

O uso da corticoterapia no tratamento da Anemia de Blackfan-Diamond: uma revisão

The use of corticosteroids in the treatment of Blackfan-Diamond Anemia: a review

DOI:10.34119/bjhrv6n5-596

Recebimento dos originais: 22/09/2023

Aceitação para publicação: 27/10/2023

Beatriz Pimenta de Paula

Residente em Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: beatrizppimenta@gmail.com

Rafaela Borges de Freitas

Residente em Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: rafaelafreitas3012@gmail.com

Jordana Moraes de Oliveira

Residente em Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: jordanammoliveira@gmail.com

Juliane Honda Gomes

Residente em Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: julianehonda@hotmail.com

Helaine Bueno Moraes

Residente em Clínica Médica

Instituição: Universidade Evangélica de Goiás (UNIEVANGÉLICA)

Endereço: Av. Universitária Km 3,5, Cidade Universitária, Anápolis – GO, CEP: 75083-515

E-mail: helainebuenodmoraes@gmail.com

Nathália Ramos Lopes

Especialista em Clínica Médica pela Universidade Evangélica de Goiás

Instituição: Instituto Ipê

Endereço: R. Arlindo Costa, 161, Jundiá, Anápolis - GO, CEP: 75113-200

E-mail: nathaliaramosnrl@gmail.com

RESUMO

Doença rara e hereditária por herança autossômica, a Anemia de Blackfan-Diamond, tem características de deficiência na produção de células vermelhas do sangue. Os corticóides,

podem ser prescritos para tratar a BDA pois podem também estimular a produção das células vermelhas do sangue. Eles contribuem atuando na medula óssea, à medida que estimulam a produção e compatibilidade das células vermelhas do sangue, situação muito importante nesse caso. O corticoide também auxilia na diminuição da Inflamação. O objetivo desse estudo foi realizar uma abordagem sobre as evidências do uso da corticoterapia em tratamentos de pacientes com anemia de Blackfan – Diamond, sua evolução e reações pela análise de artigos. Foram pesquisados livros, relatórios e artigos sobre ABD e uso da corticoterapia. As informações foram obtidas e retiradas da base do Scielo, Medline, PubMed e Lillacs no período de janeiro a agosto de 2023. Foram analisadas: característica da Anemia de Black-Diamond; relato dos tipos de corticoides mais utilizados nos tratamentos; os efeitos prevalentes nos pacientes sob corticoterapia e perspectivas. As principais questões clínicas estão relacionadas à forma ideal de tratamento para os pacientes resistentes a esteróides, a terapia de primeira linha. Uma vez não sendo possível o uso de corticoterapia, ou a realização de transplante, devem ser realizadas transfusões de hemácias. Todavia a carga de ferro é rápida para alguns pacientes, isso deve ser observado com bastante cuidado. Espera-se que esse levantamento sirva de subsídios para novos estudos sobre a corticoterapia na Anemia de Blackfan-Diamond.

Palavras-chave: glicocorticoides, transfusão, medula óssea.

ABSTRACT

A rare and hereditary disease caused by autosomal inheritance, Blackfan-Diamond Anemia, has characteristics of a deficiency in the production of red blood cells. Corticosteroids can be prescribed to treat BDA as they can also stimulate the production of red blood cells. They contribute by acting on the bone marrow, as they stimulate the production and compatibility of red blood cells, a very important situation in this case. Corticosteroids also help reduce inflammation. The objective of this study was to conduct an approach to the evidence on the use of corticosteroid therapy in the treatment of patients with Blackfan – Diamond anemia, its evolution and reactions by analyzing articles. Books, reports and articles on ADB and the use of corticosteroid therapy were searched. The information was obtained and removed from the Scielo, Medline, PubMed and Lillacs databases from January to August 2023. The following were analyzed: characteristics of Black-Diamond Anemia; report of the types of corticosteroids most used in treatments; the effects prevalent in patients undergoing corticosteroid therapy and perspectives. The main clinical questions are related to the ideal form of treatment for steroid-resistant patients, first-line therapy. Since it is not possible to use corticosteroid therapy or perform a transplant, red blood cell transfusions must be performed. However, the iron load is rapid for some patients, this must be observed very carefully. It is hoped that this survey will serve as input for new studies on corticosteroid therapy in Blackfan-Diamond Anemia.

Keywords: glucocorticoids, transfusion, bone marrow.

1 INTRODUÇÃO

Doença rara e hereditária por herança autossômica dominante (ENDIDAYE; MELKU; ENAWGAW, 2019), a Anemia de Blackfan-Diamond (ABD) possui com uma de suas características, deficiência na produção de células vermelhas do sangue. Essa situação, acaba culminando em uma anemia severa que além de rara, é uma doença hipoplástica congênita, com ocorrência já no início da vida da criança (WILLI; GAZDA; SIEFF, 2000).

A Anemia de Blackfan-Diamond (ABD) tem em sua base, anemia macrocítica de fator moderado a grave, neutropenia ocasional ou trombocitose. Também, está inserido nesse problema, medula óssea normocelular com hipoplasia eritroide com alto risco em desenvolver leucemia (WILLI; GAZDA; SIEFF, 2000). Como características comuns incluem malformações congênitas e predisposição ao câncer (COLE et al., 2022).

As possíveis causas da ABD podem estar relacionadas a alguns genes específicos. A mutação mais comum associada à ABD ocorre no gene RPS19 (primeiro a ser identificado - 1999) (DRAPTCHINSKAIA et al., 1999), que é responsável por fornecer instruções para a síntese de proteína ribossomal. Todavia, as proteínas não ribossomais, como GATA1, foram identificadas como tendo um papel vital na patogênese da ABD (ENDIDAYE; MELKU; ENAWGAW, 2019). Outros genes relacionados aos ribossomos também foram associados à ABD (TRAUTMANN et al., 2012).

Atualmente, argumenta Cole et al. (2022) a ABD é uma ribossomopatia autossômica dominante. Ela pode ser causada predominantemente por variantes patogênicas da linhagem germinativa em genes de proteínas ribossomais.

Alguns tipos de tratamentos e terapias que tem sido utilizadas são a transfusão de sangue, que busca frear a anemia e aumentar os níveis de hemoglobina, cujo o tratamento da BAD é focado em aumentar a contagem de células vermelhas do sangue e aliviar os sintomas da anemia; e nos corticoides pois esses, podem ajudar a estimular a produção de células vermelhas na medula óssea, melhorando a formação das células sanguíneas necessárias para transportar o oxigênio pelo corpo (PLANCHET et al., 2022).

Os corticóides, como a prednisona ou a dexametasona, podem ser prescritos para tratar a ABD pois podem estimular a produção das células vermelhas do sangue. Eles contribuem atuando na medula óssea, à medida que estimulam a produção e compatibilidade das células vermelhas do sangue, situação muito importante nesse caso. O corticoide também auxilia na diminuição da Inflamação (BRAVO e RODRIGUEZ, 2000). O início do tratamento com esteróides é essencial para evitar, ou minizar a necessidade de transfusões de sangue, pois a sobrecarga de ferro na forma de transfusões regulares constitui uma complicação grave (ROGERRO et al., 2009; PLANCHET et al., 2022).

Existem estudos que procuram elucidar as diversas facetas do uso de corticoide como terapia, no tratamento de problemas quando da Anemia de Blackfan-Diamond, todavia, ainda existem lacunas quanto a diversidade de reações que podem limitar o uso dessa terapia. O objetivo desse estudo foi realizar uma abordagem sobre as evidências do uso da corticoterapia

em tratamentos de pacientes com anemia de Blackfan – Diamond, sua evolução e reações, através da análise de artigos.

2 METODOLOGIA

Foram pesquisados livros, relatórios e artigos sobre ADB e uso da corticoterapia. As informações foram obtidas e retiradas da base do Scielo, Medline, PubMed e Lillacs no período de janeiro a agosto de 2023. Utilizou-se como descritores como: Adrenal Cortex Hormones; Corticoesteroides. Corticosteroides; farmacoterapia; tratamento farmacológico; traitement médicamenteux; Patients; Pacientes; Anémie de Blackfan-Diamond; Anemia de Diamond-Blackfan.

Para estudos, foram selecionados os artigos completos e indexados nas bases de dados já citados, com publicação sem limitação de tempo. Para uma análise inicial foi realizada a leitura prévia do título, resumo, assunto e palavras-chave. O critério de exclusão considerou os artigos que não versavam sobre os assuntos e os não encontrados de forma gratuita.

Buscou-se trabalhar artigos que discutiram sobre a Anemia de Blackfan-Diamond e o tratamento com corticoides nas plataformas de pesquisa da Scielo, Medline, PubMed e Lillacs. As análises, levaram em consideração as características da Anemia de Black-Diamond; o relato dos tipos de corticoides mais utilizados nos tratamentos; e os efeitos prevalentes nos pacientes sob corticoterapia e perspectivas.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

A ABD é um distúrbio genético de rara ocorrência, caracterizado por hematopoiese inadequada acompanhada em alguns casos, por apresentação de baixa estatura, retrocesso de crescimento e dificuldades no aprendizado. Esse fato tem como consequência, as mutações em proteínas robossomais RPS24, RPS17, RPL5, RPL11 e RPL35 (KIM et al., 2012; SALOMON et al., 2014).

Essa é uma desordem genética heterogênea, com insuficiência da MO e aplasia pura de glóbulos vermelhos, malformação congênitas tais como, craniofaciais, cardíacas, urinárias e membros superiores. O fenótipo do paciente em alguns casos, pode ser descrito como normal (FONSECA et al., 2020).

3.2 TRATAMENTOS DA ANEMIA DE BLACKFAN-DIAMOND: CORTICOSTEROIDES COMO OPÇÃO VIÁVEL

A primeira publicação a esse respeito foi feita em 1938 por Diamond e Blackfan e eles a descrevem da seguinte forma: "Esta condição é caracterizada por anemia lentamente progressiva, com início muito precoce na infância, sem tendência hemorrágica, com apenas leucopenia moderada e com produção de reticulócitos diminuídos e inadequados pela medula óssea, que apresenta hipoplasia moderada", diferenciando assim com anemia aplástica. Vinte e cinco anos depois, Diamond compilou cerca de 133 casos confirmando o mesmo padrão de apresentação clínica e descreveu a evolução do quadro com o uso de corticosteroides (TRAUTMANN, 2012).

Apesar de incompreendidos todos os mecanismos da doença e mesmo evidenciando o envolvimento do p53 por mutações no RPS19 como principais causas, nenhum mecanismo proposto até agora foi responsável por todas as facetas apresentadas pelo ABD e ainda nenhum é mutuamente exclusivo. Apesar de muitos tratamentos terem sido tentados para ABD, a transfusão crônica de hemácias, o uso de corticosteróides e transplante de células-tronco hematopoiéticas permaneceram os pilares da terapia (ENDIDAYE; MELKU; ENAWGAW, 2019).

Segundo Bravo e Rodriguez (2000) em estudo, 85% dos casos (17/20) responderam ao uso de corticoide acordado com os critérios obedientes a cada caso de paciente com ABD. Eles salientam que a refratariedade a eles, foi observada em 15% (3/20) dos casos estudados. Dos pacientes considerados "responsivos" à prednisona, eles reiteram a importância de diferenciar três grupos de resposta durante o período de observação. Esses autores argumentam que a remissão mantida com interrupção do corticosteroide foi igual a 52,9%; já a remissão com baixas doses de corticosteroides, menor que 1 mg de prednisona, em dia sim, dia não, foi de 41,2%; para a remissão com altas doses de corticosteroides, maior a 1 mg/kg dia, foi verificado em 5,9%. Nesse íterin, é interessante argumentar que a terapia mais eficaz e relativamente segura é o tratamento com hormônio glicocorticoide, no entanto, cada paciente, pode responder de modo diferente (Da COSTA et al., 2018; HOROS et al., 2019).

Uma vez iniciada a terapia com esteróides, é usual a observação de um aumento da hemoglobina em 2 a 4 semanas. A dose deve ser, progressivamente reduzida para determinar a dose mínima necessária para continuar a independência transfusional (RASTISLAV et al., 2012). Os hormônios glicocorticoides aumentam a proliferação de eritroblastos e melhoram o retardo da diferenciação na presença do fator de células-tronco (LIPTON et al., 2005).

Um diagnóstico preciso da ABD pode ser um diferencial sigular, pois pacientes com essa morbidade, podem quando submetidos ao tratamento mais indicado, e sendo a corticoterapia, responder a esse tratamento, apresentar remissão ou, se necessário, se beneficiar do transplante de células-tronco hematopoiéticas (HSCT) (RASTISLAV et al., 2012). Essa última modalidade, possui o atributo de regeneração pela retirada de células progenitoras saudáveis do próprio paciente, ou de um doador compatível, e na sua posterior inserção na circulação sanguínea do paciente, se alojando em sua medula óssea para a formação de células sanguíneas saudáveis (BRITO et al., 2023).

3.3 GLICOCORTICÓIDES: ASPECTROS DE SUA AÇÃO

Quanto aos efeitos dos glicocorticóides sobre a função de células inflamatórias, nos Linfócitos T, B, nos macrófagos, neutrófilos, eosinófilos tem potente efeito inibitório sobre a liberação de mediadores por eosinófilos, incluindo citocinas e mediadores lipídicos, entretanto apresentam uma fraca eficácia em inibir a secreção de espécies reativas de oxigênio e proteínas básicas eosinofílicas (SUGIMOTO et al., 2003 citado por TORRES et al., 2012).

Os corticosteróides exercem seus efeitos anti-inflamatórios pela transdução de sinal. Ele desliga múltiplos genes inflamatórios ativados por inibição de HAT e recrutamento de atividade de HDAC2 e transcrição do gene inflamatório complexo. Além disso, podem ativar vários genes anti-inflamatórios e aumentar a degradação do mRNA que codifica certas proteínas inflamatórias (BARNES, 2006).

3.4 CORTICOTERAPIA: UMA PROPOSTA E SEU CONTEXTO

Os corticosteroides são considerados tratamento de primeira linha da ABD (VLACHOS et al., 2008). Assim, cabe a argumentação de Fonseca et al. (2020) em pesquisa. Esses autores relatam o caso de uma adolescente com história de ABD aos 2 anos, transfundida e submetida a corticoterapia com completa remissão. Após 13 anos, ocorreu anemia. Ao Mielograma, foi diagnosticado hipoplasia eritroblástica (17%). Foi levantada a hipótese de Reativação da ABD, optando por transfusão de hemácias e iniciado a Prednisona. A paciente, apresentou boa resposta mantendo-se estável com Hb 14 g/dL, necessitando apenas de duas transfusões iniciais. Após 6-8 semanas, foi iniciado desmame sem intercorrências. O prognóstico geralmente é longo e incerto, mas pacientes que respondem à corticoterapia e mantém a eritropoiese com pequenas doses, apresentam prognóstico melhor, mesmo possuindo maior risco de neoplasias hematológicas. Quanto ao uso desses antiinflamatórios, é importante estar sempre atento a ocorrência dos efeitos adversos. Essa linha de medicamento, está associada principalmente a

sua ação metabólica à administração prolongada ou em altas doses. Os maiores efeitos, incidem em especial em ação sistêmica (MORTIMER; TATTERSFIELD, 2005; citado por TORRES et al., 2012), com cuidados que devem primar pelo monitoramento constante da paciente.

Cliquet; Mileo; Gurfankel (2018) trazem à tona, a pesquisa sobre paciente de 17 anos com ABD em que a corticoterapia, não foi realizada, pois a paciente relatou efeitos adversos durante uma tentativa prévia. Nesse sentido, Stanbury e Graham, (1998) argumentam que o uso de corticoides, pode acarretar muitos agravantes se seu uso for longo e em altas doses, o que fica evidenciado no caso pregresso dessa paciente. Entre esses efeitos são alguns deles, as osteoporoses, fraturas ósseas, fraqueza do músculo esquelético, atrofia muscular principal, miopatia, dislipidemia, hipertensão, resistência periférica à insulina, hiperglicemia. Um tratamento de longa duração com corticoides, deve ser realizado com itensa observação, no sentido de minimizar os efeitos e reações adversas indesejáveis nos pacientes.

Pelas análises dos artigos selecionados, foi possível elaborar uma Tabela de descrição com os corticoides mais utilizados, bem como suas posologias. Observa-se (Tabela 1), que o glicocorticoide mais utilizado no tratamento da ABD, nos artigos analisados foi a Predsinolona com 55 pacientes, seguida de Predsin com 33 indivíduos submetidos a terapia com esse anti-inflamatório. Também é interessante notar que as idades variam, embora o número de jovens seja evidentemente maior. Quanto a refratariedade ao uso de corticoides, a maioria dos pacientes não apresenta essa condição. Segundo Spack et al. (2019) em estudo, descreve que um paciente com Blackfan-Diamond de 10 anos de idade, não apresentou resposta ao tratamento de primeira linha com Prednisona (Tabela 1). Ele fez transfusão sanguínea periódica e terapia de quelação de ferro. Seu estado geral foi bom. Os autores ainda relataram, que o paciente apresentava desenvolvimento estatura-ponderal comprometido, além dos estoques corporais de ferro aumentados, apesar da terapia quelante muito importante nesses casos.

É importante salientar que esse levantamento contribui para esclarecer sobre a importância do uso dos corticoides no cuidado da ABD em pacientes acometidos. Outrossim, é relevante que as pesquisas caminhem, para elucidar cada vez mais, sobre as causas da refratariedade de alguns pacientes ao uso desse tipo de anti-inflamatório. Cumpre salientar que os Glicocorticóides, são agentes importantes na sobrevivência de pessoas com inflamações crônicas. Eles podem suprimir a inflamação através de vários mecanismos celulares e moleculares, por regulação de processos fisiológicos. Os mecanismos moleculares de ação dos glicocorticoides estão associados com a supressão de múltiplos genes inflamatórios que são ativados em doenças inflamatórias crônicas, através da ligação de receptores de glicocorticoides a co-ativadores e recrutamento de histona desacetilase (TORRES et al., 2012).

A seguir na Tabela 1, encontra-se em demonstração os Glicorticoides utilizados para tratamentos, nos artigos estudados.

Tabela 1 – Glicocorticoides descritos nos Artigos analisados quanto à, dosagens, número de indivíduos, idade, gênero, refratariedade do medicamento.

Glicocorticoide	Dosagem	Nºde indivíduos	Idade	Gênero	Refratariedade	Artigo
Prednisona	2 mg/kg/dia;	1	15	Feminino	Não	Fonseca et al.(2020)
	não descrita	1	10	Masculino	Sim	Spack et al. (2019)
	individual	29	28,0 a 48,0	Grupo ¹	Não	Cole et al. 2022
	individual	1		Grupo ²	Sim	Cole et al. 2022
Prednisolona	30mg/Kg/dia	1				Planchet et al. (2022)
	2 mg/kg/dia	1	N	Masculino	Não	Mondragon-Cardona et al. (2017)
	Não descrita	54	1,0 a 11,0	Grupo*		Ohga et al. (2004)
	6 mg dia	1	43	Masculino	Não	Ogasawara et al. (2017)
Dexametasona e Prednisona		Estudo a Nível celular				Ashley et al. 2020
Sem uso	-	1	17	Feminino		Cliquet; Mileo; Gurfankel (2018)

¹ Grupo com 30 pacientes: ² 1 paciente do grupo com 30 pacientes manifestou a refratariedade.

* Estudo com grupo de 54 crianças.

Fonte: Elaborada pelos autores

Mondragon-Cardona et al. (2017) abordam caso de um paciente com ABD que foi transfundido em múltiplas ocasiões por anemia persistente. Sem conseguir transplante de medula e após realizar o diagnóstico de anemia de Diamond Blackfan, foi iniciada a terapia com prednisolona oral 2 mg/kg/dia, com evolução satisfatória. Esse caso coloca em evidência como o histórico e o comportamento do paciente, deve ser manejado levando em consideração cada situação individual. Esse critério também pode ocorrer em outros casos de anemias com outros agravantes conforme citam Conte et al. (2023) sobre a Anemia Falciforme que faz parte do grupo das anemias hereditárias, sendo importante a discussão e o manejo de suas principais complicações.

Cabe nesse levantamento, uma abordagem sobre o uso de imunossupressor em pacientes com ABD. A luz do que se encontrou, foi relatado que a interleucina 3 (IL3), a ciclosporina (isolada ou em associação com corticoesteroides), a metoclopramida e o ácido valpróico foram

testados e obtiveram respostas em um número mínimo de pacientes, não sendo considerados terapia padrão da síndrome (DA COSTA et al, 2008). Cabe ressaltar que para esse tipo de anemia, o transplante alogênico de medula óssea é o único método de cura para a doença na presença de um doador HLA-compatível (VLACHOS et al, 2008 citados por SPACK ey al., 2019).

Em análise Ohga et al. (2004) sobre estudos de coorte de 54 crianças registradas no Japão de 1988 a 1998, demonstra que todos os pacientes receberam prednisolona e a ciclosporina A foi adicionada à terapia em 17 pacientes. Quarenta e sete pacientes receberam transfusões e 13 foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas. Treze pacientes foram desmamados da terapia prednisolona sem hematopoiéticas, e a Ciclosporina A não foi associada ao desmame da terapia. A transfusão e a medicação foram interrompidas 249 dias e 933 dias após o diagnóstico em 34 e 13 pacientes, respectivamente, que atingiram independência do tratamento. Nenhum achado inicial previu a dependência do tratamento. Mais de 20% dos pacientes apresentaram hemossiderose sustentada e, ou, efeitos adversos da PSL.

Mais estudos são apontados como comprobatórios da importância do uso dos corticoides na condução do tratamento da BDA. É o que esclarece Cole et al. (2022) em estudo realizado com trinta voluntários. Esses pacientes, estavam inscritos no estudo de síndromes de falência hereditária da medula óssea que estudou 22 familiares e oito participantes não familiar. Oito familiares apresentaram anemia macrocítica na infância; todos com resposta à prednisona. Quatro da família tornaram-se independentes do tratamento; no entanto, um indivíduo tornou-se dependente de transfusão 36 anos depois, após um episódio de pneumonia. Um responsivo à prednisona descontinuou eletivamente o tratamento com esteróides e vive com anemia grave. Um indivíduo responsivo à prednisona morreu aos 28 anos devido a um derrame. Dois da família desenvolveram câncer colorretal na casa do cinquenta; um nunca precisou de tratamento para anemia. Nenhum tinha grandes anomalias congênitas. Oito familiares apresentaram anemia macrocítica na infância, todos responsivos à prednisona. Um desenvolveu resistência parcial a corticosteróides e requer transfusões de hemácias, além de corticosteróides. Cumpre esclarecer que, apesar eficácia da corticoterapia, pode haver complicações em função do tratamento, e pode abranger glaucoma grave e sobrecarga de ferro.

Ogasawara et al. (2017) descrevem um homem de 43 anos que foi diagnosticado com ABD (Hb de 2,18 g/dl) aos dois meses de idade. Ele foi inicialmente tratado com PSL e transfusões de sangue, seguido de ciclosporina e baixa dose (6 mg/dia) de PSL, o que resultou em um nível sustentado de hemoglobina de 9 g/dl sem eventos adversos graves ou perda de

qualidade de vida. No caso da ABD, a única terapia curativa é o transplante de células-tronco hematopoiéticas, que está associada a mortalidade significativa. No entanto, o uso de baixa dose de PSL para manter um nível estável de hemoglobina pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes que recebem tratamento curativo.

Sobre a refratariedade de pacientes de ABD aos glicocorticoides, Wang et al. (2022) em pesquisa inédita, constatou por demonstração, que o controle do ciclo celular mediado por interferon é a base da eficácia clínica dos glicocorticóides. Esses autores sugerem que a administração de interferon pode constituir uma nova estratégia terapêutica alternativa para o tratamento de ABD. Esse estudo possui um registro no site, www.chictr.org.cn como ChiCTR2000038510.

Ashley et al. (2020) notavelmente, no contexto do ABD, descobriram que a resistência a esteróides estava associada à expressão desregulada de p57Kip2. Juntos, esses dados identificam um único progenitor eritróide humano responsivo a glicocorticoides, fornecem novos insights sobre estratégias terapêuticas baseadas em glicocorticóides para o tratamento de pacientes com ABD.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Quanto ao uso de glicocorticoides, é importante estar sempre atento a ocorrência dos efeitos adversos. Essa linha de medicamento, está associada principalmente a sua ação metabólica à administração prolongada ou em altas doses;

É necessário o tratamento individualizado, além da atenção para diagnóstico antecipado do câncer, mesmo em indivíduos com fenótipos clinicamente leves. É importante o acompanhamento de longo prazo para identificar complicações tardias.

O transplante alogênico de medula óssea é o único método de cura para a doença na presença de um doador HLA-compatível.

As principais questões clínicas dizem respeito ao manejo ideal de pacientes resistentes a esteróides, a terapia de primeira linha.

Quando nem esteroides, nem transplante são possíveis, transfusões de hemácias são necessárias e a carga de ferro é rápida em alguns pacientes de ABD, portanto, a quelação eficaz é vital. Também são discutidos novos tratamentos sob investigação para ABD.

5 PERSPECTIVAS: O QUE HÁ DE NOVO

O controle do ciclo celular mediado por interferon é a base da eficácia clínica dos glicocorticóides. A administração de interferon pode constituir uma nova estratégia terapêutica alternativa para o tratamento de ABD;

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é indicado em pacientes jovens com um doador irmão não afetado compatível com HLA, e resultados recentes com transplantes de doadores não aparentados compatíveis, indicam que esses pacientes também evoluem bem.

Em estudos no contexto do ABD, pesquisadores descobriram que a resistência a esteróides estava associada à expressão desregulada de p57Kip2.

6 CONCLUSÕES

As principais questões clínicas estão relacionadas a forma ideal de tratamento para os pacientes resistentes a esteróides, a terapia de primeira linha.

Uma vez são sendo possível o uso de corticoterapia, ou a realização de transplante, devem ser realizadas transfusões de hemácias, todavia a carga de ferro é rápida para alguns pacientes. Nesse caso, é vital a quelação.

É necessário que pesquisa sejam sempre realizadas, no sentido de trazer alívio e perspectivas de vida para o paciente.

Espera-se que esse levantamento sirva de subsídios para novos estudos sobre a corticoterapia na Anemia de Blackfan-Diamond.

REFERÊNCIAS

- ASHLEY, R. J.; YAN, H.; WANG, N.; HALE, J.; DULMOVITS, B. M.; PAPOIN, J.; OLIVE, M. E.; UDESHI, N. D.; CARR, S. A.; VLACHOS, A.; LIPTON, J. M.; DA COSTA, L.; HILLYER, C.; KINET, S.; TAYLOR, N.; MOHANDAS, N.; NARLA, A.; BLANC, L. Steroid resistance in Diamond Blackfan anemia associates with p57Kip2 dysregulation in erythroid progenitors. **J Clin Invest.** 2020 Apr 1;130(4):2097-2110. doi: 10.1172/JCI132284. PMID: 31961825; PMCID: PMC7108903.
- BARNES, P. J. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. **Br J Pharmacol.** 2006 Jun;148(3):245-54. doi: 10.1038/sj.bjp.0706736. PMID: 16604091; PMCID: PMC1751559.
- BRITO, D. P.; OLIVEIRA, A. F DOS S. M.; SANTOS, A. M. R.; COSTA, S. C. N.; SIMÃO, S. E.; FERREIRA, G. B.; GOMES, G. G DA C.; ARAÚJO, P. DA C.; SILVA, G. DE SA DA.; CARVALHO, B. M. M DE. (2022). Tratamento com células-tronco hematopoiéticas em pacientes portadores de Leucemia Miéloide Aguda: uma revisão sistemática / Tratamento com células hematopoiéticas da pele em pacientes com leucemia Leucemia Mieloide Aguda: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Revisão de Saúd**, 5 (3), 11198–11207. <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n3-269>.
- CLIQUET, M. G.; MILEO, R. A.; GURFINKEL, Y. (2018). Anemia de Diamond-Blackfan. **Revista Da Faculdade De Ciências Médicas De Sorocaba**, 19(Supl.). Recuperado de <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/40269>.
- COLE, S.; GIRI, N.; ALTER, B. P.; GIANFERANTE, M. D. Variable Clinical Features in a Large Family With Diamond Blackfan Anemia Caused by a Pathogenic Missense Mutation in RPS19. **Frontiers in Genetics.** v.13. 2022 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.914141>. DOI=10.3389/fgene.2022.914141.ISSN=1664-8021.
- CONTE, T. O. C.; SOUZA, A. E. G.; FIGUEIRA, A. B. L.; DE SÁ, A. V. R.; QUEIROZ, G. M. V.; FRANCO, J. S.; RUSSO, L. M. M.; GOLIN, M. T. M.; SALES, T. M. Incidência e manejo das urgências clínicas de pacientes portadores de anemia falciforme. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n.4,p.18603-18619,jul/aug., 2023.
- DA COSTA, L.; O'DONOHUE, M. F.; VAN DOOIJEWERT, B.; ALBRECHT, K.; UNAL, S.; RAMENGI, U.; LEBLANC, T.; DIANZANI, I.; TAMARY, H.; BARTELS, M.; GLEIZES, P. E.; WLODARSKI, M.; MACINNES, A. W. Molecular approaches to diagnose Diamond-Blackfan anemia: The EuroDBA experience. **Eur J Med Genet.** 2018 Nov;61(11):664-673. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.017. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29081386.
- DRAPTCHINSKAIA, N.; GUSTAVSSON, P.; ANDERSSON, B.; PETTERSSON, M.; WILLIG, TN.; DIANZANI, I.; BALL, S.; TCHERNIA, G.; KLAR, J.; MATSSON, H.; TENTLER, D.; MOHANDAS, N.; CARLSSON, B.; DAHL, N. The gene encoding ribosomal protein S19 is mutated in Diamond-Blackfan anaemia. **Nat Genet.** 1999 Feb;21(2):169-75. doi: 10.1038/5951. PMID: 9988267.

ENGIDAYE G.; MELKU M.; ENAWGAW, B. Diamond Blackfan Anemia: Genetics, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. **EJIFCC**. 2019, Mar. 1;30(1):67-81. PMID: 30881276; PMCID: PMC6416817.

LIPTON, J.; ATSIDAOS, E.; ZYSKIND, I.; VLACHOS A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: An update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. **Pediatr Blood Cancer**. 2006; 46: 558–564.

MONDRAGON-CARDONA, A.; ALZATE-CARVAJAL, V.; VASQUEZ, F.; ORTIZ-MACHACON, J. Anemia de Diamond Blackfan: um diagnóstico de exclusão. **Revista médica Risaralda** [online]. 2017, v.23, n.1 [citado em 18/08/2023], pp.45-47. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672017000100010&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0122-0667.

NOGUEIRA, T.A.G.; AUGUSTO, G. V.; AVELINO, N.D.S. RECIDIVA DA ANEMIA DE BLACKFAN DIAMOND EM ADOLESCENTE. **hematol transfus cell ther**. 2020;**42(S 2)**:S1–S567.

OHGA, S.; MUGISHIMA, H.; OHARA, A.; KOJIMA, S.; FUJISAWA, K.; YAGI, K.; HIGASHIGAWA, M.; TSUKIMOTO, I. Aplastic Anemia Committee Japanese Society of Pediatric Hematology. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. **Int J Hematol**. 2004 Jan;79(1):22-30. doi: 10.1007/BF02983529. PMID: 14979474.

Portal Regional da BIBLIOTECA VIRTUAL DA SAÚDE - Informação e Conhecimento para a Saúde. **Glucocorticoides / Glucocorticoids / Glucocorticoides**. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt&mode=&tree_id=D06.472.040.543. Acesso em: 08 de agost. de 2023.

PLANCHET, J.; TOVAR, M.; ESPINOZA, A.; DÍAZ, A. Aplasia medular congénita de serie roja: Anemia de Diamond Blackfan. A propósito de un caso. Caso Clínico. **Revista Digital de Postgrado**, 2022, 11(1), e327, Enero-Abril, ISSN: 2244-761X

RASTISLAV, H.; von LINDERN M. Molecular mechanisms of pathology and treatment in Diamond Blackfan Anaemia. **British Journal of Haematology**. 2012; 159:514–527.

ROGGERO, S.; QUARELLO P.; VINCIGUERRA, T.; LONGO, F.; PIGA, A.; RAMENGLI, U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study. **Am J Hematol**. 2009 Nov;84(11):729-32. doi: 10.1002/ajh.21541. PMID: 19810012.

WILLIG, T. N.; GAZDA, H.; SIEFF, C. A. Diamond-Blackfan anemia. **Curr Opin Hematol**. 2000 Mar;7(2):85-94. doi: 10.1097/00062752-200003000-00003. PMID: 10698294.

TRAUTMANN, K.; Eltrombopag fails to improve severe thrombocytopenia in late-stage dyskeratosis congenita and Diamond – Blackfa Anemia. **Thromb Haemost** 2012; 108(02): 397-398 DOI: 10.1160/TH12-02-0121.

TORRES, R. C.; REIS INSUELA, D. B.; VINICIUS DE FARIAS CARVALHO, V. F de. MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES DA AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA

DOS GLICOCORTICÓIDES. **Corpus et Scientia**. Rio de Janeiro v. 8, n. 2, p. 36-51, out. 2012. Instituto Oswaldo Cruz-Rio de Janeiro-RJ. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/18370/vinicius3_carvalho_et al_IOC_2012.pdf;jsessionid=77DC04240ECDECF43DDD249D91A47B7?sequence=2. Acesso em: 15 de agost. de 2023.

SOLOMON, J.; KAMALAMMAL, R.; MENEZES, G. A.; SAIT, M. Y.; LOHITH, H.; RAMALINGAM, R. A Case of Diamond Blackfan Anemia (DBA) with Mutation in Ribosomal Protein S19. **J Clin Diagn Res**. 2014 Jan;8(1):179-80. doi: 10.7860/JCDR/2014/7018.3899. Epub 2014 Oct 23. PMID: 24596764; PMCID: PMC3939545.

KIM, S. K.; AHN, H. S.; BACK, H. J.; CHO, B.; CHOI, E. J.; CHUNG, N.G.; HWANG, P. H.; JEOUNG, D. C.; KANG, H. J.; KIM, H.; KO, K. N.; KOO, H. H.; KOOK H, LEE KC, LIM HJ, LIM YT, LYU CJ, PARK JE, PARK KD, PARK SK, RYU, K. H.; SEO, J. J.; SHIN, H. Y.; SUNG, K. W.; YOO, E. S. Manifestações clínicas e hematológicas em pacientes com anemia de Diamond Blackfan na Coreia. **The Korean Journal Of Hematology** 2012 Jun;47(10):131-135.

WANG, B.; WANG C, WAN Y, GAO J, MA Y, ZHANG Y, TONG J, ZHANG Y, LIU J, CHANG L, XU C, SHEN B, CHEN Y, JIANG E, KURITA R, NAKAMURA Y, LIM KC, ENGEL JD, ZHOU J, CHENG T, ZHU X, ZHU P, SHI L. Decoding the pathogenesis of Diamond-Blackfan anemia using single-cell RNA-seq. **Cell Discov**. 2022 May 10;8(1):41. doi: 10.1038/s41421-022-00389-z. PMID: 35534476; PMCID: PMC9085895.