

Estudo da associação entre talassemia alfa e doença falciforme em pacientes do hemocentro regional de Montes Claros

Study of the association between alpha thalassemia and falciform disease in patients of the hemocentro regional de Montes Claros

Bruno Porto Soares¹, Caroline Nogueira Maia-e-Silva², Leandro de Freitas Teles³, Daniel Gonçalves Chaves⁴, Rosimeire Afonso Mota³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a coexistência da talassemia alfa (a-Tal) e sua interferência no curso clínico dos pacientes com Doença Falciforme no Hemocentro Regional de Montes Claros-MG. **Metodologia:** Estudo transversal analítico, com amostra aleatorizada, na qual foram incluídos pacientes triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais e encaminhadas ao Hemocentro Regional de Montes Claros, com perfil eletroforético compatível com anemia falciforme, nascidos no período entre 26/01/2000 e 13/05/2014. Os dados clínicos dos pacientes foram coletados nos prontuários médicos do Ambulatório do Hemocentro Regional de Montes Claros. A genotipagem de a-Tal foi realizada por PCR multiplex (alelos: -a3.7; -a4.2; --SEA; --FIL; --MED; -(a) 20.5 e --THAI) no Serviço de Pesquisa Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas. Os dados foram analisados em teste estatísticos qui-quadrado em Software SPSS versão 16.0. **Resultados:** Foram estudados 50 pacientes, sendo 25 (50%) do sexo masculino e 25 (50%) do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 9 meses a 15 anos de idade. A prevalência da a-Tal foi de 30%. Não houve associação estatística significativa entre a presença de a-Tal e infecção, internação, crises algicas, sequestro esplênico, esplenectomia, transfusão sanguínea e Acidente Vascular Cerebral (AVC). No entanto, a frequência de crises algicas, esplenectomia e AVC foi menor nos pacientes que apresentavam coexistência da a-Tal. **Conclusões:** A prevalência de a-Tal em indivíduos com anemia falciforme no nosso estudo foi 30%. Algumas manifestações graves da AF ocorreram de forma menos frequente nos pacientes com a interação da a-Tal/anemia falciforme.

Palavras-chave: Anemia falciforme, talassemia alfa, sinais e sintomas.

¹ Faculdades Unidas do Norte de Minas - Funorte, Faculdade de Medicina - Montes Claros - Minas Gerais - Brasil.

² Hemocentro Regional de Montes Claros, Fundação HEMOMINAS - Montes Claros - Minas Gerais - Brasil.

³ Hemocentro Regional de Montes Claros, Fundação HEMOMINAS - Montes Claros - Minas Gerais - Brasil.

⁴ Hemocentro Regional de Belo Horizonte, Fundação HEMOMINAS - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

Instituição:

Faculdades Unidas do Norte de Minas - Funorte, Faculdade de Medicina - Montes Claros - Minas Gerais - Brasil.

* Autor Correspondente:

Bruno Porto Soares
E-mail: brunnops18@hotmail.com; brunnoportomed@yahoo.com.br

Recebido em: 01/12/2017.

Approved em: 18/06/2018.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the coexistence of alpha thalassemia (a-Tal) and its interference in the clinical course of patients with sickle cell disease at Hemocentro Regional de Montes Claros-MG. **Methodology:** This is a cross-sectional, analytical study with a randomized sample carried out with patients screened by the State Neonatal Screening Program of Minas Gerais and referred to the Hemocentro Regional de Montes Claros with an electrophoretic profile compatible with sickle cell anemia, born between 01.26.2000 and 05.13.2014. The clinical data of the patients were collected in the medical records of the Outpatient Clinic of the Hemocentro Regional de Montes Claros. The a-Tal genotyping was performed by multiplex PCR (alleles: -a3.7; -a4.2; --SEA; --FIL; --MED; - (a) 20.5 and --THAI) in the Research Service Fundação Hemominas. The data were analyzed in chi-square statistical test in SPSS Software version 16.0. **Results:** Fifty patients were studied, 25 (50%) were male, and 25 (50%) were female. Patients' ages ranged from 9 months to 15 years old. The prevalence of a-Tal was 30%. There was no significant statistical association between the presence of a-Tal and infection, hospitalization, painful crises, splenic sequestration, splenectomy, blood transfusion and cerebrovascular accident (CVA). However, the frequency of painful seizures, splenectomy and CVA was lower in patients with a-Tal coexistence. **Conclusions:** The prevalence of a-Tal in individuals with sickle cell anemia in our study was 30%. Some severe manifestations of SCA occurred less frequently in patients with a-Tal/sickle cell anemia interaction.

Keywords: Anemia, sickle Cell, alpha-thalassemia, clinical medicine.

INTRODUÇÃO

A Anemia Falciforme (AF), geneticamente determinada pela homozigose da hemoglobina S (Hb SS), é resultante de uma mutação de ponto no gene presente no cromossomo 11 causando a substituição de um resíduo do ácido glutâmico por um resíduo de valina na posição 6 da cadeia beta da globina¹. Os eritrócitos com a variante de hemoglobina S (Hb S) sofrem processo de falcização, fisiologicamente provocado pela baixa tensão de oxigênio, acidose e desidratação, que apresenta como principais consequências a anemia hemolítica crônica e a oclusão de pequenos vasos sanguíneos, que resultam em lesão tecidual isquêmica com crises de dor, infarto e necrose em diversos órgãos^{2,3}.

A AF tem um desenvolvimento clínico extremamente variável e se caracteriza principalmente por diferentes graus de intensidade da anemia hemolítica. Fatores ambientais e genéticos têm sido associados a diversidade fenotípica da doença⁴. O nível de hemoglobina F (Hb F), o genótipo de talassemia alfa (α -Tal), o haplótipo do agrupamento de genes da globina beta, a deficiência da enzima Glicose-6-fosfatodesidrogenase, a esferocitose, as deficiências de enzimas anti-oxidantes (SOD, GPx e catalase), a idade, o gênero

e fatores ambientais atuam como modificadores importantes do quadro clínico da doença^{1,5,6}.

A possibilidade da coexistência de α -Tal interferir no curso clínico da anemia falciforme vem sendo investigada pois há evidências de atenuação do quadro clínico do portador da interação em comparação com a anemia falciforme isoladamente^{7,8}. A α -Tal constitui um grupo de doenças hereditárias de distribuição mundial, causadas pela deficiência da síntese de cadeias alfa da hemoglobina⁹. As formas de α -Tal são resultantes da deficiência de um, dois, três ou dos quatro genes alfa¹⁰.

Relatos da literatura demonstram que em pacientes portadores desta interação (Hb SS/ α -Tal), ocorre diminuição da anemia hemolítica, inibição da polimerização intracelular da hemoglobina S e diminuição da intensidade de hemólise¹¹. Apesar de algumas divergências, a maioria dos estudos evidenciam alterações laboratoriais: aumento do número de hemácias, dos níveis de hemoglobina total e hematócrito e a diminuição dos níveis de volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), reticulócitos e contagem de leucócitos^{12,13}.

A maioria dos estudos ressalta diminuição de eventos como acidente vascular cerebral (AVC) e ulcerações nas pernas,

função esplênica mais preservada e, provavelmente, aumento na sobrevida. Por outro lado, haveria mais susceptibilidade a manifestações clínicas como crises de dor, osteonecrose e esplenomegalia¹⁴.

Os benefícios advindos da presença de α -Tal, dos diversos haplótipos do cluster da globina beta, dos níveis de hemoglobina fetal no curso clínico, e sua influência nos parâmetros hematológicos e bioquímicos em pacientes com anemia falciforme, embora intensamente analisados, ainda são controversos^{6,15}.

OBJETIVO

Avaliar a coexistência da talassemia alfa e sua interferência no curso clínico dos pacientes com Doença Falciforme no Hemocentro Regional de Montes Claros, Minas Gerais.

MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal analítico, com amostra aleatorizada, no qual foram incluídos pacientes triados pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal de Minas Gerais e encaminhadas ao Hemocentro Regional de Montes Claros, com perfil eletroforético compatível com anemia falciforme (SS), nascidos no período entre 26/01/2000 e 13/05/2014. Os dados clínicos dos pacientes foram coletados retrospectivamente nos prontuários médicos do Ambulatório do Hemocentro Regional de Montes Claros da Fundação Hemominas. A genotipagem de α -Tal foi realizada por PCR multiplex (alelos: - α 3.7; - α 4.2; --SEA; --FIL; --MED; -(α) 20.5 e --THAI) no Serviço de Pesquisa da Fundação Hemominas. Os dados foram analisados em teste estatísticos de qui-quadrado em Software SPSS versão 16.0. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemominas com número de parecer 529.894/2014, sendo conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2008. Todos os participantes deste estudo assinaram o Consentimento Informado.

RESULTADOS

Foram coletadas amostras de 50 pacientes, sendo 25 (50%) do sexo masculino e 25 (50%) do sexo feminino e não houve diferença estatística $P=0,123$. A idade dos pacientes variou de 9 meses a 15 anos de idade. A prevalência da α -Tal (α -/ $\alpha\alpha$) na população de estudo foi de 30% (Tabela 1).

Os efeitos da α -Tal nos eventos clínicos da anemia falciforme estão apresentados na Tabela 2.

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre a presença de α -Tal e infecção, internação, crises algicas, sequestro esplênico, esplenectomia, transfusão sanguínea e Acidente Vascular Cerebral (AVC). No entanto,

Fonte: Própria

*Teste qui-quadrado

Pesquisa de alfa talassemia	Infecção		Internação		Crises algicas		Sequestro Esplênico		Esplenectomia		Transfusão sanguínea		Acidente Vascular Encefálico								
	Sim	Não	*P	Sim	Não	*P	Sim	Não	*P	Sim	Não	*P	Sim	Não	*P						
Positivo	12	3	0,665	8	7	0,621	12	3	0,810	1	14	0,897	0	15	0,505	5	10	0,736	1	14	0,607
Negativo	26	9		16	19		29	6		2	33		2	33		10	25		4	31	
Total	38	12		24	26		41	9		3	47		2	48		15	35		5	45	

Tabela 1. Presença da α -Talassemia em pacientes com anemia falciforme no Hemocentro Regional de Montes Claros.

Pesquisa de alfa-talassemia	Sexo		Total
	Masculino	Feminino	
Positiva	10	5	15 (30%)
Negativa	15	20	35 (70%)
Total	25	25	50 (50%)

Fonte: Própria

a frequência de crises algicas (80%), esplenectomia (0%) e AVC (6,7%) foi menor nos pacientes que apresentavam coexistência da α -Tal quando comparados aos pacientes com anemia falciforme isolada, cuja a frequência de crises algicas, esplenectomia e AVC foi respectivamente: 82,9%, 5,7% e 11,4%.

DISCUSSÃO

A prevalência de α -Tal em indivíduos com anemia falciforme no nosso estudo foi semelhante a encontrada em outros estudos. Este dado é corroborado pelo estudo de 221 crianças com perfil hemoglobínico FS, nascidas entre janeiro de 1999 e dezembro de 2006, realizado no Hemocentro de Belo Horizonte da Fundação HEMOMINAS, que evidenciou prevalência de α -Tal de quase 30% das crianças estudadas¹⁶. Lyra et al., 2005 com o objetivo de estudar aspectos hematológicos, clínicos e moleculares de crianças com anemia falciforme de duas cidades brasileiras evidenciaram a coexistência de α -Tal e anemia falciforme de 22,5% em São Paulo e 28,2% em Salvador¹⁷.

Os benefícios advindos da coexistência de α -Tal e sua influência nos parâmetros clínicos, hematológicos e bioquímicos em pacientes com anemia falciforme, embora intensamente analisados, ainda são controversos devido à variabilidade amostral e à inadequação metodológica em alguns estudos¹⁸. No nosso estudo, apesar de não termos encontrado significância estatística nos dados, observamos redução na ocorrência de eventos clínicos comuns nos pacientes com doença falciforme como acidente vascular cerebral, esplenectomia e crises algicas. Por outro lado, não observamos efeito protetor para a ocorrência de infecções, internações, transfusões sanguíneas e sequestro esplênico.

Estudos têm mostrado o efeito benéfico da α -Tal em manifestações clínicas vaso-oclusivas que estão associados com hematócrito mais baixo como o acidente vascular cerebral (AVC), úlcera de pernas e função esplênica¹⁹. Belisario, 2010 em seu estudo, evidenciou que a α -Tal foi fortemente associada à diminuição do risco de doença cérebro-vascular (doppler transcraniano alterado ou AVC clínico P=0,007) em pacientes com anemia falciforme¹⁶. Sebastiani et al. 2005; Sarnaik e Ballas 2001, apresentam esta coexistência como fator protetor para o AVC^{19,20}.

A frequência de AVC (6,7%), infecção (80%), internação (53,3%), crises algicas (80%) e transfusões sanguíneas (33,3%) em nossa população de estudo que coexistia α -Tal e anemia falciforme foram superiores aos achados do estudo de Adegoke et al. (2015) que analisaram 240 crianças da Nigéria com tal associação, o qual evidenciou incidência de AVC (2,9%), infecção (23%), internação (33,1%), crise algica (66,3%) e necessidade de transfusão de concentrado de hemácias (25,8%)²¹.

No Rio de Janeiro, apesar de não ser possível demonstrar estatisticamente a influência da α -Tal no curso clínico de crianças com anemia falciforme; foi verificado que a ocorrência de episódios dolorosos, crises de sequestro esplênico, síndrome mão-pé, síndrome torácica e a ocorrência de infecção no grupo total foi menos frequente em crianças com coexistência da α -Tal²².

A presença de α -Tal não influenciou na ocorrência de AVC, dactilite, sequestro esplênico e síndrome torácica aguda, e também não alterou a necessidade de internação por infecção, crises algica ou transfusões de concentrado de

hemácias conforme estudo realizado em 62 crianças com diagnóstico de anemia falciforme e 94 crianças assintomáticas em idade escolar na cidade de Curitiba –Paraná, cujo objetivo foi verificar a prevalência de α -Tal em crianças assintomáticas e em pacientes com doença falciforme, bem como, verificar se os pacientes com doença falciforme com ou sem α -Tal apresentam manifestações clínicas semelhantes; foram avaliadas²³.

Figueiredo et al. avaliaram os efeitos da α -Tal nas características clínicas de 85 pacientes com anemia falciforme provenientes do Hospital Universitário da UNICAMP e do Hospital Universitário da Escola Paulista de Medicina. Os indivíduos com a coexistência da α -Tal e anemia falciforme não apresentaram diferença significativa nos eventos clínicos avaliados: AVC, cálculos biliares, necrose asséptica e úlcera nas pernas²⁴.

CONCLUSÃO

A prevalência da coexistência da talassemia alfa em pacientes com Doença Falciforme no Hemocentro Regional de Montes Claros foi 30%. A ocorrência de acidente vascular cerebral, esplenectomia e crises algicas foi menos frequente nessa população quando comparadas a portadores de anemia falciforme isolada. Apesar da importância da α -Tal na modulação da anemia falciforme, sua simples presença ou ausência não permite prever, isoladamente, as características no curso clínico da doença falciforme. Outros fatores moduladores devem ser estudados para definir subfenótipos da doença e, assim, serem utilizados em conjunto como ferramenta clínica no acompanhamento dos pacientes, afim de melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida dos pacientes acometidos por essa doença.

REFERÊNCIAS

1. Naoum, P.C. Interferentes eritrocitários e ambientais na anemia falciforme. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.22 no.1 São José do Rio Preto Jan./Apr. 2000.
2. Naoum, P.C. Eletroforese, Técnicas e Diagnósticos. 2.ed. São Paulo: Editora Santos, 1999.
3. Naoum, P. C.; Domingos, C. R. B. Doença falciforme no Brasil. Origem, genótipos, haplótipos e distribuição geográfica. J. Brasileiro de Patologia, 1997; 33: 145-153.
4. Steinberg MH. Genetic etiologies for phenotypic diversity in sickle cell anemia. ScientificWorldJournal. 2009; 9:46-67.
5. Steinberg MH. Predicting clinical severity in sickle cell anemia. Br J Haematol. 2005 May; 129(4):465-81.
6. Silva-Lima, J.C. Interação de anemia falciforme e alfa talassemia. Aspectos moleculares, clínicos, hematológicos e bioquímicos $\frac{3}{4}$ um estudo na população brasileira. Rio de Janeiro, 1997. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) $\frac{3}{4}$ Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
7. El-Hazmi MA. Heterogeneity and variation of clinical and haematological expression of haemoglobin S in Saudi Arabs. Acta Haematol. 1992; 88(2-3):67-71.
8. Thomas PW, Higgs DR, Serjeant GR. Benign clinical course in homozygous sickle cell disease: a search for predictors. J Clin Epidemiol. 1997 Feb; 50(2):121-6.

9. Cançado RD. Talassemias alfa. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(2):86-7.
10. Naoum PC. Hemoglobinopatias e talassemias. São Paulo: Sarvier;1997.
11. Higgs, D.R.; Aldridge, B.E.; Lamb, J.; Clegg, J.B.; Weatherall, D.J.; Mayes, R.J.; Grandison, Y.; Lowrie, Y.; Mason, K.P.; Serjeant, B.E.; Serjeant, G.R. The interaction of alpha-thalassemia and homozygous sickle cell disease. *New Engl. J. Med.* v. 1306 p. 1441-1446, 1982.
12. Nagel RL. Severity, pathobiology, epistatic effects, and genetic markers in sickle cell anemia. *Semin Hematol.* 1991 Jul; 28(3):180-201.
13. Weatherall, D.J., Wainscoat, J.S. The molecular pathology of thalassemia. In: Hoffbrand, A.V. (Ed.) *Recent advances in haematology.* Oxford: Churchill Livingstone, 1985. p.63-88.
14. Belisário, AR; Viana MB. Efeitos da Talassemia Alfa nas manifestações clínicas e hematológicas da Anemia Falciforme: uma revisão sistemática. *Rev Med Minas Gerais* 2010; 20(1).
15. Powars, D.R.; Chan, L.S.; Schroeder, A. The variable expression of sickle cell disease is genetically determined. *Semin. Hematol.* v.27 p. 360-376, 1990.
16. Belisario AR, Rodrigues CV, Martins ML, Silva CM, Viana MB. Coinheritance of alpha thalassemia decreases the risk of cerebrovascular disease in a cohort of children with sickle cell anemia. *Hemoglobin [in press]*, 2010.
17. Lyra IM, Goncalves MS, Braga JA, et al. Clinical, hematological, and molecular characterization of sickle cell anemia pediatric patients from two different cities in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005 Jul-Aug; 21(4):1287-90.
18. Silva-Lima, J.C. Interação de anemia falciforme e alfa talassemia. Aspectos moleculares, clínicos, hematológicos e bioquímicos $\frac{3}{4}$ um estudo na população brasileira. Rio de Janeiro, 1997. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) $\frac{3}{4}$ Instituto de Biologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro.)
19. Ballas SK. Effect of alpha-globin genotype on the pathophysiology of sickle cell disease. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001 Mar-Apr; 20(2):107-21.
20. Sebastiani P, Ramoni MF, Nolan V, Baldwin CT, Steinberg MH. Genetic dissection and prognostic modeling of overt stroke in sickle cell anemia. *Nat Genet.* 2005 Apr; 37(4):435-40.
21. Adegoke, S.A. et al. Sickle cell disease clinical phenotypes in children from SouthWestern, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, v.18, n.1, p.95-101, 2015.
22. Silva Filho IL, Ribeiro GS, Moura PG, Vechi ML, Cavalcante AC, Andrada-Serpa MJ. Manifestações clínicas agudas na primeira e segunda infâncias e características moleculares da doença falciforme em um grupo de crianças do Rio de Janeiro. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(3):196-201.
23. Tormen, Tiago Hessel. Frequência de talassemia alfa (deleção alfa3.7) em pacientes portadores de doenças falciformes em Curitiba – Paraná. *Dissertação de Mestrado.* Universidade Federal do Paraná, 2015.
24. Figueiredo MS, Kerbauy J, Goncalves MS, et al. Effect of alpha-thalassemia and beta-globin gene cluster haplotypes on the hematological and clinical features of sickle-cell anemia in Brazil. *Am J Hematol.* 1996 Oct; 53(2):72-6.