

COMPOSIÇÃO RACIAL E ANAPTOGLOBINEMIA EM PORTADORES DE ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA FORMA HEPATESPLÊNICA

Henrique Gil NUNESMAIA⁽¹⁾, Eliane S. AZEVÊDO⁽²⁾, Eva A. ARANDAS⁽³⁾
e Carlos G. WIDMER⁽⁴⁾

RESUMO

Haptoglobina sérica foi determinada eletroforéticamente em oitenta esquistossomóticos hepatesplênicos e em quatrocentos e trinta e quatro controles. A frequência de anaptoglobinemia foi de 10% nos esquistossomóticos e de 4,6% nos controles ($p < 0,05$). Os esquistossomóticos com anaptoglobinemia tinham também níveis de protrombina significativamente mais baixos que aqueles esquistossomóticos com haptoglobina detectável no soro ($p < 0,05$) sugerindo lesão de hepatócito. Esquistossomóticos e controles foram comparados quanto à distribuição racial. Houve diminuição significativa de indivíduos mais negróides entre os esquistossomóticos ($p < 0,03$). Este resultado está coerente com sugestões na literatura de maior resistência do preto às formas graves da esquistossomose.

INTRODUÇÃO

As várias proporções de mistura racial do nordestino e a sua exposição às doenças endêmicas oferecem oportunidade adequada para a investigação de efeitos da raça na manifestação das doenças. Em 1890, RODRIGUES¹⁵ sentiu a importância desse tipo de estudo e chamou atenção para a maior ocorrência de glaucoma em pretos e a grande resistência do índio à lepra. Nos últimos anos, alguns trabalhos foram desenvolvidos no nordeste do Brasil e nos quais se demonstrou o efeito da raça nas manifestações clínicas da esquistossomose (CARDOSO⁷; PRATA & SCHROEDER¹⁴) e da doença de Chagas (WIDMER & AZEVÊDO¹³; NUNESMAIA & AZEVÊDO¹²). Por outro lado, as características dessa população tem também favorecido o estudo do efeito de sistemas genéticos específicos na manifestação da varíola (AZEVEDO & col.⁴) do bócio endêmico (AZEVEDO &

col.⁵), da anemia ferropriva (AZEVEDO & col.³) e da filariose (FRANCO⁸).

No presente trabalho os Autores investigam o efeito do grau de mistura racial negróide no desenvolvimento da forma hepatesplênica da esquistossomose, e o efeito desta na haptoglobinemia plasmática.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de 1970 a 1973, selecionaram-se 80 pacientes internados no Hospital Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, os quais apresentavam esquistossomose hepatesplênica conforme os seguintes critérios: a) presença de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes ou em biópsia de reto; b) baço palpável a pelo menos 3 cm do rebordo costal esquerdo ou comprovação aná-

Trabalho realizado com auxílio do Conselho Nacional de Pesquisas, Proc. 14165/71 e TC 15.957 e do Programa Regional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico da OEA

- (1) Acadêmico de Medicina da UFBA, bolsista do CNPq
- (2) Prof. Contratado, Departamento de Medicina Preventiva, FMUFBA, Laboratório de Genética Médica, Hospital Prof. Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brasil
- (3) Bolsista do CNPq
- (4) Prof. Assistente do Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências da Saúde, UFBA

tomo-patológica de esquistossomose hepatoesplênica naqueles pacientes esplenectomizados. Excluíram-se os pacientes que tivessem recebido transfusão de sangue nos últimos trinta dias.

De cada paciente selecionado coletava-se 5 ml de sangue venoso para determinação da haptoglobina sérica. Dos prontuários obtinham-se os últimos resultados das dosagens de proteínas totais e frações, hemoglobina, hematócrito, leucograma, bilirrubinas, fosfatase alcalina e tempo de protrombina. Informações sobre idade, raça e sexo eram obtidas diretamente com o doente.

A amostra controle foi coletada durante o mesmo período e compõe-se de 434 pacientes internados e *sem* hepatoesplenomegalia esquistossomótica.

Pacientes e controles eram classificados em um dos cinco grupos raciais: branco (B), mulato claro (MC), mulato médio (MM), mulato escuro (ME) e preto (P), adotando os mesmos critérios descritos por KRIEGER & col.¹¹, para a população do nordeste do Brasil porém diferindo desta classificação por não incluir os grupos "amarelo claro" e "amarelo escuro" devido à sua raridade na Bahia.

Em pacientes e controles determinou-se o fenótipo da haptoglobina plasmática através eletroforese em gel de amido segundo o método de POULIK¹³. As zonas de atividade da haptoglobina no gel, foram detectadas pelo método modificado de benzidina descrito por HIGASHI & LUBS¹⁰. Aqueles indivíduos cujos níveis de haptoglobina eram tão baixos que não permitiam fenotipagem eletroforetica foram considerados anaptoglobinêmicos.

Para análise dos resultados procedeu-se da seguinte maneira: pelo resultado da eletroforese das haptoglobinas dividiram-se os pacientes esquistossomóticos em anaptoglobinêmicos (sem haptoglobina no soro) e haptoglobinêmicos, e compararam-se os resultados de exames laboratoriais nos dois grupos. Com este procedimento verificou-se se a anaptoglobinemias estava refletindo maior severidade da doença.

Por existirem apenas dois esquistossomóticos pretos e visando evitar análise com números pequenos, preferiu-se reunir os diver-

sos grupos raciais em três grandes grupos: claro, médio e escuro. Sendo o grupo claro composto de brancos e mulatos claros; o grupo médio composto dos mulatos médios e o grupo escuro composto dos mulatos escuros e pretos.

Controles e pacientes foram comparados quanto à sua distribuição nesses três grupos raciais. Com esta metodologia investigou-se o efeito da mistura racial negra no desenvolvimento da forma hepatoesplênica da esquistossomose.

RESULTADOS

Dentre os 80 pacientes esquistossomóticos hepatoesplênicos 8 (10%) eram anaptoglobinêmicos. Nestes, os níveis médios de proteínas totais e frações, hematócrito, bilirrubinas e fosfatase alcalina eram praticamente iguais aos dos haptoglobinêmicos. As médias de leucograma e hemoglobina eram mais baixas nos anaptoglobinêmicos porém a diferença não foi significativa ($p > 0,40$ e $p > 0,10$). Cinco anaptoglobinêmicos e trinta haptoglobinêmicos foram estudados quanto ao tempo de protrombina tendo as respectivas médias sido de 48% e 65%. A diferença entre estes valores foi significativa ($t_{33} = 2,12$; $p < 0,05$) sugerindo que pacientes esquistossomóticos hepatoesplênicos com anaptoglobinemias têm redução significativa do tempo de protrombina.

A distribuição dos grupos raciais nos esquistossomóticos hepatoesplênicos e nos controles revelou diminuição significativa de mulatos escuros e pretos entre os esquistossomóticos ($\chi^2 = 7,40$; $p < 0,03$).

DISCUSSÃO

A haptoglobina é uma globulina sintetizada no fígado e removida pelo sistema retículo endotelial (Veja GIBLETT⁹). Nos indivíduos normais os níveis de haptoglobina são bastante estáveis porém em pacientes com hepatopatias é possível acompanhar-se a severidade da lesão dos hepatócitos através dosagens sucessivas da haptoglobinemias. Desta maneira, a haptoglobina plasmática é considerada um bom avaliador da função do he-

patócito (SHINTON & col.¹⁷). Em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose as alterações mesenquimatosas, são sempre referidas como de maior importância que as parenquimatosas. Todavia, na Bibliografia Brasileira sobre Esquistossomose (SANTANA & REBOUÇAS¹⁶) não encontramos nenhuma referência à utilização da haptoglobinemias para avaliar a função hepática nesses pacientes. Por outro lado ANDRADE² descreveu a presença de hepatite crônica focal em esquistossomóticos a qual, poderia por si só ser responsável por alterações funcionais da célula hepática.

A frequência de anaptoglobinemias (10%) encontrada nos 80 esquistossomóticos hepatoesplênicos do presente trabalho foi significativamente mais elevada que (4,6%) nos controles ($\chi^2 = 3,82$; $p < 0,05$) e isto deve ser decorrente de lesões dos hepatócitos. Esta afirmativa fundamenta-se no fato de que os anaptoglobinêmicos tinham também redução significativa do tempo de protrombina. Além disso, a frequência de anaptoglobinemias de causa genética é reconhecidamente maior em pretos que brancos (veja GIBLETT⁹; AZEVEDO & col.⁶), porém na presente amostra de esquistossomóticos, não obstante haver significativa diminuição dos elementos mais negróides, encontrou-se, mesmo assim, excesso de anaptoglobinêmicos. Todos esses achados são coerentes em demonstrar que o excesso de anaptoglobinemias nos esquistossomóticos é de causa adquirida e não genética.

CARDOSO⁷, chamou atenção para o fato de que os pretos não tinham a forma grave da esquistossomose. Em 1967, PRATA & SCHROEDER¹⁴ verificaram em uma zona endêmica que a frequência de indivíduos pretos diferia muito entre pacientes que apenas tinham ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes e pacientes que tinham a forma hepatoesplênica da doença. Entre estes quase não havia pretos. Os resultados do presente trabalho estão coerentes com as observações anteriores. Fazendo-se estimativas em função da composição racial do grupo controle esperar-se-ia encontrar dezoito mulatos escuros e pretos com esquistossomose hepatoesplênica tendo-se encontrado apenas nove. Os mecanismos que tornam os pretos mais resistentes às formas graves da esquistossomose, provavelmente, são de causa genética. É óbvio que

a sobrevida do *Schistosoma mansoni* no homem depende da composição do organismo que lhe fornece os nutrientes necessários. Variações genéticas que determinem a síntese de proteínas diferentes em alguns indivíduos podem alterar substancialmente o meio ambiente que permite a sobrevida do parasito no homem. Em analogia, existe a comprovada resistência de alguns pretos à malária pelo fato de possuírem em dose única o gene da hemoglobina S (ALLISON¹). Todavia, na situação atual com a esquistossomose não se tem evidência para sugerir se a maior resistência do preto às formas graves da doença depende de um único sistema genético ou de um conjunto de genes. Maiores investigações são altamente indicadas.

Finalmente, antes mesmo de se esclarecerem os fundamentos biológicos da resistência dos pretos às formas graves da esquistossomose, estudos epidemiológicos que visem quantificar essa resistência são altamente prioritários. Na época atual quando se tenta desenvolver métodos de proteção em massa contra a doença através de vacinas é de grande importância que se identifiquem quais aqueles indivíduos que têm maior risco de desenvolver formas graves da esquistossomose e protegê-los com prioridade. Enquanto a vacina não chega a melhor proteção é ser preto.

SUMMARY

Racial admixture and ahaptoglobinemias in patients of the hepatic form of manson's schistosomiasis

Electrophoresis of serum haptoglobin was carried out in eighty cases of severe liver schistosomiasis and in four hundred and thirty four patients with other diseases. Ahaptoglobinemias was more frequent among the schistosomotic patients ($p < 0,05$). Prothrombin level was significantly reduced among the ahaptoglobinemias schistosomotic patients when compared with those schistosomotic having detectable haptoglobin in the serum ($p < 0,05$).

Schistosomotic patients and controls were compared for racial admixture distribution. There was a significant decrease of Negroes among the schistosomotic ($p < 0,03$). These

results are in agreement with previous suggestions of higher resistance of Negroes to the development of severe schistosomiasis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALLISON, A.C. — Protection afforded by sickle cell trait against subtertian malaria infection. *Brit. Med. J.* 1:290, 1954.
2. ANDRADE, Z.A. — O problema da hepatite crônica na esquistossomose mansônica. *J. Brasil. Med. Trop.* 1:19-26, 1967.
3. AZEVEDO, E.; ASSEMAN, S.; SOUZA, M.M.M. & SANTANA, M.E.A. — Ahaptoglobinemias and predisposition to iron deficiency anemia. *J. Med. Genet.* 8:140-142, 1971.
4. AZEVEDO, E.; KRIEGER, H. & MORTON, N.E. — Smallpox and the ABO blood groups in Brazil. *Amer. J. Human Genet.* 16:451-454, 1964.
5. AZEVEDO, E.; KRIEGER, H.; MI, M.P. & MORTON, N.E. — PTC taste sensitivity and endemic goiter in Brazil. *Amer. J. Human Genet.* 17:87-90, 1965.
6. AZEVEDO, E.; KRIEGER, H. & MORTON, N.E. — Ahaptoglobinemias in Northeastern Brazil. *Hum. Hered.* 19:609-612, 1969.
7. CARDOSO, W. — A esquistossomose mansônica no negro. *X Congr. Brasil. Higiene.* Belo Horizonte, 19-25 de outubro, 1952.
8. FRANCO, M.H. — *Tipos de haptoglobina, hemoglobina e albumina em filarióticos e normais de Belém, Pará.* Dissertação de Mestrado em Genética. Univ. Fed. do RGS, 1973.
9. GIBLETT, E. — *Genetic Markers in Human Blood.* Oxford, Blackwell Scientific Publications, p. 84 e p. 64-69, 1969.
10. HIGASHI, G.I. & LUBS Jr., H.A. — Quantitative variations of haptoglobins in Caucasian family. *J. Med. Genet.* 3:281-284, 1966.
11. KRIEGER, H.; MORTON, N.E.; MI, M.P.; AZEVEDO, E.; FREIRE-MAIA, A. & YASUDA, N. — Racial admixture in northeastern Brazil. *Ann. Hum. Genet.* 29:113-125, 1965.
12. NUNESMAIA, H.G. & AZEVEDO, E. — Unusual frequency of negro admixture in necropsies of Chagas disease cases in Bahia, Brazil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15:10-13, 1973.
13. POULIK, M.D. — Starch gel electrophoresis in a discontinuous system of buffers. *Nature (London)* 180:1477-1479, 1957.
14. PRATA, A. & SCHROEDER, S. — A comparison of whites and negroes infected with *Schistosoma mansoni* in a hyperendemic area. *Gaz. Med. Bahia* 67:93-98, 1967.
15. RODRIGUES, N.R. — Anthropologia Patológica. Os mestiços brasileiros. *Gaz. Med. Bahia* 9:402-407, 497-503, 1890.
16. SANTANA, E.P. & REBOUÇAS, G. — Bibliografia Brasileira sobre Esquistossomose. Salvador, Bahia, Fundação Gonçalo Moniz, 1969.
17. SHINTON, N.K.; RICHARDSON, R.W. & WILLIAMS, J.D.F. — Diagnostic value of serum haptoglobin. *J. Clin. Path.* 18:114-118, 1965.
18. WIDMER, C.G. & AZEVEDO, E. — Sexo do hospedeiro humano e o desenvolvimento de formas parasitárias do *Trypanosoma cruzi* no miocárdio. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 14:109-113, 1972.

Recebido para publicação em 21/8/1974.

