

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES TOXICOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
CEARÁ

HEMOGLOBINA FETAL EM NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS

ALANO MARTINS PEDROSA

FORTALEZA – 2001

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES TOXICOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO
CEARÁ

HEMOGLOBINA FETAL EM NEOPLASIAS
HEMATOLÓGICAS

ALANO MARTINS PEDROSA

DRA. ALANA JOCELINA MONTENEGRO DE CASTRO
MÉDICA HEMATOLOGISTA DO HEMOCE

MONOGRAFIA APRESENTADA COMO
REQUISITO FINAL DO XV CURSO DE
ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO CEARÁ.

FORTALEZA – 2001

**“...Pois que se uniu a mim, eu livrarei;
E o protegerei, pois conhece o meu nome.
Quando me invocar, eu o atenderei;
Na tribulação estarei com ele;
Ei de livrá-lo e cobrirei de glória.
Será favorecido de longos dias,
E mostrar-lhe-ei a minha salvação”**

Salmo 90

**A ti Senhor, Deus de minha vida, dedico este trabalho.
Sem ti, eu não o teria conseguido. Obrigado! Te amo!**

AGRADECIMENTOS

- **A DEUS, MINHA RAZÃO DE SER , DE EXISTIR.**
- **AOS MEUS PAIS E IRMÃOS, PELA PRESENÇA SEMPRE CONSTANTE, MESMO À DISTÂNCIA, PELA FORÇA E CUMPLICIDADE.**
- **A DRA. ALANA JOCELINA MONTENEGRO DE CASTRO, MINHA ORIENTADORA.**
- **A TODOS AQUELES QUE DURANTE ESTE CURSO DIVIDIRAM CONOSCO SEUS CONHECIMENTOS A FIM DE NOS ENSINAR A SERMOS MELHORES.**
- **AOS MEUS COLEGAS DE TURMA, PELO COMPANHEIRISMO E DESAFIOS QUE DECIDIMOS TRAVAR JUNTOS.**
- **AOS MEUS AMIGOS, PELO APOIO E INCENTIVO QUE ME PROPORCIONARAM.**
- **A TODOS AQUELES, QUE DIRETA OU INDIRETAMENTE, CONTRIBUÍRAM PARA A CONCRETIZAÇÃO DESTE TRABALHO.**

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	06
RESUMO	08
1. INTRODUÇÃO	10
1.1. HEMOGLOBINA	10
1.1.1. TIPOS DE HEMOGLOBINA	11
1.1.2. HEMOGLOBINA FETAL	12
1.2. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS	14
1.2.1. LEUCEMIAS	14
1.2.1.2. FATORES ETIOLÓGICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	15
1.2.1.3. CLASSIFICAÇÃO	16
Leucemia Linfóide Aguda – (LLA)	17
Leucemia Linfóide Crônica – (LLC)	18
Leucemia Mielóide Aguda – (LMA)	18
Leucemia Mielóide Crônica (LMC)	18
1.2.2. LINFOMAS	19
1.2.2.1. FATORES ETIOLÓGICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	19
2. OBJETIVOS	23
3. METODOLOGIA	25
4. RESULTADOS	28
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÃO	44
7. SUMMARY	46
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Prevalência de Neoplasias de Acordo com o Sexo	29
TABELA 2	Distribuição dos Pacientes Analisados por Faixas Etárias	30
TABELA 3	Valores de HbF > 2% nas Neoplasias Hematológicas	31
TABELA 4	Frequência de Pacientes com HbF > 2% de acordo com o Sexo	32
TABELA 5	Distribuição dos Pacientes com HbF > 2% de acordo com a Neoplasia e a Faixa Etária	34
TABELA 6	Distribuição de Pacientes de Acordo com a Concentração de HbF nas Neoplasias	35
TABELA 7	Distribuição de Pacientes com HbF > 2% com Leucemias e Linfomas	36

RESUMO

RESUMO

A concentração de hemoglobina fetal (Hb F) em um indivíduo adulto ou em crianças com idade acima de 1 ano de vida não é, geralmente, maior que 1 a 2% da hemoglobina total. No entanto, níveis elevados de Hb F são observados em grande número de neoplasias hematológicas. Dosagens de Hb F em hemolisados de sangue periférico foram realizados em 176 pacientes com leucemia e linfomas atendidos no ambulatório de hematologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará- HEMOCE. Das 176 amostras analisadas, 102 (58%) eram de pacientes do sexo masculino, enquanto que, 74 (42%) eram do sexo feminino, abrangendo todas as idades. Níveis elevados de Hb F(>2%) foram encontrados em 29 pacientes. Destes, 13 eram do sexo masculino, enquanto que, 16 eram do sexo feminino. Das neoplasias em estudo – leucemias e linfomas – as leucemias mielóides aguda e crônica apresentaram um maior número de casos onde a Hb F estava acima de 2%, sendo achados 10 pacientes com LMC e 6 com LMA. Em relação a faixa etária, níveis elevados de Hb F foram encontrados em maior número entre os pacientes com idade entre 45 a 60 anos de idade.

INTRODUÇÃO

1.1.1. TIPOS DE HEMOGLOBINA

As combinações entre as cadeias de globina resultam em moléculas de hemoglobinas distintas. Essas moléculas são sintetizadas em diferentes fases do desenvolvimento humano: embrionário, fetal e pós-nascimento. Seis meses após o nascimento a molécula de hemoglobina predominante é composta por duas cadeias alfa e duas beta ($\alpha_2 \beta_2$) e designada por HbA. Esta hemoglobina constitui 96% da concentração total dessa proteína, enquanto outro componente com menor teor, formado por pares de cadeias alfa e delta ($\alpha_2 \delta_2$), denominado por HbA₂, apresenta concentração variável de 2,5 a 3,7%. Resquícios de Hb Fetal, formada por um par de cadeias α e um para de cadeias γ ($\alpha_2 \gamma_2$), também podem ser encontrados em indivíduos normais com idade acima de 6 meses numa concentração que varia de zero a 1% (Naoum, 1999; Kellen et al., 1980).

Ao final da gestação, a HbA aumenta, chegando a ser, quando do nascimento, de 20 – 30%, enquanto a Hb F ou hemoglobina fetal ainda representa 70 – 80% da hemoglobina do indivíduo. No quinto mês de vida a HbA atinge níveis semelhantes aos do adulto, e a Hb F passa a representar uma porcentagem mínima como já foi referido (Lorenzi, 1999; Lee et al., 1998; Rapaport, 1978).

Em resumo, no indivíduo adulto temos as seguintes porcentagens de hemoglobina:

HbA----- 95,0 a 98,0%

HbA₂----- 2,5 a 3,7%

HbF ----- 0 a 1,0%

1.1.2. HEMOGLOBINA FETAL

A hemoglobina F é semelhante à hemoglobina A, pois possui em sua estrutura, duas cadeias idênticas àquelas encontradas na hemoglobina A, porém, no lugar das cadeias β há duas cadeias γ . A produção de cadeias α começa durante a vida intra-uterina e continua sempre, enquanto que a produção de cadeias γ começa a decrescer logo após o nascimento e é substituída pelo aumento de produções das cadeias β .

Em 1960, Thomas e col demonstraram que as células precursoras dos eritrócitos (“Stem Cells” ou “células-mãe”) provenientes do fígado fetal produzem HbA e HbF na mesma proporção que os elementos precursores das hemácias presentes na medula óssea. Estas mesmas observações foram confirmadas por outros autores através de métodos diferentes (Zulliacus et al., 1967; Wood e Weatheral, 1973).

A HbF caracteriza-se por ser resistente à desnaturação com a adição de álcalis. Korber, há mais de um século, verificou que a hemoglobina do feto e do recém-nascido difere da hemoglobina do adulto; demonstrando que a hemoglobina do cordão umbilical (HbF) resiste a desnaturação mediante soluções alcalinas concentradas, as quais levam a destruição rápida da hemoglobina de um indivíduo adulto. Essa propriedade da HbF serve de base, ainda hoje, para a sua quantificação química (Oliveira, 1992; Betke et al., 1877).

Na mudança da produção de HbF para HbA não há evidências que indique a presença de duas populações distintas de células. Os resultados mais consistentes mostram que a liberação de células com aumento da concentração de HbA ocorre gradualmente durante o processo do desenvolvimento do recém-

nascido, estabilizando-se entre o 6º e 8º mês de vida (Papayannopoulou et al., 1988; Oliveira, 1992).

Por outro lado, experimentos realizados em fetos de carneiro tem demonstrado que os precursores eritrocitários sintetizam maior concentração de Hb fetal que os eritrócitos maduros (Oliveira, 1992).

Alguns autores sugerem que a mudança da produção de HbF para HbA e A₂ é reversível, observando-se ainda a persistência de aumentos da síntese da HbF, mesmo após o período neo-natal, em certas desordens genéticas (Dainiak et al., 1980; Lorenzi, 1999; Oliveira, 1992; Verrastro, 1996).

Um alto nível de HbF é quase sempre encontrado em certas hemoglobinopatias (talassemia, doença da célula falciforme), nas quais há uma anormalidade congênita afetando a síntese das cadeias β. Em tais condições, a hemoglobina fetal está distribuída irregularmente nas células vermelhas, assim, uma célula pode ter uma concentração anormalmente alta, enquanto outras estão completamente livres da HbF (Bartolozzi et al., 1966).

Níveis elevados HbF podem ser encontrados em um grande número de desordens hematológicas, incluindo tanto as adquiridas como as congênitas. Dentre essas desordens pode-se citar: anemia perniciosa, anemia aplástica, persistência hereditária de HbF (PHHF), anemia megaloblástica, hemoglobinúria paroxística noturna, mieloma, linfomas e leucemias agudas e crônicas (Bartolozzi et al., 1966; Maurer et al., 1972; Miller, 1969; Newman et al., 1973; Sheridan et al., 1976).

Deste ponto de vista, foi feito uma investigação dos níveis de hemoglobina fetal em indivíduos acometidos de leucemias e linfomas.

1.2. NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Chama-se de Neoplasias Hematológicas, ou simplesmente, “doenças hematológicas”, a qualquer enfermidade ou distúrbio que afete a formação ou função das células sanguíneas, comprometendo as células da linhagem vermelha – eritrócitos – e/ou da linhagem branca – leucócitos.

A detecção e diagnóstico das doenças hematológicas, quer devido a deficiência de eritrócitos, quer devido a deficiência de leucócitos normais em número e função, merecem uma atenção especial para se obter uma quantificação exata e análise racional do problema, visando o tratamento e cura dos indivíduos por elas acometidos.

Dentre as doenças hematológicas destacam-se as que envolvem anormalidades na linhagem leucocitária – células de defesa do organismo como as leucemias e linfomas.

1.2.1. LEUCEMIAS

Leucemia é uma doença caracterizada pela proliferação exagerada dos leucócitos fora dos padrões fisiológicos habituais de controle da hematopoese (Wood e Weatheral, 1973).

As leucemias são, na verdade, um grupo de doenças com diferentes fisiopatologias, manifestações clínicas e prognósticos; o seu traço comum é um acúmulo ou proliferação desregular de um dos constituintes da série dos leucócitos na medula óssea (Lee et al., 1998; Korber, 1926; Lorenzi, 1999; Papayannopoulou et al., 1988).

As células leucêmicas invadem e substituem os elementos medulares normais. Nenhum local da medula óssea é poupado. Além disso, as células leucêmicas tanto podem proliferar em outras áreas do sistema retículo-endotelial-- baço, fígado e linfonodos, como invadir órgãos e tecidos não hematológicos, tais como: meninges, trato gastrintestinal, rim e pele (Korber, 1966; Lorenzi, 1999; Oliveira, 1985; Papayannopoulou et al., 1988).

As características básicas são:

- ✓ Variação do número de leucócitos além das faixas de normalidade, podendo alcançar níveis extremos, para mais ou para menos;
- ✓ Desproporção anômala entre os diversos tipos leucocitários com predomínio de um deles;
- ✓ Localização ou proliferação extramedular ou fora dos locais de leucopoesse, com infiltração de tecidos e órgãos;
- ✓ Parada ou retardo de maturação;
- ✓ Insuficiência medular por ocupação do tecido mielóide;
- ✓ Evolução progressiva maligna e fatal (Wood e Weatherall, 1973).

1.2.1.2. FATORES ETIOLÓGICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Embora as causas de leucemias humanas sejam desconhecidas, pode-se considerar que cada tipo de leucemia humana aparece como resultado da interação de vários fatores patogênicos (exposição a uma quantidade crítica de agente ambiental em um indivíduo geneticamente suscetível num determinado período de seu desenvolvimento). Os seguintes fatores são considerados importantes:

- ✓ Fatores ambientais: radiações ionizantes (β e γ); agentes químicos tóxicos; infecções (especialmente virais) e certas condições sócio-econômicas.

- ✓ Fatores individuais – (podem criar condições para o aparecimento das leucemias): hábito de fumar, stress, tipo de atividade profissional.
- ✓ Fatores genéticos e cromossômicos (Lorenzi, 1999; Verrastro, 1996; Lee et al., 1998).

O quadro clínico que se apresenta decorre, predominantemente, da insuficiência medular por ocupação do tecido mielóide, levando à produção deficiente das células sanguíneas e perda de função orgânica.

As leucemias agudas são acompanhadas de anemia, febre e hemorragia. A presença desses três sinais forma uma tríade muito sugestiva da doença (Lorenzi, 1999; Wood e Weatheral, 1973).

Como a acometimento geral do organismo, os sintomas são de ordens diversas, incluindo infecções das vias aéreas superiores, hepatomegalia, esplenomegalia, rarefação cutânea, dores ósseas e articulares e sintomas neurológicos, dentre outros (Lorenzi, 1999; Lee et al., 1998; Oliveira, 1985; Wood e Weatheral, 1973).

1.2.1.3. CLASSIFICAÇÃO

Tradicionalmente, as leucemias são classificadas com base no tipo celular envolvido e no estado de maturidade das células leucêmicas. Assim, as leucemias agudas caracterizam-se pela presença de células muito imaturas (denominadas blastos) e por uma evolução rapidamente fatal em pacientes não-tratados (Lee et al., 1998).

As leucemias crônicas, por outro lado, estão associadas, pelo menos no início, a leucócitos bem diferenciados (maduros) e com uma evolução relativamente indolente.

São reconhecidas duas variantes principais das leucemias agudas e crônicas: linfocíticas (ou linfóides) e mielocíticas (ou mielóides). Por conseguinte, uma classificação simples apresentaria quatro padrões de leucemia:

- ✓ Leucemia linfóide aguda (LLA);
- ✓ Leucemia linfóide crônica (LLC);
- ✓ Leucemia mielóide aguda (LMA);
- ✓ Leucemia mielóide crônica (LMC).

◆ **Leucemia Linfóide Aguda – (LLA)**

A leucemia linfóide aguda é caracterizada pela presença de grande porcentagem de blastos linfóides ou linfoblastos no sangue periférico e na medula óssea (Lee et al., 1998).

A LLA é principalmente uma doença de crianças e adultos jovens, constituindo 80% das leucemias agudas da infância, com pico maior de incidência entre 2 e 5 anos. A LLA representada a forma mais freqüente dos cânceres da infância (30 à 35% de todos os cânceres da infância) (Oliveira, 1985)

◆ **Leucemia Linfóide Crônica – (LLC)**

Esta doença linfoproliferativa é relativamente rara em nosso meio, caracterizando-se por um quadro clínico benigno, evolução lenta e grande leucocitose no sangue devido a um aumento acentuado de linfócitos de tipo maduro, com raras formas blásticas circulantes (Lee et al., 1998; Lorenzi, 1999; Oliveira, 1985).

◆ **Leucemia Mielóide Aguda – (LMA)**

As LMA acometem todas as idades e ambos os sexos, mas afetam principalmente adultos entre 15 e 39 anos de idade, do sexo masculino, constituindo somente 20% das leucemias da infância (Lee et al.,1998; Verrastro, 1996).

As LMA caracterizam-se pela proliferação anômala dos precursores granulocíticos da medula óssea, resultando em células de aspectos variados, desde formas muito indiferenciadas (blastos) até células de aspectos bem mais diferenciados (Lorenzi, 1999; Oliveira, 1985).

◆ **Leucemia Mielóide Crônica (LMC)**

Caracteriza-se como uma proliferação de células mielóides granulocíticas que mantêm sua capacidade de diferenciação (Lorenzi, 1999; Lee et al., 1998; Verrastro, 1996).

A LMC é levemente predominante no homem e corresponde a 15 a 20% de todas as leucemias no adulto. Seu pico de incidência é em torno da 5ª ou 6ª década de vida (Lee et al., 1998; Lorenzi, 1999; Oliveira, 1985).

1.2.2. LINFOMAS

Os linfomas são neoplasias malignas caracterizadas pela proliferação de células nativas dos tecidos linfóides, ou seja, linfócitos, histiócitos, seus precursores e derivados (Lee et al., 1998).

Os linfomas podem situar-se principalmente em gânglios linfáticos, sendo então denominados ganglionares ou linfonodais, como também podem iniciar-se em estruturas linforeticulares não ganglionares, sendo então denominados linfomas extra-ganglionares ou extra-nodais, como por exemplo, os linfomas primários do tubo digestivo e da pele (Verrastro, 1996).

No grande grupo de linfomas, a Doença de Hodgkin (linfoma de Hodgkin) é segregada de todas as outras formas, que constituem os Linfomas Não-Hodgkin. Embora ambas as formas sejam oriundas dos tecidos linfóides, a doença de Hodgkin é separada em virtude da presença de um aspecto morfológico unificador característico: a célula gigante de Reed-Sternberg (Lee et al., 1998; Oliveira, 1985).

1.2.2.1. FATORES ETIOLÓGICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A etiologia dos linfomas permanece desconhecida. A maioria dos mecanismos postulados para o desencadeamento das leucemias é aplicável aos linfomas, sobretudo em suas formas não-hodgkinianas (Oliveira, 1985).

Várias teorias foram propostas considerando os linfomas como condições infecciosas, hereditárias, resultantes de exposições a agentes mutagênicos, desordens imunológicas e finalmente, uma doença neoplásica (Lee et al.,1998; Lorenzi, 1999; Verrastro, 1996).

O conceito mais aceito na atualidade é de que os linfomas tenham uma etiologia viral, associada a uma resposta imunológica atípica (Oliveira, 1985).

Muitos pacientes procuram o médico por terem notado um aumento dos gânglios ou de uma massa abdominal. Outros apresentam queixas referentes a dores abdominais, vômitos, massas faríngeas, ou mesmo sangramentos gastrointestinais (Lee et al., 1998).

Podem estar presentes também dores nas costas e pernas, tosse, manifestações neurológicas, febre, sudorese noturna e perda de peso, dentre outros (Lorenzi,1999).

Na doença de Hodgkin, o tecido ganglionar é substituído por uma população celular heterogênea na qual incluem-se linfócitos, plasmócitos, eosinófilos, fibrócitos e fibroblastos, e pela presença de uma célula reticular, binucleada, de grande porte, com nucléolos proeminentes e eosinofílicos, a célula de Sternberg (Lorenzi, 1999; Oliveira,1985).

A DH incide em todas as idades, porém observa-se uma distribuição etária bimodal, com o aparecimento do primeiro pico no final da segunda década de vida e um segundo pico após a 6ª década. Observa-se também uma

prevalência maior nos homens que nas mulheres (Lorenzi, 1999; Oliveira,1985; Verrastro, 1996).

Os linfomas não-hodgkin (LNH) se caracterizam por proliferações clonais de linfócitos T, linfócitos B ou de células reticulares (Lee et al., 1998).

No nosso meio há prevalência de LNH no sexo masculino em relação ao feminino, e a idade em que é efetuado o diagnóstico dos LNH é de 50 anos, aproximadamente (Lorenzi, 1999).

OBJETIVO

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a presença de hemoglobina fetal em pacientes acometidos de Leucemias e Linfomas atendidos no ambulatório de hematologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), no período de agosto à dezembro de 2000.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a prevalência da hemoglobina fetal acima de 2% nos vários tipos de leucemias e linfomas.

Avaliar a prevalência da hemoglobina fetal acima de 2% de acordo com o sexo e faixa etária dos pacientes.

METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

Para se avaliar a presença de hemoglobina fetal em alguns tipos de neoplasias hematológicas, foi realizado um estudo em 176 indivíduos portadores de leucemias e linfomas atendidos no ambulatório de hematologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), no período de agosto à dezembro de 2000, quando estes pacientes eram submetidos a outros exames por ocasião de retorno médico.

Dos indivíduos em estudo, 102 eram do sexo masculino e apenas 74 eram do sexo feminino, abrangendo todas as faixas etárias.

Todos os pacientes se encontravam em tratamento quimioterápico e alguns já em remissão completa da doença, com os seguintes diagnósticos: LMC (39 pacientes); LMA (13 pacientes); LLC (22 pacientes); LLA (3 pacientes) LNH (66 pacientes); DH (33 pacientes).

As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa e colocadas em frascos contendo anticoagulante EDTA a 10%. As referidas amostras eram mantidas à temperatura de +4°C e analisadas no laboratório de hemoglobina do HEMOCE num período máximo de uma semana.

A metodologia utilizada no estudo foi de acordo com a descrita por Betke, 1959; cujo princípio se baseia no fato de que a hemoglobina fetal é resistente a soluções alcalinas, enquanto que as hemoglobinas A₁, A₂ e os tipos anormais são facilmente desnaturáveis pelas mesmas (Naoum et al.; Naoum e Domingos, 1995; Betke, 1959).

O método de Betke é muito sensível para detectar pequenas variações de HbF. Neste trabalho apenas as concentrações acima de 2% de HbF foram consideradas como referenciais para se determinar os níveis elevados de HbF.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

O presente trabalho fornece dados sobre os níveis de hemoglobina fetal em 176 pacientes acometidos de leucemias e linfomas atendidos no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará – HEMOCE.

Das 176 amostras analisadas, 102 (58%) foram de pacientes do sexo masculino, enquanto que, 74 (42%) pertenciam a pacientes do sexo feminino. A distribuição da população analisada pelas respectivas doenças hematológicas, demonstrou: 39 pacientes (22,2%) com LMC; 13 (7,4%) com LMA; 22 (12,5%) com LLC; 3 (1,7%) com LLA; 66 (37,5%) com LNH e 33 pacientes (18,7%) com DH (Tabela 1).

Em relação a faixa etária, abrangeu-se indivíduos de todas as idades, encontrando-se na população total estudada um maior número de indivíduos entre os 45 a 60 anos de idade, correspondendo a 58 (32,95%) dos 176 pacientes. Na faixa etária que vai de um ano aos doze (12) anos de idade apenas 1 (0,57%) caso foi encontrado (tabela 2)

Níveis de HbF elevados (acima de 2%) foram encontrados em 29 pacientes. Destes, 10 (34,5%) pertencem ao grupo de pacientes com LMC; 6 (20,7%) ao grupo de LMA; 3 (10,3%) ao grupo de LLC; 7 (24,2%) ao grupo de LNH; 3 (10,3%) ao grupo de DH. Nenhum caso de HbF com valores acima de 2% foi encontrado entre os pacientes que apresentavam LLA (Tabela 3).

A tabela 4 ilustra a relação existente entre o sexo dos pacientes, cujas concentrações de hemoglobinas F se encontravam elevadas, com as doenças hematológicas.

Apenas 13 (12,74%) casos dos 102 pacientes do sexo masculino apresentaram níveis aumentados de Hb F, enquanto que, dos 74 pacientes do sexo feminino, 16 (21,62%) tinham Hb F aumentada.

Tabela 1: Prevalência de neoplasias de acordo com o sexo.

NEOPLASIAS	Nº PACIENTES ANALISADOS	SEXO	
		M	F
LMC	39	22	17
LMA	13	04	09
LLC	22	11	11
LLA	03	01	02
LNH	66	47	19
DH	33	16	17
TOTAL	176	102	74

Os valores estão expressos em números de pacientes analisados divididos de acordo com o sexo.

Tabela 2: Distribuição dos pacientes analisados por faixa etária.

FAIXA ETÁRIA	Nº DE PACIENTES POR IDADE
1a — 12	01 (0,57%)
12 — 20	11 (6,25%)
20 — 35	37 (21,03%)
35 — 45	26 (14,77%)
45 — 60	58 (32,95%)
60 —	43 (24,43%)
Total	176 (100%)

Os valores estão expressos em números de pacientes divididos de acordo com a faixa etária. O número entre parenteses representam a percentagem equivalente.

Tabela 3: Valores de Hg F >2% nas neoplasias hematológicas.

NEOPLASIAS	Hg F >2%
LMC	4,29 ± 2,67 (10)
LMA	3,08 ± 0,72 (6)
LLC	2,41 ± 0,09 (3)
LNH	2,42 ± 0,20 (7)
DH	2,64 ± 0,42 (3)

Não foi observada Hg F >2% em pacientes com LLA. Os valores estão expressos com a média ± EPM. O número entre parenteses corresponde ao número de pacientes com neoplasias que apresentam HgF >2%.

Tabela 4: Frequência de pacientes com HbF acima de 2% de acordo com o sexo

NEOPLASIAS	Nº DE PACIENTES COM Hb FETAL ACIMA DE 2%	SEXO	
		M	F
LMC	10 (25.64%)	4 (10.25%)	6 (15.38%)
LMA	6 (46.15%)	1 (7.69%)	5 (38.45%)
LLC	3 (13.63%)	2 (9.08%)	1 (4.53%)
LLA	0	0	0
LNH	7 (10.6%)	5 (7.57%)	2 (3.03%)
DH	3 (19.09%)	1(6.36%)	2 (12.63%)

Os valores estão distribuídos conforme a patologia estudada e dentre estas de acordo com o número de pacientes que apresentaram HbF >2% sendo demonstrados conforme o sexo (Referência com relação ao número total de pacientes por patologia apresentada).

A relação entre a faixa etária dos indivíduos com HbF elevada e as doenças hematológicas é expressa na tabela 5.

Os resultados obtidos, levando-se em conta a idade não mostraram dados muito expressivos para relacioná-los com o alto ou baixo percentual de hemoglobina fetal.

A dosagem da HbF apresentou resultados bastante significativos nos grupos de LMA e LMC. Dos 13 pacientes com LMA analisados, 6 (46,1%) apresentaram HbF em concentração maior que 2%; dos 39 casos de LMC, 10 (25,6%) apresentaram elevação na hemoglobina F (Tabela 6).

Dos 77 casos de leucemia investigados, a Hb F estava aumentada em 19 casos, isto é, 24,7% dos pacientes com leucemias apresentavam níveis altos de Hb F. Dos 99 casos de linfomas analisados, 10 (10,1%) apresentavam aumento de Hb F. Vemos, assim, um maior aumento entre as leucemias que nos linfomas (Tabela 7).

Tabela 5: Distribuição de pacientes com Hg >2% de acordo com a neoplasia e faixa etária.

Faixa Etária	Neoplasias					
	LMC	LMA	LLC	LLA	LNH	DH
1a — 12	-	-	1	-	-	-
12 — 20	-	-	-	-	-	1
20 — 35	2	1	-	-	3	-
35 — 45	2	3	-	-	1	1
45 — 60	4	1	1	-	1	1
60 —	2	1	1	-	2	-
Total	10	6	3	-	7	3

Os valores estão expressos em números de pacientes com Hg >2% de acordo com a faixa etária e neoplasias.

Tabela 6: Distribuição de pacientes de acordo com a concentração de hemoglobina fetal nas neoplasias.

NEOPLASIA	N	HB F	
		> 2%	< 2%
LMC	39	10 (25,64%)	29 (74,36%)
LMA	13	6 (46,15%)	7 (53,85%)
LLC	22	3 (13,63%)	19 (86,37%)
LLA	3	0 (0%)	3 (100%)
LNH	66	7 (10,6%)	59 (89,4%)
DH	33	3 (9,09%)	30 (90,91%)

Os valores estão expressos em números de pacientes com concentração de Hb F maior e menor que 2% por cada tipo de neoplasia. Os números entre parênteses representam a percentagem encontrada para cada neoplasia.

Tabela 7: Distribuição de pacientes com Hb F >2% com leucemias e linfomas

Neoplasia	Número de pacientes analisados	Número de pacientes com Hb F >2%
Leucemias	77	19 (24,7%)
Linfomas	99	10 (10,1%)
Total	176	29

Os valores estão expressos em números de pacientes com leucemia e linfoma que apresentaram Hb F maior que 2% . Os números entre parênteses representam a porcentagem de pacientes com leucemia e linfoma que apresentaram nível elevado de Hb F.

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A concentração de Hb F nas crianças, depois do primeiro ano de vida, e em adultos não é, geralmente, maior que 1 a 2% da hemoglobina total. Níveis mais altos do que este sugerem uma rara anomalia congênita conhecida como “persistência de hemoglobina fetal”, bem como podem estar presentes em numerosas doenças hematológicas (Bartolozzi et al., 1966; Beaven et al., 1960).

Os resultados obtidos no presente estudo confirmam prévias observações de que em muitas formas de leucemias e linfomas, elevados níveis de Hb F podem ser encontrados em alguns estágios da doença.

Embora se tenha observado neste trabalho uma ligeira prevalência de Hb F elevada entre a população feminina em relação aos pacientes do sexo masculino, não se pode fazer nenhuma correlação entre o sexo dos pacientes com doenças hematológicas e alto ou baixo percentual de Hb F, visto ainda que, na literatura, nenhum relato associando o sexo ao nível de Hb F foi encontrado.

Neste estudo, a elevação de Hb F mais significativa foi encontrada em um paciente de LMC, com concentração de 19% . Nos demais casos de neoplasias os números variaram de 2 a 5%.

Dentre as doenças hematológicas estudadas, observou-se que o maior número de casos de elevação da Hb F estavam entre os pacientes de LMA e LMC. Os mesmos resultados foram encontrados em um estudo realizado por Bartolozzi e Marianelli, em 1966, onde dos 3 casos de leucemia mielóide aguda e dos 3 casos de leucemia mielóide crônica estudados, foram achados níveis de Hb F muito altos em todos os casos, variando de 5 a 38,5%.

Polosa et al., em 1957, realizou um estudo em 20 casos de vários tipos de leucemia, encontrando níveis aumentados de Hb F na leucemia hemocitoblástica e leucemia mielóide crônica, cujos valores em média eram de 6,4 e 4,4%, respectivamente.

O número de casos achados em nosso trabalho, em que a Hb F estava aumentada para mais de 2% foi de 29 (16,5%) das 176 amostras analisadas. Valores semelhantes foram descritos por Beaven et al. (1960) ao estudar 33 casos de leucemia, dos quais 5 (15,15%) tinham níveis de Hb F aumentado, mas nenhum era maior que 10%.

Em um estudo realizado com 193 adultos acometidos de doenças hematológicas, foram encontrados 87 pacientes com valores maiores de 3,1% de Hb F. A maioria destes pacientes tinham desordens mieloproliferativas com ou sem outros tipos de doenças neoplásicas (Newman et al., 1973).

Entretanto, em um outro estudo realizado com 50 pacientes leucêmicos do Hemocentro de Campinas, nenhuma elevação nos níveis de Hb F foi observada. Nestes pacientes, a dosagem de Hb F variou de 0,21 a 1,97% (Silva e Grotto, 1997).

Hardisty relatou os casos de 4 crianças com leucemia mielóide do tipo juvenil, nos quais os níveis de Hb F variaram entre 40 a 50% (Bartolozzi et al., 1966). Raper (1963), em 3 casos de um total de 6 de leucemia aguda em crianças, encontrou um aumento no número de células vermelhas contendo Hb F quando comparado com o normal.

Outros autores encontraram níveis da hemoglobina álcali-resistente (Hb F) maiores que 2% em 7 de 8 crianças com leucemia mielóide aguda, e em 6 de 9 crianças com leucemia mielóide crônica (Ozsoylu, 1970).

Em outro estudo, feito com 11 crianças com leucemia, foi encontrado aumento no nível de Hb F na maioria delas, e concluiu-se também que a Hb F não era distribuída uniformemente em todas as células vermelhas (Kiossoglou et al., 1963).

Esses resultados, junto com aqueles da literatura, mostram que no curso de leucemia em crianças um aumento moderado no nível de Hb F é muito comum (< 10%), enquanto que níveis muito mais aumentados que este valor são encontrados apenas raramente (Bartolozzi e Marianelli, 1966). Uma notável exceção é a forma juvenil da leucemia mielóide crônica, em que a Hb F compreende valores de 30-70% do total da hemoglobina. Esta forma de leucemia é caracterizada por: trombocitopenia, resposta pobre ao tratamento, aumento no nível de Hb F e uma faixa etária de um ano e meio a três anos e meio. A leucemia mielóide crônica juvenil (LMCJ) distingue do tipo adulto, pois afeta apenas as crianças (Maurer et al., 1972).

Shuster et al., em 1960, relatou um caso de uma menina de 12 anos com leucemia mielóide do tipo juvenil, na qual a concentração de Hb F era de 20%. Este caso de Shuster, bem como os apresentados por Hardisty e Bartolozzi, apesar de terem nível de Hb F aumentado, não satisfazem todos os critérios na definição aceita de leucemia mielóide juvenil. Por essa razão, Bartolozzi et al. (1966) considerou que a subdivisão da leucemia mielóide no tipo juvenil parece ser uma super-simplificação quando apenas considera o nível de Hb F (Shuster et al., 1960).

O mecanismo responsável pelo aumento da Hb F em indivíduos adultos não está completamente esclarecido.

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar o nível aumentado de Hb F nas doenças hematológicas. Com o declínio gradual na síntese da cadeia γ depois do nascimento, e depois da substituição da síntese da cadeia β (mudança de Hb F para Hb A₁) durante o primeiro ano de vida, apenas poucos clones de eritroblastos mantêm sua capacidade para sintetizar a cadeia γ , e estes são responsáveis por 1% de Hb F encontradas em adultos (Pagnier et al., 1977; Papayannopoulou et al., 1980; Alter, 1979; Stamatoyannopoulos et al., 1985).

O aparecimento de altos níveis de Hb F em pacientes com leucemias e linfomas, bem como em outras doenças hematológicas, indica um retorno a síntese da própria cadeia γ para estimulação destes clones por algum mecanismo de retroalimentação (feedback). A distribuição irregular de Hb F através da população de células vermelhas sustentam esta hipótese. Se este mecanismo é admitido, então pode ser visto que ele é mais eficiente quando produz efeitos adiantados na infância do que quando os produz na vida adulta. É provável que este mecanismo de controle da síntese da Hb F não é, ou não é apenas, o efeito da baixa tensão de oxigênio nos tecidos, visto que ele tem sido observado que em pacientes com doenças cardíacas congênitas acianótica e cianótica a mudança para Hb A₁ não é retardada, nem há nível de Hb F aumentado em grupos etários mais velhos (Raper, 1963; Bartolozzi e Marianelli, 1966).

De acordo com Baglioni (1963), em pacientes severamente anêmicos a diferenciação das stem cells para células vermelhas é conforme um número limitado de divisões celulares, enquanto que na eritropoiese normal um número

considerável de divisões é necessário para maturação do estágio de eritroblasto para células vermelhas maduras. Depois, um pequeno número de divisões de células vermelhas contém quantidades consideravelmente maiores de Hb F do que as células resultantes de um grande número de divisões. Isto é o mecanismo responsável pelo alto nível de Hb F encontrado em pacientes anêmicos (Bartolozzi e Marianelli, 1966).

Tem sido mostrado, entretanto, que na leucemia, além deste mecanismo hipotético, há outros fatores influenciando a síntese de Hb F e a estrutura das células vermelhas. Estes fatores presumivelmente causam uma profunda mudança na medula óssea de pacientes leucêmicos, e pode produzir condições celulares ambientais nas quais a síntese de uma cadeia é mais fácil do que a síntese de outra. De fato, há numerosos casos relatados de uma mudança de grupo sanguíneo em leucemia, e do surgimento de Hb H que é uma hemoglobina composta por quatro cadeias β (Pagnier et al., 1977; Salmon, 1976).

É, portanto, visto que em leucemia há um aumento no nível de Hb F em um grau moderado, como também tem sido encontrado em várias outras doenças hematopoiéticas. Embora se observem também aumento nos níveis de Hb F nos linfomas, poucos estudos têm sido feito relacionando os mesmos.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Níveis elevados de Hb F podem ser observados em algumas desordens hematológicas adquiridas ou congênitas. O presente trabalho identificou que das 176 amostras analisadas, 29 apresentaram níveis elevados de Hb F.

Das 29 amostras que mostraram aumento de Hb F, 13 eram de pacientes do sexo masculino, enquanto que, 16 eram do sexo feminino.

Os indivíduos com faixa etária de 45 a 60 anos de idade obtiveram uma maior prevalência de Hb F aumentada.

Dentre as leucemias e linfomas, as leucemias mielóide crônica e mielóide aguda obtiveram um maior número de níveis altos de Hb F.

Conclui-se que em alguns casos de doenças hematológicas a concentração de Hb F se encontra elevada, com níveis superiores a 2%. A relação dos níveis de Hb F com o sexo e idade dos pacientes ainda não está esclarecida, bem como o mecanismo pelo qual ocorre aumento da Hb F.

SUMMARY

7. SUMMARY

The fetal hemoglobin concentration (Hb F) in an adult individual or in a child with one year old or more, it is not, generally, bigger than 1-2% of total hemoglobin. Furthermore, high levels of Hb F were observed in a big number of hematologic neoplasms. Fetal hemoglobin dose in derived peripheral blood were carried out in 176 patients with leukemias and lymphomas. They were assisted at Ceará Hemotherapy and Hematology Center – HEMOCE. 176 specimens analysed, 102 (58%) were male patients, as long as, 74 (42%) were female patients. This analysis included all ages. High levels of Hb F (>2%) were encountered in 29 patients. Of this, 13 male patients, as long as, 16 female patients. Of these neoplasms in this study- leukemias and lymphomas- acute myeloid leukemia and chronic myeloid leukemia presented a high number of cases, where the Hb F were 2% above. 10 patients with CML and 6 patients with AML. High levels of Hb F were encountered in a big number of patients with 56 to 60 years old.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTER, B. P. Fetal erythropoiesis in bone marrow failure syndromes. Cellular and molecular regulation of hemoglobin switching. **Grune and Stratton**, New York.
- BAGLIONI, C. Correlation between genetics and chemistry of human hemoglobins. **Molecular Genetics**. Part I, p. 405, 1963.
- BARTOLOZZI, G.; MARIANELLI, L. Estimation of foetal haemoglobin in leukaemia. **Acta Haematologica**, 35: 214-218, 1966.
- BEAVEN, G. H.; ELLIS, M. J. C. Studies on human foetal haemoglobin: II Foetal haemoglobin levels in healthy children and adults and in certain haematological disorders. **Brit. J. of Haemat.** 6: 201-220, 1960
- BETKE, K.; MARTI, H. R.; SCHLICH, I. Estimation of small percentages of foetal haemoglobin. **Nature**, v. 184, p. 1877-1878, 1959.
- DAICE, J. V.; LEWIS, S. M. **Practical haematology**. Sixth edition, Churchill Livingstone, New York, 1984.
- DAINICK, N.; HOFFMAN, R. Hemoglobin F production in testicular malignancy. **Cancer**, v. 45, p. 2177-2180, 1980.
- DOMBRET, H. **Leucémies aiguës**. Impact internat, Paris, janvier, 1996.

- KELLEN, J. A.; BUSH, R. S.; MALKIN, A. Alkali-Resistant hemoglobin (Hb F) in patients. **Cancer**, v. 45, p. 1448-1450, 1980.
- KIOSSOGLON, K. A.; WOLMAN, I. J. Garrison, M. Fetal hemoglobin – containing erythrocytes. I. Counts of cells stained by the acid elution method compared with alkali denaturation measurements. **Blood**, v. 21, p. 553, 1963.
- KORBER, E. CITED BY BISCHOFF, H. Inaugural dissertations. Dorpat, Ztschr. Exp. Med. 48: 472, 1926.
- LEE, G. R. et al. **Wintrobe hematologia clínica**. São Paulo: Manole, 1998. v.1.
- LORENZI, T. F. **Manual de hematologia**. 2.ed. Rio de Janeiro: Médica e Científica, 1999.
- MAURER, H. S. et al. Similarities of the erythrocytes in juvenile chronic myelogenous leukemia to fetal erythrocytes. **Blood**, v. 39, p. 778-784, 1972.
- MILLER, D. R. Raised foetal haemoglobin in childhood leukaemia. **Brit. J. Haemat.**, v. 17, p. 103-109, 1969.
- NAOUM, P. C.; Domingos, C. R. B. **Atualização de técnicas para hemoglobinopatias**. UNESP, São José do Rio Preto, SP, 1995.
- NAOUM, P. C. et al. **Manual técnico para detecção de hemoglobinopatias frequentes**. UNESP, Instituto de biociências, letras, ciências exatas. S. D.
- NAOUM, P. C. **Hemoglobinopatias e talassemias**. Sarvier, SP, 1997.

- NAOUM, P. C. **Eletroforese- Técnicas e diagnósticos**. Editora Santos, 2.ed. SP, 1999.
- NEWMAN, D. R.; Pierre, R. V. and Linman, J. W. Studies on the diagnostic significance of hemoglobin F levels. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 48, p. 199-202, 1973.
- OLIVEIRA, M. L. V. C. **Hemoglobina fetal em neoplasias da infância**. Trabalho apresentado como requisito final ao VI Curso de especialização em Hematologia e Hemoterapia- HEMOCE, UFC, Fortaleza, 1992.
- OLIVEIRA., H. P. **Hematologia clínica**. Atheneu, 3. ed., RJ, 1985.
- OZSOYLU, S. Fetal hemoglobin in various forms of childhood leukemia: relation to relapse and remission. **Clin Pediatr.**, v. 9, p. 152-156, 1970.
- PAGNIER, J.; LOPEZ, M. et al. Na unusual case of leukemia with high fetal hemoglobin: demonstration of abnormal hemoglobin synthesis localized in a red cell clone. **Blood**, v. 50, p. 249-258, 1977.
- PAPAYANNOPOULOU, T.; VICHINSKY, E.; STAMATOYANNOPOULOS, G. Fetal Hemoglobin production during acute erythroid expansion. **Brit. J. of Haematology**, v. 44, p. 535-546, 1980.
- PAPAYANNOPOULOU, T.; KNITTER, G. et al. Cooperative enhancement of F- cell formation in baboons treated eith erythropoietin and hydroxyurea. **Blood**, v. 72, p. 817-819, 1988.

- POLOSA, P.; MOTTA, L. E.; FALSAPERLA, A. Comportamento della Hb alcali-resistente in alcune emopatie e anemie. **Prog. Med.**, v. 13, p. 175, 1957.
- RAPAPORT, S. I. **Introduccion a la hematologia**. Salvat editores, Barcelona, 1997
- RAPAPORT, S. I. **Introdução à hematologia**. Editora Harper & Row, SP, 1978.
- RAPER, A. B. The occurrence of foetal erythropoiesis after infancy. **Arch. Dis. Childh**, v. 38, p. 553, 1963.
- SALMON, C. Blood group changes in preleukemie states. **Blood cells**, v. 2, p. 212-220, 1976.
- SHERIDAN, B. L. et al. The patterns of foetal haemoglobin production in leukaemia. **Brit. J. Haematology**, v. 32, p. 487-506, 1976.
- SHUSTER, S. et al. Leukaemia and foetal haemoglobin: a case study. **Brit. Med. Journal**, v. 2, p. 1556-1558, 1960.
- SILVA, E. M.; GROTTTO, H. Z. **Produção de hemoglobina fetal e relação das cadeias gamaG e gamaA em pacientes com leucemias agudas e crônicas**. Trabalho apresentado no V Congresso interno de iniciação científica da UNICAMP, 18, 1997.

STAMATOYANNOPOULOS G. et al. Hb F production in stressed erythropoiesis: Observations and Kinetic models. **Ann NY Acad Sci**, v. 445, p. 188, 1985.

THOMAS, E. D. et al. In vitro synthesis of foetal and adult haemoglobin by foetal haematopoietic tissues. **Nature**, v. 185, p. 396, 1960.

TONDO, C. V. **Estrutura molecular da hemoglobina "Porto Alegre"**. Editora da URGs, Porto Alegre, 1972.

ZULLIACS, H.; OTTELIN, A. M. Hemoglobins in the blood of human embryos. **Biol. Neonatal**, v. 11, p. 389, 1967.