
Prevalência de hemoglobinopatias na rotina da seção de Hematologia do IAL Central

Karen MIGUITA, Marcela Bego NERING, Thaís Helena Lopes LIMA, Vânia Maria CAÇÃO, Marilena OSHIRO
Instituto Adolfo Lutz – Seção de Hematologia – Laboratório Central

As hemoglobinas humanas (Hb), com padrão de herança definido geneticamente, apresentam variações polimórficas características da nossa população, na dependência dos grupos raciais que participaram na formação da população de cada região. Em adultos normais, cerca de 97% da hemoglobina é do tipo HbA, uma proteína composta de dois pares de cadeias polipeptídicas denominadas α e β , cada uma delas ligadas de forma covalente a um grupo heme, formando tetrâmeros. A síntese de cada uma das duas diferentes subunidades protéicas de hemoglobina é codificada por genes independentes, sendo que cada um deles pode ser sítio de defeitos independentes.

As hemoglobinopatias constituem um grupo de doenças genéticas nas quais ocorrem alterações na estrutura ou na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas da hemoglobina. Essas doenças estão presentes em todos os continentes e afetam cerca de 4,5% da população mundial. Hemoglobinas com alterações estruturais incluem as situações em que há produção de uma hemoglobina com estrutura anormal, em geral produzida em quantidade normal. Esse tipo de alteração está ligado a mutações em genes de povos africanos, principalmente. A maioria destas alterações ocorre devido a substituições de aminoácidos no gene da globina, resultantes de trocas nas seqüências de nucleotídeos. As alterações na síntese da molécula de hemoglobina são chamadas de talassemia e essas mutações estão ligadas às populações da região do Mediterrâneo, na Europa.

No Brasil, as hemoglobinas anormais mais frequentes são HbS, HbC e HbD, decorrentes de alterações na estrutura da molécula de Hb. Na HbS ocorre substituição de adenina por timina (GAC'!GTC), resultando na troca de ácido glutâmico por valina no códon 6 do gene da β -globina (β 6Glu-Val), na HbC, há substituição de citocina por adenina (CAG'!AAG), resultando na troca de ácido glutâmico por lisina (β 6Glu-Lys), no mesmo códon da HbS. A variante HbD é originada da substituição do ácido glutâmico por glutamina (GAA'!CAA), no códon 121 do gene da β -globina (β 121Glu-Gln).

O gene β -globina está localizado no braço curto do cromossomo 11 e é membro da família de genes da globina que estão envolvidos no transporte de oxigênio. Outras variantes que também podem ser encontradas, porém em frequências menores, são HbsE, J, I, N, G, além daquelas que expressam fenótipos talassêmicos como a Hb Lepore e Hb Constant Spring.

As talassemias, por sua vez, são anomalias hereditárias

caracterizadas pela diminuição parcial ou ausência total de produção de cadeias globínicas (sem alterações estruturais na seqüência de aminoácidos). Caso o defeito seja em genes ligados à produção de cadeias alfa globínicas, tem-se a talassemia α . Alterações de produção nas cadeias beta definem a talassemia β . Pode ainda haver associação de duas ou mais cadeias comprometidas: delta-beta talassemia, gama-delta-beta talassemia e persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF). A desproporção na produção de cadeias globínicas pode causar eritropoiese ineficaz, produção insuficiente de hemoglobina, hemólise e anemia de grau variável.

A determinação laboratorial das hemoglobinopatias pode ser feita por meio de métodos eletroforéticos, em pH alcalino e ácido, por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) e também por focalização isoeletrica (IEF).

A sintomatologia das hemoglobinopatias varia de acordo com a gravidade das mutações. Pacientes que possuem apenas o traço falcêmico ou traço talassêmico costumam levar uma vida normal, podendo ocorrer apenas poucos episódios de anemia branda. Já os portadores de anemia falciforme sofrem diversas complicações, tais como: crises dolorosas, provocadas por episódios de vaso-oclusão; febre; anemia crônica (hemoglobina entre 6,0 e 11,0g/dl); acidente vascular cerebral (AVC), que ocorre em 5 - 10% dos pacientes, especialmente em crianças de até 5 anos; úlceras de perna, devido a hipóxia local e deficiência de fluxo sanguíneo na microvasculatura do músculo; e seqüestro esplênico. Em relação a talassemia, os pacientes que possuem formas mais graves têm anemia hemolítica crônica severa e hemoglobina variando de 3,0 a 7,0 g/dl, não raro necessitam de transfusões sanguíneas frequentes.

O objetivo desse estudo foi a realização de um levantamento dos exames para o diagnóstico de hemoglobinopatias no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007 na Seção de Hematologia do IAL Central para verificar a prevalência de hemoglobinopatias estruturais e suspeitas de talassemias (Figura 1).

Foram analisados 3.457 resultados, obtidos por meio dos seguintes testes: resistência osmótica em solução de cloreto de sódio a 0,36%; teste de solubilidade para HbS; pesquisa de corpos de Heinz e agregados de hemoglobina H, eletroforese em fita de acetato de celulose em pH alcalino; eletroforese em pH ácido; dosagem de hemoglobina A₂ e

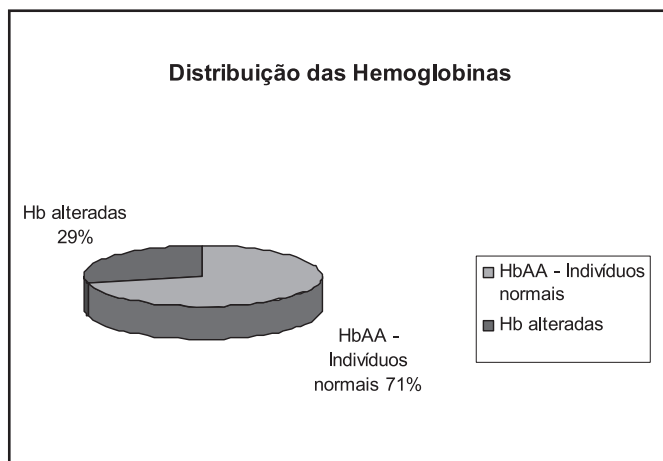


Figura 1. A distribuição das hemoglobinas na Seção de Hematologia do IAL Central no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2007.

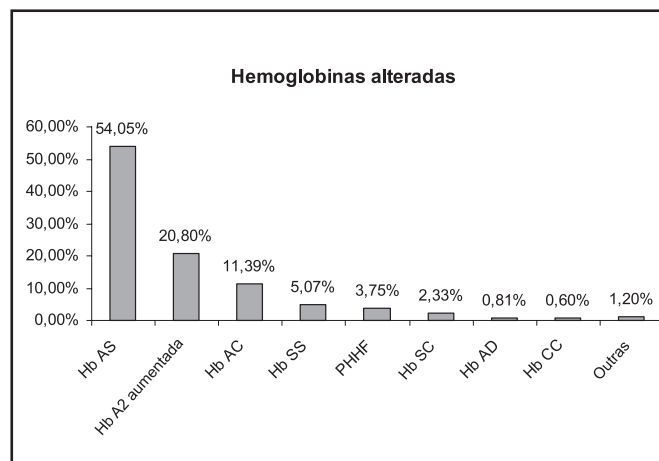


Figura 2. Porcentagem de cada genótipo encontrado, dentre as Hemoglobinas alteradas.

dosagem de hemoglobina fetal. A focalização isoelétrica e a eletroforese de globina foram feitas para confirmação de casos de hemoglobinas raras e/ou instáveis, tais como HbG, HbJ e Constant Spring.

Verificou-se que a maioria dos pacientes não apresentava alterações estruturais da hemoglobina (70,94%). Dentre os que apresentaram tais alterações, os genótipos e as suas proporções foram: HbAS (54,05%), HbAA normal com HbA₂ aumentada (20,8%), HbAC (11,39%), HbSS (5,07%), PHHF (3,75%), HbSC (2,33%), HbAD (0,81%), HbCC (0,60%). Além dessas, 1,2% das amostras apresentaram outras variações de hemoglobinas mais raras (HbAJ, HbAG, Hb A/Constant Spring) (Figura 2). A HbA₂ aumentada é um dos indícios laboratoriais que, juntamente com a análise do hemograma e outras avaliações clínicas, podem confirmar o diagnóstico de talassemia. Obtivemos neste estudo, 210 pacientes (20,8%) de suspeitas de talassemia, dentre o total de pacientes com alterações.

Os resultados obtidos nesse estudo estão de acordo com os dados encontrados na literatura sobre a nossa população, que é formada por uma mistura das raças negras e de populações vindas de diversas regiões da Europa, onde as hemoglobinas alteradas estruturalmente mais frequentes são HbS e HbC encontrando também uma porcentagem significativa de suspeita de talassemia.

Embora não exista ainda cura para as hemoglobinopatias, as medidas de tratamento da anemia, a prevenção das crises

hemolíticas e das infecções aumentam significativamente a qualidade e o tempo de vida. Alertados há tempo sobre o risco de recorrência da doença na família, os pais podem se beneficiar do aconselhamento genético e/ou do diagnóstico pré-natal para uma futura gestação.

É evidente a presença principalmente do gene beta S em nossa comunidade, enfatizando a importância de um diagnóstico precoce e da efetivação / implantação de programas de políticas assistenciais aos portadores dessas hemoglobinas anômalas. A detecção de indivíduos heterozigotos é de extrema importância para a saúde pública, pois apesar de serem geralmente assintomáticos, podem, com a união com outro portador, gerar descendentes com formas mais graves da doença.

REFERÊNCIAS

1. Naum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: 1997; Sarvier.
2. Naum PC, Bonini-Domingos CR. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias, Rev. Bras. Hematol. Hemot.: 2007; 29(3): 226-8.
3. Oliveira RAG, Neto AP. Anemias e Leucemias: Conceitos básicos e diagnósticos por técnicas laboratoriais. São Paulo: 2004; Rocca.
4. Oliveira RAG. Hemograma – Como fazer e interpretar. São Paulo: 2004; Livraria Médica Paulista.