

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE TALASSEMIA ALFA

CRISTIANO ALISON WESCHENFELDER

ORIENTADOR: Prof. Dr. Paulo César Naoum

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO, SP.
PÓS-GRADUAÇÃO *LATU SENSU* EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL.
ABRIL/2013.

RESUMO:

As talassemias representam um conjunto de sintomas caracterizados por anemia, fraqueza, cansaço, dores nas pernas, palidez, icterícia, e que dependendo da gravidade da doença, ocorrem alterações esqueléticas, hepatomegalia, esplenomegalia, cálculos biliares, infecções, insuficiência cardíaca e disfunções hormonais.

Atualmente, a talassemia é uma das doenças mais estudada e mais conhecida no sentido científico, médico, social e demográfico.

Sob o ponto de vista clínico, as talassemias são classificadas em maior, intermediária, menor e mínima. Por outro lado, as talassemias também têm sua classificação laboratorial conforme o tipo de globina que foi afetada, fato que as diferenciam em:

Talassemia alfa: quando a síntese da globina alfa está deficiente, enquanto a de globina beta está normal;

Talassemia beta: quando a síntese da globina beta está deficiente, enquanto a de globina alfa está normal.

INTRODUÇÃO:

Cientificamente, as talassemias foram descritas pela primeira vez por Thomas B. Cooley em 1925, que relatou a doença em quatro crianças que tinham anemia e esplenomegalia, aumento do fígado, palidez, todos com aspectos faciais mongolóides, e alterações ósseas do crânio e dos ossos faciais. No exame de esfregaço sanguíneo, Cooley descreveu acentuado grau de anemia com presença de muitos eritroblastos. Devido à excelência do artigo e da clareza com que foi descrito, por muitos anos essa forma de talassemia grave foi reconhecida e citada como anemia de Cooley, e que hoje corresponde à talassemia beta maior.

Historicamente, é possível que a talassemia tenha se originado há mais de 4 mil anos, pois há referência da doença feita por Hipócrates, bem como achados em múmias de crianças dos períodos pré-histórico e histórico, com alterações ósseas no crânio, muito parecidos com os da talassemia beta maior.

Os gregos certamente já conheciam a talassemia como uma entidade mórbida, distinguida em certas regiões e ilhas devido aos casamentos consanguíneos. Por

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE TALASSEMIA ALFA

essa razão, é provável que daí tenha se originado o nome talassemia, onde thalassa significa mar; e anemia que sugere "pessoas com falta de sangue (anêmicas) que vivem a beira-mar (ilhas)", surgindo daí o termo talassemia.

O desequilíbrio entre as globinas alfa e beta causa a precipitação dentro do eritrócito da globina que foi sintetizada normalmente, pois esta não encontrou a sua correspondente para se juntar e formar a molécula da hemoglobina. Desta forma, conclui que quanto maior for o bloqueio da síntese de uma das globinas, maior será o desequilíbrio, mais intenso serão as globinas precipitadas, e mais extensas serão as lesões nos eritrócitos – que serão retirados precocemente da circulação causando anemias hemolíticas de graus variados.

Além das talassemias alfa e beta, há vários tipos de lesões moleculares que ocorrem nos cromossomos 16 (onde estão agrupados os genes da globina alfa) e 11 (onde estão agrupados os genes das globinas beta, delta e gama). Assim, é possível ter situações de talassemias em que as globinas alfa e beta estão deficientes numa mesma pessoa: talassemia alfa/beta; situações em que as globinas beta e delta estão deficientes: beta/delta talassemia, etc. E também ocorrem as interações entre talassemias e hemoglobinas variantes, como são os casos da Hb S/tal. beta, Hb SS/tal. alfa, Hb C/tal. beta, etc. Informações adicionais sobre interação da Hb S com talassemias podem ser obtidas no capítulo "Células Falciforme".

Tipos de lesões que causam talassemia alfa.



As talassemias alfa pela sua diversidade de manifestações clínicas e laboratoriais são também conhecidas por síndromes alfa talassêmicas. Essas variabilidades podem ocorrer dentro de cada grupo étnico, dependendo da especificidade de mutações e de como se expressam.

De uma forma geral, as síndromes alfa talassêmicas são classificadas em: portador "silencioso" (ou talassemia alfa mínima), traço alfa talassêmico (ou talassemia alfa menor), doença de Hb H (ou talassemia alfa intermédia) e hidropsia fetal.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE TALASSEMIA ALFA

Portador “silencioso” – é o tipo mais comum entre as talassemias alfa e se deve à deleção de apenas um gene alfa (-, a /a ,a). O portador desse tipo de talassemia é assintomático, e embora o volume corpuscular médio (VCM) se apresente como discretamente microcítico (VCM < 80), a morfologia eritrocitária é geralmente normal com microcitose em algumas células. A análise eletroforética de hemoglobina hemolisada com saponina a 1% pode revelar traços de Hb H que representam concentrações inferiores a 1%. Da mesma forma, se a análise for efetuada em sangue de cordão umbilical, ou recém-nascidos, a concentração de Hb Bart’s (g 4) situa-se entre 1 e 2%. A pesquisa intra-eritrocitária de Hb H, após 30-60 minutos de incubação do sangue com azul de cresil brilhante a 37°C, pode revelar uma célula positiva para cada 1.000 ou 2.000 pesquisadas. Entretanto, nem sempre que aparece o traço de Hb H na eletroforese, a pesquisa intra-eritrocitária de Hb H resulta positiva. O diagnóstico laboratorial do portador silencioso de talassemia alfa requer uma série de informações: discreta microcitose, com valores de Hb (g/dL) próximo do limite inferior da normalidade, não-responsiva ao tratamento com ferro, história familiar, e identificação da Hb H em pelo menos um dos testes: eletroforese ou pesquisa citológica. A prevalência média do portador silencioso para talassemia alfa é próximo de 17% na população brasileira.

Traço alfa talassêmico – se deve à deleção de dois genes alfa (-,-/a ,a) ou (-,a /-,a). Os portadores, apesar de serem normais sob o ponto de vista clínico, reclamam de fraqueza, cansaço, dores nas pernas e palidez. Apresentam microcitose com alterações da morfologia eritrocitária e discreto grau de anemia (Hb: 11 a 13g/dL, VCM e HCM diminuídos). A análise eletroforética da hemoglobina hemolisada com saponina a 1% mostra a presença de Hb H com concentrações próximas de 2%.

Doença de Hb H – é causada pela deleção de três genes alfa (-,-/-,a). Essa patologia se expressa com uma forma moderadamente grave de talassemia, caracterizada por anemia microcítica e hipocrômica, hemoglobina total variável entre 8 e 11g/dL, aumento do baço e do fígado, e em alguns casos observa-se deformidades similares às que ocorrem na talassemia beta intermédia. A hemoglobina H separada por eletroforese alcalina, em sangue hemolisado com saponina a 1%, apresenta-se bem visível, pois sua concentração atinge até 20% (figura 7.3). A Hb H intra-eritrocitária é facilmente identificada pela sua presença em vários eritrócitos em um mesmo campo microscópico (figura 7.4). Em recém-nascidos, a Hb Bart’s apresenta-se com concentrações entre 20 e 30%. A doença de Hb H é rara no Brasil, apesar de vários relatos científicos provenientes de diferentes regiões do país.

Hidropsia Fetal – é a forma mais grave de todos os tipos de talassemias (alfa e beta), pois é uma forma letal. É uma situação comum no Extremo Asiático, sendo, entretanto, esporádica no Brasil. As crianças recém-nascidas afetadas pela deleção dos quatro genes alfa (-,-/-,) apresentam anemia muito grave, com hemoglobina

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE TALASSEMIA ALFA

inferior a 7g/dL, eritroblastose fetal, edema, grande aumento do baço e do fígado, e morte com poucas horas após o nascimento. Eletroforeticamente, a concentração de Hb Bart's, está entre 80 e 100%, e a Hb H entre 10 e 20%.

INTERAÇÃO TALASSEMIA ALFA/TALASSEMIA BETA:

Os efeitos fisiopatológicos das talassemias se devem ao desequilíbrio verificado entre as globinas alfa e beta. A interação entre talassemias alfa e beta diminui o grau do desequilíbrio alfa/beta, modificando inclusive os quadros clínicos e hematológicos. O número de genes alfa afetados, associados à talassemia beta homozigota, pode produzir efeito benéfico. Os homozigotos para talassemia β^0/β^0 (tal.) que não são dependentes de transfusões são frequentemente diagnosticados como portadores também de talassemia alfa, e seus quadros clínicos se assemelham aos da talassemia intermédia.

A associação entre talassemias alfa e beta heterozigota se apresenta com o quadro típico de talassemia mínima, com Hb A₂ normal ou aumentada e presença mínima de Hb H (~1%). Nesses casos os valores hematimétricos são típicos de talassemia beta menor com VCM e HCM discretamente diminuídos.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL DE TALASSEMIA ALFA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

LORENZI, T. F., **Manual de hematologia: propedêutica e clínica. Talassemias.** 4 ed [reimpr.] Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 651. ISBN 978-85-277-1237-8.

NAOUM, F. A., **Doenças que alteram os exames hematológicos. Talassemia alfa.** São Paulo: Atheneu Editora, 2010. 25-29. ISBN 978-85-388-0147-4.

NAOUM, P. C., **Eletroforeses: Hemoglobinopatias, Proteínas Séricas, Lipoproteínas, DNA.** São Paulo: Santos Editora, 2012. 185. ISBN 978-85-7288-888-2.

OLIVEIRA, R. A. G., **Hemograma: como fazer e interpretar. Anemias hemolíticas hereditárias.** São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2007. 262-264. CDD-616.07561.