Oncologia e Hematologia
Edição IX

Capítulo 5

SÍNDROME DE *DIAMOND-BLACKFAN*: MECANISMOS GENÉTICOS E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

TAMARA BATISTA THOMAZ DE AQUINO[1]
RENATA RODRIGUES DEMOLINER[1]
NAIRANA PAVINATO[1]
CAROLINA MORONTE STURMER[1]
FRANCINE BESTER DAMIAN[1]
ALICE WEISS JUNG[1]
RENATO ASSMANN MACCARI[1]
ARTHUR MOCELLIN VENTURA[1]

1. Discente - Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

***Palavras-Chave**: Diamond-Blackfan; Anemia; Doenças Hematológicas.*

DOI 10.59290/978-65-6029-173-7.5

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A anemia de *Diamond-Blackfan* (DBA) foi a primeira ribossomopatia descrita e é uma síndrome de insuficiência da medula óssea hereditária constitucional, caracterizada por eritroblastopenia congênita (DA COSTA; LEBLANC & MOHANDAS, 2020).

Trata-se de uma doença rara que se apresenta como uma falência medular, especificamente devido à hipoplasia eritróide (DA COSTA; MARIE & LEBLANC, 2021).

A principal manifestação clínica é uma anemia severa, geralmente macrocítica e não regenerativa, resultante de um defeito na matu-ração dos eritrócitos na medula óssea.

A DBA, um modelo de doenças ribossômicas, está relacionada a mutações heterozigóticas em um dos 20 genes que codificam proteínas ribossômicas, com a muta-ção mais comum ocorrendo no gene RPS19, responsável por aproximadamente 25% dos casos (DA COSTA; MARIE & LEBLANC, 2021).

Essas mutações causam defeitos na maturação do RNA ribossômico (rRNA), comprometendo a produção de ribossomos, essenciais para a síntese de proteínas dos eritrócitos.

O estresse nucleolar gerado pelos defeitos ribossômicos leva à ativação de p53, causando apoptose seletiva das células eritróides (DA COSTA; MARIE & LEBLANC, 2021).

Além da anemia severa, cerca de 50% dos pacientes apresentam malformações congênitas, especialmente na região cefálica e nas extremidades, como polidactilia e defeitos cardíacos (MANGAONKAR & PATNAIK, 2020).

Clinicamente, a DBA se manifesta com anemia grave nos primeiros meses de vida, com 95% dos casos sendo diagnosticados antes dos dois anos. Em pacientes diagnosticados após o primeiro ano de vida, o tratamento inicial envolve o uso de corticosteroides, que podem aumentar a produção de eritrócitos em alguns casos (DA COSTA; LEBLANC & MOHANDAS, 2020).

No entanto, para aqueles que não respondem aos corticosteroides ou sofrem toxicidade, são necessárias transfusões regulares de sangue, acompanhadas de tratamento para prevenir a sobrecarga de ferro (DA COSTA; MARIE & LEBLANC, 2021).

A única cura definitiva para a anemia associada à DBA é o transplante de células-tronco hematopoiéticas, preferencialmente realizado antes dos 10 anos de idade, com uma taxa de sobrevivência de 91% em crianças pequenas (DA COSTA; MARIE & LEBLANC, 2021).

A condição é diagnosticada através de esfregaço da medula óssea, que revela um número reduzido de precursores eritróides, mas com população normal de linhagens mieloides e megacariocíticas (ISKANDER *et al.*, 2023).

O perfil hematológico caracteriza-se por anemia normocrômica, normocítica ou macrocítica, reticulocitopenia e ausência de progenitores eritróides.

Em alguns casos, precursores mieloides e linfoides também podem ser afetados, levando a neutropenia e linfopenia (ISKANDER *et al.*, 2023).

Além disso, a elevação da atividade de adenosina deaminase eritrocitária está presente em mais de 75% dos casos, o que auxilia no diagnóstico (IORDANIS PELAGIADIS *et al.*, 2023).

Pacientes com DBA têm uma maior incidência de neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda, e tumores sólidos, com risco cumulativo de 20% até os 46 anos (GULARE SOLTANOVA *et al.*, 2024).

A doença faz parte das síndromes de predisposição hereditária (HPS), que aumentam o risco de neoplasias hematológicas, e frequente-

mente compartilha sintomas com outras síndromes de insuficiência medular hereditária (IBM-F), que incluem falência me-dular, malformações congênitas e predis-posição ao câncer (TYAGI *et al.*, 2020).

A DBA afeta igualmente homens e mulheres, mas as variantes em genes de proteínas ribossômicas grandes (RPL) são mais comuns em mulheres. A doença tem uma prevalência estimada de 1-2 casos por 100.000 nascidos vivos, embora a incidência exata seja difícil de determinar devido à penetrância incompleta e à variação fenotípica (TYAGI *et al.*, 2020).

Recentemente, a sobrevida mediana aumentou para 67 anos, com mais diagnósticos na idade adulta, graças ao avanço das tecnologias de sequenciamento genético (TYAGI *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão abrangente da literatura sobre a anemia de *Diamond-Blackfan* (DBA), explorando as mutações genéticas envolvidas na patogênese da doença, identificando suas manifestações clínicas e complicações, e discutindo as diferentes abordagens terapêuticas disponíveis.

MÉTODO

Esta revisão de literatura foi realizada em agosto de 2024, utilizando a base de dados PubMed, uma das mais reconhecidas fontes de pesquisa na área da saúde.

Os descritores utilizados para a busca foram "Anemia", "*Diamond-Blackfan*" e "*Hematologic diseases*", além de seus sinônimos e acrônimos, garantindo uma cobertura ampla sobre o tema.

Foram incluídos artigos entre os tipos de meta-análise e revisões sistemáticas, todos publicados em inglês, no período de 2020 a 2024, que estivessem disponíveis na íntegra e abordassem as temáticas propostas de forma relevante.

Artigos duplicados e aqueles que não tratavam diretamente da proposta do estudo foram rigorosamente excluídos. Dessa forma, um total de 9 artigos foi selecionado e submetido a uma leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados obtidos foram apresentados de maneira descritiva, explorando a investigação genética da anemia de *Diamond-Blackfan* e priorizando aspectos relacionados às abordagens terapêuticas disponíveis para essa condição.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A anemia de *Diamond-Blackfan* é uma síndrome hereditária de insuficiência da medula óssea que provoca anemia macrocítica degenerativa. Ela é caracterizada por tropismo eritróide e altos níveis de eADA (DA COSTA; LEBLANC & MOHANDAS, 2020).

Outros sinais e sintomas podem envolver distúrbios de crescimento, deformidades mandíbulares, como micrognatia e retrognatia, além de anomalias craniofaciais, esqueléticas, do polegar, nos membros superiores, assim como problemas cardiovasculares e do pescoço (GULARE SOLTANOVA *et al.*, 2024).

Mutações genéticas e patogênese

Várias mutações são responsáveis pela patogênese da anemia de *Diamond-Blackfan*. Emtre elas, destacam-se as mutações em genes que codificam proteínas ribossômicas das subunidades pequena e grande (GULARE SOLTANOVA *et al.*, 2024).

Essas mutações em um número expressivo de genes RP levam a uma maturação defeituosa do rRNA, resultando em eritroblastopenia (DA COSTA; LEBLANC & MOHANDAS, 2020). O gene mais comumente afetado é o RPS19, que está presente em aproximadamente 25% dos casos (DA COSTA; MARIE & LEBLANC, 2021).

Cerca de 90% das mutações ocorrem nos genes RPS19, RPL5, RPS26, RPL11, RPL35A e RPS24, sendo os quatro primeiros os mais frequentemente mutados (GULARE SOLTANOVA *et al.*, 2024). Entre 70% e 80% dos casos de DBA envolvem variantes haplosuficientes em genes que codificam proteínas das subunidades ribossomais 60S ou 40S, o que reduz os níveis de ribossomos e afeta a tradução de genes essenciais para a hematopoiese eritróide (LIU & KARLSSON, 2024).

A maioria das mutações ocorre em alelos raros de perda de função ou mutações sem semtido, afetando frequentemente locais de splicing do mRNA. Uma pequena proporção, cerca de 6% dos casos, envolve variantes em genes não ribossomais, como GATA1 e ADA2 (GULARE SOLTANOVA *et al.*, 2024).

Fisiopatologia

A fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida, mas é conhecido que a umtação no gene RP resulta em uma montagem aberrante do ribossomo, o que, por sua vez, compromete a biogênese ribossomal e leva a defeitos na linha eritróide (LIU & KARLSSON, 2024).

Além disso, outros fatores que podem influenciar a síndrome incluem a regulação da tradução, a estabilização da proteína p53, a interrupção do ciclo celular, a síntese desequilibrada de heme e processos de autofagia (LIU & KARLSSON, 2024).

Epidemiologia e hereditariedade

Em relação à epidemiologia, dados do Reino Unido indicam uma incidência anual de cinco casos por milhão de nascidos vivos, comforme uma análise de 80 casos acompanhados ao longo de 20 anos (1975-1994).

A prevalência não mostra relação com gênero ou etnia. Em um estudo que envolveu 60 famílias com casos de DBA, 9 delas apresentaram histórico familiar. Foi observado que 5 desses 9 casos seguiam um padrão de herança autossômica dominante.

Entre os 51 casos considerados esporádicos, foram identificadas anomalias hematológicas em membros de 16 famílias. Assim, conclui-se que a anemia foi considerada de origem esporádica em 58% das famílias estudadas (ISKANDER et al., 2023).

Risco de neoplasias e imunodeficiência

A relação entre a síndrome e diversas repercussões clínicas foi destacada em várias análises. O risco relativo de pacientes com DBA desenvolverem câncer é estimado em 4,8. Os tipos de tumores malignos mais frequentemente associados incluem o carcinoma de cólon e o sarcoma osteogênico (ISKANDER *et al.*, 2023).

Quando a doença está relacionada a mutações nos genes RPS19 e RPL5, não apenas ocorre a falência medular, mas também há uma predisposição ao desenvolvimento de neoplasias, como a leucemia mieloide aguda (GULARE SOLTANOVA *et al.*, 2024).

Além disso, os pacientes costumam apresentar uma sensibilidade aumentada à quimioterapia e radioterapia. Em relação à imunodeficiência, indivíduos com DBA frequentemente enfrentam um aumento na frequência de infecções, bem como anomalias nos níveis de imunoglobulinas e nos subconjuntos de linfócitos, independentemente do tratamento em curso (DARRIGO *et al.*, 2020).

Diagnóstico

Os critérios clássicos para o diagnóstico incluem a presença de anemia macrocítica, que se manifesta antes do primeiro ano de vida, comtagem normal de leucócitos e plaquetas, reticulocitopenia e um exame de medula que revela a depleção dos precursores de glóbulos vermelhos.

Além desses critérios, fatores de suporte para o diagnóstico incluem um histórico familiar positivo e a identificação de mutações patogênicas. A investigação da origem dos sintomas é crucial, especialmente na infância, para descartar outros tipos de anemias infantis (ISKANDER *et al.*, 2023).

Atualmente, novas ferramentas de diagnóstico molecular, como o sequenciamento de próxima geração e o sequenciamento de exoma inteiro, estão emergindo, propor-cionando uma compreensão mais precisa da prevalência da DBA. A literatura indica que a idade mediana para o diagnóstico é de 4 meses, e esse reconhecimento precoce possibilita uma maior personalização do tratamento (LIU & KARLSSON, 2024).

Tratamento e manejo

Os glicocorticoides têm sido historicamente a principal opção de tratamento, com cerca de 80% dos pacientes respondendo bem inicialmente. No entanto, aproximadamente metade dos pacientes descontinua o uso devido a efeitos colaterais graves (LIU & KARLSSON, 2024).

Durante a adolescência, pode ser considerada uma pausa temporária na administração de esteroides para apoiar o crescimento em estatura. Para os pacientes que não respondem aos glicocorticoides, as transfusões de sangue representam uma alternativa viável (TYAGI *et al.*, 2020).

Contudo, ainda não existe consenso internacional sobre as especificações dessas transfusões, como a idade do sangue ou o volume da bolsa, e as recomendações específicas são limitadas.

Outra abordagem potencialmente curativa é o transplante de células hematopoiéticas, que deve ser considerado para candidatos com função orgânica adequada e uma otimização da quelatação de ferro (TYAGI *et al.*, 2020).

O uso prolongado de esteroides pode acarretar efeitos colaterais, como síndrome de Cushing e catarata. Além disso, transfusões crônicas de hemácias podem levar à sobrecarga de ferro, necessitando de terapia de quelatação.

Complicações endócrinas também merecem atenção, com evidências sugerindo uma alta incidência de insuficiência adrenal e hipogonadismo. Por isso, é recomendada uma revisão endócrina regular, com orientações adicionais conforme necessário (TYAGI *et al.*, 2020).

Apesar do protocolo de tratamento já estabelecido, avanços nas pesquisas têm gerado novas opções, como terapia gênica e modulação pós-transcricional, embora essas abordagens ainda não tenham suporte sólido para aplicação em larga escala (DARRIGO *et al.*, 2020).

Considerações Psicossociais

A anemia de *Diamond-Blackfan* é uma condição que requer um manejo psicossocial cuidadoso. A educação sobre o tratamento e os efeitos colaterais é essencial, garantindo que pacientes e familiares recebam informações claras e compreensíveis. O apoio psicológico deve ser amplo, abrangendo não apenas o paciente, mas também familiares, amigos e cuidadores (TYAGI *et al.*, 2020).

É importante abordar questões delicadas, como problemas de fertilidade, gravidez, saúde sexual e preconceitos que possam surgir. Além da necessidade de passar por diversos especialistas, é fundamental que haja acompanhamento por um hematologista com um interesse específico em DBA.

Igualmente, a vigilância para a detecção de possíveis neoplasias é de suma importância. Esse enfoque multidisciplinar e a atenção às necessidades psicossociais são essenciais para

garantir um melhor suporte e qualidade de vida para os pacientes (TYAGI *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Apesar dos avanços no entendimento genetico e molecular da DBA, com a identificação de mutações em genes ribossômicos como o RPS19, o manejo clínico da doença continua desafiador.

A variabilidade fenotípica entre os pacientes, com manifestações que variam de leves a graves, mesmo entre indivíduos com a mesma mutação, reflete a complexidade da doença e destaca a importância de um diagnóstico genetico preciso.

O tratamento com corticosteroides pode ser eficaz em alguns casos, mas muitos pacientes acabam dependendo de transfusões regulares de sangue ou necessitam de um transplante de células-tronco hematopoiéticas.

Além disso, o risco aumentado de malignidade associado às mutações nos genes ribossômicos exige acompanhamento rigoroso e vigilância contínua para a detecção precoce de neoplasias hematológicas.

Embora o conhecimento sobre a DBA tenha progredido significativamente desde sua descoberta na década de 1930, a complexidade da doença demanda pesquisas contínuas para o desenvolvimento de novas terapias. A colaboração entre pacientes, médicos e pesquisadores é essencial para melhorar a qualidade de vida dos afetados.

Além das manifestações hematológicas, as anomalias congênitas e o risco aumentado de câncer, reforçam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no cuidado desses pacientes.

A sensibilidade elevada à quimioterapia e radioterapia, no tratamento de cânceres associados, exige uma avaliação cuidadosa, reforçando a importância de um acom-panhamento contínuo e individualizado.

Portanto, o avanço nas técnicas diagnósticas e no desenvolvimento de novos tratamentos é crucial para otimizar o manejo da DBA. Simultaneamente, é necessário que novas pesquisas explorem intervenções terapêuticas menos invasivas e com menores efeitos colaterais, visando não apenas prolongar a vida dos pacientes, mas também melhorar sua qualidade de vida ao lidar de forma eficaz com essa doença genética rara e complexa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

DA COSTA, L., LEBLANC, T., MOHANDAS, N. *Diamond-Blackfan* anemia. Blood, v. 136, n. 11, p. 1262-1273, 2020.

DA COSTA, L. M. *et al. Diamond-Blackfan* anemia. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, v. 2021, n. 1, p. 353-360, 2021.

DARRIGO, L. G. J. *et al.* Hematopoietic cell transplantation for Diamond Blackfan anemia: a report from the Pediatric Group of the Brazilian Bone Marrow Transplantation Society. European Journal of Haematology, v. 105, n. 4, p. 426-433, 2020.

GULARE SOLTANOVA *et al.* Associated Congenital Abnormalities and Physical Phenotype in Patients with Diamond–Blackfan Anemia May Be Overlooked. Turkish Archives of Pediatrics, v. 59, n. 4, p. 364–369, 2 ago. 2024.

IORDANIS PELAGIADIS *et al.* The Diverse Genomic Landscape of Diamond–Blackfan Anemia: Two Novel Variants and a Mini-Review. Children, v. 10, n. 11, p. 1812–1812, 15 nov. 2023.

ISKANDER, D. *et al. Diamond-Blackfan* anemia in adults: in pursuit of a common approach for a rare disease. Blood Reviews, v. 61, p. 101097, 2023.

LIU, Y., KARLSSON, S. Perspectives of current understanding and therapeutics of *Diamond-Blackfan* anemia. Leukemia, v. 38, n. 1, p. 1-9, 2024.

MANGAONKAR, A. A., PATNAIK, M. M. Hereditary predisposition to hematopoietic neoplasms: when bloodline matters for blood cancers. Mayo Clinic Proceedings, v. 95, n. 7, p. 1482-1498, 2020.

PELAGIADIS, I. *et al.* The diverse genomic landscape of *Diamond-Blackfan* anemia: two novel variants and a mini-review. Children (Basel, Switzerland), v. 10, n. 11, p. 1812, 15 nov. 2023.

SOLTANOVA, G. *et al.* Associated congenital abnormalities and physical phenotype in patients with *Diamond-Blackfan* anemia may be overlooked. Turkish Archives of Pediatrics, v. 59, n. 4, p. 364-369, 2024.

TYAGI, A. *et al.* A review of *Diamond-Blackfan* anemia: current evidence on involved genes and treatment modalities. Cureus, v. 12, n. 8, e10019, 2020.