

# Influência do genótipo da hemoglobinopatia falciforme nas manifestações retinianas em pacientes de um hospital universitário

*Sickle cell hemoglobinopathy genotypes and retinal manifestations in patients of a university hospital*

Tiago Bisol <sup>(1)</sup>  
Odinei Fior <sup>(2)</sup>  
Jorge Freitas Esteves <sup>(3)</sup>  
João Ricardo Friderich <sup>(4)</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Identificar as alterações retinianas em pacientes com hemoglobinopatia falciforme e comparar sua prevalência nos diferentes genótipos da doença em uma população de pacientes de hospital universitário de Porto Alegre – Brasil.

**Métodos:** Realizou-se exame oftalmológico com avaliação fundoscópica e estudo do genótipo de pacientes portadores de hemoglobinopatia falciforme.

**Resultados:** Foram examinados 94 olhos de 47 pacientes com doença falciforme: 17 pacientes do sexo masculino e 30 feminino, com média de idades de 22,4 anos ( $\pm$  16,8 anos). 20 pacientes possuíam genótipo SS, 10 possuíam SC, 10 possuíam AS, e 7 SThal. As alterações retinianas encontradas foram: hemorragia tipo “salmon patch” em 1 olho, hiperpigmentação tipo “black sunburst” em 12 olhos, neovascularização tipo “sea fan” em 3 olhos, hemorragia vítrea em 1 olho e descolamento de retina em 1 olho. O grupo SC foi o que demonstrou ter maior frequência de alterações (60%), e quando comparado com o grupo SS mostrou 4,0 vezes mais chance de apresentar retinopatia ( $p < 0,05$ ). Todos os 5 olhos com retinopatia proliferativa possuíam genótipo SC.

**Conclusões:** A frequência de alterações fundoscópicas no grupo estudado bem como a gravidade das alterações (retinopatia proliferativa) são maiores nos pacientes heterozigotos de genótipo SC, quando comparados com os demais genótipos.

**Palavras-chave:** Doença falciforme; Retinopatia falciforme.

## INTRODUÇÃO

A hemoglobinopatia falciforme foi descrita pela primeira vez em 1910, por um cardiologista chamado Herrick, durante a investigação de um paciente negro que apresentava anemia grave, artrite e dor abdominal. A base molecular e composição química desta síndrome foi elucidada em 1957 por Ingram, comprovando que a hemoglobina S apresentava alterações qualitativas. A partir de então foram descobertas outras hemoglobinas, dentre elas as hemoglobinas C e F <sup>1,6</sup>.

As alterações oftalmológicas em pacientes portadores de hemoglobinopatias são, em sua maioria, conseqüência de processos vaso-oclusivos, podendo ocorrer em qualquer uma das estruturas oculares vascularizadas.

Realizado no Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>(1)</sup> Médico Residente do Serviço de Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>(2)</sup> Médico Oftalmologista

<sup>(3)</sup> Professor Adjunto do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>(4)</sup> Médico Hematologista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

**Endereço para correspondência:** Rua São Francisco da Califórnia, 139. Porto Alegre(RS). CEP 90550-080.

Porém, na retina essas alterações se tornam mais evidentes e destrutivas, podendo ocasionar cegueira, apesar de sua evolução lenta e muitas vezes benigna<sup>2,5</sup>.

A retinopatia falciforme pode apresentar-se com alterações não proliferativas e proliferativas, conseqüentes a processos vaso-oclusivos, isquêmicos ou não isquêmicos. Na forma não proliferativa os achados mais característicos da patologia são as hemorragias retinianas tipo “salmon patch” e as hiperpigmentações retinianas tipo “black sunburst”. As hemorragias ocorrem por provável necrose isquêmica da parede vascular, têm forma arredondada, cor vermelho-vivo e tamanho de 0,25 a 1 diâmetro papilar. Após alguns dias ocorre alteração da sua cor para um tom alaranjado, de onde deriva o nome “salmon patch”. Já as áreas de hiperpigmentação retiniana causadas por oclusões arteriolares, rearranjo da arquitetura vascular, hiperplasia, hipertrofia e migração de epitélio pigmentar retiniano, com as margens espiculadas e aspecto semelhante a cicatrizes de coriorretinite são chamadas “black sunburst” e podem estar associadas a pontos iridescentes.

Goldberg, em 1971, propôs a primeira classificação das manifestações da forma isquêmica, na qual procurou correlacionar os estágios da retinopatia proliferativa com o seu aparecimento, baseado em dados clínicos detalhados através de mapeamento de retina e angiofluoresceinografia<sup>3,4</sup>. De acordo com a hipótese do autor, a seqüência de eventos de desenvolvimento da retinopatia ocorre da seguinte maneira: inicialmente oclusão arteriolar na periferia da retina e conseqüente rearranjo dos capilares adjacentes (Estágio I). Estes podem dilatar e formar comunicações artério-venosas nos limites entre retina vascularizada e isquêmica (Estágio II). Esta fase pode ser seguida da formação de neovasos a partir da retina vascular em direção à avascular, sobre a superfície retiniana (Estágio III). Estes neovasos se caracterizam por apresentar um formato característico, em leque, recebendo a denominação de “sea fan”, molusco marinho (*Gorgonia flabellum*) com o qual é comparado, e na maioria das vezes se desenvolvem a partir de alças ou cruzamentos arteriovenosos<sup>10</sup>. Conseqüentes hemorragias provenientes destes neovasos para o espaço vítreo podem estimular a proliferação fibrogliar no novo tecido vascular recentemente formado (hemorragia vítrea – Estágio IV). A tração sobre a retina exercida pelo tecido fibrovascular produzido por repetidas hemorragias no vítreo pode dar origem a retinosquias e descolamento tracional de retina (Estágio V). A retinopatia não proliferativa, ou de base, corresponde aos estágios I e II, enquanto que a retinopatia proliferativa corresponde aos estágios III, IV e V.

Estudos realizados demonstraram diferenças nas manifestações da retinopatia entre os diferentes genótipos, estando o genótipo SC mais associado ao desenvolvimento de retinopatia, particularmente na forma proliferativa, o oposto do que ocorre com as manifestações sistêmicas da doença, as quais são mais freqüentes e intensas nos pacientes homozigóticos SS<sup>5,8</sup>. Acredita-se que os pacientes SS, por apresentarem quadro anêmico mais severo, com níveis mais baixos de

hemoglobina, sejam beneficiados pela hemodiluição como fator de diminuição do risco tromboembólico.

Em pacientes com genótipo AS (traço talassêmico) também são descritas alterações retinianas, porém em intensidade e freqüência menores que nos pacientes SS e SC, devido à presença da hemoglobina A.

Já a doença talassêmica-falciforme (genótipo SThal), bem menos freqüente, é mais encontrada na região do Mediterrâneo e norte da África, pelas miscigenações raciais, e pode também apresentar desenvolvimento de retinopatia<sup>2</sup>.

Fox e col. observaram que o pico de progressão da retinopatia ocorre entre os 20 e 39 anos nos genótipos SS e SC, e que os pacientes de genótipo SS apresentam tendência à regressão da retinopatia proliferativa após os 40 anos de idade<sup>8</sup>.

Este estudo tem como objetivo identificar as alterações fundoscópicas associadas à anemia falciforme em pacientes acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e analisar a relação entre a prevalência das alterações retinianas e o genótipo da hemoglobinopatia nesta população, correlacionando seus resultados com a literatura nacional e estrangeira.

---

## MATERIAIS E MÉTODOS

---

Em um estudo transversal foram examinados pacientes em acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que possuíam o diagnóstico de doença falciforme no período de abril de 1997 a agosto de 1998.

Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico completo com oftalmoscopia binocular indireta sob midríase, documentação com retinografia colorida e angiografia fluoresceínica nos casos com alterações retinianas associadas à hemoglobinopatia falciforme, e ecografia ocular nos casos de opacidade de meios. O genótipo dos pacientes foi avaliado no Serviço de Hematologia do Hospital por hematologista (JRF) através de eletroforese da hemoglobina e fornecido para análise dos resultados somente após o término da avaliação oftalmológica de todos os pacientes. Portanto, os oftalmologistas examinadores (TB, OF, e JFE) não tinham conhecimento do genótipo dos pacientes no momento do exame.

Posteriormente os dados foram tabulados de acordo com o genótipo da hemoglobinopatia e a análise comparativa realizada através do teste exato de Fischer, considerando significativos os resultados com  $p < 0,05$ .

---

## RESULTADOS

---

Foram examinados 94 olhos de 47 pacientes com hemoglobinopatia falciforme, 17 de sexo masculino e 30 feminino, com média de idades de 22,4 anos ( $\pm 16,8$ ). Trinta e oito pacientes (80,9%) eram pretos, 6 (12,8%) pardos e 3 (6,4%) brancos (Tabela 1).

Dos pacientes examinados 20 (42,5%) tinham genótipo SS, 10 (21,3%) tinham SC, 7 (14,9%) SThal e 10 (21,3%) AS.

A pressão intra-ocular média foi 13,7 mmHg, tendo somente 1 olho com pressão maior que 22 mmHg (paciente do grupo AS), sem retinopatia.

Ao exame com oftalmoscopia binocular indireta foram encontradas alterações retinianas relacionadas com a hemoglobinopatia falciforme em 18 olhos de 11 pacientes (19,15% dos olhos examinados). Destes, 13 apresentavam a forma não proliferativa e 5 a forma proliferativa da doença (Tabela 2).

Dos 40 olhos de pacientes com genótipo SS, três apresentavam hiperpigmentação retinianas do tipo "black sunburst". Da mesma forma, entre os 20 olhos de pacientes com genótipo AS, três apresentavam este tipo de hiperpigmentação. No grupo de pacientes com genótipo SThal não foram encontradas alterações retinianas.

Entre os 20 olhos de pacientes com genótipo SC, encontrou-se hemorragia retiniana do tipo "salmon patch" em um olho, hiperpigmentação do tipo "black sunburst" em seis olhos, neovascularização em três olhos, hemorragia vítrea em um e descolamento de retina em um olho.

Os pacientes com genótipo SC tiveram presença de alterações fundoscópicas da hemoglobinopatia falciforme 4,0 vezes maior em comparação aos homocigotos SS ( $p < 0,05$ ).

Todos os casos de retinopatia proliferativa (5 olhos) possuíam genótipo SC.

como crises de dor abdominal, necroses ósseas e outras. A circulação retiniana, pela sua intensa dinâmica e precisão de funcionamento, também sofre os efeitos da doença, com manifestações bastante características e algumas vezes prejuízo da função visual.

No presente trabalho a maior prevalência de alterações retinianas encontradas no grupo heterocigótico SC em relação aos demais (quatro vezes mais frequentes que no grupo homocigótico SS e traço falcêmico AS) e principalmente a presença de todos os casos de doença retiniana proliferativa no grupo SC são achados que corroboram os resultados do estudo realizado por Bonanomi e col. em 1988. Neste trabalho foi encontrada prevalência 4 vezes maior de retinopatia proliferativa no grupo SC que no grupo SS, bem como maior prevalência da forma não proliferativa neste grupo (SC)<sup>5</sup>. No presente estudo todos os casos de retinopatia proliferativa encontrados possuíam genótipo SC.

Kent e col. examinaram 50 pacientes no Reino Unido, classificando-os conforme avaliação angiográfica em classificação diferente da de Goldberg, proposta por Penman, Talbot e Chuang. Encontraram maior prevalência de retinopatia de tipo II (forma isquêmica mais severa, com mais propensão à neovascularização) em pacientes SC e de grau I (forma mais branda) em pacientes SS, porém sem diferir significativamente quanto à prevalência da forma proliferativa<sup>6</sup>.

No presente estudo foi verificada também a presença de alterações retinianas em pacientes com traço falciforme (AS), porém nunca manifestações proliferativas.

Dentre as formas da doença falciforme os pacientes do grupo SS apresentam quadro clínico sistêmico mais severo dos que o do grupo SC, embora as alterações fundoscópicas da anemia falciforme ocorram mais frequente e severamente nos pacientes do grupo SC. A razão exata disto ainda não está clara. Existe a hipótese de que a forma mais severa de anemia que ocorre no grupo SS funcionaria como efeito protetor contra eventos vaso-oclusivos no olho, devido a redução da viscosidade sanguínea. Como pacientes do grupo SC apresentam anemia apenas moderada, a viscosidade do sangue é maior que no grupo SS, predispondo ao aparecimento de repetidas oclusões vasculares retinianas e suas conseqüências (isquemia, neovascularização, hemorragia vítrea, proliferação fibrovascular e descolamento de retina). Roy e col demonstraram também que o aumento da heterogeneidade das hemácias está associado à diminuição do fluxo sanguíneo macular, fenômeno que também pode estar associado ao risco de tromboembolismo<sup>11</sup>.

Como a perda visual advém principalmente das alterações proliferativas o tratamento é baseado em técnicas direcionadas aos tufos neovasculares ("sea fans"), como fotocoagulação, crioterapia e diatermia. A fotocoagulação, que é a técnica mais utilizada, pode ser empregada sob variadas estratégias, como coagulação de vaso nutridor ("feeder vessel") ou de retina setorial. Atualmente a indicação de tratamento recai sobre os pacientes SC com doença proliferativa em qualquer faixa etária e os SS abaixo de 40 anos, pois estudos demons-

## DISCUSSÃO

As alterações circulatórias na hemoglobinopatia falciforme são bastante conhecidas pelas suas manifestações clínicas,

Tabela 1. Composição da amostra

Genótipo	SS	SC	SThal	AS
Nº de pacientes	20	10	7	10
Sexo M/F	11/9	2/8	1/6	3/7
Média de idades (DP)	17,3 (± 14,2)	25,0 (± 15,1)	19,1 (± 13,4)	31,8 (± 21,0)
Cor (preto/outra)	19/1	7/3	3/4	9/1

Tabela 2. Frequência das alterações fundoscópicas nas respectivas hemoglobinopatias (número de olhos)

	SS (n=40)	SC (n=20)	SThal (n=14)	AS (n=20)	Total
Hemorragia Retiniana - salmon patch	0	1	0	0	1
Hiperpigmentação - black sunburst	3	6	0	3	12
Neovascularização retiniana	0	3	0	0	3
Hemorragia vítrea	0	1	0	0	1
Descolamento de retina	0	1	0	0	1
Total	3	12	0	3	18

traram regressão espontânea dos “sea fans” em pacientes homozigóticos com mais de 40 anos de idade <sup>8</sup>.

O exame oftalmológico periódico com ênfase na oftalmoscopia da periferia retiniana é bastante recomendável, com particular atenção àqueles pacientes que possuem genótipo SC, pois, apesar de apresentarem manifestações sistêmicas muito brandas, possuem uma freqüência maior de ocorrência de retinopatia, particularmente sob a forma proliferativa. Com o diagnóstico precoce, a instituição de tratamento no momento adequado evitaria a progressão da doença e o dano permanente à visão.

#### SUMMARY

*Purpose: To identify retinal manifestations of sickle cell hemoglobinopathy and compare their prevalences among different hemoglobinopathy genotypes in a population of a university hospital in Porto Alegre – Brazil.*

*Methods: Ophthalmologic evaluation with fundoscopic examined and genotypic study were performed in sickle cell hemoglobinopathy patients.*

*Results: 94 eyes from 47 patients with sickle cell hemoglobinopathy were examined - 17 men and 30 women, aged 22.4 ± 16.8 (SD) years. 20 patients were found to have SS genotype, 10 SC, 10 AS and 7 SThal. The retinal abnormalities seen were salmon patch hemorrhage in 1 eye, black sunburst hyperpigmentation in 12 eyes, sea fan neovascularization in 3 eyes, vitreous haemorrhage in 1 eye and retinal detachment in 1 eye. Sixty percent of patients in the SC group presented fundoscopic alterations, showing a 4.0 times greater relative risk for retinopathy when compared*

*with the homozygous group (SS) ( $p < 0.05$ ). All 5 eyes with proliferative disease had SC genotype.*

*Conclusions: The frequency as well as the severity of retinal manifestations of sickle cell hemoglobinopathy are higher in the SC heterozygous group when compared with other genotypes.*

**Keywords:** Sickle cell disease; Sickle cell retinopathy.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliveira FVP, Aihara T, Cançado RD. Alterações fundoscópicas nas hemoglobinopatias SS e SC. Arq Bras Oftal 1996;59(3):234-8.
2. Clarkson JG. The ocular manifestations of sickle-cell disease: a prevalence and natural history study. Tr Am Ophthal Soc vol. LXXXX, 1992.
3. Goldberg MF. Natural history of untreated proliferative sickle retinopathy. Arch Ophthalmol 1971;85:428-37.
4. Goldberg MF. Classification and pathogenesis of proliferative sickle retinopathy. Am J Ophthalmol 1971;71:649-65.
5. Bonanomi MTBC, Cunha SL, Araújo JT. Funduscopy alterations in SS and SC hemoglobinopathies - Study of a Brazilian population. Ophthalmologica 1988;197:26-33.
6. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. Arch Intern Med 1910;6:517-21.
7. Kent D, Aclimandos WA, Bellingham AJ, Bird AC. Screening for ophthalmic manifestations of sickle cell disease in the United Kingdom. Eye 1994;8:618-22.
8. Fox PD, Jessey SJR, Forshaw ML, Serjeant GR. Influence of genotype on the natural history of untreated proliferative sickle retinopathy – an angiographic study. Br J Ophthalmol 1991;75:229-31.
9. Bonanomi MTBC, Oliveira AA, Suzuki H. Hemoglobinopatias. In: Retina e Vítreo – Clínica e Cirurgia. Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo, ed. Roca Ltda, São Paulo, 2000.
10. McLeod DS, Merges C, Fukushima A, Goldberg MF, Luty GA. Histopathologic features of neovascularization in sickle cell retinopathy. Am J Ophthalmol 1997;124:455-72.
11. Roy MS, Gascon P, Giuliani D. Macular blood flow velocity in sickle cell disease: relation to red cell density. Br J Ophthalmol 1995;79:742-45.

## IV Congresso da Sociedade Brasileira de Retina e Vítreo

27 a 29 de Abril de 2.001

**INFORMAÇÕES:** ARX Promoções e Eventos  
Telf.: (0xx85) 272-1572 - Fax: (0xx85) 272-7795