

Co-herança da Hb S [HBB:c.20A>T (p.Glu6Val)] com Hb Saveh [HBB:c.70G>A (p.Val23Ile)] em um paciente brasileiro.

Jéssica Silvério dos Santos^{1*}, Elza M. Kimura¹, Susan Elisabeth Jorge¹, Gisele A. Pedroso¹, Danilo Foga¹, Antônio C. Ferreira¹, Fernando F. Costa², Maria de Fátima Sonati¹.

¹Laboratório de Hemoglobinopatias - Depto. de Patologia Clínica – FCM-UNICAMP

²Centro de Hematologia e Hemoterapia - UNICAMP

Resumo

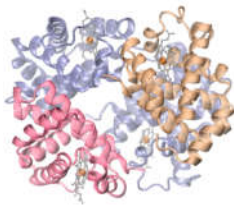
Descrevemos, neste trabalho, o primeiro caso da co-herança de Hb S e Hb Saveh em um paciente brasileiro. Análises da Hb por HPLC geraram a suspeita da presença destas duas Hb variantes. O sequenciamento de DNA revelou a substituição, em heterozigose, no códon 6 (HBB:c.20A>T), relativo à Hb S, e no códon 23 (HBB:c.70G>A), relativo à Hb Saveh. As alterações foram confirmadas por análise familiar. Estudos de função das Hbs revelaram redução da afinidade da Hb Saveh pelo oxigênio (maior valor de p50 em relação à Hb A ou mesmo Hb S).

Palavras-chave:

hemoglobinopatias, Hb S, Hb Saveh.

Introdução

As hemoglobinas (Hb) humanas são tetrâmeros compostos por duas globinas do tipo α e duas do tipo β associados a grupos *heme*, que se ligam à molécula de O₂, transportando-a dos pulmões aos tecidos. Até o momento, estão descritas mais de 1200 variantes estruturais. A Hb variante de maior prevalência é a HbS(β 6Glu>Val) que, em homozigose, é causa da anemia falciforme. Pode ser encontrada concomitantemente à presença de outras variantes.



Casística

Descrevemos aqui um caso de co-herança de Hb S e Hb Saveh diagnosticado em nosso laboratório, no Hospital de Clínicas – Unicamp, em paciente de 63 anos, sexo masculino, brasileiro, de afro-descendência (Tabela 1).

Tabela 1. Dados Hematológicos dos Pacientes.

Eritograma	GV* 10 ⁶ / mm ³	Hb g/dL	HCT %	VCM fL	HCM pg	RDW %	Perfil Hb	Hb A2 %	Hb F %	Hb S %	Hb Saveh %	Ferro µg/dl	Ferritina ng/ml
4,10		10,5	33,1	80,7	25,6	15,9	A2, S, Saveh	3,3	0,1	46,1	42,7	59,0	96,75
VR	4,5-6,1												
		14-18	41-52	80-99	27-32	10-15	A2, A,F	2-4	0-2	-	-	45-160	30-400

*GV=glóbulos vermelhos; Hb=hemoglobina; HCT=hematócrito, VCM=volume corpuscular médio; HCM=hemoglobina corpuscular média; RDW=coeficiente de variação do volume corpuscular médio; VR= valor de referencia

Materiais e Métodos

- Análises proteicas:** eletroforese em acetato de celulose (pH alcalino) e em gel de ágar (pH ácido); HPLC de troca catiônica (para detecção e quantificação da Hb variante); RP-HPLC (para identificação da globina anômala), testes de solubilidade e instabilidade proteica;
- Estudos funcionais** da Hb por método semi-automatizado (*Hemox-Analyzer*);
- Exclusão de α -talassemias** por de multiplex-gap-PCR / gap-PCR e enzimas de restrição;
- Determinação das mutações** nos genes β por **sequenciamento** direto (e exclusão de mutações nos genes alfa).

Resultados e Discussão

- Análises proteicas:** HPLC – Hb S + alargamento do pico de eluição da Hb A (suspeita de uma Hb variante – F.1), RP-HPLC – cadeias δ , α e cadeia β^S com a base alargada (sugerindo co-eluição com outra variante). Demais resultados compatíveis de Hb S (heterozigose).

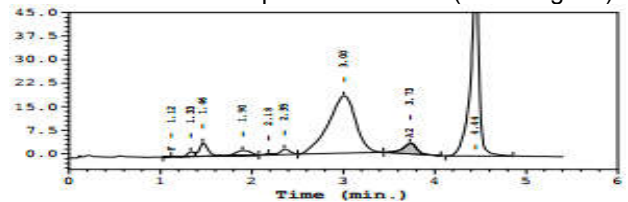


Fig.1. Resultados gerados no HPLC.

- Estudos Funcionais** da Hb: Hb Saveh apresentou afinidade reduzida pelo O₂, com maior valor de p50.(F.2)

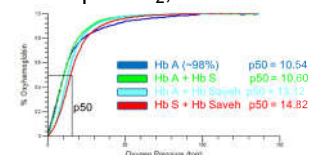


Fig.2. Gráfico de saturação de Hb-O₂.

- Investigação de talassemia α :** não apontou alteração.
- Sequenciamento:** substituições, em heterozigose, no **códon 6** (HBB:c.20A>T), relativo à Hb S, e no **códon 23** (HBB:c.70G>A), relativo à Hb Saveh, descrita apenas em um indivíduo iraniano. Mutação confirmada pelo sequenciamento da fita oposta de DNA e análise familiar, na qual, **3 dos 4 filhos apresentaram a mutação da Hb Saveh, e 1 herdou a mutação Hb S.**

Conclusões

Este trabalho demonstra a importância da utilização de vários métodos no diagnóstico de hemoglobinopatias e que a boa interpretação dos resultados obtidos se fez essencial e nos permitiu a detecção de duas variantes estruturais diferentes, sendo este o primeiro caso detectado da co-herança da Hb S e Hb Saveh em *trans*.

Agradecimentos

Apoio Financeiro: FAPESP, CNPq, CAPES, Faepex.