Resumo de Tese / Thesis

Características clínicas, moleculares e laboratoriais de crianças com doença falciforme do Rio de Janeiro

Clinical, molecular and laboratory characteristics of children with sickle cell disease in Rio de Janeiro

Isaac Lima da Silva Filho

Orientador: Maria José de Andrada-Serpa

Resumo

A inclusão das hemoglobinopatias no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) nos reserva a oportunidade única de entender melhor a história natural da doença falciforme (DF) na nossa população. Objetivo: O estudo investigou características clínicas, moleculares e laboratoriais de crianças com DF do PNTN do Rio de Janeiro a fim de identificar fatores de risco que levariam a um melhor ou pior prognóstico. Métodos: A determinação do genótipo da hemoglobina das crianças foi realizada por cromatografia líquida de alta pressão. A determinação dos haplótipos do grupamento dos genes da globina β S e β C, das mutações na metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), Fator V (FV) e protrombina (PT) foram realizadas por reação em cadeia de polimerase (PCR) e análise dos sítios polimórficos utilizando endonucleases de restrição (RFLP). As mutações α 3.7 e α 4.2 no gene α foram investigadas por PCR. Resultados: A amostra foi composta por 124 crianças com DF, idade de 1-180 ($57,3 \pm 56,1$) meses, 107 com anemia falciforme (AF) e 17 com hemoglobinopatia SC. Os haplótipos foram identificados em 123 crianças, 53 (43,1%) Bantu/Bantu; 36 (29,3%) Bantu/Benin; 18 (14,6%) Bantu/Atípico; 3 (2,4%) Benin/Benin; 2 (1,6%) CI/Atípico; 7 (5,8%) Bantu/CI; 2 (1,6%) Benin/CI e 2 (1,6%) Benin/Atípico. A talassemia α 3.7 foi estudada em 118 crianças, sendo 19 (16,1%) heterozigotas e 3 (2,5%) homozigotas. A mutação C677T da MTHFR foi estudada em 111 crianças onde 23 (20,7%) foram heterozigotas e 4 (3,6%) homozigotas. Não foi observada deleção α 4.2 no gene α , assim como não encontramos as mutações G1691A no gene do FV e G20210A na PT. Foram registrados 726 eventos clínicos em 94% das crianças, que foram os seguintes: hepatomegalia (32), esplenomegalia (103), icterícia (6), dor (110), sequestro esplênico (89), crise hemolítica (127), dactilite (54), infecção (192), síndrome torácica aguda (11), priapismo (1) e acidente vascular encefálico (1). Crianças Bantu/Atípico apresen-

taram 9,8 vezes mais chances OR=9,86 (CI 95% 2,8-35,1) de acidente vascular encefálico do que aquelas de outros haplótipos avaliados. Conclusões: A AF é uma doença grave já na primeira infância e os haplótipos da globina beta e a talassemia α parecem influenciar a expressão clínica da doença.

Descritores: Anemia falciforme; Polimorfismo genético; Acidente cerebral vascular; Sinais e sintomas

Abstract

The inclusion of hemoglobin S tests in the neonatal screening program provides an opportunity to better understand the natural history of sickle cell disease in the Brazilian population. Objective: To investigate phenotypic, molecular and laboratory features of sickle cell disease children in order to identify risk factors related to prognosis. Methods: Sickle cell disease screening was carried out by high performance liquid chromatography. The beta-globin gene cluster, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR-C677T), Factor V Leiden (FV-G1691A) and prothrombin (PT-G20210A) gene mutations were investigated by polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism. Alpha (3.7kb and 4.2kb) thalassemia deletions were determined by polymerase chain reaction. Results: One hundred and twenty-four children with a mean age of 57.3 months (range 1-180) were investigated. One hundred and seven had sickle cell anemia and 17 had hemoglobin SC. Beta-globin gene haplotypes were identified for 123 children: 53 (43.1%) Bantu/Bantu, 36 (29.3%) Bantu/Benin, 18 (14.6%) Bantu/atypical, 3 (2.4%) Benin/Benin, 2 (1.6%) CI/atypical, 7 (5.8%) Bantu/CI; 2 (1.6%) Benin/CI and 2 (1.6%) Benin/atypical. The alpha 3.7 kb thalassemia mutation was found in 118 children, 19 (16.1%) were heterozygous and 3 (2.5%) homozygous. No alpha 4.2 mutation was found. Among

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Recebido: 21/9/2010

Aceito: 24/9/2010

Correspondência: Isaac Lima da Silva Filho

Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

Av. Brasil, 4365 – Manguinhos

21040-360 – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

E-mail: filho40@gmail.com

111 children analyzed, 27 presented the MTHFR gene mutation with 23 (20.7%) being heterozygous and 4 (3.6%) homozygous. No Factor V Leiden or prothrombin mutations were identified. Standard forms were used to record clinical events. Seven hundred and twenty-six events occurred in 94% of the children including: infection (192), hemolytic crisis (127), painful crisis (110), splenomegaly (103), acute splenic sequestration (89), hand-foot syndrome (54), hepatomegaly (32), acute chest syndrome (11), jaundice (6), priapism (1) and stroke (1). Children with the Bantu/atypical haplotype had a 9.8 times higher risk (OR=9.86; 95% CI 2.8-35.1) of strokes than those with the Bantu/Benin and Bantu/Bantu haplotypes. Conclusion: Sickle cell anemia is a severe disease starting early in life. Beta globin haplotypes and the presence alpha thalassemia seem to influence the phenotype of this disease.

Keywords: Anemia, sickle cell; Polymorphism; Genetic; Stroke; Signs and symptoms

Avaliação: A RBHH publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em entidades que tenham programas de pós-graduação reconhecidos pelo MEC/Capes e considera a obtenção do título suficiente para sua publicação na forma como se propõe a seção.