saiba+
edição 3 – ano 2 – junho de 2015

LABS a+ medicina diagnóstica
GrupoFleury

atualidades

Diante dos casos de anemia, o que (mais) considerar?

A classificação da condição ajuda a identificar a etiologia e a determinar a melhor conduta.

Condição patológica que pode se apresentar de forma aguda ou crônica, a anemia decorre da diminuição do número de hemácias e/ou da hemoglobina, em comparação com os valores esperados em pessoas saudáveis de mesma faixa etária e sexo. Seus sintomas são inespecíficos e geralmente manifestos por fadiga, dispneia, sonolência, palpitações, cefaleia, angina e, nos casos mais graves, insuficiência cardíaca congestiva.

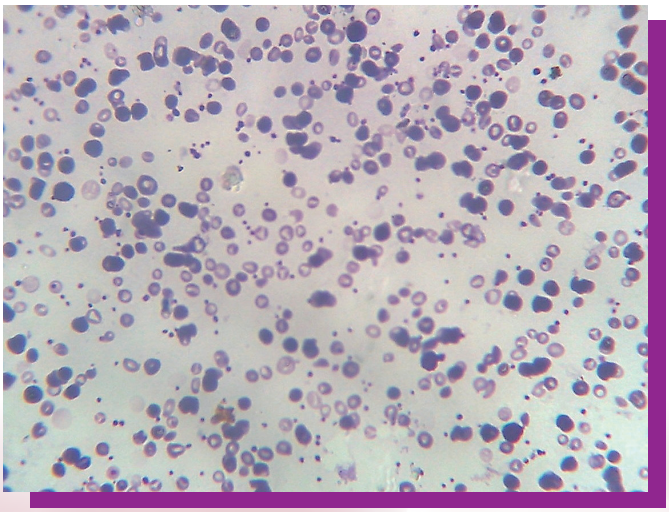
No grupo das anemias classificadas como agudas estão as resultantes da perda súbita de sangue ou da destruição aguda dos glóbulos vermelhos (hemólise). Nas crônicas, por sua vez, a diminuição da hemoglobina instala-se de forma mais lenta e, em geral, progressiva, sendo produto de variadas causas.

Em busca da etiologia

Além dessa classificação, as anemias ainda podem ser adquiridas ou hereditárias. As primeiras provêm de diversos fatores que interferem na produção de glóbulos vermelhos e/ou da hemoglobina, como deficiência de vitamina B12 e ácido fólico, moléstias crônicas, exposição a elementos tóxicos ou radioativos, uso constante de determinados medicamentos, doenças da medula óssea e, principalmente, carência de ferro, determinada tanto por uma alimentação pobre nesse mineral quanto pela perda de sangue – como acontece na vigência de fluxos menstruais muito intensos ou de sangramentos gastrointestinais.

Já as hereditárias têm, como causa, alterações genéticas que levam à redução da produção de hemoglobina ou à formação de hemoglobinas variantes, a exemplo do que ocorre na talassemia e na anemia falciforme, as mais comuns entre as chamadas hemoglobinopatias *(leia páginas internas).*

Diante de tantas possibilidades, num paciente com hemoglobina e eritrócitos abaixo das concentrações indicadas para gênero e idade, mesmo com evidências epidemiológicas de anemia ferropriva – que, afinal, é a mais frequente –, a causa da condição deve ser cuidadosamente investigada para estabelecer a conduta mais adequada.



Microscopia revela anemia por deficiência de ferro.

anemias | hemoglobinopatias | talassemias

Quando a causa da anemia é genética

Apesar de haver centenas de variantes, apenas alguns defeitos causam síndrome clínica. Veja quais são e como rastreá-los.

As hemoglobinopatias compõem um grupo heterogêneo de doenças genéticas decorrentes de alterações moleculares nos genes das globinas, os quais respondem pela síntese de hemoglobina (Hb). Estima-se que 7% da população mundial seja portadora de algum tipo dessas entidades hematológicas.

Atualmente, são descritas por volta de 1.700 variantes estruturais *(Globin Gene Server – Nature Genetics: doi:10.1038/ng.785)*, porém poucas estão relacionadas a manifestações clínicas e alterações hematológicas. Quando a mutação altera a estabilidade da molécula ou suas propriedades funcionais, como a afinidade pelo oxigênio ou a solubilidade, o defeito genético pode se associar à síndrome clínica.

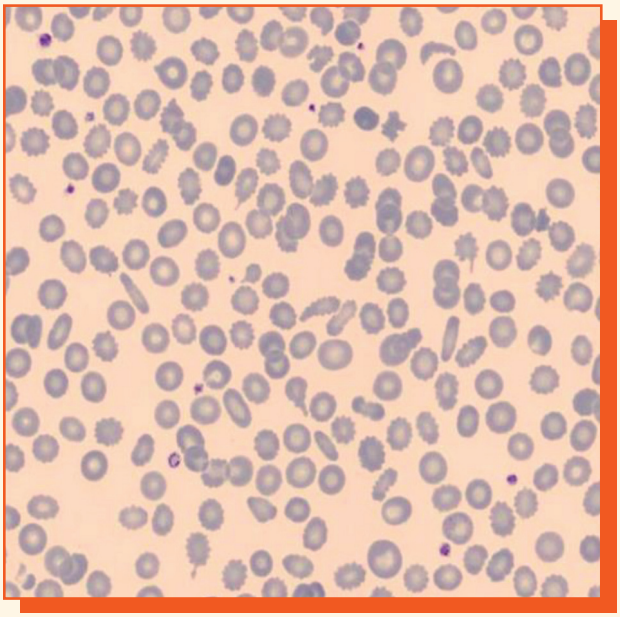
Entre as mais frequentes hemoglobinopatias estão a anemia falciforme, a hemoglobinopatia C e as anemias hemolíticas decorrentes das hemoglobinas instáveis. Em muitos casos, as mutações são determinadas por distribuições étnicas e geográficas, fundamentando os programas de controle de tais alterações e o aconselhamento genético.

No Brasil, as anormalidades mais relevantes, devido à sua prevalência, incluem a Hb S, a Hb C, a Hb D-Los Angeles e as talassemias, que são detalhadas a seguir.

Talassemias

São relativamente comuns em diversas populações do Mediterrâneo (italianos, portugueses, espanhóis e libaneses), que imigraram para o Brasil em grandes contingentes, especialmente para o Sul e o Sudeste. Sua prevalência média é de cerca de 1% na população geral, podendo se elevar em comunidades isoladas, e se apresentam como betatalassemia ou alfatalassemia.

• **Betatalassemia:** associa-se a uma ou mais mutações no gene da betaglobina, no cromossomo 11 (em torno de mil mutações diferentes já foram descritas). As alterações genéticas afetam a produção das cadeias de betaglobina que compõem, junto com a alfaglobina, a hemoglobina A, principal componente das hemoglobinas na hemácia. Essa hemoglobinopatia é classificada em três grupos principais: talassemia *minor* (ou traço talassêmico), *intermedia* e *major*. A primeira caracteriza-se por alterações laboratoriais, mas raramente há consequência clínica. Sua identificação, entretanto, é relevante para que seja feito aconselhamento genético adequado. As duas últimas costumam cursar com alterações clínicas de intensidade variável e que envolvem anemia hemolítica, com consequente fadiga, deformações ósseas, retardo de crescimento e hepatomegalia, entre outros. Na talassemia *intermedia*, a produção residual de betaglobina pode amenizar os sintomas, porém indivíduos com talassemia *major* necessitam de transfusões periódicas de concentrados de hemácias. Quando associada ao gene da Hb S, produz uma variante da doença falciforme chamada de Hb S/betatalassemia.



Caso de betatalassemia demonstrado por microscopia.

• **Alfatalassemia:** está relacionada a mutações no cromossomo 16, que afetam a produção das cadeias de alfaglobina. Indivíduos sem a doença possuem quatro genes de alfaglobina, dois em cada cromossomo. O paciente afetado pode ser portador de mutação ou de deleção em um, dois ou três desses genes. A deleção dos quatro é incompatível com a vida, pois, quando ocorre, causa hidropisia fetal, que leva ao óbito do feto ainda no útero. Os sintomas de anemia são variáveis na alfatatassemia e, de modo geral, guardam relação com o número de genes acometidos, que, portanto, determina a necessidade de tratamento. Quando o decréscimo da produção de alfaglobina é acentuado, a sintomatologia torna-se mais exuberante. As cadeias beta continuam a ser produzidas de maneira normal e as moléculas excedentes começam a se combinar entre si, originando a Hb H, um tipo instável, que gera quadro de anemia hemolítica e pode se comportar de forma moderada a grave. As consequências clínicas assemelham-se às da betatalassemia *(veja tabela na última página)*.

Hemoglobina S

Sua frequência varia de acordo com a região do País, podendo chegar a 6%, especialmente em negros e pardos. As formas com manifestações clínicas são conhecidas como doença falciforme e abrangem a anemia falciforme (em homozigose) e as combinações com Hb C, betatalassemia ou Hb D.

Hemoglobina C

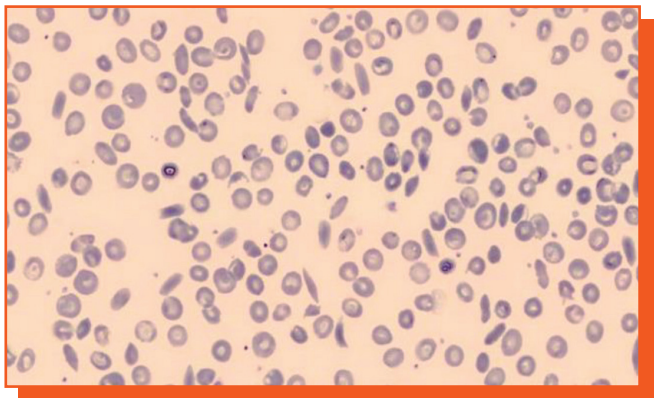
A prevalência de heterozigotos é da ordem de 1%. Tem maior relevância clinica quando se apresenta em combinação com a Hb S, dando origem a uma forma de doença falciforme. Pacientes homozigotos para Hb C apresentam anemia leve ou moderada, geralmente associada a manifestações clínicas discretas, como cálculo biliar e esplenomegalia.

Hemoglobina D-Los Angeles

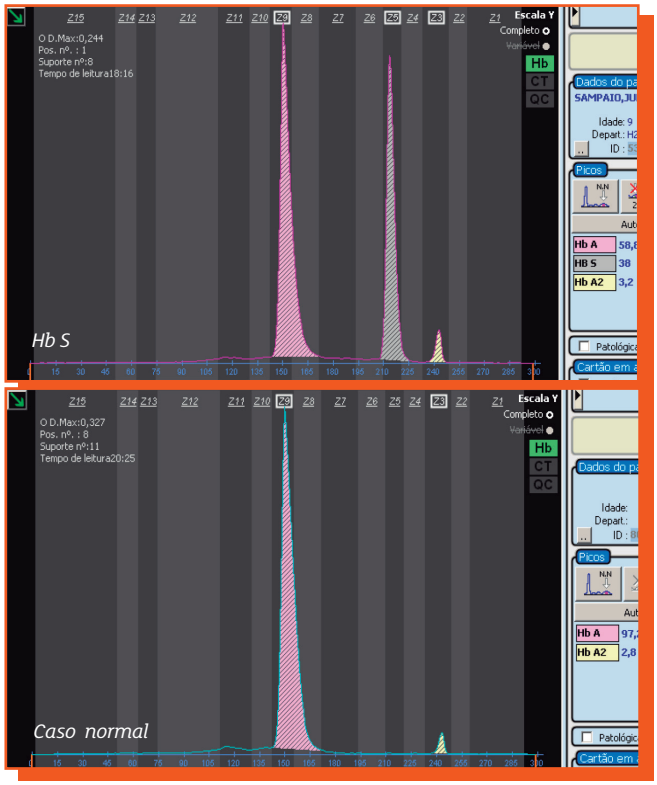
Trata-se de um tipo raro de alteração da Hb. Quando combinada à Hb S (doença falciforme), ou em homozigose, manifesta-se clinicamente com anemia leve e, ocasionalmente, aumento do tamanho do baço.

Outras variantes

Numerosas outras anormalidades das hemoglobinas e seus genes foram observadas e relatadas no Brasil. Contudo, são exemplos isolados de uma ou poucas famílias portadoras, na grande maioria sem significado clínico.



Microscopia mostra caso de anemia falciforme.



Compare a eletroforese de paciente com Hb S com a de paciente normal.

Como diagnosticar

O diagnóstico das hemoglobinopatias compreende a realização do hemograma, ou análise da série vermelha, além dos testes específicos, que avaliam a quantidade e as características das hemoglobinas. Em situações particulares, a Biologia Molecular pode ajudar o médico a identificar a alteração.

A eletroforese de hemoglobina em capilar e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) permitem uma detecção visual dos picos de hemoglobina, com seus respectivos valores em porcentagem. Por meio dessa análise, é possível direcionar a investigação, uma vez que um perfil não patológico de hemoglobina possui 97% de Hb A, com 2-3,5% de Hb A2 e 0-2% de Hb fetal. Na betatalassemia *minor*, ocorre aumento de Hb A2, com níveis em torno de 6%. Já na betatalassemia *major*, o pico de Hb A está ausente, predominando a fração de Hb fetal. Na presença de picos anômalos de hemoglobina, a junção de duas metodologias torna-se necessária para a identificação correta do tipo de hemoglobinopatia. Contudo, mesmo com o uso dessas ferramentas, nem sempre há possibilidade de chegar ao diagnóstico final. Em tais casos, empregam-se outros métodos.

Estudos adicionais que podem ser realizados:

- Eletroforese em acetato de celulose com pH alcalino e ácido
- Teste de falcização
- Pesquisa de corpos de Heinz
- Pesquisa de inclusões de Hb H
- Pesquisa de hemoglobina instável
- Análise molecular dos genes de cadeias globínicas

Logo após o nascimento

Cerca de 400.000 crianças nascem anualmente com hemoglobinopatias graves. Obrigatório desde a década de 90 no Brasil, o teste do pezinho inclui a triagem para essas doenças e é capaz de identificar a presença de Hb S e outras hemoglobinopatias logo ao nascimento, ajudando a melhorar o acompanhamento e o tratamento dos pacientes acometidos, bem como o aconselhamento genético.

Conheça a classificação das talassemias alfa e beta

De acordo com o tipo de deleção, essas hemoglobinopatias produzem diferentes alterações clínicas, hematológicas e eletroforéticas.

	Classificação por tipo de deleção	Clínica	Hemograma	Eletroforese
ALFATALASSEMIAS	Portador silencioso (-,a / a,a)	Assintomático	• Microcitose ou normocitose discretas • VCM: 75-80 fL • HCM: 24-27 pg	• Hb H: traços (<2%) • Pesquisa de Hb H intraeritrocitária: de 1/1.000 a 1/2.000 eritrócitos
ALFATALASSEMIAS	Traço alfatalassêmico ou talassemia *minor* (-,- / a,a); (-,a / -,a)	Geralmente assintomático	• Microcitose • Hipocromia • Anemia (Hb: 11-13 g/dL) • VCM: 65-75 fL • HCM: 20-24 pg	• Hb H: 2-8% • Pesquisa de Hb H intraeritrocitária: de 1/250 a 1/500 eritrócitos
ALFATALASSEMIAS	Doença da Hb H ou talassemia *intermedia* (-,- / -,a)	Anemia moderada, icterícia e esplenomegalia	• Microcitose • Hipocromia • Anemia (Hb: 8-11 g/dL) • VCM: 55-65 fL • HCM: 20-24 pg	• Hb H: 10-20% • Pesquisa de Hb H intraeritrocitária: de 1/10 a 1/50 eritrócitos
ALFATALASSEMIAS	Hidropisia fetal (-,- / -,-)	Morte neonatal com eritroblastose fetal		• Hb Bart's: 80-100% • Hb H: 10-20% • Pesquisa de Hb H intraeritrocitária: de 1/10 a 1/50
BETATALASSEMIAS	$ß^+$ heterozigoto	Discreto grau de anemia	• Hb: 10-13 g/dL • Microcitose e hipocromia discretas	• Hb A2: >4% • Hb fetal: 0-5%
BETATALASSEMIAS	$ß^0$ heterozigoto	Discreto grau de anemia	• Hb: 10-13 g/dL • Microcitose e hipocromia discretas	• Hb A2: >4% • Hb fetal: 0-5%
BETATALASSEMIAS	$ß^+$ homozigoto	Talassemia *intermedia* ou *major* (dependente de transfusão)	• Hb: 7-10 g/dL • Anisocitose e hipocromia acentuadas	• Hb A: 60-80% • Hb A2: 2-6% • Hb fetal: 20-40%
BETATALASSEMIAS	$ß^0$ homozigoto	Talassemia *major* (dependente de transfusão)	• Hb: <7 g/dL • Anisocitose e hipocromia acentuadas • Presença de eritroblastos circulantes	• Hb A: ausente# • Hb fetal: >90% • Hb A2: 2-6%

Pacientes transfundidos terão Hb A detectável em quantidades variáveis.

Ref.: adaptado de Naoum, P.C. Anemias: classificação e diagnóstico diferencial.

saiba+ é uma publicação do Labs a+ medicina diagnóstica

• **Responsável técnico**: Dr. Wilson Shcolnik (CRM-RJ 52-34610-4) • **Editora científica**: Dra. Barbara Gonçalves da Silva • **Editora executiva**: Solange Arruda • **Produção gráfica**: Solange Mattenhauer Candido • **Impressão**: Promopress • **Contribuíram com esta edição**: Dra. Maria Carolina Tostes Pintão e Dra. Christiane Pereira Gouvea, assessoras médicas do Grupo Fleury em Hematologia/Hemostasia, e Nathalya Cristina Lavelle, analista laboratorial da área de Hemoglobinopatias do Grupo Fleury.

Assessoria técnica

RJ: assessoriamedica_rj@grupofleury.com.br