

## CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

## Una strana pancitopenia: un caso di anemia di Fanconi

Elena Neri, Marco Rabusin, Marina Spaccini<sup>1</sup>, Giulio Zanazzo e Paolo Tamaro

*Centro di Onco-Ematologia Pediatrica, Università di Trieste, IRCCS Burlo Garofolo; <sup>1</sup>PDF, Trieste*

### *A weird pancytopenia: a case of Fanconi anemia*

**Summary:** Fanconi anemia is a rare disease that in a third of the cases is with normal phenotype. It's characterized by aplastic anemia/pancytopenia, macrocytosis and chromosomal breakage, that is responsible of the high risk of cancer.

### Abstract

Il caso: B. è un bambino di 10 anni che è sempre stato bene, ma giunge alla nostra osservazione per un riscontro ripetuto di anemia e leucopenia con VES elevata e nessuna evidenza sierologica infettiva. L'esecuzione dell'aspirato midollare evidenzia una ipocellularità compatibile con una aplasia midollare moderata. Avendo escluso le cause di aplasia midollare acquisita, si stabilisce di monitorare strettamente la cellularità midollare e contemporaneamente di effettuare indagini specifiche anche per escludere l'anemia di Fanconi. Il test specifico per questa malattia (DEB test) risulta positivo.

Il contributo: L'anemia di Fanconi è una malattia rara (sono descritti circa 900 casi al mondo), molto eterogenea e che, in un terzo dei casi, ha un fenotipo normale. È caratterizzata da anemia aplastica/ pancitopenia, macrocitosi e instabili-

tà cromosomica, che porta ad un aumentato rischio di neoplasie, non solo ematologiche. La diagnosi precoce è quindi fondamentale.

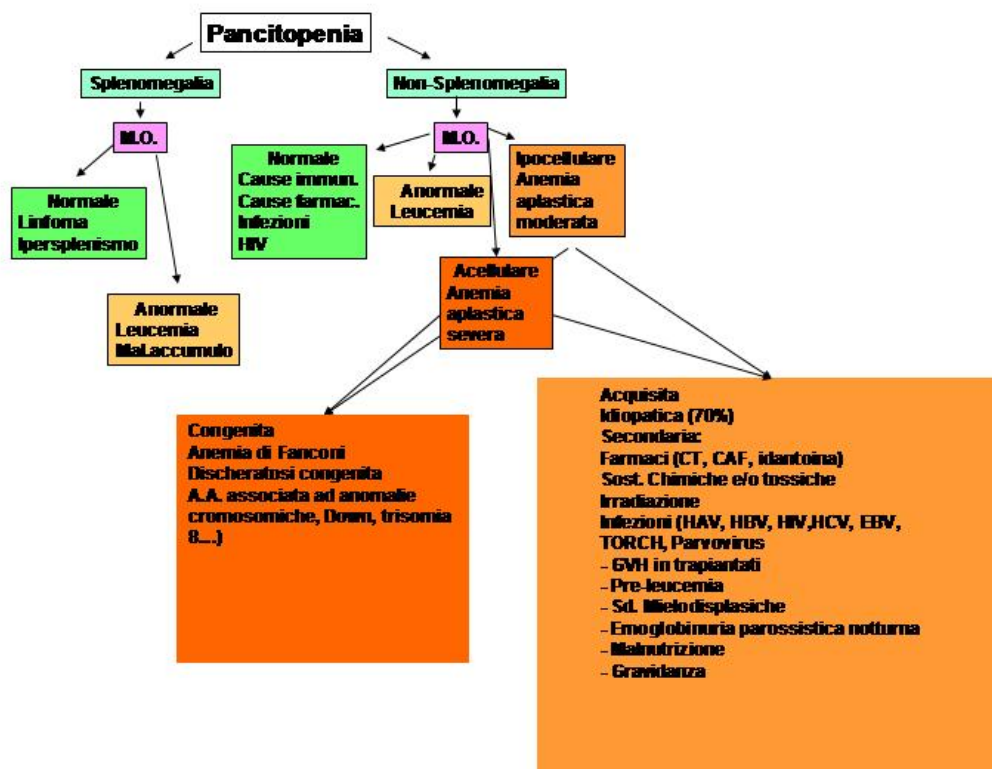
### IL CASO

B. è un bambino di 10 anni. Della sua storia sappiamo che ha sempre goduto di buona salute e che la sua crescita è stata ottima. 3 anni fa la pediatra di base ci riferisce di una polmonite con concomitante riscontro di anemia e leucopenia, non più presenti al controllo successivo, a polmonite risolta.

Ad agosto del 2002 B. ci viene inviato dalla pediatra di base per una consulenza ematologica per riscontro ripetuto di leucopenia con neutropenia, anemia macrocitica e piastrinopenia asintomatica con indici di flogosi molto aumentati e sierologia negativa per i più comuni patogeni.

In DH ematologico l'emocromo mostra leucopenia con neutropenia e piastrinopenia (GB 3830, 1100 neutrofili, Plt 101.000), anemia macrocitica (Hb 10.7gr/dl, MCV 99) con VES 74 mm/h, LDH nella norma e crescita buona. All'E.O si segnalano solo lieve pallore cutaneo ed alcune ecchimosi agli arti inferiori e all'addome, il restante E.O. è completamente negativo. Per la lunga storia di citopenia (è il terzo mese), in accordo con la pediatra di base, si stabilisce di effettuare un aspirato midollare che dimostra una scarsa cellularità (+/-) con una assenza di blasti. Contemporaneamente la ricerca degli anticorpi anti-Parvovirus risulta essere positiva sia per la classe Ig M che per quella IgG lasciando quindi sospettare una anemia aplastica da Parvovirus B19.

**Flow chart delle diagnosi differenziali per la pancitopenia:**



Si stabilisce quindi di monitorare strettamente l'emocromo e le condizioni cliniche di B. Infatti le linee guida internazionali della anemia aplastica prevedono, in caso di anemia aplastica moderata ( $>500$  neutrofili,  $>20.000$  Plt, senza evidenza di infezioni o di manifestazioni emorragiche) come in questo caso, uno stretto follow up.

Al controllo del mese successivo l'emocromo è sostanzialmente invariato e si ripete nuovamente un aspirato midollare, che dimostra di nuovo una scarsa cellularità. A questo punto le ipotesi diagnostiche rimangono una anemia aplastica idiopatica e le anemie aplastiche congenite.

Richiediamo l'esecuzione del DEB test, un test effettuato in vitro mettendo il sangue del paziente a contatto con un mutagene chimico, il diepossibutano, che normalmente non ha effetto sulle cellule ematiche di una persona sana ma che nei pazienti con anemia di Fanconi dimostra una instabilità cromosomica tipica e specifica.

Continuiamo a monitorare i valori ematologici di B. con uno stretto follow up, senza che questi si modifichino, fino a gen-

naio, quando riceviamo il risultato del DEB test, che risulta positivo. Viene quindi formalizzata la diagnosi di anemia di Fanconi e vengono avviate le pratiche burocratiche per la ricerca di un donatore di midollo osseo HLA compatibile per effettuare appena possibile un trapianto di midollo osseo.

Attualmente B. sta bene, ha avuto recentemente un episodio di FUO prolungata, con esami ripetutamente negativi, che si è risolta spontaneamente.

## L'ANEMIA DI FANCONI

E' una malattia rara (sono stati segnalati a tutt'oggi circa 900 casi nel mondo), autosomica recessiva con un'incidenza di 3 casi / 1.000.000 ed una frequenza di portatori di circa 1 / 300 in Europa e in USA.

E' stata descritta per la prima volta nel 1927 da Guido Fanconi von Grebel in 3 fratelli con:

1. pancitopenia/anemia aplastica,



2. bassa statura,

3. ipogonadismo ed iperpigmentazione cutanea.

Clinicamente è molto eterogenea, poiché il 33% dei casi presenta un fenotipo normale.

I segni specifici dell'anemia di Fanconi sono la citopenia, la macrocitosi e l'instabilità cromosomica.

### CARATTERISTICHE CLINICHE RISCONTRABILI NELL'ANEMIA DI FANCONI:

|                                    |                                                                                                                                              |               |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <b>Anomalie scheletriche:</b>      | - difetti versante radiale avambraccio (ipoplasia pollice, ipoplasia radio) - displasia congenita dell'anca - scoliosi - anomalie vertebrali | Frequenza 71% |
| <b>Cute:</b>                       | - iperpigmentazione generalizzata - macchie caffelatte - macchie discromiche                                                                 | Frequenza 64% |
| <b>Crescita:</b>                   | - ritardo pre e postnatale - basso peso alla nascita                                                                                         | Frequenza 63% |
| <b>Endocrinopatie:</b>             | - ridotta risposta al GH - ipotiroidismo - intolleranza glucosio - iperinsulinismo - IDDM                                                    | Frequenza 81% |
| <b>SNC</b>                         | - microcefalia - ritardo mentale - idrocefalo - assenza setto pellucido - difetti tubo neurale                                               | Frequenza 24% |
| <b>Anomalie oculari:</b>           | - strabismo - microftalmia - ptosi - nistagmo                                                                                                | Frequenza 38% |
| <b>Anomalie dell'orecchio:</b>     | - ipoacusia conduttiva - anomalie orecchio esterno                                                                                           | Frequenza 11% |
| <b>App. urinario:</b>              | - aplasia renale monolaterale - ectopia renale - rene «a ferro di cavallo» - doppio uretere                                                  | Frequenza 34% |
| <b>App. genitale:</b>              | - ipogonadismo ipogonadotropo - criptorchidismo - ipospadia - infertilità - anomalie uterine - irregolarità mestruali                        | Frequenza 20% |
| <b>Anomalie cardiache:</b>         | - DIV - DIA - stenosi aortica - stenosi polmonare - coartazione aortica                                                                      | Frequenza 13% |
| <b>Anomalie gastrointestinali:</b> | - atresia esofagea - atresia duodenale - atresia digiunale - ano imperforato - fistole tracheoesofagee                                       | Frequenza 14% |

### CARATTERISTICHE DI LABORATORIO

- Difetto di riparazione del DNA con instabilità cromosomica
- Rottura cromosomica sotto stimolo di mutageni (DEB test)
- Anomalie cromosomiche strutturali
- Prolungata fase G2 nei cicli cellulari
- Sensibilità radiazioni ionizzanti
- Aumento del TNFα
- Aumentata apoptosi
- Difetto intrinseco delle cellule staminali

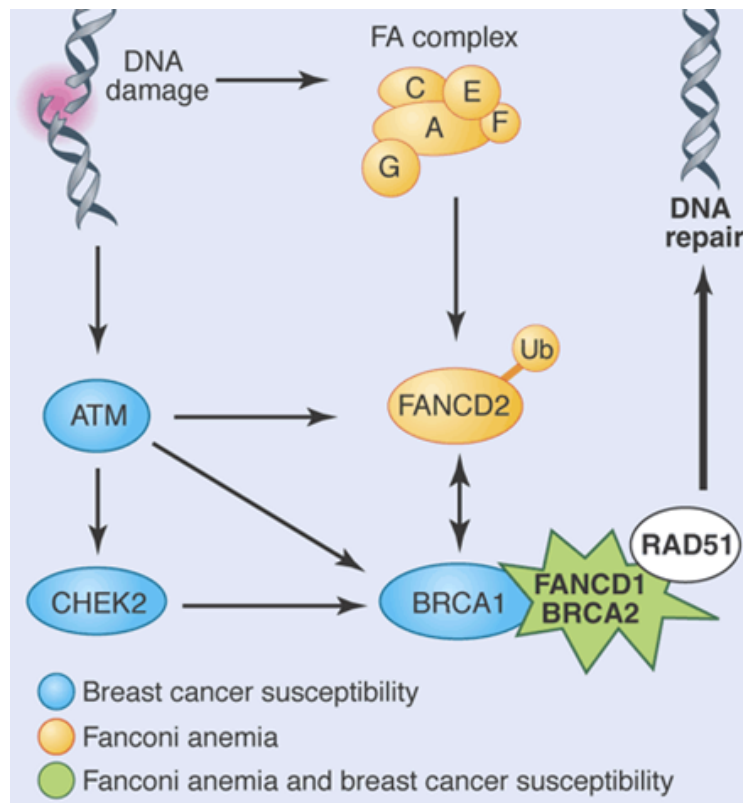
### PERCHÉ AVVIENE TUTTO CIÒ?

Le mutazioni caratteristiche di questa malattia colpiscono il gene deputato alla produzione del complesso proteico FA, che è coinvolto nei meccanismi di riparazione del DNA. I geni coinvolti sono chiamati FANC e ne sono stati identificati 8 diversi, che corrispondono a diverse proteine, tutte coinvolte nei meccanismi di riparazione del DNA. E' facile quindi capire il meccanismo per cui questi pazienti hanno una instabilità cromosomica e una aumentata suscettibilità all'insorgenza di neoplasie. Recentemente è stato dimostrato che due geni (il FANC B e il FANC D1) sono in realtà i geni che compongono

il BRCA2, gene associato all'aumentato rischio di insorgenza di Ca. della mammella.

Nella figura qui sotto è rappresentata la cascata del mecca-

nismo di riparazione del DNA con le proteine coinvolte e la segnalazione delle patologie correlate alle mutazioni di tali proteine.



**Lancet 2002; 360:1344-1345**

## IL CONTRIBUTO

### QUINDI QUANDO BISOGNA RICORDARSI DI PENSARE ALLA FANCONI?

- Citopenia non spiegata e persistente
- Coesistenza di 2 o più caratteri:
  - Caffè au lait spots
  - Microcefalia
  - Microftalmia
  - Difetto di crescita
- VATER sd.(difetto vertebrale, atresia anale, fistola tracheo-esofagea con atresia, ipoplasia radiale) perché entra in D.D.
- Anomalie dell'apparato genitourinario
- Ca. squamocellulare in giovane età
- Leucemia acuta con inusuale sensibilità alla terapia (la fragilità cromosomica porta a dei periodi di aplasia midollare post-chemioterapia molto più prolungati rispetto a quelli standard)

L'instabilità cromosomica caratteristica di questa malattia porta ad un aumentato rischio di neoplasie, purtroppo non solo ematologiche (LLA, Sd. Mielodisplasiche, ma anche della testa, del collo, dello stomaco (Ca. squamocellulare) e del fegato (Ca. epatocellulare). Infatti è stato calcolato che la probabilità di sviluppare un tumore solido a 45 anni è pari al 76%!

La diagnosi precoce di questa patologia è quindi fondamentale, perché permette di effettuare il trapianto di midollo osseo (che è l'unica terapia ad oggi nota) per ridurre il rischio di insorgenza di neoplasie ematologiche, e di monitorare strettamente questi pazienti per effettuare una diagnosi precoce delle altre neoplasie (purtroppo il trapianto di midollo non modifica il rischio di insorgenza dei tumori non ematologici).

### Bibliografia

Fanconi anaemia, J Med Genet 2003; 40:1-10

Venkitaraman AR., Connecting Fanconi's anaemia to breast cancer predisposition, Lancet 2002; 360:1344-1345

Blood 2003; 101, 4: 1249-1256.

Blood 2003; 101, 3: 822-826.