

# XI

# JORNADAS CIENTÍFICAS DO IHMT

## BIOMARCADORES E MODULADORES GENÉTICOS DA ANEMIA FALCIFORME NUMA COORTE DE CRIANÇAS ANGOLANAS COM ANEMIA FALCIFORME

Brígida Santos<sup>1,2,3</sup>, Isabel Germano<sup>4</sup>, Mariana Delgado<sup>6</sup>, Catarina Ginete<sup>6</sup>, Ana Paula Arez<sup>3</sup>, Paula Faustino<sup>4,5</sup>, Miguel Brito<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigação em Saúde de Angola (CISA); <sup>2</sup> Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB), Luanda, Angola; <sup>3</sup> Instituto de Higiene e Medicina Tropical (IHMT), Lisboa, Portugal; <sup>4</sup> Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), Lisboa, Portugal; <sup>5</sup> Instituto de Saúde Ambiental (ISAMB), Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal; <sup>6</sup> Health and Technology Research Center (H&TRC), Instituto Politécnico de Lisboa/Escola Superior de Tecnologia da Saúde (IPL/ESTESL), Lisboa, Portugal

### Introdução

A anemia falciforme é uma doença monogénica autossómica recessiva com grande variabilidade fenotípica influenciada por factores ambientais e genéticos. É caracterizada por fenómenos vaso-oclusivos recorrentes, hemólise crónica e susceptibilidade a infecções. Objectivos: Avaliar a correlação clínica e laboratorial com polimorfismos genéticos em crianças angolanas com anemia falciforme (AF).

### Material e métodos

#### Amostra

- Crianças com AF seguidas no HPDB e no Hospital Geral do Bengo

#### Caracterização clínica

- Dados demográficos
- Histórico clínico

#### Caracterização laboratorial

- Hematológica: hemograma e reticulócitos
- Bioquímica: bilirrubinas, desidrogenase láctea
- Quantificação da Hemoglobina Fetal

#### Caracterização genética por NGS e sequenciação de sanger

- Determinação dos haplótipos no agrupamento génico da beta-globina
- Polimorfismos nos genes: *VCAM1*, *CD36* e *NOS3*

#### Análise dos dados

- Testes: ANOVA e Qui-quadrado
- Representação gráfica

### Conclusão

- A maioria das crianças (66%) tinham histórico clínico de hospitalização por anemia, tendo sido realizadas 152 transfusões.
- O haplótipo mais prevalente foi o CAR/CAR detectado em 91,7%. Todos os pacientes tiveram pelo menos um alelo CAR. Houve diferença significativa na quantificação da HbF entre todos os haplótipos.
- Os polimorfismos nos genes estudados tiveram influência em parâmetros hematológicos e bioquímicos (avaliação da hemólise tendo em conta os valores da LDH e da bilirrubina total).

### Resultados

Tabela 1- Caracterização demográfica e antecedentes clínicos dos pacientes

Variáveis	Valores
Número de crianças (n)	200
Idade (anos)	6,6 (3-12)
Género (n,%) feminino masculino	103 (51,5) 97 (48,5)
Hospitalizações (n,%)	166 (83)
Causas de hospitalização (n,%)	
Anemia	126 (63)
Crise dolorosa	89 (44,5)
Malária	40 (20)
Outras	49 (24,5)
Transfusões (n,%)	152 (70)

Tabela 2- Caracterização laboratorial e genética

Variáveis	Valores
Hemoglobina (g/dl)	7,3 (4,7-10,5)
Reticulócitos (%)	10,4 (1,0-39,0)
Bilirrubina total (mg/dl)	1,4 (0,1-9,6)
Bilirrubina directa (mg/dl)	0,16 (0-0,7)
Desidrogenase láctea (U/L)	446,7 (165-1273)
Hemoglobina fetal (%)	5,72 (0,0-23,8)
Haplotipos (n,%)	
CAR/CAR	180 (91,67)
CAR/BEN	7 (5,73)
CAR/SEN	2 (1,4)
CAR/CAM	2 (1,4)
CAR/AI	1 (0,52)
Genes / Polimorfismos (n,%)	
<i>CD36</i> rs1984112A>G	
AA	110 (55,0)
AG	83 (41,5)
GG	7 (3,5)
rs3211938T>G	
TT	125 (62,5)
TG	73 (36,5)
GG	2 (1,0)
<i>NOS3</i> rs179983T>G	
TT	1 (0,5)
TG	20 (10,0)
GG	179 (89,5)
<i>VCAM-1</i> rs3783599C>T	
CC	155 (77,8)
CT	41 (20,6)
TT	3 (1,5)

Tabela 3 – Variáveis clínicas e laboratoriais associadas aos diferentes haplótipos

Variáveis	CAR/CAR	CAR/SEN	CAR/CAM	CAR/BEN	CAR/AI	p
	Média	Média	Média	Média	Média	
	SD	SD	SD	SD	SD	
Hemoglobina (g/dl)	7,25 ± 1,02	7,40 ± 0,71	9,35 ± 0,92	7,52 ± 1,01	6,90	0,059
Hemoglobina Fetal (%)	5,46 ± 3,73	13,45 ± 0,35	15,10 ± 12,30	6,60 ± 3,49	0,80	< 0,001
VGM (fL)	76,45 ± 8,43	71,95 ± 20,29	63,75 ± 6,58	76,76 ± 8,09	82,40	0,247
HGM (pg)	25,20 ± 3,01	22,45 ± 4,45	21,65 ± 3,75	25,01 ± 3,01	28,20	0,255
Leucócitos (10 <sup>9</sup> )	14,81 ± 5,17	12,55 ± 0,74	10,03 ± 3,21	17,30 ± 7,19	9,01	0,231
Neutrófilos (10 <sup>9</sup> )	6,53 ± 3,04	5,19 ± 4,02	6,65 ± 3,97	8,89 ± 6,49	4,24	0,208
Plaquetas (10 <sup>9</sup> )	425,3 ± 201,2	293,5 ± 217,1	382,0 ± 69,3	385,4 ± 130,8	495,0	0,828
Reticulócitos (%)	10,59 ± 5,28	9,38 ± 6,97	2,79 ± 0,31	11,13 ± 4,59	13,64	0,294
Nº de transfusões	0,39 ± 0,52	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,24	0,27 ± 0,32	0,86	0,580
Nº de hospitalizações	0,48 ± 0,50	0,25 ± 0,35	0,17 ± 0,24	0,58 ± 0,59	0,86	0,690

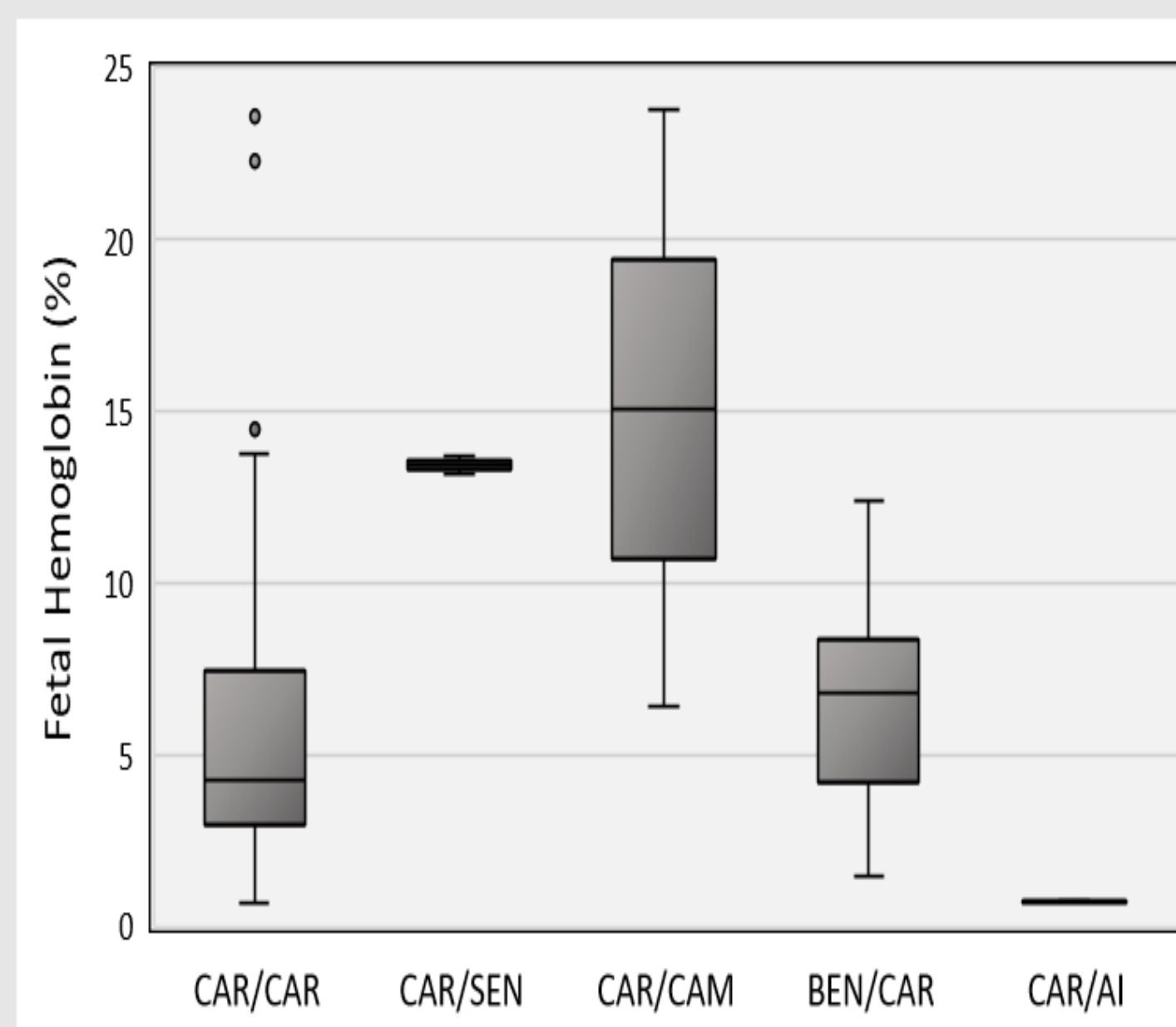


Gráfico 1- Relação da Concentração da HbF com os diferentes haplótipos

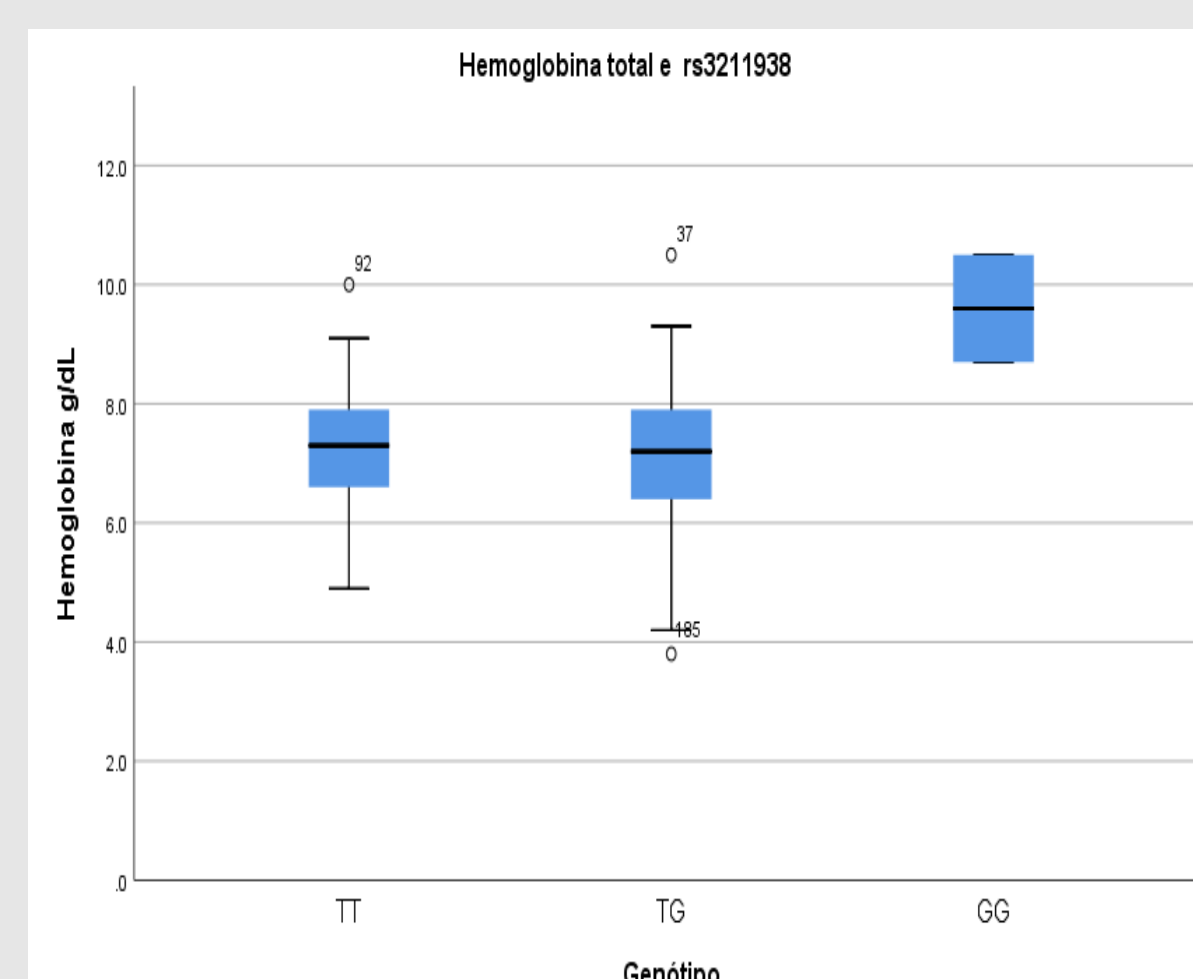


Gráfico 2 – Relação do genótipo (SNP rs3211938) do gene *CD36* e o valor da Hemoglobina total

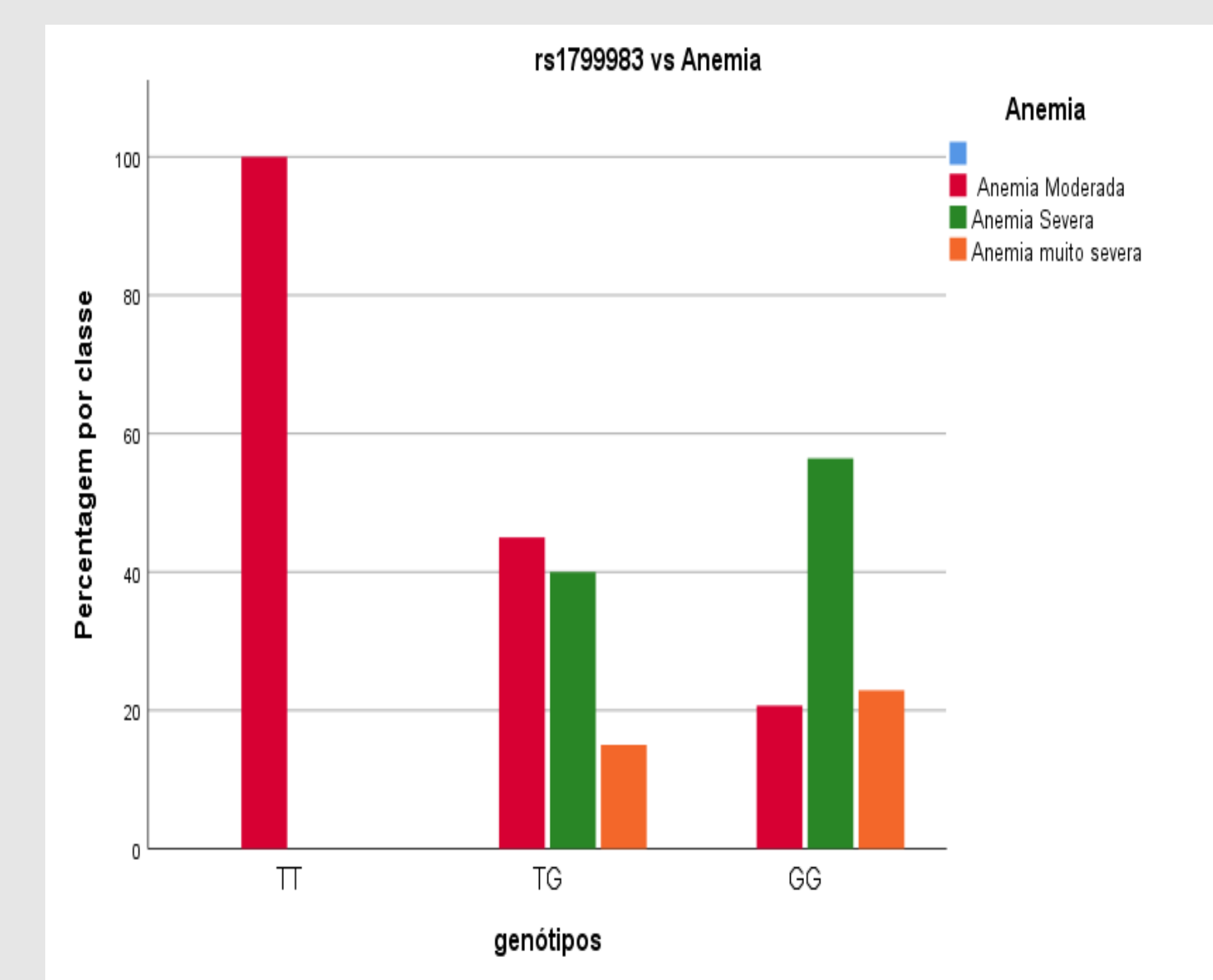


Gráfico 3 – Relação do genótipo (SNP rs179983) do gene *NOS3* e a gravidade da anemia

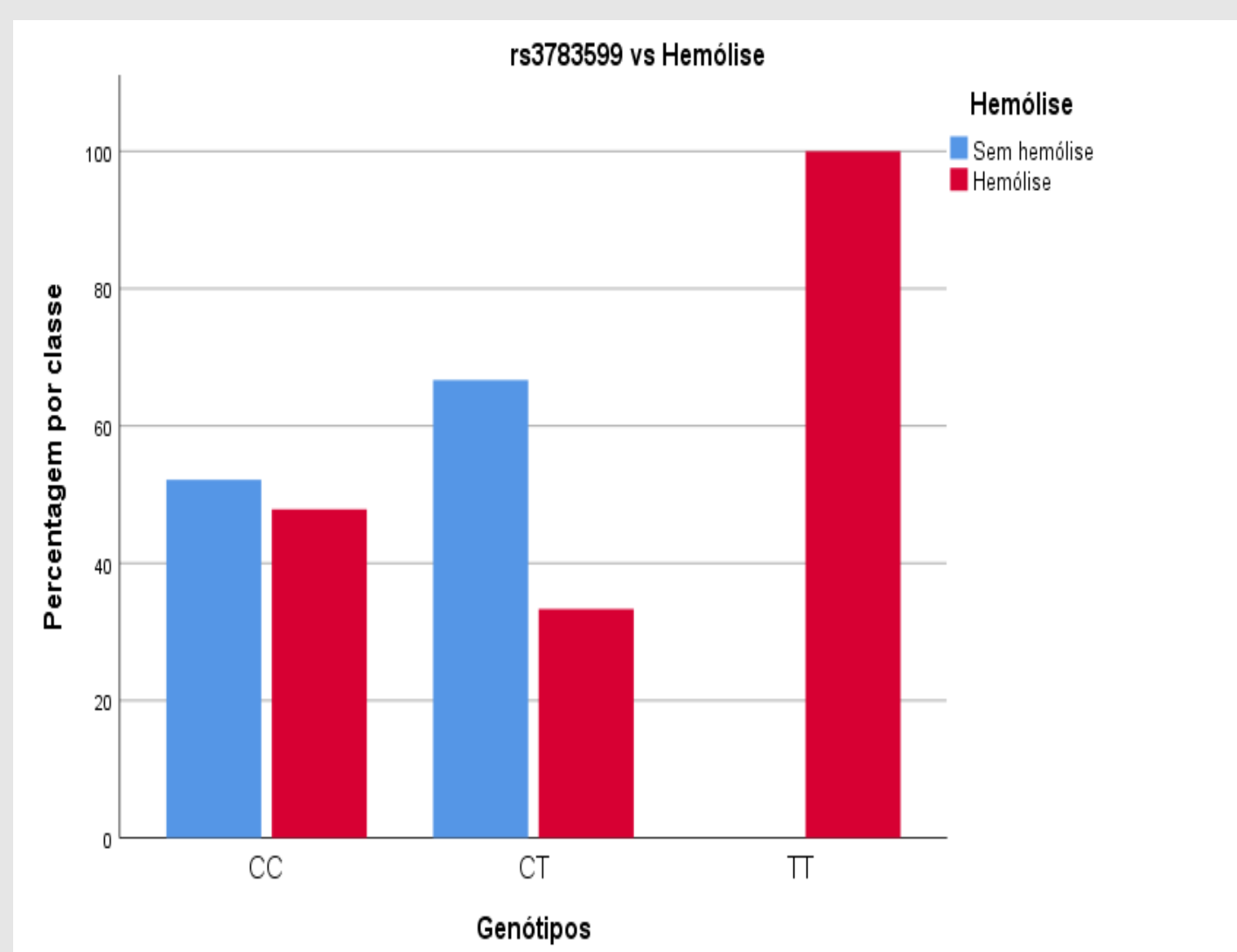


Gráfico 4- Relação do genótipo (SNP rs3783599) no gene *VCAM1* e a ocorrência de hemólise

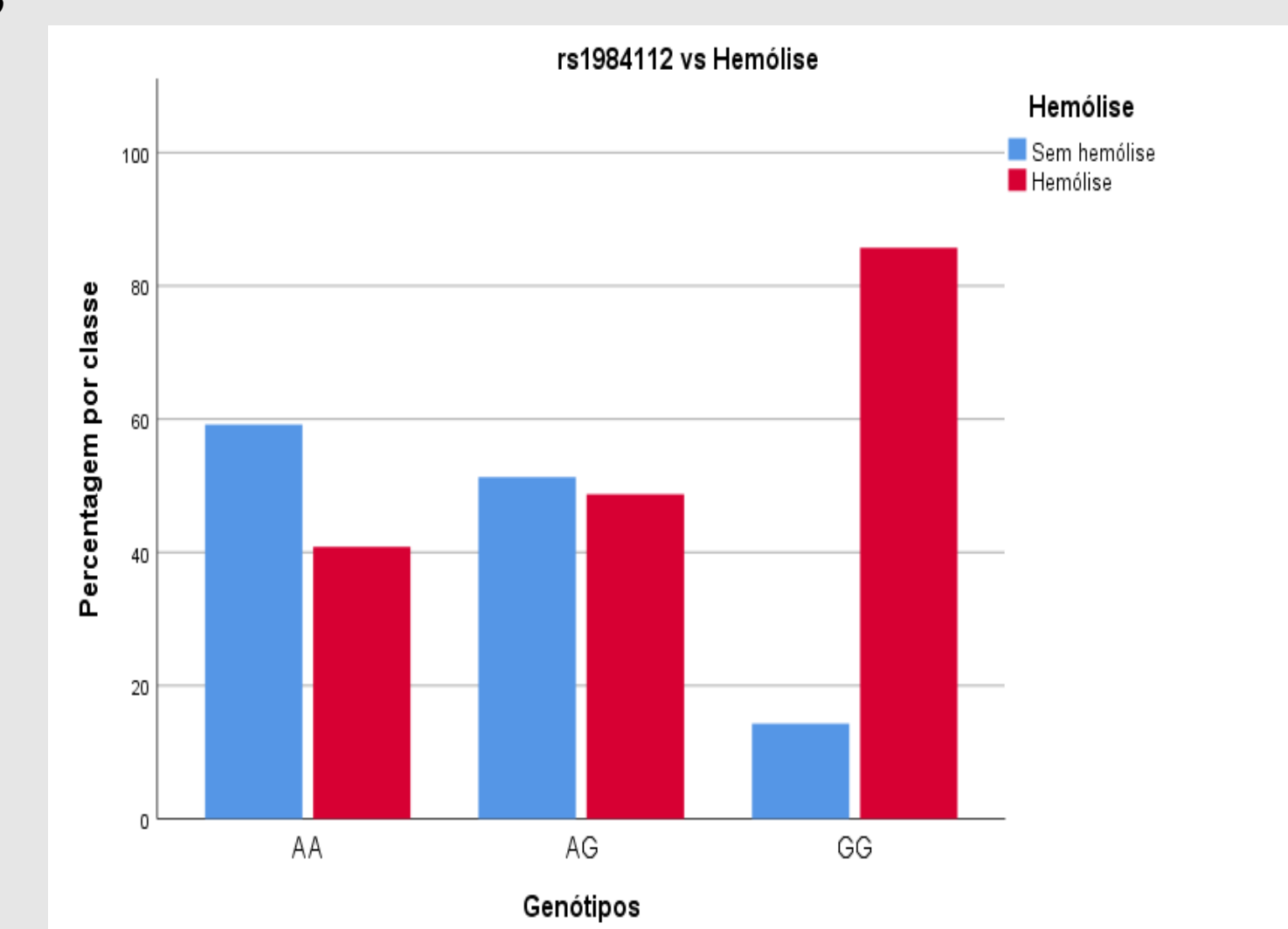


Gráfico 5- Relação do genótipo (SNP rs1984112) no gene *CD36* e a ocorrência de hemólise

Agradecimentos  
Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) e AgaKhan Development Network (AKDN), Projecto n.º 330842553  
Crianças participantes e seus familiares