

Importância da Intervenção Nutricional na Anemia da Fanconi

Importance of Nutritional Intervention in Fanconi's Anemia

CATARINA MARTINS¹, INÊS PÁDUA¹

RESUMO

A anemia de Fanconi é uma doença genética recessiva rara que se associa com uma falência medular progressiva, hipersensibilidade ao dano oxidativo e consequente aumento da predisposição para o cancro. A importância do papel do nutricionista no acompanhamento clínico dos doentes começa a ser consensual. Os problemas no tracto digestivo apresentados pelos doentes bem como o estado inflamatório crónico e a terapêutica farmacológica contribuem para a prevalência de baixo peso e má nutrição. Contudo estão também a ser reportados casos de obesidade e síndrome metabólica nos doentes com anemia de Fanconi, sendo esta condição frequentemente associada à intolerância à glicose e dislipidemia, para as quais apresentam uma maior predisposição. A terapia nutricional começa a ocupar um importante lugar no que diz respeito a tratamentos para estes doentes no sentido em que alguns estudos têm demonstrado possíveis benefícios de uma intervenção com antioxidantes (nomeadamente ácido alfa-lipóico e N-acetilcisteína) nos doentes com anemia de Fanconi. Embora permaneça a necessidade de mais estudos no âmbito da temática, assume-se que a intervenção nutricional deverá ser parte integrante do acompanhamento clínico dos doentes com anemia de Fanconi, não só para um tratamento que vise o aumento da esperança média de vida, mas essencialmente para a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

PALAVRAS-CHAVE: Anemia de Fanconi, Nutrição, Dano oxidativo, Antioxidantes

ABSTRACT

Fanconi Anemia is a rare recessive disorder clinically associated with a progressive bone marrow failure, hypersensitivity to oxidative damage and consequent increased predisposition to cancer. The importance of the nutritionist in clinical monitoring of patients begins to be consensual. The disorders in the digestive tract experienced by patients as well as the chronic inflammatory state and drug therapy contribute to the prevalence of underweight and malnutrition. However, cases of obesity and metabolic syndrome are also being reported in patients with Fanconi anemia. This condition is often associated with glucose intolerance and dyslipidemia for which they exhibit greater predisposition. Nutritional therapy begins to occupy an important place in the treatment of these patients due to a few studies that have demonstrated potential benefits of an intervention with antioxidants (such as alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine) in patients with Fanconi anemia. Although the need for further studies about it still remains, it is assumed that dietary intervention should be part of clinical monitoring of patients with Fanconi anemia not only for a treatment aimed at increasing life expectancy, but essentially to improve the life quality of patients.

KEYWORDS: Fanconi's anemia, Nutrition, Oxidative damage, Antioxidants

INTRODUÇÃO

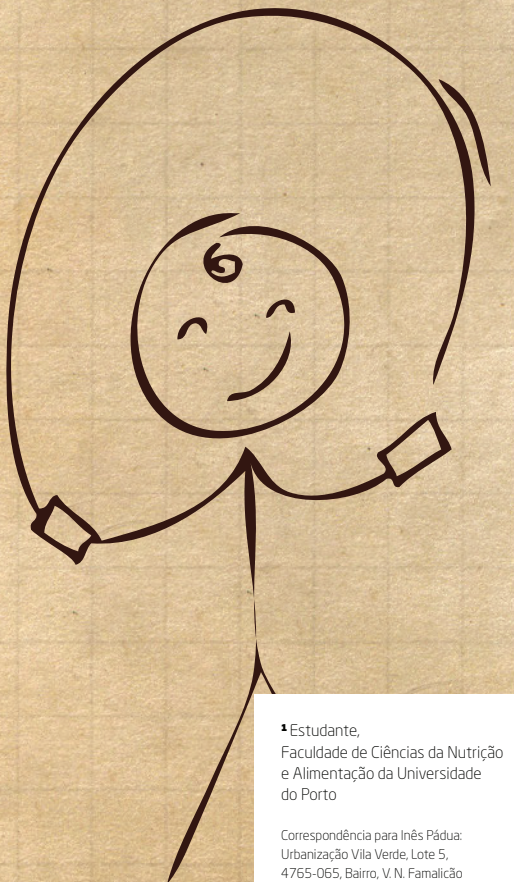
A anemia de Fanconi é uma doença genética recessiva rara. Os sintomas podem manifestar-se logo desde o nascimento, no entanto o diagnóstico correcto é obtido normalmente numa fase tardia, na generalidade dos casos por volta dos 13 anos, o que dificulta o seu tratamento (1, 2). Esta patologia associa-se com uma falência medular progressiva e com um aumento da predisposição para o cancro, o que leva a uma reduzida esperança de vida (cerca de 20 anos) destes pacientes. Apresentam ainda diversas anomalias congénitas como baixa estatura; deformações no polegar e rádio; hiperpigmentação "café com leite"; malformações cardíacas e renais (3, 4). Trata-se de uma doença muito heterogénea e complexa, com cerca de 15 genes envolvidos e manifestações clínicas variáveis. Existem no entanto marcadores comuns a todos os doentes com anemia de Fanconi como por exemplo a hipersensibilidade ao efeito clastogénico de agentes alquilantes, em particular o diepoxibutano (DEB) e a hipersensibilidade ao dano oxidativo (5, 6). A citotoxicidade induzida pelo DEB, apesar de ainda não estar completamente conhecida, tem sido relacionada com a depleção de glutatona e activação de

uma via apoptótica mitocondrial induzida pelo *stress* oxidativo. Por outro lado, parece haver também uma associação directa entre o *stress* oxidativo e defeitos genéticos primários da Anemia de Fanconi. Entre os referidos defeitos incluem-se mutações nos genes que codificam para as proteínas FANCC, FANCG E FANCA, envolvidas na replicação do ADN e na resposta a danos celulares. Estas têm também sido relacionadas com desequilíbrios no balanço oxidativo do organismo e com uma sensibilidade funcional e estrutural única ao *stress* oxidativo. Adicionalmente, estudos no âmbito desta temática, sugerem uma interacção da proteína FANCC com a redutase do citocromo P450 e com a glutatona-S-transferase (5). No que diz respeito ao tratamento, actualmente este prende-se com a administração de androgénios, administração de factores de crescimento e transplante de medula óssea (3). A alimentação começa a ocupar também um importante lugar no que diz respeito a tratamentos e terapias para estes doentes. Alguns estudos têm direccionado investigações no âmbito de uma possível intervenção profiláctica através do uso de antioxidantes nos doentes com anemia de

¹Estudante, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Correspondência para Inês Pádua: Urbanização Vila Verde, Lote 5, 4765-065, Bairro, V. N. Famalicão inespada@gmail.com

Recebido a 13 de Setembro de 2012
Aceite a 31 de Dezembro de 2012



Fanconi, pretendendo sobretudo atrasar a progressão tumoral e a falha medular (5, 7).

O Porquê da Necessidade de Acompanhamento Nutricional

1. Papel do Nutricionista

De entre as anomalias endócrinas associadas à anemia de Fanconi sublinham-se a intolerância à glicose e dislipidemia, causas reconhecidas de morbilidade e de redução da qualidade de vida dos doentes (8). Verifica-se também uma prevalência significativa de factores de risco para a síndrome metabólica, sendo que os mesmos persistem após o transplante de medula óssea (8-10). Assim sendo, a intervenção nutricional deverá ser parte integrante do acompanhamento clínico dos doentes com anemia de Fanconi durante toda a sua vida (11).

2. Controlo Glicémico e Dislipidemias

Um dos problemas mais comumente identificados nos doentes com anemia de Fanconi diz respeito a anomalias no metabolismo da glicose e insulina (12). Embora se possa atribuir como causa a terapêutica utilizada por alguns doentes e/ou o excesso de peso, um anormal metabolismo da glicose pode ser considerado uma manifestação intrínseca da anemia de Fanconi (8). Estudos recentes revelaram que 68% das crianças e 30% dos adultos com anemia de Fanconi apresentam intolerância à glicose, sendo ainda reportados casos de hiperglicemia e diabetes *Mellitus* associados a defeitos na secreção de insulina (8, 13). Estudos têm também reportado a prevalência de dislipidemias nos doentes com anemia de Fanconi. Foram descritas alterações no perfil lipídico dos doentes, com uma elevada prevalência de dislipidemias: níveis plasmáticos elevados de colesterol LDL e triglicéridos e níveis baixos de colesterol HDL (8). Estas alterações foram também reportadas no estudo de Shatilin et al., no qual cerca de 30% dos doentes com anemia de Fanconi submetidos a transplante de medula óssea apresentavam dislipidemias (9).

Tendo em conta a hipersensibilidade dos doentes com anemia de Fanconi ao *stress* oxidativo (5) e os casos de diabetes *Mellitus* recentemente observados nestes doentes (8, 11, 14), foi realizado um estudo com o objectivo de entender a relação entre a acumulação de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e a resistência à insulina, característica da obesidade e diabetes *Mellitus* tipo 2. No estudo em questão verificou-se que ratinhos com deficiência no gene que codifica as proteínas FANCA E FANCC da anemia de Fanconi, parecem ser mais susceptíveis ao aparecimento de diabetes e ao rápido ganho de peso quando alimentados com uma dieta hiperlipídica. Estas características fenotípicas de resistência à insulina derivam de uma redução na fosforilação da tirosina do receptor de insulina e de um aumento da fosforilação inibitória da serina do substrato-1 do receptor de insulina (IRS-1), no fígado, músculo e tecido adiposo. Concluiu-se, assim a existência de uma relação positiva entre a acumulação de ROS e a diabetes *Mellitus* tipo 2 (15).

3. Excesso de Peso e Obesidade

O excesso de peso e a obesidade podem originar graves complicações, nomeadamente relacionadas com hiperlipidemia, doenças cardiovasculares, dia-

betes, distúrbios do sono, entre outros (14, 16). Estudos indicam que cerca de 27% dos pacientes com anemia de Fanconi apresentam excesso de peso ou obesidade (8). É importante o acompanhamento e aconselhamento por um profissional, pois são necessárias modificações do estilo de vida e dos hábitos alimentares, tentando desta forma controlar o aumento de peso e evitar o aparecimento de co-morbilidades nestes doentes (14).

4. Baixo Peso e Dificuldades no Crescimento

Estudos reportaram que cerca de 22% dos doentes com anemia de Fanconi apresentam baixo peso (8). Para esta condição contribuem de forma significativa os problemas gastrointestinais apresentados pelos doentes, tais como refluxo, náusea, diarreia, obstipação e saciedade precoce. Entre as causas para os referidos sintomas incluem-se não só anomalias anatómicas do tracto gastrointestinal associadas à doença (atresia esofágica, duodenal e anal e fistula traqueoesofágica), como também um estado inflamatório crónico, existência de uma infecção (os doentes são particularmente susceptíveis a infecções fúngicas, nomeadamente aspergilose) ou ainda efeitos secundários da terapêutica farmacológica (14). Um outro estudo evidencia que os doentes com anemia de Fanconi também apresentam uma diminuição na secreção e fluxo salivares (17). Esta condição pode comprometer a formação do bolo alimentar e consequentemente uma correcta nutrição. Adicionalmente, como já referido, doentes com anemia de Fanconi podem apresentar uma produção deficiente de insulina e posteriormente desenvolver hiperglicemia e glicosúria. Esta questão carece de particular atenção no caso das crianças e adolescentes tendo em conta que poderá contribuir para atrasos no seu crescimento e desenvolvimento (11, 13). De referir que os valores dos parâmetros de crescimento são anormais tanto no período pré-natal como pós-natal. De acordo com os dados do IFAR (Registo Internacional da Anemia de Fanconi), os valores médios do peso (tal como a altura e a circunferência da cabeça) situam-se perto do percentil 5 (12). Assim sendo as causas médicas e nutricionais para o baixo peso de doentes com anemia de Fanconi devem ser identificadas o mais cedo possível. (11, 13). Embora o conhecimento actual não permita saber se estas complicações podem ser revertidas, as suas consequências poderão ser minimizadas tendo em vista a qualidade de vida do doente.

Nutrição como Terapia

O tratamento de doentes com anemia de Fanconi passa actualmente pelo transplante de medula óssea, administração de factores de crescimento hematopoiéticos e de androgénios (3). No caso do transplante, a necessidade de compatibilidade dificulta e atrasa todo o processo terapêutico e o tratamento com administração de androgénios também tem levado a efeitos adversos sobretudo a nível hepático (aumento do número de enzimas hepáticas, aumento dos níveis de colesterol, hepatite ou neoplasia) (18). Adicionalmente, embora as terapias referidas apresentem resultados vantajosos na prevenção de anemia, o mesmo não se verifica quanto à ocorrência de cancro (3, 5). Assim sendo, impõe-se investigação nesta área tendo por pressuposto que a melhor terapia passará pela prevenção da ocorrên-

cia de danos no ADN ou então pela sua reparação. O *stress* oxidativo é considerado um importante factor patogénico na anemia de Fanconi. A expressão de mediadores inflamatórios nestes pacientes, particularmente TNF- α e IL-6, é muitas vezes associada com o aumento da produção de ROS, quer como componente da sua resposta imune quer como uma consequência do aumento do metabolismo (19). Assim sendo, a presença de citocinas pró-inflamatórias e do aumento do *stress* oxidativo pode traduzir-se numa maior predisposição para a ocorrência de danos cromossómicos nos linfócitos, aumento do encurtamento dos telómeros e perda de função, ocorrência de mutações e consequentemente de cancro (7, 19). O tratamento nutricional, tendo por base uma dieta de carácter antioxidante pode reduzir o dano oxidativo no ADN e é uma terapia emergente na área (3, 6). Num estudo de Picheira et al. com doentes com anemia de Fanconi, foi reportado que a administração de α -tocoferol (vitamina E) diminui a frequência de danos cromossómicos (em cerca de 50%) e a duração da fase G2 no ciclo celular (diminuição de aproximadamente 40 minutos). Ressalva-se no entanto que não foram encontrados efeitos estatisticamente significativos do α -tocoferol sobre a reparação dos mesmos danos cromossómicos. Tendo em conta que a duração da fase G2 poderá estar relacionada com a quantidade de danos cromossómicos que necessitam de reparação, a diminuição na duração da fase poderá ser explicada pela diminuição nas lesões cromossómicas induzidas pelo α -tocoferol. No referido estudo foi também demonstrado que o efeito antioxidante (expresso através da diminuição das quebras dos cromátidos) foi maior em células de anemia de Fanconi do que nas células controlo (6).

Ponte et al. demonstraram também que a exposição concomitante a ácido α -lipoico e a N-acetilcisteína pode melhorar drasticamente a estabilidade genética dos linfócitos *in vitro* de pacientes com anemia de Fanconi, diminuindo a instabilidade cromossómica em cerca de 60%. Para além do papel no aumento da estabilidade cromossómica, o ácido α -lipoico é também importante na regulação da transcrição e inibição da activação do factor de transcrição nuclear kappa B e proteína activadora-1. Por outro lado e aparentemente, a N-acetilcisteína parece modular as concentrações de citocinas como a interleucina-1 (IL-1), o factor de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e o interferão gama (IFN- γ). Estes efeitos são importantes na redução do processo inflamatório, frequente nos doentes com anemia de Fanconi. Foi também observado, *in vitro*, que a administração concomitante de ácido α -lipoico e N-acetilcisteína pode ser ainda mais efectiva quando aplicada a mosaicos e quimeras de anemia de Fanconi após transplante de medula óssea. Tendo em conta que o transplante não tem qualquer efeito na instabilidade cromossómica e consequentemente na predisposição para a ocorrência de tumores sólidos, o controlo dessa instabilidade após transplante assume particular importância (5). Uziel et al. concluíram que a administração das substâncias antioxidantes dimetiltiouréia e de 2,2'-dipiridil, em culturas celulares, minimizou o encurtamento dos telómeros induzido pelo peróxido de hidrogénio. Este efeito verificou-se mais modesto quer para a vitamina E, quer para o dimetilsulfóxido. Relativamente à vitamina C, os estudos não são consensuais, sendo

reportada a sua actividade dupla como oxidante e antioxidante (7).

Adicionalmente, estudos de Zangh et al. reportaram que, em ratos com mutação para a anemia de Fanconi, a administração do antioxidante tempol mimetiza o efeito da dismutase do superóxido e atrasa o aparecimento de tumores epiteliais, sem qualquer efeito adverso sobre o sistema hematopoiético. Os autores ressaltam que o tempol pode ser um bom candidato a ser testado em ensaios clínicos humanos para a prevenção de tumores sólidos. Relativamente ao resveratrol foi reportada uma correcção, ainda que parcial, de defeitos hematopoiéticos e melhorando o microambiente da medula óssea. (20, 21)

Existem ainda estudos cujo propósito é avaliar o efeito de vários antioxidantes sobre o stress oxidativo numa generalidade de patologias. Nestes estudos é reportada a eficácia do bioflavonoide rutina (vitamina P) na inibição da sobreprodução de ROS, bem como a eficácia das vitaminas A e C (18, 22). No seguimento destes resultados impõe-se estudar se os mesmos efeitos se verificam quando os referidos antioxidantes são administrados a doentes com anemia de Fanconi.

Contudo, a maioria dos estudos refere a dificuldade em medir o efeito *in vivo* de um único composto flavonoide, exceptuando consumos em grande escala e por isso não viáveis ou presumivelmente tóxicos. (23). De notar ainda que poderá não ser fácil avaliar a acção exclusiva de um determinado composto quando este é ingerido numa matriz alimentar, devido à acção dos restantes componentes. Ressalva-se também que estudos reportaram uma associação entre restrição energética e diminuição na taxa de doenças linfoproliferativas pelo que será sempre de grande importância o acompanhamento nutricional no sentido da elaboração e promoção de uma dieta equilibrada (18).

ANÁLISE CRÍTICA E CONCLUSÕES

O acompanhamento do nutricionista é relevante e pode levar a melhorias da qualidade de vida dos doentes com anemia de Fanconi. Para tal, é essencial que o nutricionista seja capaz de integrar os resultados obtidos através da investigação, nomeadamente relacionada com antioxidantes, numa dieta equilibrada e personalizada para cada doente. É também fundamental a comunicação entre os profissionais das diferentes especialidades que contactam com o doente, pois desta forma poderá ser possível obter melhores resultados no tratamento.

Apesar da existência de estudos a nível citogenético, este tema carece ainda de uma maior investigação na área da nutrição, para que seja possível direccionar de forma cada vez mais eficaz a alimentação dos pacientes.

AGRADECIMENTOS

Dr.ª Rosa Sousa, Laboratório de Citogenética, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Porto B, Sousa R, Ponte F, Torgal A, Campilho F, Campos A, et al. FANCONI ANEMIA Cytogenetic Diagnosis of 40 Cases. Acta Medica Port. 2011 May-Jun;24(3):405-12
2. Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle JH. [Fanconi anemia in 2012]. Arch Pediatr. 2012 Oct;19(10):1100-9
3. Shukla P, Ghosh K, Vundinti BR. Current and emerging therapeutic strategies for Fanconi anemia. HUGO Journal. 2012;6(1):1-8
4. Soulier J. Fanconi anemia. Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. [Review]. 2011;2011:492-7
5. Ponte F, Sousa R, Fernandes AP, Gonçalves C, Barbot J, Carvalho F, et al. Improvement of genetic stability in lymphocytes from Fanconi anemia patients through the combined effect of alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine. Orphanet journal of rare diseases. 2012;28
6. Pincheira J, Bravo M, Santos MJ, de la Torre C, Lopez-Saez JF. Fanconi anemia lymphocytes: effect of DL-alpha-tocopherol (Vitamin E) on chromatid breaks and on G2 repair efficiency. Mutation research. 2001 Jan 5;461(4):265-71
7. Uziel O, Reshef H, Ravid A, Fabian I, Halperin D, Ram R, et al. Oxidative stress causes telomere damage in Fanconi anaemia cells - a possible predisposition for malignant transformation. Br J Haematol. 2008 Jul;142(1):82-93
8. Giri N, Batista DL, Alter BP, Stratakis CA. Endocrine abnormalities in patients with fanconi anemia. J Clin Endocr Metab. 2007 Jul;92(7):2624-31
9. Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine dysfunction and parameters of the metabolic syndrome after bone marrow transplantation during childhood and adolescence. Bone Marrow Transplant. 2006 Jun;37(12):1109-17
10. Taskinen MS-P, U. Hovi, L. Lipsanen-Nyman, M. . Impaired glucose tolerance and dyslipidaemia as late effects after bone-marrow transplantation in childhood. Lancet. 2000;356:993-97
11. 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 Oct;59(4):690-6
12. Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. Mutation research. 2009 Jul 31;668(1-2):4-10
13. Elder DA, D'Alessio DA, Eyal O, Mueller R, Smith FO, Kansra AR, et al. Abnormalities in glucose tolerance are common in children with fanconi anemia and associated with impaired insulin secretion. Pediatr Blood Cancer. 2008 Aug;51(2):256-60
14. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. Third Edition. Fanconi Anemia Research Fund, Inc 2008

15. Li J, Sipple J, Maynard S, Mehta PA, Rose SR, Davies SM, et al. Fanconi anemia links reactive oxygen species to insulin resistance and obesity. Antioxidants & redox signaling. 2012 Oct 15;17(8):1083-98
16. Berenson GS. Health consequences of obesity. Pediatr Blood Cancer. 2012 Jan;58(1):117-21
17. Mattioli TM, Koubik AC, de Oliveira Ribas M, Franca BH, Brancher JA, de Lima AA. Salivary flow rate, calcium, urea, total protein, and amylase levels in fanconi anemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2010 Mar;32(2):e46-9
18. Pagano G, Korkina LG. Prospects for nutritional interventions in the clinical management of Fanconi anemia. Cancer Causes and Control. 2000;11(10):881-9
19. Du W, Adam Z, Rani R, Zhang X, Pang Q. Oxidative stress in Fanconi anemia hematopoiesis and disease progression. Antioxidants & redox signaling. 2008 Nov;10(11):1909-21
20. Zhang QS, Eaton L, Snyder ER, Houghtaling S, Mitchell JB, Finegold M, et al. Tempol protects against oxidative damage and delays epithelial tumor onset in Fanconi anemia mice. Cancer research. 2008 Mar 1;68(5):1601-8
21. Zhang QS, Marquez-Loza L, Eaton L, Duncan AW, Goldman DC, Anur P, et al. Fancd2-/- mice have hematopoietic defects that can be partially corrected by resveratrol. Blood. 2010
22. Ostrakhovitch EA, Afanas'ev IB. Oxidative stress in rheumatoid arthritis leukocytes: suppression by rutin and other antioxidants and chelators. Biochem Pharmacol. 2001 Sep 15;62(6):743-6
23. Prior RL. Fruits and vegetables in the prevention of cellular oxidative damage. Am J Clin Nutr. 2003 Sep;78(3 Suppl):570S-85