

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

Chissengo Lucama Tchonhi^{1,2}; António Amorim³; Miguel Brito^{2,4}

1 Faculdade de Medicina da UAN

2 CISA, Centro de Investigação em Saúde de Angola

3 Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

4 ESTeSL, Escola Superior De Tecnologia Da Saude De Lisboa

Promotores:



Ministério da Saúde



Governo Provincial do Bengo



COOPERAÇÃO
PORTUGUESA

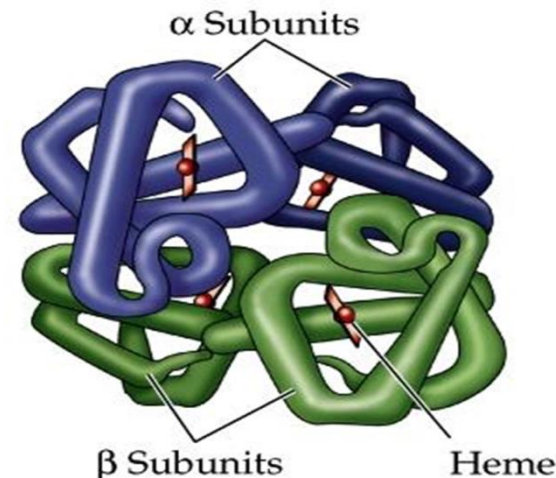


FUNDAÇÃO
CALOUSTE
GULBENKIAN

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- HEMOGLOBINA
- Tetrâmero
- Peso molecular de 64.458 daltons
- Composta por:

- Dois pares de cadeias de globina-componente proteico



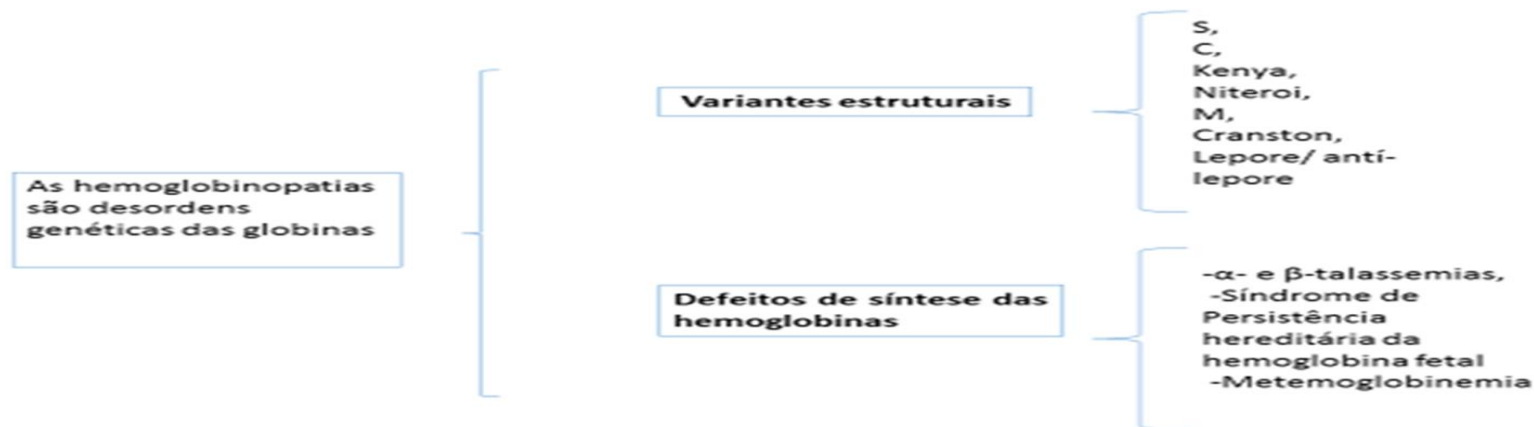
- Heme - grupo prostético que consiste em um átomo de ferro situado no centro de um anel de porfirina.

- A hemoglobina normal do adulto (Hb A) tem como formula: $\alpha_2\beta_2$

(Adorno, 2005).

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- As hemoglobinopatias são desordens genéticas das globinas caracterizadas pela presença de hemoglobinas variantes e diminuição ou ausência de síntese de cadeias de globinas no caso as talassemias



(Adorno, 2005).

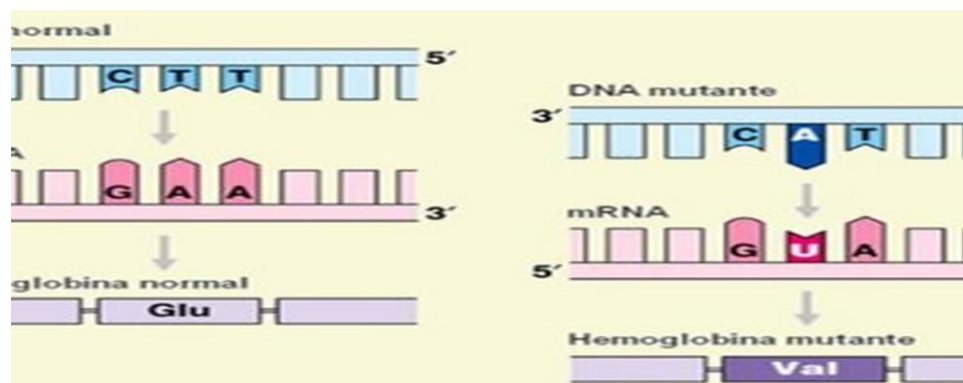
Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Muitas das hemoglobinopatias resultam em morte, nos primeiros anos de vida, se não diagnosticadas e tratadas atempadamente (Weatherallet al., 2006).
- A hemoglobina S tem alta frequência entre os africanos e descendentes de Africanos, assim como na Índia, Grécia e Estados Unidos.
- OMS estima que aproximadamente 216 000 os bebés nascem com doença SS na África por cada ano.
 - Doença responsável por cerca de 10% a 20% da mortalidade neonatal na África Ocidental

(Weatherallet al., 2006; Adorno, 2005; Borges-Osorio 2013)

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- A hemoglobina S (Hb S) é o resultado de uma mudança de substituição de uma única base, timina por adenina, no sexto codão do gene da globina β .



- A anemia das células falciformes ocorre em homozigotos Hb SS
 - Manifesta-se por anemia hemolítica aguda, crises álgicas, atraso de crescimento e infecções frequentes.

(Weatherallet al., 2006; Adorno, 2005; Borges-Osorio 2013)

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Em 2006, a Organização Mundial de Saúde classificou a Anemia das células falciformes como uma doença prevalente com severidade clínica, contribuindo para a mortalidade de menores de 5 no continente africano (Ware, 2013).
- Em 2010 a OMS, redigiu um relatório sobre a anemia falciforme que forneceu objectivos específicos e metas para os países subsarianos:
 - *"incluam melhorias na prestação de cuidados de saúde;*
 - *laboratórios clínicos, métodos de diagnósticos e instalações de imagiologia adaptadas a diferentes níveis do sistema de saúde;*
 - *rastreio de recém-nascidos;*
 - *formação dos trabalhadores de saúde e desenvolvimento de protocolos;*
 - *testes genéticos e aconselhamento genético;*
 - *acessibilidade aos cuidados de saúde; criação de grupos de apoio aos doentes; e investigação."*(OMS, 2010).
- Luanda, Angola (2011):+ de 17.000 recém-nascidos-21% HbAS e 1,5% HbSS (McGann et al., 2013).

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

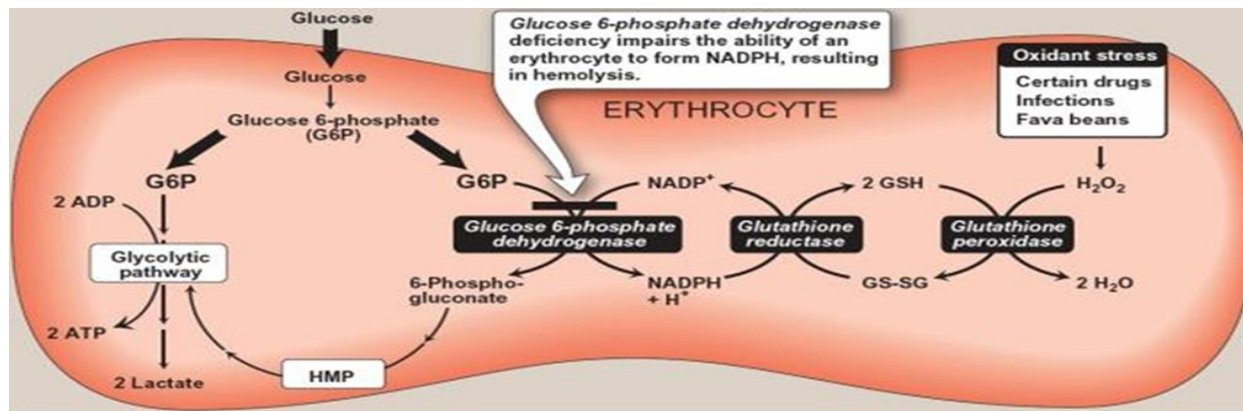


- A deficiência de G6PD é uma enzimopatia prevalente nas regiões tropicais e subtropicais, onde tal como a hemoglobina S e talassemia representam uma protecção parcial contra a malária.

(Weatherallet al., 2006; Adorno, 2005; Borges-Osorio 2013)

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- A glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima citoplasmática encontrada em todas as células.
- É a enzima limitante da fase oxidativa da via das pentoses fosfato
-



- Esta deficiência ligada ao cromossoma X e afeta mais de 400 milhões de pessoas no mundo, representando uma prevalência global de 4,9% .

(Galatas, 2017).

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- As manifestações mais comuns da doença são icterícia neonatal e anemia hemolítica aguda, que é induzida por infecções, certos medicamentos e, ingestão de feijões de favas (Beutler,2008).
- A OMS (1989) agrupou a deficiência de G6PD em 5 classes:
 - Classe I: associada à anemia hemolítica crônica não esferocítica;
 - Classe II: deficiência enzimática grave (< 10% de atividade residual): **variante Mediterrânea**
 - Classe III: deficiência enzimática moderada (10% a 60% de atividade residual): **variante Africana ou A-**
 - Classe IV: atividade enzimática normal ou ligeiramente diminuída (60% a 100% de atividade): **Variante A;**
 - Classe V: atividade enzimática aumentada (>150% de atividade):

(OMS, 1989).

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Alelo G6PDA- com duas mutações, G376A e G202A: é a variante mais comum da deficiência da G6PD em África (0–25%)

(Johnson et al., 2009).

- As outras variantes comuns na África em particular a sub-Sahariana:
 - G6PD do tipo B que apresenta a actividade normal
 - G6PD do tipo A com actividade que varia de 60 a 100% .

(Galatas,2017)

- Equipa CISA no HPDB em Angola: genótipo deficiente: A- 10,9% das raparigas; 20,6%, crianças dos 0-14 anos (Brito, 2014)

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Geral
 - Determinar a prevalência das principais Hemoglobinopatias e da deficiência da glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em crianças nascidas no Hospital Geral do Bengo num período de 24 meses.

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

• Específicos

- Avaliar as diferenças nos parâmetros de crescimento de crianças homozigóticas para hemoglobinopatias, crianças heterozigóticas e crianças sem mutações detectadas em genes de globina e crianças com deficiência da G6PD, durante os dois primeiros anos de vida.
- Determinar a proporção de doenças infecciosas em crianças homozigóticas para hemoglobinopatias, crianças heterozigóticas e crianças sem mutações detectadas em genes de globina e crianças com deficiência da G6PD, durante os dois primeiros anos de vida.
- Determinar a proporção de infecções por malária em crianças homozigóticas para hemoglobinopatias, crianças heterozigóticas e crianças sem mutações detectadas em genes de globina e crianças com deficiência da G6PD, durante os dois primeiros anos de vida.
- Identificar novas variantes genéticas no cluster da globina β humana

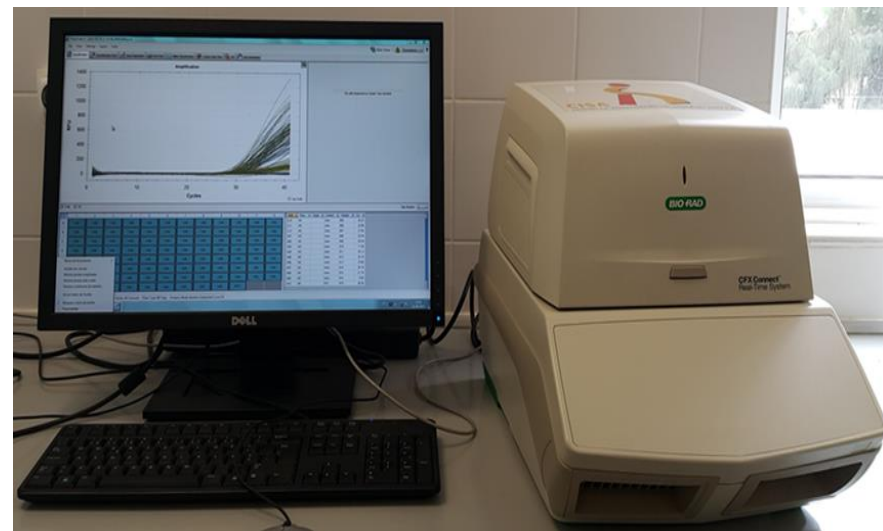
Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Início em Abril de 2014 um estudo de coorte longitudinal prospectivo que envolveu cerca de 1692 recém – nascidos na maternidade do HGB, sendo colhido o sangue do cordão umbilical e em simultâneo colhido sangue do calcanhar para o cartão de filtro.

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

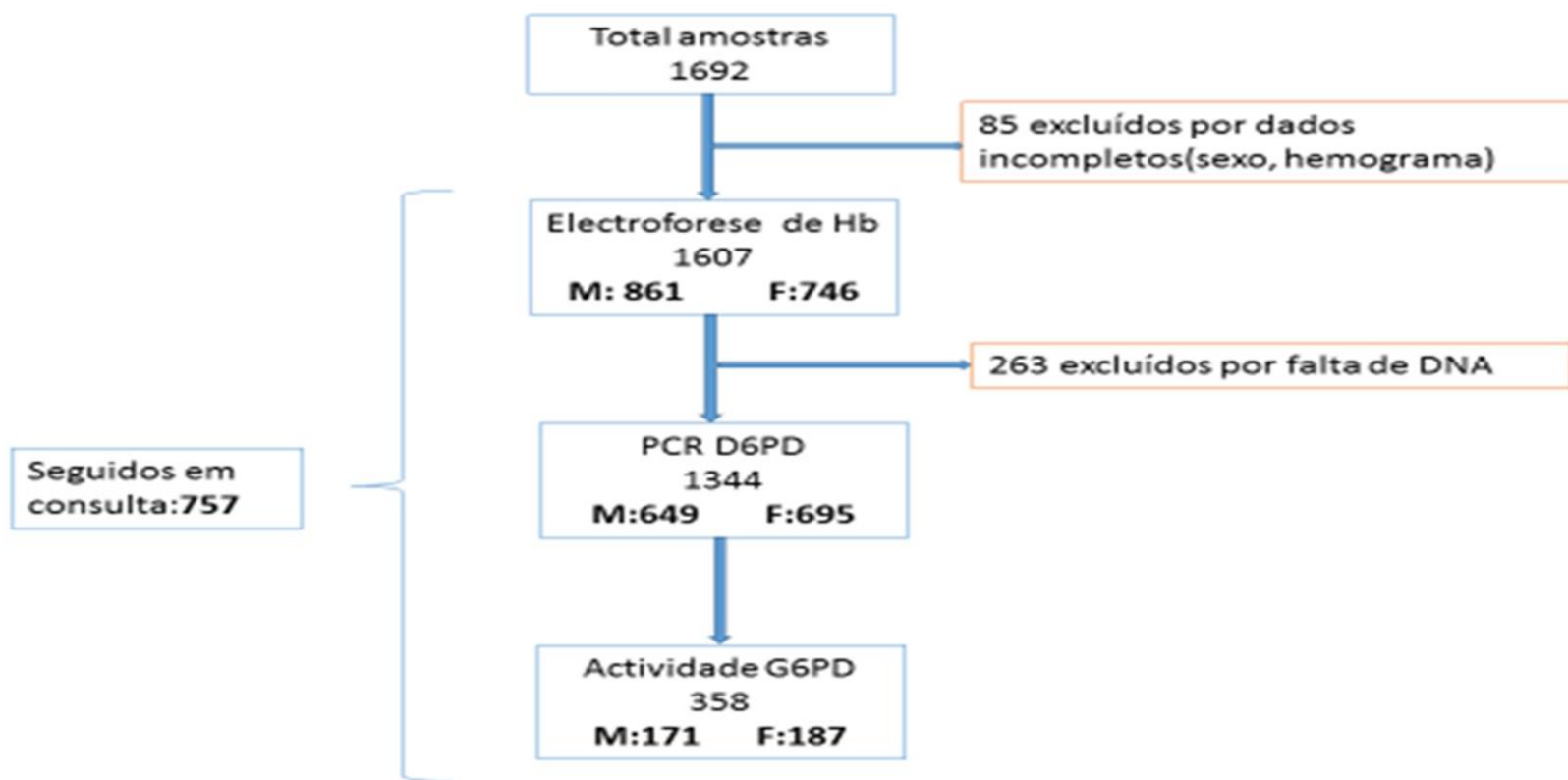
• Exames feitos:

- Hemograma completo
- Eletroforese de HB em gel de agarose em pH alcalino
- Actividade enzimática da G6PD
- PCR da G6PD:
 - G376A:(Asn126Asp).
 - A202G: (Val68Met).



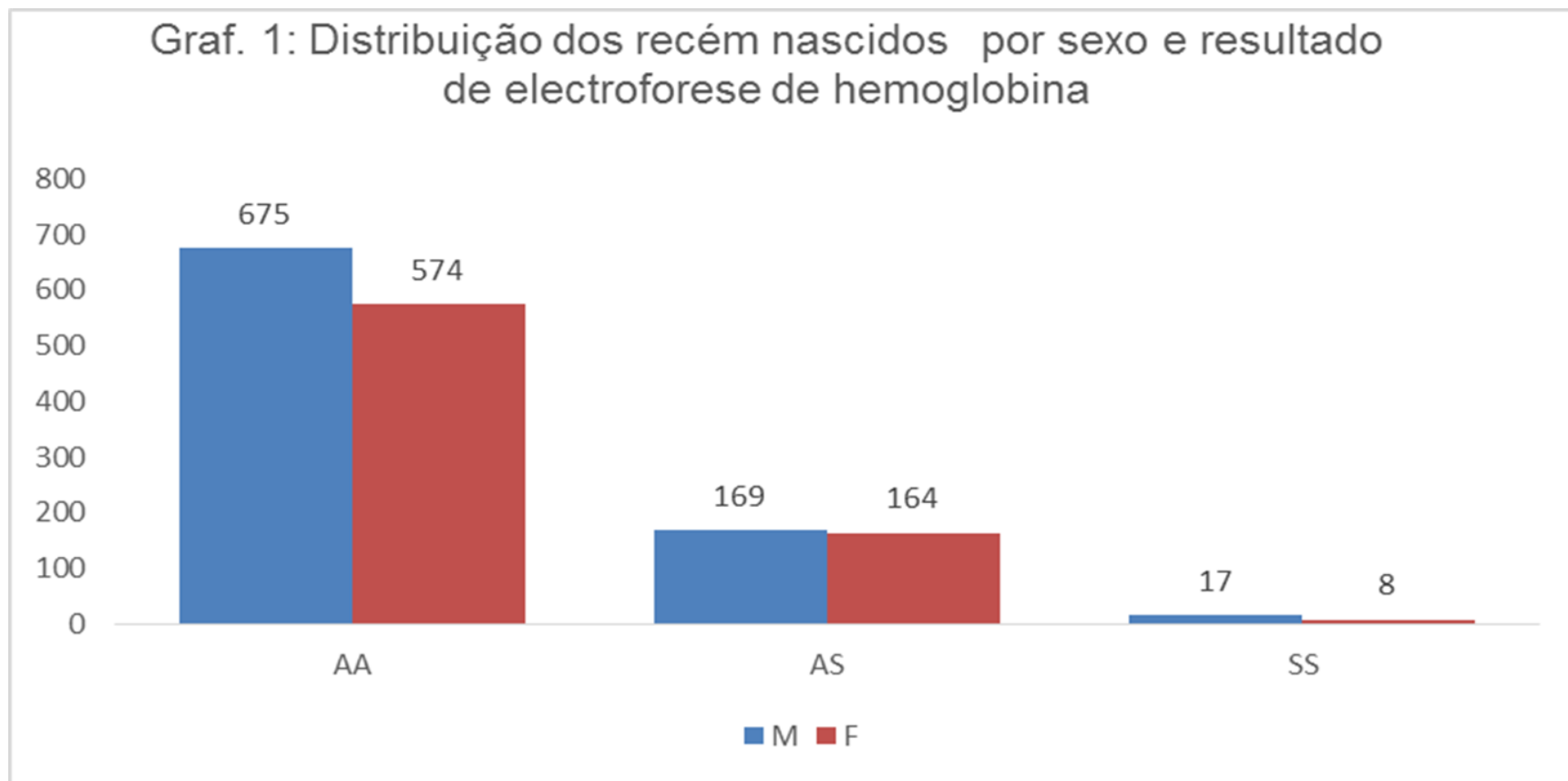
- Foram tidos em conta todos os critérios éticos.
- Todas as mães foram convidadas para a consulta trimestral de pediatria.

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.



Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

Graf. 1: Distribuição dos recém nascidos por sexo e resultado de electroforese de hemoglobina



Tab. 1-Resultados PCR da G6PD

Genótipo	N	(%)
M		
B	395	(60.8%)
A	131	(20.2%)
A-	123	(19.0%)
Total	649	
F		
B/B	222	(31.9%)
B/A	167	(24.0%)
A/A	64	(9.2%)
B/A-	154	(22.2%)
A/A-	57	(8.2%)
A-/A-	31	(4.5%)
Total	695	
Alelos		
B	1160	(56.9%)
A	483	(23.7%)
A-	396	(19.4%)

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

Tabela 10: Distribuição das crianças seguidas em consultas segundo o sexo, resultado da PCR e actividade enzimática da G6PD.

	Classificação actividade enzimática G6PD			p ^a	Activitividade CI		
	Normal	Intermedia	Deficiente		U/g Hb	95% Conf	p ^b
M							
B	25 (23.6%)	55 (51.9%)	26 (24.5%)		4.80	[4.15-5.46]	
A	7 (18.4%)	23 (60.5%)	8 (21.1%)		4.47	[3.49-5.44]	
A-	1 (3.7%)	4 (14.8%)	22 (81,5%)	p<0.001	1.66	[0.55-2.76]	p<0.001
Total	33	82	56				
F							
B/B	18 (28.6%)	32 (50.8%)	13 (20.6%)		5.22	[4.21-6.22]	
B/A	7 (17.9%)	22 (56.4%)	10 (25.6%)		4.51	[3.58-5.43]	
A/A	4 (21.1%)	8 (42.1%)	7 (36.8%)		4.15	[2.78-5.50]	
B/A-	8 (19.5%)	19 (46.3%)	14 (34.1%)		3.62	[2.75-4.49]	
A/A-	3 (21.4%)	7 (50.0%)	4 (26.8%)		4.51	[2.84-6.18]	
A-/A-	0 (0.0%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)	p=0.037	0.97	[0.32-1.62]	p=0.003
Total	40	90	57				

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Muitos dos resultados encontrados neste estudo são similares a outros estudos feitos em África e no resto do mundo
- Limitações:
 - Não medição da atividade enzimática em todas as amostras recolhidas por falta de reagentes;
 - Pesquisa da α -talassemia e de polimorfismos da drepanocitose frequentes em África o que enriqueceria sobremaneira a nossa investigação.
- Como estudos subsequentes:
 - Identificação de novas variantes do cluster do gene da β -globina humana; a α -talassemia e os polimorfismos da drepanocitose mais frequentes em África.

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

- Dados preliminares demonstram a prevalência considerável da hemoglobina S e da deficiência da G6PD no nosso meio;
- Estudos mais abrangentes devem ser feitos em outras regiões de Angola de modo a fornecer mais informações às entidades sanitárias para que num futuro próximo, sejam revistas as políticas de saúde no que tange a estas patologias.

Epidemiologia das hemoglobinopatias: variabilidade genética da hemoglobina e de enzimas eritrocitárias no Bengo, Angola.

OBRIKADA PELA ATENÇÃO



FUNDAÇÃO
CALOUSTE
GULBENKIAN

