

# CONSIDERAÇÕES ATUAIS DA ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN

NEVES, Gisele dos Santos

## RESUMO

A anemia de Diamante-Blackfan (DBA) é caracterizada por insuficiência de glóbulos vermelhos, presença de anomalias congênitas e predisposição ao câncer. Além de ser uma síndrome hereditária da insuficiência da medula óssea, a DBA também é categorizada como uma ribosomopatia, já que, em mais de 50% dos casos, a síndrome parece resultar da haploinsuficiência de uma proteína ribossômica associada à subunidade pequena ou grande. Este estudo apresenta como objetivo de pesquisa, evidenciar estudos sobre a anemia de Diamond-Blackfan, visando a obtenção de conhecimentos sobre sua ocorrência e possíveis atendimentos que a área da saúde possa promover para essa doença. O estudo foi realizado por meio de pesquisa bibliográfica, em que se recorreu à sites científicos para a verificação em artigos de publicação em revistas médicas. Resultando na constatação de que a anemia de Diamond-Blackfan, que o seu mecanismo permanece incerto, assim como as outras manifestações clínicas. Devendo ser o manejo do paciente centrado em diagnóstico preciso, com o uso adequado de transfusões e quelação de ferro, com corticosteroides, e quando necessário com transplante de células-tronco hematopoiéticas e principalmente fazendo uso de uma abordagem multidisciplinar coordenada especificamente para esses pacientes.

**Palavras-chave:** Anemia; Atendimento; Conhecimentos.

## ABSTRACT

Diamond-Blackfan anemia (DBA) is characterized by insufficiency of red blood cells, presence of congenital anomalies and predisposition to cancer. In addition to being a hereditary syndrome of bone marrow insufficiency, DBA is also categorized as a ribosomopathy, since in more than 50% of cases, the syndrome appears to result from the haploinsufficiency of a ribosomal protein associated with small or large subunit. This study aims to present studies on Diamond-Blackfan anemia, aiming to obtain knowledge about its occurrence and possible care that the health area can promote for this disease. The study was carried out through a bibliographical research, in which scientific sites were used for verification in articles published in medical journals. Resulting in the finding that Diamond-Blackfan anemia, that its mechanism remains uncertain, as well as other clinical manifestations. It should be patient management focused on accurate diagnosis, with the appropriate use of transfusions and chelation of iron, with corticosteroids, and when necessary with transplantation of hematopoietic stem cells and especially using a multidisciplinary approach coordinated specifically for these patients.

**Keywords:** Anemia; Attendance; Knowledge.

## INTRODUÇÃO

Qualquer anemia no período neonatal precisa ser investigada. Em que no caso de se constatar ausência de causas hemorrágicas ou mesmo de hemolíticas se deve colocar na hipótese de deficiente produção de glóbulos vermelhos, congênita ou adquirida. Em relação ao recém-nascido pré-termo, pode ocorrer a presença e

anemia precoce, e ser está, a multifactorial, tendo por característica perdas sanguíneas ao nascer ou mesmo, a ocorrência de perdas iatrogénicas em recém-nascidos, quando esses apresente baixo peso ou em situação de doença, e que pode de atingir 5-10% da volemia, no caso de anemia tardia, está recebe a denominação de anemia da prematuridade (VINAS et al., 2017).

Neste caso, a anemia é progressiva e lenta, em que a diminuição da Hb é mais acentuada e o limite inferior varia com o grau da prematuridade, pode apresentar valores de Hb de 7 a 8 g/dl, ainda na segunda semana de vida, e ou mesmo, após esse período, quando o bebê já estiver com mais ou menos 10 semanas (CASTRO et al., 2006).

Por ser uma doença que apresenta casos de incidências estimadas em até 4-7/10' natos vivos e também por ser heterogénea em relação ao padrão de transmissão, além de suas manifestações clínicas, o que resulta diante de estudos apresentados por laboratoriais, que esses podem vir a apresentar resposta a tratamento. Por isso, o seu diagnóstico é sugerido sempre que se perceba a presença de anemia grave, como a macrocítica com reticulocitopenia, mesmo que sem atingir das outras linhas celulares e ou com a redução dos precursores eritróides, e que se verifique a nível da medula óssea um valor aproximado de  $\leq 5\%$ . Em 25% dos casos estão presentes malformações congénitas, em especial diante de deformidades craniofaciais e dos membros superiores (PASQUINI, 2000).

### **Características da Anemia de Diamond-Blackfan**

A anemia de Diamond-Blackfan é uma causa incomum de anemia em recém-nascidos e lactentes. Tem característica principal de apresentar-se com redução de precursores eritróides na medula óssea, é uma aplasia congénita pura da série eritroide, podendo ser definida como anemia macrocítica grave e por reticulocitopenia. É portanto, uma doença rara, e que pode ser diagnosticada nos primeiros meses de vida. Anteriormente era conhecida por vários termos: anemia hipoplásica congénita, síndrome de Blackfan-Diamond, síndrome Aase e síndrome de Aase-Smith (VILAN et al., 2008; VINAS et al., 2017).

Do ponto de vista clínico, a doença é caracterizada por anemia grave em 10% dos casos ao nascer e se desenvolve em 90% dos casos restantes em 12 meses. O

paciente mostra os sintomas típicos da anemia grave: palidez, letargia, irritabilidade, insuficiência cardíaca e morte. A doença é muitas vezes acompanhada por dismorfismos na face, com índices em torno de 13%, resultando em macro ou microcefalia, micrognatia, macroglossia, maior fontanelle normal; nos membros superiores, com índices em torno de 10%, em que o tenar esmagado acompanhada por uma redução do pulso radial, dígitos adicionais, ausência ou polegares malformação; ocular, com ocorrência em torno de 7%, em casos de cataratas, glaucoma, azul esclera; e rim, em torno de 4%, ocorrendo ausência de uma ferradura de rim ou rim (CASTRO et al., 2006).

Do ponto de vista genético é caracterizada pela heterogeneidade acentuada do locus (tendo em conta as diferentes variantes alélicas localizados em diferentes cromossomas e associados com as manifestações clínicas da doença), a variável de expressividade, porque a magnitude e gravidade da oscilação clínico num intervalo muito amplo, mesmo dentro da mesma família e o efeito pleiotrópico, em que a mesma mutação é capaz de produzir múltiplos signos que envolvem diferentes órgãos e sistemas (PASQUINI, 2000).

É transmitida com padrão mendeliano autossômico dominante, exceto pela desordem produzida por mutações no gene GATA que é herdado recessivamente, ligado ao cromossomo X (ROCHA, 2016).

Embora classificado no grupo de doenças raras por causa de sua raridade, tem sido estudado em detalhe, porque os seus mecanismos etiopatogênicos pode abrir novos caminhos para o conhecimento e a compreensão das variantes adquiridas componente multifatorial com aplasia de medula (SAGASETA DE ILURDOZ et al., 2003).

É caracterizada por uma hipoplasia congénita seletivo da série vermelho, definido por macrocitose, reticulocitopenia e redução marcada ou ausência do compartimento eritróide na medula óssea, sem compromisso resto da série hematológica. Sua incidência é de 4 a 5 casos por 1.000.000 nascidos vivos por ano (PASQUINI, 2000).

A Anemia Diamond-Blackfan é uma doença caracterizada por uma deficiência genética na formação de células estaminais eritropoiética provavelmente devido a um defeito de um dos receptores para as células estaminais eritropoietina eritropoiética ou uma ausência de medula óssea BFU-E e fatores CFU-E (ROCHA, 2016).

Atualmente, a Anemia Diamond-Blackfan - DBA é considerada uma entidade clínica muito heterogênea em termos de sua apresentação e evolução, confirmando nesses pacientes um risco aumentado de desenvolver doenças malignas, cujos esforços têm se concentrado no transplante e identificação da medula óssea. de defeitos genéticos associados. De acordo com o registro norte-americano de DBA, a taxa de sobrevivência atual é de 75,1% e 4,8% aos 40 anos de idade; pacientes que não respondem aos esteroides têm uma taxa de sobrevivência inferior (PASQUINI, 2000).

### **Breve histórico**

Foi apresentada para a comunidade científica em 1938, em que a Diamond-Blackfan é descrita como uma condição caracterizada por anemia lentamente progressiva, de início muito cedo na infância, sem tendência para hemorragias, com leucopenia apenas moderada e a produção de uma série reticulócitos diminuídos e inadequados pela medula óssea, que mostra hipoplasia moderada, o que a diferencia da anemia aplástica (LIPTON; STEVEN, 2016).

O DBA foi primeiramente relatado por Josephs em 1936 e completamente descrito por Diamond-Blackfan em 1938. diagnósticos DBA publicado em 1976 critérios incluem: apresentação da anemia antes de seu primeiro aniversário, a contagem de neutrófilos normal ou ligeiramente diminuída, plaquetas variáveis, reticulocitopenia, macrocitose e celularidade normal da medula com escassez de precursores eritrocitários. Esses critérios, até recentemente, continuavam sendo a norma aceita (USCANGA-CARRASCO et al., 2006).

A anemia de Blackfan-Diamond está incluída em um grupo emergente de distúrbios conhecidos como ribossomopatias. A sua biologia molecular vem sendo relatada em mais de 50% dos casos, a desordem aparece como um resultado de proteínas haploinsuficiência associado tanto subunidades ribossomais, mas o mecanismo pelo qual haploinsu- destas proteínas conduz a uma falência eritróide, bem como a presença de algumas das manifestações clínicas associadas ainda não está bem esclarecida (VLACHOS; MUIR, 2010).

Resultando que 40% dos indivíduos afetados são dependentes de esteroides, 40% dependem de transfusões e apenas 20% evoluem para a remissão. Esteroides

podem ser diminuídos para a dose mínima eficaz. A monitorização da hemoglobina é necessária para garantir os números mínimos necessários, independentemente da transfusão (USCANGA-CARRASCO et al., 2006).

Ainda segundo Uscanga-Carrasco et al. (2006) as doses de manutenção dos esteroides variam e podem ser extremamente baixas em alguns indivíduos. A dose máxima de manutenção é entre 0,5 e 1 mg / kg / dia. Se com as doses recomendadas os esteroides falharem em restaurar os valores normais de hemoglobinas em um intervalo de aproximadamente um mês, eles devem ser reduzidos até que sejam completamente descontinuados.

Os efeitos adversos dos esteroides incluem a osteoporose, o ganho de peso, hipertensão, diabetes mellitus, retardamento do crescimento, fraturas ósseas patológicas úlceras gástricas, cataratas, glaucoma, e aumento da susceptibilidade a infecções (VLACHOS; MUIR, 2010).

O exame completo desses pacientes é considerado importante por sua delimitação fenotípica e diagnóstico clínico, porque os estudos moleculares ainda não estão disponíveis para alcançar a confirmação molecular dos afetados. Sendo necessário o conselho para essas famílias (LIPTON; STEVEN, 2016).

### **Causas de sua ocorrência**

É causada por mutações que afetam genes que codificam proteínas ribossômicas, sendo inicialmente identificada a RPS19, que codifica a proteína S19 (rpS19); e mutações em outros genes que codificam proteas ribossomais confirmados como uma patologia ou distúrbio da função biogénese ribossomal, confirmados pela demonstração de RPS haploinsu-14 mostrado na anemia microcítica associada com a síndrome 5q, um subtipo de síndrome mielodisplásica (ALLI et al., 2017).

Para esses autores (ALLI et al., 2017) em torno de 50% dos pacientes apresentam mutações que afetam um único alelo dos genes da proteína ribossômica S19, L5, L11 ou S26. Mutações em genes que codificam as proteínas ribossômicas S7, S24, S17, S10 ou L35a são uma pequena porcentagem de casos; todas as mutações foram heterozigóticas, o que é consistente com o padrão de herança

autossômica dominante comumente visto em DBA familiar. malformações craniofaciais estão associadas com mutações que afetam RPL5 ou RPL11.

A anemia responde até 70% dos casos, a terapia com esteroides, aproximadamente 40% dos pacientes dependem de um programa de transfusão de longo prazo, até um doador apropriado for encontrado para um transplante de células-tronco hematopoiéticas e até mesmo a patologia pode ser resolvida após anos de transfusões (VLACHOS; MUIR, 2010).

### **Fisiopatologia**

Em relação fisiopatologia, existe um defeito que é intrínseco à célula progenitora de eritrócitos em deterioração eritropoiese em que a fase tardia é observada células formadoras de colônias eritróides caracterizadas por uma diminuição na proliferação e aumento do apoptose. A demanda extrema centralizada na biogênese de ribossomos em pró-eritroblastos, pela combinação da síntese de globina e rápida proliferação, pode estar subjacente à especificidade eritróide do fenótipo DBA (CASTRO et al., 2006).

Embora os efeitos reais sejam desconhecidos na fisiopatologia de DBA, a prednisona manteve-se a droga de escolha para pacientes DBA desde a sua primeira utilização na década de 50, cerca de 80% de todos os pacientes respondem inicialmente ao tratamento com glicocorticoides, um em cada dois interrompe o tratamento devido à perda de resposta ou efeitos colaterais graves; Estes efeitos associados com o tratamento com glicocorticoides em crianças com DBA são comuns e incluem nanismo, fraturas ósseas, infecções graves, a catarata, a hipertensão e diabetes *mellitus* (ALLI et al., 2017).

A terapia transfusional, muitas vezes, deve ser combinada com a terapia quelante de ferro para evitar a hemossiderose e suas consequências (USCANGA-CARRASCO et al., 2006).

### **O diagnóstico de DBA**

Os critérios diagnósticos expandiram-se dramaticamente como consequência da descoberta genética e melhorou o conhecimento da epidemiologia do DBA. A apresentação clássica da DBA inclui uma anemia usualmente microcítica, ou ocasionalmente normocítica, com reticulocitopenia, contagem de neutrófilos e plaquetas essencialmente normais, e uma medula óssea normocelular com uma escassez de precursores eritróides, em uma criança com menos de 1 ano (LIPTON; STEVEN, 2016).

Resultados obtidos do Registro de Anemia de Diabetes Blackfan da América do Norte (DBAR) mostram que 50% dos pacientes são diagnosticados aos 3 meses de idade, 75% aos 6 meses e 92% no primeiro ano de vida. Apenas 10% dos pacientes apresentam anemia clinicamente significativa ao nascimento e a hidropsia fetal é raramente observada. Com a identificação de mutações em 9 genes únicos em pacientes com DBA, um grande número de casos não clássicos de DBA foram identificados (ALLI et al., 2017).

Essas pessoas podem ter achados hematológicos leves ou anomalias congênitas associadas ao ADB ou podem estar completamente hematologicamente e fisicamente normais. Além disso, os pacientes podem apresentar mais de um ano de idade no final da infância, adolescência ou mesmo na idade adulta. Com o reconhecimento desses fenótipos não-clássicos, estima-se que o número de casos hereditários autossômicos dominantes, para pelo menos um genótipo, seja de aproximadamente 45%. O restante das mutações é esporádico e parece representar novos casos dominantes, embora a herança autossômica recessiva ainda possa ser demonstrada (CASTRO et al., 2006).

Quando a suspeita de DBA, a avaliação laboratorial inicia-se com a solicitação de um hemograma completo, contagem de reticulócitos e, se possível, nível de hemoglobina fetal (HbF) e atividade da adenosina desaminase (eada) no eritrócito. Pessoas com anomalias físicas consistentes ou história familiar, com anemia hipoproliferativa, macrocitose inexplicada ou HbF elevada, mesmo sem anemia, devem ser investigadas (BRAVO; RODRIGUEZ, 2000)

A maioria dos pacientes apresenta macrocitose, com elevação da HbF. A atividade da eADA é elevada, por razões não totalmente compreendidas, em 80% a 85% dos pacientes com DBA (VLACHOS; MUIR, 2010).

A transfusão nas 8 a 12 semanas anteriores pode resultar em uma falsa atividade eADA normal. Se a atividade eADA não puder ser obtida antes da

transfusão, laboratórios selecionados podem ser capazes de determinar a atividade nos reticulócitos. A atividade da *e ADA* geralmente permanece elevada, mesmo em pacientes que alcançaram a remissão ou são hematologicamente estáveis com corticosteroides (USCANGA-CARRASCO et al., 2006).

Um aspirado de medula óssea é necessário para o diagnóstico e geralmente revela uma medula normocelular com maturação mielóide normal, megacariócitos adequados e uma escassez seletiva de precursores de células vermelhas. Uma biópsia da medula óssea também é recomendada para avaliar a celularidade (VLACHOS; MUIR, 2010).

Observou-se que a celularidade diminui de forma desproporcional em relação ao decréscimo usual relacionado à idade. Um cariótipo de rotina é necessário para identificar quaisquer anormalidades cromossômicas importantes. Em que, 2 dos “genes DBA” foram identificados através da avaliação de uma translocação envolvendo o gene que codifica a *RPS19*, e uma grande deleção no cromossomo 3q envolvendo a região codificadora da *RPL35a*, respectivamente (VLACHOS; MUIR, 2010).

Se o diagnóstico de DBA não for definitivo por genotipagem e / ou critérios diagnósticos, então selecionamos os pacientes para o outro IBMFS, pois estes também podem apresentar anemia macrocítica ou macrocitose isolada. A análise da quebra cromossômica é feita para rastrear a anemia de Fanconi, especialmente se a atividade da *e DA* não é elevada. Um histórico médico completo é tomado com atenção especial à diarreia e má absorção, sugestivas de insuficiência pancreática e um possível diagnóstico da síndrome de Shwachman-Diamond, especialmente se houver neutropenia presente (ALLI et al., 2017).

O exame cuidadoso da medula óssea para procurar vacuolização em precursores hematopoiéticos é importante para identificar a síndrome de Pearson. Os testes para deleções do DNA mitocondrial podem ser necessários se os sinais e sintomas clínicos da síndrome de Pearson, tais como acidose metabólica e / ou disfunção pancreática exócrina, juntamente com anemia, são evidentes. O *misassignment* mais comum dos pacientes encaminhados para o DBAR foi naqueles que mais tarde demonstraram ter a síndrome de Shwachman-Diamond, seguida pela síndrome de Pearson (VLACHOS; MUIR, 2010).

Por sua vez, os pacientes que apresentam macrocitose e aplasia eritrocitária pura devem ser avaliados quanto à síndrome mielodisplásica (SMD), incluindo fluxo



de hibridização in situ para 5q -, monossomia 7 e trissomia 8 e 9. Uma classe de SMD (ou seja, síndrome de 5q) tem agora foi mostrado para ser o resultado de um adquirido seguido pela síndrome de Pearson. O comprimento dos telômeros é avaliado para descartar o diagnóstico de disceratose congênita. Isto é especialmente importante na criança mais jovem que apresenta macrocitose e que ainda não exibe as manifestações cutâneas ou orais características da disceratose congênita (LIPTON; STEVEN, 2016).

A análise de mutações para os conhecidos “genes DBA” também é realizada no paciente para quem há suspeita clínica de DBA. Até à data, os laboratórios de genotipagem comercial podem avaliar o doente para 6 dos 9 genes de proteínas ribossomais DBA mutadas conhecidas. A presença de uma mutação genética confirma o diagnóstico de DBA (VLACHOS; MUIR, 2010).

No entanto, essas mutações atualmente são encontradas em apenas 50% dos pacientes. Além disso, a genotipagem não está disponível em todos os lugares e é bastante cara. Assim, uma mutação genética pode não ser identificada para confirmar o diagnóstico, mas o diagnóstico dependerá da avaliação clínica e laboratorial. Para esses pacientes, a genotipagem deve ser o objetivo, uma vez que um conhecimento preciso da genética é atualmente necessário não apenas para o aconselhamento reprodutivo, mas também para a seleção de doadores por transplante (ALLI et al., 2017).

## **Tratamentos da DBA**

Os principais pilares de tratamento estão relacionados as transfusões de células vermelhas, terapia com corticosteróides e TCTH. Os dados reportados ao DBAR em relação à resposta inicial aos corticosteróides não diferem substancialmente da literatura (MORÁIS LÓPEZ et al., 2011).

Com a terapia com esteroides e toxicidade em que uma resposta significativa aos esteroides geralmente ocorre nas primeiras semanas. Definimos uma resposta adequada como um nível de Hb maior que 9 g / dL, sem a necessidade de transfusão. Se a hemoglobina continuar a diminuir e o paciente necessitar de uma transfusão subsequente, o teste com esteroides é considerado um fracasso e descontinuado. Nem doses mais altas de esteroides nem tratamento além de 4 semanas são recomendados, pois a instituição de qualquer dos dois é

provavelmente preditiva de uma incapacidade de se reduzir a uma dose segura e eficaz. Ocasionalmente, um paciente pode ter uma resposta parcial com Hb estável entre 8 e 9 g / dL (VLACHOS; MUIR, 2010).

Quando o paciente apresente uma resposta positiva, deve ocorrer uma redução de esteroides. E mantidos na dose mais baixa em que o paciente tenha uma resposta sustentada. Esta dose de manutenção alvo não deve exceder 0,5 mg / kg por dia ou 1 mg / kg em dias alternados (MORÁIS LÓPEZ et al., 2011).

Pacientes que recebem terapia transfusional crônica de hemácias geralmente necessitam de transfusões de 10 a 15 mL / kg a cada 3 a 5 semanas para manter um nível de hemoglobina maior que 8 g / dL. Alguns pacientes, especialmente crianças mais jovens, requerem níveis mais altos de hemoglobina para funcionamento diário e crescimento adequado. O principal problema com a terapia transfusional é a sobrecarga de ferro, que pode levar a hemossiderose cardíaca e diabetes mellitus insulino-dependente, cirrose hepática, hipoparatiroidismo hipotireoidismo e puberdade tardia. Além da mortalidade relacionada ao transplante, a sobrecarga de ferro associada à transfusão é a principal causa de morte em pacientes com DBA (VLACHOS; MUIR, 2010).

Historicamente, a falta de terapia verdadeiramente eficaz e segura levou a investigação de vários outros agentes, incluindo altas doses de corticosteróides, altas doses de eritropoietina, interleucina-3, andrógenos, e outros. Essas modalidades alcançaram, na melhor das hipóteses, um sucesso anedótico. A terapia imunossupressora com ciclosporina A foi estudada em pacientes com DBA sem base teórica (VILAN et al., 2008).

Pacientes com DBA também podem entrar em um estado de remissão. O DBAR define esse termo como um nível adequado de hemoglobina sem qualquer tratamento, com duração de 6 meses, independente da terapia prévia. A probabilidade de remissão atuarial é de 20% aos 25 anos, com 72% apresentando remissão durante a primeira década de vida. Alguns pacientes apresentaram mais de uma remissão ao longo da vida. A biologia da remissão é desconhecida, mas foi observada em pacientes de todos os genótipos avaliados (MORÁIS LÓPEZ et al., 2011).

O transplante de células-tronco é o único tratamento definitivo para as manifestações hematológicas da DBA. Sobrevida para todos os pacientes antes de 2000 e desde 2000 foi de  $47,1\% \pm 11,0\%$  e  $72,4\% \pm 9,3\%$ , respectivamente ( $P =$

0,041). Sobrevivência para doadores alternativos HSCT foi de 23,1% ± 11,7% antes de 2000 e 85,7% ± 13,2% desde 2000 (P= 0,047). No entanto, todos os doadores irmãos devem ser cuidadosamente selecionados, incluindo a genotipagem quando conhecidos, mesmo quando o doador não tem evidência de qualquer manifestação hematológica ou física do DBA (HERNÁNDEZ MARINO, 2016).

Outro fator importante é a frequência do monitoramento da contagem sanguínea, a qual depende do status, tratamento e resposta do paciente. Pacientes dependentes de transfusão têm um hemograma a cada 3 a 5 semanas com base em seu esquema de transfusão. Por outro lado, os pacientes mantidos com esteroides precisam de contagens sanguíneas a cada 3 a 4 meses para monitorar diminuições ocasionais da hemoglobina frequentemente observada com a infecção (VLACHOS; MUIR, 2010).

A exposição a um contato conhecido de parvovírus deve justificar um hemograma para procurar uma redução mais aguda da hemoglobina, e uma queda aguda de hemoglobina deve resultar em testes de parvovírus. Também monitoramos as contagens de sangue para o desenvolvimento de neutropenia e / ou trombocitopenia (VILAN et al., 2008).

Alguns pacientes apresentam neutropenia, mas raramente precisam de tratamento com fator estimulante de colônias de granulócitos. No entanto, se um paciente desenvolver citopenias clinicamente significativas, uma reavaliação completa do diagnóstico deve ser feita com aspirado e biópsia de medula óssea e avaliação para outro IBMFS, se não feito anteriormente (MARTÍNEZ DE ZABARTE et al., 2017).

A incidência de neutropenia na DBA é atualmente desconhecida, mas geralmente não é clinicamente significativa. O desenvolvimento de trombocitopenia é mais frequentemente indicativo de falência medular e garante monitoramento e avaliação cuidadosos. Como mencionado, a celularidade da medula óssea parece diminuir com a idade mais rapidamente do que em pessoas normais (HERNÁNDEZ MARINO, 2016).

O manejo adequado das manifestações sistêmicas da DBA, juntamente com os efeitos colaterais dos tratamentos atuais, permite que o paciente DBA tenha uma vida longa e produtiva. Uma vez instituído o tratamento, o monitoramento por subespecialistas apropriados (VILAN et al., 2008).

Importante destacar que é necessário se realizar exames oftalmológicos regulares para pacientes dependentes de esteroides e pacientes dependentes de transfusões a cada 6 meses a um ano, com base no esquema de dosagem ou quelação, respectivamente. Para pacientes que recebem terapia de quelação, OS exames audiológicos também são recomendados a cada 6 meses a um ano. Pacientes dependentes de transfusão devem ser monitorados por cardiologia com ecocardiograma e eletrocardiograma anuais (MONDRAGON-CARDONA et al., 2017).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Se as anormalidades endócrinas forem detectadas precocemente, o manejo adequado não só pode ser instituído pelo endocrinologista, mas o manejo da sobrecarga de ferro pode se tornar mais agressivo.

O manejo de pacientes adultos com DBA está se tornando cada vez mais complexo, e esses pacientes também exigem a coordenação de vários especialistas. Problemas oftalmológicos, endocrinológicos, reprodutivos, hepáticos e cardíacos aumentam a complexidade do manejo do DBA. A educação do paciente com relação ao transtorno, seu tratamento e seus efeitos colaterais devem ser apresentados precocemente ao paciente para maximizar a adesão do paciente à terapia. As chaves para melhores resultados em adultos com DBA incluem cuidados primorosos durante a infância, o reconhecimento precoce de apresentações DBA não clássicas e a conscientização do transtorno por hematologistas que tratam adultos.

Em conclusão, a ciência clínica e laboratorial em relação ao DBA está evoluindo rapidamente. Estamos esperançosos de que esses avanços levem a uma melhor compreensão do transtorno e a potenciais novas terapias. Enquanto isso, se busca melhorias no gerenciamento da terapia com esteroides e no suporte para transfusão de hemácias, assim como melhores resultados para o DBA.

A compreensão da biologia do DBA sugere que, no futuro, a manipulação das vias de morte celular, bem como a promessa de terapia genética, possa ser realizada. No entanto, diante das possíveis consequências deste tipo de terapia,

pode levar ao aumento dos riscos de malignidades em uma população com uma predisposição conhecida.

No futuro, estratégias de triagem podem surgir como certos genótipos podem correlacionar com a predisposição ao câncer ou outros riscos. Os esforços de pesquisa de descoberta de genes estão em andamento para identificar mutações adicionais em outros genes de proteínas ribossômicas ou em genes que codificam proteínas não ribossômicas

## REFERÊNCIAS

ALLI, N; VAUGHAN, J; PATEL, M. Anaemia: Approach to diagnosis. **SAMJ, S. Afr. Med. J.**, Cape Town, v. 107, n. 1, p. 23-27, jan. 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0256-95742017000100016&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0256-95742017000100016&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 09 maio 2018.

BRAVO L., Mireya; RODRIGUEZ Z., Natalie. Anemia de Diamante-Blackfan: Experiência clínica em 20 pacientes (1968-1998). **Revista Chilena de Pediatria**. Santiago, v. 71, n. 3, p. 192-196, maio de 2000. Disponível em: <[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062000000300003&lng=es&nrm=iso](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062000000300003&lng=es&nrm=iso)>. Acessado em: 09 maio 2018.

CASTRO, Martha Lopes Schuch de; CUNHA, Cristiane de Jesus da; MOREIRA, Patrick Botelho; FERNÁNDEZ, Ricardo Ramires; GARCÍAS, Gilberto Lima; MARTINO-RÖTH. Frequência das malformações múltiplas em recém-nascidos na Cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, e fatores sociodemográficos associados. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 5, p.1009-1015, mai, 2006.

HERNÁNDEZ MARINO, A. Anemias na infância e adolescência. Classificação e diagnóstico. **Pediatria Abrangente**. V. XX, n.5: junho/2016. Disponível em: <http://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral> Acessado em 09 maio 2018.

LIPTON, Jeffrey M; STEVEN, Ellis r. Anemia Blackfan Diamond: Diagnóstico, Tratamento e Patogênese Molecular. **Hematologia e Oncologia clínica**. v. 23, n. 2, p. 261-282. 2009.

MARTÍNEZ DE ZABARTE, J. M.; FERNÁNDEZ, C. R.V. I.; FACI, C. M.; JIMÉNEZ I. G.; SANJUANA, L. M.; MELLADOB, A. M. Anemia arre generativa em lactante: 2 casos de síndrome de Pearson. **Arch Argentina de Pediatria**. v. 115, n.1, p. 24-27. 2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2017.e24>

MONDRAGON-CARDONA, A.; ÁLZATE-CARVAJAL, V.; VÁSQUEZ, F.; ORTIZ-MACHACÓN, J. Anemia de Diamond Blackfan: um diagnóstico de exclusão. **Revista**

**médica Risaralda Pereira**, v. 23, n. 1, p. 45-47, jan. 2017. Disponível em: <[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_)>. Acesso em 14 Maio, 2018.

MORÁIS LÓPEZ, A.; DALMAN SERRA, J.; GIL CAMPOS, M.; MARTÍNEZ SUÁREZ, V. et al. Importância da deficiência de ferro na criança pequena: Repercussões e prevenção. *Anais de Pediatria*, v. 74, n. 6, p. 415-425, 2011.

PASQUINI, Ricardo. Transplante de medula SSEA em anemias aplásticas. **Medicina**, Ribeirão Preto, Simpósio: transplante de medula SSEA. v. 33, p. 219-231, jul./set. 2000.

ROCHA, Bernardino João Rebelo. **Relatório de Estágio Mestrado em Análises Clínicas**. Relatório de estágio curricular no âmbito do Mestrado em Análises Clínicas. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra Setembro 2016.

SAGASETA DE ILURDOZ, M.; J. MOLINA, M. J.; LEZÁUN, L.; VALENTE, A.; DURÁN, G. Anemia de Fanconi: considerações atuais. **Anales Sis San Navarra**, Pamplona, v. 26, n. 1, p. 63-78, abr. 2003 Disponível em <<http://scielo.isciii.es/scielo.php?>>. Acessado em 20 maio 2018.

USCANGA-CARRASCO, Herminia **Herminia Uscanga-Carrasco, Manuel Gómez-Gómez, Luisa Sánchez-García, Leonardo Cruz-Reynoso, Isela Santos-Vera**. Hidropisia fetal não imune: Relato de um caso. **Boletim de Medicina do Hospital da Criança Mexicana**. México, v. 66, n. 6, p. 537-544, dez. 2009 Disponível em <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462009000600008&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000600008&lng=es&nrm=iso)>. Acessado em 20 maio 2018.

VILAN, A.; CUNHA, J.; BRANCDÃO, C. CLETO, E. Anemia de Diamond-Blackfan. *Acta Pediátrica Portuguesa Sociedade Portuguesa de Pediatria Caso Clínico*. **Acta Pediátrica do Porto**, v. 39, n. 2, p. 72-4. 2008.

VINAS DIAZ, Omar; VALDES SOJO, César; ALVAREZ REINOSO, Sarah. Anemia de Blackfan Diamond. **Revista de Ciências Médicas**, Pinar del Río, v. 21, n. 4, p. 110-115, agosto de 2017. Disponível em <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942017000400016&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942017000400016&lng=es&nrm=iso)>. Acessado em 09 maio 2018.

VLACHOS, Adriana; MUIR, Ellen. Como eu trato a anemia de Diamond-Blackfan. **Blood**, v. 116, p. 3715-3723. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-251090>. Acessado em: 09/05/2018.