

artigos breves_ n. 6

Estudo bioquímico de portadores de hemoglobinopatias

Armandina Miranda, Sandra Costa, Filomena Seuanes,
Gisela Gaspar, Isabel Picanço, Teresa Seixas

armandina.miranda@insa.min-saude.pt

Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de
Doenças Não transmissíveis, INSA.

Introdução

As hemoglobinopatias são doenças monogénicas hereditárias de transmissão autossómica recessiva resultantes de mutações que afetam os genes responsáveis pela síntese das cadeias de globina da hemoglobina, ou as suas regiões regulatórias. Podem ser classificadas em dois grupos principais, as talassémias, que resultam da diminuição ou ausência de síntese de uma ou mais cadeias de globina, e as hemoglobinopatias resultantes de variantes estruturais das hemoglobinas, como por exemplo a Hb S.

A drepanocitose e a β -talassémia constituem as doenças monogénicas humanas mais comuns e representam um grave problema de saúde pública em várias regiões do mundo. A forma mais eficaz de controlo destas patologias é a prevenção, pela deteção e identificação de portadores de hemoglobinopatias e aconselhamento genético de casais em risco e, quando necessário, a oferta de diagnóstico pré-natal.

Estudos epidemiológicos em Portugal

As hemoglobinopatias são comuns nas populações de áreas onde a malária era endémica, como é o caso de África, a bacia do Mediterrâneo, o Médio Oriente, o subcontinente Indiano, o sudeste Asiático e o sul da China. Em Portugal foram até hoje realizados três estudos para determinação da prevalência de hemoglobinopatias.

Entre 1983 e 1985 foram rastreadas 15208 amostras da população portuguesa, observando-se uma frequência média de portadores de β -talassémia de 0,45% e de portadores de Hb S de 0,32%. Uma prevalência bastante superior foi encontrada nos distritos do sul do país (1,57% portadores de β -talassémia em Évora; 1,11% de portadores Hb S em Beja), explicada pelo histórico de ocupação destas regiões por árabes e escravos africanos. Observaram-se ainda bolsas de prevalência superiores a 5%, de β -talassémia na bacia do rio Mira e no Barlavento Algarvio, e de portadores de Hb S em Coruche, Alcácer do Sal (cursos inferiores dos rios Tejo e Sado) e Pias, regiões onde a malária foi endémica (1). Entre 1987 e 1993 foi realizado um programa de rastreio orientado de portadores, no âmbito do Programa Nacional de Controlo das Hemoglobinopatias (PNCH), direcionado para os sete distritos de maior prevalência do centro e sul do país (Faro, Beja, Évora, Setúbal, Lisboa, Santarém e Leiria), o que permitiu identificar 7 a 8 vezes mais portadores do que um rastreio aleatório (2). Em 22683 indivíduos

rastreados, determinou-se uma frequência conjunta de portadores de β -talassémia e Hb S de 8,9% (2). Finalmente, num estudo populacional na região Centro foi encontrada uma prevalência de hemoglobinopatias de 2,2% (3).

Com os fenómenos de migração populacional relativamente recentes, nomeadamente do Brasil e do leste da Europa (onde por exemplo a variante Hb O-Arab é frequente (4)), a deteção de portadores com hemoglobinopatias constitui provavelmente um problema não exclusivamente restrito a determinadas regiões, devendo portanto ser considerado em todo o país. Neste sentido o rastreio laboratorial para deteção de portadores, e o seu registo por região, são atividades de grande importância para a prevenção das formas mais graves destas patologias.

Casuística e atividade laboratorial do Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis (DPSPDNT) no âmbito das hemoglobinopatias

O DPSPDNT realiza, no âmbito das hemoglobinopatias, rastreios e confirmações de diagnóstico em colaboração com Laboratórios de Saúde Pública e outras entidades de saúde, com vista à prevenção do aparecimento de formas graves de hemoglobinopatias. Mantém ainda uma cooperação interna com outros laboratórios dedicados ao estudo molecular dos genes das globinas (Departamento de Genética Humana).

Na Tabela 1 apresenta-se a casuística de hemoglobinopatias referente aos anos de 2010 a 2013. Tem-se verificado uma diminuição progressiva do número de amostras enviadas ao INSA, IP. Esta é explicada essencialmente pela realização dos rastreios de 1ª linha nos laboratórios locais, sendo enviadas as confirmações para o INSA, IP que, como laboratório diferenciado na área das hemoglobinopatias, dispõe de tecnologias com maior sensibilidade e especificidade. Pela mesma razão, constata-se um aumento progressivo da percentagem de casos positivos ao longo destes anos.

Como esperado, os portadores são mais frequentemente detetados no sexo feminino (65%) e a idade média de diagnóstico é de 29 anos, uma vez que o rastreio incide ainda primariamente sobre mulheres grávidas ou em idade fértil. Nesta casuística, os portadores de β -talassémia e Hb S são os mais frequentes, validando observações anteriores (Tabela 1). Embora os portadores de hemoglobinopatias sejam maioritariamente detetados nas regiões do Algarve, Alentejo e Lisboa e Vale do Tejo, regiões donde são provenientes a maioria dos pedidos de análise, têm sido diagnosticados múltiplos casos na região Norte, nomeadamente de β -talassémia e Hb Lepore (dados não apresentados), sugerindo a dispersão geográfica de portadores e dando ênfase à necessidade de um rastreio alargado em todo o país.

artigos breves_ n. 6

A identificação de um portador de hemoglobinopatia implica o estudo do cônjuge uma vez que, sendo esta uma patologia de transmissão autossómica recessiva, um casal em risco tem uma probabilidade de 25% de ter descendência afetada com uma hemoglobinopatia grave. O rastreio antenatal é dirigido para a pesquisa de talassémia e de hemoglobinas variantes. São pesquisadas as variantes Hb S, Hb D Punjab, Hb C, Hb E, Hb Lepore e Hb O-Arab, pois conferem maior risco quando associadas a outros alelos específicos ⁽⁵⁾ (Figura 1). Entre 2010 e 2013 foram encontrados 9 casais em risco, 7 para drepanocitose e 2 para β -talassémia major. Os casais em risco são encaminhados para uma consulta de aconselhamento genético.

Conclusão

O DPSPDNT continuará a sua atividade laboratorial para estudo das hemoglobinopatias a nível nacional uma vez que, com os fenómenos de migração populacional, a deteção de portadores constitui um problema não restrito a determinadas regiões e que deve ser considerado em todo o país. Neste sentido, e em colaboração com outras instituições envolvidas no rastreio laboratorial destas patologias, pretende-se implementar no INSA, IP um registo de portadores que permita obter informação sobre a frequência regional de portadores de hemoglobinopatias. Esta atividade permitirá a colheita de dados para orientação futura na área da prevenção das hemoglobinopatias.

Referências bibliográficas:

- (1) Martins MC, Olim G, Melo J, et al. Hereditary anaemias in Portugal: epidemiology, public health significance, and control. J Med Genet. 1993;30(3):235-9.
- (2) Inez F, Sequeira M, Santos P, et al. Contribuição do rastreio de portadores para a prevenção da β talassémia e da drepanocitose na população portuguesa: um estudo multicêntrico. Arquivos do Instituto Nacional de Saúde. 1993;19:27-31.
- (3) Ribeiro ML. Talassémias. Acta Pediátrica Portuguesa. 2011;42(5, Supp I):6.
- (4) Zimmerman SA, O'Branski EE, Rosse WF, et al. Hemoglobin S/O Arab: thirteen new cases and review of the literature. Am J Hematol. 1999;60(4):279-84.
- (5) NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme Centre. NHS Sickle Cell and Thalassaemia Screening Programme [Em linha]. Disponível em: <http://sct.screening.nhs.uk/cms.php?folder=2363> [consult. 18-9-2013].

Tabela 1: Casuística do DPSPDNT no âmbito do rastreio bioquímico das hemoglobinopatias de janeiro de 2010 a junho de 2013.

	Nº de Rastreios Confirmados	Amostras positivas		Portadores β tal		Portadores Hb S		Portadores Hb D		Portadores Hb C		Portadores Hb E		Portadores Hb Lepore		Portadores Hb O- Arab		Portadores de outras variantes de Hb sem risco associado		Síndromes drepanocíticas		Nº de Casais em Risco
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
1º semestre 2013	271	94	34,7	34	12,5	24	8,9	4	1,5	9	3,3	2	0,7	3	1,1	0	0	14	5,2	4	1,5	0
2012	615	168	27,3	62	10,1	58	9,4	10	1,6	6	1,0	2	0,3	9	1,5	0	0	10	1,6	11	1,8	2
2011	1392	250	18,7	115	8,3	98	7,0	7	0,5	7	0,5	1	0,1	10	0,7	1	0,1	10	0,7	11	0,8	3
2010	1629	304	18,7	123	7,6	106	6,5	19	1,2	16	1,0	2	0,1	5	0,3	1	0,1	21	1,3	11	0,7	4

Frequência de portadores/casos positivos, por tipo de hemoglobinopatia.

artigos breves_ n. 6

Figura 1: ⬇ Focagem isoeletrica das hemoglobinas em gel de poliácridamida, de portadores de Hb D, Hb S, Hb Lepore, Hb C e Hb E (indicados por setas); é apresentado um controlo de Hb (C, S, F e A), na primeira ou ultima coluna de aplicação.

