

Hemoglobina Glicada Anormalmente Baixa numa Utente Diabética Portadora de Hemoglobinopatia N-Baltimore – Acerca de Um Caso Clínico

Abnormally Low Glycated Hemoglobin in a Diabetic Patient with N-Baltimore Hemoglobinopathy – About a Clinical Case

T. Bastos¹, A. Macedo¹, A. Marafona¹, S. Moniz², S. Taveira¹

1 – USF Douro Vita – ACeS Douro Sul, Portugal.

2 – USF Nova Mateus - ACeS Marão e Douro Norte, Portugal.

Resumo

Introdução: A Diabetes *Mellitus* tipo 2 é uma patologia crónica e multifatorial cuja vigilância do controlo metabólico é realizada através da Hemoglobina A1c semestral.

Descrição do Caso: Mulher de 57 anos, empregada doméstica, família monoparental e classe III de Graffar. Antecedentes de Diabetes *Mellitus* tipo 2, Hipertensão arterial, Dislipidemia, Obesidade e Perturbação Depressiva. Numa consulta de vigilância apresentou valores discordantes entre a hemoglobina A1c e os registos de glicemia capilar. Na investigação identificou-se a Hemoglobinopatia N-Baltimore. Desde então, o ajuste terapêutico foi realizado com base no doseamento de frutossamina semestral e registos de glicemia em jejum.

Conclusão: A identificação desta hemoglobinopatia permitiu demonstrar as limitações da utilização pouco criteriosa do valor da hemoglobina A1c e informar sobre biomarcadores alternativos validados consoante determinadas patologias.

Palavra-chave: diabetes *mellitus*, hemoglobinopatias, hemoglobina A1c, controlo glicémico, frutossamina, vigilância.

Abstract

Introduction: Diabetes *Mellitus* type 2 is a chronic and multifactorial disease which glycemic vigilance is based on semestral Hemoglobin A1c.

Case Description: 57 years-old female patient, cleaning lady, monoparental family and class III Graffar. Medical problems: Diabetes *Mellitus* type 2, Arterial Hypertension, Obesity and Depression. In a vigilance appointment was found an incongruity between Hemoglobin A1c and capillary blood glucose records. Further investigation found an hemoglobinopathy N-Baltimore. Since then therapeutic adjustment was based on semestral fructosamine and fasting glucose records.

Conclusion: The identification of this hemoglobinopathy allowed to demonstrate the limitations of the discretionary use of the value of hemoglobin A1c and to inform about alternative biomarkers validated according to certain pathologies.

Keywords: diabetes *mellitus*, hemoglobinopathy, hemoglobin A1c, glycemic control, fructosamine, surveillance.

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Tatiana Filipa Santos Bastos
USF Douro Vita
Avenida 5 de Outubro 177 – 1º andar
5100-065 Lamego
Portugal
E-mail: tatiana.f.s.bastos@gmail.com

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) é uma patologia metabólica crónica, multifatorial e complexa. Caracterizada pela destruição parcial das células beta pancreáticas e subsequente défice relativo de secreção de insulina, culminando no aumento da resistência periférica e diminuição da ação desta hormona. ⁽¹⁾ Em Portugal, a sua prevalência é das mais elevadas da Europa, estimando-se uma percenta-

gem da Diabetes na população portuguesa de 9,9% nos indivíduos entre os 25 e os 74 anos (990 mil doentes).⁽²⁾ A crescente incidência desta patologia na população nacional constitui um grave problema de saúde pública. Sendo uma patologia multifatorial e fase subclínica prolongada, torna-se necessário o seu diagnóstico e tratamento precoces. A avaliação da Hemoglobina A1c (HbA1c) é amplamente utilizada tanto no diagnóstico quanto na monitorização contínua do controle glicémico na DM2.⁽¹⁾ Porém existem várias condições clínicas que podem falsear o valor da HbA1c: fatores biológicos (como a etnia e a idade do doente), o próprio método da análise laboratorial ou qualquer variável que interfira no tempo de semivida do eritrócito ou associada a uma alteração do processo de renovação dos glóbulos vermelhos que consequentemente influenciará o tempo de exposição das células à glicose adulterando o valor da medição da HbA1c, como se verifica nas hemoglobinopatias.⁽³⁾

> **DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO**

Mulher de 57 anos, raça caucasiana, empregada doméstica. Inserida numa família monoparental, pertencendo à Classe III na escala de Graffar. Na Figura 1 está representado o genograma da utente.

Apresenta como Problemas de Saúde Ativos:

- Diabetes *Mellitus* diagnosticada em 2018 (sem complicações macro ou microvasculares conhecidas);
- Hipertensão Arterial Essencial grau I diagnosticada em 2012 (controlada e sem lesão de órgão alvo);
- Obesidade com Índice de Massa Corporal (IMC) de 32 Kg/m²;
- Dislipidemia;
- Perturbação Depressiva, diagnosticada em 2016.

Medicada cronicamente com Metformina 850 mg (1 + 1 /dia), Felodipina + Ramipril 5+5mg, Fluoxetina 20 mg, Atorvastatina 20 mg e Lorazepam 2,5 mg.

Sem hábitos tabágicos ou etílicos; exercício físico pouco frequente; refere alimentação pobre em hidratos de carbono.

Sem antecedentes familiares de relevo.

A utente recorreu à consulta de vigilância de diabetes no seu Médico de Família. Tinha realizado estudo analítico – protocolo anual: hemoglobina A1c, perfil lipídico, creatinina e microalbuminúria e tinha registado os valores das glicemias capilares na última semana. Encontrava-se assintomática, referindo o cumprimento da medicação prescrita.

Na monitorização em ambulatório da glicemia, confirmada na pré-consulta de enfermagem, apresentava glicemias em jejum entre os 180-220 mg/dL e glicemia pós-prandial entre os 220-290 mg/dL.

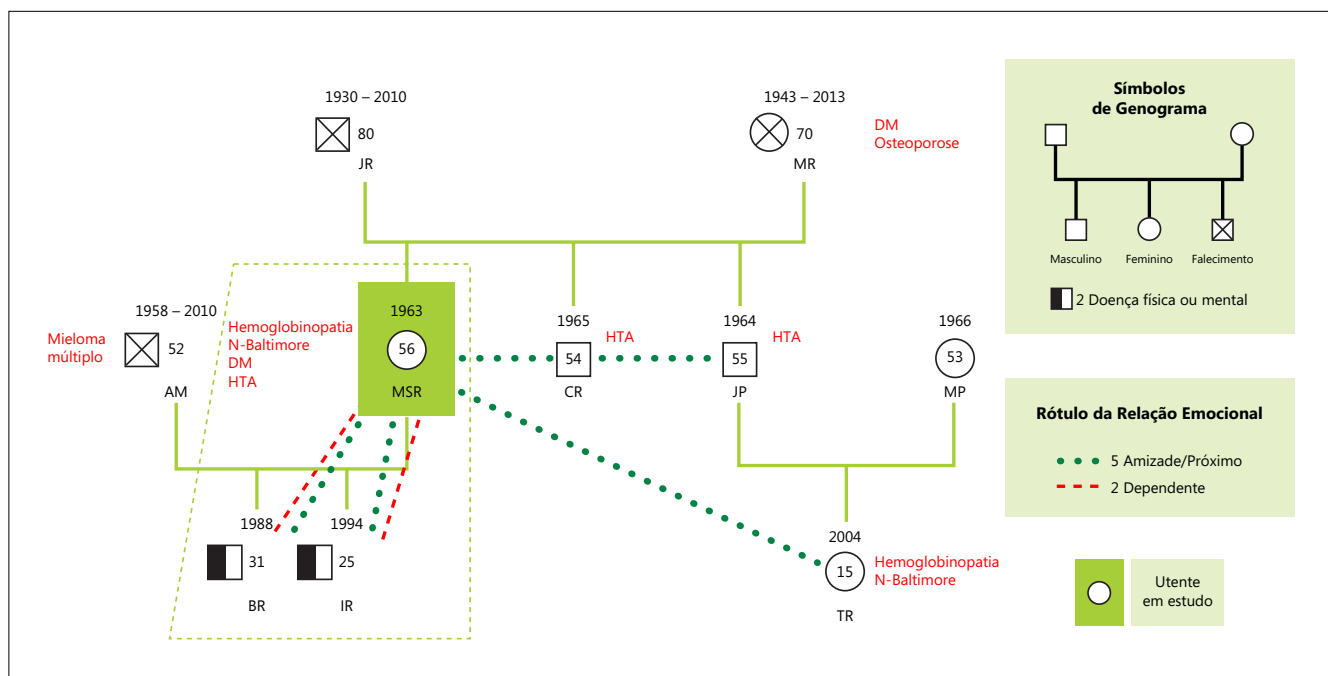


Figura 1 - Genograma da utente do caso clínico com a representação de 3 gerações.

O caso clínico apresentado aborda a utente destacada a verde neste genograma, a tracejado verde escuro estão representadas as relações de maior amizade com os familiares (nomeadamente, irmãos e sobrinha) e a tracejado vermelho destacada a relação de dependência para com os filhos (agregado familiar). Também se verifica que a sobrinha TR é portadora da hemoglobinopatia N-Baltimore.

Ao exame objetivo:

- IMC 32 Kg/m²; Perímetro Abdominal – 92 cm; Pressão Arterial – 129/80 mmHg;
- Pulso – 71 bpm, rítmico
- Auscultação cardiopulmonar sem alterações.
- Avaliação do Pé – Sem alterações.
- Retinografia (2019) – R0: sem retinopatia
- Exames auxiliares de diagnóstico (EAD):
- Hemograma: Eritrócitos – 4,16x10⁶; Hemoglobina – 13,1 mg/dL; Hematócrito – 39,8%; Hemoglobulina globular média – 28,4 pg; Concentração de hemoglobina globular média – 32,9 g/dL; Leucócitos – 6,3x10³/mm³; Plaquetas – 383 x10³/mm³
- HbA1c – 5,1%
- Colesterol Total – 184 mg/dL; Colesterol HDL – 51 mg/dL; Colesterol LDL – 111,4 mg/dL;
- Triglicéridos – 108 mg/dL
- Creatinina – 0,62; TFG – 119,5 mL/min/1,73 m²; Microalbuminúria – 22 mg/g creat.

O valor de HbA1c que a utente apresentava era anormalmente baixa comparando com os registos das glicemias capilares.

Quadro I - Exames Auxiliares de Diagnóstico.

Parâmetro	Resultado	Valor referência
Hemograma	Hb 14,1 g/dL	11,5-16,0 g/dL
	HTC 41,8 %	34,7-46,0 %
	VGM 91,5 fL	80,0-97,0 fL
	HGM 30,8 pg	26,0-34,0 pg
	CHGM 33,6 g/L	32,0-36,0 g/dL
	RDW 11,7 %	11,5-15,0 %
	Leucócitos 4,5 x10 ⁹ /L	4,0-10,0 x 10 ⁹ /L
Plaquetas 311 x10 ⁹ /L	140-440 x10 ⁹ /L	
Eletrforese das Hemoglobinas	(... Hb N-Baltimore, numa percentagem de 47,9%.)	
Creatinina	0,63 mg/dL	0,57-1,11 mg/dL
Glicose	142 mg/dL	70 – 110 mg/dL
Ferro	95 µg/dL	50-170 µg/dL
Ferritina	49 ng/mL	12-150 ng/mL
HbA1c	5 %	
Frutosamina	485 µmol/L	205-285 µmol/L
TSH	2,320 µUI/mL	0,34 – 5,60 µUI/mL
VS	9 mm	<20 mm
Coombs indireta	Negativo	
Urocultura	Estéril	
Microalbuminúria	22 mg/g creatinina	<30 mg/g creatinina

Legenda: CHGM – concentração hemoglobina globular média; Hb – hemoglobina; HbA1c – hemoglobina glicada; HGM – hemoglobina globular média; HTC – hematócrito; RDW – variação de tamanho de glóbulos vermelhos; TSH – hormona estimuladora da tiróide; VGM – volume globular médio.

Uma revisão dos EAD realizados nos últimos 2 anos revelaram esta mesma discrepância (valores de HbA1c inferiores a 6% e glicemias em jejum frequentemente acima dos valores recomendados). Depois de verificada a técnica de medição da glicemia capilar (sem erros que interferissem com os valores obtidos) e, considerando algumas das situações clínicas que podem interferir com os valores da HbA1c, foram pedidos novos EAD para sua exclusão.

Na consulta seguinte, a utente traz os resultados dos EAD solicitados (Quadro I).

Destaca-se a eletrforese das hemoglobinas, com presença de Hb N-Baltimore numa percentagem de 47,9%. Por iniciativa do laboratório de análises, que não dispunha de outro método de doseamento da HbA1c, foi realizado o doseamento da frutosamina que se encontrava aumentado (485 µmol/L).

Considerando as características da doente, bem como a duração da diabetes e a ausência de comorbilidades, face aos resultados dos EAD apresentados, procedeu-se ao ajuste terapêutico optando-se pela associação Sitagliptina + Metformina 50/1000 mg.

Perante a presença desta hemoglobinopatia, a utente e a sua família foram orientadas para consulta de Genética Médica, tendo sido detetada a presença desta hemoglobinopatia numa sobrinha.

O controlo glicémico desta doente passou a ser feita através do doseamento das glicemias capilares e da frutosamina duas vezes por ano, uma análise não comparticipada pelo Sistema Nacional de Saúde e que apresenta algumas limitações face à determinação da HbA1c já que os valores avaliados refletem apenas uma média das glicemias das últimas 2 a 3 semanas.

A monitorização do controlo glicémico através da determinação da hemoglobina A1C não voltou a ser requerida a esta doente.

> DISCUSSÃO

A HbA1c é o marcador mais amplamente utilizado para monitorizar o controlo glicémico em pessoas com Diabetes Mellitus, estando os seus níveis relacionados com os níveis de glicose no sangue. ⁽⁴⁾

A formação desta forma de hemoglobina (Hb) ocorre pela reação irreversível e não enzimática entre a glicose e a HbA (principal tipo de Hb em adultos), ocorrendo ao longo de aproximadamente 3 meses, correspondendo ao tempo de vida do eritrócito. ⁽⁵⁾

A crescente importância da utilização da HbA1c como ferramenta de diagnóstico e monitorização da

diabetes torna essencial valorizar a existência de fatores genéticos, hematológicos e condições clínicas que podem afetar as medições laboratoriais deste marcador (Quadro II).^(6,7)

No caso clínico descrito, a discordância do valor da HbA1c e da pesquisa da glicemia capilar levou ao despiste de situações clínicas descritas no Quadro II, que pudessem interferir no resultado da HbA1c, promovendo a redução ou aumento do seu valor real, dificultando a sua utilização de forma adequada. Foi logo excluído o erro na avaliação das glicemias capilares, os fármacos passíveis de interferência com a HbA1c, a exposição a radiação ou toxinas assim como doença renal crónica. Para além de outros parâmetros laboratoriais que foram necessários analisar, o pedido da eletroforese das hemoglobinas foi fundamental na orientação do caso clínico. Estão identificadas cerca de 1400 variantes de Hb a nível mundial; na maioria dos casos, ocorre uma mutação pontual numa das cadeias de Hb, não associada a qualquer alteração funcional.⁽⁸⁾ O diagnóstico das hemoglobinopatias sofreu um grande incremento nos últimos anos, muito relacionado com a determinação generalizada da HbA1c, sendo que a maioria delas permanecem clinicamente silenciosas.⁽⁹⁾

O facto de as hemoglobinas interferirem na análise da HbA1c, quer proporcionando resultados falsamente aumentados ou falsamente diminuídos, depende do método laboratorial usado para detetar esta Hb quer do tipo de hemoglobinopatia presente.

Os métodos de análise da HbA1c (existem mais de 30 métodos comercialmente disponíveis) podem ser divididos em dois grupos: os ensaios baseados em carga molecular (HPLC de troca iónica e eletroforese) e os métodos que usam estrutura (imunoensaio e cromatografia de afinidade com o boronato). O primeiro grupo,

nomeadamente o método HPLC de troca iónica é um dos mais usados, mas também é o que mais tem interferência na presença de variantes de Hb nos valores de HbA1c. O segundo grupo, nomeadamente a cromatografia de afinidade com o boronato, é o método que demonstrou ser o que menos interfere no resultado da HbA1c na presença de variantes de Hb.⁽¹⁰⁾

O *National Glycohemoglobin Standardization Program* é um projeto criado para evitar problemas na interpretação dos níveis de HbA1c obtidos pelos diversos métodos laboratoriais, que visa padronizar os resultados em relação a cada método utilizado.⁽¹¹⁾

Através da eletroforese das hemoglobinas, foi identificada a Hemoglobina N-Baltimore, produzida por uma mutação $\beta 95 \text{ Lys} \rightarrow \text{Glu}$ (lisina é substituída pelo ácido glutâmico no codão 95 da cadeia β da molécula de hemoglobina). Esta variante estrutural não causa nenhuma anormalidade eritrocitária, sendo os portadores clinicamente assintomáticos.⁽¹²⁾

O laboratório que realizou o estudo analítico, propôs a execução do teste da frutossamina. Este tem por base a glicosilação de proteínas, resultando da interação entre a glicose plasmática e a lisina que se encontra presente na molécula da hemoglobina e de outras proteínas. Descoberta há cerca de 30 anos, a frutossamina é um marcador de controle de glicose plasmática nas últimas 2-3 semanas. Neste caso clínico, apresenta-se como um parâmetro auxiliar para avaliação do controlo glicémico, numa situação onde a aplicabilidade do doseamento da HbA1c é limitada. Para além desta aplicação, também pode ser útil para monitorizar a resposta precoce a tratamentos e ainda nas gestantes, onde é imperativo um rápido controlo glicémico e intervenções mais dinâmicas sempre com o mesmo objetivo, o bom controlo glicémico. Trata-se de uma medição rápida, simples e

Quadro II - Situações clínicas que afetam as medições laboratoriais da HbA1c.

Fatores que influenciam a HbA1c	HbA1c aumentada	HbA1c diminuída
Eritropoiese	deficiência de ferro ou de vitamina B12, diminuição da eritropoiese	administração de eritropoietina, ferro ou vitamina B12, reticulocitose, doença hepática crónica.
Alterações da hemoglobina	Alterações genéticas ou químicas na hemoglobina como as hemoglobinopatias, podem aumentar ou diminuir a HbA1c.	
Glicação	alcooolismo, insuficiência renal crónica	aspirina, vitamina C e E, algumas hemoglobinopatias
Destruição dos eritrócitos	esplenectomia	hemoglobinopatias, esplenomegalia, artrite reumatoide, fármacos tais como, antirretrovirais, ribavirina e dapsona.
Doseamento	hiperbilirrubinemia, hemoglobina carbamilada, alcooolismo, doses elevadas de aspirina, consumo crónico de opiáceos	Hipertrigliceridemia

Adaptado de: Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated Report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011

livre de muitas das interferências que ocorrem no do-seamento da HbA1c. ^(13,14)

> CONCLUSÕES

O reconhecimento da Hemoglobinopatia N-Baltimore nesta utente diabética tornou-se extremamente relevante na gestão da sua doença crónica. Os valores falsamente diminuídos da HbA1c demonstravam o aparente bom controle metabólico nos primeiros anos após o diagnóstico de Diabetes.

Apesar das inúmeras vantagens da HbA1c no acompanhamento e monitorização da Diabetes, é importante conhecer as situações clínicas que podem interferir com o seu resultado, garantindo tomadas de decisões terapêuticas corretas de modo a reduzir o risco de complicações e a melhoria do prognóstico a longo prazo nestes utentes.

A descrição deste caso permite alertar e informar a comunidade médica sobre a existência de fatores que podem alterar a determinação da HbA1c, estando disponíveis opções igualmente válidas que permitem assegurar um bom controle metabólico e uma gestão adequada do doente com Diabetes *Mellitus*. <

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse/*The authors declare no conflicts of interest.*

Patrocínios/Sponsorships:

O trabalho relatado neste manuscrito não foi objeto de qualquer tipo de financiamento externo (incluindo bolsas de investigação)/*The work reported in this manuscript has not received any type of external funding (including research grants).*

BIBLIOGRAFIA

1. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes Care. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S1-S2.
2. Programa Nacional para a Diabetes, Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Diabetes 2019. Desafios e Estratégias, 2019.
3. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. J Gen Intern Med. 2014 Feb; 29(2): 388-94.
4. Lorenzo-Medina M, De-La-Iglesia S, Ropero P, Nogueira-Salgueiro P, Santana-Benitez J. Effects of hemoglobin variants on hemoglobin a1c values measured using a high-performance liquid chromatography method. J Diabetes Sci Technol. 2014 Nov; 8(6): 1168-76.
5. Rahbar S. The discovery of glycosylated hemoglobin: a major

- event in the study of nonenzymatic chemistry in biological systems. Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun; 1043: 9-19.
6. Use of Glycosylated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
7. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. Diabetes Care. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S15-S33.
8. Globin Gene Server. Accessed on 21/05/2021 at: <https://globin.bx.psu.edu/>.
9. Nishihara E, Koga M, Kadowaki S, Murakami M, Harano K, Ito M, Kubota S, Amino N, Miyauchi A. Method-dependent HbA1c values in a family with hemoglobin Himeji. Clin Chim Acta. 2011 Aug 17; 412(17-18): 1689-92.
10. Bry L, Chen PC, Sacks DB. Effects of hemoglobin variants and chemically modified derivatives on assays for glycohemoglobin. Clin Chem. 2001 Feb; 47(2):153-63. Erratum in: Clin Chem 2001 Jun; 47(6): 1141.
11. National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). Factors that interfere with HbA1c test results. Accessed on: 21/05/2021 at: www.ngsp.org/factors.asp.
12. Lorenzo-Medina M, Nogueira-Salgueiro P, Martin-Aguila A, Ruiz-Garcia L. Interference of Hemoglobin N-Baltimore on Measurement of HbA1c Using the HA-8160 and HA-8180 HPLC Methods. J Diabetes Sci Technol. 2015 May; 9(3): 714-5.
13. Nansseu JR, Fokom-Domgue J, Noubiap JJ, Balti EV, Sobngwi E, Kengne AP. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol. BMJ Open. 2015 May 15; 5(5): e007689.
14. Delgado M R, Novik A V, Cardemil M F, Santander A D. Utilidad de la medición de fructosamina como indicador de control en pacientes con diabetes gestacional y pregestacional [Plasma fructosamine to evaluate metabolic control among women with gestational diabetes]. Rev Med Chil. 2011 Nov; 139(11): 1444-50.