

TALASSEMIAS: HEMOGLOBINOPATIAS HEREDITÁRIAS

Fernanda Nácul¹

¹Pós-graduanda do Curso de Especialização em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto.

1 INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias são condições clínicas genéticas, hereditárias, causadas por mutações ou deleções na estrutura funcional do gene que codifica uma das cadeias de globina da molécula de hemoglobina (Hb) (REIS, 2018; SHAFIQUE, 2021).

Hemoglobina é uma proteína localizada dentro dos eritrócitos que tem por função transporte de oxigênio (oxihemoglobina) e dióxido de carbono (carboxihemoglobina) pelo organismo e, algumas vezes também pode carregar óxido nítrico. Essa proteína, é composta por quatro subunidades peptídicas, sendo duas cadeias alfa (α) e duas cadeias beta (β), sendo cada uma, respectiva, com 141 e 146 aminoácidos formadores. Além dessa hemoglobina, também conhecida como hemoglobina A, também existem outras hemoglobinas com estruturas globínicas diferentes. Em indivíduos adultos, a segunda hemoglobina mais encontrada é a hemoglobina A₂, formada por duas subunidades α - e duas subunidades delta (δ). Ainda, pode ser encontrada, também, traços da hemoglobina F ou fetal, que como o próprio nome diz, é própria do período fetal, podendo se manter em níveis baixos durante toda a vida, e é constituída por duas subunidades α - e duas gama (γ). Durante o período embrionário e fetal da espécie humana, encontra-se ainda outras variantes de hemoglobinas: Hb Portland ($\alpha_2\gamma_2$), Gower-1 ($\alpha_2\varepsilon_2$) e Gower-2 ($\alpha_2\varepsilon_2$) (SHAFIQUE, 2021). Em condições patológicas podem ser encontradas, ainda, as hemoglobinas Bart's (γ_4) e H (β_4) (CHIAPPE, 2017).

Talassemia é uma condição genética no qual o organismo produz formas anormais de hemoglobina. Existem dois tipos dessa patologia, de acordo com o gene mutado, sendo α -Talassemia e β -Talassemia, para alterações no gene precursor das cadeiras α e β , respectivamente (ABU-SHAHEEN, 2020).

Portadores de hemoglobinopatias configuram cerca de 5% da população mundial e 2,9% são portadores de Talassemia. Portadores são indivíduos que apresentam heterozigose, no qual

um gene está normal e o outro mutado, são saudáveis que apresentam discreta anemia. O risco está quando dois portadores se relacionam podendo gerar filhos com a forma grave da doença, ou seja, as duas cópias do gene estão mutadas (ALIYEVA, 2018).

Sua epidemiologia demonstra um maior acometimento em pessoas originárias do Mediterrâneo, Oriente Médio, da região da Transcaucásia, o subcontinente Índico e do Sudeste Asiático (ALIYEVA, 2018).

2 OBJETIVO

Fazer uma revisão da literatura sobre as generalidades das Talassemias, hemoglobinopatias hereditárias.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica do tipo revisão de literatura de natureza qualitativa e descritiva. Dessa forma, foram selecionadas as fontes correlatas existentes sobre o tema e, a partir disso, foram analisados e escolhidos de acordo com a maior semelhança com o assunto a ser abordado, levando em consideração as preferências do autor.

Para a realização da pesquisa foram coletadas informações das bases de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (Public Medline). Foram utilizadas as palavras-chave: “haemoglobinopathy”, “hemoglobinopatia.”, “thalassemia” e “talassemia”. Foram aceitos os artigos em inglês, português e espanhol, disponíveis com texto completo na íntegra, datados do ano de 2012 a 2022.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 TALASSEMIA

A Talassemia é uma doença hereditária, de caráter autossômica recessiva, que está associada a anemia severa com necessidade de transfusão regular de sangue (ALIYEVA, 2018) causada por alterações nos genes das globinas constituintes da hemoglobina, localizados nos cromossomos 11 e 16, que resultam em uma síntese anormal dessa proteína. É dividida de acordo com o gene da cadeia de globina que foi alterada, podendo existir então α -Talassemia, β -Talassemia, δ/β -Talassemia, δ -Talassemia e γ -Talassemia. Apesar de todas essas

subdivisões, as mais relevantes são as que mais impactam na produção das hemoglobinas mais importantes na vida adulta, sendo, então, as mais importantes, α -Talassemia e β -Talassemia (ALIYEVA, 2018; SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

Além disso, dependendo da mutação, se for pontual ou deleção, a produção da globina será defeituosa tendo sua quantidade nula ou diminuída. Se o caso for de diminuição de síntese, é uma Síndrome Talassêmica, e se for, além da diminuição, alteração na estrutura da hemoglobina, é uma Hemoglobinopatia Talassêmica (CHIAPPE, 2017).

Casos leves podem ser suspeitados a partir de um diagnóstico de anemia leve acompanhada e microcitose e hipocromia juntamente com ausência alterações no perfil do ferro. Quando se parte para um diagnóstico mais preciso, mas ainda inicial, utiliza-se eletroforese de hemoglobina onde se visualiza, na quantificação dessa proteína, um aumento de HbA2 (maior que 3,5%) e presença de HbF, que deveria desaparecer com o desenvolvimento da linhagem eritrocitária após o nascimento. A presença de ferropenia pode dificultar a percepção diagnóstica (ALIYEVA, 2018; CHIAPPE, 2017).

Exames para acompanhamento dos pacientes talassêmicos podem ser realizados, sendo esses relacionados ou não com ferro. Por exemplo, perfil de metabolismo de ferro, uma vez que é comum sobrecarga de ferro devido à eritropoese ineficiente ou ainda devido à grande quantidade de transfusões que alguns pacientes necessitam, exibindo então aumento na dosagem sérica do ferro e em sua forma de armazenamento, a ferritina. Outros também utilizados são dosagem de transferrina, capacidade de ligação do ferro, saturação de transferrina e zinco protoporfirina e dosagem de bilirrubinas por conta da hemólise eritrocitária. Devido às transfusões, ocasionalmente, recomenda-se realizar testes para hepatites virais e, por sua maior suscetibilidade à hipercoagulabilidade, é feito coagulograma para acompanhamento (ALIYEVA, 2018).

Epidemiologicamente, a β -Talassemia é bem distribuída por todo o mundo enquanto a α -Talassemia é mais centralizada na região mediterrânea (SHAFIQUE, 2021).

Pacientes que possuem Talassemia necessitam de acompanhamento médico por toda a vida e dependendo do caso, tratamento também, incluindo transfusões de sangue e uso de medicamentos quelantes de ferro (ABU-SHAHEEN, 2020).

4.2 ALFA-TALASSEMIA

As α -Talassemias costumam ocorrer a partir de uma mutação do tipo deleção, α^+ - quando apenas um dos genes foi deletado ou α^0 - quando ambos os genes foram deletados. É comum

entre esses dois tipos uma anemia microcítica e hipocrômica, porém de grau variável (CHIAPPE, 2017).

Existem duas cópias do gene precursor da globina α e ambas localizadas no braço curto do cromossoma 16, ou seja, são 4 cópias do gene para a produção da hemoglobina. A α -Talassemia ocorre quando pelo menos uma dessas cópias sofre uma mutação ou deleção, resultando em uma diminuição de síntese de globina (SHAFIQUE, 2021; HORVEI, 2021).

São dois fenótipos de α -Talassemia conhecidos até o momento: α -Talassemia menor e α -Talassemia maior. Genotipicamente, temos α^0 -Talassemia e α^+ -Talassemia (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

α^0 -Talassemia: existem mais de 20 mutações descritas que resultam na deleção de todas as cadeias de globinas α , ou seja, esses portadores não possuem capacidade de sintetizar HbA, HbA2 ou HbF normal, o que causa hidrôpsia fetal ou ao aparecimento da hemoglobina de Barts, formada por 4 globinas γ . Bebês que herdaram esse genótipo não conseguem sobreviver fora do útero (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

α^+ -Talassemia: cerca de 15 mutações genéticas foram descritas e que resultam em uma síntese diminuída da α globina. Isso ocorre, geralmente, devido a uma deleção funcional de pelo menos uma das 4 cópias do gene. É ainda subdividida em $-\alpha/\alpha\alpha$ e $-\alpha/-\alpha$ (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

α -Talassemia $-\alpha/\alpha\alpha$ também pode ser chamada de α -Talassemia menor, mínima, traço ou heterozigose para α e ocorre quando 3 dos 4 genes são herdados de forma normal. Esses indivíduos são portadores assintomáticos dessa doença ou, no máximo, podem apresentar anemia branda (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

α -Talassemia $-\alpha/-\alpha$ ocorre quando apenas 2 dos 4 genes são herdados normais, um de cada cromossomo. Pessoas com esse genótipo, tem 25% de chance de ter um bebê com α -Talassemia maior (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

Quando um indivíduo recebe apenas um gene normal ($-\alpha/--$), uma hemoglobina diferente é sintetizada, chamada de hemoglobina H, está que é composta então por um tetramero de globinas β e que causa a doença da hemoglobina H (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

A α -Talassemia menor é uma condição assintomática que ocorre devido a deleção de apenas um dos genes da globina α (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

O traço de α -Talassemia é uma forma branda da doença, com a perda funcional de duas cópias do gene. Esses indivíduos apresentam leve anemia sem outros sintomas (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

A α -Talassemia intermedia já é a doença hemoglobina H, essas pessoas possuem mutação em 3 genes e necessitam de transfusão de sangue regularmente para sobreviver. Os bebês com essa doença nascem aparentemente bem, mas desenvolvem anemia e esplenomegalia ainda nos dois primeiros anos de vida. Hepatomegalia não é tão reportado nessa forma da doença, entretanto há algumas associações com atraso no desenvolvimento mental. Ocorre também grande hemólise e a tendência ao desenvolvimento de infecções respiratórias, cálculos biliares e úlceras nos membros inferiores (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017; VICHINSKY, 2013).

Por fim, a α -Talassemia maior é a condição em que não há genes da globina α funcionantes, causando a produção de uma hemoglobina composta por 4 cadeias γ (Hb de Bart) e hidrôpsia fetal. Podem viver poucas horas após o parto. Raramente diagnosticada intrauterino (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017; VICHINSKY, 2013).

4.3 BETA-TALASSEMIA

A β -Talassemia pode ser resultado de cerca de 200 mutações já descritas no gene precursor da β -globina. Ao contrário da α -Talassemia, onde apenas a deleção podia ser a causa da origem da doença, na β -Talassemia isso se dá por mutações que influenciam em todas as etapas da síntese proteica (SHAFIQUE, 2021). Os fenótipos são heterogêneos e variam de acordo com a mutação e sua consequência, ou seja, se resulta em uma diminuição ou ausência de síntese da proteína (SONI, 2020), e abrangem desde uma severa anemia dependente de transfusão até uma forma branda, sem sintomas evidentes (ABU-SHAHEEN, 2020). Podem ser divididas em β -Talassemia menor, intermedia e maior. Todos apresentam pelo menos uma leve fadiga devido à má oxigenação dos tecidos corporais (SHAFIQUE, 2021).

A β -Talassemia menor é também chamada de traço. Essa forma é heterozigota para os genótipos β^+ ou β^0 . Sua patogênese se dá devido ao mau funcionamento de um dos genes dessa globina, entretanto geralmente não causa nenhuma alteração relevante para o funcionamento da

hemoglobina. É possível observar um pequeno aumento nos níveis de HbF devido ao fato de que ainda há expressão do gene precursor de globinas γ . Apresentam discreta anemia microcítica e hipocrômica (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

A β -Talassemia intermedia causa anemia acentuada, dificuldades respiratórias, icterícia branda, esplenomegalia, má-formações ósseas. Pode ser homocigota para o genótipo β^+ , duplo-heterocigota para β^+ ou β^0 e, raramente, heterocigota para β^0 , mas que ainda possuem a capacidade de produzir β globina (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

β -Talassemia maior também conhecida como anemia de Cooley, e é a forma mais severa dessa talassemia. Causa uma severa anemia que resulta em hipóxia tecidual generalizada. Geralmente ocorre quando há homocigose nos genótipos β^+ ou duplo heterocigota para β^0 . Nesse caso, no genótipo β^0 não há produção de HbA mas há produção de HbF em grande quantidade e também de HbA2. Já no caso da β^+ , a quantidade de HbF é aumentada e distribuída de forma heterogênea pelos eritrócitos, com quantidade variável de HbA e de HbA2. Os indivíduos que portam essa forma da doença têm crescimento atrasado, baixa estatura, diversos episódios de febre durante sua vida, lentos movimentos intestinais, hepatoesplenomegalia, cardiomegalia e fragilidade óssea. Muitos conseguem viver apenas até a segunda década de vida. Necessitam de regulares transfusões de sangue, o que em dado momento pode acarretar na sobrecarga de ferro, necessitando então de quelantes, além de uma contínua atenção à saúde (SHAFIQUE, 2021; CHIAPPE, 2017).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As talassemias são doenças genéticas caracterizadas por mutações que alteram a síntese de uma das cadeias de globina da molécula de hemoglobina, proteína necessária para o transporte de gases pelo organismo. Com a alteração de uma dessas globinas, essa proteína não é formada normalmente e isso pode levar a diversas complicações por diferentes patogêneses. Causam anemias de variadas gravidades, sendo facilmente diagnosticadas utilizando hemograma, perfil de ferro e eletroforese de hemoglobinas, são poucos os casos em que se necessita de um exame genético ou molecular mais específicos. Nos casos mais graves, pode levar o indivíduo à diversas complicações, mas as principais são necessidade de regulares

transfusões de sangue e morte precoce, por isso, o acompanhamento é necessário desde os primeiros dias de vida, bem como é útil o aconselhamento genético e diagnóstico precoce, como a triagem neonatal.

REFERÊNCIAS

REIS, Flávia Mylla de Sousa; et al. Incidência de hemoglobinas variantes em neonatos assistidos por um laboratório de saúde pública. *Einstein*, São Paulo, v. 16, n. 2, eAO4150, 2018. Epub June 07, 2018. doi: 10.1590/s1679-45082018ao4150.

ALIYEVA, Gunay; et al. Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Dec 19;57(2):165-174. doi: 10.1515/cclm-2018-0647. PMID: 30138112.

SHAFIQUE, F.; et al. “Thalassemia, a human blood disorder.” *Brazilian journal of biology = Revista brasileira de biologia* vol. 83 e246062. 3 Sep. 2021, doi:10.1590/1519-6984.246062

HORVEI, Paulina; et al. “Advances in the management of α -thalassemia maior: reasons to be optimistic.” *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* vol. 2021,1 (2021): 592-599. doi:10.1182/hematology.2021000295

SONI, Sandeep. “Gene therapies for transfusion dependent β -thalassemia: Current status and critical criteria for success.” *American journal of hematology* vol. 95,9 (2020): 1099-1112. doi:10.1002/ajh.25909

ABU-SHAHEEN, Amani; et al. Epidemiology of Thalassemia in Gulf Cooperation Council Countries: A Systematic Review. *BioMed Research International*. 2020. doi: 10.1155/2020/1509501.

CHIAPPE, Gustavo. Talasemias: Aspectos clínicos. *Acta bioquím. clín. latinoam.*, La Plata, v. 51, n. 3, p. 281-289, sept. 2017. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572017000300003&lng=es&nrm=iso>.

VICHINSKY, Elliott P. "Clinical manifestations of α -thalassemia." *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* vol. 3,5 a011742. 1 May. 2013, doi:10.1101/cshperspect.a011742