

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Hemoglobinopatías em Portugal. Introdução*

NUNO CORDEIRO FERREIRA

Há poucos anos uma publicação da O.M.S. revelava-nos que no mundo existem 240 milhões de seres humanos portadores de um gene de uma hemoglobina anormal.

À medida que a mortalidade infantil vai diminuindo, mesmo nos países menos desenvolvidos, graças ao combate à infecção e à desnutrição, o número de crianças com Hbpatías vai sempre aumentando, pesando cada vez mais no orçamento da Saúde Pública de cada estado. Mesmo nos Países onde não há Hbpatías nos seus autóctones, a existência de grande número de emigrantes de regiões onde tais afecções prevalecem, obrigam os Serviços de Saúde a ter em contra este problema. É o caso da França, da Inglaterra ou da Alemanha. Na Itália e na Grécia, a existência de grande número de talassémicos e de focos de drepanocitose, o problema põe-se ainda com maior acuidade. Entre nós, embora não tão grave como naqueles países, terá também de se ter em conta. Os primeiros trabalhos de Carlos Trincão e seus colaboradores, onde tenho a honra de me incluir, mostraram que no nosso País havia focos de talassémia e de drepanocitose, sobretudo nas regiões a sul do Tejo. Alguns com elevada expressão genética.

Estudos efectuados pelo Centro de Controlo das Hemoglobínopatías mostraram que a percentagem de Hemoglobinas anormais era aproximadamente, 1,8 no Sul de Portugal e 0,82 da região de Lisboa (1).

Há 25 anos, num estudo que efectuei em crianças de escolas primárias de Lisboa, encontrei em 0,55 % o estigma talassémico (2).

Outras Hbpatías foram descritas em Portugal —como a Hb D Punjab e Hb J Paris— mas apenas em casos familiares e de um modo esporádico.

Embora haja casos descritos da α —talassémia em autóctones portugueses (3)— a grande maioria dos nossos talassémicos são por alteração das cadeias β . Gertrudes Gomes da Costa (4) refere, em 1986 que estavam referenciados entre nós 33 casos de anemia de Cooley dos quais 22 eram seguidos na nossa Unidade de Hematologia do Hospital de D. Estefânia.

Calculamos que devem existir cerca de 50 casos —o que em relação aos países do Sul da Europa (Grécia e Itália) é um número muito diminuto. Mais difícil é calcular o número de casos de anemia de células falciformes— porque a par dos casos autóctones todos do Sul de Portugal, há

Professor Catedrático de Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatria de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

que contar com os emigrantes dos países africanos de expressão portuguesa. Lavinha (1) em 1987 calculava em pelo menos 100, este número. Calculamos que seja superior pois só na nossa Unidade já foram observados 62.

Também não estão referenciados os números de casos portugueses de Talassodrepanocitose.

A nossa Unidade conta com 13. Se extrapolarmos o número total, partindo dos dados da talassémia major, deve haver entre nós 20 casos.

Há 25 anos, chamámos pela primeira vez a atenção para a heterogeneidade bioquímica da Talassémia (2). Hoje sabe-se que existe também uma heterogeneidade genética.

Está descrita uma grande variedade de mutações, agrupada em 9 haplotipos. O estudo genético que efectuámos em 14 casos de Talassémia major e 5 de Talassodrepanocitose permitiu-nos encontrar 3 mutações β° 39 - em 53 % de cromosomas estudados; β° IVS - 1, nt 1 em 32 % e β^{+} IVS - 1 nt 110 em 10 %, sendo 8 casos homocigotos e 6 duplos heterocigotos. Finalmente encontrámos os haplotipos I - II - IV associados às mutações β° 39 - e β^{+} IVS - 1, nt 110 e o haplotipo V - associado à mutação β° IVS - 1, nt 1.

Lavinha no estudo que efectuou sobre as mutações e os haplotipos em Talassémicos portugueses encontrou, além das mutações e haplotipos indicados, a mutação β^{+} IVS nt 6 e os haplotipos III -VI e VII. Os resultados obtidos permitem-me afirmar que a frequência das mutações e dos haplotipos portugueses é semelhante à dos talassémicos da região mediterrânica.

No que respeita à anemia de células falciformes os estudos genéticos de Antonakaris (6), Wainscoat (7), Kulozik (8) e

outros demonstraram que há 4 haplotipos ligados ao gene β S - e correspondendo a regiões bem definidas de África: Senegal - Benim - África Central e da Ásia: Índia e Arábia.

A estes diferentes tipos correspondem diferentes percentagens de Hb F. e portanto quadros clínicos de gravidade distinta.

Na América do Norte e do Sul existem, os três haplotipos Africanos, pois o gene introduzido fez-se através de emigração forçada de negros.

Em Portugal —os casos autóctones de anemia de células falciformes tem a sua origem na introdução de escravos, a partir do Século XIV, forçados a trabalhar no Alentejo, região endémica nessa época de malária.

Os recentes estudos de Monteiro e cols. (9) sobre as mutações do gene β S, em doentes com anemias de células falciformes são do maior interesse, para confirmar a ideia acima exposta sobre a introdução do gene entre nós.

Em 6 casos de anemia de células falciformes e num caso de talassodrepanocitose observou-se predomínio dos haplotipos β S Bantu (África Central) seguido do β S Senegal, ao contrário do que se passa nos países europeus da bacia do Mediterrâneo - em que o haplotipo predominante é o β S Benim. Podemos explicar esta diferença de haplotipos, pelo facto da introdução do gene se ter feito em Portugal, pelos escravos, vindos da África Ocidental e Central enquanto a introdução na Sicília e na Grécia se fez através de estreitas relações comerciais entre os povos do Magreb e daquelas regiões da Europa meridional já que o haplotipo β S do norte de África - β S Benim foi introduzido possivelmente pelas caravanas de mercadores que faziam o comércio entre o Golfo da Guiné e o Norte de África.

BIBLIOGRAFIA

1. LAVINHA, J.: *Haemoglobinopathies in Portugal* (não publicado).
2. CORDEIRO FERREIRA, N.: *Talassémia - Contribuição para o Estudo da sua Heterogeneidade Bioquímica em Portugal*. Dissertação de Doutoramento, 1964.
3. CORDEIRO FERREIRA, N.: *Talassémia em Portugal. Algumas considerações*. Bol. Cl. H. C. L. 1961, 25: 559-66.
4. GOMES DA COSTA M. GERTRUDES: *β Talassémia, Lipidoperoxidação, Antioxidantes*. Dissertação de Doutoramento, 1986.
5. COUTINHO GOMES, M. P.; GOMES DA COSTA, M. G.; BRAGA, M. L.; CORDEIRO FERREIRA, N.; LOI, A.; PIRASTU, M.; CAO, A.: *β Talassemia mutations in the portuguese population*. Human Genet. 1988; 78: 13-15.
6. ANTONAKARIS, S. E.; BOEHM, C. D.; SERJEANT, G. R.; THEISEN, C. E.; DOVER, G. J.; KAZAZIAN, H. H.: *Origin of the β s-globin gene in blacks. The contribution of recurrent mutation or gene conversion or both*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984; 81: 853-856.
7. WAINSCOAT, J. S.; BELL, J. I.; THEIN, S. L.; HIGGS, D. R.; SERJEANT, G. R.; PETO TEA, WHEATHERALL, D. J.: *Multiple origins of the sickle mutation: evidence from β^s globin gene cluster polymorphisms*. Mol. Biol. Med. 1983; 1: 191-197.
8. KULOZIK, A. E.; WAINSCOAT, J. S.; SERJEANT, G. R.; KAR, B. C.; AL-AWAMY, B.; ESSAN, G. J. F.; FALUSI, A. G.; HAQUE, S. K.; HILALI, A. M.; KATE, S.; RANANSIGHE, WAEP; WHEATHERALL, D. J.: *Geographic survey of β^s -globin gene haplotypes: evidence for an independent Asian origin of the sickle-cell mutation*. Am. J. Human. Genet. 1986; 39: 239-244.
9. MONTEIRO, C.; RUEFF, J.; FALCAO, A. B.; PORTUGAL, S.; WHEATHERALL, D. J.; KULOZIK, A. E.: *The frequency and origin of sickle cell mutation in the district of Coruche/Portugal*. Hum. Genet. 1989; 82: 255-258.