

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
ANA CARINA AOKI DO NASCIMENTO

TALASSEMIA BETA MAIOR: ASPECTOS GERAIS

ORIENTADORES:

PROF. DR. PAULO CESAR NAOUM

PROF. DR. FLÁVIO AUGUSTO NAOUM

16º TURMA – HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2016

Talassemia Beta Maior: aspectos gerais

Ana Carina Aoki do Nascimento

Introdução

A hemoglobina é uma proteína de estrutura quaternária e globular, composta por quatro cadeias de globinas e um grupo heme, ligado a cada uma destas globinas. Um indivíduo normal, sem qualquer tipo de hemoglobinopatia apresenta cerca de 95% de HbA, 2 a 3% de HbA2 e cerca de 1% HbFetal.

As hemoglobinopatias são as doenças genéticas mais frequentes em humanos, dentre as quais, as mais comuns são as talassemias (alfa e beta) e a anemia falciforme. A hemoglobinopatia mais frequente na população brasileira é a anemia falciforme, causada por uma mutação no gene da globina beta, produzindo assim uma hemoglobina anormal (Hemoglobina S). Esta mutação é mais comum na população afro-descendente (NAOUM et al., 1987).

No Brasil, as hemoglobinopatias são alvos de políticas públicas e foram incluídas no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), do Ministério da Saúde. Por possuírem alta frequência populacional, as hemoglobinopatias necessitam de maior atenção, para garantir uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, portanto através do Programa são feitos a triagem dos casos, tratamentos paliativos e preventivos, triagem de heterozigotos e aconselhamento genético a casais como forma educativa para auxiliar na decisão sobre a procriação (RAMALHO & MAGNA, 2003).

Dentre as hemoglobinopatias comuns no Brasil estão as talassemias. A descrição das talassemias ocorreu pela primeira vez no ano de 1925, quando o pediatra Thomas B. Cooley observou a síndrome em uma criança descendente de italianos, caracterizada por anemia profunda, deformidades ósseas e esplenomegalia, dando início assim a estudos cada vez mais aprofundados, a fim de minimizar os possíveis danos causados aos portadores destas anemias, e melhorar sua qualidade de vida. A maioria dos pacientes com algum tipo de

talassemia são descendentes de italianos ou gregos, mas ocorre também em negros. No mundo, a maior parte dos casos ocorre no Mediterrâneo, como a Grécia e a Ilha de Chipre, onde o gene beta-talassêmico atinge cerca de 5 a 15% da população (DUCATTI et al., 2001; NAOUM, 1997).

Talasseмииs

As talassemias são caracterizadas por deficiência de uma ou mais cadeias de (globinas) das hemoglobinas humanas. Elas podem ser classificadas em: alfa (α), beta (β), delta (δ), beta-delta (β,δ) entre outras. As talassemias do tipo alfa podem ter deficiência parcial ou total da síntese da globina α nas hemácias afetadas. Estas cadeias são necessárias para a síntese das hemoglobinas fetais e adultas também, e sua repercussão clínica ocorre em ambas as fases de vida (NAOUM, 2012).

A lesão que acomete o gene alfa ocorre por deleções (eliminação ou destruição) no cromossomo 16, provenientes um do pai e outro da mãe. Sendo assim, as talassemias alfa, pode haver deleção em um gene ($\alpha,\alpha/\alpha,-$), em dois genes ($\alpha,\alpha/-,-$), em três genes ($\alpha,-/-,-$) ou em todos os genes ($-,-/-,-$).

A diversidade de manifestações clínicas e laboratoriais da talassemia alfa, também pode ser chamada de síndrome alfa talassêmica. São classificadas em: portador “silencioso” (ou talassemia alfa mínima) que é o tipo mais comum e o portador é assintomático, traço alfa talassêmico (outalassemia alfa menor) cujos portadores sofrem com fraqueza, cansaço, dores nas pernas e palidez, doença de Hb H (ou talassemia alfa intermediária) na qual os sintomas são o aumento do baço e fígado e algumas deformidades e a hidropsia fetal que é a forma mais grave entre os dois tipos de talassemias citados, pois é letal (WAGNER et al., 2005)

Já as talassemias beta são caracterizadas por alterações quantitativas na síntese da globina beta. Sua classificação é a seguinte: talassemia beta zero (ou talassemia β^0) quando não nenhuma síntese de globina beta, e talassemia beta mais (ou talassemia β^+) quando ainda há alguma síntese, mesmo que deficiente, e até o ano de 2010 foram descobertos mais de 200 mutações para esta talassemia. (SILVEIRA, 2010)

Na talassemia delta, a Hb A₂ representa uma fração pequena da hemoglobina total, e este desequilíbrio não altera significativamente a morfologia dos eritrócitos. Talassemia beta-delta é resultante da deficiência das globinas beta e delta, cujo quadro clínico é semelhante ao da talassemia intermediária (ZAMARO et al., 2003).

Talassemia Beta Maior

O tipo homozigoto para o gene β^0 (doença β^0/β^0 , β^+/ β^+ ou β^0/β^+) não produzem absolutamente nenhuma cadeia β , ou sua produção é insuficiente, ocorrendo assim um desequilíbrio na quantidade de cadeias alfa, que irão provocar a hemólise intramedular, bem como no baço também. É o tipo mais grave de talassemia. (NAOUM & NAOUM, 2008)

Até a idade de 03 a 06 meses, a hemoglobina predominante é a HbF (fetal), não havendo ainda a necessidade de cadeias beta, portanto a vida do indivíduo ainda é normal, pois não tem cadeias alfa a mais circulando, uma vez que quase todas se ligam às cadeias gama para formar HbF.

Passada esta idade, a anemia se instala e torna-se grave (Hb=3,0 a 5,0g/dl), e icterícia. O ritmo passa a ser acelerado para a destruição dos eritrócitos, sejam da medula ou do sangue periférico (NAOUM, 1997).

A transmissão é autossômica recessiva, deve ser realizado aconselhamento genético para os doentes e casais em risco (ou seja, em que ambos são portadores) em relação ao modo de hereditariedade e transmissão. O diagnóstico genético de pré-implantação pode estar disponível para as famílias em que as mutações causadoras já foram identificadas.

A gravidade da lesão genética repercute no quadro clínico, resultando em anemia muito acentuada e tornando o paciente dependente de transfusões de sangue regulares para sobreviverem. Os primeiros sintomas costumam surgir após o sexto mês de vida, quando a quantidade de hemoglobina fetal diminui substancialmente e a síntese de hemoglobina A1 não ocorre devido à

falta de produção de cadeias beta. Portanto é fundamental a triagem neonatal ou na primeira infância (RACHMILEWITZ, SHOHET, LUBIN, 1976).

Caso não recebam tratamento transfusional adequado, os pacientes apresentam anemia intensa e persistente desde a infância, o que pode acarretar complicações importantes, dentre as quais palidez de pele e mucosas, icterícia, retardo no crescimento, alteração metabólica resultando em massa muscular deficiente, redução da gordura corporal, inapetência, cardiopatia, hepatoesplenomegalia, hiperplasia da medula óssea, aumento da absorção de ferro pelo trato gastrintestinal (RAMALHO & MAGNA, 2003).

Diagnóstico

O paciente com talassemia beta maior apresenta laboratorialmente, anemia grave com várias alterações da morfologia eritrocitária. A análise eletroforética de Hb revela alta concentração de Hb Fetal que vai de 20% a 100% dependendo do tipo genético da talassemia beta.

Pacientes transfundidos recentemente causam uma dificuldade para analisar seu sangue, bem como à dificuldade de se realizarem exames nos pais antes de emitir o laudo definitivo. (NAOUM, 2007)

Para se obter o diagnóstico da talassemia beta maior, deve-se realizar:

- 1) Eritrograma, onde verificam-se: Hb, VCM e HCM característicos de cada tipo de hemoglobinopatias.
- 2) Morfologia dos eritrócitos: Pois mostra hipocromia, microcitose, policromasia, inclusões eritrocitárias, eritroblastos, anisocitose, entre outros.
- 3) Eletroforese de hemoglobina em pH alcalino: Avalia qualitativamente os genótipos existentes na amostra de hemoglobinas variantes e talassemias (NAOUM, 2012).

Tratamento

O tratamento consiste em transfusões sanguíneas periódicas a cada 3 ou 4 semanas, associadas ao uso de quelantes de ferro, para retirar o excesso de ferro acumulado no organismo pelo excesso de transfusões.

Referencias

NAOUM, P. C.; ALVAREZ FILHO, E.; DOMINGO, C. R. C.; FERRARI, E.; MOREIRA, H. W.; SAMPAIO, Z. A.; MAZIERO, P. A. & CASTILHO, E. M., Hemoglobinas anormais no Brasil. Prevalência e distribuição geográfica. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, v.23, p.68-79.1987.

RAMALHO, A. S.; MAGNA, L. A. A Portaria no 822/01 do Ministério da Saúde e as peculiaridades das hemoglobinopatias em saúde pública no Brasil Government Directive MS# 822/01: unique aspects of hemoglobinopathies. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1195-1199, 2003.

DUCATTI, R. P. et al. Investigação de hemoglobinopatias em sangue de cordão umbilical de recém-nascidos do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v. 23, n. 1, p. 23-9, 2001.

WAGNER, S.C. et al. **Rev. bras. hematol. hemoter**. V.27, n.1, p.37-42, 2005

SILVEIRA, Z. M. L. Caracterização molecular e laboratorial da talassemia beta e da interação hemoglobina S/talassemia beta. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. V.32, n.5, p.425-426. 2010.

ZAMARO, P.J.A. et al. **Rev. bras. hematol. hemoter**. V.25, n.4, p.223-229, 2003.

NAOUM, PC. **Hemoglobinopatias e Talassemias**. São Paulo: Sarvier, 1997.

NAOUM, P.C. **Rev. bras. hematol. hemoter**. V.29, n.3, p.226-228, 2007.

NAOUM, P. C. **Eletroforeses**. São Paulo: Santos, 2012.

RACHMILEWITZ, E. A.; SHOHET, S. B.; LUBIN, B. H. Lipid membrane peroxidation in beta-thalassemia major. **Blood**, v. 47, n. 3, p. 495-505, 1976.