

OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS - HbE e HbD

Isadora Zanetti Barion

Larissa Francisquini Tostes

Larissa Gomes Pereira

Danielly Beraldo dos Santos Silva

INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias HbE e HbD são variantes estruturais da hemoglobina resultantes de alterações genéticas nas cadeias de globina, que modificam a estrutura e função da proteína. A HbE é uma das variantes mais comuns no sudeste asiático, presente principalmente em países como Tailândia, Camboja e Índia, sendo causada por uma substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia beta. Clinicamente, pode se apresentar de forma leve ou assintomática, embora quando associada à talassemia beta pode levar a quadros mais graves, devido à anemia hemolítica resultante da incapacidade dos eritrócitos afetados

se desenvolverem normalmente. Já a variante hemoglobinopática HbD é mais comum em populações do noroeste indiano, além de Paquistão e Irã, causada por uma substituição única de glutamato por glutamina na posição 121 da cadeia beta. Geralmente, a HbD causa sintomas leves, mas em conjunto com outras hemoglobinopatias, como a HbS, pode provocar problemas mais graves incluindo anemia hemolítica. Ambas as variações se distribuem geograficamente de acordo com padrões históricos de migração humana, fornecendo também vantagem seletiva contra a malária em áreas endêmicas. Por outro lado, em certos locais os portadores destas variantes desenvolveram resistência parcial contra o parasita da malária, o *Plasmodium*, resultado de uma coevolução que confere proteção seletiva. No entanto, quando expostos a novas cepas do parasita fora de sua região de origem, a vantagem seletiva é perdida e os riscos de adoecer aumentam. (Weatherall, 2001)

GENE ENVOLVIDO E TIPO DE HERANÇA

A Hb D Los Angeles ou D Punjab, é a mais comum das hemoglobinas D, sendo originada a partir da transversão GAA-CAA no códon 121 do gene da globina beta. Nota-se que a hemoglobinopatia D pode ocorrer em combinação com outras variantes de hemoglobina, como a hemoglobina S. Nesses casos, como exemplo na dupla heterozigose Hb SD, os indivíduos podem apresentar sintomas semelhantes aos da doença falciforme, incluindo anemia hemolítica e crises vasو-occlusivas. (CLÍNICA MÉDICA, 2015).

A hemoglobina D (Hb D) possui a estrutura b121(GH4) GLU > GLN, contém a estabilidade normal e afinidade de oxigênio normal ou ligeiramente aumentada, sabe-se que a maioria dos indivíduos homozigotos possuem tanto valores de hemoglobina quanto índices de hemácias normais. Constatou-se que a Hb D apresenta a mobilidade eletroforética semelhante à Hb S e, por esse motivo, são necessários testes confirmatórios para distinguir hemoglobinopatia D da anemia falciforme. Essa distinção pode ser diagnosticada pela amplificação do éxon 3 do gene da beta globina, subsequente digestão com enzima de restrição e eletroforese em gel da hemoglobina D. (LEONELI *et al*, 2001).

A hemoglobinopatia D segue um padrão de herança autossômica recessiva. Para que essa doença se manifeste, é necessário que o indivíduo herde a versão mutada do gene responsável pela hemoglobina D de ambos os pais. Uma vez que os indivíduos que herdam o gene defeituoso de apenas um dos pais são portadores assintomáticos (heterozigotos) e não apresentam os sintomas da doença. Dessa maneira, a doença pode se manifestar em pessoas que possuem duas cópias do gene mutante (homozigotos). (BRASIL, 2024).

A hemoglobinopatia E é causada por uma mutação no gene HBB, localizado no cromossomo 11p15.5, o qual codifica a cadeia beta da hemoglobina, e o seu tipo de herança também é o padrão autossômico recessivo. Os indivíduos heterozigotos (HbAE) geralmente são assintomáticos, enquanto os homozigotos (HbEE) podem apresentar sintomas leves de anemia. (SILVA *et al*, 2020).

MUTAÇÕES E MECANISMO MOLECULAR

A Hb E resulta da substituição de um ácido glutâmico por uma lisina na posição 26 da β globina. Esta substituição resulta também numa síntese diminuída, devido à ativação de um local de splicing do RNAm, e numa moderada instabilidade em situações de estresse oxidativo, em função de uma interação α/β mais fraca. (SOUZA, Catarina, 2020).

A mutação da Hb E ativa um sítio crítico de splicing para a formação de mRNA, o que resulta na síntese reduzida de cadeias globina beta. Além disso, a Hb E possui uma fraca interface alfa/globina betas, o que leva à instabilidade durante condições de estresse oxidativo. Heterozigotos para Hb E são caracterizados por mínimas alterações morfológicas dos eritrócitos e índices hematimétricos normais (leve microcitose sem anemia). Os homozigotos possuem hemácias microcíticas hipocrônicas com anormalidades morfológicas significativas, são levemente anêmicos e os achados hematológicos gerais são semelhantes a talassemia beta heterozigota. (BRASIL, 2024).

As mutações de éxon, que criam sítios crípticos de corte, são semelhantes aos locais normais de sítio de corte doador nas extremidades 5' dos íntrons, e não são usadas para splicing. O resultado desse processo, devido à semelhança das sequências, quando o sítio críptico é ativado, leva à produção de RNA anormal e lentidão do processamento normal. Na Hb E a mutação no códon (CD) 26 cria sítio críptico de corte no éxon 1 e resulta em splicing anormal, com diminuição de RNAm funcional, e, como consequência, de fenótipo talassêmico. (BRASIL, 2024).

FISIOPATOLOGIA DA HbD

Uma mutação na cadeia beta da hemoglobina, caracterizada pela substituição do aminoácido ácido glutâmico por lisina na posição 121, altera a carga elétrica da molécula de hemoglobina D. Essa alteração pode afetar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, prejudicando a capacidade de transporte de oxigênio para os tecidos. Em indivíduos homozigotos, a produção de hemoglobina A é comprometida, levando a uma redução geral na concentração de hemoglobina (MOUYAL, 2021).

A fisiopatologia da HbD envolve a alteração na solubilidade da hemoglobina e a capacidade de transporte de oxigênio. Embora a HbD não cause polimerização como a HbS, ela pode interferir na eficiência do transporte de oxigênio, resultando em uma redução na oxigenação dos tecidos, especialmente em situações de baixo oxigênio (MOUYAL, 2021).

FISIOPATOLOGIA DA HbE

A hemoglobinopatia HbE é uma das variantes mais comuns da hemoglobina anormal, resultante de uma mutação pontual no gene da β -globina, que provoca a substituição do aminoácido ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia β . A fisiopatologia da HbE está associada a dois mecanismos principais: a redução na produção da cadeia β -globina, caracterizando uma forma leve de talassemia β , e alterações estruturais na molécula de hemoglobina. No primeiro mecanismo, a mutação gera um local de processamento anormal do RNA mensageiro (mRNA), reduzindo a síntese da cadeia β -globina e ocasionando um desequilíbrio entre as cadeias α e β . Esse desbalanço leva ao acúmulo de cadeias α livres, que são instáveis, podendo precipitar nos eritrócitos, causar danos oxidativos às membranas celulares e aumentar a destruição de precursores eritróides na medula óssea, resultando em eritropoiese ineficaz. Já a alteração estrutural, decorrente da substituição do ácido glutâmico por lisina, modifica a estrutura da hemoglobina, que, embora relativamente estável, apresenta menor afinidade pelo oxigênio e tendência à formação de agregados sob estresse oxidativo (Fucharoen *et al*, 2012).

SINTOMAS HbD E HbE

Os indivíduos com traço de hemoglobina D (heterozigotos) em sua maioria são assintomáticos ou não apresentam sintomas significativos. Porém, quando a hemoglobina D é herdada junto com outra hemoglobina anormal, por exemplo a hemoglobina S, podem surgir sintomas mais graves, como a anemia hemolítica moderada a grave, icterícia, esplenomegalia e episódios de dor semelhantes aos da anemia falciforme. (GERBER, G.F., 2024)

Já os indivíduos portadores de hemoglobinopatia E, com traço de hemoglobina E (heterozigotos) geralmente não apresentam sintomas ou possuem sintomas leves, como anemia leve e microcitose. Entretanto, quando uma pessoa herda hemoglobina E de ambos os pais (homozigose), ela pode desenvolver uma anemia hemolítica leve a moderada. Sabe-se que a combinação desta hemoglobinopatia com outras, como a beta-talassemia, pode levar a sintomas mais graves, incluindo anemia grave, icterícia, esplenomegalia e complicações relacionadas à sobrecarga de ferro devido a transfusões sanguíneas frequentes. (GERBER, G.F., 2024)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da hemoglobinopatia D pode ser realizado pela combinação de alguns métodos laboratoriais, como: eletroforese de hemoglobina, a qual é feita por meio de pH alcalino e ácido, resultando na separação das hemoglobinas com base em suas cargas elétricas. Entretanto, esse método pode ser falho, uma vez que a Hb D pode migrar para outras regiões diferentes da sua, alterando o resultado do teste, por esse motivo, torna-se interessante a associação de outros métodos diagnósticos. (NAOUM, 2007)

Outros métodos que podem ser utilizados são o da cromatografia líquida de alta performance (HPLC), que permite tanto a separação quanto a quantificação das frações da hemoglobina, auxiliando na distinção entre as variantes mais parecidas da hemoglobina D, além de ser mais rápido e preciso. Há também a análise molecular, que identifica mutações nos genes da globina, por meio da técnica PCR alelo-específica. (NAOUM, 2007)

Já o diagnóstico da hemoglobinopatia E por sua vez, pode ser realizado por meio dos métodos citados referentes à hemoglobinopatia E, adicionando os testes clínicos e laboratoriais que buscam sinais de anemia hemolítica, microcitose e/ou presença de células-alvo no esfregaço sanguíneo. (GERBER, G.F., 2024)

TRATAMENTO

Para indivíduos heterozigotos, que não apresentam sintomas graves, o manejo clínico não é necessário. Já para indivíduos homozigotos, o tratamento envolve a administração de ácido fólico, que auxilia na produção de novas células sanguíneas, além de transfusões sanguíneas em casos mais graves de anemia. O controle de possíveis infecções e a manutenção de um bom estado nutricional também são recomendados (MOUYAL, 2021). Quando a HbD se combina com a hemoglobina S ou hemoglobina C, o manejo pode incluir os mesmos tratamentos utilizados para a anemia falciforme, como a hidratação adequada, o uso de analgésicos para controle da dor e a prevenção de infecções (ALMASRI *et al*, 2020).

PROGNÓSTICO

As hemoglobinopatias HbD e HbE são condições hereditárias causadas por mutações no gene da hemoglobina. Essas alterações podem influenciar a gravidade dos sintomas, dependendo da combinação genética (heterozigose ou homozigose) e da coexistência com outras hemoglobinopatias, como a talassemia. Ambas são detectadas com maior frequência em populações específicas, e o prognóstico varia de benigno a potencialmente grave em casos de combinação com outras condições. A qualidade de vida em portadores de HbE depende da gravidade da condição. Casos leves ou isolados geralmente têm bom prognóstico, mas formas combinadas, especialmente com talassemia, podem impactar significativamente o bem-estar e as atividades diárias do paciente. Já no caso da HbD em associação com outras hemoglobinopatias, como a HbS (anemia falciforme), a condição pode levar a complicações mais graves, incluindo crises vaso-occlusivas semelhantes às observadas na anemia falciforme. Nessas situações, o acompanhamento clínico é essencial para prevenir complicações. Em casos isolados de HbD, a qualidade de vida geralmente não é afetada, mas o manejo médico pode ser necessário em combinações mais complexas (WEATHERALL; CLEGG, 2001; COLAH; GORAKSHAKAR; NADKARNI, 2010; STEINBERG *et al*, 2009).

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias**. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Doenças falciformes (DF) e outras hemoglobinopatias. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/pntn/doencas-falciformes-df-e-outras-hemoglobinopatias?utm_source=chatpt.com> Acesso em 27 de dezembro de 2024.

CLÍNICA MÉDICA 2015. Hemoglobinopatia D: características genéticas e clínicas. Disponível em: <<https://clinicamedica2015.iweventos.com.br/upload/trabalhos/FAOZpuLAREu00doOydFbLsHMmdY5.pdf>> Acesso em 27 de dezembro de 2024.

COLAH, R.; GORAKSHAKAR, A.; NADKARNI, A. Global burden, distribution and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Review of Hematology*, v. 3, n. 1, p. 103-117, 2010.

Fucharoen, S., & Weatherall, D. J. (2012). The hemoglobin E thalassemias. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(8), a011734. Disponível em: <<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011734>>.

GERBER, G. F. Doença da hemoglobina E. *Manuais MSD: edição para profissionais*. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/anemias-causadas-por-hem%C3%B3lise/doen%C3%A7a-da-hemoglobina-e>. Acesso em: 8 de janeiro de 2025.

LEONELI, Guilherme G. *et al.* Hb D Los Angeles em família brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 23, p. 142-145, 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/qYn8xBjChJLQ7CG9jBLXhm/?lang=en>>. Acesso em 27 de dezembro de 2024.

MOUYAL, R. A. Hemoglobinopathies: The Case of Hemoglobin D. *Blood Reviews*, v. 45, p. 100746, 2021.

NAOUM, Paulo Cesar; BONINI-DOMINGOS, Claudia R. Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 226-228, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbhh/a/g9cj4B65D67gRF44Ww8Cyp>>. Acesso em 16 de janeiro de 2025.

SILVA, Gabriela Silva Batista *et al.* Hemoglobinopatias: investigação em sangue periférico de acadêmicos de uma universidade de Alfenas - MG. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 19, n. 3, p. 246-250, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/145122>. Acesso em 29 dezembro 2024.

SOUZA, Catarina Isabel Silva *et al.* **Beta-hemoglobinopatias: etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e abordagens terapêuticas**. 2020. Tese de Doutorado.

STEINBERG, M. H.; FORGET, B. G.; HIGGS, D. R.; WEATHERALL, D. J. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. Cambridge: Cambridge University Press, 2009.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. The Thalassaemia Syndromes. Oxford: Blackwell Science, 2001.

PERGUNTAS

1. Qual é a causa da hemoglobinopatia HbE?
 - a) Substituição de glutamato por glutamina na posição 121 da cadeia beta
 - b) Substituição de ácido glutâmico por lisina na posição 26 da cadeia beta
 - c) Deleção de genes da cadeia alfa da hemoglobina
 - d) Mutação no gene HBA2 localizado no cromossomo 16
2. Qual é a prevalência geográfica da hemoglobinopatia HbD?
 - a) Sudeste Asiático
 - b) Noroeste da Índia, Paquistão e Irã
 - c) América do Norte e Europa
 - d) África Subsaariana

3. Como a hemoglobinopatia HbE é herdada?

- a) Autossômica dominante
- b) Ligada ao cromossomo X
- c) Autossômica recessiva
- d) Mitocondrial

4. Quais métodos podem ser usados para diagnosticar hemoglobinopatias como HbD e HbE?

- a) Eletroforese de hemoglobina
- b) Cromatografia líquida de alta performance (HPLC)
- c) Análise molecular (PCR)
- d) Todas as alternativas anteriores

5. Qual sintoma é comum em indivíduos homozigotos para HbE?

- a) Icterícia severa
- b) Anemia leve a moderada
- c) Polimerização da hemoglobina
- d) Crises vaso-occlusivas graves

6. Quais são os sintomas comuns associados às hemoglobinopatias HbD e HbE?

7. Qual é o padrão de herança das hemoglobinopatias HbD e HbE?

8. Como são diagnosticadas as hemoglobinopatias HbD e HbE?

9. Quais são os tratamentos disponíveis para hemoglobinopatias HbD e HbE?

10. Como a mutação na hemoglobina E afeta a sua função?