

Resumo de Tese / Thesis

Estudo dos polimorfismos dos sistemas de aloantígenos plaquetários humanos (HPA) em doenças hemorrágicas e trombóticas

Study of human platelet antigen (HPA) system polymorphisms in hemorrhagic and thrombotic disorders

Vagner de Castro

Orientador

Valder Roberval Arruda

Co-Orientador:

Fernando Ferreira Costa

Resumo

Os aloantígenos plaquetários humanos (HPAs) são caracterizados por seqüências polimórficas de nucleotídeos nos genes que codificam diferentes aminoácidos nas glicoproteínas da membrana plaquetária. Esses polimorfismos podem resultar no desenvolvimento de aloimunização diante da incompatibilidade entre doador e receptor de plaquetas ou entre mães e fetos durante a gestação. Os anticorpos antiplaquetários resultantes da aloimunização levam à destruição plaquetária e conseqüente plaquetopenia. Essa plaquetopenia pode resultar em doenças hemorrágicas graves como a Púrpura Trombocitopênica Aloimune Neonatal (PTAN) e a Púrpura Pós-Transfusional (PPT) ou na resposta inadequada à transfusão de plaquetas, reconhecida como refratariedade plaquetária.

Atualmente, são conhecidos cinco sistemas aloantigênicos bialélicos (HPA-1 a -5) e 11 antígenos de baixa freqüência (HPA-6W, etc.) localizados em cinco Gps da membrana plaquetária: GpIa, GpIba, GpIbb, GpIIb e GpIIIa.

Os sistemas mais freqüentemente envolvidos na aloimunização são o HPA-1 e 5, seguidos pelo HPA-3, 2 e mais raramente o HPA-4. A freqüência dos HPAs em diferentes grupos étnicos é bastante heterogênea, sendo que essa freqüência ainda não era conhecida na população brasileira. Nesse estudo, foram caracterizadas as freqüências dos cinco principais sistemas HPA em três grupos étnicos que compõem a população brasileira: Caucasoídes, Negróides e Índios. Os resultados obtidos demonstraram que entre os grupos de Caucasoídes e Negróides brasileiros, a prevalência dos HPAs-1 a 5 foi similar. Nossos dados contrastam com os descritos para grupos étnicos semelhantes em outros países.

Para avaliar o impacto clínico dessas observações, foi desenvolvido um estudo prospectivo com recém-nascidos (RNs) durante três anos, no qual investigamos a ocorrência de plaquetopenia neonatal, suas causas, bem como a ocorrência de incompatibilidade HPA materno-fetal, tanto em RNs plaquetopênicos quanto num grupo controle pareado. Os resultados desse estudo demonstraram que os principais sistemas apresentando incompatibilidade em ambos os grupos foram o HPA-3 e o HPA-2, responsáveis por 50% dos casos, mas nenhum caso de PTAN foi reconhecido nesse período. Nossos dados sugerem que outros fatores estejam associados à incompatibilidade HPA no desenvolvimento da PTAN.

Outro estudo realizado foi a avaliação da importância do sistema HPA-5 em Púrpura Trombocitopênica Imunológica (PTI) aguda em adultos, cuja etiologia não é bem definida. O sistema HPA-5 está associado a doenças imuno-mediadas como PTI crônica e rejeição a enxertos e poderia ter relação na fisiopatologia da PTI aguda. De fato, encon-

Defesa de Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de Concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Clínica Médica.

Correspondência para: Vagner de Castro

Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp

R Carlos Chagas, 480 – Cidade Universitária Zeferino Vaz

13.083-970 – Campinas-SP

Tel: (19) 3788.8606

E-mail: vagner@unicamp.br

tramos uma freqüência do alelo HPA-5b duas vezes maior nos pacientes que em controles normais, sugerindo a relação do HPA-5b com aumento do risco para PTI aguda em nossa população.

E finalmente, avaliamos a relação do alelo HPA-1b com doenças arteriais. Plaquetas que apresentam esse alelo na GpIIIa, apresentam maior resposta agregante ao fibrinogênio imobilizado e conseqüente maior resistência do trombo plaquetário à lise fisiológica. Foi estudado um grupo de pacientes com doenças arteriais e trombose venosa. Em nosso estudo, esse alelo não apresentou relação com maior prevalência de trombose venosa, similarmente aos dados da literatura. Nas doenças arteriais, nossos dados contrastam com os da literatura, uma vez que a freqüência do alelo HPA-1b nos pacientes e controles foi similar. Entretanto, comparando-se a freqüência desse alelo entre os grupos de sobreviventes de infarto agudo do miocárdio (IAM) com idade maior ou menor de que 45 anos, os mais jovens apresentaram uma freqüência significativamente maior do alelo HPA-1b. Esses dados reforçam a idéia atual de que indivíduos com alelo HPA-1b tenham doença coronariana distinta daqueles com ausência desse alelo.

Abstract

Human platelet alloantigens (HPA) are polymorphic sequences of the platelet membrane glycoproteins, which are associated with immune platelet disorders, such as neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT), post-transfusion purpura (PTP), and also to platelet transfusion refractoriness or occlusive vascular disease. Several distinct biallelic systems are known and a heterogeneous distribution of HPA alleles has been described among distinct ethnic groups. In this study, the five HPA systems most frequently involved in alloimmunization were characterized using molecular biology methods, in three distinct ethnic groups which compose the Brazilian population: Caucasians, Blacks and native Indians. The HPA-1 to -5 allele frequencies obtained with Caucasians and Blacks were similar. The data obtained contrasts with those reported for similar ethnic groups in other countries. Among the native Indians, no b alleles (low frequency allele) of the HPA-1, -4 and -5 systems were identified. To evaluate the possible clinical impact of these data, a prospective study was performed among neonates during a period of three years. In this study, the occurrence of neonatal thrombocytopenia, as well as its causes was analyzed. Maternal-fetal HPA incompatibility was investigated among normal and thrombocytopenic neonates in a case-control study. The results obtained showed that the most frequently involved systems were HPA-3 and -2, corresponding to almost 50% of incompatibilities. No NAIT cases were identified in this period, suggesting that other factors (like genetic or environmental factors) may be associated with the development of the disease.

Another study was carried out in order to determine whether the HPA-5 system could be involved with acute immune thrombocytopenic purpura (ITP). The etiology of ITP remains unknown. The HPA-5 system is associated to immune-mediated diseases such as chronic ITP and renal graft rejection, so it could be involved in the pathogenesis of acute-ITP. The result of this study was the detection of a two-fold higher frequency of allele HPA-5b among acute-ITP patients compared to a control group. These data suggest that the presence of HPA-5b allele could be related to an increased risk of acute ITP in our population.

Finally, the association between HPA-1b allele and the development of vascular diseases was evaluated. This allele in GpIIIa is known to result in a higher aggregation response of platelets to immobilized fibrinogen, and consequently, to an enhanced clot retraction. Three groups were evaluated: a control group, one carrying venous thrombosis and another with arterial disease. In the venous thrombosis group, no association was found between the HPA-1b allele and an increased risk of the disease in accordance to previously published data. However, our data contrast with those reported for arterial disease patients as the frequencies obtained between patients and controls were similar. Although, when we compared the HPA-1b frequency between over 45-year-old myocardial infarction survivors to those under 45-year-old, the youngest group showed a higher frequency of the allele. These data reinforce the idea of a distinct pathogenesis of the early onset of coronary disease among HPA-1b carriers.

Avaliação: A Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia publica os resumos e abstracts de teses da área apresentados em universidades 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.

Recebido: 20/09/2004

Aceito: 22/10/2004