

Caracterização molecular de Hemoglobinopatias na população portuguesa – um subestudo do projeto INSEF

Daniela Santos¹, Marta Barreto^{2,3}, Irina Kislaya^{2,3}, Pedro Lopes¹, Joana Mendonça¹, Miguel P. Machado¹, Luís Vieira^{1,4}, Carlos Matias-Dias^{2,5}, Paula Faustino^{1,5,6}

¹Departamento de Genética Humana, INSA; ²Departamento de Epidemiologia, INSA; ³Centro de Investigação em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa; ⁴ToxÓmica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa; ⁵Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; ⁶Laboratório Associado TERRA, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

Daniela Santos (daniela.santos@insa.min-saude.pt)

Hemoglobina

Proteína essencial para a vida humana que transporta oxigénio dos pulmões para os tecidos.

A hemoglobina humana principal no adulto é a hemoglobina A - $\alpha_2\beta_2$.

Cada subunidade polipeptídica possui um grupo heme - ião de ferro contido num anel de porfirina.

O gene da β -globina (**HBB**) localizado no agrupamento génico no cromossoma 11 codifica para a cadeia da β -globina.

Os genes da α -globina (**HBA2** e **HBA1**) localizados no agrupamento génico no cromossoma 16 codificam para a cadeia da α -globina.

Anemia

A anemia é uma condição na qual o número de glóbulos vermelhos ou a sua capacidade de transportar oxigénio é insuficiente para atender às necessidades fisiológicas, que variam de acordo com a idade, sexo, altura, tabagismo e gravidez.

Fatores ambientais → Deficiência nutricional em ferro

Fatores genéticos → Hemoglobinopatias

Quantitativas

- Diminuição ou ausência da síntese de uma ou mais cadeias globínicas (normalmente β -globina ou α -globina). **Talassémias**

Qualitativas

- Síntese de hemoglobinas com estruturas e propriedades físico-químicas anómalas, originando glóbulos vermelhos deformados, com capacidade de transporte de oxigénio alterada, etc. **Variantes estruturais de hemoglobina**

Talassémias: α -talassémia

Défice na produção das cadeias de α -globina geralmente causado por deleções em um ou mais dos quatro genes da α -globina.

Genótipo	Número de genes α -globínicos normais	Nome	Características
aa/aa	4	Indivíduo normal	Normal
aa/-	3	α -talassémia silenciosa	Sinais anómalos hematológicos ou ligadas microcíticas e esferocitose
-aa/aa	2	Tipo α -talassémico	Microcíticas normo-cromatócicas com ligadas microcíticas e esferocitose
-aa/-	1	Doença Hb-H	α -talassémia intermédia: indivíduos com anemia microcítica e esferocitose anómalas e genes
-/-	0	Hemoglobina fetal por Hemoglobinóse de Bart	α -talassémia major: Indivíduos letais

Normal: 4 genes α -globínicos

α -talassémia silenciosa: 3 genes α -globínicos

Tipo α -talassémico: 2 genes α -globínicos

Hemoglobina fetal por Hemoglobinóse de Bart: nenhum gene α -globínicos

Talassémias: β -talassémia

Diminuição da síntese das cadeias de β -globina geralmente devido a mutações pontuais no gene **HBB** ou na sua região regulatória proximal (promotor), pequenas deleções limitadas ao gene **HBB**, ou mais raramente devido a grandes deleções no agrupamento génico da β -globina ou na região regulatória distal (LCR).

Genótipo	Nome	Características
$\beta\beta$	Indivíduo normal	Normal
$\beta\beta^0$ ou $\beta\beta^+$	Tipo β -talassémico	β -talassémia menor: indivíduos asintomáticos, com microcíticas e/ou hipocromia ligadas e eventualmente anemia.
$\beta^0\beta^0$ ou $\beta^0\beta^+$	β -talassémia intermédia	Indivíduos com anemia microcítica e/ou hipocromia ligada a moderada, possível hematopoiese extramedular e sobrecarga em feto
$\beta^e\beta^e$	β -talassémia major	Indivíduos dependentes de transfusão, com anemia microcítica e/ou hipocromia grave, hematopoiese extramedular e sobrecarga em feto

Prevalência das hemoglobinopatias a nível mundial e em Portugal

A nível mundial

- As hemoglobinopatias são predominantes em regiões que são ou foram endémicas de malária: Bacia do Mediterrâneo, Sudeste Asiático, África Subsariana, Médio Oriente e Índia.
- A migração populacional tem vindo a alterar a distribuição das hemoglobinopatias.
- Atualmente, nalguns países da Europa, as hemoglobinopatias tornaram-se num problema de saúde pública.

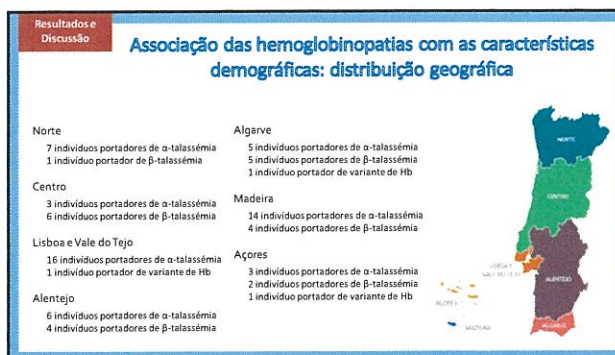
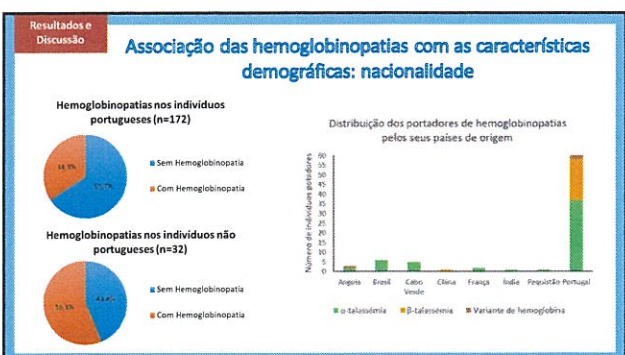
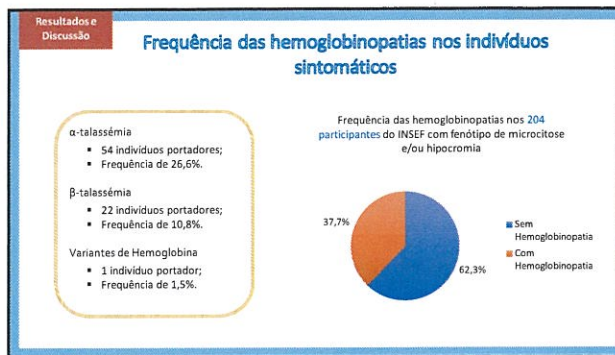
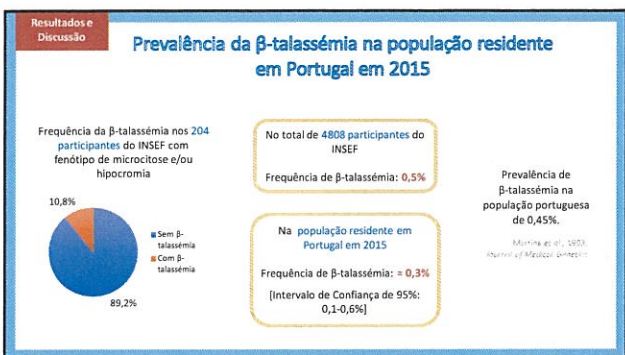
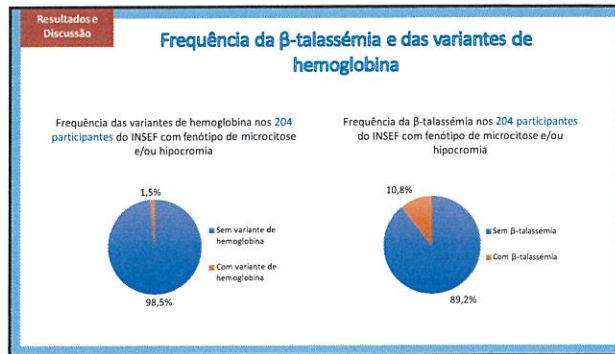
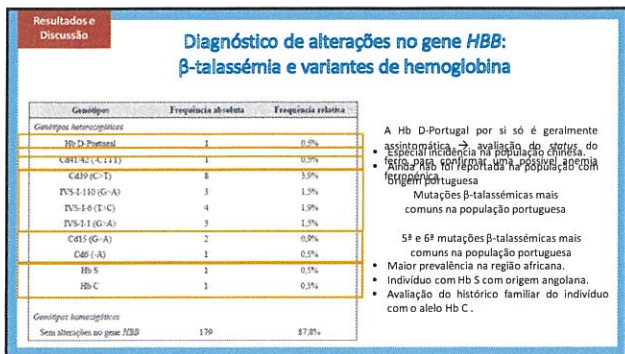
Em Portugal

β -talassémia:

- Prevalência de 0,45% e distribuição heterogénea no país (Marrero, et al., 1994, *Journal of Molecular Biology*).
- Quatro mutações β -talassémicas mais comuns: Cδ39 (C>T), IVS-1 (G>A), IVS-1-6 (T>C) e IVS-1-110 (G>A) (Faustino et al., 1999, *British Journal of Haematology*).

α -talassémia:

- Prevalência de 10% de portadores e predomínio da deleção de 3,7 kb (Vieira et al., 1990, *Acta Médica Portuguesa*).



Resultados e Discussão

Associação das hemoglobinopatias com as características de saúde

Circular Normativa da DGS nº 18/DSMIA de 2004, onde são definidas as condutas e regras para a prevenção das formas graves de hemoglobinopatias.
É recomendada a deteção precoce de adultos portadores de hemoglobinopatias, cujo primeira etapa passa pela solicitação do hemograma.

- ❖ Dos 77 indivíduos portadores de uma hemoglobinopatia, 57 indivíduos possuem médico de família.
- ❖ Dos 160 indivíduos que possuem médico de família, 76 têm anemia, mas apenas 2 indivíduos fizeram o seu autorreporte.

Perceção de saúde dos indivíduos portadores de hemoglobinopatias e com médico de família

Perceção de Saúde	Número de Indivíduos
Muito boa	1
Boa	15
Normal	32
Má	5

Conclusões

- Validámos a base molecular mais frequentemente associada à α -talassémia sintomática na população residente em Portugal: $-\alpha^{3,7A}$.
- Concluímos que a α -talassémia é uma causa considerável para a existência de um fenótipo hematológico de microcitose e/ou hipocromia: frequência de α -talassémia sintomática de 26,6%.
- Validámos a base molecular mais frequentemente associada à β -talassémia na população residente em Portugal: Cd39 (C>T), IVS-1-1 (G>A), IVS-1-6 (T>C), IVS-1-110 (G>A), Cd15 (G>A) e Cde (-A).
- Validámos a prevalência de portadores de β -talassémia na população residente em Portugal, semelhante ao reportado anteriormente.
- Deterámos casos de hemoglobinopatias em todas as regiões de Portugal continental e ilhas. Não foi possível estabelecer um padrão de distribuição geográfico.
- Verificámos que 37,7% dos fenótipos de hipocromia e/ou microcitose são justificados por uma doença genética: uma hemoglobinopatia.

Estudos Futuros

- ❖ Avaliação do status do ferro dos indivíduos que ficaram com o seu fenótipo de hipocromia e/ou microcitose por esclarecer \rightarrow Possível anemia ferropénica.
- ❖ Pesquisa de alterações deletionais e não-deletionais nos genes *HBA2* e *HBA1* na totalidade dos participantes do INSEF \rightarrow prevalência da α -talassémia na população residente em Portugal.
- ❖ Realização de um novo estudo epidemiológico
 - Amostragem total maior e ajustada face ao número de habitantes por região \rightarrow Padrão de distribuição geográfica e prevalência fidedigna de portadores de hemoglobinopatias.
 - Incluir a análise bioquímica de hemoglobinas previamente à análise molecular \rightarrow Deteção de variantes de hemoglobina (HbS e outras).
- ❖ Reforço da atividade do Programa Nacional de Controlo de Hemoglobinopatias através de ações de formação aos médicos de medicina geral e familiar.

Agradecimentos

Departamento de Genética Humana

Hemoglobinopatias, Metabolismo do Ferro e Patologias Associadas <ul style="list-style-type: none"> • Paula Faustino • Pedro Lopes • Maria Silva • Isabel Germano 	Unidade de Tecnologia e Inovação <ul style="list-style-type: none"> • Joana Mendonça • Miguel P. Machado • Luís Vieira 	Departamento de Epidemiologia <ul style="list-style-type: none"> • Marta Barreto • Irina Kislaya • Carlos Matias-Dias
---	--	---