

# TALASSEMIAS

Maria Amélia Zani Furlan, Curso de Especialização em Hematologia Laboratorial<sup>1</sup>

## Resumo

*As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas, caracterizadas pela redução ou ausência de síntese de um dos tipos de cadeias de globina que formam as hemoglobinas. Os heterozigotos são habitualmente assintomáticos, embora o defeito possa ser detectado por exames laboratoriais. Os portadores de mais de um gene anormal, têm manifestações clínicas que podem variar desde uma anemia grave incompatível com a vida até formas benigna praticamente assintomática. As formas sintomáticas mais graves caracterizam-se por uma associação de graus variáveis de anemia hemolítica hipocrômica, hiperplasia eritróide da medula óssea, hepatomegalia, esplenomegalia, retardo do desenvolvimento somático e sexual e deformidades do esqueleto evidentes nos ossos do rosto e do crânio.*

**Palavras-chave:** anemia, talassemias, hemoglobinopatias.

## 1. INTRODUÇÃO

Nas talassemias, a alteração fundamental é o defeito na produção de cadeias de globinas, não havendo substituição de aminoácidos; portanto, há variação apenas quantitativa nas hemoglobinas normais, A1, A2 e F. A redução na síntese das cadeias alfa e beta causa os tipos de talassemia alfa ou beta, respectivamente mais comuns na clínica.

A talassemia é distribuída pelo mundo todo, apresentando alta frequência entre os povos da África e litoral Mediterrâneo. A doença segue as leis de transmissão hereditária. Por exemplo, se ambos os pais são heterozigóticos para talassemia, um filho pode ser normal, dois heterozigóticos e um homozigótico para talassemia. No Brasil há incidência grande desses casos nas regiões Sul e Sudeste.

## 2. FISIOPATOLOGIA

A talassemia é caracterizada por um desequilíbrio na produção das cadeias polipeptídicas da globina.

Na alfa-talassemia, a síntese de cadeias alfa é diminuída, e a cadeia beta e gama ficam em excesso, formando tetrâmeros instáveis de hemoglobina H( $\beta^4$ ) e de hemoglobina de Bart ( $\gamma^4$ ), as quais tendem a se precipitar, levando a alteração da membrana dos eritrócitos e conseqüente destruição dos mesmos, quer na medula óssea quer na circulação periférica e no baço. Na beta-talassemia, a síntese das cadeias beta é diminuída e há excesso de cadeias alfa, formando precipitados que levam à alteração do glóbulo vermelho e, conseqüentemente, à sua destruição. Nas talassemias, o glóbulo vermelho apresenta-se hipocrômico, microcítico, com aniso e poiquilocitose, formação de células em alvo, policromasia e ponteados basófilos. A HCM e VCM são baixos nas talassemias, podendo confundir o diagnóstico com as anemias ferropênicas, das quais diferem por apresentarem ferremia normal ou elevada.

Quando a anemia é grave, há uma hipóxia nos tecidos e atraso do desenvolvimento e crescimento do paciente. A presença de hemoglobina alterada tipo hemoglobina de Bart, hemoglobina H e hemoglobina F agravam a hipóxia, pois todas têm grande afinidade pelo oxigênio e não libera o mesmo nos tecidos, como a hemoglobina A normal. A medula dos ossos apresenta grande hiperplasia da série vermelha, podendo levar a deformidades ósseas durante o crescimento. Há, também, uma absorção grande de ferro, e daí a importância do

---

<sup>1</sup> amelinhazani@hotmail.com

diagnóstico diferencial com as anemias hipocrômicas com ferro baixo, para evitar terapêutica com ferro nesses casos, o que aumentaria o depósito elevado de ferro. O estado hemolítico (destruição aumentada dos glóbulos vermelhos) resulta em esplenomegalia, que por vezes pode levar a um hiperesplenismo. Ainda pode haver formação de bile espessa e formação de cálculos de bilirrutinatos. Devido ao aumento do metabolismo celular da medula, pode-se também encontrar, como conseqüência, hiperucemia e deficiência de folatos. A anemia é o resultado do defeito da produção das cadeias da globina, da eritropoese ineficaz na medula óssea e do aumento da hemólise. Cada tipo de talassemia, depende de diferentes alterações na síntese da hemoglobina, apresenta quadro anêmico de intensidade variada.

### 3. ALFA-TALASSEMIA

As alfa-talasseмии são comuns na Ásia e freqüentes na África e região do Mediterrâneo. Entre nós, não tem sido relatada com freqüência.

É caracterizada pela deficiência na produção das cadeias alfa da globina. Existem quatro genes alfa localizados nos cromossomos 16, que são os responsáveis pela síntese das cadeias alfa da globina. Pode haver deleção de um ou mais desses genes, resultando quatro variedades ou tipos de alfa-talasseмии.

**Alfa-talasseμία com Deleção de um Gene Alfa:** são portadores assintomáticos, também chamados transmissores silenciosos. Apresentam pequena quantidade de hemoglobina Bart e no estudo eletroforético mostram níveis normais de hemoglobina A1 e A2.

**Alfa-talasseμία com Deleção de Dois Genes Alfa:** nestes casos, os portadores podem apresentar leve anemia, com hipocromia discreta, e inclusões de hemoglobina Bart nos eritrócitos. Na eletroforese pode-se encontrar hemoglobina A normal ou levemente diminuída.

O diagnóstico nas duas variedades, em geral é feito após o achado da hemoglobina Bart no cordão umbilical do recém-nascido ou na investigação familiar de casos com anemia devidos à presença da hemoglobina Bart.

**Alfa-talasseμία com Deleção de Três Genes:** estes casos, conhecidos como doença da hemoglobina H, são acompanhados por anemia hemolítica leve ou moderada. Às vezes são assintomáticos, com desenvolvimento e vida normal até uma gravidez, quando se tornam sintomáticos. Também pode ocorrer quadro anêmico sintomático quando há uso de drogas oxidantes, como as sulfas, ou na intercorrência de infecções. O baço costuma ser palpado em cerca de 80% dos casos, sendo de pequeno tamanho, variando de 1 a 4 cm da reborda costal, mas às vezes é maior e pode apresentar hiperesplenismo. É freqüente o encontro de ulcerações nas pernas e presença de cálculos biliares. O diagnóstico se faz pelo encontro das inclusões no interior dos glóbulos vermelhos, semelhantes à bola de golfe, quando se usa azul-brilhante de cresil como revelador.

Em algumas doenças, como eritroleucemia, leucemias mielóides e outras doenças mieloproliferativas, a hemoglobina H pode estar aumentada por alterações na síntese das cadeias alfa da globina.

Como a hemoglobina H é instável, pode ocorrer hemólise intravascular e hemossiderinúria. Os níveis de hemoglobina variam de 5 a 12g/100ml, o hematócrito de 22 a 44% e os índices VCM e HCM são baixos. Os glóbulos vermelhos mostram alterações próprias das talasseмии, hemácias em alvo, anisocitose, poiquilocitose, ponteados basófilos, reticulocitose e leve aumento das bilirrubinas à custa da bilirrubina indireta.

A maioria dos pacientes não necessita de tratamento. Infecções intercorrentes devem ser logo tratadas. Na gravidez, deve-se dar ácido fólico. Em alguns casos pode haver crises hemolíticas graves, com baço muito aumentado e hiperesplenismo ou enfarte do órgão, assim como úlceras crônicas nas pernas. No caso de doença grave e esplenomegalia com hiperesplenismo, está indicada a esplenectomia. Deve-se ter cuidado com os riscos de infecção pós-esplenectomia, bem como com os fenômenos trombóticos por hiperplaquetose.

**Alfa-talassemia com Deleção de Quatro Genes Alfa:** na doença pela presença de hemoglobina de Bart, onde há deleção de todos os genes de cadeia alfa, existe uma anemia eritroblástica grave com hidropsia fetal. Os níveis de hemoglobina no sangue variam de 4 a 8g/100ml. Apresenta eritroblastose no sangue, bem como alterações morfológicas já citadas dos eritrócitos da talassemia.

Existe nos paciente somente hemoglobina Bart e nenhuma cadeia alfa. A doença é de evolução fatal. É indicado o diagnóstico pré-natal, pois é comum a associação com toxemia gravídica.

#### 4. BETA-TALASSEMIA

A beta-talassemia é, ao contrário da alfa-talassemia, muito freqüente na região do Mediterrâneo. No Brasil, regiões Sul e Sudeste, devido à imigração de povos dessa região da Europa e Ásia, a sua freqüência é muito grande. É caracterizada por deficiência na produção de cadeias beta da globina.

O gene beta é localizado nos cromossomo 11 e não são duplicados como os dos genes alfa dos cromossomos 16. Como há aumento das cadeias alfa livre dentro dos eritrócitos, elas precipitam. Esse precipitado altera a membrana celular e a célula assim alterada é fagocitada precocemente pelo sistema reticuloendotelial.

Podemos reconhecer dois tipos principais de beta-talassemia:

- Beta-talassemia ( $\beta^0$ ) na qual não se demonstra síntese de cadeias beta;
- Beta-talassemia ( $\beta^+$ ) na qual a síntese de cadeias é reduzida para 5% a 30% do normal.

Na  $\beta^0$  talassemia, o RNA mensageiro está ausente ou presente na forma não funcionante, enquanto que na  $\beta^+$  talassemia está bem diminuído.

Na forma heterozigótica de beta-talassemia ( $\beta^+$ ) é, em geral, assintomática, e o diagnóstico se faz quando se detecta uma anemia hipocrômica na ausência de deficiência de ferro ou outras causas. A esplenomegalia pode ser leve ou moderada em 1/3 dos casos. A anemia pode estar ausente, mas quando presente, a hemoglobina está em torno de 11g/100ml, com VCM baixo ( $55$  a  $70\mu^3$ ), HCM baixa ( $16$  a  $20\text{pg}$ ), CHCM normal ou baixa, e o ferro são normais. Pode haver leve reticulocitose, sobrevida das hemácias pouco encurtada, presença de células em alvo e ponteados basófilos nos glóbulos vermelhos. A medula apresenta hiperplasia da série vermelha e aumento de sideroblastos. Há aumento da hemoglobina A2 (3,5% a 7% do total de hemoglobina). A hemoglobina F é normal ou pouco aumentada (1-5%) em menos da metade dos casos. É importante o aconselhamento genético, quando os pais têm a forma heterozigótica, isto é, com talassemia maior.

Esta é a forma mais comum e clássica de talassemia. Há, entretanto, outros tipos, com a relação alfa/beta das cadeias de globina de 2,5, e ainda outras chamadas de beta-talassemia silenciosa onde às alterações do glóbulo vermelho são mínimas ou ausentes e a relação alfa/beta é cerca de 1,6.

Na forma homozigótica ( $\beta^0$ ), a anemia é evidente desde os primeiros anos de vida. Ao nascimento, a anemia pode ser mínima e o diagnóstico pode ser feito com o estudo das cadeias da globina. Há hiperplasia da medula óssea, que pode levar a deformidade do esqueleto como a bossa frontal, protusão malar, distorção das vértebras e costelas, e freqüente fratura patológica de ossos longos. Há uma hepatoesplenomegalia progressiva e aparecimento de cálculos biliares, úlceras crônicas das pernas e hiperesplenismo. O crescimento e desenvolvimento sexual são retardados. A anemia é grave, com diminuição dos glóbulos, alterações da forma (células em alvo, poiquilocitose, ponteados basófilos), presença de normoblastos e reticulocitose no sangue periférico. Na medula óssea, há evidente hiperplasia do setor eritróide, com aumento dos normoblastos, mostrando defeito na formação da hemoglobina pela presença de cadeias livres dentro das células. As cadeias livres também são detectadas no sangue periférico após a esplenectomia. Na medula pode ser encontrado

aumento de eritroblastos com ferro (sideroblastos). A urina pode aparecer de cor escura devido aos dipirróis excretados resultantes da quebra aumentada do heme.

**Talassemia Intermediária:** certas talassemias são clinicamente mais leves do que as talassemias homocigóticas e mais graves do que as beta-talassemias heterocigóticas, e por isso têm um estado intermediário. Incluem:

- Alguns homocigóticas com elevada hemoglobina A2 (beta-talassemia);
- A forma silenciosa de beta-talassemia em combinação com hemoglobina A2 elevada (beta-talassemia);
- Os homocigóticos delta-beta-talassemia;
- Delta-beta-talassemia em combinação com nível alto de A2 (beta-talassemia);
- Os homocigóticos A2 beta-talassemia em combinação com alfa-talassemia, nos quais a síntese das cadeias alfa e beta é mais balanceada, resultando em menos cadeias leves que se precipitam e provocam hemólise.

#### 4. CONCLUSÕES

Basicamente, nas síndromes talassêmicas ocorre diminuição da síntese das cadeias globínicas alfa e beta que compõem a hemoglobina.

O termo talassemia é reservado àquelas situações em que há redução ou ausência de síntese das cadeias peptídicas da molécula de hemoglobina.

A hemoglobina normal do adulto é controlada pelos genes alfa, beta, gama e delta, que comandam a formação independente de cadeias alfa, beta, gama e delta, as quais se reúnem, formando dímeros e depois tetrâmeros, que correspondem às três hemoglobinas: hemoglobina A, hemoglobina A2 e hemoglobina F.

As síndromes talassêmicas incluem vários tipos de alterações das cadeias globínicas, a saber:

- Alfa-talassemias: há redução ou ausência das cadeias alfa;
- Beta-talassemias há redução, ou ausência das cadeias beta.

#### 5. BIBLIOGRAFIA

LORENZI, Therezinha F. Manual de Hematologia Propedêutica a Clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan. 2006.

HOFFBRAND, A. V.; PETTIT, J. E.; MOSS, P. A. H. Fundamentos em Hematologia. 4ª ed. Porto Alegre. Ed. Artmed. 2004.

VERRASTRO, Therezinha; LORENZI, Therezinha F.; NETO, Silvano W. Hematologia e Hemoterapia Fundamentos de Morfologia, Fisiologia e Patologia Clínica. 1ª ed. São Paulo. Ed. Atheneu. 2005

ZAGO, Marco A.; FALCÃO, Roberto P.; PASQUINI, Ricardo. Hematologia Fundamentos e Prática. 1ª ed. São Paulo. Ed. Atheneu. 2004.

LEWIS, Mitchell; BAIN, Barbara J.; BATES, Imelda. Hematologia Prática de Dacie e Lewis. 9ª ed. Porto Alegre. Ed. Artmed. 2006.

KUMAR; ABBAS; FAUSTO. Bases Patológicas das Doenças Robbins & Cotran Patologia. 7ª ed. Rio de Janeiro. Ed. Elsevier. 2005.