AC&T – Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto- SP

Mariane Marconato

Anemia falciforme e seu diagnóstico laboratorial

São José do Rio Preto- SP
2016

Anemia falciforme e seu diagnóstico laboratorial.

Resumo

A hemoglobinopatia mais frequente em nosso meio, é a anemia falciforme, devido a mutação presente no gene beta da globina, que leva à produção anormal da globina, sendo chamada de hemoglobina S.

A doença falciforme caracteriza-se pela presença de anemia hemolítica crônica e fenômenos vasooclusivos. Isso ocorre das profundas alterações no comportamento físico- químico da HbS no estado desoxigenado. A desoxiHbS tem a propriedade de se polimerizar, formando cristais tactóides que, se atingirem o tamanho suficiente, deformam a célula fazendo com que ela fique em forma de foice. Essas células podem ser facilmente reconhecidas no esfregaço de sangue periférico, sendo de grande auxilio na abordagem diagnostica. (Therezinha,2011). E para um diagnóstico para especifico, o hemograma é associado a exames bioquímicos e eletroforese de hemoglobina.

Palavras- chave: Anemia falciforme, diagnóstico, foice.

Summary

The most frequent hemoglobinopathy in our country is sickle cell anemia, due to the mutation present in the beta globin gene, which leads to the abnormal production of globin, being called hemoglobin S.

Sickle cell disease is characterized by the presence of chronic hemolytic anemia and vaso-occlusive phenomena. This is due to the profound changes in the physicochemical behavior of HbS in the deoxygenated state. DeoxyHBs have the property of polymerizing, forming tactoid crystals which, if they reach sufficient size, deform the cell causing it to become sickle-shaped. These cells can be easily recognized in the peripheral blood smear and are of great help in the diagnostic approach. (Therezinha, 2011). And for a specific diagnosis, the hemogram is associated with biochemical exams and hemoglobin electrophoresis.

Key words: Sickle cell anemia, diagnosis, sickle.

Introdução

A doença falciforme pertence ao grupo de hemoglobinopatias, onde a hemoglobina S decorre de uma alteração no DNA, que troca uma adenina por tinina e consequentemente há a troca do sexto aminoácido da cadeia beta, do ácido glutâmico (GAG) por valina (GTG). É uma herança genética autossômica recessiva, onde A_1A_1(normal), A_1S (traço falciforme) e SS (anemia falciforme).

A mutação parece ter surgido nas regiões centro-oeste da África, da Índia e do Oeste da Ásia, no continente africano também houve a proliferação de malária coincidente com alta prevalência do genótipo A_1S. O gene S confere uma resistência ao parasita da malária, porque o *Plasmodium falciparum* durante a falcização morre devido a migração e miseginação o gene S disseminou-se pelo mundo e a seleção natural favoreceu o genótipo mais adaptado A_1S.(Paulo, Yoshio, Hemerson,2009).

Fisiopatologia da HbS

Está baseada na ativação da carga elétrica da molécula. O ácido glutâmico é uma aminoácido carregado negativamente e a valina é um aminoácido neutro e está alteração de carga elétrica faz com que a hemoglobina, em baixas tensões de oxigênio (deoxi HbS), sofra uma mudança conformacional que causa a formação de tactóides ou cristais, tornando o eritrócito rígido e com forma de foice. No processo de falcização, há perda do controle da bomba de sódio e potássio, do controle de cálcio e ATPase e há alteração da permeabilidade de membrana, estas três situações fazem com que a falcização se torne irreversível. (Paulo, Yoshio, Hemerson, 2009).

Formas

A forma heterozigota (HbAS) é praticamente assintomática, portanto o paciente tem vida quase que normal, uma vez que a HbS é menor que a HbA. O problema causa preocupação quanto ao risco de pessoas heterozigóticas para a hemoglobina S gerarem uma criança coma anemia falciforme, ou seja, homogizotica, sendo a forma grave da doença.

Os sinais e sintomas da anemia falciforme (homozigoto), ocorrem entre a decima primeira e decima segunda semana após o nascimento, pois antes desse período há elevada concentração de hemoglobina fetal. O grande problema nesses casos são as crises:

Crise da Oclusão Vascular: Onde impede que o fluxo sanguíneo chegue para os órgãos e tecidos, ocorrendo crises de dores torácicas, abdominais, ósseas, sistema nervoso, sistema cardiopulmonar, tornando o paciente propenso a infecções.

Crise de sequestração: É comum na criança e rara no adulto, podendo ocorrer subitamente, com diminuição dos níveis de hemoglobina por sequestro dos glóbulos no baço, e menos intensamente no fígado. É um quadro agudo, acompanhado de dor e sudorese, com piora rápida da anemia, necessitando de transfusão imediata (Therezinha, Silvano,2005).

Síndrome Torácica Aguda (STA): Apresenta-se com tosse, respiração acelerada, dor nas costelas e no peito, muitas vezes com febre. Frequentemente, confundido com pneumonia, é mais comum nas crianças pequenas, a mortalidade é alta, quando não é rapidamente tratada.

Investigação Laboratorial

Para o diagnóstico da doença falciforme é necessário a realização do hemograma, teste de solubilidade, teste de falcização, eletroforeses de hemoglobina em tampão alcalino e ácido, dosagens de Hb Fetal e metahemoglobina, contagem de reticulócitos e pesquisa intraeritrocitárias de Hb H e corpos de Heinz.

Hemograma

A classe morfológica da anemia falciforme é normocítica e normocrômica, e sua fisiologia é hemolítica, ocorrendo hemólise tanto intra como extravascular, diminuição de hemoglobina que varia entre 5 e 9g/dl, policromatofilia intensa, eliptocitos, retículos aumentados e a presença de drepanócitos (hemácias em foice), característico da doença falciforme. O número de leucócitos encontra-se aumentado de maneira constante mesmo na ausência de crises oclusivas e infecções, a contagem global de leucócitos varia entre 6.000 e 20.000 leucócitos/uL, mantendo-se geralmente entre 12.000 e 15.000/uL. Durante a crise oclusiva o número de leucócitos e neutrófilos podem aumentar bastante e na urgência de um processo infeccioso o desvio nuclear a esquerda é significativo.

Felizmente o traço falciforme não causa anemia hemolítica e geralmente o eritrograma é normal, porém pode se tornar potencialmente patológica em portadores de Hb AS submetidos a desoxigenção prolongada (ex: anestesia geral sem suplementação eficiente de oxigênio, intoxicação com éter, clorofórmio e drogas similares, mergulho prolongado em água fria, altitudes acima de 3000 metros).(Paulo, Flávio, 2008).

Corpos de Heinz

Os Corpos de Heinz também podem ser encontrados no hemograma nesses casos. Se trata de precipitados de globina alfa e beta, que se aderem à membrana do eritrócito sob a forma de estruturas de circulares.

Corpúsculo de Howell-Jolly

Corpúsculo de Howell-Jolly, é uma fragmento de material nuclear, formado por um cromossomo que se separou do fuso mitótico em uma expressão nuclear incompleta, durante uma mitose anormal. Na hemácia, o corpúsculo de Howell – Jolly apresenta-se como uma inclusão arredondada de 1 a 2u de diâmetro e de coloração semelhante ao do núcleo.

Em pacientes esplenectomisados, hipoesplênicos e recém nascidos que o baço está imaturo, os corpúsculos de Howell-Jolly são bem mais frequentes. Isso porque é no baço que ocorre a remoção. (Márcio, Cristina, 2015).

Teste de solubilidade

O sangue do paciente é misturado com a solução hipertônica redutora, podendo não ocorrer a turvação, ou ocorrer, indicando a insolubilidade da HbS, enquanto a transparência evidencia a ausência da HbS. Por ser um teste onde a insolubilidade da mistura ou turvação não indicam o tipo de associação da HbS, trata-se de um teste qualitativo.

Teste de falcização

Se baseia na indução da falcização por meio da desoxigenação da hemoglobina por drogas redutoras. A proporção entre o sangue e a droga redutora, merecem cuidados, pois é um fator importante que acaba interferindo na sensibilidade do teste.

Eletroforese alcalina de hemoglobina

É assim denominada devido ao fato do tampão utilizado ter pH variável entre 8 e 9, pois nessa faixa do pH, a HbS (beta 6 Glu → Val), promoveu uma mudança de carga elétrica da molécula de HbS, tornando-a menos negativa em relação à HbA. Então as amostras de sangue são submetidas a eletroforese, onde a HbS se move etretricamente mais lenta que a HbA. Existem dois tipos de eletroforese alcalina, o acetato de celulose e a agarose, que são os mais ultilizados, sendo excelentes em sua qualidade, mas o melhor meio para se comprovar é a eletroforese ácida da hemoglobina.

Eletroforese ácida de hemoglobina

É sempre realizada em gel de agarose tamponada em solução de citrato ou fosfato com pH variável entre 5 e 6, por isso sendo também conhecida como agarose ácida.

O princípio básico é a movimentação da molécula de hemoglobina induzida por uma carga elétrica. Um fator que interfere na mobilidade é a eletroendosmose, que é um fenômeno físico-químico devido a interação elétrica entre as proteínas de agarose com as diferentes moléculas de hemoglobinas.

Mas o grande diferencial deste teste é diferenciar a HbS das demais hemoglobinas variantes que migram na mesma posição, quando submetidas a eletroforese alcalina.

Dosagem de hemoglobina fetal

Existe uma relação entre a concentração de hemoglobina fetal associada à hemoglobina S, e nível de hemoglobina total e o hematócrito.

Contagem de reticulócitos

A contagem de reticulócitos é um importante marcador biológico no grau da eritropoiese. Se a pesquisa de Corpos de Heinz na lâmina em que se avalia a contagem de reticulócitos, fornece o grau de oxidação da hemoglobina S, e da mesma maneira é possível pesquisar a presença de precipitados intraeritrocitários

de hemoglobina H, e assim estabelecer a interação do genótipo de hemoglobina S com talassemia alfa.

Exames bioquímicos

Ácido úrico

O ácido úrico encontra-se elevado nos casos de anemias hemolíticas, pois a reutilização de ácidos nucleicos provenientes da degradação da globina, motivada pela precoce destruição dos eritrócitos.

Bilirrubina

Por uma parte ser proveniente da destruição de eritrócitos velhos ou defeituosos da medula óssea, encontra-se elevada em casos de anemia falciforme devido ao excesso de destruição das hemácias que ocorre nesses pacientes, consequentemente elevando a concentração de bilirrubina indireta.

Desidrogenase láctica (LDH)

A elevação dessa enzima intracelular, está diretamente ligada em situações que ocorram grande destruição celular, como é o caso na anemia falciforme, onde há hemólise. Isso torna o LDH um sensível marcador biológico da destruição dos eritrócitos.

Ferritina

A ferritina é a principal reserva de ferro, e faz parte das proteínas de fase aguda, ocorrendo sua elevação em pacientes falciformes, que são submetidos a constante reposição de concentrado de eritrócitos, fato que se caracteriza o “regime” de politransfusão. Os eritrócitos transfundidos aumentam a sobrecarga de ferro, assim a dosagem de ferritina se apresenta como sensível marcador dessa situação. Essa enzima está presente em grande parte dos tecidos do organismo, e a sua presença no soro é resultado de diferentes isoenzimas provenientes de diferentes órgãos, mas com predomínio nas partes ósseas e hepáticas. Em pacientes com anemia falciforme é comum que ocorra casos de cálculos biliares, devido à bilirrubinemia desencadeada pelas crises de hemólise, situação que eleva a concentração sérica de fosfatase acalina.

Metaemoglobina

Sua elevação ocorre devido a constante oxidação de hemoglobina S. Quando a concentração de hemoglobina S for maior que 50%, a metaemoglobina desencadeia a degradação da hemoglobina S, com formação de corpos de Heinz. Deste modo, provoca lesões na estrutura da membrana do eritrócito falciforme, induzindo sua destruição pelos macrófagos. Assim, a dosagem de metaemoglobina nas doenças das células falciformes apresenta –se como importante indicador biológico relacionado à oxidação da hemoglobina S.

Tratamento

O única cura para a anemia falciforme é o transplante de medula óssea, porém não é o método mais usado. Em casos de anemias exacerbadas são realizadas transfusões sanguíneas. Pacientes com complicações graves, como acidente vascular cerebral, são submetidos a regimes regulares de transfusão sanguínea ou exsanguineo-transfusão, em geral a cada 28 dias, nesse caso os mesmos tendem a acumular ferro no organismo (hemossiderose), o que pode ser controlado com o uso de substâncias quelantes. Se o ferro não for adequadamente quelado pode se depositar em órgãos como fígado e coração trazendo outras complicações.

Durante crises, deve ser administrada hidratação intravenosa e analgesia preferencialmente com opioides. É sugerido que o uso de dolantina, um dos opioides endovenosos, seja evitado, pelo risco maior de dependência. Toda crise dolorosa tem de ser avaliada como prenúncio de complicações graves, como a síndrome torácica aguda. O tratamento deve evitar hiper-hidratação e hiper-sedação e privilegiar a fisioterapia respiratória.

Do ponto de vista clínico, o uso de hidroxiuréia, um quimioterápico inibidor da ribonucleotidase vem se revelando útil, por diminuir o número de episódios dolorosos e síndrome torácica aguda. Esta medicação atua por diversos meios, aumentando hemoglobina fetal, diminuindo leucócitos e reticulócitos aderentes ao endotélio e elevando os níveis de óxido nítrico. O uso de hidroxiuréia deve ser feito com supervisão médica, pelo risco de depressão da função da medula óssea e infecções. Além disso os usuários não podem engravidar durante seu uso pelo risco de teratogenicidade para o feto.

Conclusão

Anemia falciforme é uma doença genética e hereditária, onde há uma falha na troca dos aminoácidos, que ao invés de expressar a hemoglobina A1(normal), passa a produzir o traço falciforme (A1S), ou a anemia falciforme (SS), sendo a forma mais grave. Assim os glóbulos vermelhos perdem sua forma arredondada e elástica, e passam a ter o formato de foice, característica predominante nessa doença.

O diagnóstico mais simples é feito a partir do hemograma, onde é possível se observar as celular falciformes. Além das células caracterizadas, podemos observar também no sangue periférico, as alterações frequentemente presentes nas anemias hemolíticas, como policromasia, pontilhado basófilo e eritroblastos circulantes, corpúsculos de Howell Jolly, ect. A associação com os exames bioquímicos também apresentam grande importância clínica.

O diagnóstico das diferentes doenças falciformes é feito através da eletroforese de hemoglobina.

Por se tratar de uma doença de caráter genético, a única forma de cura é através da transfusão de medula óssea, porém não se trato do método mais usado.

Referências Bibliográficas

Atlas de hematologia: clinica hematológica ilustrada / Therezinha Ferreira Lorenzi, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Hematologia laboratorial / Paulo Henrique da Silva, Yoshio Hashimoto, Hemerson Bertassoni Alves, Rio de Janeiro, Revinter, 2009.

Hematologia e hemoterapia: Fundamentos de morfologia, fisiologia, patologia e clínica / Therezinha Verrastro, Therezinha Ferreira Lorenzi, Silvano Wendel Neto, Atheneu, São Paulo, 2005.

Eletroforeses: Hemoglobinopatias, proteínas séricas, lipoproteínas, DNA / Paulo Cesar Naoum, Santos, São Paulo,2012.

Laboratório de hematologia: Teorias, técnicas e atlas / Márcio Melo, Cristina Magalhães da Silveira, São Paulo, 2014.