

Relato de caso de paciente heterozigoto para hemoglobina S e hemoglobina C (HbSC) e revisão de literatura em Doença Falciforme

Patrick Ignácio Dutra¹

Juliana Cabral Bettim²

Maria Clara de Freitas Pinho³

Jéssica Moreira de Menezes⁴

Bruna Amorin⁵

Thayne Woycinck Kowalski⁶

Resumo: A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais prevalente do Brasil. Ela consiste em uma deformação estrutural da hemoglobina (HbA), que é uma proteína que se constitui por duas partes, a alfa-globina e a beta-globina. Quando há uma alteração nesta proteína, a hemácia realiza um mal desempenho quando em situações de hipóxia. Essa alteração é denominada estrutural, gerando uma hemoglobinopatia. Neste artigo serão apresentadas duas alterações estruturais, a hemoglobina S (HbS) e a hemoglobina C (HbC). A HbS leva à anemia falciforme, sendo originada por conta da mutação p.Glu6Val, que é a troca de um ácido glutâmico por uma valina que causa de sintomas leves como cansaço e fadiga até sintomas mais graves como dores articulares, esplenomegalia, febre e episódios inflamatórios e crises com vaso-oclusão. Por outro lado, a mutação causadora da hemoglobina C é a p.Glu6Lys, que costuma ter um fenótipo mais brando. O objetivo deste trabalho foi revisar as alterações estruturais da hemoglobina e descrever um caso de um heterozigoto HbSC. Foi realizada uma revisão de literatura narrativa para descrever as hemoglobinopatias. O caso foi recrutado através do projeto de pesquisa número CAAE 58006722.3.0000.5665. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente, foi realizada uma coleta de sangue periférico e sua amostra encaminhada para extração de DNA, a fim de se realizar o sequenciamento e observação das mutações p.Glu6Val e p.Glu6Lys em heterozigose. O paciente relatou poucos sinais e sintomas, sendo observado apenas fadiga pelo mesmo. Seu hemograma demonstrou presença de microcitose, com volume corpuscular médio (VCM) de 77,1fl (valor de referência: 80 a 98fl). O desenho do heredograma de sua família demonstra a suspeita de três

¹ Estudante do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Cesuca. E-mail: patrickignaciodutra@gmail.com

² Estudante do Curso de Enfermagem do Centro Universitário Cesuca. E-mail: juju.bettim14@gmail.com

³ Estudante do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Cesuca. E-mail: mclarafreitaspinho@gmail.com

⁴ Estudante do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Cesuca. E-mail: jssmenezes16@gmail.com

⁵ Coordenadora e docente do Curso de Biomedicina do Centro Unversitário Cesuca. Doutora em Ciências Médicas. E-mail: bruna.amorin@cesuca.edu.br

⁶ Docente dos cursos de Biomedicina e Nutrição. Centro Universitário Cesuca. Doutorado em Genética e Biologia Molecular. E-mail: thayne.kowalski@cesuca.edu.br

gerações de portadores de traço falciforme (HbAS). O paciente foi diagnosticado através do teste do pezinho, uma vez que a anemia falciforme é uma das doenças contempladas na triagem neonatal. A descrição do caso demonstra a importância do diagnóstico precoce a fim de se realizar o aconselhamento genético da família.

Palavras-chave: Traço falciforme; Hemoglobinopatia; Anemia Falciforme.

1 INTRODUÇÃO

A doença falciforme é a hemoglobinopatia mais prevalente do Brasil (LOBO et al, 2008). Ela consiste em uma deformação estrutural da hemoglobina (HbA), que é uma proteína que se constitui por duas partes, a alfa-globina e a beta-globina, que se arranjam de forma quaternária junto ao grupamento heme, dando sustentabilidade e estabilidade à hemácia. Sem essas estruturas bem formadas e estáveis, a hemácia tende a um mal desempenho e por fim se caracterizando em uma patologia, a anemia falciforme, quando a alteração na hemoglobina se encontra em homozigose (HbSS) e o traço falciforme, quando em heterozigose (HbAS) (BALLAS, 1996; ROSENFELD et al, 2019). A mutação que origina a patologia é a p.Glu6Val, que é a troca de um ácido glutâmico por uma valina por conta da substituição da timina por adenina (códon GTG para GAG) no gene da beta-globina, localizado na região 11p15.14. Essa alteração gera uma mudança química estrutural que acarreta na cristalização da hemoglobina em situações de hipóxia, que por sua vez causa vaso-oclusão no eritrócito deixando-o com formato de foice (BALLAS, 1996).

Dentro das hemoglobinopatias tem-se também a HbC (hemoglobina C), que genotipicamente é muito semelhante a anemia falciforme, porém sua mutação se dá pela substituição do glutamato por uma lisina no sexto aminoácido (p.Glu6Lys), também ocorrendo no gene da beta-globina. Essa alteração origina hemácias rígidas que por sua vez são destruídas pelo baço, podendo levar a um quadro de anemia hemolítica (KARNA et al., 2022).

Suas características clínicas são muito difusas, sendo elas praticamente inexistentes em heterozigose tanto na HbAS quanto na HbAC. Na anemia falciforme (HbSS) os principais sintomas são dores articulares, priapismo, icterícia, palidez, fadiga e a predisposição a infecções (BRASÍLIA, 2014). Essas manifestações clínicas são resultantes da vaso-oclusão que por sua vez causa obstruções nos microvasos levando a estados de hipóxia em determinados tecidos e hemólise visto que a hemácia falcizada dura em média

15 dias enquanto que a hemácia normal de 90 a 120 dias, essa destruição prematura do eritrócito leva a um aumento de bilirrubina sérica que sobrecarrega o fígado e os rins (LOBO et al., 2008; BRASÍLIA, 2014). Já na HbC os sintomas são brandos sendo eles mais latentes se associados ao gene da falciforme, são eles a anemia, icterícia, dores articulares leves e fadiga (KARNA et al., 2022).

O objetivo deste artigo foi relatar um caso de heterozigose HbS e HbC, além de realizar uma revisão de literatura acerca da genética e do diagnóstico das hemoglobinopatias.

2 MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso de paciente participante de projeto de pesquisa em hemoglobinopatias, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário CESUCA, número CAAE 58006722.3.0000.5665.

Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o participante preencheu um questionário clínico-demográfico, com as seguintes informações: data de nascimento, raça/etnia (autodeclarada), sexo biológico, informações de moradia, escolaridade, tipo de hemoglobinopatia, data do diagnóstico, manifestações clínicas da hemoglobinopatia, medicações de uso crônico, co-morbidades e outras patologias. Foram coletados 8mL de sangue em tubo EDTA, sendo direcionados para a realização do sequenciamento de DNA, a fim de se confirmar as variantes genéticas. O paciente trouxe exames anteriores no momento da coleta e foi realizada a interpretação dos mesmos, de acordo com os laudos disponibilizados. O heredograma foi realizado na ferramenta Progeny (<https://pedigree.progenygenetics.com/>).

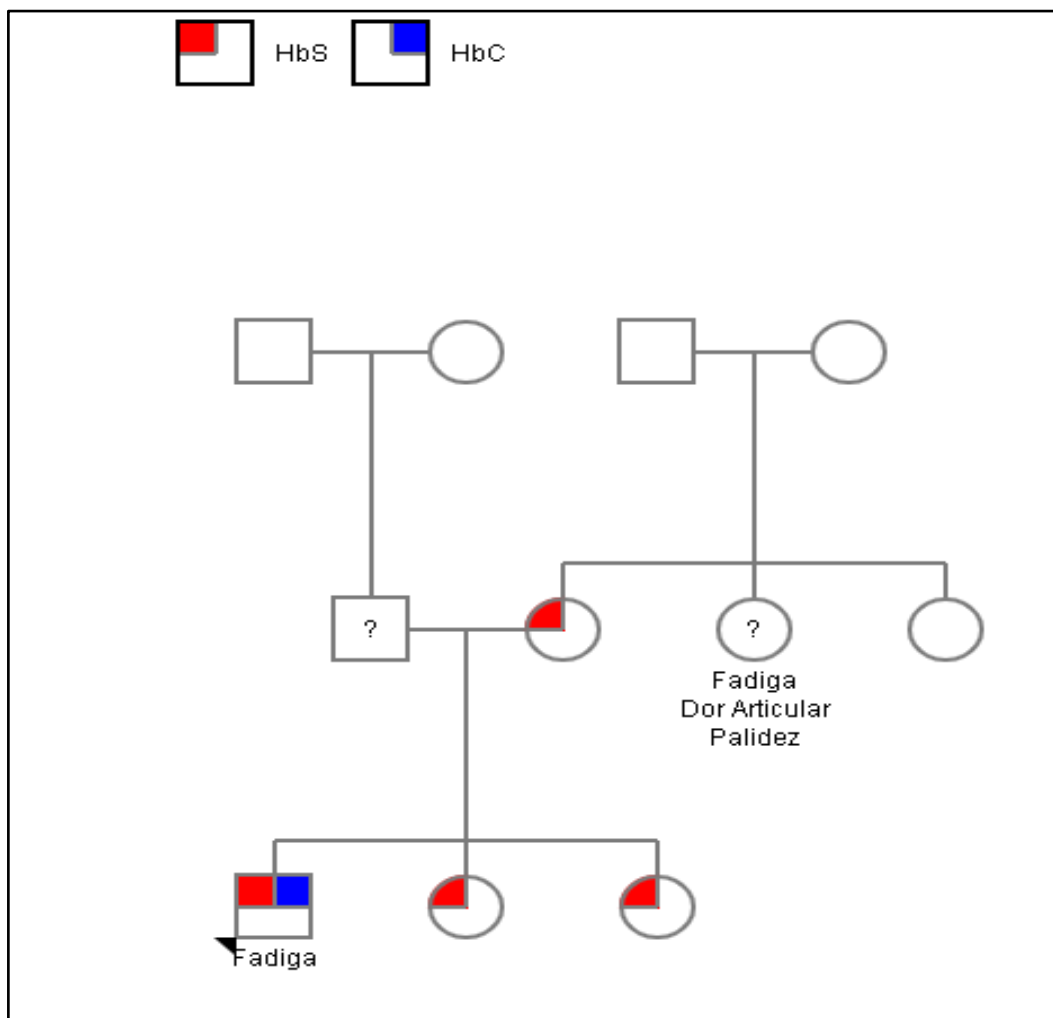
3 RESULTADOS

3.1 RELATO DE CASO

Participante do sexo masculino, 20 anos, autodeclarado branco, residente na região metropolitana de Porto Alegre (Rio Grande do Sul). Relatou ser heterozigoto para hemoglobina S e hemoglobina C (HbSC). Diagnóstico prévio a partir da triagem neonatal (teste do pezinho) com confirmação por eletroforese de proteínas. Suspeita ocorreu em virtude de outros casos na família (Figura 1). Foi relatado pelo paciente que sua mãe possui

traço falciforme diagnosticado (HbAS) após a constatação de seu resultado na triagem neonatal. Também relatou que seu pai não possui diagnóstico e não possui nenhum tipo de sintoma sugestivo de doença falciforme. Considerando o mecanismo de herança, o pai do paciente pode ser portador de um alelo HbC. O participante descreveu ainda que possui duas tias maternas, em que uma delas possui sintomas como dores articulares, fadiga e palidez sugestivas de HbS, enquanto que sua outra tia não possui sintomas claros. O paciente possui duas irmãs mais novas, sendo que as duas possuem traço falciforme (HbAS), também diagnosticado por meio do teste do pezinho.

Figura 1 Heredograma do relato de caso, considerando HbS em vermelho e HbC em azul.



Fonte: <https://pedigree.progenygenetics.com/>

O paciente não realiza nenhum tipo de tratamento. Relatou não ter distúrbios cardiovasculares, hormonais, renais, gastrointestinais ou neurológicos/psiquiátricos. Também negou diagnóstico de diabetes e coagulopatias.

Dentro do quadro de sintomas característicos da HbS, o paciente relatou fadiga algumas vezes ao dia, porém negou falta de ar, palidez, dores articulares ou icterícia.

Quanto a seus hábitos diários, o paciente relatou não fumar nem consumir bebidas alcoólicas, porém discriminou baixo consumo de água e dieta não-balanceada, rica em gordura.

Seu hemograma de rotina se encontrava com discreta microcitose, uma vez que o volume corpuscular médio (VCM) se encontrava em 77fl (valores de referência = 80 a 98 fl). Não houve maiores alterações no hemograma do paciente (Quadro 1).

Quadro 1. Hemograma completo do paciente relatado.

Eritrograma	Valores do Paciente	Valores de Referência
Eritrócitos	5,79 milhões/uL	4,40 - 5,90 milhões/uL
Hemoglobina	15,4g/dL	13 - 18g/dL
Hematócrito	44,7%	40 - 52%
VCM	77,10fl	80 - 98fl
HCM	26,6pg	26 - 24pg
CHCM	34,5g/dL	32 - 35g/dL
RDW	14,8%	11,60 - 14,60%
Leucograma	8.400/uL	4500 - 12000/uL
Neutrófilos	5460/uL	1800 - 7500/uL
Linfócitos	2134/uL	1000 - 4000/uL
Monócitos	664/uL	200 - 1000/uL
Eosinófilos	109/uL	2 - 500/uL
Basófilos	34/uL	0 - 100/uL
Plaquetas	244.000/uL	150.000 - 450.000/uL

Fonte: O próprio autor

3.3 PERSPECTIVAS

O DNA do participante será avaliado quanto à presença das mutações p.Glu6Val e p.Glu6Lys, que caracterizam a HbS e HbC, respectivamente. A extração do DNA foi realizada pelo kit Purelink Genomic DNA Mini Kit (ThermoFisher, USA), conforme recomendação do fabricante, e o DNA extraído armazenado em freezer -20°C. A reação em cadeia da polimerase (PCR) será padronizada, com auxílio da observação da integridade do fragmento de DNA em gel de agarose 2%. Posteriormente, será realizado o sequenciamento da região do gene *HBB* (beta-globina), que contém as variantes no sexto aminoácido. Para tanto, foi desenhado o seguinte par de oligonucleotídeos (*primers*): sentido 5'-TCCTAAGCCAGTGCCAGAAG-3' e anti-senso 5'-AGGGGAAAGAAAACATCAAGCG-3'. Ressalta-se que os DNAs genômicos extraídos podem ficar armazenados por tempo indeterminado, podendo ser descongelados diversas vezes, conforme a necessidade de análises moleculares posteriores (PCR e sequenciamento).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil, a prevalência das hemoglobinopatias é estimada em 3,7% da população, sendo 2,49% referentes ao traço falciforme (ROSENFELD et al., 2019). Em virtude da alta prevalência e pela possibilidade de um melhor manejo terapêutico com o diagnóstico precoce, a anemia falciforme é uma doença triada no teste do pezinho desde 2013 pelo SUS no Brasil. A incidência do traço falciforme é variável nos diferentes estados brasileiros, sendo mais incidente na Bahia (1/650 nascidos vivos) (SILVA-PINTO et al., 2019). Essa variação é justificada pela anemia falciforme ter um forte componente étnico, sendo mais prevalente em afrodescendentes (PIEL et al., 2017). Uma vez que a população gaúcha é majoritariamente caucasiana, a incidência de traço falciforme é inferior a muitos estados brasileiros, sendo estimada em 1/13500 nascidos vivos (SILVA-PINTO et al., 2019), mas ainda assim relevante no cenário de saúde pública. O relato do participante do presente estudo demonstra essa importância.

O diagnóstico das hemoglobinopatias pode ser feito de diversas formas, sendo que a triagem a partir do teste do pezinho mencionada é feita pelo SUS entre o terceiro e o quinto dia de vida do bebê. Essa triagem consiste em coletar algumas gotas de sangue do calcanhar do bebê e colocá-las sobre um pequeno círculo de papel filtro especial e mandá-las para um

laboratório de análises clínicas. Esse método é o mais utilizado para a triagem de anemia falciforme pois diagnostica a doença nos primeiros dias de vida (BRASIL, 2014). Se a triagem for positiva, a principal forma de diagnóstico é por meio de eletroforese de hemoglobina (BRASIL, 2014). Outra técnica para o diagnóstico é o molecular feito por meio de PCR, que é extremamente precisa, pois identifica a mutação que causa a anomalia da hemácia, sendo também possível a identificação de outras variantes para pesquisa. Outra vantagem da PCR é a possibilidade de ser um exame pouco invasivo, visto que pode ser reproduzido até mesmo com uma amostra de *swab* bucal (BRASIL, 2016). Porém, uma vez que a HbS é causada sempre pela mesma mutação (p.Glu6Val), o diagnóstico molecular da anemia falciforme é, geralmente, complementar (PIEL et al., 2017).

O traço falciforme é assintomático, porém há dados controversos sobre risco aumentado para outras patologias, como doença renal (PIEL et al., 2017). Estudos recentes demonstram que pessoas com traço falciforme apresentam lesões glomerulares que podem, futuramente, evoluir para um quadro de doença renal crônica (NAIK et al., 2018; OLANIRAN et al., 2020; OLANIRAN et al., 2021). Acreditava-se, anteriormente, que o traço falciforme não levava a manifestações clínicas. O participante deste estudo relatou quadro de fadiga diversas vezes ao dia, o que justifica a necessidade de rastreamento dos portadores de traço falciforme, a fim de possibilitar um melhor aconselhamento genético e manejo clínico, se necessário.

REFERÊNCIAS

BALLAS, S. K.; MOHANDAS, N. Pathophysiology of vaso-occlusion. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 10, n. 6, 1996, p. 1221-40.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Orientações para diagnóstico e tratamento das Talassemias Beta**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. E-book. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/orientacoes_diagnostico_tratamento_talassemias_beta.pdf. Acesso em: 09 set. 2022.

BRASÍLIA. Ministério da Saúde. **Doença falciforme: o que se deve saber sobre herança genética**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. E-book. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_deve_saber_sobre_heranca.pdf. Acesso em: 25 set. 2022.

KARNA, B.; JHA, S. K.; AL ZAABI, E. Hemoglobin C Disease. *In: StatPearls. StatPearls Publishing*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022. Epub. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644469/>. Acesso em: 05 set. 2022.

LOBO, C.; MARRA, V.N.; SILVA, R.M.G. Crises dolorosas na doença falciforme. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v.29, n.3, set./2007, p. 247 – 258. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842007000300011>. Acesso em: 27 set. 2022

PIEL, F. B.; STEINBERG, M. H.; REES, D. C. Sickle cell disease. **New England Journal of Medicine**, Melbourn, v. 376, n. 16, 2017, p.1561–1573. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510865>. Acesso em: 28 ago. 2022.

NAIK, R. P. *et al.* Clinical outcomes associated with sickle cell trait: a systematic review. **Annals of internal medicine**, Philadelphia, v.169, n.9, nov./2018, p.619–627. Disponível em: <https://doi.org/10.7326/M18-1161>. Acesso em: 25 ago. 202

OLANIRAN, K. O. *et al.* Kidney function decline among black patients with sickle cell trait and sickle cell disease: an observational cohort study. **Journal of the American Society of Nephrology**, Baltimore, v.31, n. 2, jan./2020, p. 393–404. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019050502>. Acesso em: 25 ago. 202

OLANIRAN, K. O. *et al.* Acute kidney injury among black patients with sickle cell trait and sickle cell disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology**, Washington, v. 16, n. 3, mar./2021, p. 348–355. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/CJN.06960520>. Acesso em: 05 set. 2022

ROSENFELD, L.G. *et al.* Prevalência de hemoglobinopatias na população adulta brasileira: pesquisa nacional de saúde 2014-2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, Rio de Janeiro, v. 22, supl. 2, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720190007.supl.2>. Acesso em: 15 set. 2022.

SILVA-PINTO, A. C. *et al.* The neonatal screening program in Brazil, focus on Sickle Cell Disease (SCD). **International Journal of Neonatal Screening**, Basel, v.5, n.1, p.11. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijns5010011>. Acesso em: 15 set. 2022.