

AC&T – Academia de Ciência e Tecnologia

Cristiane Ferrucio Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso – Revisão Literária – Talassemias.

São Jose do Rio Preto

Dezembro/2018

**Trabalho para obtenção de Título de Pós
Graduação em Hematologia e Banco de sangue,
turma 8; de Dezembro de 2018 – AC&T –
Instituto de Hematologia dr. Paulo Naoum**

ÍNDICE:

Introdução: pag. 4

1 Etiologia: pag. 5

2 Fisiopatologia:pag. 5

3 Avaliação laboratorial:pag. 7

4 Conclusão:pag. 10

Referências bibliográficas:pag. 11

INTRODUÇÃO:

As Talassemias, mais conhecidas como “Anemia do Mediterrâneo” ou “Anemia de Italiano”, possuem a maioria dos casos inicialmente identificados em famílias residentes próximo do Mar Mediterrâneo, em países como Itália, Grécia, Turquia e Líbano, e essa associação geográfica foi responsável pela sua nomenclatura. Talassemia deriva da combinação das palavras gregas *thálassa*, para “mar”, e *haema* para “sangue”. Talassemias são hemoglobinopatias quantitativas, hereditárias, genéticas, decorrentes de mutações nos genes das globinas (alfa ou beta na maioria dos casos), que promovem redução ou ausência de síntese de uma ou mais das cadeias de globina, formadoras da hemoglobina. O resultado dessas alterações moleculares ocasiona desequilíbrio na produção das cadeias tendo como maior consequência a eritropoiese ineficaz. Apresentam uma enorme variedade de manifestações clínicas e laboratoriais, de acordo com a cadeia afetada e com o grau de desequilíbrio na produção quantitativa. São classificadas, de acordo com a cadeia polipeptídica afetada; as mais frequentes são as talassemias do tipo alfa e do tipo beta. Também são descritas as talassemias do tipo delta-beta, delta e gama-delta-beta, porém estes são muito raros.

(Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) - Departamento de Atenção Hospitalar e Urgências, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde)

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas, caracterizadas pela redução ou ausência da síntese de um dos tipos de cadeias de globina que formam as hemoglobinas. Consoante a cadeia cuja síntese esteja afetada, são classificadas em α -talassemias ou β -talassemias. O indivíduo afetado pode ser heterozigoto (tem somente um gene β -talassêmico) ou homozigoto (tem dois genes β -talassêmicos). As talassemias exibem grande heterogeneidade molecular: há diversos subtipos de genes β -talassêmicos, que diferem quanto à gravidade. Assim, muitos homozigotos são na verdade heterozigotos compostos, porque possuem dois genes β -talassêmicos com defeitos moleculares diferentes, o que origina grande variedade clínica.

(Tratado de Hematologia – Marco Antonio Zago)

As talassemias são decorrentes do desequilíbrio das concentrações de globinas alfa e beta, afetadas durante seu processo de síntese que diminuem ou suprimem a produção de globinas alfa ou beta que compõe o tetramero da molécula de hemoglobina. A diversidade das lesões genéticas que afetam as sínteses de globinas nos genes alfa e beta resultam a expressiva heterogeneidade clínica, celular e de resultados laboratoriais das talassemias. (...).

(Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3); 226-228)

1. ETIOLOGIA:

A talassemia alfa é uma doença monogênica mais comum no mundo, especialmente no sudeste Asiático, Oriente Médio e África Subsaariana, onde sua prevalência alfa mínima é superior a 30% na população; no Brasil a prevalência é variável podendo chegar a 20% da população.

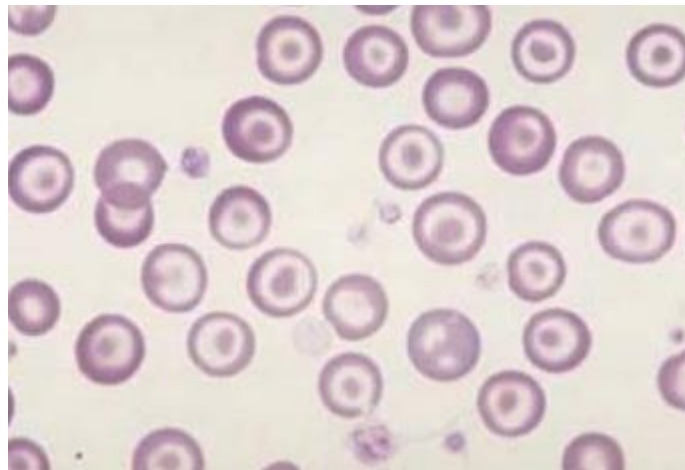
A talassemia beta é uma alteração genética, onde sua forma heterozigota, ou talassemia beta menor é prevalente nas regiões banhadas pelo Mar Mediterrâneo, onde acomete cerca de 10% da população. No Brasil, a prevalência é de 0,7%, podendo chegar a 5% dependendo das regiões que tiveram colonizações italianas.

(Doenças que alteram os exames hematológicos 2ª Ed. – Dr. Flavio Naum pag. 20 e 22)

2. FISIOPATOLOGIA:

As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças genéticas causadas pela redução da síntese de globina alfa e não alfa – beta, gama ou delta – (...). A redução da síntese de um grupo de globina impede o pareamento com as demais globinas que serão sintetizadas normalmente. O excesso, tende a formar-se precipitados dentro das hemácias que lesam a membrana celular, ocorrendo a hemólise, como os corpos de Heinz, hemoglobina H e etc.

Eritropoiese ineficaz: A hemólise intramedular é o principal componente responsável pela anemia dos pacientes, destruindo os precursores eritróides mal formados dentro da medula óssea. De menor importância a intensidade da anemia, encontra-se a parcela da hemólise que ocorre na periferia, principalmente no baço.



<https://www.plugbr.net/poiquilocitose-com-celulas-em-alvo-no-resultado-do-exame-hemograma-o-que-significa/>

2.1 Talassemia alfa:

A alteração genética que origina a talassemia alfa é causada pela deleção total (alfa 0) ou parcial (alfa+) de um ou mais genes alfa prejudicando a síntese de globinas alfa o que ocasiona desequilíbrio em relação a outras globinas que continuam sendo sintetizadas normalmente. No período fetal e após o nascimento esse desequilíbrio determina a precipitação de globinas gama em excesso, formando um tetrâmero anormal que é identificado pela hemoglobina bart's e, após o sexto mês de vida, predomina a precipitação de globinas beta excedentes, que origina a hemoglobina H. A precipitação de globinas nos eritroblastos e eritrócitos pode levar ao quadro de anemia hemolítica. Os índices hematimétricos não são notados até que ocorra a lesão de 2 genes alfas. A identificação da HbH por meio da eletroforese de hemoglobinas é possível nessa fase.

Resumo da fisiopatologia:

- a) Diminuição da síntese de globina alfa;
 - b) Precipitação de cadeias beta em excesso (HbH);
 - b-1) Anemia Hemolítica microcítica e hipocromica de intensidade variável;
 - c) Eritropoiese ineficaz;
 - c-1) Anemia Hemolítica microcítica e hipocromica de intensidade variável;
 - d) Esplenomegalia, transfusões ocasionais.
-
- **RDW:** Normal ou aumentado;
 - **Contagem de reticulócitos:** Normal ou aumentado;
 - **LDH:** Aumentado;
 - **Bilirrubina indireta:** Aumentada;
 - **Eletroforese de Hemoglobinas:** HBH (0.5 a 20%)
 - **Pesquisa intraeritrocitária:** Positiva;
 - **Citologia:** Anisopoiquilocitose de moderada e acentuada intensidade., com frequentes eritroblastos circulantes.

2.2 Talassemia beta:

As talassemias beta são mais heterogêneas do que as do tipo alfa e são resultado da redução total (beta 0) ou parcial (beta +) da síntese de globina beta, com conseqüente agregação e precipitação das globinas alfa em excesso que estão sendo produzidas normalmente nos precursores eritróides. Os heterozigotos são portadores de talassemia beta menor, condição assintomática por vezes, em que na presença da anemia encontra-se discreta, apesar da microcitose, hipocromia e poiquilocitose significativas. A talassemia beta maior é a doença que acomete os homozigotos e é caracterizada por anemia acentuada, desde a infância, com hiperplasia da medula óssea, com deformações ósseas déficit de crescimento, além da necessidade de transfusões regulares de concentrados de hemácias. A quantidade de transfusões recebidas pelo portador induz a sobrecarga de ferro que, se não tratada, causará lesões cardíacas e hepáticas, podendo levar ao óbito. A Talassemia intermediária é uma

denominação clínica, uma vez que pode resultar tanto em herança em hetero como em homozigose, composta pelo amplo espectro clínico que abrange desde um quadro clínico um pouco mais intenso que o da talassemia menor, até um fenótipo grave próximo ao da talassemia maior.

Resumo da fisiopatologia:

- a) Diminuição da globina beta;
 - b) Precipitação de globinas alfa livres nos eritroblastos;
 - B-1) Precipitação de globinas alfa livres nos eritrócitos (corpos de Heinz);
 - B-2) Anemia Hemolítica microcítica e hipocromica;
Transfusões regulares (caso necessário):
 - B-3) Reticulócitos desproporcional ao grau de anemia;
 - B-4) Sobrecarga de ferro.
 - c) Eritropoiese ineficaz;
 - c-1) Anemia Hemolítica microcítica e hipocromica;
Aumento da absorção do ferro.
 - c-2) Reticulócitos desproporcional ao grau de anemia;
 - c-3) Sobrecarga de ferro.
-
- **RDW:** Normal ou aumentado;
 - **Contagem de reticulócitos:** Aumentado;
 - **LDH:** Aumentado;
 - **Bilirrubina indireta:** Aumentada;
 - **Eletroforese de Hemoglobinas:** Elevação de HbA² - 4 a 7% - n talassemia beta menor; elevação de HbF entre 10 e 40% na talassemia beta intermediária e > a 40% na talassemia beta maior.
 - **Citologia:** Anisopoiquilocitose evidente pontilhado basófilo e frequentes eritroblastos circulantes nas formas intermediárias e graves.

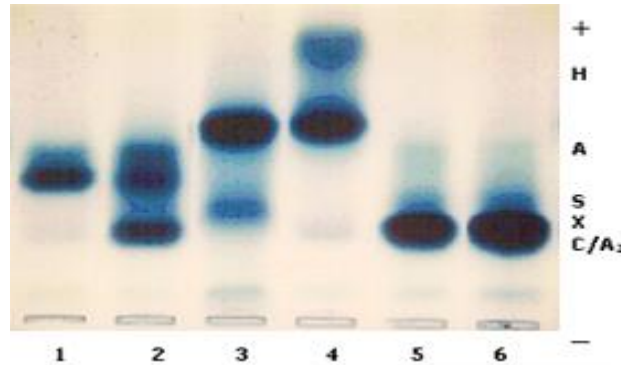
(Doenças que alteram os exames hematológicos 2^a Ed. – Dr. Flavio Naoum)

3. AVALIAÇÃO LABORATORIAL:

Os métodos mais utilizados para avaliar os diferentes tipos de hemoglobinas são:

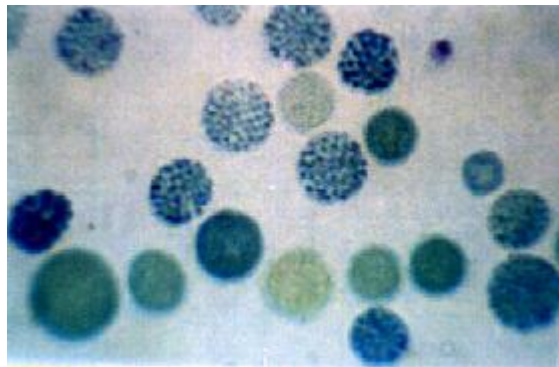
- Eletroforese de hemoglobinas em pH alcalino.
- Cromatografia líquida de alta pressão (HPLC).
- Pesquisa intraeritrocitária de HbH.
- Técnicas de biologia molecular.
- Estudo dos pais.

Essas análises permitem o fracionamento dos principais genótipos de hemoglobinas variantes e talassemias, sendo quantitativas e qualitativas, supondo em algumas situações que determinada fração de hemoglobina esteja elevada.



<http://www.talassemias.com.br/talassemias/tal-alfa.htm>

Eletroforese alcalina de hemoglobinas com aplicação de amostras de sangue hemolisado com saponina a 1%. A cromatografia líquida de alta performance é bastante útil na identificação das variantes de hemoglobinas permitindo a análise de um grande número de amostras em curto espaço de tempo. A pesquisa intraeritrocitária de HbH é um teste útil no diagnóstico da alfa-talassemia, sendo possível identificar uma célula positiva para cada 250 a 500 pesquisadas nos portadores de traços alfa-talassêmicos e uma quantidade maior na doença da HbH. Caracteriza-se pela presença dos precipitados de hemoglobina H em seu interior, dispostos de forma homogênea, conforme figura:



<http://www.talassemias.com.br/talassemias/tal-alfa.htm>
Academia de ciência e tecnologia (AC&T).

Técnicas de biologia molecular representa o método mais diagnóstico sensível. Existe ainda limitações para o uso frequente importantes, relacionadas a custo e aplicabilidade, devido ao alto número de mutações relacionados a alfa e beta (120 alfa e 200 beta).

(Doenças que alteram os exames hematológicos 2ª Ed. – Dr. Flavio Naoum)

3.1 Dificuldades no diagnóstico laboratorial:

As dificuldades se apresentam quando não se dispõe de um ou mais itens a seguir relacionados:

- Conhecimento científico e técnico para efetuar o estudo das hemoglobinopatias.
- Informações sobre suspeita clínica do paciente.
- Informações relativas ao eritrograma e índices hematimétricos.
- Impossibilidade de realizar a repetição dos exames do paciente.
- impossibilidade de realizar o exame nos pais do paciente.

Talassemia Alfa:

Na talassemia alfa, a característica é a visualização da HbH em eletroforese em acetato de celulose. Pode apresentar concentrações visíveis a partir de 0.5% a 1.0%. Portadores de HbH com concentrações entre 0.5 e 2.0% não apresentam alterações numéricas no eritrograma. Portadores de concentrações entre 3.0 e 7.0% apresentam eritrograma típico de talassemia menor, com eritrocitose em relação ao hematócrito e índices VCM e HCM reduzidos. Em concentrações maiores que 15% o eritrograma exibe expressivas alterações morfológicas associadas a moderado grau de anemia. As dificuldades se apresentam devido as imperícias técnicas e situações específicas como interação alfa/beta talassemia, desequilíbrio entre globinas alfa e beta podem ser mínimos e a HbH torna-se indetectável por eletroforese ou na pesquisa de citologia por azul de cresil brilhante.

Talassemia Beta menor:

Em 90% dos portadores de talassemia beta menor, a concentração de HbA² apresenta-se elevada (>4 – 7%), com eritrograma composto por eritrocitose em relação ao hematócrito, índices VCM e HCM baixos, morfologia eritrocitária com presença de microcitos esquisócitos, dacriócitos, hipocromia e pontilhados basófilos. A principal dificuldade é a concentração normal de HbA² decorrente da associação com anemia ferropênica. Em outra situação, é a interação da talassemia beta menor com talassemia alfa, diminuindo o desequilíbrio entre globinas alfa e beta, onde HbA² pode-se apresentar em níveis normais e HbH tornar-se visivelmente imperceptível.

Talassemia beta maior:

O paciente com talassemia beta maior apresentam anemia grave, com alteração da morfologia eritrocitária. A análise eletroforética revela elevada concentração de HB fetal entre 20 e 100% dependendo do tipo genético da talassemia beta. A maior dificuldade deve-se a análise de sangue de pacientes transfundidos recentemente, assim como a dificuldade de se realizarem exames nos pais antes de emitir o laudo definitivo. Porém, de fácil diagnóstico laboratorial.

(Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3); 226-228)

CONCLUSÃO:

A talassemia é uma doença genética, heterozigota ou homozigota, que afeta pessoas descendentes de países próximos ao Mar Mediterrâneo, onde seu estudo se dá por meio de Eletroforeses, exames físicos e caso necessário, biologia molecular, com estudo das amostras dos pais e seus descendentes.

O Hemograma tem importância clínica relevante na conduta clínica para avaliação do médico e portanto, o analista técnico, profissional deve-se ser capacitado para determinar tais anomalias derivadas dos valores e índices do eritrograma mais a citologia de lâmina.

Estudos demonstram que ainda existe uma prevalência em determinadas regiões do Brasil com altos índices de portabilidade populacional, o que gera uma grande possibilidade de ser passada a doença em sua forma grave Talassemia Beta Maior aos filhos e descendentes, o que deveria ser de suma importância ao governo a profilaxia e pesquisa do estudo familiar e genes dos pais – através de exames específicos, como hemograma, eletroforese de hemoglobinas e orientação familiar.

Após o nascimento, este exame pode ser realizado no teste do pezinho, porém, ainda não tem obrigatoriedade, como o exame de Anemia Falciforme, que se dá entre os 6 testes obrigatórios realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- Dificuldades no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29(3); 226-228
- Doenças que alteram os exames hematológicos 2ª Ed. – Dr. Flavio Naoum
- Tratado de Hematologia – Marco Antonio Zago
- Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) - Departamento de Atenção Hospitalar e Urgências, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde

FIGURAS:

- <http://www.talasseмииs.com.br/talasseмииs/tal-alfa.htm> Academia de ciência e tecnologia (AC&T).
- <http://www.talasseмииs.com.br/talasseмииs/tal-alfa.htm>
- <https://www.plugbr.net/poiquilocitose-com-celulas-em-alvo-no-resultado-do-exame-hemograma-o-que-significa/>