE RODRIGUES ALVES

**ALTERAÇÕES TIREOIDIANAS E OUTRAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA DE FANCONI**

CURITIBA

2016

ALESSANDRA FÁTIMA NEVES DE RODRIGUES ALVES

**ALTERAÇÕES TIREOIDIANAS E OUTRAS ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS
EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM ANEMIA DE FANCONI**

Artigo apresentado como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica, Departamento de pediatria, Hospital de Clínicas. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Nesi França

CURITIBA

2016

Título do artigo: **Alterações tireoidianas e outras alterações endócrinas em crianças e adolescentes com Anemia de Fanconi**

Alessandra Fátima Neves de Rodrigues Alves¹, Suzana Nesi França²

¹ Aluna de Especialização em Endocrinologia Pediátrica da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil

² Professora adjunta da Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Curitiba, PR, Brasil

Correspondência para: Suzana Nesi França

Rua Padre Camargo, 250, Alto da Glória

CEP 80.060-240. Curitiba-PR Brasil

snisifranca@hotmail.com

Fone/Fax: 041-32042300

Título abreviado para títulos de páginas: Alterações tireoidianas e Anemia de Fanconi

Palavras-chave: Fanconi Anemia, Thyroid diseases, Hypothyroidism, Endocrine System Diseases

Número de palavras: 3842

Tipo do manuscrito: Artigo Original

RESUMO

Introdução: A Anemia de Fanconi (AF) é uma doença genética caracterizada por malformações congênitas, anormalidades hematológicas e predisposição a malignidades. Aproximadamente 80% dos pacientes apresentam alterações endócrinas. Este estudo descreve as alterações encontradas em crianças e adolescentes com AF acompanhados na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR no período de 2006 a 2015, enfatizando as características dos pacientes com alterações tireoidianas (AT). **Materiais e métodos:** Estudo observacional e retrospectivo, realizado por meio da revisão de prontuários. Analisaram-se características antropométricas, presença de alterações endócrinas e alterações da função tireoidiana. **Resultados:** Foram avaliados 85 pacientes (45 meninos) com mediana de idade de 10,5 anos. Observou-se que 77,6% apresentavam pelo menos uma alteração endócrina, sendo baixa estatura (BE) a mais encontrada (38,8%) e AT em 25,8%. A mediana de escore Z de estatura (EZE) do grupo com alteração endócrina foi menor do que a mediana do grupo sem alteração endócrina ($p=0,07$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medianas dos EZE e IMC entre os grupos com e sem AT. A AT mais frequente foi o hipotireoidismo subclínico, sendo que 45% dos pacientes com AT apresentaram BE. Dislipidemia foi observada em 25% dos pacientes com AF e em 59% dos pacientes com AT. **Conclusões:** As alterações endócrinas são freqüentes nos pacientes com AF, destacando-se a BE, as AT e a dislipidemia. A investigação e tratamento precoce são importantes para permitir melhor qualidade de vida para estes pacientes, uma vez que o transplante de células tronco hematopoiéticas tem permitido aumento da sobrevida.

ABSTRACT

Introduction: Fanconi Anemia (FA) is a genetic disease characterized by congenital malformations, hematologic abnormalities and predisposition to malignancy. Approximately 80% of patients have endocrine disorders. This study describes children and adolescents with FA followed at Pediatric Endocrinology Unit – Hospital de Clínicas -UFPR from 2006 to 2015, emphasizing characteristics of patients with thyroid dysfunction (TD). **Methods:** Observational and retrospective study performed by medical records analysis. Anthropometric characteristics, presence of endocrine and thyroid function disorders were analyzed. **Results:** We evaluated 85 patients (45 boys) with a median age of 10,5 years. It was observed that 77.6% had at least one endocrine abnormality, short stature (SS) was the most frequent (38.8%) and TD was observed in 25.8%. The median height Z score (HZE) in the group with endocrine disorder was lower than the median of the group without endocrine disorder ($p=0.07$). There was no statistically significant difference between the median of HZE and BMI between the groups with and without TD. The most frequent TD was subclinical hypothyroidism, and 45% of patients with TD presented SS. Dyslipidemia was observed in 25% of patients with FA and in 59% of patients with TD. **Conclusions:** The endocrine disorders are frequent in patients with FA, highlighting the SS, TD and dyslipidemia. Investigation and early treatment are important to allow better quality of life for these patients, since bone marrow transplantation have allowed increased survival.

INTRODUÇÃO

A Anemia de Fanconi é uma doença genética heterogênea caracterizada por malformações congênitas, anormalidades hematológicas e predisposição a malignidades, como leucemias e tumores sólidos de cabeça e pescoço (1).

A doença é herdada de forma autossômica recessiva ou, mais raramente, ligada ao X (2) e acomete aproximadamente um indivíduo em cada 100 mil nascidos vivos (3). A frequência estimada de heterozigotos é de 1:181 nos Estados Unidos e 1:100 em judeus Ashkenazy (4). A incidência da Anemia de Fanconi no Brasil ainda não é conhecida (5)

A primeira descrição da doença foi feita em 1927 pelo pediatra Guido Fanconi, ao observar três irmãos que apresentavam uma forma letal de anemia associada à anisocitose e poiquilocitose, sem esplenomegalia. Inicialmente, a doença foi considerada como uma forma familiar de anemia perniciosa. Tempos depois, o patologista Erwin Uehlinger verificou que essa forma de anemia estava frequentemente associada à pancitopenia e malformações congênitas. Em 1931, Otto Naegeli, hematologista, nomeou a doença como Anemia de Fanconi (6). No entanto, o nome “Anemia de Fanconi” pode não ser o mais adequado para esta condição, uma vez que a anemia não é característica única e, muitas vezes, não é a mais importante (7).

Apesar de geralmente estar associada a múltiplas alterações fenotípicas como hiperpigmentação cutânea, manchas café com leite, baixa estatura, anormalidades de polegares, cabeça (microcefalia), olhos (microftalmia, estrabismo), rins (em ferradura, ectópico ou duplicação ureteral) e orelhas, cerca de 25% dos pacientes podem não apresentar nenhuma das alterações, sendo diagnosticados somente após a detecção da doença em um irmão afetado. (8, 9)

Atualmente, 19 genes envolvidos na patogênese da Anemia de Fanconi já foram identificados. No entanto, alguns pacientes não apresentam alterações em nenhum deles, significando que provavelmente outros genes estão envolvidos (10). Em um indivíduo saudável, os produtos dos genes associados à Anemia de Fanconi interagem formando uma resposta unificada da célula, que é capaz de reparar danos ao DNA. Essa resposta ocorre por mecanismos moleculares que compõem a chamada via da Anemia de Fanconi (11).

Resumidamente, a fisiopatologia da Anemia de Fanconi envolve a ação de indutores de ligações cruzadas de DNA (espécies reativas de oxigênio e aldeídos provenientes do metabolismo celular endógeno e fatores ambientais e exógenos) (11) e a falha dos mecanismos de reparo destas lesões (10), com consequente acúmulo do DNA danificado na célula. Em decorrência disso, vias pró-apoptóticas podem ser ativadas, sobretudo nas células tronco hematopoiéticas, resultando em pancitopenia progressiva. De outro modo, a falha do reparo do DNA também pode levar à ocorrência de mutações e translocações que inativam barreiras do ciclo celular resultando em leucemia e tumores sólidos (12) (13). O entendimento de como a via da Anemia de Fanconi interage com as diversas vias de reparo do DNA é fundamental para o desenvolvimento de futuras terapias alvo para tratamento do câncer (14) (10).

O diagnóstico da Anemia de Fanconi com base nas características clínicas é geralmente pouco confiável, uma vez que muitas doenças genéticas e não genéticas podem apresentar características comuns às observadas na Anemia de Fanconi. Portanto, o diagnóstico é feito pela associação das características clínicas a alterações em testes laboratoriais que avaliam a sensibilidade das células do indivíduo a agentes indutores de ligações cruzadas do DNA, como a mitomicina C e o diepoxibutano (DEB), sendo este último o agente mais utilizado para esta finalidade. O teste com DEB pode ser realizado a partir da análise de linfócitos do sangue periférico. Como alternativa, pode ser feito a partir da cultura de fibroblastos obtida de biópsia de pele. Durante a fase gestacional, o teste pode ser realizado em culturas de células trofoblásticas obtidas do vilo coriônico ou em células do líquido amniótico ou ainda, em células provenientes de amostras de sangue fetal (3). As células de pacientes com Anemia de Fanconi acumulam quebras cromossômicas e morrem rapidamente quando expostas a esses agentes (13). Esse método pode ser utilizado para o diagnóstico ainda na fase pré-anêmica e em pacientes com nenhuma ou poucas alterações fenotípicas.

A alteração mais importante e mais ameaçadora à vida observada em pacientes com Anemia de Fanconi é a falência de medula óssea, que ocorre em 80% dos pacientes. A disfunção de medula pode variar desde citopenia assintomática a anemia aplásica grave, síndrome mielodisplásica e leucemia mielóide aguda. As complicações hematológicas surgem aproximadamente ao redor dos 7 anos de idade, e geralmente iniciam com plaquetopenia, seguida por leucopenia e pancitopenia. Porém, a ausência das alterações hematológicas não exclui o diagnóstico de Anemia de Fanconi (7) (13). Atualmente, sabe-se que o ritmo de

falência de medula óssea e a sobrevida podem ser preditos por certos genótipos. Portanto, o diagnóstico genético é importante para nortear o seguimento clínico e para fins de aconselhamento. (15)

O risco de desenvolvimento de tumores sólidos costuma aumentar com o avançar da idade, indicando a necessidade de acompanhamento mais intensivo de pacientes que já atingiram a terceira ou quarta décadas de vida. (15)

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é o único tratamento que possibilita a cura hematológica dos pacientes e atualmente apresenta excelentes resultados, com melhora da sobrevida, principalmente em pacientes jovens (16) (17). A média de expectativa de vida dos pacientes já foi de aproximadamente 24 anos de vida (15), mas graças aos avanços relacionados ao TCTH, atualmente essa expectativa gira em torno de 33 anos, sendo que alguns pacientes chegam a viver até os 40, 50 anos (10).

Além das características fenotípicas e hematológicas da anemia de Fanconi, cerca de 80% dos pacientes apresentam anormalidades endócrinas variadas (18) que ocorrem não somente pela doença de base mas também em decorrência do seu tratamento. Frequentemente, os pacientes apresentam baixa estatura, hipotireoidismo, anormalidades do metabolismo da glicose, hipogonadismo, dislipidemias, entre outras (19) (20). Apesar de ainda não estar totalmente esclarecida, a etiologia das deficiências endócrinas na Anemia de Fanconi, parece envolver a morte celular e a perda da habilidade secretória ocasionadas pelos danos ao DNA provocados por excesso de espécies reativas de oxigênio (20). O acompanhamento endócrinológico é portanto fundamental para a melhor qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando se considera o aumento da expectativa de vida que vem ocorrendo devido ao transplante de medula óssea.

Em 1979, o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC da UFPR) foi o primeiro serviço do Brasil a realizar um TCTH. Em 1983, foi também o primeiro da América Latina a realizar o procedimento em paciente com Anemia de Fanconi. Por isso, o serviço vem acumulando grande experiência no tratamento da doença (5). Em paralelo, a Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do HC da UFPR tem também realizado o acompanhamento clínico dos pacientes com Anemia de Fanconi.

Tendo em vista que as endocrinopatias são muito prevalentes na população com Anemia de Fanconi e que o hipotireoidismo é uma das condições mais frequentes, torna-se imperativa a necessidade de se

conhecer quais são as doenças endocrinológicas e dentre elas, quais são as alterações tireoidianas que mais acometem os pacientes. A partir desse conhecimento poderão ser traçadas medidas que resultem em melhora de qualidade de vida dos pacientes.

No presente estudo, será realizada a descrição das principais alterações endócrinas encontradas nos pacientes com Anemia de Fanconi acompanhados pelo HC da UFPR com ênfase nas alterações tireoidianas.

MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional e retrospectivo por meio da revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de Anemia de Fanconi atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR no período de 2006 a 2015. Foram incluídos 85 pacientes. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa em Seres Humano do Hospital de Clínicas da UFPR (CAAE 44183115.1.0000.0096)

Foram coletados dados de procedência, idade à época da primeira consulta na UEP, idade ao diagnóstico, alterações fenotípicas e laboratoriais, história familiar de Anemia de Fanconi e consanguinidade. Avaliaram-se dados antropométricos: estatura, peso e índice de massa corporal (IMC) e obtidos os escores Z utilizando o programa “Anthro Plus” versão 1.0.4, desenvolvido pela OMS (21). A estatura-alvo familiar foi calculada utilizando a média de estatura dos pais corrigida para o gênero do paciente. Baixa estatura foi definida como estatura abaixo de – 2 desvios padrão (DP) da média para sexo e idade.

Quanto às alterações endócrinas, avaliou-se a prevalência de: puberdade precoce, hipogonadismo, pan-hipopituitarismo, deficiência de hormônio do crescimento, alterações do metabolismo da glicose, dislipidemia, deficiência de vitamina D e alterações tireoidianas. O critério utilizado para a definição de dislipidemia foi perfil lipídico com uma ou mais das seguintes alterações: colesterol total > 200 mg/dl, LDL > 129 mg/dl, triglicerídeos > 150 mg/dl ou HDL < 40 mg/dl . Deficiência de vitamina D foi definida como dosagem sérica ou igual a 20 ng/mL (22). Hipotireoidismo subclínico foi considerado quando TSH encontrava-se acima do valor do limite superior da referência do laboratório, porém abaixo de 10mU/L e hipotireoidismo central foi considerado quando o paciente apresentava valores séricos de T₄ livre baixos e TSH normal ou diminuído.

Foi avaliado também o momento em que foi realizado o TCTH, para os casos em que isso ocorreu, e a correlação com o momento do diagnóstico da alteração tireoidiana.

Os dados foram coletados pelo pesquisador e inseridos em planilha Excel e posteriormente submetidos à análise estatística pelos testes “t de student”, teste exato de Fisher e teste de Mann-Whitney. Considerou-se valor de $p < 0,05$ como nível de significância estatística.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 45 pacientes do sexo masculino e 40 pacientes do sexo feminino. Quatro pacientes (4,7%) eram procedentes da região norte do Brasil, 23 (27%) da região nordeste, dez (11,8%) da região centro-oeste, 19 (22,4%) da região sudeste e 29 pacientes (34,1%) da região sul do país.

O diagnóstico da Anemia de Fanconi foi realizado do nascimento até os 13 anos ($n=56$). Dentre os quatro pacientes que tiveram diagnóstico de Anemia de Fanconi até um mês de vida, em três foi resultado de investigação devido ao histórico familiar de Anemia de Fanconi. Outras características dos pacientes encontram-se apresentadas na tabela 1.

Quanto às alterações endócrinas, 66 (77,6%) pacientes apresentaram pelo menos uma alteração endócrina no momento da primeira consulta na UEP. Baixa estatura foi a alteração mais frequente, encontrada em 33 pacientes (38,8%). Puberdade precoce ocorreu em 2 pacientes, hipogonadismo hipogonadotrófico em 3 pacientes e hipogonadismo hipergonadotrófico em 9 pacientes. Dois pacientes apresentaram deficiência de hormônio do crescimento associada a outras deficiências hormonais, sendo diagnosticados como pan-hipopituitarismo. Um paciente apresentou associação de hipogonadismo hipogonadotrófico e hipotireoidismo central. Vinte e um (25%) pacientes apresentaram dislipidemia, 22 pacientes apresentaram deficiência de vitamina D e 12 pacientes apresentaram distúrbios do metabolismo da glicose, sendo que 2 pacientes apresentaram síndrome de Cushing e um paciente teve diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 1 previamente ao diagnóstico da Anemia de Fanconi. Apenas um paciente apresentou Síndrome de Cushing não associada a distúrbio do metabolismo da glicose. Alterações tireoidianas foram detectadas em 22 pacientes (tabela 2).

A análise antropométrica revelou que a mediana do escore Z da estatura da amostra total de pacientes foi de -1,47 DP. A mediana da estatura alvo familiar foi de -0,55 DP, variando de -3,46 a +1,43 DP, avaliada em 69 pacientes. Em relação à estatura, o grupo sem alterações endócrinas apresentou maior escore Z de estatura em relação ao grupo com alterações endócrinas, porém o nível de significância estatística foi limítrofe ($p < 0,07$).

Não houve diferença no escore Z do IMC comparando-se os grupos com e sem alteração endócrina ($p = 0,66$; $n = 64$). Da amostra total, 22 (26,5%) pacientes apresentaram escore Z de IMC < -2 DP e apenas dois pacientes foram classificados como obesos (escore Z de IMC > 2 DP). As características antropométricas por grupos estão demonstradas na tabela 3. Dos 33 (38,8%) pacientes que apresentavam baixa estatura no momento da primeira avaliação, 18 eram do sexo feminino e 15 do sexo masculino, com a mediana do escore Z de estatura de -3,08 DP, variando de -7,34 a -2,2 DP.

As alterações tireoidianas foram detectadas em 12 pacientes do sexo feminino e 10 do sexo masculino. Os grupos com e sem alteração tireoidiana apresentaram proporção semelhante entre os sexos ($p=0,46$). Também não houve diferença significativa entre a média de idade entre esses dois grupos ($p = 0,35$). Dosagem de anticorpos anti-tireoperoxidase e anti tireoglobulina foram realizadas em 12 pacientes, dos quais 3 apresentaram resultados positivos. Outras características do grupo de pacientes com alterações tireoidianas estão apresentadas na tabela 4. A proporção de pacientes que apresentaram baixa estatura (45% dos 22 pacientes) foi maior no grupo com alteração tireoidiana do que na amostra total, porém a diferença entre a mediana do escore Z da estatura do grupo com alteração tireoidiana, obtido no momento da primeira consulta, em comparação com a mediana do escore Z do grupo que não apresentava alteração tireoidiana não foi estatisticamente significativa ($p=0,31$). Quando se comparou a mediana do escore Z da estatura obtido no momento do diagnóstico da alteração tireoidiana (mediana do escore Z = -2,92, variando de -7,33 a + 2,6) com a mediana do escore Z do grupo sem alteração tireoidiana, também não houve diferença significativa ($p=0,22$). Não houve diferença significativa no escore Z do IMC entre os grupos ($p=0,90$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Provavelmente, o fato da maior parte dos pacientes da amostra serem procedentes da região sul do país reflete a localização do serviço nesta região. O diagnóstico de Anemia de Fanconi em três pacientes com menos de um mês de vida foi possível graças à investigação da doença devido ao histórico familiar positivo. Além disso, 26,9% dos pacientes tinham histórico familiar da doença. Isso reforça as recomendações da literatura de que todos os irmãos de pacientes afetados devem ser investigados para a doença por meio da realização do teste de hipersensibilidade a agentes indutores de ligações cruzadas de DNA, ainda mais porque o fenótipo apresentado por um irmão pode diferir significativamente do fenótipo apresentado pelo outro irmão, mesmo que sejam gêmeos (1).

Devido à grande variabilidade de fenótipos, o diagnóstico baseado somente nas manifestações clínicas da doença não é confiável. Comumente, os pacientes com Anemia de Fanconi são diagnosticados somente quando surgem as anormalidades hematológicas (23). Dessa forma, os dados deste estudo sugerem que alguns achados possam ser relevantes para a suspeita diagnóstica devendo ser valorizados ao exame físico. Foram muito frequentes na amostra as alterações de pigmentação da pele e anormalidades esqueléticas, sobretudo as malformações de dedos (tabela 1).

Este trabalho revelou que, tal como descrito na literatura, 70 a 80% dos pacientes com Anemia de Fanconi apresentam pelo menos uma alteração endócrina (20, 24). Baixa estatura foi a alteração mais frequente, sendo que provavelmente o número de pacientes com esta alteração está subestimado, já que certamente ao longo do acompanhamento alguns pacientes se distanciam do escore Z inicial de estatura, contribuindo para o aumento do número de pacientes que apresentam baixa estatura. A mediana do escore Z da estatura de pacientes com Anemia de Fanconi (-1,47 DP) foi abaixo da mediana da população geral (escore Z = 0), e da estatura-alvo familiar (-0,55 DP). Os pacientes com alguma alteração endócrina parecem ser menores que os pacientes sem nenhuma alteração, apesar do valor de p encontrado ter sido ligeiramente maior do que 0,05. Esses dados reforçam a hipótese sugerida pela literatura de que a baixa estatura é uma característica inerente à Anemia de Fanconi (18).

Outras anormalidades endócrinas foram apresentadas pelos pacientes, destacando-se as dislipidemias e a hipovitaminose D. Esta última é alteração já esperada, visto que pacientes com Anemia de Fanconi recebem a recomendação de usarem filtro solar, roupas protetoras e se possível, evitem a exposição ao sol devido ao maior risco de desenvolvimento de neoplasias dermatológicas (7). Portanto, nas consultas é fundamental a avaliação dos níveis séricos da vitamina D para que a suplementação seja prescrita nos casos de deficiência. Quanto à dislipidemia, os dados disponíveis na literatura correlacionando-a à Anemia de Fanconi são escassos (24) e neste trabalho, a ocorrência desta alteração foi expressiva (25%). Outra importante alteração metabólica encontrada foi em relação ao metabolismo da glicose, dentre elas a mais comum foi a resistência insulínica, além disso observou-se hiperglicemias associadas à quimioterapia, à corticoterapia crônica e síndrome de Cushing e um paciente com *diabetes mellitus* tipo 1.

No que diz respeito às alterações tireoidianas, foi observada alta prevalência na amostra, tal como apontam estudos publicados sobre o tema (24) (20). A alteração tireoidiana mais encontrada foi o hipotireoidismo subclínico, apresentado por 12 pacientes. Entre esses, sete pacientes apresentavam baixa estatura (Tabela 4). Esse dado levanta a questão sobre a necessidade de tratamento do hipotireoidismo subclínico. Apesar de ainda ser assunto controverso, existem indícios na literatura de que o tratamento do hipotireoidismo para pacientes com Anemia de Fanconi utilizando valores de TSH $> 3 \mu\text{U/L}$ ofereceria benefícios para o crescimento desses indivíduos (25). O mecanismo fisiopatológico do hipotireoidismo na Anemia de Fanconi ainda não está bem estabelecido, mas parece ser não imuno-mediado (19). Este trabalho corrobora esta hipótese uma vez que apenas 3 pacientes apresentaram dosagem positiva de anticorpos antitireoidianos. Especula-se que o DNA não reparado possa levar à apoptose das células tireoidianas. O achado de hipotireoidismo central parece ser resultado de disfunção hipotalâmica e recomenda-se que após o seu diagnóstico sejam realizadas pesquisa de outras deficiências hormonais e ressonância magnética de sela túrcica (19). Entre nossos pacientes com alterações tireoidianas apenas três indivíduos não apresentaram outras alterações endócrinas associadas.

A maioria dos pacientes com alterações tireoidianas apresentaram alterações metabólicas associadas, sendo mais frequentes as dislipidemias (59%), especialmente cursando com HDL baixo. Esse achado, somado à alta frequência de dislipidemia da amostra total aponta para a necessidade de orientações

alimentares e de modificação de estilo de vida para pacientes com Anemia de Fanconi, principalmente porque com o aumento da sobrevida que vem ocorrendo na era pós-transplante, estes pacientes também estão mais vulneráveis a eventos cardiovasculares a longo prazo.

CONCLUSÕES

As alterações endócrinas são muito frequentes nos pacientes com AF, destacando-se a baixa estatura, as alterações tireoidianas e a dislipidemia. A investigação e tratamento precoce destas alterações são importantes para permitir melhor qualidade de vida e menor morbidade para estes pacientes, uma vez que o transplante de células tronco hematopoiéticas tem permitido o aumento da sobrevida.

Este estudo teve como limitações o fato de ser observacional e retrospectivo, porém, dada a raridade da doença, consideramos que este trabalho se constitui como fonte importante de literatura. Tal como estudos anteriores, sugere-se que estudos de coorte prospectivos possam estimar com maior confiabilidade a frequência de alterações endócrinas nesta população.

As alterações tireoidianas merecem especial atenção tanto devido à sua frequência quanto pela maior proporção de pacientes deste grupo que apresentam baixa estatura. Este trabalho mostrou importante participação do hipotireoidismo subclínico neste contexto.

Embora não tenha sido objetivo do trabalho avaliar especificamente a ocorrência de dislipidemia entre pacientes com Anemia de Fanconi, o estudo mostrou uma alta frequência nesta população. Isso revela a oportunidade de intervenções e orientações que possam resultar em menor morbidade e melhor qualidade de vida para os pacientes.

TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos pacientes

Características	Amostra
n	85
Masculino: Feminino	45:40
Mediana da idade (anos) (min-máx)	10,5 (0,08-16,6)
Histórico familiar (%)	17/63 (26,9)
Consanguinidade (%)	26/82 (31,7)
Anormalidades físicas ou hematológicas (%)	63 (74,1)

Denominadores indicam o número em cada grupo

^aAnormalidades físicas ou hematológicas incluíram manchas café com leite ou hiperpigmentadas (42,8%), malformações de dedos (35%), anemia (30%), plaquetopenia (17,4%), alterações renais (6,3%) e outras alterações como microftalmia, orelhas antevertidas, cúbito valgo e anormalidades gastrointestinais (atresia de esôfago, atresia de duodeno e ânus imperfurado).

Tabela 2. Alterações endócrinas encontradas nos pacientes

Alterações endócrinas	n	%
Baixa estatura	33	38,8
Puberdade precoce	2	2,3
Hipogonadismo hipogonadotrófico	3	3,5
Hipogonadismo hipergonadotrófico	9	10,5
Deficiência de hormônio do crescimento	2	2,3
Pan-hipopituitarismo	3	3,5
Deficiência de vitamina D	22	25,8
Dislipidemia	21	24,7
Distúrbios do metabolismo da glicose	12	14,1
Síndrome de Cushing	2	2,3
Alterações tireoidianas	22	25,8

Nota: 47 pacientes (55,3 %) apresentaram mais de uma alteração endócrina.

Tabela 3. Características antropométricas dos grupos com e sem alteração endócrina

Grupo	Mediana do escore Z da Estatura^a (mín.-máx.)	Mediana do escore Z do IMC^a (mín.-máx.)
Com alteração endócrina	-1,61 (-7,34 a + 3,64) n=66	-0,73 (-4,85 a + 2,36) n=64
Sem alteração endócrina	-0,91 (-2,67 a + 2,05) n=19	-0,69 (-3,39 a + 2,49) n=19
P	<0,07	0,66
Com alteração tireoidiana (variação)	-2 (-7,34 a +3,64) n=22	-0,52 (-3,96 a + 2,36) n=21
Sem alteração tireoidiana (variação)	-1,45 (-6,8 a - 2,61) n=63	-0,74 (-4,85 a + 2,49) n=62
P	0,31	0,90

Tabela 4. Características dos pacientes com alterações tireoidianas

Nº do paciente	Sexo	Idade (anos) ao diagnóstico da alteração tireoidiana	Escore Z da estatura no momento da alteração tireoidiana	Alteração tireoidiana	TSH (µU/mL)	T4 (µU/mL)	T4L (µU/mL)	TCTH	Alteração endócrina
1	F	16	-0,19	Hipotireoidismo central	1,21	4,04	0,61	Pré-TCTH	HDL baixo
2	M	15	-0,23	Hipotireoidismo central	1,33	4,75	0,78	NR	Pan-hipopituitarismo
3	M	0,6	-6,33	Hipotireoidismo central	1,45	5,7	0,85	Pré-TCTH	Pan-hipopituitarismo
4	F	12	-1,42	Hipotireoidismo primário	>100	NR	<0,4	Pós-TCTH	LDL alto
5	M	10	-4,67	Hipotireoidismo primário	11,7	NR	NR	Pré-TCTH	Pan-hipopituitarismo
6	M	0,6	ND	Hipotireoidismo primário	8,38	NR	0,97	Pré-TCTH	HDL baixo
7	F	ND	ND	Hipotireoidismo primário	20,6	8,74	1,2	Pré-TCTH	HDL baixo, TGL alto, Hiperglicemias após corticoterapia, Hipogonadismo hipergonadotrófico
8	M	9	0,04	Hipotireoidismo primário	33,9	NR	0,85	Pós-TCTH	HDL baixo
9	M	11	-1,17	Hipotireoidismo subclínico	9,4	NR	1,03	Pós-TCTH	Deficiência de vitamina D
10	F	12	-2,96	Hipotireoidismo subclínico	9,1	NR	0,94	NR	Deficiência de vitamina D, resistência insulínica, HDL baixo
11	M	13	+2,1	Hipotireoidismo subclínico	5,04	NR	0,78	ND	HDL baixo
12	F	2	-4,13	Hipotireoidismo subclínico	8,42	5,98	0,85	NR	IGF-1 baixo (suspeita de DGH)
13	F	15	-2,89	Hipotireoidismo subclínico	9,4	NR	1,15	Pós-TCTH	Hiperglicemias após corticoterapia, hipogonadismo hipergonadotrófico
14	M	7	-0,22	Hipotireoidismo subclínico	7,19	6,14	1,03	Pós-TCTH	HDL baixo
15	F	8	-3,64	Hipotireoidismo subclínico	8,31	NR		Pós-TCTH	-
16	F	11	-0,71	Hipotireoidismo subclínico	6,47	NR	0,94	NR	HDL baixo, LDL alto, deficiência de vitamina D
17	F	10	-4,92	Hipotireoidismo subclínico	5,04	NR	1,02	Pós-TCTH	HDL baixo
18	F	10	-0,26	Hipotireoidismo subclínico	6,97	NR	1,46	Pós-TCTH	LDL alto
19	F	7	-3,08	Hipotireoidismo subclínico	6,27	NR	1,32	Pós-TCTH	HDL baixo, LDL alto
20	M	7	-7,33	Hipotireoidismo subclínico	6,2	NR	1,29	ND	LDL alto, TGL alto
21	F	6	+3,6	Hipertireoidismo subclínico	0,003	NR	1,09	Pós-TCTH	-
22	M	13	-3,21	Alteração transitória	7,39	NR	1,94	Pré-TCTH	-

ND, não disponível; NR, não realizado; TCTH, transplante de células tronco hematopoiéticas; DGH, deficiência de GH; TGL, triglicerídeos.

Pacientes 6 e 7 já estavam em tratamento de hipotireoidismo porque o diagnóstico da alteração tireoidiana foi anterior ao início do acompanhamento na UEP.

Paciente 22 apresentou TSH pré-TMO: 7,39, TSH pós TMO: 12,17 e após uma consulta, TSH: 1,24.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à equipe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica e ao Setor de Transplante de Medula Óssea do HC-UFPR, responsáveis pelo atendimento dos pacientes.

Os autores declaram ausência de conflitos de interesse ou recebimento de subsídios ou bolsas para a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res.* 2009;668(1-2):4-10.
2. Dokal I. Fanconi anemia is a highly penetrant cancer susceptibility syndrome. *Haematologica.* 2008;93(4):486-8.
3. Auerbach AD. Diagnosis of Fanconi anemia by diepoxybutane analysis. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015;85:8.7.1-17.
4. Rosenberg PS, Tamary H, Alter BP. How high are carrier frequencies of rare recessive syndromes? Contemporary estimates for Fanconi Anemia in the United States and Israel. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(8):1877-83.
5. Bonfim CMS. Análise das complicações tardias após o transplante de células tronco hematopoéticas em pacientes com Anemia de Fanconi. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2014.
6. Stevens RF, Meyer S. Fanconi and Glanzmann: the men and their works. *Br J Haematol.* 2002;119(4):901-4.
7. Hays L, Frohnmayer D, Frohnmayer L, Guinan E, Kennedy T. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. 4 ed 2014.
8. Akar N, Gözdaşoğlu S. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 1984;21(1):75-6.
9. Glanz A, Fraser FC. Spectrum of anomalies in Fanconi anaemia. *J Med Genet.* 1982;19(6):412-6.
10. Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(6):337-49.
11. Kee Y, D'Andrea AD. Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. *J Clin Invest.* 2012;122(11):3799-806.
12. Moldovan GL, D'Andrea AD. How the fanconi anemia pathway guards the genome. *Annu Rev Genet.* 2009;43:223-49.
13. Garaycochea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? *Blood.* 2014;123(1):26-34.
14. Deans AJ, West SC. DNA interstrand crosslink repair and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(7):467-80.
15. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, Batish SD, Berwick M, Giampietro PF, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003;101(4):1249-56.
16. Bonfim CM, de Medeiros CR, Bitencourt MA, Zanis-Neto J, Funke VA, Setubal DC, et al. HLA-matched related donor hematopoietic cell transplantation in 43 patients with Fanconi anemia conditioned with 60 mg/kg of cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(12):1455-60.
17. Ayas M, Saber W, Davies SM, Harris RE, Hale GA, Socie G, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for fanconi anemia in patients with pretransplantation cytogenetic abnormalities, myelodysplastic syndrome, or acute leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31(13):1669-76.
18. Wajnrach MP, Gertner JM, Huma Z, Popovic J, Lin K, Verlander PC, et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics.* 2001;107(4):744-54.
19. Petryk A, Kanakatti Shankar R, Giri N, Hollenberg AN, Rutter MM, Nathan B, et al. Endocrine disorders in Fanconi anemia: recommendations for screening and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):803-11.

20. Rose SR, Myers KC, Rutter MM, Mueller R, Khoury JC, Mehta PA, et al. Endocrine phenotype of children and adults with Fanconi anemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):690-6.
21. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO; 2009.
22. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
23. Giampietro PF, Adler-Brecher B, Verlander PC, Pavlakis SG, Davis JG, Auerbach AD. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 1993;91(6):1116-20.
24. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2624-31.
25. Eyal O, Blum S, Mueller R, Smith FO, Rose SR. Improved growth velocity during thyroid hormone therapy in children with Fanconi anemia and borderline thyroid function. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):652-6.