

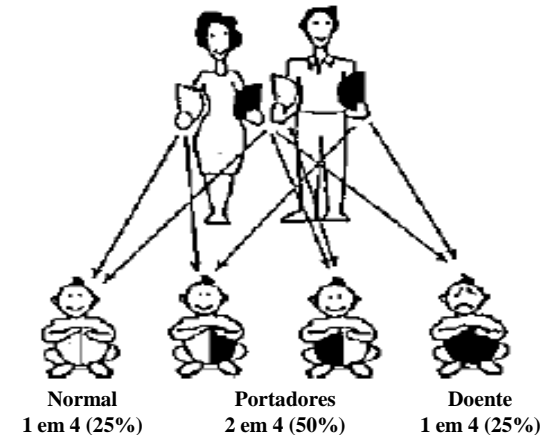
Hemoglobinopatias:

Rastreio antenatal

Armandina Miranda

Drepanocitose em debate -Junho 2011

As hemoglobinopatias são doenças monogénicas hereditárias de transmissão autossómica recessiva, muito frequentes em todo o mundo



A drepanocitose e a β -talassémia constituem as doenças genéticas humanas mais comuns mundialmente e representam um grave problema de saúde pública em várias partes do mundo

Hemoglobinopatias

São devidas a mutações que afectam os genes que codificam para a síntese das cadeias de globina da hemoglobina ou as suas regiões regulatórias.

❖ Talassémias

redução ou ausência de síntese das cadeias de globina

❖ Alterações estruturais

hemoglobinas de estrutura anómala

silenciosas

associadas a patologia (ex: Hb S)

Hemoglobinopatias

A forma mais eficaz de controlo desta patologia é a prevenção:

- Detecção de portadores de hemoglobinopatias
- Identificação de casais em risco
- Aconselhamento genético de casais em risco
- Oferta de diagnóstico pré-natal

Rastreo epidemiológico (1983-1985)-15208 amostras

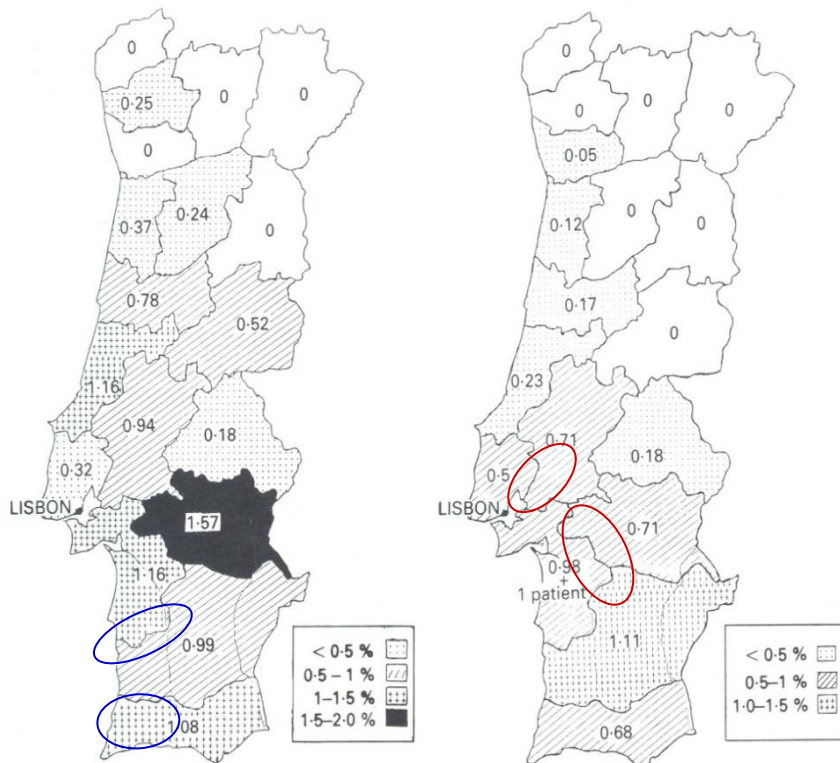


Figure 1 Prevalence of carriers of β thalassaemia trait (%).

Figure 2 Prevalence of carriers of haemoglobin S trait (%).

➤ Cerca de **1-2%** de portadores entre a população nacional, com maior prevalência nos distritos do Sul.

Port β Tal -1,57% distrito de Évora

Port Hb S – 1,11% distrito de Beja

➤ Distribuição heterogénea de portadores:

zonas de prevalência valores $> 5\%$

•Portadores Hb S:

Curso inferior do rio Tejo (Coruche)

Curso inferior do rio Sado (Álcacer do Sal)

•Portadores β Tal:

Bacia do rio Mira

Barlavento Algarvio

Martins *et al*, J. Med Genet 1993

1986 - Instituição do Programa Nacional de Controlo das Hemoglobinopatias (PNCH).

1987-1993- Rastreio orientado de portadores direccionado para os 7 distritos do país com maior prevalência de hemoglobinopatias (onde o PNCH já tinha sido implementado):

22683 indivíduos - 6688 grávidas e 15955 indivíduos com história familiar positiva

Faro, Évora, Beja, Setúbal, Lisboa, Leiria e Santarém

Resultados:

2027 portadores de β Tal ou de HbS → 9 % de portadores

Este rastreio orientado permitiu detectar 7-8 x mais portadores do que um rastreio aleatório

19 casais em risco (2 casais em risco identificados em Beja sem história familiar positiva)

Inez et al, Arq. INSA, 1993

- **A Direcção Geral da Saúde, visando o Controlo das Hemoglobinopatias, faz publicar uma primeira Circular Normativa (nº5/DSMIA) em 18 de Dezembro de 1996.**
- **Em 2004, é publicada a Circular Normativa Nº18/DSMIA, da Direcção Geral de Saúde , na qual se recomenda :**



Ministério da Saúde

Direcção-Geral da Saúde

Circular Normativa

Assunto: PREVENÇÃO DAS FORMAS GRAVES DE HEMOGLOBINOPATIA

Nº: 18/DSMIA
DATA: 07/09/04

Para: Conhecimento de todos os Estabelecimentos de Saúde

Contacto na DGS: Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes

“...a pesquisa de hemoglobinopatias a todas as mulheres em idade reprodutiva, em particular, nas consultas de planeamento familiar pré- concepional ou, com carácter de urgência, na primeira consulta de gravidez.”

O sector de hemoglobinopatias do DPS do INSA:

- **Rastreios - identificação de portadores,**
em colaboração com uma rede de laboratórios de saúde pública com vista à prevenção do aparecimento de formas graves de hemoglobinopatias
- **Deteccção de casais em risco**
- **Confirmação de diagnóstico**
- **Participação em programas de avaliação externa da Qualidade (NEQAS e PNAEQ)**
- **Colaboração em projectos de investigação**
- **Formação e ensino**

Metodologias utilizadas na caracterização analítica do fenótipo:

✓ Técnicas electroforéticas:

Focagem isoeléctrica em gel de poliacrilamida

✓ Técnicas cromatográficas:

HPLC de troca catiónica

HPLC de fase reversa das cadeias de globina

✓ Estudos funcionais da Hb

Teste de solubilidade da HbS

Teste de estabilidade - Teste do isopropanol

Pesquisa de corpos de inclusão de Hb H

Estudos de afinidade da hemoglobina para o O₂

Fluxograma do diagnóstico laboratorial

Eritrograma com índices eritrocitários

VGM < 80 fl
HGM < 27 pg
(Fe/CTFe) x 100 > 16%

Quantificação da Hb A2
HPLC troca catiónica
+
Quantificação da Hb F
HPLC troca catiónica

Hb A2 ↑
Hb F N ou ↑

Portador β talassémia

(estudos familiares e estudo do cônjuge)

Hb A2 N ou ↓
Hb F N

Suspeita portador α talassémia

Se HGM < 25pg
Suspeita portador α⁰ talassémia

Hb A2 ↓
Hb F ↑

Suspeita δβ talassémia

(estudos familiares e estudo do cônjuge)

Focagem isoeléctrica

Banda FIE
zona HbS

Teste solubilidade-HbS
+
HPLC troca catiónica

TS = positivo

TRR de acordo
com HbS

Identificação presuntiva HbS

(estudos familiares e estudo do cônjuge)

TS = negativo

Identificação presuntiva HbD

Identificação presuntiva Hb Lepore

Banda FIE

HPLC troca catiónica

Estudo cadeias e globina RP-HPLC

cadeia α ou β

Identificação presuntiva, HbC, HbE

Biologia molecular DG

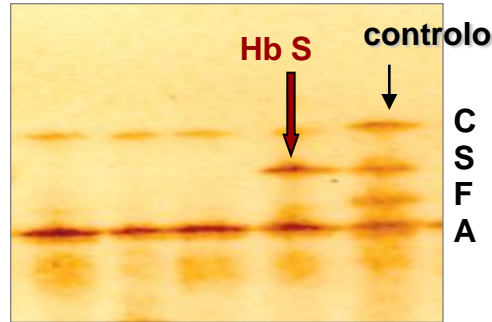
Sexo feminino
33 anos

Portador de Hb S

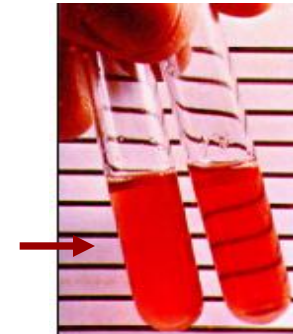
Hemograma

Hb=12,4 g/dL
G.V.= $4,52 \times 10^{12}/L$
Hct=0,379 L/L
VGM=83,9 fL
HGM=27,5 pg
CHGM=32,7g/dL
RDW=13,7%

Focagem Isoelétrica

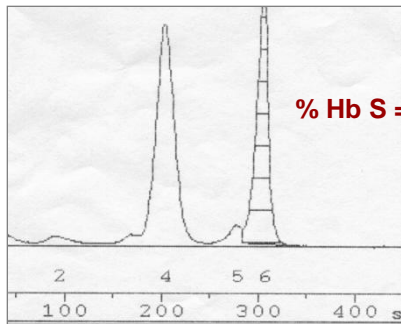


Teste de solubilidade:

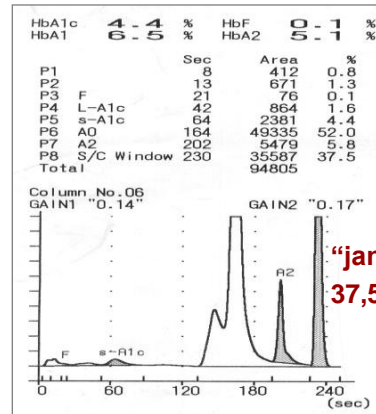


Positivo

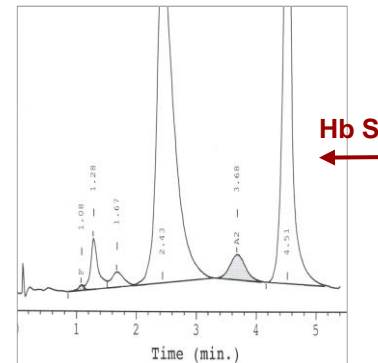
Cromatografia de troca catiónica



% Hb S = 33,8



"janela" S/C
37,5%



Hb S

Casuística do Laboratório– 2010

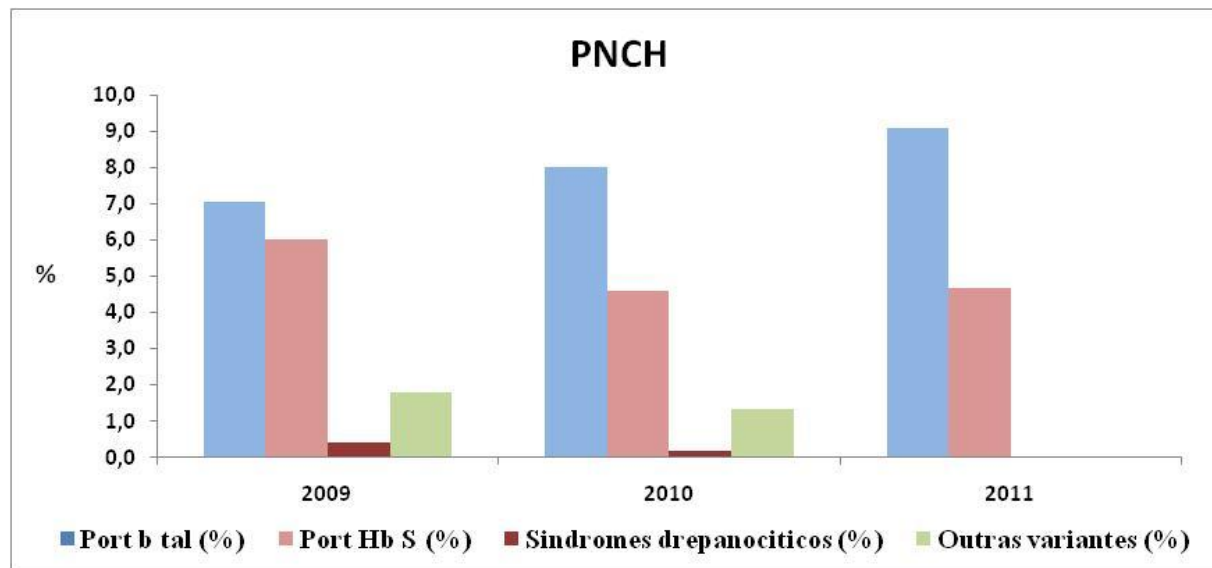
2010		Nº de amostras	Nº positivos	Positivos (%)	Port β tal (%)	Port Hb S (%)	Síndromes drepanocíticas (%)	Outras variantes (%)	Casais em risco (n)
PNCH	LCS Amadora	125	11	8,8	0,8	5,6	0,0	2,4	0
	CS Rio de Mouro	166	11	6,6	0,0	5,4	1,2	0,0	2
	Lisboa	291	22	7,6	0,3	5,5	0,7	1,0	2
	Algarve- LCS Faro	460	98	21,3	12,8	6,1	0,0	2,4	0
	Alentejo- LCS Beja	296	27	9,1	7,4	1,7	0,0	0,0	0
	Leiria	15	3	20,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0
	Total PNCH	1062	150	14,1	8,0	4,6	0,2	1,3	2
Lab Particulares/Part		110	40	36,4	8,2	11,8	0,9	15,5	0
Centros Hospitalares		213	60	28,2	6,1	11,3	2,8	8,0	2
ARS LVT/ outras entidades		224	36	16,1	4,9	6,3	0,0	4,9	0
Delegação INSA		20	14	70,0	25,0	30,0	10,0	5,0	0
Total		1629	300	18,4	7,6	6,5	0,7	3,7	4

Janeiro-Maio 2011		Nº de amostras	Nº positivos	Positivos (%)	Port β tal (%)	Port Hb S (%)	Síndromes drepanocíticas (%)	Outras variantes (%)	Casais em risco (n)
PNCH	LCS Amadora	41	4	9,8	2,4	7,3	0,0	0,0	0
	CS Rio de Mouro	63	3	4,8	0,0	4,8	0,0	0,0	0
	Lisboa	104	7	6,7	1,0	5,8	0,0	0,0	0
	Algarve- LCS Faro	157	34	21,7	15,3	6,4	0,0	0,0	0
	Alentejo- LCS Beja	97	8	8,2	7,2	1,0	0,0	0,0	0
	Leiria	5	1	20,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0
	Total PNCH	363	50	13,8	9,1	4,7	0,0	0,0	0
Lab Particulares/Part		32	11	34,4	18,8	6,3	3,1	6,3	1
Centros Hospitalares		60	20	33,3	5,0	16,7	5,0	6,7	2
ARS LVT/ Outras entidades		21	12	57,1	9,5	38,1	0,0	9,5	0
Delegação INSA		6	1	16,7	0,0	16,7	0,0	0,0	0
Total		482	94	19,5	9,1	7,9	0,8	1,7	3

Casuística de hemoglobinopatias – 2011

Casuística do Laboratório PNCH – 2009 a 2011

PNCH	Port β tal (%)	Port Hb S (%)	Síndromes drepanocíticas (%)	Outras variantes (%)	Casais em risco(n)
2009	7,0	6,0	0,4	1,8	5
2010	8,0	4,6	0,2	1,3	2
2011	9,1	4,7	0,0	0,0	0



Perspectivas

- ❖ **Continuar com o rastreio em colaboração com os Centros de Saúde**
- ❖ **Alargar o rastreio a outros Centros de Saúde - Circular Normativa-DGS**
- ❖ **Continuar a desempenhar actividade laboratorial com todo o entusiasmo como até hoje, para evolução deste estudo a nível nacional**

Agradecimentos

❖ **Equipa de trabalho:**

Gisela Gaspar

Isabel Picanço

Filomena Seuanes

❖ **Colegas do Departamento de Genética**

Obrigada pela atenção



Ministério da Saúde

Instituto_Nacional de Saúde
Doutor Ricardo Jorge

