



Anemia de Diamond-Blackfan

Ana Vilan¹, Joaquim Cunha¹, Carla Brandão¹, Esmeralda Cleto²

1 - Serviço de Pediatria, Hospital Padre Américo, Vale do Sousa

2 - Serviço de Pediatria, Hospital Geral de Santo António, Porto

Resumo

A anemia de Diamond-Blackfan é caracterizada pela redução de precursores eritróides na medula óssea, por anemia macrocítica grave e por reticulocitopenia. Trata-se de uma doença rara, diagnosticada geralmente nos primeiros meses de vida. Descreve-se uma lactente de onze meses de idade, com antecedentes de prematuridade e anemia no período neonatal, tendo efectuado até à data duas transfusões de glóbulos rubros, encontrando-se medicada com suplemento de ferro oral. Internada para estudo e tratamento de anemia grave (Hb 4,4 g/dl). O estudo subsequente revelou tratar-se de aplasia eritróide congénita. Iniciou terapêutica com prednisolona, tendo-se constatado boa resposta. Este relato é importante pela sua raridade e pela variabilidade de expressão clínica e resposta à terapêutica. A anemia de Diamond-Blackfan, embora rara, deve estar presente nos diagnósticos diferenciais de anemia nos primeiros meses de vida.

Palavras-chave: anemia, prematuridade, Diamond-Blackfan.

Acta Pediatr Port 2008;39(2):72-4

Diamond-Blackfan anaemia

Abstract

Diamond-Blackfan anaemia is characterized by paucity of bone marrow erythroid precursors, severe macrocytic anaemia and reticulocytopenia. Diamond-Blackfan anaemia is a rare disease, expressed early in infancy. An eleven month baby referred to the Hospital due to severe anaemia (Hb 4.4g/dl) is reported. She was born prematurely, and neonatal anaemia was detected. Two packed red blood cells transfusions were performed and oral iron supplementation was prescribed. Further investigation revealed congenital red cell aplasia. The patient responded well to prednisolone. Beyond its rarity, this case shows a wide variability of clinical expression and treatment response. Although rare, this diagnosis should be considered when anaemia is noted during the first months of life.

Key-words: anemia, prematurity, Diamond-Blackfan.

Acta Pediatr Port 2008;39(2):72-4

Introdução

A anemia de Diamond-Blackfan (ADB) é uma aplasia congénita pura da série eritroide, diagnosticada geralmente nos primeiros meses de vida. É uma doença rara, com uma incidência estimada de 4-7/10⁵ nados vivos²⁻⁴ e heterogénea no que respeita ao padrão de transmissão, manifestações clínicas, achados laboratoriais e resposta ao tratamento. O diagnóstico é sugerido pela presença de anemia grave, geralmente macrocítica com reticulocitopenia, sem atingimento das outras linhas celulares e com redução dos precursores eritróides a nível da medula óssea ($\leq 5\%$)^{1,2}. Em 25% dos casos estão presentes malformações congénitas, em particular deformidades craniofaciais e dos membros superiores¹.

Relato do Caso

Primeira filha de pais jovens, saudáveis, não consanguíneos, sem doenças de carácter heredo-familiar. Gestação vigiada, com serologias do primeiro e terceiro trimestre (*Treponema pallidum*, vírus da Hepatite B, vírus da imunodeficiência humana tipo 1 e 2 e *Toxoplasma gondii*) negativas. Cesariana num hospital distrital, às 31 semanas, por pré-eclâmpsia. O recém-nascido teve um índice de Apgar: 8 (1º minuto), 8 (5º minuto) e parâmetros somatométricos no percentil 10 para a idade gestacional. Foi internado no Serviço de Neonatologia por prematuridade e baixo peso. Sob fototerapia do 4º ao 8º dia de internamento, por icterícia neonatal, sem incompatibilidade de grupo ABO ou Rh (bilirrubina máxima de 11,9 mg/dl ao 4º dia, com hemoglobina (Hb) de 15,04 g/dl). Ao vigésimo segundo dia de internamento foi detectada anemia (Hb 9,5 g/dl), pelo que iniciou terapêutica com eritropoietina (250 UI/kg, 3x/semana) e ferro oral (6 mg/kg/dia). Ao trigésimo dia, por agravamento analítico (Hb 8,4 g/dl), houve necessidade de transfusão de glóbulos rubros.

Foi observada por cardiologia pediátrica por sopro cardíaco, tendo o ecocardiograma revelado comunicação interventricular (CIV) apical muito pequena.

Recebido: 30.11.2006

Aceite: 23.01.2008

Correspondência:

Ana Vilan

Serviço de Pediatria do Hospital Padre Américo Vale do Sousa

Lugar do Tapadinho – Guilhufe

4564-007 Penafiel

255 714 000

anavilanlopes@iol.pt

Teve alta clínica após quarenta e três dias de internamento, orientada para a consulta externa com Hb 11,6g/dl, com suplemento de ferro oral (5 mg/kg /dia), polivitamínico e vitamina D.

Manteve sempre uma evolução estatura-ponderal abaixo do percentil 5 e um desenvolvimento psicomotor adequado. Aos 5 meses, em consulta de rotina, o hemograma revelou Hb 6,9 mg/dl, tendo sido efectuada nova transfusão de glóbulos rubros e aumento da dose de ferro oral. Novo controlo analítico aos 11 meses, por palidez intensa, revelou Hb 4,4g/dl, sendo nesta altura referenciada ao serviço de urgência do Hospital.

À admissão apresentava palidez mucocutânea acentuada, taquicardia com perfil tensional estável. Sopro sistólico de ejeção grau II/VI a nível do bordo esquerdo do esterno. Sem dismorfias. Sem hepatoesplenomegalia. Somatometria abaixo do percentil 5. O estudo inicial revelou: Hb 4,1 g/dl, volume globular médio (VGM) 104,3 fl, reticulócitos 0,4% ($48 \times 10^9/L$), leucócitos $8,1 \times 10^9/L$ (N 33,3%, L 58,4%), plaquetas $396 \times 10^9/L$.

Sem marcadores de hemólise (haptoglobina, bilirrubina e DHL normais). O doseamento de ácido fólico e vitamina B12 foram normais, assim como a cinética do ferro (Fe^{2+} , capacidade total de fixação de ferro, ferritina). A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi negativa. A ecografia abdominal e a radiografia dos membros superiores não revelaram alterações.

Efectuaram-se duas transfusões de glóbulos rubros, com valor postransfusional de hemoglobina de 11,1 g/dl. Por suspeita diagnóstica de anemia congénita – anemia de Diamond-Blackfan – foi transferida para o Serviço de Pediatria de um hospital geral universitário para completar estudo.

O doseamento de hemoglobina fetal (Hb F) evidenciou níveis elevados (9,40%, para valores de referência de 0,0-1,0 %). As serologias para o parvovírus B19 (PVB19), revelaram-se negativas. A pesquisa de ADN do PVB19 por *polymerase chain reaction* (PCR) realizada na amostra de papel de Guthrie também foi negativa, assim como as serologias maternas para este agente. O cariótipo de sangue periférico constitucional foi normal (46 XX) e sem quebras cromossómicas. Não foi realizada a colheita para adenosina deaminase eritrocitária (ADAe) na admissão.

A biópsia de medula óssea e medulograma foram compatíveis com hipoplasia da série eritróide (celularidade normal; série mielóide com maturação normal; série megacariocítica normal e em diferentes estádios de maturação e série eritróide hipoplásica, relação M/E 16,6 /1), a favor de anemia de Diamond-Blackfan.

Iniciou prednisolona oral na dose 2mg/kg/dia, tendo atingido valores de Hb 13,8 g/dl e reticulócitos de 4,17% ($169 \times 10^9/L$) ao fim de um mês. Reduziu progressivamente a dose de corticoide, mantendo-se, após 3 anos de acompanhamento, com 0,25 mg/kg/dia em dias alternados e com valores de Hb estáveis (Hb 13,0 g/dl e reticulócitos: 1,19% ($50,6 \times 10^9/L$)). A evolução ponderal tem-se mantido no p5 -10, com uma evolução estatural no p10-25.

Teve uma infecção pelo vírus Epstein-Barr aos dois anos de idade, com baixa de Hb e reticulócitos, respectivamente 9,5 g/dl e 0,48% ($14,4 \times 10^9/L$), com recuperação espontânea e sem necessidade de aumentar a dose de prednisolona.

Discussão

Qualquer anemia no período neonatal deve ser investigada. Na ausência de causas hemorrágicas ou hemolíticas deve ser colocada a hipótese de deficiente produção de glóbulos rubros, congénita ou adquirida. Neste caso foi inicialmente colocada a hipótese de anemia da prematuridade, tendo iniciado eritropoietina e ferro oral.

No recém-nascido pré-termo verifica-se anemia precoce, podendo esta ser multifactorial (por perdas sanguíneas ao nascer ou perdas iatrogénicas em recém-nascidos de baixo peso ou doentes, podendo atingir 5-10% da volémia) e anemia tardia (anemia da prematuridade). Nesta, a anemia é progressiva e lenta, a diminuição da Hb é mais acentuada e o limite inferior varia com o grau da prematuridade, podendo ocorrer valores de Hb de 7 a 8 g/dl desde a segunda semana de vida até mais ou menos as 10 semanas⁵.

Neste caso, aos 5 meses de idade mantinha anemia grave (Hb 6,9 g/dl), apesar da terapêutica com ferro oral, o que não está de acordo com a evolução de uma anemia da prematuridade.

Assim, quando aos 11 meses de idade é referenciada ao nosso hospital, foi iniciada investigação que permitiu excluir o atingimento das outras linhas hematológicas, de hemólise (marcadores de hemólise normais), causas carenciais (cinética do ferro normal, ácido fólico e vitamina B12 normais) e perdas sanguíneas (pesquisa de sangue oculto nas fezes negativa).

A presença de reticulocitopenia no estudo inicial aos 11 meses apontava para uma deficiente produção de glóbulos rubros. Assim, perante a história clínica e os estudos realizados foi colocada a hipótese de aplasia eritrocitária congénita/adquirida.

A aplasia pura da célula eritróide foi descrita pela primeira vez por Josephs em 1936; dois anos mais tarde Diamond e Blackfan descreveram mais quatro casos².

O diagnóstico de aplasia pura eritróide – anemia de Diamond Blackfan (ADB) – é por vezes difícil, devido à variabilidade de expressão clínica. Devem ser excluídas: a eritroblastopenia transitória da infância (ETI), a anemia de Fanconi e a infecção por PVB19¹.

Na ETI, a idade média de diagnóstico ronda os 26-28 meses, enquanto a da ADB é 5,2-6,6 meses². É característica a história de infecção vírica prévia. Os valores do VGM e Hb F têm que ser interpretados consoante o estadio/fase da ETI (diagnóstico, recuperação e remissão). À data de diagnóstico, estes valores são geralmente normais ou ligeiramente aumentados, enquanto que na fase de recuperação encontram-se muito aumentados, podendo nesta altura o diagnóstico diferencial entre ETI e ADB ser difícil, pelo que se devem considerar outros factores. Na fase de remissão estes valores são normais. Na ADB o VGM e a HbF estão aumentados. Na ETI, a evolução é favorável com recuperação espontânea dos valores

da hemoglobina em 1 a 2 meses. O doseamento da ADAe pode ser útil para diferenciar estas entidades (normal na ETI e aumentado na ADB). Este doseamento não foi realizado nesta doente devido às transfusões prévias. A presença de anemia desde o período neonatal e a pronta resposta à corticoterapia exclui a ETI.

A anemia de Fanconi caracteriza-se pela presença de malformações congénitas e alterações da pigmentação cutânea em mais de metade dos pacientes^{1,2}. O cariótipo revela fragilidade cromossómica com quebras². No caso descrito não foram encontradas malformações e o cariótipo foi normal.

A ausência de infecção materna, a exclusão de anemia hemolítica, as serologias negativas e a PCR negativa para PVB19 realizada na amostra conservada em papel de Guthrie excluíram a hipótese de anemia eritróide por este agente.

Perante estes factos e dada presença de hipocelularidade eritrocitária a nível medular o diagnóstico final foi de ADB.

Na maioria dos casos, a ADB é esporádica, observando-se em 10% dos casos padrões de transmissão autossómico dominante ou mais raramente recessivo². Em 25% dos doentes está descrito um *locus* no cromossoma 19q13.2 que codifica uma proteína ribossómica S19^{1,6}. O significado da presença desta mutação ainda está por esclarecer, dado que não foi encontrada qualquer relação entre a sua presença e as manifestações clínicas, fenotípicas ou a resposta ao tratamento. O seu papel na patofisiologia da ADB é uma incógnita. No entanto, quando é considerado o transplante de medula óssea ou de sangue do cordão, a pesquisa desta mutação deve ser considerada e excluído o dador se estiver presente^{1,3,4}. Outro *locus* no cromossoma 8p foi recentemente descrito em associação com a ADB⁷.

Foram propostas várias teorias para explicar a patofisiologia da ADB. Actualmente é aceite que esta resulta de um defeito intrínseco dos progenitores das células eritróides que condicionam uma apoptose precoce⁶.

As principais manifestações estão relacionadas com a anemia, sendo a palidez e a má evolução estatura-ponderal as principais apresentações³. A idade média de diagnóstico ronda 2-4 meses, com 95% dos casos diagnosticados até aos 2 anos⁴. Embora 13-16% das crianças sejam diagnosticadas ao nascimento as manifestações no período antenatal são raras – hidropsia fetal tem sido descrito nalguns casos^{4,8}. A prematuridade e o baixo peso ao nascimento ocorrem em 20% e 16%, respectivamente^{3,4}. Aproximadamente 25% dos doentes tem malformações congénitas que envolvem os membros superiores, cabeça, sistema urogenital e cardiovascular¹. A baixa estatura é descrita por alguns autores como fazendo parte do quadro de alterações somáticas^{1,4}.

No passado, as transfusões de GR eram a única modalidade terapêutica disponível. Actualmente a corticoterapia é a primeira opção terapêutica, sendo efectiva em 60 a 70% dos casos^{2,3}. A dose inicial é de 2mg/kg/dia. A reticulocitose é geralmente observada ao fim de 1 a 2 semanas³. Os doentes que respondem aos corticóides podem permanecer dependentes em baixas doses, tornar-se resistentes ou atingirem remissão. Foram relatadas respostas a outras terapêuticas, nomeadamente à ciclosporina A e aos androgéneos, nos casos corticorresistentes^{2,9}. O transplante de medula óssea é a única terapêutica curativa, sendo a opção nos casos resistentes aos corticóides e dependentes de transfusões.

É difícil definir o prognóstico a longo prazo. Provavelmente os doentes que respondem à corticoterapia e mantêm a eritropoiese com doses mínimas serão os que apresentam melhor prognóstico, com melhor qualidade de vida e menos complicações. No entanto, uma análise da história natural revela um risco aumentado de incidência de neoplasias, nomeadamente hematológicas, risco este também presente mesmo nos doentes que se encontram em remissão^{2,3}.

Referências

1. Campagnoli MF, Garrelli E, Quarello P, Carando A, Varotto S, Nobili B *et al*. Molecular basis of Diamond-Blackfan anemia: new findings from the Italian registry and a review of the literature. *Haematologica* 2004;89:480-9.
2. Alter BP, Young NS. The bone marrow failure syndromes. In *Haematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Edited by Nathan DG, Orkin HS. Philadelphia: WB Saunders; 2003;318-47.
3. Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 85-94.
4. Da Costa L, Willig TN, Fixler J, Mohands N, Tchernia G. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:10-15.
5. Stockman JA, Oski FA. Red blood cell values in low birth weight infants during the first seven weeks of live. *Am J Dis Child* 1980;134: 945-6.
6. Vlachos A, Klein GW, Lipton JM. The Diamond Blackfan Anemia Registry: tool for investigating the epidemiology and biology of Diamond-Blackfan anemia. *J Pediatr Hematol Onco* 2001;23:377-82.
7. Gazda H, Lipton JM, Willig TN, Ball S, Niemeyer CM, Tchernia G *et al*. Evidence for linkage of familial Diamond-Blackfan anemia to chromosome 8p23.3-p22 and for non 19q non 8p disease. *Blood* 2001; 97:2145-50.
8. Saladi SM, Chattopadhyay T, Adiotomre PN. Nonimmune hydrops fetalis due to Diamond-Blackfan Anemia. *Indian Pediatr* 2004;41: 187-8.
9. El-Beshlawy A, Ibrahim YI, Rizk S, Eid K. Study of 22 Egyptian patients with Diamond-Blackfan anemia, corticosteroids, and cyclosporin therapy results. *Pediatrics* 2002;110:e44.