

HEMOFILIA NOS ANIMAIS DOMÉSTICOS

RAUL BRIQUET JUNIOR (*)

O exemplo da hemofilia já é clássico nos livros e cursos de Genética, ao ser tratado o interessante capítulo da hereditariedade ligada aos cromossômios sexuais. Sendo o homem a espécie escolhida como exemplo, comumente são os professores interrogados a respeito da ocorrência do mesmo fenômeno em outras espécies animais. Por outro lado, os livros de Patologia Animal descrevem condições que, em primeira análise, muito se assemelham ao caso da hemofilia humana, suscitando, às vezes, confusões.

Resolvemos, dai, abordar o assunto de modo mais amplo do que é comumente feito, procurando delimitar-lhe o campo e evitar dúvidas por parte dos que estudam Genética ou dos patologistas que se estendem a informações genéticas.

Hemofilia (do gr. haimas-sangue e philein-amar) é uma condição patológica caracterizada pela coagulação retardada do sangue. Enquanto este, no organismo normal, coagula em alguns minutos (dependendo isso da espécie e de condições de colheita e exame do material), no indivíduo hemofílico a coagulação se dá em horas (15,20 ou mais). O quadro abaixo, de Ameurt (1) dá uma idéia dos tempos normais de coagulação do sangue para diversas espécies:

ESPÉCIE ¹	MINUTOS
galinha	4,5
coelho	4,0
cão	2,5
porco	3,5
carneiro	2,5
cabra	2,5
boi	6,5
cavalo	11,5
gato	1a3

A hemofilia é hereditária. Chamá-la congênita, como ainda fazem alguns livros de Fisiologia, é redundar em gra-

(*) Professor Catedrático da U. R.

ve êrro, já que congênito e hereditário são cousas bem distintas. Congênito é o que o embrião adquire da mãe através da placenta; hereditário é o que o indivíduo recebe, em genes, dos pais, através do espermatozóide e do óvulo. Pois bem, a hemofilia é hereditária e, no caso do homem, animal em que primeiro e melhor se estudou essa condição patológica, é ela determinada por um gen recessivo, localizado no cromossômio sexual *X*.

Não nos demoraremos em considerações sobre hemofilia humana, cuja literatura é atualmente vastíssima e sobre a qual os livros, via de regra, tecem comentários amplos. Ficaremos apenas em algumas considerações de ordem geral, para encararmos, em seguida, o problema nos animais domésticos.

Ação do gen da hemofilia

Além da causa genética, já se conhece o mecanismo pelo qual o gen da hemofilia estabelece o efeito final. Trata-se de maior resistência das paredes dos trombócitos ou plaquetas sanguíneas, de modo que estas dificilmente se desintegram. Ora, nessas circunstâncias, a tromboquinase (ou tromboplastina) que se encontra nesses trombócitos não se liberta. Em consequência, não se verifica a reação de coagulação do sangue, pois que tal enzima (tromboquinase) é indispensável à tal reação. Sabe-se que a tromboquinase + Ca + protrombina = trombina. Esta, por sua vez, reage com o fibrinogênio, produzindo a fibrina (constituinte fundamental do sangue coagulado).

A prova de que, realmente, o fenômeno gira em torno da maior resistência das plaquetas, é que o sangue do hemofílico, como mostram Birch (2) e outros, passa a coagular normalmente, desde que seja agitado em tubo de ensaio pelo bastão de vidro. Por outro lado, no sangue hemofílico, a quantidade de plaquetas, de tromboquinase, de Ca, de protrombina é normal.

Hemofilia e pseudohemofilia

E' preciso não confundir a hemofilia típica, cujas características principais já esboçamos, com casos semelhantes, mas de causas e mecanismos diversos. Diversas perturbações sanguíneas existem, muito ou ligeiramente semelhantes à hemofilia típica, mas devidas à distúrbios hepáticos, à

deficiência de cálcio, à carência de vitamina K, à deficiência de plaquetas etc. etc. Tais casos são chamados *pseudo-hemofilia* ou *hemogenia* (3), embora alguns chamem pseudo-hemofilia apenas aos casos de condições semelhantes à hemofilia típica, porém causadas por genes dominantes.

A fim de distinguir a hemofilia típica da pseudo-hemofilia são necessárias algumas investigações de ordem variá:

a) *hereditariedade* — Antigamente, o fato de ser o caso hereditário, já o colocava no grupo da hemofilia. Hoje, entretanto, essa prova é apenas subsidiária, já que há casos de pseudo-hemofilia hereditários. A trombopenia, por exemplo, perturbação do sangue devida à diminuição do número de plaquetas (inferior a 100.000 por milímetro cúbico), é também hereditária e devida a um gen dominante (4). O fato de ser a hemofilia humana controlada por um gen recessivo localizado no cromossômio sexual *X* também não pode constituir prova cabal, já que há casos estudados, como o do porco, em que o gen é autossomal (5). Por outro lado, vários estudos humanos, sugerem que possa existir a hemofilia típica devida a um gen autossomal (4).

b) *testes sanguíneos* — Estes são muito importantes. e devem abranger as seguintes determinações :

1 — tempo de coagulação — é retardado na hemofilia típica.

2 — número de trombócitos — normal na hemofilia típica

3 — quantidade de tromboplastina — normal na hemofilia típica.

4 — taxas de Ca, vitamina K. protromina — normais na hemofilia típica.

5 — resistência dos trombócitos — muito aumentada na hemofilia típica.

Esses testes, *em conjunto*, permitem o diagnóstico diferencial. Assim, na trombopenia, por exemplo, a coagulação é normal e há uma deficiência de plaquetas; na tromboastenia, há uma menor resistência das plaquetas; na púrpura hemorrágica, há deficiência ou ausência de plaquetas.

Outros exames completam o diagnóstico, como, por exemplo, a localização das áreas hemorrágicas. Na hemofilia típica, há hemorragia nas articulações, na pele e nas mucosas, enquanto que nos casos de pseudo-hemofilia não há, ao que parece, hemorragia articular interna. Joules e Macfarlane (6) aliás, classificam essa localização hemorrágica entre os sintomas típicos da hemofilia verdadeira.

O sangue do hemofílico é estável à temperatura ambiente, mas coagula a 30-45 graus C., como nos vertebrados inferiores e nos embriões, o que levou alguns autores a considerá-lo como sangue em condições embrionárias (4).

Às vezes o distúrbio não está no sangue, mas em outra parte, como se verifica na chamada heterohemofilia, em que há uma alteração do epitélio capilar (4).

Hemofilia nos animais domésticos

Até agora, a hemofilia típica só foi evidenciada no *poreco* e no *cão*. Verdade é que, em várias espécies domésticas, distúrbios vários já foram encontrados, mas nada têm que ver com a condição patológica aqui estudada. Assim, em gato, boi, cavalo e cão, foi verificada a púrpura hemorrágica, já diferenciada em linhas atrás da hemofilia típica (7). No cavalo, é bem conhecida a hemorragia nasal, devida a um gen recessivo (8). Trata-se, porém, de uma extrema fragilidade dos vasos do nariz, que, a qualquer esforço do animal arrebentam. A coagulação é normal e não há confusão com hemofilia. Outros casos existem citados em animais domésticos, mas dispensam maiores comentários aqui.

Hemofilia no porco — Estudada em 1942 por Bogart e Muhrer (5) que verificaram ser controlada por um gen recessivo. Ambos os sexos eram atacados com frequência estatisticamente igual, razão pela qual o gen foi localizado num autossômio. Os testes sanguíneos revelaram tratar-se de um caso de hemofilia típica. Os animais apresentavam os sintomas aos dois meses de idade, com hemorragias internas, articulares e perdendo sangue, com intensidade, por outras partes, sob qualquer injúria física banal. Não resistiam à castração. A mortalidade foi alta antes da maturidade sexual, mas alguns animais chegaram até três anos de idade. Parece, pois, tratar-se de mais benigna forma do que a do cão, e que veremos a seguir. Além do caráter ser controlado por um gen autossomal, a hemofilia do porco difere da humana por um outro característico interessante, salientado por Mertz (9). É que há também uma alteração nos vasos de modo que não se contraem (e daí a coagulação retardada).

Hemofilia no cão — Estudada em 1948 por Hutt, Rickard e Field (10). É semelhante à humana, sendo o caráter controlado por um gen recessivo, localizado no cromossômio sexual X. Aparece nos cães nos primeiros três meses de idade, com típicas hemorragias articulares. Nenhum animal chegou a sete meses, sendo pois uma forma de extre-

ma gravidade, com viabilidade nula. Este fato a diferencia um pouco da hemofilia humana, onde a viabilidade permite maior duração de vida dos hemofílicos. Segundo Andreassen (11), os hemofílicos dinamarqueses teriam uma duração de vida igual a um terço apenas da dos homens normais, em média.

Como no caso humano, sómente fêmeas portadoras ou normais foram encontradas.

Outros casos de hemofilia foram descritos em cão, salientando-se os de McKinna (10) e Merkens (10), mas o primeiro estudo completo do assunto é o de Hutt e seus colaboradores.

Importância do estudo

O estudo da hemofilia típica nos animais domésticos é de grande importância. Do ponto de vista econômico é de capital influência, pois mata os indivíduos sujeitos à ação do gen. Animais de alto custo, como é o caso em cães de luxo, podem dar progênie em que a perda é grande e devem, pois, ser impedidos de procrear. No caso do cão, onde o gen é alossômico (cromossômio X), sómente as fêmeas podem ser portadoras. Os machos, tendo o gen, manifestarão os seus efeitos. No caso do porco, ambos os sexos podem ser portadores em heterozigose, pois, o gen é autossomal. Nesta espécie, onde a castração de machos para engorda é usual, as perdas podem ser muito grandes.

Do ponto de vista genético, o estudo dos casos de hemofilia típica também é interessante. O caso do porco é único, até agora bem comprovado, em que o gen é autossomal, diferindo, portanto, dos outros casos conhecidos. O exemplo do cão, em que o gen é localizado no cromossômio sexual *X* é também interessante, pois, como se sabe, muito poucos são os caracteres controlados por genes alossômicos conhecidos em animais domésticos. Nestes, pode-se dizer, é raríssimo tal tipo de hereditariedade (12). Afora o gato e alguns exemplos em aves e um recente caso em bovinos (13) nada conhecemos. Esses cromossômios (sexuais) podem ser considerados relativamente "vazios" em genes. No camundongo, por exemplo, que é um dos animais mais bem conhecidos do ponto de vista genético, nenhum gen localizado em cromossômio sexual foi até agora evidenciado (14), o mesmo se dando com a maioria das espécies domésticas.

Finalmente, seria interessante lembrar, como fizeram Hutt e seus colaboradores (15) considerar a importância des-

ses estudos do ponto de vista da Fisiologia. Casos dessa natureza, em animais como o cão, cuja fisiologia é bem conhecida e no qual se pode fazer experimentação, são úteis para esclarecer o mecanismo e as características da hemofilia verdadeira, o seu possível controle, etc., o que, além do valor científico, é de aplicação prática.

Referências

- 1) 1943. Dukes, H. H. *The Physiology of Domestic Animals*. Comstock Pu. Co., N. Y.
- 2) 1935. *Glandular Physiology and Therapy*; American Medical Association.
- 3) 1934. Dorland, W. A. N. *The American Illustrated Medical Dictionary*. W. B. Saunders Co. London.
- 4) 1946. Gates, R. R. *Human Genetics*. McMillan Co., N. Y.
- 5) 1942. Bogart, R., e Muhrer, M. E. *The Inheritance of a Hemophilia-like condition in swine*. Jour. Hered. 33:59-64.
- 6) 1938. Joules, H. e Macfarlane, R. G. *Pseudo-haemophilia in a woman*. Lancet, 234:715-717 (apud Gates, op cit.)
- 7) 1937. Davidson, L. S. P., Davenport, C e Rabagliati, D. S. *Discussion on purpuric conditions in man and animals*. Proc. Roy. Soc. Med. 30: 715-729.
- 8) 1930. Crew, F. A. E. e Smith, A. D. B. *The Genetics of the Horse*. Bibliographia Genetica VI, The Hague, M. Nijhoff.
- 9) 1943. Mertz, E. T. *A blood vessel defect in swine suffering from an inherited bleeding disease*. Am. Journ. Physiology. 139: 117-122.
- 10) 1948. Hutt, F. B., Rickard, C. G. e Field, R. A. *Sex-linked hemophilia in dogs*. Journ. Hered. 39: 3-9.
- 11) 1943. Andreassen, M. *Opera ex Domo Biol. Herd. Humanae. Univ. Hafniensis*, 6:1-186 (apud Hutt e colaboradores, op. cit.)
- 12) 1940. Castle, W. E. *Mammalian Genetics*. Cambridge Univ. Press.
- 13) 1945. Morril, E. L. A. *New Sex-linked defect in cattle*. Jour. Hered. 36: 81-84.
- 14) 1943. Gruneberg, H. *The Genetics of the Mouse*. Cambridge Univ. Press.