



CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TAYLA NAYARA GIANFELICE

**ESFEROCITOSE HEREDITARIA: UMA ANEMIA
HEMOLÍTICA**

Apucarana
2022

TAYLA NAYARA GIANFELICE

**ESFEROCITOSE HEREDITARIA: UMA ANEMIA
HEMOLÍTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciada em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Dra. Sara Mataroli de Godoy

Apucarana
2022

TAYLA NAYARA GIANFELICE

ESFEROCITÓSE HEREDITÁRIA: UMA ANEMIA HEMOLÍTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas da Faculdade de Apucarana – FAP, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas, com nota final igual a _____, conferida pela Banca Examinadora formada pelos professores:

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Sara Mataroli de Godoy
Faculdade de Apucarana

Prof. Me. Udson Mikalouski
Faculdade de Apucarana

Prof. Dr. Eduardo Augusto Ruas
Faculdade de Apucarana

Apucarana, _____ de _____ de 2022.

SUMÁRIO

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
1.1 Células.....	5
1.2 Membrana plasmática	6
1.3 Eritrócitos.....	6
1.4 Membrana eritrocitária	7
1.5 Anemia	11
1.6 Esferocitose Hereditária.....	12
2. REFERÊNCIAS	15
3 ARTIGO	18
4. ANEXO: NORMAS DA REVISTA TERRA & CULTURA.....	26

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 Células

A célula é a unidade estrutural básica de todos os seres vivos, é a menor unidade viva de um organismo. A junção de várias células forma tecidos que, por sua vez, estruturam-se para formar os órgãos que constituem os sistemas e que, por fim, formam um organismo como o corpo humano (SILVA; CERQUEIRA, 2005).

Em uma visualização feita em 1663 por Robert Hooke, enquanto analisava cortiça em um microscópio, foram evidenciadas infinitas câmaras com espaços minúsculos, que Hooke nomeou de célula (do latim *cella*, significando pequeno compartimento). Em 1837 Jean Evangelista Purkyne, conseguiu observar grãos pequenos ao observar um tecido vegetal através do microscópio. No ano seguinte os pesquisadores alemães Mathias Schleiden e Theodor Schwann formaram a teoria celular, onde todos os seres vivos são formados por células (LOPES; ROSSO, 2010).

Ainda que os organismos vivos apresentem várias diferenças entre si, de maneira geral, as células possuem estrutura e composição química similares. Dois grandes grupos de células devem ser distinguidos, entretanto, as células procariotas e as eucariotas. Células procariotas são desprovidas de organelas membranosas e envoltório nuclear, de maneira que seu DNA se encontra disperso no citoplasma. Organismos formados por células procariotas são unicelulares e classificados em dois grandes domínios Archaea e Bacteria. Já as células eucariotas apresentam organelas membranosas e um envoltório nuclear que protege o DNA, constituindo o núcleo celular, responsável pelo controle de todos os processos celulares. As células eucariotas estão presentes tanto em organismo unicelulares, como os protozoários, quanto em organismo multicelulares, como plantas e animais, todos inclusos no grande domínio Eukarya (ZAHA, 2003, JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

1.2 Membrana plasmática

A célula eucariota possui três estruturas fundamentais, o núcleo, o citoplasma e a membrana plasmática. O núcleo tem a função de controlar o metabolismo, o tamanho e tempo de vida das células, além de manter o DNA protegido. O citoplasma é um líquido viscoso onde se encontram as organelas responsáveis pela produção de energia e macromoléculas. Já a membrana plasmática, ou membrana celular, tem a função de formar uma barreira para limitar e preservar o líquido intracelular, além de controlar a entrada e saída de moléculas da célula (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012). A bicamada fosfolipídica possui, em sua região interna as caudas hidrofóbicas dos fosfolipídios, enquanto a porção externa é hidrofílica e comunica-se com a água presente nos meios interno e externo das células (MOREIRA, 2014).

A membrana possui um papel fundamental separando o líquido intracelular do líquido extracelular, formando uma fronteira biológica, que serve de canal seletivo de entrada e saída para a célula como açúcares, íons, aminoácidos e água que são transportados através de suas frações lipídicas ou proteicas (MOREIRA, 2014; GALANTE, ARAÚJO, 2014). A membrana plasmática é universal, é encontrada em células eucariotas e procaríotas, sendo formada por uma dupla camada fosfolipídica, a qual se associam proteínas que formam os canais para a passagem dos líquidos extracelulares, que ancoram o citoesqueleto à matriz extracelular e realizam comunicação celular (MOREIRA, 2014; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2012).

1.3 Eritrócitos

O Corpo humano produz cerca de 200 bilhões de hemácias novas para colocar no lugar das hemácias que foram destruídas, sua produção em adultos é feita exclusivamente na medula óssea. Os eritrócitos ou hemácias possuem formato circular com ausência de núcleo, sua vida útil é cerca de 120 dias exercendo sua função de levar oxigênio a todo o corpo para que os tecidos possam produzir energia para sua sobrevivência e recolhendo o gás carbônico que é o resultado da respiração

celular, em tipos específicos de anemia, pode ser produzida fora da medula óssea em caso de anemias (DA COSTA, 2018).

1.4 Membrana eritrocitária

No sangue carregamos um componente muito importante, os eritrócitos, os quais, por não possuírem núcleo e organelas, tornam-se modelos para o estudo da membrana plasmática. A membrana é a estrutura que delimita a célula, formando uma barreira, pela qual o fluxo de molécula é controlado. Auxiliando nessa função, encontramos outro componente celular de suma importância, o citoesqueleto, responsável pela estrutura e forma celular, além da sua mobilidade e transporte interno de moléculas. Juntos membrana plasmática e citoesqueleto são responsáveis pela adesão célula-célula, pela comunicação extracelular e reconhecimento imunológico (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

Como em outras células, a membrana eritrocitária é composta quase que totalmente de fosfolipídios e proteínas, dispostos de forma complexa e constituindo duas camadas. Uma vez que o interior da bicamada fosfolipídica abriga as porções hidrofóbicas desses lipídios, a membrana acaba formando uma barreira para os líquidos intracelulares e extracelulares, sendo estes últimos interiorizados para a célula por meio de proteínas transportadoras e canais presentes na membrana (COOPER, 1997; WAJCMAN; LANTZ; GIROT, 1984).

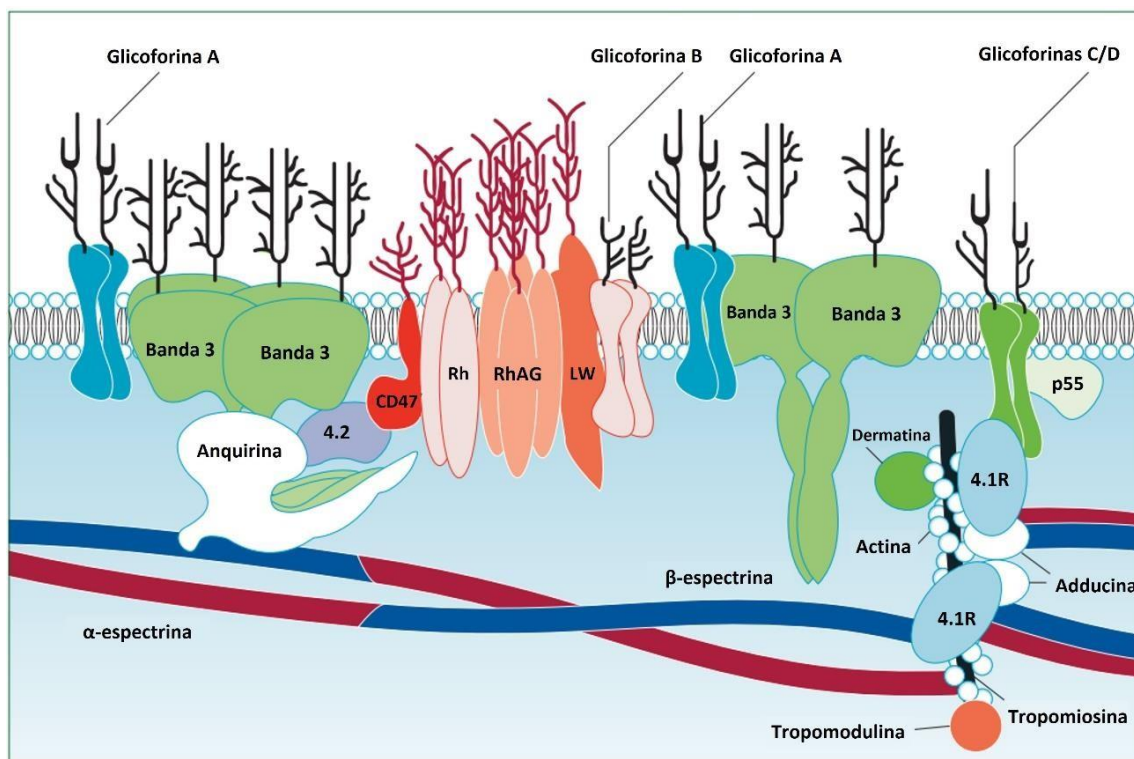
As proteínas da bicamada fosfolipídica são encontradas de duas formas: as que atravessam a bicamada, expondo sua estrutura tanto no citoplasma quanto no meio extracelular, chamadas integrais ou transmembranas; e as que ficam abaixo da bicamada, ou seja, dentro da célula constituindo as chamadas proteínas periféricas, que interagem com as proteínas que compõem o citoesqueleto. Tais proteínas são a banda 4.1 e 4.2, actina, espectrinas (alfa e beta), aducina, demantina, bandas 6 e 7 anquirina, que ao interagirem com o citoesqueleto e com proteínas transmembranas conferem flexibilidade e forma a membrana eritrocitária, sendo, ainda, responsáveis pela deformidade dessas células, quando alteradas (GALLAGER; FORGET; LUX, 1998; PINTO et al., 2013).

A AE1, também chamada banda 3 (Figura 1), é a mais abundante proteína integral da membrana do eritrócito e sua principal função é mediar a troca de Cl^- por HCO_3^- através da membrana, processo essencial para o transporte de CO_2 dos tecidos para os pulmões (COOPER, 1997; PINTO et al., 2013; WAJCMAN; LANTZ;

GIROT, 1984). A banda 3 ou AE1 só é encontrada em células dos tubos distais coletores dos rins e nos eritrócitos, representa cerca de 25% das proteínas da membrana eritrocitária, sendo considerada a principal glicoproteína que integra a membrana (POOLE, 1999).

Figura 1. Estrutura da membrana eritrocitária

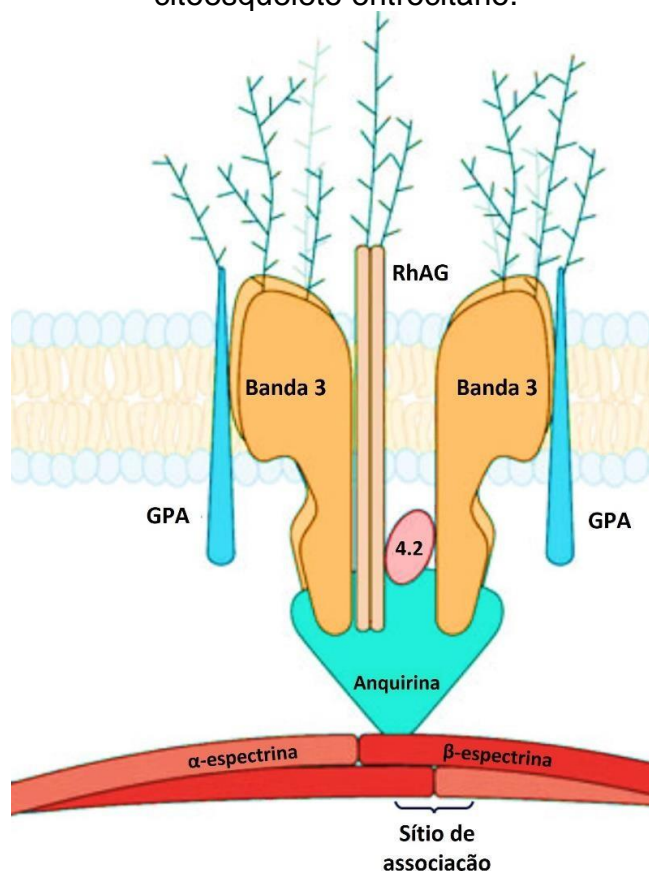
Fonte: Adaptado de Perrota; Gallagher; Mohandas, 2005.



A banda 3 é uma proteína multipasso, cuja função é ancorar a membrana por meio do seu domínio N-terminal, possuindo, assim, função estrutural. Uma vez que atravessa a membrana cerca de 14 vezes, o domínio N-terminal possui 7 alças extracelulares que possuem estruturas flexíveis, o que além de permitir sua participação na expressão antigênica, lhe confere sua principal função: proporcionar a ancoragem da banda 3 ao citoesqueleto (ALPER et al., 2002).

Já o domínio C-terminal da banda 3 tem como principal função realizar o transporte dos ânions de bicarbonato e cloro, através da membrana eritrocitária, permitindo a eliminação do CO₂ proveniente dos tecidos (POOLE, 1999). Através da proteína anquirina e das proteínas 4.2 e 4.1, a banda 3 interage com o citoesqueleto através do seu domínio N-terminal (BRUCE; TANNER, 1999). Assim, juntas, as proteínas transmembranas banda 3, glicoforina (GPA) e a glicoproteína do Rh (RhAG) associam-se a proteína do citoesqueleto espectrina, por meio da proteína anquirina, mantendo a integridade da membrana eritrocitária (Figura 2) (NICOLAS et al., 2003).

Figura 2. Associação das proteínas transmembranas GPA, banda 3 e RhAG ao citoesqueleto eritrocitário.



Fonte: Adaptado de An; Mohandas, 2008.

A anquirina possui três domínios em sua estrutura: o domínio funcional, que é ligado ao domínio β da espectrina, o domínio regulador das funções dos outros domínios e o domínio que se comunica com a banda 3 (WAJCMAN et al., 1984). Ela promove a ligação entre a bicamada lipídica e o citoesqueleto através da proteína banda 3, sendo muito importante para essa ancoragem. Caso ocorram falhas na produção e processamento da anquirina, a formação e função das espectrinas e proteínas 4.2 pode ser comprometida (TSÉ; LUX, 1999). A proteína 4.2 desempenha um papel muito importante no citoesqueleto, pois flexibiliza e regula a estabilidade dos eritrócitos, mantendo, assim, a organização da estrutura membranas (KARACAY; CHANG, 1999). A ausência dessa proteína reduz o tempo de vida das células, além de promover deformidades (FAILACE et al., 2007).

Já a proteína 4.1, pode ser encontrada, ainda, em outros locais intracelulares e no núcleo, uma vez que, sendo uma proteína do citoesqueleto, participa do processo de organização do sistema de aderência. Tais mecanismos são imprescindíveis à morfogênese e manutenção dos tecidos (GASCARD, 1999). Estudos mostram que o maior ponto de ligação da proteína banda 4.1 é estabelecido com as glicoforinas C e D, e que quando a proteína 4.1 é pura ela consegue se ligar a dois pontos diferentes nas glicoforinas, sendo uma ligação direta e outra mediada pela proteína p55, não havendo evidências de que a proteína 4.1 se ligue a banda 3 (TERADA, 2004). Quando a proteína 4.1 interage com a actina e a espectrina, ela reforça a interação entre essas duas proteínas (LEE et al., 2009)

A espectrina, principal componente, do citoesqueleto possui formato de bastão, sendo muito flexível e elástica, razão pela qual ela mantém a forma bicôncava do eritrócito (MURADOR; DEFFUNE, 2007). É formada por duas cadeias peptídicas, a α -espectrina e a β -espectrina, que se unem entre si formando uma estrutura entrelaçada no citoesqueleto (KARP, 2005). Cerca de 35% das proteínas da membrana estão relacionadas a um complexo de espectrina-actina, formado tanto pela α -espectrina quanto β -espectrina (BAINES, 2010). As cadeias α e β formam heterodímeros que, em seguida, constituem um tetrâmero que, por sua vez, se associa à actina e anquirina, auxiliando na estabilidade da membrana eritrocitária (DACOSTA et al., 2013).

Mutações que levam a defeitos nas proteínas anquirina, α espectrina, β espectrina, banda 3, ou proteína 4.2, levam à perda de superfície de membrana, o que, por sua vez, altera a deformabilidade das hemácias, ou seja, modifica a habilidade

que essas células possuem de mudar de forma quando passam por espaços reduzidos, como no caso dos capilares. Os eritrócitos anormais são, então, aprisionados no baço, onde são destruídos, culminando nos quadros de anemia, icterícia e esplenomegalia (PERROTTA; GALLAGHER; MOHANDAS, 2008).

1.5 Anemia

Define-se por anemia a quantidade insuficiente de proteína hemoglobina presente nas hemácias, a qual se liga ao O₂ e CO₂ transportados pelo sangue, sendo responsável pela oxigenação dos tecidos. Vários critérios são utilizados para determinar os diferentes tipos de anemia como o histórico familiar, alimentar, os hábitos domésticos, atividades profissionais e de lazer. Mas, de maneira geral, quando um paciente possui anemia, há uma diminuição no seu ritmo de trabalho, eleexibe falta de ar e palpitações, podendo apresentar débitos cardiorrespiratórios (LEEet al., 2009).

Nas anemias mais leves, quando a taxa de hemoglobina é maior que 9 g/dL, o paciente apresenta apenas irritabilidade, cefaleia, fadiga, dispneia durante esforços físicos contínuos e uma palidez quase imperceptível. Quando os níveis hemoglobina ficam entre 6 e 9 g/dL, a palidez se torna mais evidente, episódios de tontura podem acontecer, e o paciente apresenta taquicardia, palpitações e fadiga ao menor esforço, somado, ainda, a dor nos membros inferiores quando executadas caminhadas mais longas. Se a hemoglobina estiver a baixo de 6 g/dl é possível sentir os sintomas mesmo nos momentos mais sedentários, e quando abaixo de 3,5 g/dL a insuficiência cardíaca é presente, tornando-se impossível realizar qualquer tipo de atividade (FAILACE; FERNANDES, 2015).

Algumas das causas da anemia estão relacionadas à produção insuficiente de eritrócitos, à deformidade desses ou, ainda, devido à destruição massiva dos eritrócitos. No caso de a anemia ser decorrente da destruição das hemácias, ela passa a ser caracteriza como hemolítica (LEWIS, BAIN & BATES, 2006). As anemias hemolíticas podem ser classificadas, de maneira geral, em anemias de origem imunee não imune, e anemias de origem hereditária. No caso da anemia hemolítica autoimune, está é causada devido ao não reconhecimento das glicoproteínas da

membrana eritrocitária pelo sistema imune (LIU; CHEUK, 2017). É um tipo de anemia comum, sendo observados cerca de 1 a 3 casos a cada 100.000 habitantes/ano. É predominante em mulheres adultas, porém, quando ocorre em crianças, em sua maioria, são do sexo masculino (GOMEZ et al., 2012).

1.6 Esferocitose Hereditária

A esferocitose hereditária é uma doença hemolítica comum, causada devido a mudanças na membrana celular do eritrócito e que se caracteriza pelos quadros de anemia, icterícia e esplenomegalia (MACEDO et al., 2015). Ocorre em todos os grupos étnicos, sendo mais frequente, entretanto, em países europeus (1:2000- 3000) (DA COSTA et al., 2013; PERROTTA; GALLAGHER; MOHANDAS, 2008).

Os defeitos na membrana eritrocitária, se devem a mutações nos genes responsáveis pela síntese de anquirina (ANK1), banda 3 (SLC4A1), proteína 4.2 (EPB42) e α e β espectrina (SPTA1 e SPTB). Assim, na esferocitose hereditária ocorre a perda estrutural da membrana eritrocitária, devido aos defeitos na ancoragem do citoesqueleto. Tal falha decorre da deficiência de proteínas transmembranas, levando à redução da área da membrana (GALLAGHER; JAROLIM, 2005). Tais alterações podem apresentar herança dominante ou recessiva, ou serem causadas por mutações de novo (EBER; LUX, 2004). Cerca de 75% dos casos são de herança dominante, ainda que 25% sejam de herança não dominante e herança recessiva (AN; MOHANDAS, 2008). A tabela 1 mostra um resumo dos genes envolvidos na doença e a forma de herança.

Tabela 1. Principais aspectos genéticos da esferocitose hereditária.

PROTEÍNA	GENE	HERANÇA	BANDA REDUZIDA NO SDS-PAGE	PREVALÊNCIA
Anquirina	ANK1	Dominante/ Recessiva/ “de novo”	Anquirina/ Espectrina/ Proteína 4.2	40 – 65%
Banda 3	SLC4A1	Dominante/ Recessiva/ “de novo”	Banda 3/ Proteína 4.2	20 – 35 %
α -espectrina	SPTA1	Recessiva	α -espectrina	< 5%
β -espectrina	SPTB	Dominante/ “de novo”	β -espectrina	15 – 30%
Proteína 4.2	EBP42	Recessiva	Proteína 4.2	< 5% na Europa e EUA 45 – 50% no Japão

Fonte: Adaptado de Perrota, Gallagher; Mohandas (2008).

O diagnóstico da esferocitose hereditária é realizado através de exames clínicos e de parâmetros laboratoriais, como percentual de retículos, esfregaço sanguíneo, fragilidade osmótica e níveis de bilirrubinas. De acordo com esses parâmetros laboratoriais, a esferocitose hereditária pode ser classificada em leve, moderada, moderadamente severa e severa (Tabela 2) (AN; MOHANDAS, 2008; GRANJO et al., 2003).

O portador não possui alteração na hemoglobina, seus retículos apresentam morfologia aparentemente normal, com apenas 1% a 3% de reticulócitos, e conteúdo de espectrina entre 80% a 100%. No caso de esferocitose leve, os níveis de hemoglobina vão de 11 a 15g/dL, contagem de retículos de 3% a 8%, morfologia com poucos esferócitos e conteúdo de espectrina de 80% a 100% (GLADER; LUKENS, 1999; GRANJO et al., 2003).

A esferocitose moderada é a mais comum, ocorrendo em cerca de 60% a 75% dos pacientes, nesse caso a hemoglobina se encontra presente em 8 a 12g/dL, frequência de reticulócitos maior que 8%, morfologia da esferocitose moderada, curva de fragilidade osmótica começa a se alterar e conteúdo de espectrina fica entre 50% a 80% (GLADER; LUKENS, 1999; GRANJO et al., 2003).

Tabela 2. Classificação da esferocitose hereditária de acordo com parâmetros laboratoriais.

		Portadores	Esferocitose Leve	Esferocitose moderada	Esferocitose moderadamente severa	Esferocitose severa
Parâmetros Laboratoriais	Hemoglobina (g/dL)	Normal	11 - 15	08 - 12	06 - 08	<6
	Reticulócitos (%)	1 - 3	3 - 8	± 8	>10	>10
	Bilirrubina (mg/L)	0 - 10	10 - 20	± 20	20 - 30	≥30
	Esfregaço de sangue Periférico	Normal	Esferócitos em número reduzido	Esferócitos	Esferócitos	Esferócitos abundantes e poiquilocitose
	Fragilidade osmótica					
	Pré incubação	Normal	Normal ou ligeiramente aumentada	Distintamente aumentada	Distintamente aumentada	Distintamente aumentada
	Pós incubação a 37°C	Ligeiramente aumentada	Distintamente aumentada	Distintamente aumentada	Distintamente aumentada	Marcadamente aumentada

Fonte: Granjo et al. (2003).

Na esferocitose grave a hemoglobina é menor que 6g/dL, a contagem de reticulócitos é maior que 10%, esferocitose acentuada e poiquilocitose, curva de fragilidade osmótica muito alterada e conteúdo de espectrina de 20% a 55%. Geralmente, os pacientes necessitam de transfusões sanguíneas e, em alguns casos, é necessário terapia de quelação com ferro (GLADER; LUKENS, 1999).

Das crianças com esferocitose hereditária, cerca de 50% desenvolvem uma severa icterícia neonatal, porém mais da metade dos pacientes recém-nascidos apresentam valores de hemoglobina normais indicando que não houve hemólise intrauterina. Como esses índices se apresentam baixos, geralmente não é possível detectar a doença ao nascimento (EBER; LUX, 2004). Entretanto, eventualmente, os valores de hemoglobina podem cair intensamente durante as três primeiras semanas de vida da criança, o que leva à necessidade de se realizar transfusões sanguíneas precoces (DELHOMMEAU et al., 2000).

2. REFERÊNCIAS

ALPER, S. L. et al. The AE gene family of Cl⁻/HCO₃⁻ exchangers. **J Nephrol**, suppl 5, p.S41-53, 2022.

AN X.; MOHANDAS N. Disorders of red cell membrane. **Br J Haematol**, v.141, p. 367–375, 2008.

BAINES, A. J. The spectrin-ankyrin-4.1-adducin membrane skeleton: adapting eukaryotic cells to the demands of animal life. **Protoplasma**, v. 244, p. 99-131, 2010.

BRUCE, L.J./ TANNER, M.J. Erythroid band 3 variants and disease. **Baillieres Best Pract Res Clin Haematol**, v. 12, p. 637-654, 1999.

COOPER, G. M. **The cell surface**. In: The cell: A molecular approach. Washington, ASM Press.1997. p.467-517.

DA COSTA, L. et al. Hereditary spherocytosis, and other red cell membrane disorders,

Blood Reviews, v. 27, p. 167-178, 2013.

DA COSTA, S. I. **Hematologia clínica**. [S. l.]: Telesapiens, 2018.

DELHOMMEAU, F. et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life, **The American Society of Hematology**, v. 95, p. 393-397, 2000.

EBER, S.; LUX, S. E. Hereditary Spherocytosis - Defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. **Seminars in Hematology**, v. 41, p. 118-141, 2004.

FAILACE, R. et.al. **Hemograma: manual de interpretação**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

FAILACE, R.; FERNANDES, F. **Hemograma: manual de interpretação**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed. 2015.

FERREIRA E. et al. Livedo reticular associado com Anemia Hemolítica Autoimune: remissão prolongada induzida pelo Transplante de Celulas-Tronco do Sangue Periférico com recaída após 10 anos e restauração dos níveis de hemoglobina por rituximabe. **Rev Bras Reumatol**, v. 52, p. 122–4, 2012.

Galante, F., Araújo, M. V. F. **Fundamentos da bioquímica**. 2.ed. São Paulo: Rideel, 2014.

GALLAGER, P.G.; FORGET, B.G.; LUX, S.E. **Disorders of Erythrocyte Membrane**. In: NATHAN, D.G.; OSKI, F.A; ORKIN, S.H. Hematology of Infancy and Childhood. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders,1998. p.544-664.

GALLAGHER, P. G.; JAROLIM, S. **Red cell membrane disorders**. In: **Hematology, Basis Principles and Practice**. Philadelphia: WB Saunders. 2005.

GASCARD, P. et al. Deciphering the nuclear import pathway for the cytoskeletal red cell protein 4.1R. **Mol Biol Cell**, v.10, p.1783-1798, 1999.

- GLADER, B. E.; LUKENS, J. N. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 10th ed. Philadelphia: Lippincot Williams e Wilkins. 1999.
- GOMEZ V. et al. Anemia Hemolítica Grave Causada por Hemoglobina Southampton. Apresentação de Caso Clínico. **Archivos argentinos de pediatría**, p, 91-94 2012.
- GRANJO, E. et al. Esferocitose hereditária: prevalência dos défices proteicos da membrana do eritrócito. **Rev. Acta médica portuguesa**, v. 16, p. 65 -69, 2003.
- JUNQUEIRA, L. C. U., CARNEIRO, J. **Biologia Celular e Molecular**. 9.ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2012.
- KARACAY B, CHANG L. S. Induction of erythrocyte protein 4.2 gene expression during differentiation of murine erythroleukemia cells. **Genomics**, v. 59, p. 6-17, 1999.
- KARP, G. **Biologia Celular e molecular: conceitos e experimentos**. 3.ed. São Paulo, Manole. 2005.
- LEE. G. R. et al. **Wintrobe's Clinical Hematology**. 12.ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- LEWIS, S.M.; BAIN, B. J.; BATES, I. **Hematologia pratica de Dacie e Lewis**. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
- LIU A.; CHEUK D. Disease-modifying Treatments for Primary Autoimmune Haemolytic Anaemia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, CD012493, 2017.
- LOPES, S.; ROSSO, S. **Bio**. 1º. ed. São Paulo: Saraiva, 2010.
- MACEDO J. et al. Esferocitose Hereditaria: **Acta Pediátr Port**, v. 46, p.148-51, 2015.
- MOREIRA, C. Membrana celular. **Revista de Ciência Elementar** 2(2):0062, 2014.
- MURADOR, P.; DEFFUNE, E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 168–178, 2007.
- NICOLAS, V. et al. Rh-RhAG/ankyrin-R, anew interaction site between the membrane bilayer and the red cell skeleton, is impaired by Rh(null)-associated mutation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, p. 25526–25533, 2003.
- PERROTA, S.; GALLAGHER, P.G.; MOHANDAS, N. Hereditary spherocytosis. **Lancet**, v. 372, p. 1411–1426, 2008.
- PINTO et al. Topologia das principais proteínas da membrana e do citoesqueleto eritrocitário. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, v.12, p.106-120, 2013.
- POOLE, J. The Diego Blood Group System- an Update. **Immunohematology**, v. 15, p. 135-143, 1999.
- SILVA, A. F.; CERQUEIRA, E. P. **Atlas Ilustrado do Corpo Humano**. 1º. ed. São Paulo: Ciranda cultural, 2005.
- TERADA, N. et al. Immunohistochemical study of protein 4.1B in the normal and

W/W(v) mouse seminiferous epithelium. **J. Histochem. Cytochem**, v.52, p.769-777, 2004.

TSÉ, W. T.; LUX, S. E. Red blood cell membrane disorders. **Br J Haematol**, v. 104, p. 2-13, 1999.

WAJCMAN, H.; LANTZ, B.; GIROT, R. **Les Maladies du globule rouge**. Les éditions INSERM. Médecine-Sciences Flammarion, p.31-44, 1984.

YAWATA, Y. **Cell membrane: the red blood cell as a model**. Hoboken: Wiley & Sons, 2006.

ZAHA, A. (Org.) **Biologia molecular básica**. 3.ed. Porto Alegre: Mercado Aberto, 2003.

3 ARTIGO

Esferocitose hereditária: uma anemia hemolítica

GIANFELICE, Tayla Nayara¹; GODOY, Sara Mataroli de ²

RESUMO

A esferocitose hereditária é uma doença hemolítica comum, causada por mutações nos genes que codificam as proteínas de membrana dos eritrócitos que culminam na perda de superfície de membrana, o que, por sua vez, altera a deformabilidade das hemácias. A alteração na deformabilidade compromete a habilidade que essas células possuem de mudar de forma quando passam por espaços reduzidos. Uma vez alterados, os eritrócitos acabam sendo aprisionados no baço, onde são destruídos, configurando os quadros de anemia, icterícia e esplenomegalia. O objetivo deste estudo foi caracterizar a esferocitose hereditária por meio de revisão bibliográfica realizada em base de dados científicos. De acordo com os estudos analisados, os efeitos dessas mutações sobre o fenótipo podem ser classificados em cinco principais categorias: esferocitose hereditária; eliptocitose hereditária e piropoiquilocitose hereditária; ovalocitose da certeza asiática; acantocitose hereditária e estomatocitose hereditária. A causa mais comum de esferocitose hereditária parece ser devida a mutações no gene da proteína anquirina, sendo os métodos diagnósticos mais adequados o AGLT e FOi, juntamente com o SDS-PAGE. Como tratamento, os pacientes devem ser acompanhados para controle periódico e manejo adequado da crise hemolítica ou aplástica e para a detecção precoce da colelitíase. Caso seja necessário uma esplenectomia, o acompanhamento pós-procedimento baseia-se no controle da antibioticoterapia profilática e diagnóstico precoce de doenças infecciosas.

Palavras-chave: Anquirina. Esferócitos. Esplenectomia.

¹Acadêmica do curso de Ciências Biológicas da Faculdade de Apucarana – FAP. taylagianfelice21@gmail.com

²Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com

Hereditary spherocytosis: a hemolytic anemia

GIANFELICE, Tayla Nayara¹; GODOY, Sara Mataroli de ²

ABSTRACT

Hereditary spherocytosis is a common hemolytic disease caused by mutations in genes that encode erythrocyte membrane proteins that culminate in loss of membrane surface, which in turn alters the deformability of red blood cells. The change in deformability compromises the ability of these cells to change shape when passing through reduced spaces. Once modified, erythrocytes end up being trapped in the spleen, where they are degraded, configuring anemia, jaundice and splenomegaly. The aim of this study was to characterize hereditary spherocytosis through a literature review carried out in a scientific database. According to the studies analyzed, the effects of these mutations on the phenotype can be classified into five main categories: hereditary spherocytosis; hereditary elliptocytosis and hereditary pyropoikilocytosis; Asian certainty ovalocytosis; hereditary acanthocytosis and hereditary stomatocytosis. The most common cause of hereditary spherocytosis seems to be due to mutations in the ankyrin protein gene, the most appropriate diagnostic methods being AGLT and FOi, together with SDS-PAGE. As a treatment, patients should be followed up for periodic control and adequate management of hemolytic or aplastic crisis and for early detection of cholelithiasis. If a splenectomy is necessary, post op care follow-up is based on prophylactic antibiotic control and early diagnosis of infectious diseases.

Key words: Ankyrine. Spherocytes. Splenectomy.

¹Acadêmica do curso de Ciências Biológicas da Faculdade de Apucarana – FAP. taylagianfelice21@gmail.com

²Orientadora. Docente Dra. do curso de Biomedicina da Faculdade de Apucarana – FAP godoy.sm@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A esferocitose hereditária é uma doença hemolítica comum, causada devido a mudanças na membrana celular do eritrócito e que se caracteriza pelos quadros de anemia, icterícia e esplenomegalia (MACEDO et al., 2015). Ocorre em todos os grupos étnicos, sendo mais frequente, entretanto, em países europeus (1:2000-3000) (DA COSTA et al., 2013; PERROTTA; GALLAGHER; MOHANDAS, 2008).

A membrana delimita a célula, formando uma barreira, pela qual o fluxo de molécula é controlado. Para exercer suas funções com perícia, entretanto, a membrana necessita do auxílio de outro componente celular de suma importância, o citoesqueleto, o qual confere estrutura e forma a célula, além permitir que essa se movimente e realize o transporte de moléculas entre os meios interno e externo. Juntos membrana plasmática e citoesqueleto são responsáveis pela adesão célula-célula, pela comunicação extracelular e reconhecimento imunológico (MURADOR; DEFFUNE, 2007; YAWATA, 2006).

As membranas das hemácias, assim como de outras células, são de fundamental importância para o correto funcionamento do organismo, especialmente porque são essas as células responsáveis pelo transporte de O_2 e CO_2 pelo sangue. Assim, quando falhas nas membranas das hemácias ocorrem, sua função é comprometida. Uma das doenças relacionadas a essas falhas é a esferocitose hereditária. Nessa patologia ocorre a perda estrutural da membrana eritrocitária, devido aos defeitos na ancoragem do citoesqueleto. Tal falha decorre da deficiência de proteínas transmembranas, levando à redução da área da membrana (GALLAGHER; JAROLIM, 2005).

Na esferocitose hereditária, mutações genéticas, que levam a defeitos nas proteínas da membrana eritrocitária, anquirina, α espectrina, β espectrina, banda 3, ou proteína 4.2, culminam na perda de superfície de membrana, o que, por sua vez, altera a deformabilidade das hemácias, ou seja, modifica a habilidade que essas células possuem de mudar de forma quando passam por espaços reduzidos. Os eritrócitos anormais são, então, aprisionados no baço, onde são destruídos, culminando nos quadros de anemia, icterícia e esplenomegalia (PERROTTA; GALLAGHER; MOHANDAS, 2008). Considerando o exposto, o presente estudo teve por objetivo caracterizar os principais aspectos da esferocitose hereditária.

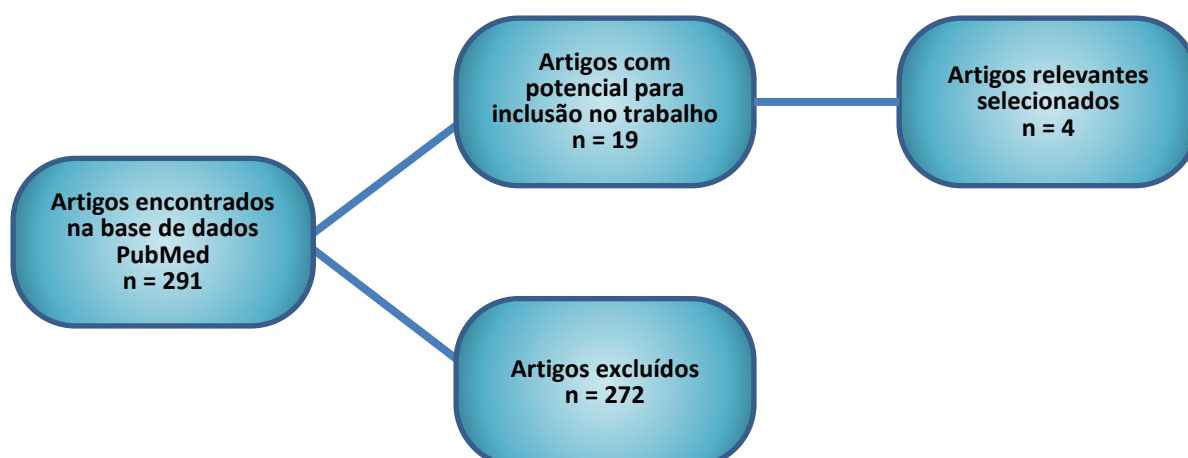
METODOLOGIA

Para a realização deste estudo de revisão bibliográfica, foram utilizados, além de livros, artigos científicos disponíveis na base Pubmed (National Library of Medicine), utilizando-se os termos “esferocitose”, “anemia hemolítica” e “anemia hereditária”. Para limitar a busca na literatura e selecionar os artigos mais relevantes, artigos sem acesso gratuito ou que tenham sido realizados em animais, foram excluídos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados PubMed, por meio dos indexadores “esferocitose”, “anemia hemolítica” e “anemia hereditária” retornou 291 artigos, dos quais 272 foram excluídos por não permitirem acesso gratuito ou terem sido realizados em animais. Dos 19 artigos restantes, 15 foram excluídos por não abrangerem tópicos de interesse, tendo sido selecionados para o estudo apenas quatro artigos (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma mostrando as etapas de seleção de artigos para a revisão



Granho et al. (2003), estudou 39 pessoas com diagnóstico de esferocitose hereditária, pertencentes a 25 famílias do Norte de Portugal, com o intuito de identificar e relacionar as alterações nas proteínas de membrana eritrocitária ao fenótipo clínico. Como resultado, observou-se predominância de fenótipos decorrentes do déficit de proteína anquirina (72%) seguido pelo déficit da proteína banda 3 (20%), proteína 4.2 (4%) e de espectrinas (4%). Foram detectados 18 pacientes com uma redução primária de anquirina, cujo modo de herança se distribuiu da seguinte forma: 16 apresentavam a forma dominante, um a forma recessiva e em outro não foi possível determinar o tipo de herança. Quinze desses pacientes se encontravam em situação de pré-esplenectomia, apresentando, dez deles, fenótipo leve de esferocitose e cinco apresentando esferocitose moderada. Redução primária da banda 3, foi verificada em cinco famílias, cuja forma de herança era dominante. Dos dez indivíduos com redução na banda 3 e em situação de pré-esplenectomia, sete apresentavam esferocitose leve e três esferocitose moderada. Encontrou-se ainda uma família com redução de proteína 4.2 (esferocitose leve) com transmissão recessiva e uma outra com redução primária de espectrinas (esferocitose leve) sem modo de herança evidente.

Ao comparar diferentes métodos diagnósticos de esferocitose hereditária e identificar quais os mais adequados, um estudo realizado com 18 pacientes mostrou que os métodos AGLT (redução do tempo de lise em glicerol acidificado) e FOi (fragilidade osmótica incubada) consistiam na escolha mais confiável, por detectar maior número de casos com diagnóstico presuntivo de esferocitose hereditária, além de apresentar um custo acessível (SANTOS, 2015). O estudo conclui, ainda que, apesar de AGLT e FOi terem se mostrado mais adequados, o método de eletroforese de proteínas de membrana em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE) também pode ser importante, especialmente em casos não detectados pelos demais métodos.

Com o objetivo de descrever as peculiaridades moleculares, clínicas e de diagnóstico das principais anemias hemolíticas hereditárias, causadas por defeitos na membrana dos eritrócitos, Noda, Leyva e Barrios (2020), através de uma revisão de literatura, salientaram que as mutações que afetam a membrana dos eritrócitos são variadas e heterogêneas. Também ficou claro no estudo que os efeitos dessas mutações sobre o fenótipo podem ser classificados em cinco principais categorias: esferocitose hereditária; eliptocitose hereditária e piropoiquilocitose hereditária; ovalocitose da certeza asiática; acantocitose hereditária e estomatocitose hereditária.

Em uma revisão bibliográfica realizada por Donato et al. (2015), os autores

evidenciaram que a suspeita e investigação da esferocitose hereditária devem ser consideradas em crianças com anemia, hiperbilirrubinemia, esplenomegalia ou colelitíase. Também devem ser investigados indivíduos que possuam familiar afetado pela condição ou recém nascidos que apresentem hiperbilirrubinemia sem incompatibilidade de grupos sanguíneos. Através das informações levantadas, os autores ressaltam, também, a importância do diagnóstico precoce para evitar danos cerebrais (kernicterus), decorrentes de hiperbilirrubinemia na infância. Os pacientes devem ser acompanhados para controle periódico e manejo adequado da crise hemolítica ou aplástica e para a detecção precoce da colelitíase. A decisão de realizar a esplenectomia deve ser consenso entre paciente, pais e médicos, até porque, a retirada do baço geralmente está associada à qualidade de vida e não ao risco de vida. Caso o procedimento seja realizado, o acompanhamento pós-esplenectomia baseia-se no controle da adesão à antibioticoterapia profilática e no diagnóstico precoce de doenças infecciosas.

A esferocitose hereditária é uma doença hemolítica, causada por mutações nos genes que codificam as proteínas de membrana dos eritrócitos que culminam na alteração na deformabilidade dessas células. Uma vez alterados, os eritrócitos acabam sendo aprisionados no baço, onde são destruídos, configurando os quadros de anemia, icterícia e esplenomegalia. A causa mais comum de esferocitose hereditária parece ser devida a mutações no gene da proteína anquirina, sendo os métodos diagnósticos mais adequados o AGLT e FOi, juntamente com o SDS-PAGE. Como tratamento, os pacientes devem ser acompanhados para controle periódico e manejo adequado da crise hemolítica ou aplástica e para a detecção precoce da colelitíase. Caso seja necessário uma esplenectomia, o acompanhamento pós-procedimento baseia-se no controle da antibioticoterapia profilática e diagnóstico precoce de doenças infecciosas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esferocitose hereditária é uma anemia hemolítica que decorre de uma deficiência na membrana eritrocitária fazendo com que a célula tenha sua forma alterada de bicôncava para esférica. Com a mudança na forma, os esferócitos acabam sendo aprisionados pelo baço, onde são destruídos, razão pela qual, os indivíduos afetados pela condição, geralmente, apresentam anemia, icterícia e esplenomegalia. A esferocitose hereditária apresenta herança autossômica recessiva e dominante, além de poder surgir devido a mutações *de novo*. O indivíduo afetado pela doença deve ser acompanhado periodicamente e, em alguns casos, pode ser necessário a realização de esplenectomia.

REFERÊNCIAS

- DA COSTA, L. et al. Hereditary spherocytosis, and other red cell membrane disorders, **BloodReviews**, v. 27, p. 167-178, 2013.
- DONATO H., LEONOR R., CRISTINA M., GARCIA E., ATTIE M. Esferocitosis hereditaria. Revisión. Parte II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento, **Arch Argent Pediatr**, v. 113, p. 168–176, 2015.
- GALLAGHER, P. G.; JAROLIM, S. **Red cell membrane disorders. In: Hematology, Basis Principles and Practice**. Philadelphia: WB Saunders. 2005.
- GRANJO, E. et al. Esferocitose hereditária: prevalência dos défices proteicos da membrana do eritrócito. **Rev. Acta médica portuguesa**, v. 16, p. 65 -69, 2003.
- MACEDO J. et al. Esferocitose Hereditaria: **Acta Pediátr Port**, v. 46, p.148-51, 2015.
- MURADOR, P.; DEFFUNE, E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, p. 168–178, 2007.
- NODA, G. S.; LEVYA, K. P.; BARRIOS, M F. Anemias hemolíticas hereditarias por defectosen la membrana de los eritrócitos. **Revista Cubana de Hematologia**, v. 36, e1102, 2020.
- PERROTA, S.; GALLAGHER, P.G.; MOHANDAS, N. Hereditary spherocytosis. **Lancet**, v.372, p. 1411–1426, 2008.
- SANTOS, V.R. **Estudo de exames laboratoriais para o diagnóstico e acompanhamento de esferocitose hereditária**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Paraná, Curitiba –PR. 2015.
- YAWATA, Y. **Cell membrane: the red blood cell as a model**. Hoboken: Wiley & Sons, 2006.

4. ANEXO: NORMAS DA REVISTA TERRA & CULTURA

- Utilizar o editor de texto Word, em formato A4 (21 x 29,7 cm). O texto deve ser formatado em fonte Times New Roman, tamanho 12, espaçamento entre linhas 1,5 e justificado. O artigo deve ser inserido no Template da revista Terra & Cultura para submissão.
- O texto deve conter até 25 páginas.
- Resumo é elemento obrigatório, não ultrapassar 250 palavras, escrito em português e deve conter os seguintes itens: introdução, objetivo, metodologia, resultados e considerações finais.
- Indicar até cinco palavras-chave em português. As palavras-chave devem constar logo após o resumo separadas por ponto final (.).
- Ilustrações como quadros, tabelas, fotografias e gráficos (incluir se estritamente necessários), devem ser indicados no texto, com seu número de ordem e o mais próximo do texto onde a imagem foi citada e indicar a fonte.
- As notas explicativas devem vir no rodapé do texto e devem ser indicadas com número sobrescrito, imediatamente após a frase à qual fez menção;
- Os agradecimentos, se houver, devem figurar após o texto.
- Anexos/apêndices devem ser utilizados quando estritamente necessários.
- As citações no texto devem seguir a norma NBR 10520/2002 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), utilizando-se o sistema autor-data. As referências bibliográficas (NBR 6023/2018) devem aparecer em lista única no final do artigo e em ordem alfabética, sendo de inteira responsabilidade dos autores a indicação e adequação das referências aos trabalhos consultados.
- É de responsabilidade dos autores a revisão dos artigos de acordo com a norma culta da língua Portuguesa.