

LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO DE HEMOGLOBINOPATIAS NO RIO GRANDE DO SUL

Coordenador: SIMONE MARTINS DE CASTRO

Autor: CARINA DA FONTOURA ZALESKI

As hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes que codificam as cadeias alfa e beta da molécula de hemoglobina. Com padrão de herança autossômico recessivo, são as desordens hereditárias mais comuns em humanos. Aproximadamente, 7% da população mundial é portadora de mutações no gene globínico. As mutações promovem as alterações estruturais, onde ocorre a substituição de um ou mais nucleotídeos, tanto na cadeia alfa como não-alfa, e a transcrição de um aminoácido diferente, formando uma hemoglobina variante. Outro tipo são as alterações moleculares, onde ambas as regiões de regulação e de codificação do gene globínico estão com sua expressão minimizada ou profundamente reduzida, diminuindo a produção das cadeias, levando às desordens talassêmicas. As variantes estruturais da hemoglobina são em sua maioria clinicamente benignas; no entanto, àquelas formadas pela substituição de aminoácidos nas cadeias não-alfa podem ser clinicamente significativas, pois ocasionam modificações nas estruturas secundária e terciária do tetrâmero de hemoglobina. Formam-se hemoglobinas que causam anemia hemolítica, ou hemoglobinas instáveis ou com afinidade ao oxigênio alterada. Até 2008, já foram descritas cerca de 1328 mutações no gene da hemoglobina. No entanto, as mais frequentes e clinicamente significativas são as variantes estruturais Hb S, Hb C e Hb D. A população brasileira caracteriza-se por apresentar grande heterogeneidade genética, derivada da contribuição que lhes deram os seus grupos raciais formadores e dos diferentes graus de miscigenação nas várias regiões do país. Estudos realizados em diferentes regiões do Brasil demonstram que entre as hemoglobinas variantes, as do tipo Hb S e Hb C são as detectadas com maior frequência. Além destas, muitas hemoglobinas variantes, menos frequentes, têm sido descritas. O benefício do diagnóstico e da intervenção precoce no acompanhamento das hemoglobinopatias tem levado à ampla difusão em todo mundo de programas para a detecção precoce destas condições. Através dos programas de triagem neonatal, consegue-se reduzir as taxas de morbidade e mortalidade nos primeiros 5 anos de vida, através do uso profilático de penicilina, da administração de vacina anti-pneumococo e de outros cuidados intensivos, que aumentam significativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dos seus portadores, diminuindo as suas sequelas e atenuando as suas complicações clínicas. Em 2001, o

Ministério da Saúde incluiu as hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (Teste do Pezinho), reconhecendo a sua relevância na saúde pública do Brasil. A diversidade genética das hemoglobinopatias leva freqüentemente a necessidade do emprego combinado de métodos para seu diagnóstico. Dados como estado clínico, hematológico e origem racial do paciente são relevantes e auxiliam o diagnóstico. Tendo em vista a alta freqüência de heterozigotos e a gravidade clínica dos homozigotos na nossa população, justifica-se a implantação de um serviço capaz de identificar corretamente os indivíduos afetados. Logo, o diagnóstico preciso, seguido do tratamento precoce dos doentes pode promover melhora da qualidade de vida. Além do que, os portadores devem dispor de um serviço de aconselhamento genético, capaz de fornecer informações e orientações necessárias para sua condição. Este estudo teve como objetivo estabelecer a prevalência de hemoglobinas variantes e talassemias em pacientes encaminhados ao laboratório da Faculdade de Farmácia da UFRGS em investigação de anemias a esclarecer. Casuística e métodos Foi realizado um estudo através da análise dos dados de amostras de sangue periférico de pacientes encaminhados pelo Serviço de Referência em Triagem Neonatal para estudos confirmatórios de hemoglobinas, ou encaminhados por médicos da rede SUS que estavam investigando causas de anemias. As amostras foram coletadas em EDTA e analisadas no Laboratório de Hemoglobinas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Os exames realizados foram: hemograma, contagem de reticulócitos, identificação de hemoglobinas variantes por Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC) (Bio-Rad Variant Hemoglobin Testing System - β-Thal Short Program) e Focalização Isoelétrica (FIE) (Wallac - Perkin Elmer), segundo instruções dos fabricantes. Resultados No período de outubro de 2002 a janeiro de 2008, 2.240 amostras de sangue foram analisadas e classificadas nos padrões Hb AA (normal)(51,7%), Hb AS (28,8%), Hb AC (5,0%), Hb AD(1,1%), Hb SS (1,7%), Hb SC (0,5%), Hb DD (0,1%), Hb SD (0,01%), S/Talassemia beta(0,5%), Talassemia beta (6,7%), Talassemia alfa (0,1%), e variantes raras (3,7%). Observou-se que 1081 (48,2%) indivíduos investigados eram portadores de hemoglobinopatias. Com relação ao sexo, das 2.240 amostras analisadas, 989 (44,2%) eram do sexo masculino e 1.251 (55,8%) eram do sexo feminino. Discussão Embora as hemoglobinopatias e as talassemias sejam dois grupos de doenças geneticamente distintas, as manifestações clínicas de ambas incluem anemia de severidade variada e variável patofisiologia. A identificação correta e a classificação destas alterações têm grande importância nas áreas médicas, genéticas e bioquímicas. O investimento na implantação de um Laboratório Especializado em Hemoglobinas na UFRGS significa uma melhora imediata na qualidade do diagnóstico

laboratorial da doença triada, destacando suas particularidades e especificidades. Este laboratório tem recebido amostras de pacientes com anemias a esclarecer e em investigação de hemoglobinopatias da rede SUS, oferece seus serviços a outros laboratórios de análises clínicas do estado do RS e recebe amostras para estudos confirmatórios de RNs e familiares do Serviço de Referência em Triagem Neonatal do RS. O traço falciforme (Hb AS) foi a alteração mais freqüente identificada entre as amostras analisadas. O grande número de heterozigotos identificados (Hb AS, Hb AC e Hb AD) demonstra a importância da detecção dos mesmos, pois permite a instalação de programas com aspectos educacionais e assistenciais, possibilitando aconselhamento genético para os indivíduos afetados. A alta freqüência de indivíduos com talassemia beta, reforça a importância do diagnóstico para esta alteração genética, clínica e laboratorialmente semelhante à anemia ferropriva. Desta maneira, evita-se administração de ferro, além de consultas e exames médicos desnecessários. Os variados tipos de mutações observados, representadas pelas hemoglobinas inconclusivas, podem levar a um grande número de combinações genéticas, resultando na extrema heterogeneidade clínica observada. Atualmente, mediante o emprego da tecnologia molecular no estudo da base genética das hemoglobinopatias e talassemias, estratégias de compreensão dos mecanismos da doença têm sido apresentadas fornecendo suporte para um diagnóstico correto e tratamento mais eficaz. Quando diagnosticadas precocemente e tratadas corretamente, levando em consideração que o papel da família no tratamento é imprescindível, a morbidade e mortalidade podem ser expressivamente reduzidas, conforme estudos já consagrados na literatura médica. A promoção do conhecimento sobre as doenças e suas manifestações, associado a práticas educativas dirigidas aos profissionais de saúde e população, são medidas que intrinsecamente ligadas ao diagnóstico precoce, permitem ações organizadas e de eficácia comprovada na prevenção.