

XXI SEMINÁRIO

Tema: HEMOGLOBINOPATIAS

Subtemas:

- Eritropoiese, anemias e métodos de diagnóstico
- Drepanocitose
- Talassémias

Intervenientes

- Docentes do Instituto de Bioquímica/FML
 - Dr.^a Ana Forjaz de Lacerda (Assistente Hospitalar de Pediatria/HSM)
 - Doutora Isabel Júlio da Silva (Prof.^a Auxiliar)
 - Doutora Isabel Margarida Silva Ribeiro (Prof.^a Auxiliar)
 - Docentes convidados
 - Dr.^a Maria João Costa (Assistente Hospitalar, Serv. Hemato-Oncologia/HSM)
 - Dr.^a Filomena Pereira (Assistente Hospitalar, Serv. Hemato-Oncologia Pediátrica/IPO)
-

ERITROPOIESE, ANEMIA – MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Ana Forjaz de Lacerda

Hemoglobinopatias – o que são?

As hemoglobinopatias são um conjunto de doenças (*pathos*, em grego) com origem em anomalias dos cromossomas, em que ocorre uma síntese anormal ou diminuída das cadeias polipeptídicas (globinas) que normalmente constituem a hemoglobina (Hb). Esta é a principal proteína constituinte dos eritrócitos (também chamados glóbulos vermelhos [GV]), cuja função, essencial para a vida, é o transporte de oxigénio (O₂) dos pulmões para os tecidos e o transporte de parte do dióxido de carbono (CO₂) no sentido inverso. Existem cerca de 640 milhões de moléculas de Hb por GV.

Sendo estas as doenças genéticas mais frequentes em todo o mundo, o número de portadores (e logo de doentes) é especialmente elevado nas zonas tropicais e subtropicais, conferindo protecção contra infecções parasitárias, em particular contra a malária.

A sua gravidade clínica é muito variável, desde formas assintomáticas até expressões incompatíveis com a vida, podendo mesmo causar a morte intra-uterina.

Como se classificam?

As doenças da hemoglobina classificam-se em dois grandes grupos:

- a) Alterações quantitativas (diminuição da síntese das globinas) – talassémias.
- b) Alterações qualitativas (síntese de globinas anormais, com alteração da sequência de aminoácidos) – hemoglobinas variantes, instáveis ou com afinidade alterada para o O₂.

As variantes de Hb foram inicialmente designadas por letras (C, E, S, ...) mas quando se esgotou o

alfabeto passaram a ser utilizados os nomes dos locais onde são identificadas (p.ex. Hb Madrid).

Para ilustrar este assunto elegemos apresentar neste Seminário as talassémias e a Hb S (drepanocitose), por serem os exemplos mais comuns. Começaremos, no entanto, por fazer uma breve introdução a conceitos relacionados, de modo a facilitar a compreensão e discussão destas patologias.

Eritropoiese

As células do sangue periférico (SP) são produzidas num compartimento especial designado por medula óssea (MO). Esta é composta por um conjunto de células inseridas num estroma rico em nutrientes e factores de crescimento, que ocupa a parte central dos ossos. Durante a infância a hematopoiese ocorre em todo o esqueleto mas, ao longo dos anos de crescimento, a MO produtiva vai sendo progressivamente substituída por gordura, de modo que apenas os ossos axiais mantêm esta capacidade na idade adulta. Durante a vida fetal o fígado e o baço constituem os principais locais de hematopoiese, podendo esta função ser retomada em caso de necessidade (hematopoiese extra-medular).

Na MO existe uma célula pluripotencial (*stem cell*) que vai originar, por uma série de processos sucessivos de divisão e de diferenciação, todas as linhas celulares do SP (GV, glóbulos brancos e plaquetas). Cada *stem cell* origina cerca de 10⁶ células, após 20 divisões. Esta célula possui ainda a capacidade de auto-renovação, de modo a que a celularidade medular se mantenha constante.

De entre os factores de crescimento que actuam sobre as *stem cells* para as estimular a proliferar e diferenciar, o mais importante para a produção de GV é a eritropoietina, uma proteína produzida pelo rim a partir de um precursor sintetizado no fígado. A sua síntese acompanha o nível da pressão tecidual do O₂, sendo portanto estimulada em todas as situações de hipóxia, seja qual for o seu mecanismo. Para a adequada produção de GV maduros são ainda necessários outros pro-

duto, como sejam metais (Fe, Mn, Co), vitaminas (B₁₂, folato, ...), aminoácidos, e outros.

Ao longo do processo de eritropoiese vamos assistir, passando do pronormoblasto (o primeiro precursor eritróide reconhecível) até ao GV maturo, a uma sequência de transformações conducentes ao aumento do conteúdo em Hb, diminuição do volume do citoplasma, extrusão do RNA e organitos necessários à síntese proteica, e finalmente, à extrusão do núcleo. Chegamos assim a uma célula pequena (7,5-8,5 µm de diâmetro), com a forma de um disco bicôncavo, não nucleada e incapaz de sintetizar proteínas, com um elevado teor em Hb. O seu tempo de vida em circulação no SP vai ser de cerca de 120 dias, acabando por ser destruída no sistema reticulo-endotelial, em particular no baço, quando a deformabilidade da sua membrana deixa de ser compatível com o *stress* tensional a que cada GV está permanentemente sujeito.

A célula que precede o GV maturo denomina-se reticulócito e caracteriza-se por ainda conter algum RNA ribossómico. Estas células circulam 1-2 dias no SP antes de maturarem completamente no baço (o que equivale à perda do RNA restante). O seu número reflecte a actividade eritropoética da MO, pelo que está aumentado em todas as situações de anemia, à excepção das associadas a falência de produção.

Cerca de 10-15% da eritropoiese medular é normalmente não eficaz, isto é, os eritroblastos

morrem na MO sem produzir GV maduros. A isto se chama eritropoiese ineficaz, que corresponde a um processo de hemólise intra-medular.

Exames auxiliares de diagnóstico

Para estudar as doenças do sangue dispomos de vários meios auxiliares, de que iremos destacar dois pela sua importância no assunto que estamos a debater – o hemograma e o esfregaço de sangue. Fundamental também é a electroforese das Hb.

Para além destes existem outros estudos essenciais ao esclarecimento de quadros de anemia, como, p.ex., os doseamentos de vitaminas, os estudos do ferro, os testes de imunidade, entre outros. Por vezes é ainda necessário recorrer à observação de um aspirado ou biópsia de MO, de modo a esclarecer o funcionamento do processo de hematopoiese.

Hemograma

O sangue é colhido num tubo com anticoagulante e analisado num aparelho (*Coulter counter*), que nos dá de forma automática os valores de vários parâmetros, que se apresentam em seguida com os respectivos valores normais e desvios-padrão.

Quadro I – Principais parâmetros hematológicos determinados no sangue periférico (em hemograma) e respectivos valores médios

Parâmetros	H	H / M	M	Observações
GV x 10 ¹² /L	5,21 (4,5-5,9)		4,6 (4,1-5,1)	medição fotométrica
Hb g/dL	15,7 (14-17,5)		13,8 (12,3-15,3)	
Ht %	46 (42-50)		40 (36-45)	
VGM fL (mm ³)/GV		88 (80-96)		Ht / n.º GV x 10
HGM pg/GV		30,4 (27,5- 33,2)		Hb / n.º GV x 10
CHGM g/dL GV		34,4 (33,4-35,5)		Hb / Ht x 100
RDW CV (%)		13,1 (11,5-14,5)		
GB x 10 ⁹ /L		7,8 (4,4-11,3)		
Plaquetas x 10 ⁹ /L		311 (172-450)		

Legenda: H – homem; M – mulher

O valor de hematócrito (Ht) diz-nos qual o volume de sangue ocupado pela massa de GV (que aumenta p.ex. numa situação de desidratação, em que diminui o volume de plasma); o seu valor é sensivelmente igual ao triplo do valor da Hb.

O volume globular médio (VGM) dá-nos informação sobre o tamanho dos GV, habitualmente normocíticos, mas que pode estar diminuído (microcitose) ou aumentado (macrocitose). Se existe uma grande variabilidade do tamanho dos GV dizemos estar perante uma anisocitose e, neste caso, iremos encontrar um aumento da dispersão das dimensões eritrocitárias (*red cell distribution width*, RDW), que mede exactamente a amplitude da distribuição do tamanho eritrocitário.

O valor de hemoglobina globular média (HGM) reflete o conteúdo daquela proteína nos GV's, que podem ser normo ou hipocrómicos.

Esfregaço de sangue

Se em muitas doenças hematológicas se torna importante examinar um esfregaço do SP, isso ainda é mais essencial nos casos de anemia, em que a morfologia dos GV pode por si só ser suficiente para colocar um diagnóstico mais específico. No entanto, em todos os casos as três linhas celulares devem ser estudadas. Para além do habitual método de fixação e coloração do esfregaço (May-Grünwald-Giemsa) outros podem ser necessários (p.e. coloração supravital para detectar os restos de RNA que caracterizam os reticulócitos ou os corpos de Heinz).

Podemos encontrar diferentes tipos de anomalias eritrocitárias:

a) Morfologia

- No tamanho (variabilidade = anisocitose);
- Na forma (variabilidade = poiquilocitose); p.e. esferócitos, células falciformes;
- Na coloração; p.e. células em alvo.

b) Inclusões

- Corpos de Heinz = agregados de globina precipitada;
- Corpos de Howell-Jolly = restos de DNA;
- Ponteados basófilos = RNA desnaturado.

Podemos ainda encontrar reticulócitos, num número que varia de 0,5-2% do total de GV, ou células habitualmente não presentes no SP, como sejam alguns precursores eritrocitários ou células malignas.

Anemia

Sempre que o valor de Hb no SP é inferior ao limite inferior da variação normal, dizemos estar perante um quadro de anemia. O conceito/valor do normal varia com a idade, sendo mais elevado nos recém-nascidos, para diminuir durante a infância e voltar a subir após a puberdade, altura em que também o sexo passa a ter influência neste valor (é mais elevado nos homens pelo maior nível de androgénios circulantes; por outro lado as mulheres passam a sofrer perdas mensais de ferro). No hemograma, para além da diminuição do valor de Hb encontraremos ainda, regra geral, uma diminuição paralela do Ht e do número de GV.

O quadro clínico decorre do conjunto de dois factores: a diminuição da capacidade de transporte de O₂ e a existência de mecanismos compensadores. Nestes últimos há a considerar, para além do já falado aumento compensador da eritropoiese, a adaptação da curva de dissociação da Hb (através da modulação do 2,3 BPG, de modo a que o O₂ seja mais facilmente libertado para os tecidos) e a adaptação cardiovascular (ocorre taquicardia de modo a aumentar o débito cardíaco e assim melhorar a perfusão tecidual; daqui o facto de os mais velhos tolerarem pior a anemia, pois têm uma menor reserva cardiovascular). Importa ainda a gravidade da anemia (va-

lor da Hb) e a sua velocidade de instalação (quanto mais lenta mais tempo o organismo tem para se adaptar).

Geralmente os doentes queixam-se de uma série de sintomas em que dominam a astenia e adinamia, mas podem ainda ocorrer palpitações, cefaleias e dispneia, sobretudo de esforço. Ao exame objectivo encontramos sinais gerais de anemia (palidez da pele e mucosas, taquicardia, pulsos amplos, sopro cardíaco), muitas vezes acompanhados de sinais específicos para o diagnóstico da etiologia (icterícia, fragilidade das fâneras, deformidades ósseas, organomegalias, ...).

Podemos classificar as anemias essencialmente de duas maneiras – quanto ao seu mecanismo ou aos parâmetros eritrocitários. Apresentamos de forma abreviada as duas classificações, desafiando o leitor a encontrar os pontos comuns.

A – Segundo o mecanismo

1. Diminuição da produção

- a) Alterações da proliferação/diferenciação das *stem cells*/precursores eritróides;
- b) Alterações da síntese de DNA;
- c) Alterações da síntese de Hb;
- d) Alterações da regulação da eritropoiese.

2. Aumento das perdas/destruição

- a) Mecanismo intrínseco ao GV
 - defeitos da membrana;
 - defeitos enzimáticos;
 - defeitos das cadeias de globina;
 - hemoglobinúria paroxística nocturna.
- b) Mecanismo extrínseco ao GV
 - mecânico;
 - imunológico;
 - agentes químicos/físicos;
 - hiperesplenismo;
 - hemorragia.

B – Segundo os parâmetros globulares

VGM e HGM ↓	VGM e HGM normais	VGM ↑
Défice de ferro	Hemólise	Défice de Vit.B ₁₂ / folato
Talassémias	Hemorragia aguda	Anemia aplásica
Doenças crónicas	Défices mistos	Mielodisplasia
Plumbismo	Falência da MO	
Anemia sideroblástica	Doença renal	

HEMOGLOBINAS NORMAIS

E HEMOGLOBINOPATIAS: ESTRUTURA E DETECÇÃO LABORATORIAL.

Isabel M. Júlio da Silva

A hemoglobina é uma proteína oligomérica constituída por quatro cadeias polipeptídicas, possuindo cada uma delas um grupo heme.

No adulto normal existem diferentes tipos de hemoglobina (Hb). A hemoglobina A, a forma predominante (98 %), apresenta duas subunidades α e duas β . A hemoglobina A₂ que representa cerca de 1,5 % e é constituída por duas subunidades α e duas β e a hemoglobina F (0,5%) que possui duas cadeias α e duas γ .

A desoxihemoglobina e a oxihemoglobina diferem nas suas estruturas conformacionais, forma tensa (T) e forma relaxada (R) que se interconvertem através da clivagem ou da formação de pontes salinas.

A forma tensa (T) é uma estrutura mais compacta e apresenta uma cavidade central com tamanho adequado à ligação do 2,3 bisfosfoglicerato, um dos moduladores da ligação do oxigénio à hemoglobina. Pelo contrário, na forma relaxada (R) a cavidade central é mais pequena, dificultando a fixação deste composto.

Durante a oxigenação, o átomo de ferro do heme desloca-se para o seu plano, arrastando consigo a histidina proximal. Este movimento do ferro provoca a clivagem de pontes salinas estabelecidas entre as duas subunidades dos pares $\alpha_1\beta_2$ e $\alpha_2\beta_1$ e desloca o equilíbrio da forma T para a forma R.

Podem ocorrer alterações na molécula de hemoglobina que conduzem a diferentes hemoglobinopatias.

As mutações genéticas podem manifestar-se pela substituição de um aminoácido. É o caso da drepanocitose em que o ácido glutâmico da posição 6 da cadeia β é substituído pela valina, dando origem à hemoglobina falciforme (Hb S). Este tipo de hemoglobina possui duas cadeias α normais e duas cadeias β mutantes. A presença de valina torna a desoxihemoglobina S mais insolúvel que cristaliza sob a forma de macromoléculas originando fibras muito longas que deformam o glóbulo vermelho conferindo-lhe uma forma em foice. Estas alterações modificam as propriedades da hemoglobina.

Podem também existir deleções de uma ou mais cadeias de globina (α ou β), isto é, alterações na síntese, características de outro tipo de hemoglobinopatias, as talassémias. Elas são classificadas de acordo com o tipo de cadeia delectada, surgindo as α talassémias e as β talassémias. As α talassémias são mais graves, uma vez que as todas hemoglobinas possuem obrigatoriamente cadeias α . Nas β talassémias pode existir uma ausência total ou quase total de cadeias β conduzindo a formas mais graves ou a formas mais moderadas. Verifica-se um aumento de percentagem (mais ou menos acentuado) da Hb F e da Hb A₂, que é determinante na caracterização destas hemoglobinopatias.

São vários os testes laboratoriais que permitem diagnosticar estas hemoglobinopatias, destacando-se a electroforese, o teste alcali-resistente e o teste de solubilidade.

A electroforese permite identificar diferentes tipos de hemoglobinas. Diferencia a Hb A, da Hb S e da hemoglobina das β talassémias.

Muitas vezes aparecem associados à electroforese outro tipo de testes. O teste alcali-resistente permite diferenciar a Hb F da Hb A nas β talassémias e isto é importante para o diagnóstico destas hemoglobinopatias. O teste de solubilidade é utilizado para uma melhor identificação da Hb S.

Palavras-chave

Hb A; Hb F; Hb S; proteína oligomérica; estrutura tensa (T); estrutura relaxada (R); heme; subunidade; globina; hemoglobinopatia; drepanocitose; talassémia; electroforese; teste alcali-resistente; teste de solubilidade

FUNÇÃO DA HEMOGLOBINA: ALTERAÇÃO E MODULADORES

Isabel Margarida da Silva Ribeiro

A hemoglobina é a proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio (O₂) para os tecidos periféricos e o dióxido de carbono (CO₂) e os protões (H⁺) para os pulmões. A ligação destes efectores à hemoglobina (Hb) é regulada por interacções alostéricas, ou seja interacções entre locais separados, não adjacentes, na mesma molécula.

A ligação do O₂ à Hb é cooperativa, isto é, a ligação do O₂ a um grupo heme facilita a sua ligação aos grupos heme das outras subunidades. Por este motivo, experimentalmente a curva de dissociação do O₂ apresenta uma forma sigmoidal. Esta curva permite determinar o valor da pressão parcial de O₂ para a qual a Hb está saturada a 50% (P₅₀). Este parâmetro é uma medida da afinidade da Hb para o O₂ e é influenciado pela temperatura, pH, concentração de CO₂ e concentração de 2,3 bisfosfoglicerato (2,3 BPG) nos eritrócitos.

A ligação do H⁺ e do CO₂ à Hb promove a libertação do O₂ nos tecidos periféricos. O valor do P₅₀ aumenta e a curva de dissociação desloca-se para a direita. Inversamente, a ligação do O₂ à proteína induz a libertação do H⁺ e do CO₂ nos alvéolos pulmonares. O valor de P₅₀ diminui e a curva de dissociação desloca-se para a esquerda. Esta relação entre a libertação/ligação do O₂ à Hb e a concentração de H⁺/CO₂ é conhecida por efeito de Bohr.

O CO₂ intervém no efeito de Bohr, uma vez que, nos eritrócitos, por acção da anidrase carbónica, se transforma em ácido carbónico (H₂CO₃) que se dissocia em H⁺ e HCO₃⁻. A ligação directa

do CO₂ à Hb (carbamino-hemoglobina) também dificulta a ligação do O₂ à proteína mas é um fenómeno separado do efeito de Bohr.

A afinidade da Hb para o O₂ é também modulada pela concentração do 2,3 BPG. O aumento da concentração deste fosfato no eritrócito diminui a afinidade da Hb para o O₂. O 2,3 BPG forma-se no eritrócito no ciclo de Rapoport-Luebering.

O 2,3 BPG liga-se à molécula de Hb desoxigenada (forma T) e não à oxihemoglobina (forma R). Só a primeira apresenta um espaço conveniente entre as subunidades para o fosfato entrar. A ligação deste fosfato é feita através de pontes salinas entre os seus grupos carregados negativamente e as cargas positivas de aminoácidos das cadeias β que estão virados para a cavidade central.

O 2,3 BPG liga-se menos fortemente às cadeias γ da Hb fetal (Hb F) do que às cadeias β da Hb do adulto (Hb A). Por este motivo, a Hb F apresenta maior afinidade para o O₂, o que permite que este seja transferido da circulação materna para a fetal através da placenta.

Nas hemoglobinopatias, drepanocitose, α e β talassémias, a afinidade da Hb para o O₂ está alterada.

Na drepanocitose, as moléculas da hemoglobina falciforme (Hb S) na forma desoxigenada, tendem a agregar originando fibras que precipitam ficando os glóbulos vermelhos em forma de foice. Deste modo, a Hb perde a capacidade para se ligar ao O₂ nos alvéolos pulmonares e consequentemente a sua função de transportador de O₂ fica diminuída.

Nas α e β talassémias, a distribuição do O₂ é ineficaz e os tecidos apresentam-se em hipóxia. O efeito é mais grave nas α talassémias.

No caso das β talassémias (não há síntese de cadeias β) este efeito deve-se à elevada percentagem de Hb F presente nos eritrócitos. Como já foi referido, este tipo de Hb apresenta uma grande afinidade para o O₂.

Nas α talassémias (não há síntese de cadeias α), a curva de dissociação do O₂ tem uma forma hiperbólica. Isto significa que estas Hb só constituídas por cadeias não α , têm uma grande afini-

dade para o O₂, tendem a fixá-lo fortemente e por consequência a libertá-lo muito dificilmente.

Palavras-chave

Interações alostéricas; cooperativismo; curva de dissociação do oxigénio; P50; efeito de Bohr; carbamino-hemoglobina; 2,3 BPG; forma sigmoidal; forma hiperbólica; Hb F; Hb A; HbS; α e β talassémias

TALASSÉMIAS

Maria João Costa

Definição

As talassémias são anomalias genéticas da síntese da Hb, caracterizadas por uma redução da produção de um tipo específico de globina.

As cadeias proteicas produzidas, embora em menor número que o normal, são estruturalmente normais. Trata-se portanto de um defeito “quantitativo” de síntese.

Cada indivíduo possui quatro genes responsáveis pela síntese de cadeias α , localizados no cromossoma 16 (tendo herdado dois de cada progenitor), enquanto possui apenas dois genes de cadeias β localizados no cromossoma 11, um de cada progenitor.

Estes distúrbios, de carácter heredo-familiar, devem-se à perda da informação genética correspondente a um ou mais destes genes.

A deficiência de síntese de cadeias β é designada por β -talassémia, enquanto que a redução da síntese de cadeias α é referida como α -talassémia.

Esta condição conduz a um largo espectro de situações clínicas, que vão desde a ausência de doença até à anemia fatal.

Epidemiologia

As talassémias são encontradas mais frequentemente no Mediterrâneo, Médio Oriente, Índia e Sudoeste Asiático. No nosso país são mais comuns no

sul (Alentejo e Algarve), onde inclusivamente é descrita uma forma específica designada por “ β -talassémia portuguesa”. Pensa-se que esta distribuição geográfica desigual se deve à protecção que as formas clinicamente moderadas conferem contra a malária. Assim, nas regiões onde esta é endémica, por selecção natural, tornou-se extremamente comum a heterozigotia para as mutações talassémicas.

Classificação clínica

Anemia de Cooley

Corresponde à forma grave da β -talassémia. Manifesta-se entre o 6.º e o 8.º mês de vida, altura em que na criança normal a Hb F, predominante durante a vida fetal, diminui, dando progressivamente lugar à forma do adulto, a Hb A. Dada a inexistência de cadeias β ($\beta^0\beta^0$) ou ao seu número muito reduzido ($\beta^+\beta^+$), a Hb A não se forma em quantidade normal. As cadeias α , em excesso, precipitam no interior do GV e levam à sua destruição, quer no interior da MO (eritropoiese ineficaz) quer no sangue periférico, aquando da sua passagem pelo baço (hemólise por sequestração esplénica). Como mecanismos de compensação assiste-se à hiperplasia da série eritrocítica medular e à eritropoiese extra-medular (fígado e baço). Surge uma anemia grave hipocrómica e microcítica, expansão medular com deformações ósseas (torricefalia, fácies de esquilo), osteoporose com fracturas patológicas, hepato e esplenomegália, atraso do crescimento e do desenvolvimento.

Hidrúpsia fetal

Corresponde à ausência dos quatro genes responsáveis pela síntese de cadeias α ($--/--$). Estas estão ausentes, enquanto que as cadeias β e γ em excesso polimerizam, com aparecimento de Hbs anormais: Hb H (β_4) e Hb Barts (γ_4). A Hb A não é sintetizada. Esta situação leva à morte ao fim de algumas horas de vida ou mesmo à morte *in utero*.

Doença da Hb H

Surge quando a criança herda apenas um gene α ($--/\alpha$). O excesso de cadeias β leva ao aparecimento de Hb H (β_4), que constitui mais de 30% do total da Hb presente nos GV. A Hb H é um tetrâmero instável no eritrócito maturo. Precipita sobretudo perante *stress* oxidativo (por exemplo fármacos oxidativos, como as sulfonamidas), formando inclusões citoplásmicas, as quais são responsáveis por hemólise. Na fase inicial da vida do GV, a Hb H mantém-se solúvel, não causando eritropoiese ineficaz. Deste modo, a anemia não é tão severa em comparação com a que é vista nos doentes com β -talassémia, que têm deficiência equivalente da produção de cadeias β .

Talassémias minor

Ocorrem em indivíduos heterozigotos para uma mutação que afecta a síntese da globina α ou β . Caracteristicamente, os GV são microcíticos e hipocrómicos. A contagem total dos GV está aumentada (10-20% superior ao normal) sendo a anemia, quando presente, ligeira. A distinção entre o traço β talassémico e o traço α talassémico só é possível com testes laboratoriais (electroforese das Hb's), que demonstram no primeiro caso um discreto aumento da Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2$) e da Hb F ($\alpha_2\gamma_2$).

Portador assintomático

Nestes casos o defeito na síntese da globina α ou β é tão pequeno que não há alteração evidente da síntese da Hb.

DREPANOCITOSE

Filomena Pereira

Introdução

Foi calculado em 1983 que os portadores de traço drepanocítico (Hb SA) eram cerca de 60 milhões, 50 dos quais habitavam em África; o

número global em 1992 deveria ascender a 78 milhões.

Em cada ano nascem cerca de 156 000 crianças com *Anemia de células falciformes*, das quais 130 000 em África.

Embora Portugal tenha recebido milhares de africanos nos últimos 20 anos, a doença já cá existia, quer como herança da ocupação árabe, quer da miscigenação ao longo dos séculos.

Na última década não existem estudos epidemiológicos globais da drepanocitose, provavelmente devido à instabilidade multifacetada que afecta a população africana, seu maior reservatório. No entanto, a migração internacional constante tem levado vários países desenvolvidos a realizar os seus próprios estudos, atestando da cada vez maior internacionalidade da doença.

Quadro clínico

Conhecendo a mutação e os factores de instabilidade que condicionam a alteração na estrutura da Hb, torna-se possível entender os principais aspectos clínicos desta doença.

a) Anemia

A alteração da forma dos GV conduz à sua remoção precoce da circulação, determinando um encurtamento da vida média do eritrócito, com consequente anemia crónica.

A MO tenta, através da hiperprodução de GV, compensar essa carência.

Qualquer factor de instabilidade acrescido poderá provocar um agravamento da anemia.

b) Crises vaso-oclusivas

A falciformização e a aglomeração de GV na microcirculação levam a interrupção do fluxo sanguíneo, com enfartes nas áreas respectivas, o que se vai traduzir por episódios agudos, geralmente dolorosos, nos seguintes órgãos ou tecidos:

i) ossos – dor óssea aguda, por vezes com sinais inflamatórios locais. As áreas mais afectadas são a coluna lombo-sagrada, o joelho, o cotovelo, o ombro, o fémur, o esterno, as costelas e as clavículas. Nas crianças abaixo dos 5 anos de idade ocorre frequentemente nos pequenos ossos das mãos e pés;

ii) pulmões – as crises vaso-oclusivas determinam um quadro de disfunção respiratória;

iii) abdómen – a dor abdominal aguda é geralmente devida a falciformização nos vasos mesentéricos. Pode também corresponder a micro-enfartes em qualquer órgão abdominal;

iv) sistema nervoso central – por oclusão das artérias cerebrais poderá ocorrer um quadro neurológico de acidente vascular cerebral, com mortalidade elevada e grande risco de sequelas;

v) priapismo – trata-se de uma erecção persistente do pénis, muitas vezes dolorosa, que, no caso da drepanocitose, se verifica geralmente em doentes com mais de 10 anos. Deve-se a falciformização nos corpos cavernosos do pénis, e pode levar à impotência.

c) Crises aplásticas

Dado o esforço de hiperprodução medular compensatória, qualquer factor que o impeça, geralmente uma infecção, provocará um agravamento da anemia.

d) Crises de sequestração esplénica

Condicionam acumulação maciça de sangue num baço muito aumentado de volume e constituem um risco de vida, sobretudo em crianças pequenas.

e) Susceptibilidade às infecções

São vários os factores que interaccionam, tornando o indivíduo drepanocítico um alvo fácil de infecções, muitas vezes graves e mortais.

f) Lesão de órgãos por agressões constantes**g) Alteração do crescimento e desenvolvimento****Conclusões**

Se a terapêutica etiológica não é, de momento, acessível, o conhecimento da doença e de uma série de medidas profiláticas e de suporte permitem actualmente melhorar substancialmente a qualidade e a esperança de vida dos indivíduos com anemia de células falciformes.

Também o conhecimento da população em risco poderá, através do aconselhamento genético, diminuir a incidência da doença.

Glossário

Adinamia – falta de energia
Astenia – falta de forças, cansaço
Cefaleias – dores de cabeça
Cromossomas – agrupamentos do DNA nuclear condensado; contêm os genes
Débito cardíaco – volume de sangue enviado pelo coração para a circulação

Dispneia – dificuldade respiratória

Esplenomegália – aumento do tamanho do baço

Etiologia – causa

Factores de crescimento – produtos químicos que estimulam as células a proliferarem

Faneras – pele, cabelos e unhas

Feto – estadio do crescimento intra-uterino, da 12.^a à 40.^a semana

Hemólise – lise, destruição dos glóbulos vermelhos

Hemoglobinúria paroxística – doença em que ocorre hemólise intravascular episódica

Hepatomegália – aumento do tamanho do fígado

Hiperesplenismo – aumento da função do baço (retém mais células do sangue)

Hiperplasia – aumento do número

Iterícia – coloração amarela da pele, que traduz hiperbilirrubinémia

Incidência – número de novos casos

Organomegalias – aumento do tamanho dos órgãos

Osteoporose – diminuição da densidade óssea

Palpitações – sensação de sentir o coração a bater

Plumbismo – intoxicação pelo chumbo

Portadores – pessoas sãs que transmitem doenças

Sistema reticulo-endotelial – conjunto de células mononucleares fagocitárias

Sopro cardíaco – som anormal na auscultação cardíaca

Taquicardia – aumento da frequência cardíaca

Torricéfalia – aumento do tamanho da testa / osso frontal