

# INTERAÇÃO ENTRE TRAÇO FALCIFORME E ALFA-TALASSEMIA: RELATO DE UM CASO NO NOROESTE DO PARANÁ

Flavio Augusto Vicente Seixas<sup>1,3</sup>

Andressa Castaldo<sup>2</sup>

Ana Lúcia Bianconi<sup>3</sup>

Luana Gabriele Nilson<sup>2</sup>

SEIXAS, F. A. V.; CASTALDO, A.; BIANCONI, A. L.; NILSON, L. G. Interação entre traço falciforme e alfa-talassemia: relato de um caso no noroeste do paraná. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 13, n. 1, p. 51-54, jan./abr. 2009.

**RESUMO:** O traço falciforme associado à alfa-talassemia (AS/ $\alpha$ -talassemia) é uma característica rara na população do sul do Brasil. Em função deste e de outros motivos, casos dessa interação são confundidos e muitas vezes subdiagnosticados como sendo de anemia ferropriva, o que pode levar pacientes a tratamentos desnecessários e, muitas vezes prejudiciais à sua saúde. Este trabalho relata o caso de uma paciente de 80 anos de idade que, após participar de um estudo populacional sobre incidência de hemoglobinopatias, descobriu ser portadora da interação AS/ $\alpha$ -talassemia. Até então vinha recebendo tratamento para anemia ferropriva, apesar de não apresentar melhora. Este trabalho discute ainda como os índices hematimétricos, associados aos achados eletroforéticos, contribuíram para um diagnóstico diferencial da interação AS/ $\alpha$ -talassemia, o que pode auxiliar médicos e profissionais da saúde a um diagnóstico mais preciso, visando à melhoria da qualidade de vida do paciente e, conseqüentemente, a diminuição da incidência destas doenças genéticas na população.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemoglobinopatias; Traço falciforme; Anemia; Icterícia.

## INTERACTION BETWEEN SICKLE CELL TRAIT AND ALPHA-THALASSEMIA: A CASE REPORT IN THE NORTHWEST PARANÁ

**ABSTRACT:** Sickle cell trait, associated to alpha-thalassemia (AS/ $\alpha$ -talassemia), is a rare characteristic in the population living in the South of Brazil. Because of such a rare condition and other reasons, cases of that interaction are confusing and most of the times sub-diagnosed as iron deficiency anemia, thus submitting the disease carrier to unnecessary treatments which, most of the time, are harmful to the patient's health. The present study reports the case of an 80-year-old patient, who after taking part in a study on the incidence of hemoglobinopathies on population, discovered to carry the interaction AS/ $\alpha$ -talassemia. Up to then the patient had been submitted to treatments to control iron deficiency anemia, although not presenting any improvement. Moreover, the present study discusses how hematimeter indexes, associated to electrophoretic findings, have contributed for a differential diagnosis of AS/ $\alpha$ -talassemia interaction, what may aid physicians and health professionals to obtain a more precise diagnosis, aiming at improving the patient's life-quality, and consequently, leading to a decrease in the incidence of such genetic diseases in the population.

**KEYWORDS:** Hemoglobinopathies; Sickle cell trait; Anemia; Jaundice.

### Introdução

O traço falciforme (AS) é um distúrbio genético da hemoglobina bastante comum na população brasileira, principalmente a da região nordeste. Este distúrbio, de caráter co-dominante, raramente está associado a manifestações clínicas e hematológicas significativas. Como os pacientes portadores convivem com a doença desde o seu nascimento, os mesmos não notam diferença em seu modo de vida, comparando-se com indivíduos de genótipo normal (LEE et al., 1998). Sendo assim, episódios de cansaço mediante esforços físicos que são decorrentes da doença, passam despercebidos e, dessa maneira, o paciente nascido antes do estabelecimento da portaria GM/MS nº 822/GM de 06 de junho de 2001, a qual torna obrigatória a triagem neonatal para doenças falciformes e outras hemoglobinopatias, só descobre que é portador quando realiza um hemograma, geralmente solicitado para investigar outras doenças, ou nos procedimentos para triagem de doadores em bancos de sangue.

Frequentemente suas manifestações hematológicas são confundidas, e muitas vezes subdiagnosticadas, como as de anemia ferropriva (WAGNER et al.,

2005; MATOS et al., 2008), o que expõe os pacientes a tratamentos inadequados e muitas vezes por longos períodos de tempo.

O traço falciforme, por si só, é menos frequente na região sul, em relação às outras regiões do país e, quando associado à alfa-talassemia, torna-se uma característica rara nessa população. Estudos populacionais na região sul do Brasil têm demonstrado que a frequência de indivíduos portadores da interação AS/ $\alpha$ -talassemia é baixíssima, sendo de 0,17% no Noroeste do Paraná, enquanto que no Rio Grande do Sul é de 0%, porém, esta frequência aumenta para 1,02% em portadores de anemia a esclarecer (SEIXAS et al., 2008). Pacientes portadores desta interação podem transmitir um, outro, ou ambos os genes relacionados a essas hemoglobinopatias a seus descendentes, aumentando ainda mais a frequência destes genes na população. Por motivos como estes, trabalhos que correlacionam as manifestações clínicas e hematológicas desta interação, visando a um diagnóstico mais preciso desta patologia, se tornam necessários e devem ser estimulados.

Este trabalho visa relatar um caso ocorrido na cidade, de Umuarama-PR, onde uma paciente, na ocasião com 80 anos de idade descobriu ser portadora do

<sup>1</sup>Departamento de Tecnologia – Universidade Estadual de Maringá – UEM. - e-mail: favseixas@uem.br

<sup>2</sup>Departamento de Enfermagem – Universidade Paranaense – UNIPAR.

<sup>3</sup>Departamento de Farmácia – Universidade Paranaense – UNIPAR.

traço falciforme associado à alfa talassemia, após ter recebido tratamento para anemia ferropriva durante longo período de tempo.

### Relato de caso

Em 08 de novembro de 2005, paciente do gênero feminino, mulata, magra (IMC 19 Kg/m<sup>2</sup>), aposentada, com três filhos, procurou o laboratório de análises clínicas da UNIPAR de Umuarama-PR para a realização de hemograma, a pedido médico. Neste momento foi consultada para autorizar a utilização de sua amostra de sangue em pesquisa voltada ao levantamento da incidência de hemoglobinopatias no município. Após autorizar, a paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido.

Fisicamente, a paciente apresentava destacada icterícia e, sendo entrevistada, afirmou ter feito tratamento para anemia com sulfato ferroso “durante toda a vida”, por prescrição médica. Contudo, a anemia sempre persistia. A paciente declarou apresentar constantes episódios de dores nas pernas e cansaço mediante pequenos esforços. Não havia histórico de alcoolismo, hepatite, doenças cardíacas, circulatórias, cirurgias nem de exposição a ambientes insalubres.

Seu sangue foi então coletado por punção venosa em um tubo “*vacumm tainer*” com EDTA, para em seguida ser analisado em aparelho (Cell-Dyn 1400 rotina semiautomatizada), fornecendo os resultados que estão sumarizados na tabela 01. A morfologia eritrocitária apresentou microcitose (+), hipocromia (+) e policromasia discreta. A dosagem de ferritina foi de 133 ng/mL (ref: 10-120 ng/mL).

Sua amostra de sangue foi então submetida à triagem clássica para detecção de hemoglobinopatias, segundo a triagem clássica, cujos resultados sugeriram a interação entre traço falciforme e alfa-talassemia (tabela 01).

Em 15 de novembro de 2005, ao retornar ao laboratório para retirada dos resultados dos exames, a paciente e uma de suas filhas foram informadas a respeito dos achados. Neste momento, foi enfatizada a possibilidade de que os filhos da paciente também poderiam ser portadores de uma ou de ambas as patologias, e que os mesmos também deveriam realizar o exame de triagem gratuitamente no laboratório. Entretanto, não houve retorno por parte dos filhos da paciente, sendo então somente a mesma encaminhada ao hematologista local.

### Discussão

Embora o traço falciforme seja claramente identificado em exames de eletroforese em pH 8,5 e confirmado em pH 6,2 (NAOUM, 1987), esta metodologia por si só está deixando de ser adotada para diagnóstico da alfa-talassemia, cujo diagnóstico definitivo tem sido feito por exames de DNA, porém, esta é uma metodologia cara e que não está disponível na rotina da

maioria dos laboratórios.

No entanto, testes complementares podem ser realizados em paralelo para corroborar os achados eletroforéticos, como por exemplo, a técnica de coloração vital com azul cresil bilhante (NAOUM, 1987) utilizada para visualizar corpos de inclusão de Hb H, os quais são visíveis numa taxa de 30-100% em eritrócitos de pacientes que possuem de três a quatro genes alfa afetados. Porém, podem ocorrer numa frequência menor, se o número de genes afetados for menor do que dois.

As alterações específicas observadas nos parâmetros hematológicos para portadores da interação entre o traço falciforme com diferentes genótipos de alfa-talassemia, já estão bem estabelecidas (STEINBERG; EMBURY, 1986). Nestes casos, concentrações de Hb S entre 30-35 %, VGM entre 75-85 u<sup>3</sup> e HGM entre 20-26,4 pg contribuem para um diferencial, e sugerem um único gene alfa afetado ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ). Tal genótipo por sua vez, não causa um desequilíbrio suficiente na proporção entre a síntese de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , capaz de caracterizar a doença de Hb H, o que justifica a ausência de corpos de inclusão após coloração vital com azul cresil brilhante no sangue periférico da paciente, deste relato (tabela 01).

Por sua vez, pacientes apenas portadores do traço falciforme apresentam concentrações de Hb S entre 35-45 %, VGM entre 80-90 u<sup>3</sup> e HGM entre 21,3-28,1 pg.

Embora o diagnóstico de alfa-talassemia da paciente alvo deste estudo não tenha sido confirmado por estudos moleculares, uma vez que esta metodologia ainda não está disponível na rotina da maioria dos laboratórios clínicos, os valores encontrados para a série vermelha em seu hemograma e os achados eletroforéticos, se encaixam nas características hematológicas sugeridas pela literatura para esta interação. Estes resultados, mais a história clínica da paciente a qual registra a ocorrência de pronunciada icterícia, ferritina elevada e anemia, sem melhora mediante tratamento prolongado com sulfato ferroso, corroboram este diagnóstico.

A sintomatologia clínica para este tipo de interação não é muito diferente da apresentada por portadores do traço falciforme isoladamente (LEE et al., 1998). Em ambos os casos, com e sem interação com a alfa-talassemia, o portador apresenta icterícia, condição a qual não está associada nem com a anemia ferropriva e nem com a alfa-talassemia. Sendo assim, a icterícia, desde que não relacionada a disfunções hepáticas, torna-se, por sua vez, uma característica norteadora para distinguir a anemia ferropriva de outras anemias de origem genética que causam icterícia como, por exemplo, as decorrentes de Hbs S, C e de suas interações com  $\alpha$  ou  $\beta$ -talassemias, bem como PHHF.

Alguns relatos sugerem que a interação da beta talassemia com a anemia falciforme leve a uma melhora no quadro clínico do paciente (LEE et al., 1998).

A alfa-talassemia, por sua vez, quando associada ao traço falciforme, aparenta desempenhar um efei-

to protetor das desordens cardiovasculares em atletas, apesar de não representar melhora na resposta do organismo dos portadores a exercícios físicos aeróbicos (CONES et al., 2006). Tais observações justificam o fato de a paciente deste relato apresentar o cansaço típico de um paciente com anemia. Além do mais, Mouélé et al. (2000) concluíram também que a presença de  $\alpha^+$ -talassemia não aumenta a sobrevivência de pacientes com anemia falciforme.

É comum encontrar, na literatura, relatos de pacientes portadores do traço falciforme que, de forma espontânea, ou seja, sem relação a esforços físicos, estresse hipóxico ou decorrente de associação com outras patologias, desenvolveram múltiplos infartos vasculares ou eventos tromboembólicos (GENET et al., 1996).

Entretanto, quando o traço falciforme aparece associado a outros eventos, o risco de complicações, muitas vezes fatais, aumenta. Vários trabalhos na literatura comprovam essa conclusão, como, por exemplo, os relatos de pacientes portadores do traço falciforme que, após desidratação, sofreram infarto cerebral ou falência renal aguda. Outros que, após exercícios intensos, apresentaram rabdomiólise, seguido ou não de infarto cardíaco (MURAO; FERRAZ, 2007).

Outros autores sugerem também que o traço falciforme foi o fator que predisps ao acometimento de carcinoma de medula renal; morte intraparto por cardiomiopatia peripartal; infarto renal por hematoma perirrenal; infarto de glândula pituitária durante a gravidez; retinopatia após leve trauma ocular; cegueira em paciente com leptospirose e necrose asséptica da cabeça do fêmur (MURAO; FERRAZ, 2007; MEHTA; WHITTAKER; TSALOUHAS, 2001; COSTA et al., 2000; TOLLIN; SEELY, 1994; PASTOREK; SEILER, 1985).

A paciente deste relato também apresentou ferritina ligeiramente elevada. Uma vez que não apresentava quadro infeccioso, traumatismos e nem de inflamações agudas, é possível que este marcador estivesse elevado em função do excesso de ferro decorrente do tratamento com sulfato ferroso ou em razão da própria alfa-talassemia (RECHAVI; RIVELLA, 2008), motivos pelos quais se faz necessário um monitoramento contínuo para evitar problemas relacionados à sobrecarga de ferro.

## Conclusão

Embora os tratamentos para um paciente portador do traço falciforme e para um portador de alfa-talassemia sejam ambos baseados na administração oral de 5mg/dia de ácido fólico, o diagnóstico de apenas uma ou da outra doença por si só, no caso de pacientes AS/ $\alpha$ -talassemia, já implicaria no tratamento para ambas. Entretanto a realização de um único tratamento, por si só, não diminui a importância e nem pode ser motivo para se negligenciar o diagnóstico correto de tal

interação, pois os descendentes de um indivíduo AS/ $\alpha$ -talassemia podem herdar uma, outra, ou ambas as hemoglobinopatias, aumentando os riscos de proliferação da(s) doença(s) na população.

**Tabela 1:** Resultados do hemograma e da triagem para hemoglobinopatias, a partir do sangue periférico da paciente.

PARÂMETRO	RESULTADO	VALORES DE REF. FEMININO
<b>Hemograma</b>		
<b>Série vermelha</b>		
Hemácias (milhões/mm <sup>3</sup> )	3,8	4,2 - 5,2
Hemoglobina (g/mL)	9,7	12 - 16
Hematócrito (%)	30,5	36 - 47
Vol. Glob. Médio (u3)	80,9	80 - 96
Hem. Glob. Média (pg)	25,7	26 - 32
C. H. Glob. Média (%)	31,8	32 - 36
<b>Série branca †</b>		
Metamielócitos (Abs/mm <sup>3</sup> )	176	0 - 100
Monócitos (Abs/mm <sup>3</sup> )	88	100 - 800
<b>Plaquetas</b>	Aparentemente aumentadas	
<b>Teste para hemoglobinopatias</b>		
<b>Resistência osmótica</b>	Negativo	Negativo
<b>Agregados de Hb</b>	Negativo	Negativo
<b>Eletroforese de Hb</b>		
pH 8,5	A, S, H, A2	A, A2
pH 6,2	A, S, F	A, A2
<b>Dosagens (%)‡</b>		
Hb A	59,0	96,0 - 98,0
Hb A2	3,6	2,5 - 3,7
Hb S	31,0	0,0
Hb H	5,0	0,0
Hb Fetal ‡	1,4	0,0 - 1,0

† Somente os elementos com alteração foram apresentados.

‡ Método eletroforético-espectrofotométrico.

‡ Método de Betke.

## Referências

- CONNES, P. et al. Oxygen uptake kinetics during heavy submaximal exercise: effect of sickle cell trait with or without alpha-talassemia. *Int. J. Sports. Med.* v. 27, n. 7, p. 517-525, 2006.
- COSTA, E. et al. Massive ocular hemorrhage resulting in blindness in a patient with the sickle cell trait who developed leptospirosis. Case report. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 42, n. 5, p. 287-289, 2000.

GENET, P. et al. Multiple spontaneous vascular infarcts in sickle-cell trait: a case report. **Am. J. Hematol.** v. 51, n. 2, p. 173, 1996.

LEE, G. R. et al. **Wintrobe hematologia clinica**. São Paulo: Manole, 1998. 1417 p.

MATOS, J. F. et al. Red blood cell distribution width (RDW): differentiation of microcytic and hypochromic anemias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 30, n. 2, p. 120-123, 2008.

MEHTA, J. S.; WHITTAKER, K. W.; TSALOUMAS, M. D. Latent proliferative sickle cell retinopathy in sickle cell trait. **Acta Ophthalmol. Scand.** v. 79, p. 81-82, 2001.

MOUÉLÉ, R. et al.  $\alpha$ -thalassemia in bantu population from Congo-Brazzaville: its interaction with sickle cell anemia. **Human Hered.** v. 50, p. 118-125, 2000.

MURAO, M.; FERRAZ, M. H. C. Sickle cell trait: heterozygous for the hemoglobin S. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 29, n. 3, p. 223-225, 2007.

NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997. 172 p.

PASTOREK, J. G.; SEILER, B. Maternal death associated with sickle cell trait. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v. 151, n. 3, p. 295-297, 1985.

RECHAVI, G.; RIVELLA, S. Regulation of iron absorption in hemoglobinopathies. **Curr. Mol. Med.** v. 8, n. 7, p. 646-662, 2008.

SEIXAS, F. A. V. et al. Incidence of hemoglobinopathies in northwest Paraná, Brazil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 30, n. 4, p. 287-291, 2008.

STEINBERG, M. H.; EMBURY, S. H.  $\alpha$ -Thalassemia in blacks: genetic and clinical aspects and interactions with the sickle hemoglobin gene. **Blood**, v. 68, n. 5, p. 985-990, 1986.

WAGNER, S. C. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** v. 27, n. 1, p. 37-42, 2005.

TOLLIN, S. R.; SEELY, E. W. Case report: postpartum hypopituitarism in a patient with sickle cell trait. **Am. J. Med. Sci.** v. 308, n. 1, p. 35-37, 1994.

---

Recebido em: 25/04/2009

Aceito em: 27/10/2009

Received on: 25/04/2009

Accepted on: 27/10/2009