

Universidade Federal de Santa Maria

Centro de Ciências da Saúde
Curso de Pós Graduação em Nível de Especialização

LABORATÓRIO CLÍNICO II

Talassemias Alfa e Beta: Revisão

Dr. José Edson P. Silva

Coordenador

Fátima Rosane Colpo Dotto

Participante

Santa Maria/ RS/ Brasil

2005

Sumário

1) Introdução.....	7
2) Revisão Bibliográfica.....	9
2.1 Evolução Histórica.....	9
2.2 Prevalência.....	9
2.3 Epidemiologia.....	11
2.4 Classificação Laboratorial.....	12
2.5 fisiopatologia.....	12
2.6 Manifestações Clínicas e Hematológicas.....	18
2.7 Diagnóstico Laboratorial.....	21
2.8 Tratamento.....	27
3) Conclusão.....	30
4) Referências Bibliográficas.....	32

Agradecimentos

Ao orientador Dr. José Edson P. da Silva, pela acolhida, orientação e contribuição no meu aprendizado.

Aos colegas do setor de Hematologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria, em especial a Farmacêutica Bioquímica Marta Cristina Freitas Pereira e das Bioquímicas do setor de Hematologia da Hemato Onco, Maria Aparecida B. Simionatto e a co-orientadora Iria Luiza Farias, pela valiosa colaboração.

Ao meu marido Marcos e minhas filhas Aline e Júlia que me apoiaram e ajudaram nesta caminhada.

TALASSEMIAS ALFA E BETA: Revisão

Thalassaemias Alpha and Beta: Revision

Fátima Rosane Colpo Dotto¹, Dr. José Edson P. Silva²

¹Farmacêutica Bioquímica do curso de Especialização em Análises Clínicas, ²Professor Orientador.

1-RESUMO:

As hemoglobinas humanas são proteínas estudadas e conhecidas geneticamente. Os sistemas genéticos, que participam das sínteses das hemoglobinas humanas, estão localizadas no cromossomo 16 e 11 contendo cada um os agrupamentos de genes alfa e beta. Cada um destes agrupamentos possui genes que são especificamente atuantes nas fases embrionária, fetal e logo após o nascimento. Ao conjunto de sintomas clínicos e alterações laboratoriais decorrentes das mutações que afetaram a síntese quantitativa na produção de cadeias de globinas normais deu-se o nome de Talassemia. Esta constitui um grupo heterogêneo de doenças genéticas, caracterizadas pela falta ou redução na produção de hemoglobina. Ocorre um desequilíbrio entre as globinas do tipo alfa e do tipo beta, causadas ou pela diminuição da globina alfa ou da globina beta. As manifestações clínicas podem variar desde anemia hereditária grave incompatível com a vida como é o caso da talassemia maior, passando pela talassemia intermediária, até formas benignas praticamente assintomáticas como é caso dos heterozigotos, embora possa ser detectado por exames laboratoriais. As formas sintomáticas mais graves caracterizam-se por anemia hemolítica causando fraqueza, icterícia, esplenomegalia, hiperplasia eritróide da medula óssea, hepatomegalia, retardo do desenvolvimento somático e sexual e formas hipocrômicas. As transfusões de sangue são necessárias para o tratamento das formas graves de talassemia, porém causam um acúmulo excessivo de ferro no corpo devido à transfusões periódicas, devendo ser feita a quelação do ferro por uma droga chamada deferroxamina (DFO).

Esta droga além de reduzir o excesso de ferro no organismo, reduz também a morbidade e mortalidade destes pacientes. A distribuição da talassemia no Brasil está relacionada com as etnias que compõem a nossa população.

Palavras-Chave: Talassemia alfa, Talassemia beta, hemoglobina.

ABSTRACT

Alpha and beta thalassaemia: revision

The human hemoglobins are proteins that are both studied and known genetically. The genetic systems, which participate in the human hemoglobin's syntheses, are located in the 16 and 11 chromosomes. Each one of them has the groupings of alpha and beta genes. Each one of these groupings has genes that act specifically in the embryonic and fetal phases and soon after the birth. The group of clinical symptoms and laboratory alterations resulting from mutations that affected the quantitative synthesis in the production of normal globins chains was named Thalassaemia. It constitutes a heterogeneous group of genetic diseases, which are characterized by the lack or reduction of the hemoglobin production. It occurs an imbalance between the alpha and beta globins because of the alpha or beta globins decrease. The clinical manifestations can vary from serious hereditary anemia incompatible with life (e.g. major thalassaemia) to the intermediary thalassaemia and even benign forms practically without symptoms as, for example, the heterozygous. However, it can be detected by laboratory exams. The most serious symptomatic forms are characterized by hemolytic anemia and they cause weakness, jaundice, esplenomegaly, erythroid hyperplasia of the bone medulla, hepatomegaly, retard of the somatic and sexual development and hypochromic forms. The blood transfusions are necessary for the treatment of serious thalassaemia, but they cause an excessive accumulation of iron in the body due to periodic transfusions. So, it should be made the iron break by a drug called deferoxamin (DFO). This drug reduces the iron excess in the organism as well as the morbidity and mortality of the patients. The distribution of thalassaemia in Brazil is related to the races that compose our population.

Keywords: alpha Thalassaemia, beta Thalassaemia, hemoglobin.

1) Introdução

As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças hematológicas hereditárias dentro das hemoglobinopatias mais comuns e difundidas no mundo e envolvem a produção de hemoglobina. Tem ampla distribuição mundial que podem ser encontradas principalmente em indivíduos cujos ancestrais se originaram das praias do nordeste do Mediterrâneo, daí o nome “Talassemia” onde talassa significa mar em grego, aima quer dizer anaima que sugere pessoas com falta de sangue (anêmicas),(10,18,27). As talassemias são caracterizadas por uma deficiência total ou parcial da síntese de uma das cadeias de globinas, as subunidades que compõem a hemoglobina,(2). Isso leva a um desequilíbrio entre as globinas alfa e beta ocorrendo a precipitação da globina no eritrócito, que facilmente se rompe causando anemia hemolítica de graus variados ,(12). Quanto maior a queda de síntese de globina alfa, maior será também a concentração de Hb H, já que a globina beta continua sendo sintetizada normalmente e por isso, o “excesso” de globina beta “livre” se junta para formar tetrâmeros de globinas β_4 , resultando a Hb H.

Nos recém-nascidos, esta diminuição da síntese de globina alfa afeta sua relação com a globina gama normalmente sintetizada formando-se assim tetrâmeros de globinas γ_4 , resultando na Hb Bart's, (20).

As hemoglobinas H e Bart's apresentam alta afinidade pelo oxigênio, dificultando sua liberação para os tecidos e células causando a anoxia tecidual. A gravidade desta patologia é proporcional a quantidade de genes afetados. A quantidade de Hb H precipitada nas hemáceas é que vai determinar os graus de hemólise e de anemia, (11,16,18,26).

As talassemias Beta são mais heterogêneas do que as do tipo Alfa. Em consequência ocorrem manifestações clínicas de difícil diagnóstico, que podem variar desde anemia grave incompatível com a vida até formas benignas praticamente assintomáticas, (11). As manifestações sintomáticas mais graves vão desde anemia hemolítica hipocrômica, hiperplasia eritróide da medula óssea, hepatomegalia esplenomegalia, menor desenvolvimento físico e sexual e deformidades ósseas do rosto e do crânio, (2,20,34). Devido a esta complexidade, o presente estudo tem por objetivo revisar a bibliografia das Talassemias Alfa e Beta ratificando, assim aos profissionais da área da saúde a importância do diagnóstico precoce desta doença e possibilitando um maior controle da mortalidade, já que se trata de uma doença que não tem prevenção e depende de um transplante para uma melhor sobrevivência do paciente.

2) Revisão Bibliográfica

2.1) *Evolução Histórica*

Foi descrita pela 1ª vez em 1925, por T. B. Colley e P. Lee em paciente descendente de imigrantes italianos com grave grau de anemia, presença de muitos eritroblastos, esplenomegalia e alterações ósseas,(13,20). Foi por muito tempo conhecida como anemia de Cooley ou anemia do mediterrâneo e que de acordo com Zago et al (2001), atualmente ambos nomes não devem ser mais empregados, devendo-se utilizar a Talassemia Beta maior.

2.2) *Prevalência*

Atualmente se sabe que as talassemias têm significada prevalência em nossa população, (19,20).

- Portador silencioso: É o tipo mais comum entre as talassemias alfa ($-\alpha/\alpha,\alpha$), se encontra em diversos grupos étnicos e ocorre de 15 a 25% da nossa população.

A prevalência na população brasileira do traço alfa talassêmico($-\alpha/\alpha$); ($-\alpha/\alpha$) é próxima dos 4% entre os brancos e 10% entre os negros, com amplas variações regionais,(20)

A incidência do portador silencioso e traço alfa talassêmico é elevada em várias populações do sudeste da Ásia, particularmente as tailandesas e chinesas, que possuem tanto o genótipo $(-\alpha / \alpha, \alpha)$ como $(-, - / \alpha, \alpha)$. Entre os negros americanos, 25 a 30% têm genótipo $(-\alpha / \alpha, \alpha)$ e 1 a 2% $(-\alpha / -, \alpha)$. Nos nigerianos é ainda maior, com 35% $(-\alpha / \alpha, \alpha)$ e 8% $(-\alpha / -, \alpha)$. O genótipo $(-\alpha / \alpha, \alpha)$ ocorre em 7% dos gregos, e é comum em Chipre e em algumas regiões da Itália. Em algumas ilhas do pacífico a prevalência de $(-\alpha / \alpha, \alpha)$ chega a 85% ,(1).

- Doença de Hb H: $(-, - / -, \alpha)$ Ocorre com maior freqüência no sudeste da Ásia, incluindo tailandeses, chineses, gregos e raramente em outros grupos étnicos. É rara no Brasil, apesar de vários relatos científicos provenientes de diferentes regiões do país, (1,6,17).
- Hidropsia fetal: $(-, - / -, -)$ É uma situação comum no extremo asiático, sendo, entretanto, esporádico no Brasil, (20,23).

A distribuição geográfica das talassemias está relacionada com dois fatores: a origem nas regiões onde ocorre a malária e os movimentos migratórios. Assim, a alfa talassemia tem maior prevalência no Sul da Ásia, e é freqüente nos negros e muito rara nos caucasóides e a beta talassemia é uma doença que aparece com maior incidência nos povos do Mediterrâneo (italianos, portugueses,

espanhóis, libaneses) que originaram grandes contingentes de imigrantes para o Brasil, em especial no Sul e Sudeste e menor prevalência nos negros.

A talassemia beta menor é prevalente em 0,5 a 1% no Brasil, (20).

2.3) Epidemiologia

A estimativa é de que existam cerca de 100 mil casos de pacientes talassêmicos no mundo. No Brasil, os registros indicam 400 pacientes com talassemia, sendo que 60 estão em tratamento no Centro Infantil Boldrini, de Campinas (SP).

Segundo Zago et al (2001), conforme a Organização Mundial da Saúde calcula-se “que ocorram anualmente de 10.000 a 20.000 novos casos de alfa talassemia homozigótica e o nascimento de 20.000 a 40.000 crianças com Beta talassemia homozigótica, mais da metade deles na Ásia. Na Europa, as maiores prevalências de heterozigotos Betas talassêmicos ocorrem na Itália (2-15%), Grécia (8%) e Chipre (18%)”,(4,16,32).

2.4) Classificação Laboratorial

Do ponto de vista laboratorial as talassemias se classificam de acordo com a cadeia afetada, (2), fato este que as diferenciam em Talassemia Alfa e Talassemia Beta, onde estão diminuídas as cadeias alfa e beta respectivamente. Da composição entre as cadeias alfa e as do tipo beta se formam os três principais tipos de hemoglobina da espécie humana: as hemoglobinas (Hb) A¹, A² e F, (18). De acordo com a extensão da lesão dos genes alfa afetados, as Talassemias Alfa são classificadas em quatro grupos básicos: portador silencioso, traço alfa - talassêmico, doença de hemoglobina H e hidropsia fetal. Na talassemia Beta, de acordo com a extensão da lesão dos genes beta afetados, são classificadas em: homozigoto - talassemia maior, intermediária e heterozigoto - talassemia menor, (26).

2.5) Fisiopatologia

A gama da severidade clínica das várias síndromes depende da condição zigótica do paciente e se a mutação atinge as cadeias alfa ou beta da globina. A evidência genética sugere um modo de transmissão autossômico simples e dominante incompleto. A talassemia alfa se caracteriza por apresentar deficiência na síntese das cadeias

alfa da hemoglobina, ficando assim diminuída essas cadeias, pois todas as hemoglobinas são afetadas, inclusive as hemoglobinas A, F e A2, (11,13,16,26).

As alterações genéticas que causam a talassemia alfa são mais complexas e devem-se às lesões nos agrupamentos de genes para síntese da globina alfa que estão localizadas no braço curto do cromossomo 16. Como existem dois genes alfa por cromossomo, a alfa⁰-talassemia corresponde à perda dos dois genes alfa do cromossomo, bloqueando totalmente a síntese de globina alfa, (20), enquanto alfa⁺-talassemia significa a perda ou mutação que inativa total ou parcialmente apenas um dos genes alfa. Uma pessoa que não tem talassemia alfa apresenta dois genes alfa vizinhos e íntegros em cada um dos dois cromossomos 16 (herdados um do pai e o outro da mãe), assim, há 4 genes alfa atuantes, já a talassemia alfa ocorre quando um, dois, três ou os quatro genes alfa estão alterados nos seus processos biológicos de síntese de globinas alfa, (17,20), conforme mostra a figura 1.

O Portador Silencioso não apresenta manifestações clínicas e Hematológicas e no traço alfa talassêmico geralmente são assintomáticos e a anemia quando presente é pouco evidente. Um único gene funcional causa a síndrome talassêmica de intensidade intermediária com anemia hemolítica crônica associada a esplenomegalia (Doença por hemoglobina H),(16,28) e por isso as conseqüências do

déficit da cadeia alfa pode manifestar-se na vida embrionária do recém nascido ou adulto. A anemia pode piorar na gravidez, infecções ou após o uso de drogas oxidantes podendo inclusive, necessitar de transfusões de sangue ocasionais.

O homozigotismo para a talassemia alfa com lesão dos quatro genes leva, quase invariavelmente, a um acúmulo de cadeias gama desiguais que resulta em um pigmento respiratório sem qualquer utilidade, conhecido como Hemoglobina Barts. Essa hemoglobina fornece pouco oxigênio aos tecidos sob pressões fisiológicas parciais de oxigênio e, dessa forma, o feto morre de hipóxia (Quadro denominado de “Hidropsia Fetal”). A talassemia alfa, entretanto, é extremamente rara e induz a uma anemia muito grave, (11,16,28). Fisiopatologicamente, as conseqüências clínicas e hematológicas do portador da talassemia alfa se devem à quantidade intra-eritrocitária devido à intensa precipitação de globina beta “livre”. Quanto maior a extensão da lesão de um gene alfa, ou de dois, três ou dos quatro genes alfa, o desequilíbrio em relação à globina beta será maior, (17).

A talassemia beta se caracteriza por apresentar deficiência na síntese das cadeias beta da hemoglobina, ficando assim diminuída, sendo a forma de transmissão variável e, dependendo do tipo de lesão, se é total ou parcial.

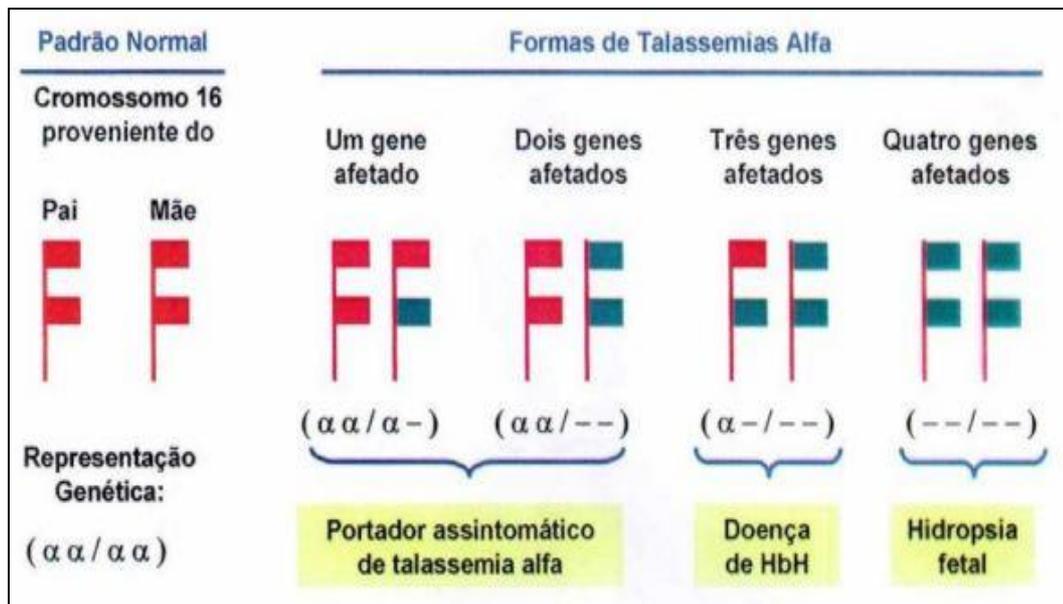


Figura 1. Localização dos genes que controlam a produção de globinas alfa no cromossomo 16. NAOUM P.C., 2001.

O problema genético se deve a lesões provocadas por mutações de bases nitrogenadas nas regiões que controlam os genes funcionais que são: ϵ , γ , δ e β . O gene epsilon com atividade somente no período embrionário. O gene gama possui expressão característica do período fetal afetando a hemoglobina F, (2,18). O gene do tipo delta afeta a hemoglobina A2. O gene do tipo beta começa a ser codificado ainda no período fetal e se expressa em sua plenitude seis meses após o nascimento afetando a hemoglobina A. Apenas as mutações que afetam os genes α e β são importantes na vida adulta, (1,2,17,20). Estes genes beta estão localizados no braço curto do cromossomo 11. Quando o bloqueio do gene é total, denomina-se por β^0 -

talassemia onde não há síntese de globinas e quando o bloqueio é parcial, por β^{+} -talassemia, onde há alguma taxa de síntese conforme mostra a figura 2.

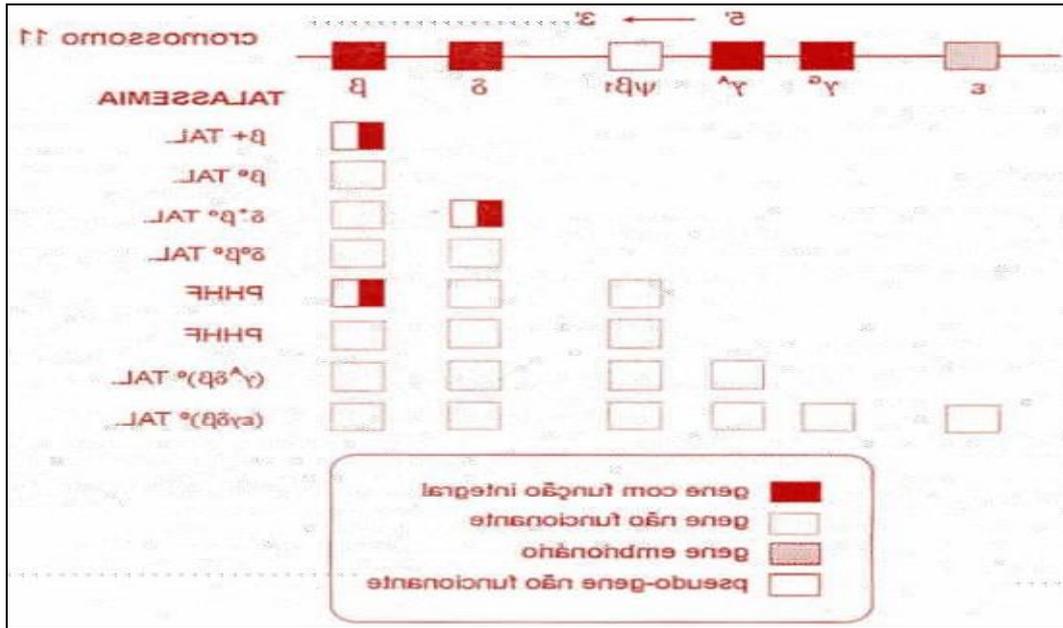


Figura 2. Bloqueio dos genes tipo ($\epsilon, \gamma, \delta, \beta$) de região de agrupamentos de gene para globina epsilon, gama, delta e beta no braço curto do cromossomo 11. NAOUM P.C., 2001.

Uma pessoa sem talassemia beta tem dois genes beta (β/β), sendo que um dos genes provenientes do cromossomo 11 vem do pai e o outro da mãe,(16,17,19) Figura 3.

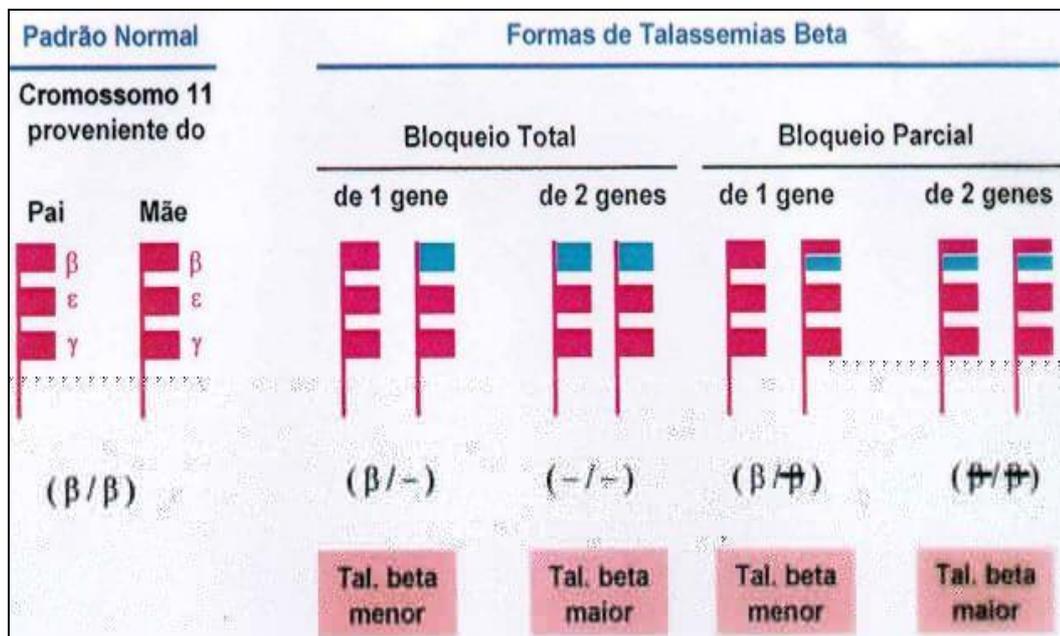


Figura 3. Localização dos genes que controlam a síntese de globinas do tipo beta, relacionando lesões com tipos de talassemias. NAOUM P.C., 2001.

Quando o bloqueio do gene é total e afeta apenas um dos dois genes da pessoa ($\beta/-$), o portador é caracterizado geneticamente como talassemia beta heterozigoto, ou clinicamente como talassemia beta menor conforme mostra a figura 3. Eles podem ser inteiramente assintomáticos, quase não requer tratamento e devido ao fato dos pacientes serem clinicamente assintomáticos, em geral são descobertos durante a investigação de uma anemia microcítica, hipocrômica discreta e persistente, (16). A talassemia intermediária é resultante de diferentes interações genéticas, os portadores não necessitam de transfusões sanguíneas. Já a talassemia beta maior que é a forma severa da doença, são homozigotos onde ocorre a lesão total de ambos genes beta, (11,17). Geralmente se

manifesta precocemente na vida, pois com a síntese deficiente da cadeia beta conhecida como talassemia beta, a produção de hemoglobina normal do adulto, hemoglobina A (α^2, β^2) é mais lenta e parcialmente substituída por hemoglobinas que não requerem cadeias beta, como a hemoglobina F (α^2, γ^2) e a hemoglobina A₂ (α^2, δ^2), (11).

Através da biologia molecular descobriu-se que há mais de 100 mutações no agrupamento de genes de globina beta capazes de causarem talassemia beta, (2,19).

O desequilíbrio entre as globinas alfa e beta, devido à diminuição da síntese de globina beta provoca lesões eritrocitárias pela presença de globinas alfa livre, cuja intensidade é proporcional à piora do quadro clínico do portador, seja recém nascido, ou com idade acima de 6 meses. O excesso de globinas alfa livre se instabiliza e se precipita sob forma de corpos de inclusão nos eritroblastos provocando situações patológicas celulares, conforme o local de sua ocorrência. Pode se dar na medula óssea ou no sangue periférico, (20).

2.6) Manifestações Clínicas e Hematológicas

As talassemias alfa podem ser divididas em quatro entidades clínicas:

- Portador silencioso: É assintomático com discreta microcitose em algumas células.

- Traço Alfa Talassêmico: Geralmente assintomático não tem conseqüências clínicas evidentes, (1). Às vezes com palidez, cansaço, dores nas pernas e fraqueza. Apresenta microcitose e leve hipocromia.
- Doença da hemoglobina H: É uma forma grave de Talassemia, caracterizada por anemia hemolítica crônica com hipocromia acentuada, microcitose, poiquilocitose, incluindo hemáceas em alvo, lágrimas e fragmentadas, pontilhado basófilo, policromatocitose e reticulocitose. Aumento do baço, do fígado, e em alguns casos observa-se deformidades similares às que ocorrem na Talassemia beta na maior ou homozigota.

A doença da Hb H deve ser diferenciada da beta talassemia e das anemias hemolíticas

- Hidropsia fetal: É a forma mais grave de todos os tipos de talassemias (alfa e beta), pois é uma forma letal. Apresenta anemia muito grave, com hemoglobina inferior a 7g/dl, anisocitose, poiquilocitose e eritroblastose fetal, hipoalbuminemia, edema, grande aumento do baço e do fígado, e morte com poucas horas após o nascimento.
- As talassemias beta podem ser divididas em tres

entidades clínicas.

- Os talassêmicos heterozigotos (menor) são assintomáticos e podem ser descobertos por exames laboratoriais durante a investigação de uma anemia discreta. O portador da beta talassemia menor não é considerado doente; a anemia é leve, piorando, porém na gravidez e em associação com processos patológicos como diabetes, verminoses, hemorragias, entre outros,(18). Apesar da anemia leve, a microcitose geralmente é acentuada, hemáceas em alvo, reticulocitose. As manifestações clínicas, quando presentes variam entre os diferentes grupos raciais, e entre elas podemos citar astenia, cansaço, baço palpável e artrite. Os níveis de ácido fólico e vitamina B12 plasmáticos apresentam-se dentro dos limites normais em talassêmicos beta heterozigotos,(20).
- Já os homozigotos da beta talassemia (maior), se caracterizam pela variação de manifestações clínicas e sintomas tais como: fraqueza, cansaço, palidez, dores nas pernas, icterícias nas suas formas graves da doença marcadas pela presença de anemia, hemólise, hepatomegalia, esplenomegalia, alterações cardiológicas sendo a cardiopatia atualmente a principal causa de morte

em 2/3 dos pacientes. Alterações endócrinas como o retardo do crescimento devido à sobrecarga tecidual de ferro atingindo todas as glândulas endócrinas; doenças infecciosas transmitidas pela transfusão; hiperplasia da medula óssea, (17,18,20,27).

Na doença avançada com pronunciada esplenomegalia, a contagem de plaquetas cai, aumentando após a esplenectomia.

Do ponto de vista hematológico, a beta talassemia maior é caracterizada por severa anemia microcítica e hipocrômica, além do aumento da anisocitose e poiquilocitose, número de eritroblastos aumentado e leucocitose, formas anormais incluindo hemáceas em alvo, em lágrima, pontilhado basófilo, e muitas células de forma bizarra, (33).

2.7) Diagnóstico Laboratorial

A ineficácia total ou parcial na síntese da globina deixa duas conseqüências sobre o metabolismo da hemoglobina. A 1ª é o eritrócito hipocrômico devido a diminuição da síntese do pigmento fundamental para a formação da hemácia que é a hemoglobina e, no heterozigoto, (uma eritrocitose compensadora) e a 2ª é um excesso de cadeias alfa ou beta, conforme o tipo de talassemia instalada, (16,26).

O 1º passo para o diagnóstico das alfa talassemias é ter o conhecimento da história clínica do paciente, informação do tempo em que os sinais clínicos surgiram e também analisar os hemogramas anteriores, se tiver. Também, pode-se utilizar o teste de resistência globular osmótica, análise da morfologia eritrocitária, análise de ferro sérico, eletroforese de hemoglobina e estudo familiar(2).

- Portador silencioso: Requer uma série de informações como discreta microcitose, com valores de Hb (g/dl) próximos do limite inferior da normalidade, não responde ao tratamento com ferro, história familiar e identificação da Hb H em pelo menos um dos testes: eletroforese ou pesquisa citológica, (11,18).
- Traço Alfa Talassêmico: Da mesma forma que o portador silencioso, a história clínica do paciente e o estudo familiar são fundamentais para se chegar ao diagnóstico. Melhor se detecta o traço alfa talassêmico em sangue de cordão umbilical ou em recém-nascidos com um mês de idade, devido a sensibilidade ser maior, pois a Hb Bart's apresenta-se com concentrações variáveis entre 5 e 10%. A Hb H fica próxima a 2%. Com exceção do período neonatal a eletroforese da Hb e a HPLC são normais no traço alfa talassêmico. Quando um paciente adulto sem deficiência de

ferro, pertencente a um grupo étnico apropriado, com eletroforese normal e uma percentagem de Hb A² normal ou baixa e índices hematológicos sugestivos de traço alfa talassêmico deve-se suspeitar dessa doença. A presença de inclusões de Hb H em pequena percentagem dos eritrócitos fortalece o diagnóstico; porém o exame é demorado e pode ser negativo. Quando o diagnóstico é importante, como no caso de aconselhamento genético em paciente de origem do sudeste da Ásia, deve ser feita a análise do DNA, (1,18,23). O traço alfa talassêmico deve ser diferenciado do traço beta talassêmico e da deficiência de ferro.

- Doença de Hb H: A Hb H intra-eritrocitária é facilmente identificada pela sua presença em vários eritrócitos em um mesmo campo microscópico, apresentando a concentração de 10 a 20% e isto confirma o diagnóstico juntamente com a eletroforese da Hb ou HPLC. Em recém-nascidos, a Hb Bart's apresenta-se com concentrações entre 20 e 30%.
- Hidropsia Fetal: Eletroforeticamente, a concentração de Hb Bart's, está entre 80 e 100% e a Hb H entre 10 e 20%, confirmando o diagnóstico.

O diagnóstico no começo da gravidez, permitindo a interrupção precoce, pode ser feito por análise molecular de células fetais obtidas por coleta das vilosidades coriônicas.

- Na beta talassemia um achado característico no hemograma é microcitose e hipocromia, sendo que a dosagem de ferro sérico e a ferritina devem ser realizadas para se afastar a possibilidade de anemia ferropriva. O diagnóstico laboratorial correto sempre dependerá de índices hematimétricos, dosagem de ferro sérico e dosagem de hemoglobina A₂, (10,34).
- Como o portador da talassemia beta heterozigota é quase sempre assintomático, e fisiologicamente adaptado a essa situação pode-se ter dificuldades em se estabelecer o diagnóstico laboratorial com segurança. Por isso, a talassemia beta heterozigota necessita para seu diagnóstico, de análises específicas como: índices eritrocitários, resistência globular osmótica em solução de NaCl a 0,36%, morfologia eritrocitária, ferro sérico, ferritina, eletroforese de hemoglobina e a demonstração de uma percentagem aumentada de hemoglobina A². A cromatografia líquida de alta resolução – HPLC – por permitir simultaneamente a

dosagem da hemoglobina A² e a exclusão de uma hemoglobina anormal, atualmente é o método preferido.

A figura 4 resume esquematicamente os testes básicos para o diagnóstico laboratorial das talassemias beta heterozigotas.

- Para a beta talassemia intermediária podemos utilizar como exames adicionais a eletroforese da hemoglobina ou a HPLC que nos mostra quantidades consideráveis de hemoglobina F e aumento de A², sendo que em alguns pacientes há pequena e variável quantidade de hemoglobina A.
- A beta talassemia maior basea-se na demonstração de uma elevação na Hb A² ou Hb F (Fetal) com concentrações variáveis de 20 a 98%. A eletroforese da hemoglobina ou HPLC, que é associada à cromatografia de troca iônica em um sistema fechado, nos mostra apenas hemoglobinas F e A² quando o genótipo é β^0/β^0 , e hemoglobinas F e A² com variável quantidade de hemoglobina A quando o genótipo é β^0/β^+ ou β^+/β^+ , são alguns dos exames adicionais da beta talassemia maior.

Tanto na talassemia menor quanto na maior, a fragilidade osmótica é reduzida e não aumentada, (27).

A análise laboratorial para o diagnóstico das talassemias heterozigotas se faz em 3 níveis. No primeiro nível observa-se o índice eritrocitário, resistência osmótica eritrocitária em solução de NaCl a 0,36%, morfologia eritrocitária, análise qualitativa e quantitativa da Hb A₂ e Hb Fetal, dosagem de ferro sérico ou ferritina e análise dos familiares. No segundo nível, faz-se o estudo da síntese de globina e determinação da relação alfa/beta e, finalmente no terceiro nível, a análise de hemoglobinas por técnicas muito específicas e análise de DNA, caso for necessário, (fig.a 4).

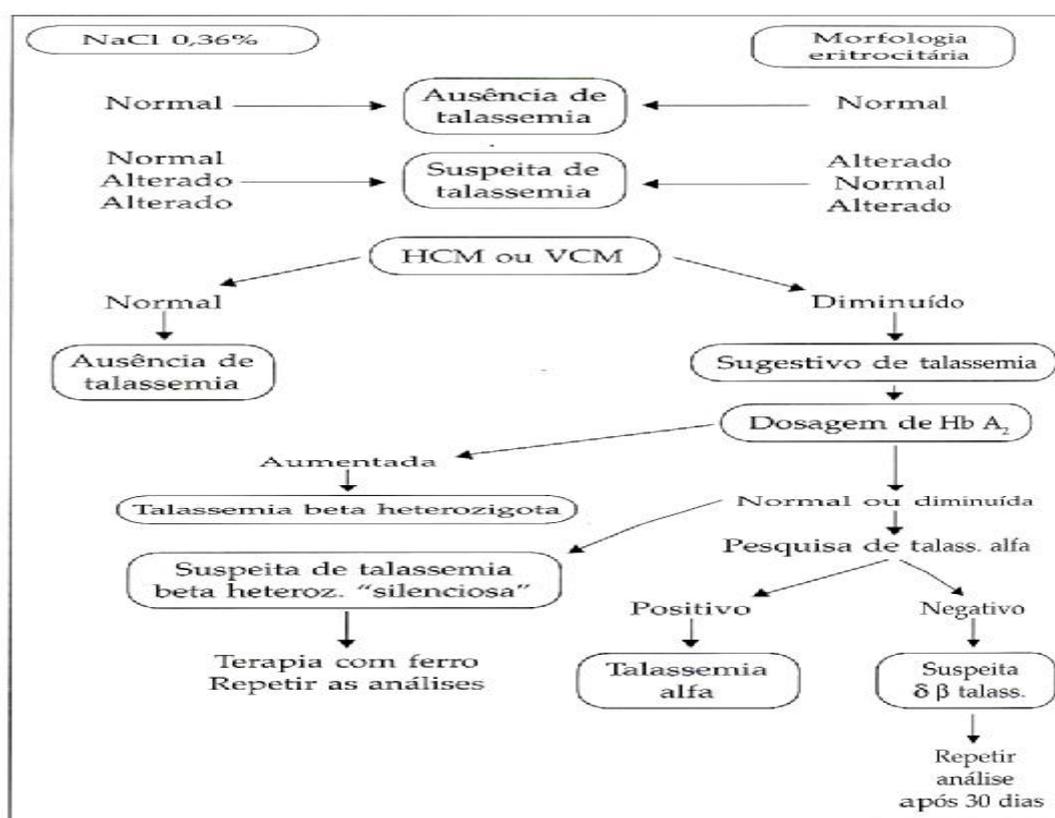


Figura 4. Sinopse em forma de esquema dos testes seletivos e específicos para talassemia. NAOUM P.C., 2001

O diagnóstico diferencial da talassemia intermediária em relação a talassemia maior e a menor depende mais de critérios clínicos do que hematológicos, (1,18). A anemia é crônica, esplenomegalia, icterícia, alterações ósseas faciais podem fazer parte da talassemia intermediária. As necessidades de transfusões são menores. Não há redução, portanto, da expectativa de vida, (18).

2.8) Tratamento

O prognóstico na talassemia beta depende da idade do paciente quando das primeiras manifestações da anemia. Os lactentes e crianças com talassemia maior raramente atingem a idade adulta ,(27). Podem ser tratados radicalmente através do transplante de medula óssea ou, quando este não for possível, é usado o tratamento convencional que compreende regime crônico de transfusões, substituindo o regime de transfusões esporádicas, evitando-se assim a hipoxemia crônica e suas conseqüências, e a instituição da terapia quelante intensiva, usando como droga a deferroxamina(DFO), objetivando o controle da hemossiderose possibilitando melhora significativa da qualidade de vida e sobrevida satisfatória pelo menos até a 3ª década da vida, (20,26). O tratamento fundamenta-se ainda em esplenectomia, que é uma medida auxiliar no tratamento da doença, a ser empregada quando

há sinais de que as complicações se sobrepõem aos benefícios da presença do baço e é indicada em plaquetopenia e em elevado consumo transfusional de sangue, excedendo 240 ml de hemácias/kg peso/ano para manter nível mínimo de hemoglobina de 10,0 g/dl. A mais importante complicação da esplenectomia é representada pela septicemia, de evolução rapidamente fatal, por isso, para reduzir os riscos dessa complicação deve-se retardar a cirurgia, se possível, até os 5 anos de idade, fazer uso de vacina antipneumocócica antes da esplenectomia, antibióticoterapia profilática nos primeiros anos após a cirurgia e sempre que surgir febre, procurar cuidados médicos,(24,32).

Como a talassemia envolve problemas psicológicos e sociais para o paciente e seus familiares, é importante o apoio psicológico. Como é comum a ausência ou retardo no desenvolvimento de ordem sexual freqüentemente o paciente necessita de terapêutica hormonal substitutiva. Arritmias e insuficiência cardíaca são manifestações de sobrecarga de ferro no coração e, freqüentemente, causam a morte do doente. Futuramente a talassemia maior poderá ser curada inserindo um gene normal da cadeia beta através de terapia genética, (2,12,20,28).

Na talassemia intermediária os pacientes que não estão sob regime de transfusão podem apresentar úlceras de difícil cicatrização e que devem ser tratadas com repouso,

unidades locais e transfusões, (9,28).

Na talassemia menor, devido os heterozigotos serem clinicamente assintomáticos, habitualmente não exigem tratamento apesar de apresentarem algumas alterações hematológicas, (9,10). Com o emprego eficiente e cuidadoso destas medidas, o prognóstico sofreu uma evolução favorável, passando de doença letal na infância com sobrevida mediana inferior a 5 anos, para uma doença crônica, com desenvolvimento próximo ao normal e vida mediana superior a 25 anos, (2,9,28).

Uma tecnologia computadorizada já usada em 30 centros de talassemia da Europa, dos Estados Unidos e da Austrália começa a ser introduzida no Brasil para auxiliar no tratamento dos pacientes de talassemia, sendo que o Centro Infantil Boldrini, de Campinas(SP), referência no tratamento de doenças do sangue e que reúne maior número de pacientes talassêmicos é o primeiro a adotar esta tecnologia. Trata-se de um sistema computadorizado que promove a integração médica, gerencia o cuidado do paciente por meio de prontuário eletrônico e permite o acesso a estudos cooperativos para a troca de protocolos, (6).

3) Conclusão

A talassemia beta menor ou heterozigota constitui a principal fonte de dificuldade diagnóstica em laboratório de rotina devido o portador deste tipo de talassemia ser quase sempre assintomático e fisiologicamente adaptado a essa situação. Durante a gravidez, há um aumento da anemia ferropênica e por isso o diagnóstico fica mais complicado quando existe a possibilidade de traço beta talassêmico ou talassemia beta menor associada a deficiência de ferro, pois ambos apresentam quadros hematológicos idênticos. Portanto, faz-se necessário o estudo familiar do paciente bem como a história clínica juntamente com os exames laboratoriais específicos como: hemograma, ferro sérico, dosagem de Hb A2 para agilizar o diagnóstico pré-natal diferenciando-se assim a anemia ferropriva da beta talassemia menor.

O paciente com beta talassemia maior também requer cuidados médicos especializados para que não seja erroneamente interpretado como ferropênico devido a redução da taxa de hemoglobina e tratado repetida e improficuaamente com ferro, o que prejudica o funcionamento do organismo complicando ainda mais o tratamento específico e com isso dificultando sua melhora. Devido às transfusões de sangue, ocorre elevação nos níveis de ferro e ferritina proveniente dos eritrócitos transfundidos

e isto pode causar siderose tecidual e ferro depositado nos tecidos, glândulas e órgãos.

Conclui-se, que é necessário aconselhamento genético, diagnóstico pré-natal e, principalmente esclarecimentos à população sobre a doença implantando programas específicos para as anemias com a possibilidade de diagnóstico precoce com exames de baixo custo e tratamento acessíveis. Além do tratamento, em geral, é necessário acompanhar o paciente com tratamentos psicológicos, pois estes aumentam a capacidade de os indivíduos lidarem com a doença e com isto melhoram os resultados terapêuticos e sua sobrevivência.

Os pais e familiares necessitam superar o trauma do diagnóstico transmitindo segurança e responsabilidade para o paciente, pois só assim o mesmo aceitará a patologia e o tratamento.

É importante realizar a investigação em todos os familiares, na medida do possível, pois sendo a maioria dessas doenças de natureza hereditária, e podendo resultar de associações complexas de genótipos, em muitos casos somente o estudo familiar permite o diagnóstico correto.

4) Referências Bibliográficas

ANEMIAS-www.nutrimais.com/nutri/patol/anemia-
acessado em 26/06/05.

BAIN,B.J. **Células Sanguíneas: Um guia prático**.
.Tradução: Renato Failace-3. ed. Porto Alegre: Artmed,
8:267-277, 2004.

BONINI-DOMINGOS, C.R. **Hemoglobinopatias no Brasil: variabilidade genética e metodologia laboratorial**. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) – Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista-UNESP. 138p. São José do Rio Preto, 1993

CARVALHO, L.B. **Avaliação da expressão da talassemia beta no Brasil pela Co-herança com defeitos de hemocromatose**/Lya Bueno de Carvalho-São José do Rio Preto-S.P; Universidade Estadual Paulista”Júlio de Mesquita Filho”-UNESP. 2003, 147f.

CARVALHO M.G; SOUZA M.O; SILVA M.B.S.; CARVALHO I.P. Hemoglobinas anormais: frequência em indivíduos que apresentam redução do conteúdo hemoglobínico. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**,

1998, 20(4):86-89

CENTRO INFANTIL BOLDRINI - **Tratamento da talassemia ganha com avanço tecnológico,17-08-2003**
www.boldrini.org.br/info-imprensa/2002e2003 acessado em 23/04/05.

COMPRI M.B.;POLIMENO N.C.; STELLA M.B.; RAMALHO A.S., Programa comunitário de hemoglobinopatias hereditárias em população estudantil brasileira. **Revista Saúde Pública**, 1996, 30(2):187-95

CURSO DE INTERPRETAÇÃO LABORATORIAL DAS ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS HEMOLÍTICAS. www.cursohematologiacitologia.com.br - acessado em 2/7/04.

DOUTOR BUSCA-MEDICAL SEARCH-**Talassemia em artigos**. . www.doutorbusca.com.br/artigos acessado em 05/05/05.

FAILACE, R. **Hemograma**: manual de interpretação. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 4:54-56, 2000.

GUELER, R.F. **Grande Tratado de Enfermagem**. 4. ed. São Paulo: Brasileira, 28:56, 1990.

GUYTON A.C: **Tratado de Fisiologia Médica**, 5ªed. Rio de Janeiro, Interamericana, 5: 59p, 1996.

JOHN B.H. MD, “**Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**”, 2ª ed. Brasileira e 19ª Americana, Manole ltda, 645-649p 1999.

LEONELI., GUILHERME G.,IMPERIAL,RODRIGO E.,MARCHI-SALVADOR., DANIELA P.et al **Abnormal hemoglobins**. Rev.Bras.Hemat.Hemoter., Sept./Dec.2000, vol.22, nº3,p.396-403.

NAOUM, P.C. Anemias imigrantes: origem das anemias hereditárias no Brasil.**Ciência Hoje**. 1984; 3(14):59-64

NAOUM, P.C. **Diagnóstico das Hemoglobinopatias**. São Paulo: Savier, 242p, 1987.

NAOUM P.C. **Doenças dos Eritrócitos**: Academia de Ciência & Tecnologia. São Paulo, 2001.

NAOUM, P.C: **Eletroforese: Técnicas e Diagnósticos**. 1ª ed., São Paulo, Ed. Santos, 4: 78-85, 1990.

NAOUM, P.C. **Estudo sobre as Talassemias**.

www.cienciasnews.com.br acessado em 10/8/04

NAOUM. P.C: **Hemoglobinopatias e Talassemias**, 1ª ed. Reimpressão, Ed. Sarvier 96-142, 1997.

NAOUM, PAULO C.; MORAES, MAGALY S.; RADISPIEL, JANAÍNA et al .**Hb Beta thalassaemia associated With chronic anaemia**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., Mar/ 2002, vol.24, nº1, p.51-52.

NAOUM P.C.; NAOUM F.A,**Talassemia** - Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto. www.ciencianews.com.br/talassemias.htm. acessado em 23/05/05.

NAOUM P.C: **Talassemia alfa**. Laes & Haes, 19:70-98, 1998.

PAULA, ERICH V.; SAAD, SARA T.O. and COSTA, FERNANDO F.; **Oral Iron Chelation Therapy in Beta-Thalassaemia**. Rev.Bras.Hematol. Hemoter.;Jan./Mar.2003, vol.25, nº 1, p.59-63.

RAMALHO, A.S. A Talassemia minor como causa da anemia no Estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, 1986; 22:32-38

RAPAPORT, S.I. **Hematologia: introdução**. 2. ed. São Paulo: Roca, 5:61-82, 1990.

ROBBINS,S.L.**Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro: Interamericana, 17:640-641 1975.

.
SIMÕES,AP:**Talassemias**.www.cienciasnews.com.br/monohemato.htm acessado em 10/8/04.

THALASSAEMIA.www.cariboo.bc.ca/schs/medtech/rice/thalassaemia.htm

VIANA-BARACIOLI.; LÍGIA M.S.; BONINI-DOMINGOS.; CLÁUDIA R.; PAGLIUSI.; REGINA A et al.**Prevenção de hemoglobinopatias a partir do estudo em gestantes**. Rev.Bras.Hematol.Hemoter.;jan/abril.2001, vol.23, nº 1, p.31-39.

.
WEATHERALL D.J., CLEGG J.B : **Thalassaemia Syndromes**, 3ªed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1981.

WENDEL-NETO, S-**Hematologia-Hemoterapia**. Ed. Atheneu, São Paulo 1996

WINTROBE. **Clinical Hematology**.10^aed. Willians and Wilkins, Baltimore ,1999.

ZAGO, M.A. - FALCÃO, R.P. – PASQUINI, R. **Hematologia: fundamentos e prática**. São Paulo: Atheneu, 7,25: 247p; 31:326p; 29:286p, 2001.

ZAGO M.A; **Hemoglobinopatias: prevalência e variabilidade**.Revista Paul Med. 104(6): 300-304, 1986.