

Talassemia Alfa – precocidade diagnóstica

Emily Francini Silva do Carmo

RESUMO

Existe, atualmente, grande preocupação com a precocidade diagnóstica das anemias hereditárias, pois sabe-se que, a presença de hemoglobinas anormais podem causar conseqüências variando de imperceptíveis a letais. Neste trabalho é apresentada uma das anemias hereditárias, as talassemias, dando maior ênfase a talassemia do tipo alfa. Com o objetivo de verificar a presença de talassemia alfa em amostras de sangue de indivíduos com anemias a esclarecer ou com histórico familiar de hemoglobinopatias, encaminhadas ao Centro de Referência em Hemoglobinopatias de São José do Rio Preto-SP, foram analisadas 240 amostras de sangue no período de 5 dias. Para o diagnóstico laboratorial as mostras foram submetidas a procedimentos eletroforéticos. Deste total analisado, 53(22,08%) amostras de sangue apresentaram a presença da hemoglobina H, sendo que em três casos a hemoglobina A2 mostrou-se aumentada, e em um outro caso isolado a hemoglobina AS aparece associada a alfa talassemia. Os resultados obtidos demonstram que, a implantação de técnicas de diagnósticos como a eletroforese em laboratórios de rotina são muito importantes para uma melhoria no diagnóstico das anemias hereditárias, e por conseqüência das talassemias do tipo alfa, que demonstraram ser comum.

Palavras-chave: Hemoglobinopatias; Diagnóstico; Talassemia Alfa.

Thalassemia Alpha – diagnostic precocious

ABSTRACT

There is, currently, many worries about the early diagnostic of hereditary anemia, because we know that, the presence of abnormal hemoglobin may result in consequences ranging from imperceptible to lethal. At this work is presented one of hereditary anemia, the Thalassemia, giving a biggest emphasis to the type Alpha Thalassemia. In order to verify the presence of Alpha Thalassemia in blood samples from individuals with anemia or with family historic of hemoglobinopathies, forwarded to the Centre of Reference in Hemoglobinopathies of São José do Rio Preto-SP, were analyzed 240 samples of blood in 5 days. For the diagnostic laboratory samples were submitted to electrophoretic procedures. The total of those that were examined, 53(22,08%) of blood samples showed the presence of hemoglobin H, and in three cases the hemoglobin A2 proved to be increased; and in another isolated case, the hemoglobin AS is associated with Alpha Thalassemia. The results show that the deployment's techniques for diagnostics such as electrophoresis, in laboratories of routine, are very important for the better diagnostic of hereditary anemias and for consequence the type of Alpha Thalassemia, that seem to be common.

Key Words: Hemoglobinopathies; Diagnostic; Alpha Thalassemia.

Introdução

As anemias hereditárias podem ser consideradas as mais comuns das doenças geneticamente determinadas, apresentando-se com grande freqüência na população brasileira, devido a grande mistura racial ocorrida desde o início do povoamento e também por conseqüência do processo de colonização do Brasil (1, 2, 3, 4).

Estudos demonstram que grande quantidade de pessoas apresentam em seu patrimônio genético hemoglobinas anormais que podem causar conseqüências variando de imperceptíveis a letais, assim torna-se de grande importância para saúde pública a precocidade diagnóstica (1, 2).

Dentre os principais grupos de anemias hereditárias encontram-se as talassemias, que são caracterizadas pela ocorrência de alterações genéticas da hemoglobina devido a produção de moléculas estruturalmente anormais ou pela deficiência total ou parcial da síntese de globina (5, 2). As talassemias podem ser classificadas como alfa ou beta, sendo que as talassemias beta são ocasionadas devido a uma diminuição na produção de globina beta, conseqüentemente as globinas alfa que continuam sendo produzidas normalmente se precipitam e acumulam nos eritrócitos lesionando-os e causando anemia (6).

Com a realização de estudos moleculares constatou-se que as globinas alfa são sintetizadas por um grupo de genes localizados no braço curto do cromossomo 16 na região 16p.13.3 (7, 8, 6), e que defeitos genéticos como a redução ou alteração no processo de transcrição, deleção de genes, mutação na região "splicing", modificações nas regiões do capuz metilado e de poliadenilação do RNA, fusão de genes e disfunção no processo de tradução podem provocar a talassemia alfa, pois a síntese da globina alfa passa a se apresentar diminuída, podendo chegar até a ausência total da globina em questão. Como conseqüência deste desequilíbrio na síntese da globina alfa, o excesso de globina beta, que continua a ser sintetizada normalmente, se precipita e forma tetrâmeros resultando na chamada hemoglobina H (9, 10).

A hemoglobina H é responsável pela formação de precipitado intra-eritrocitários que quando em contato com os eritroblastos provocam a destruição intramedular dos precursores e como conseqüência uma eritropoiese ineficiente (4). Esta hemoglobina também é responsável pela diminuição do tempo de vida dos

eritrócitos, devido a formação de corpos de inclusão e conseqüente retirada destas células presentes na corrente circulatória pela microvasculatura esplênica (11). Assim este desequilíbrio ocasionado devido a produção normal de globina beta e diminuição na síntese de globina alfa, causa a chamada talassemia alfa.

As talassemias alfa podem se apresentar da forma hereditária, que é considerada a forma mais comum e chega a atingir cerca de 4% da população brasileira e da forma adquirida, que surgem secundariamente a um processo patológico (10, 6).

É importante destacar que as talassemias alfa são também conhecidas como síndromes alfa talassêmicas, devido a sua grande variedade de manifestações clínicas e laboratoriais e que podem ser classificadas de acordo com o número de genes afetados e a quantidade de genes que foram deletados. A tabela 01 mostra a classificação das talassemias alfa de acordo com a quantidade de genes deletados (12, 6, 10).

Tabela 01. Classificação das talassemias alfa de acordo com o número de genes deletados.

Tipo de Talassemia	Deleção do gene	Alterações Clínicas	Hemoglobina H
Portador silencioso (12, 6) (Talassemia alfa mínima)	(-, $\alpha/\alpha,\alpha$)	Nenhuma	Inferior a 1%
Traço alfa talassêmico (12, 6) (Talassemia alfa menor)	(-, $\alpha/-\alpha$) ou (-,-/ α,α)	Fraqueza, Cansaço, Palidez, etc.	Até 2%
Doença de Hb H (12, 6) (Talassemia alfa intermediária)	(-,-,-/ α)	Aumento do baço e do fígado.	10 – 20%
Hidropsia Fetal * (12, 6)	(-,-,-,-)	Morte neonatal	10 - 20%

* Hemoglobina Bart's entre 80 a 100%

Assim, o presente trabalho tem como objetivo verificar a presença de talassemia alfa em amostras de sangue de indivíduos com anemias a esclarecer ou com história familiar de hemoglobinopatias, encaminhadas ao Centro de Referência em Hemoglobinopatias de São José do Rio Preto-SP.

Casuística e Métodos

Foram analisadas 240 amostras de sangue periférico de pacientes de diversas localidades, coletados em tubos contendo EDTA 5% e encaminhados ao Centro de Referência em Hemoglobinopatias localizado na cidade de São José do

Rio Preto-SP, em um período de 5 dias. Estas amostras foram submetidas a testes para a confirmação da presença de hemoglobinas anormais. Os testes realizados para triagem das amostras foram: Fragilidade Osmótica em solução de NaCl à 0,36% (10); Eletroforese em acetato de celulose em ph alcalino (13); Análise morfológica das células eritrocitárias (1) e dosagem de hemoglobina A2 (13).

Resultados

Entre as 240 amostras de sangue analisadas 53 delas (22,08%) apresentaram-se com Hb AH. Desse grupo de 53 amostras que revelaram talassemia alfa, três estavam associadas à elevação de Hb A2 (possíveis interações entre talassemia alfa e beta menor) e uma associada à Hb AS (ASH) conforme mostra a tabela 2.

Tabela 02. Dados obtidos à partir das 59 amostras que apresentaram a hemoglobina AH.

Paciente	Idade	R.O	Eletroforese	HbH
1	11 meses	-	AH	1,5%
2	32 anos	-	AH	1,8%
3	35 anos	-	AH	1,5%
4	36 anos	-	AH	1,5%
5	01 ano	-	AH	2,0%
6	09 meses	-	AH	3,0%
7	42 anos	-	AH	1,4%
8	27 anos	-	AH	7,0%
9	75 anos	-	AH	1,8%
10	02 anos	-	AH	2,0%
11	09 meses	-	AH	1,8%
12	78 anos	-	AH	1,5%
13	43 anos	-	AH	1,5%
14	35 anos	-	AH	1,7%
15	10 meses	-	AH	1,5%
16	38 anos	-	AH	1,6%
17	08 anos	-	AH/A2	1,5%
19	01 ano	-	AH	1,6%
20	55 anos	-	AH	1,5%
21	17 anos	-	AH	1,3%
22	41 anos	-	AH	1,5%
23	63 anos	-	AH	1,3%
24	43 anos	-	AH	1,5%
25	31 anos	-	AH	1,5%
26	59 anos	-	AH	1,5%
27	79 anos	-	AH	1,4%

28	32 anos	-	AH	1,8%
29	02 anos	-	AH	1,5%
30	31 anos	-	AH	2,0%
31	44 anos	-	AH	1,5%
32	77 anos	-	AH	4,5%
33	47 anos	-	AH	2,0%
34	43 anos	-	AH	1,8%
35	73 anos	-	AH	1,8%
36	30 anos	-	AH	1,5%
37	44 anos	-	AH	1,8%
38	39 anos	-	AH	1,8%
39	01 ano	-	AH	2,3%
40	33 anos	-	AH	1,5%
41	03 anos	+	ASH	1,5%
42	22 anos	-	AH	3,0%
43	20 anos	-	AH	2,3%
44	01 ano	-	AH	2,5%
45	77 anos	-	AH	1,5%
46	34 anos	-	AH	1,4%
47	03 anos	-	AH	1,4%
48	75 anos	-	AH/A2	1,5%
49	21 anos	-	AH	2,0%
50	05 meses	-	AH	2,0%
51	47 anos	-	AH	1,5%
52	01 ano	-	AH	2,3%
53	03 anos	-	AH/A2	1,5%

Com relação a Resistência Osmótica em solução de NaCl 0,36%, observou-se a positividade somente na interação da Hb AH/AS, esta positividade provavelmente ocorreu não pela presença da hemoglobina AS, mas pela interação desta hemoglobina com a talassemia alfa.

No que diz respeito a faixa etária pode-se dizer que a maior concentração de Hb AH (1,3% à 7,0%) foi observada em indivíduos de 16 à 30 anos de idade e que a menor concentração (1,3% à 2,0%) foi encontrada em indivíduos com idade variando de 31 à 45 anos, entretanto observou-se que a Hb AH esteve presente em todas as amostras independentemente da idade do paciente. Através da análise da concentração de Hb AH e da tabela 01 é possível afirmar que houve casos de indivíduos com talassemia alfa mínima e talassemia alfa menor.

Em se tratando da associação entre hemoglobinas variantes, observou-se uma maior prevalência de casos em indivíduos com idade variando entre 0 à 15 anos. Estas associações ocorreram entre Hb AH e Hb A2 e entre Hb AH e Hb AS

(ASH). A tabela 03 ilustra os dados obtidos relacionando a idade dos pacientes com a concentração de hemoglobina AH e as interações entre hemoglobinas no pós eletroforese.

Tabela 03. Dados obtidos através da idade, concentração de Hb e eletroforese.

Idade	Hemoglobina H	Eletroforese
0 – 15 anos	1,4 à 2,5%	AH + AA2*; AS + AH
16 – 30 anos	1,3 à 7,0%	AH
31 – 45 anos	1,3 à 2,0%	AH
Mais de 45 anos	1,3 à 4,5%	AH + AA2*

* Hb AA2 apresenta-se aumentada

Através deste estudo foi possível observar a necessidade de se pesquisar a presença de talassemia do tipo alfa, considerando que se trata de uma anemia hereditária comum e que suas alterações clínicas podem variar de imperceptíveis a letais.

Conclusões

Pesquisas realizadas em diferentes condições mostram que as anemias hereditárias e principalmente as talassemias do tipo alfa, tem sido encontradas cada vez com maior frequência independentemente de idade, raça ou sexo.

As metodologias para análise eletroforética do sangue são de fácil realização e podem ser aplicadas a laboratórios de rotina.

Por conseguinte, a análise do sangue através da eletroforese de pacientes com anemia a esclarecer ou que possuem casos de talassemia na família é muito importante, pois sabe-se que em se tratando da talassemia do tipo alfa e dependendo do número de genes deletados os sintomas e conseqüências podem ser extremamente graves quando não devidamente tratados.

Referências Bibliográficas

1. LEONELI, G. G.; IMPERIAL, R. E.; MARCHI-SALVADOR, D. P. et al. Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2000, v. 22, n. 3, p. 396-403.
2. MELO-REIS, P. R.; ARAÚJO, L. M. M.; DIAS-PENNA, K. G. B. et al. A importância do diagnóstico precoce na prevenção das anemias hereditárias. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2006, v. 28, n. 2, p. 149-152.
3. VIANA-BARACIOLI, L. M. S.; BONINI-DOMINGOS, C. R.; PAGLIUSI, R. A. Et al. Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2001, v. 23, n. 1, p. 31-39.
4. OLIVEIRA, G. L. V.; MENDIBURU, C. F.; BONINI-DOMINGOS, C. R. Avaliação do perfil hematológico de portadores de talassemia alfa provenientes das regiões Sudeste e Nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2006, v. 28, n. 2, p. 105-109.
5. MELO-REIS, P. R.; NAOUM, P. C.; DINIZ-FILHO, J. A. F. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes no estado de Goiás, Brasil. **J. Bras. Med. Lab.**, 2006, v. 42, n. 6, p. 425-430.
6. NAOUM, P. C. Hemoglobinopatias e Talassemias. São Paulo: **Sarvier**, 1997.
7. JOSHI, D. D.; NICKERSON, H. J.; MCMANUS, M. J. Hydrops Fetalis Caused by Homozygous α -Thalassemia and RH Antigen Alloimmunization. **Clinical Medicine & Research.**, 2004, v. 2, n. 4, p. 228-232.
8. NÉRI, I. A.; LOURENÇO, G. J.; FALCONI, M. A. et al. Clinical and Laboratory analyses for the identification of Alpha Talassemia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2005, v. 27, n. 2, p. 142-143.
9. CLARKE, G. M.; HIGGINS, T. N. Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Talassemias: Review and Update. **Clinical Chemistry.**, 2000, v. 46, n. 8, p. 1284-1290.
10. TOMÉ-ALVES, R.; MARCHI-SALVADOR, D. P.; ORLANDO, G. P. et al. Hemoglobinas AS/Alfa talassemia – importância diagnóstica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2000, v. 22, n. 2, p. 388-394.
11. WAGNER, S. C.; SILVESTRI, M. C.; BITTAR, C. M. et al. Prevalência de talassemias e hemoglobinas variantes em pacientes com anemia não ferropênica. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, 2005, v. 27, n. 1, p. 37-42.

12. METCALFE, S. A.; BARLOW-STEWART, K.; CAMPBELL, J. et al. Genetics and blood – Haemoglobinopathies and clotting disorders. **Reprinted from Australian Family Physician.**, 2007, v. 36, n.10, p.812-819.

13. NAOUM, P. C. Eletroforese, Técnicas e Diagnóstico. São Paulo: **Editores Santos**, 1999.