

Relato de Caso / Case Report

A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias***The importance of early diagnosis in the prevention of hereditary anemias***Paulo R. Melo-Reis¹Luiz M. M. Araújo¹Karlla G. B. Dias-Penna¹Mauro M. Mesquita²Frank S. Castro³Sérgio H. N. Costa⁴

As anemias hereditárias, que englobam as hemoglobinopatias e talassemias são doenças determinadas geneticamente. Na maioria dos casos os heterozigotos são assintomáticos e desconhecem o defeito genético do qual são portadores. De uma forma geral existe uma deficiência no diagnóstico clínico e laboratorial para a investigação destas doenças que acometem uma parcela significativa da população brasileira. A comunicação deste caso à comunidade científica tem como objetivo destacar a importância de um diagnóstico clínico-laboratorial realizado o mais precocemente. Entretanto, este diagnóstico só é possível se for realizado por um profissional capacitado através de metodologias específicas para a elucidação das mais diferentes interações genéticas. Faz parte também deste diagnóstico o estudo familiar que é estritamente necessário no caso de um possível aconselhamento genético com o intuito de evitar a transmissão genética e conseqüentemente a geração de indivíduos doentes ou com uma sobrevida pequena. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(2):149-152.

Palavras-chave: Anemia hereditária; hemoglobinopatia; talassemia; aconselhamento genético.

Introdução

As anemias hereditárias são as mais comuns das doenças determinadas geneticamente e são freqüentes na população brasileira.^{1,2,3,4} A razão para isso se deve ao processo de miscigenação ocorrido desde o início do povoamento e colonização do Brasil e conseqüentemente da dispersão dos genes anormais que determinam doenças como hemoglobinopatias e talassemias.² Dentre as hemoglobinopatias, as mais prevalentes na nossa população são as hemoglobinas S e C, que são capazes de produzir doença quando em homozigose. Entretanto, quando em heterozigose, o portador é clinicamente assintomático, não apresentando a doença e nem anemia.^{4,5}

A maioria das hemoglobinas variantes ocorre por alterações pontuais na molécula, onde um aminoácido é substi-

tuído por outro. A hemoglobina S (Hb S) como resultante da mutação do gene beta, na posição 6, onde ácido glutâmico é substituído pela valina, e também a hemoglobina C (Hb C) onde o ácido glutâmico é substituído pela lisina na mesma posição 6 do gene beta da globina. As trocas dos aminoácidos vão dar características estruturais e funcionais próprias à molécula, facilitando sua identificação pelos métodos laboratoriais de rotina.^{3,4,5,6} Quando em homozigose, tanto para a Hb S quanto para a Hb C, os portadores apresentam anemia hemolítica crônica de intensidade variável e muitas vezes fatal na infância.^{7,8}

Os duplos heterozigotos SC são também conhecidos por doença da hemoglobina C. A herança dessa forma provém de cada um de seus genitores. Não há hemoglobina A e as taxas de Hb S e Hb C estão próximas uma da outra.^{4,6} O

¹Professor assistente da disciplina Hematologia Laboratorial do Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás.

²Biomédico e coordenador do Laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás.

³Professor convidado e pesquisador associado do Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás.

⁴Professor assistente da disciplina Bioquímica do Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás.

Trabalho realizado no LEPAH – Laboratório de Estudos e Pesquisas em Anemia Hereditária Prof. Dr. Paulo Cesar Naoum – Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás.

Correspondência: Paulo Roberto Melo-Reis

Universidade Católica de Goiás – Departamento de Biomedicina – (LEPAH-LAS-CBB) – Área IV – Bloco H – Sala 209

Av. Universitária 1069 – Setor Universitário

74605-010 – Goiânia-GO

Tel.: (62) 3946-1195

E-mail: melo.reis@ig.com.br ou pauloroberto@ucg.br

curso clínico é o de uma doença falciforme de intensidade menos grave. As crises hemolíticas são mais amenas.⁹ O baço está aumentado na criança e pode persistir na idade adulta. Há perda da função esplênica, que acontece de forma gradual e ocorre em uma idade mais avançada do que ocorre na anemia falciforme. As complicações mais observadas são: retinopatia proliferativa com perda progressiva da visão, que é mais grave do que na anemia falciforme. Necrose asséptica da cabeça do fêmur a qual está relacionada aos episódios da síndrome aguda do tórax devido à embolia gordurosa.^{9,10}

Outra interação possível é a da Hb S com beta talassemia; assim como na doença da hemoglobina C, também é um estado de dupla heterozigose. É conhecida também por microdrepanocitose.^{4,6,10}

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de anemias hereditárias caracterizadas pela deficiência total ou parcial da síntese de globina.⁴ São classificadas de acordo com a globina afetada.^{4,9,11}

As anemias hereditárias ainda não têm cura,^{4,9} mas podem ser controladas. Entretanto, quando o diagnóstico é feito precocemente e tratadas adequadamente com os meios disponíveis atualmente, há significativa redução da morbidade e mortalidade. Nesse aspecto, é fundamental para o êxito do tratamento haver a participação e conscientização também da família.^{12,13} Segundo Brunoni,¹³ a maioria dos pacientes e famílias acometidas de doenças puramente genéticas desconhecem a sua fisiopatologia e também não tiveram uma investigação adequada para certeza do diagnóstico tanto clínico quanto laboratorial. Portanto, o aconselhamento genético torna-se imprescindível para esse fim, e a contextualização do mesmo deve ser centrada na educação dos afetados e de seus familiares.¹³

O objetivo desse trabalho é o de mostrar a importância do diagnóstico precoce e do aconselhamento genético visando conscientizar os portadores de anemias hereditárias e seus familiares para que possam decidir a respeito da geração de sua prole, sem, contudo interferir nessa decisão.

Relato de Caso

Paciente G.D.V., 3 anos de idade, pardo, sexo masculino, originário de Goiânia-GO, foi encaminhado em 02/04/2001 para o Laboratório Escola do Departamento de Biomedicina da Universidade Católica de Goiás com pedido para realização de eritrograma e eletroforese de hemoglobina. A indicação era de anemia crônica e refratária a tratamento medicamentoso.

Resultados

O paciente apresentou hemograma^{9,11} com alterações significativas em todos os valores do eritrograma (Tabela 1). Na avaliação da morfologia eritrocitária em esfregaço sanguíneo corado, revelou anisopoiquiliciteose, com microcitose, hipocromia, dacríócitos e várias hemácias com características de drepanócitos. A eletroforese de hemoglobina⁵ foi realizada em pH alcalino e apresentou genótipo sugestível de interação anemia falciforme e beta talassemia. Outros testes foram realizados, como: eletroforese em Agar-fosfato, pH ácido,¹⁴ que confirmou a presença de hemoglobina S e fetal. Teste de falcização¹⁵ em solução de metabissulfito de sódio a 2% confirmou a presença de drepanócitos. Teste de resistência osmótica em solução salina 0,36%¹⁶ e, por último, a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) que determinou a concentração das frações hemoglobínicas² (Tabela 2). Foi necessário estudo dos genitores para a confirmação diagnóstica.

O pai da criança, negro, 36 anos de idade, oriundo do estado do Tocantins, funcionário público estadual, até essa data sem diagnóstico, tratamento ou acompanhamento médico. Apresentou genótipo para a doença da hemoglobina C. Os demais resultados estão representados nas tabelas 1 e 2. Em sua história pregressa foram relatados vários episódios álgicos de intensidade variável. Mesmo com o diagnóstico laboratorial e visitas regularmente ao médico assistente, nunca admitiu que era portador de anemia hereditária e veio a falecer por complicações cardiorrespiratórias e insuficiência renal em julho de 2004.

A mãe da criança, caucasóide, 30 anos de idade, também até a presente data sem diagnóstico, tratamento ou acompanhamento médico. Em sua história pregressa narrou que seus exames laboratoriais sempre apresentaram anemia. Quei-

Tabela 1
Eritrograma dos pacientes

Paciente	Hemácias x 10 ⁶ /ul	Hematócrito %	Hemoglobina g/dl	VCM fl*	HCM pg**	CHCM g/dl	RDW %
Criança	3,98	27,1	8,3	68,0	21,0	30,6	22,0
Pai	4,43	37,4	12,6	84,4	28,4	33,7	18,3
Mãe	5,15	38,1	11,3	74,0	21,9	29,7	15,3

* fentolitros, ** picogramas

Tabela 2
Valores das frações hemoglobínicas obtidas por HPLC

Paciente	A (%)	A2 (%)	F (%)	S (%)	C (%)	Diagnóstico
Criança	0,0	7,2	18,3	74,5	0,0	Interação beta talassemia menor e Hb S
Pai	0,0	3,8	1,0	47,8	45,2	Hemoglobinopatia SC
Mãe	93,1	4,3	0,9	0,0	0,0	Beta talassemia menor

xa de dores nas juntas e no corpo. Cansaço fácil nas mais corriqueiras atividades físicas. Apresenta hipotensão e cursou a gestação com muita sonolência. Em seus exames complementares apresentou genótipo compatível com beta talassemia menor. Os demais resultados estão representados nas tabelas 1 e 2.

Após o estudo familiar concluiu-se que a criança herdou de seu pai o gene para a Hb S e da mãe beta talassemia menor.

Discussão

A prevalência das anemias hereditárias na população é variável entre as várias regiões brasileiras, pois está intimamente ligada ao processo de formação étnica de cada uma delas.¹⁷ É com essa consciência que os casos de anemia hereditária devem ser pesquisados habitualmente em todos os pacientes que tenham ou não alteração no eritograma, uma vez que, quanto mais precocemente houver o diagnóstico, acompanhamento médico e aconselhamento genético, mais chances de diminuição da morbidade, mortalidade e transmissão gênica.¹⁸

O pai da criança só foi diagnosticado como portador de doença da hemoglobina C (Hemoglobinopatia SC) aos 36 anos de idade, em decorrência da elucidação de anemia não responsiva a tratamento medicamentoso de seu filho. Apesar do diagnóstico tardio, este paciente relatou a existência progressiva de episódios algícos de intensidade variada. Tal fato é esperado para o genótipo falciforme, pois é resultante da falcização com necrose e isquemia nos locais onde a medula óssea hematopoietica está em atividade.⁹ Através de um estudo familiar, chegou-se ao perfil homocigótico dos pais deste paciente (avós paternos). Homocigose para hemoglobina S (pai) e homocigose para hemoglobina C (mãe), ambos afro-descendentes e que vieram a óbito motivado por complicações cardiopulmonares.

A mãe da criança só foi diagnosticada como portadora de beta talassemia menor aos 30 anos de idade, pela mesma causa assinalada anteriormente. É importante salientar que mesmo com vários resultados laboratoriais de anemia microcítica e hipocrômica e mesmo não respondendo ao tratamento medicamentoso, nunca foi realizada investigação no sentido de elucidar a causa da anemia.

Após os esclarecimentos, através de exames laboratoriais, o casal foi informado a respeito da situação de cada um, inclusive a do filho. As revelações provocaram reações diferentes. A mãe mostrou-se mais receptiva, entendeu a questão da hereditariedade, a situação da saúde própria e a do filho. Acatou todas as recomendações, as orientações e seguiu meticulosamente a prescrição médica, sempre preocupada com a evolução clínica da anemia do filho. Esse fato também foi constatado por Silva & Ramalho.¹⁹ Já o pai, mostrou-se inicialmente indiferente aos resultados apresentados, e posteriormente incrédulo. Tal é que não seguiu nenhuma recomendação e tão pouco usou medicação prescrita, mas aceitou o tratamento e o acompanhamento clínico do filho.

Conclusão

Diante deste caso, concluímos que a prevenção das anemias hereditárias deve começar o mais precocemente possível e deve ser feita através de ações educadoras, de um diagnóstico laboratorial realizado por profissionais capacitados e por estudo familiar. Observamos que o casal em estudo não foi investigado de maneira satisfatória, suas queixas não foram avaliadas e nem valorizadas significativamente. Eles só tomaram conhecimento que eram portadores heterocigotos de anemia hereditária quando tiveram um filho que apresentava anemia severa.

Esperamos que as anemias hereditárias ganhem destaque merecido, após a edição, pelo Ministério da Saúde, da portaria n. 822/01, que regulamenta a triagem neonatal de vários distúrbios metabólicos inclusive das hemoglobinopatias. Além disso, as ações da Anvisa (2002)¹² poderão contribuir para melhor divulgação dessas patologias para todos os profissionais.

A partir do estudo deste caso, ansiamos despertar na comunidade científica o interesse por uma melhor investigação das anemias hereditárias. Sugerimos, portanto, algumas condutas que poderão ser seguidas, padronizando assim o diagnóstico precoce e prevenção destas doenças.

1) Igualdade de oportunidade para o diagnóstico clínico e laboratorial das anemias hereditárias em todas as faixas etárias.

2) Inclusão do diagnóstico laboratorial das anemias hereditárias nos exames pré-nupciais e pré-natais, sem, contudo, induzir a qualquer prática de intervenção ilegal.

3) Introduzir em todos os currículos dos cursos de graduação da área de saúde a disciplina Hematologia Aplicada, concentrando informações e estudos nas anemias hereditárias.

4) Formação de equipe multidisciplinar para participar de programas de educação, orientação e aconselhamento genético dos afetados, tanto de homocigotos quanto de heterocigotos.

5) Sem ferir nenhum preceito ético ou moral, sem induzir a qualquer idéia de eugenia ou de qualquer forma de segregação, e também sem invadir a privacidade do cidadão, seria importante começar a discutir o aprofundamento do estudo do hemograma, realizando elucidação ou diagnóstico das anemias hereditárias, especialmente as hemoglobinopatias e talassemias.

Abstract

Hereditary anaemias, which include hemoglobinopathies and thalassaemias, are genetically determined diseases. In most cases patients are asymptomatic and do not know about their genetic defect. In general, there is a deficit in the clinical and laboratorial investigations of these diseases that affect a significant number of Brazilians. The reporting of this case aims at highlighting the importance of precocious clinical-laboratorial diagnosis. This diagnosis is only possible if it is performed, by a qualified professional, using specific methodologies to elucidate the varying

genetic interactions. A study of the affected families is an essential part of the diagnoses; many cases require genetic counseling to avoid transmission of these anomalies resulting in sick individuals who occasionally have short life expectancies. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006;28(2):149-152.

Key words: Hereditary anaemia; haemoglobinopathies; thalassemias; genetic counselin.

Referências Bibliográficas

1. WHO Working Group. Hereditary anemia: genetics basic, clinical features, diagnosis and treatment. WHO 1982;60:643-60.
2. Leoneli GG, Melo SMA, Zago MA, et al. HB D Los Angeles in a Brazilian family. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001;23(3):142-145.
3. Acedo MJ, Costa VA, Polimeno NC, et al. Screening program for hemoglobinopathies based on blood donors from Bragança Paulista, São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2002;18(6):1.799-1.802.
4. Naoum PC. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo, Sarvier Ed. Livros Médicos, p. 171, 1997.
5. Naoum PC. Eletroforese. Técnicas e Diagnósticos. São Paulo, Ed. Santos, 1999.
6. Bonini-Domingos CR, Bonini-Domingos AC, Chinelato AR, et al. Interação entre Hb C [beta6(A3)Glu>Lys] e IVS II-654 (C>T) beta-talassemia no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003;25(2):118-121.
7. Compri MB, Polimeno NC, Stella MB, et al. Public health programs for hereditary hemoglobinopathies in high school students in Brazil. *Rev Saúde Pública* 1996;30(2):187-195.
8. Bernard J, Lévy JP, Varet B, Clauvel JP, Rain JD & Sultan Y, Hematologia. 9^a Ed. Medsi. Rio de Janeiro, RJ. 368 p, 2000.
9. Lorenzi TF. Manual de Hematologia. Propedêutica e Clínica. 2^a Ed. Medsi. São Paulo, SP. 641 p, 1999.
10. Lukens JN & Lee GR. As hemoglobinas anormais: Princípios gerais. In: Lee GR, et al. Wintrobe: Hematologia Clínica, São Paulo, Manole, Cap. 36, p. 1120, 1998.
11. Silva PH & Hashimoto Y. Interpretação Laboratorial do Eritrograma. Lovise. São Paulo, SP. 197 p, 1999.
12. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual de Diagnóstico e Tratamento das Doenças Falciformes. 2002. Brasília. Ministério da Saúde.
13. Brunoni D. Aconselhamento Genético. *Ciênc. saúde coletiva*, 2002;7 (1):101-107.
14. Naoum PC. Diagnóstico Laboratorial das Hemoglobinopatias. *Rev Bras Pat Clín* 1982;18(1):18-20.
15. Dacie JV & Lemis SM. Practical Haematology. 8th Ed. Churchill Livingstone. London. 609 p, 1995.
16. Silvestroni E & Bianco I. Screening for microcytemia in Italy: analysis of data collected in the past 30 years. *Am J Human Genet* 1975;27:198.
17. Viana-Baracioli LMS, Bonini-Domingos CR, Pagliusi RA, et al. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2001;23(1):31-39.
18. Ramalho AS, Teixeira RC, Teixeira PA, Compri MB, Stella MB, Polimeno NC. Genética e saúde pública no Brasil: Os programas comunitários de hemoglobinopatias hereditárias. *Anais da Academia Nacional de Medicina* 1996;152:13-18.
19. Silva RBP, Ramalho AS. Risks and benefits of genetic screening: the sickle cell trait as a model in a Brazilian population group. *Cad. Saúde Pública* 1997;13(2):285-294.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 20/05/2005

Aceito após modificações: 31/01/2006