

COMO DISTINGUIR A TALASSEMIA ALFA E BETA? UMA REVISÃO SOBRE AS VARIANTES DE HEMOGLOBINA

Victor Queiroz Campos Salazar

Graduando em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Carolline Drindara da Silva Souza

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Eula Chris Pereira Custodio

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Camila Claudino Araujo

Graduanda em Biomedicina
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Erlí de Souza Bento

Bióloga, Mestre em Agronomia - Genética e Melhoramento de Plantas -
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Docente das Faculdades
Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS.

Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado

Biomédica, Doutora em Clínica Médica (Investigação Biomédica – Virologia) –
Universidade de São Paulo. Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas –
FITL/AEMS.

RESUMO

As hemoglobinopatias são doenças genéticas comuns em diferentes populações. Dentre elas, destaca-se a Talassemia, que é uma anemia causada pela redução da síntese das cadeias globínicas alfa e não-alfa, que dão origem à estrutura da hemoglobina. Devido à deficiência na produção das cadeias, temos como consequência a má-formação da hemoglobina, diminuindo assim sua função, causando déficit de oxigenação nos tecidos. Existem dois tipos de talassemia: alfa e beta, sendo que a beta é mais comum. Dependendo do grau de acometimento genético, podemos destacar diferentes manifestações clínicas da talassemia, sendo: talassemia alfa, portadores silenciosos, alfa menor, alfa intermediária, hidropsia fetal, talassemia beta, beta homocigota maior, beta homocigota menor, beta intermediária. O hemograma e a eletroforese de hemoglobina são os testes laboratoriais disponíveis para o diagnóstico da talassemia. Ressaltamos a importância da identificação precoce desta patologia, evitando assim casos mais graves da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Talassemias; Hemoglobina; Hemoglobinopatias.

INTRODUÇÃO

As doenças hereditárias são patologias transmitidas de pais para filhos e são determinadas por alterações genéticas. Existem diversos tipos de anemias hereditárias, cujas causas são bem conhecidas, destacando-se, entre essas, as anemias derivadas de alterações qualitativas ou quantitativas da estrutura normal da hemoglobina.

As hemoglobinas (Hb) humanas normais são compostas por três frações de proteínas, denominadas por Hb A₁, Hb A₂ e Hb Fetal, com concentração circulante de aproximadamente de 96 a 98% para a Hb A₁, 2,5 a 3,5% para a Hb A₂ e 0 a 1% para a Hb Fetal. A diferença estrutural entre essas três hemoglobinas é devido às combinações dos seus polipeptídeos formadores, sendo a Hb A₁, um par de cadeias alfa e outro par de cadeias beta ($\alpha_2\beta_2$), a Hb A₂ formada por um par de cadeias alfa e outro par de cadeias de delta ($\alpha_2\Delta_2$) e a Hb Fetal, um par de cadeias alfa e outro de gama ($\alpha_2\gamma_2$). Um indivíduo com a formação de hemoglobinas normais é classificado como sendo portador de Hb A (DEAN *et al.*, 1978; LEHMANN *et al.*, 1974).

As hemoglobinas anormais frequentemente são produzidas a partir de duas causas: a) alteração na estrutura da molécula de hemoglobina, onde a substituição de um simples aminoácido por outro aminoácido diferente produz a formação de hemoglobinas variantes; b) desequilíbrio quantitativo na produção de cadeias alfa, ou beta, ou gama, ou delta, dando origem às diferentes formas de talassemias, que são distinguidas de acordo com a diminuição parcial ou total da cadeia afetada (DEAN *et al.*, 1978; SCHNEIDER, 1978; LEHMANN, *et al.*, 1974).

Dentre as hemoglobinopatias destacam-se as hemoglobinas variantes S e C e as beta talassemias. A formação das hemoglobinas S e C são características dos povos africanos, sendo encontradas com uma frequência entre 5 a 30%, em muitas regiões da África (LEHMANN *et al.*, 1974). Neste artigo de revisão destacaremos a importância e o desencadeamento as talassemias.

As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças genéticas causadas pela redução da síntese de globinas alfa e não-alfa, a qual leva a uma má-formação da hemoglobina. A hemoglobina é a proteína encontrada no interior das hemácias, sendo a responsável pelo transporte do oxigênio a todas as células, tecidos e órgãos do corpo humano. Cada hemácia circulante possui cerca de 300 milhões de moléculas de hemoglobina, cada uma destas moléculas, em seu estado normal, é

formada por dois tipos de proteína: as alfa-globinas e beta-globinas. A hemoglobina é composta de duas cadeias alfa conectadas a duas cadeias beta. As talassemias são caracterizadas como um defeito na produção dessas proteínas (DEAN *et al.*, 1978; SCHNEIDER, 1978; LEHMANN *et al.*, 1974).

Nas pessoas portadoras de talassemia, ocorre mutação de um ou dois cromossomos específicos (11 e 16); em resposta, a medula óssea para de produzir (ou produz de maneira insuficiente) um dos tipos de cadeia de globina. Assim, o problema no cromossomo 16 se manifesta pela falta de cadeias alfa e um defeito no cromossomo 11 resultará em talassemia beta. Esse defeito resultará uma desproporcionalidade entre o número de cadeias alfa e beta produzidas e cada hemácia terá menos moléculas de hemoglobina em seu interior (DEAN *et al.*, 1978; SCHNEIDER, 1978; LEHMANN *et al.*, 1974).

A maioria das talassemias obedece ao modelo de herança Mendeliana, caracterizado pela falta de sintomas clínicos nos indivíduos heterozigotos e pela gravidade clínica nos homozigotos. Assim, clinicamente, as talassemias podem ser classificadas em maior, intermédia, menor e mínima (DEAN 1978; SCHNEIDER, 1978; LEHMANN *et al.*, 1974).

1 TALASSEMIA ALFA (α)

A incidência atribuída à talassemia alfa é em torno de 10% da população do sudoeste do estado de São Paulo (MENDES-SIQUEIRA, 2004), entretanto, em outras regiões do país, este índice pode atingir 20%. A elevada frequência de portadores na população brasileira é devida às diferenças na composição étnica das diferentes regiões e à grande miscigenação ocorrida ao longo da história do Brasil (BONINI-DOMINGOS, 1993).

A Talassemia alfa é resultante de mutações nos genes codificadores da cadeia globínica alfa, situados no braço curto do cromossomo 16 e as alterações nestes genes acarretam uma síntese deficiente de cadeias globínicas alfa, provocando um excesso das outras cadeias, modificando a composição da molécula de hemoglobina e alterando a fisiologia e morfologia do eritrócito (HIGGS, 2001).

Esse excesso de cadeias despareadas, especialmente a cadeia beta, permite a ligação entre estas cadeias, ligação extremamente instável, formando o

tetrâmero β_4 ou Hemoglobina H (Hb H) em adultos, ou o tetrâmero gama (γ_4), denominado de Hb Bart's, encontrada no período fetal e alguns meses após o nascimento (CHUI *et al.*, 2003; HIGGS, 1989; HIGGS, 2001).

As variantes da hemoglobina descritas anteriormente apresentam uma elevada afinidade pelo oxigênio, cerca de dez vezes a mais que a HbA dos adultos. A elevação da afinidade das hemoglobinas pelo oxigênio prejudica a integração entre os radicais Heme e o ferro no interior da hemoglobina, resultando em uma liberação inadequada de oxigênio para os tecidos. Conseqüentemente ocorre alteração na morfologia dos eritrócitos, evidenciando eritrócitos microcíticos e hipocrômicos (CHUI *et al.*, 2003; HIGGS, 1989).

Adicionalmente, devido à interação das cadeias globínicas, a hemoglobina variante pode sofrer um processo de oxidação, formando precipitados de ferro dentro dos eritrócitos, diminuindo o tempo de vida útil da hemácia. Se a formação dos precipitados de ferro ocorrer nos eritroblastos, o paciente portador de talassemia alfa apresenta uma eritropoiese ineficaz (BUNUARATYEJ *et al.*, 1986; LIABHABER, 1989; LIABHABER *et al.*, 2001).

Dentre as alterações hematológicas desenvolvidas por portadores de talassemia alfa destacam-se: a) em lâmina de hemograma: microcitose, hipocromia, poiquilocitose, reticulocitose; b) eletroforese de hemoglobina: presença da variante Hb H (KAZAZIAN, 1990; BASSET *et al.*, 1982).

A mutação que acomete o gene alfa é desencadeada por deleção, que tem o significado científico de destruído ou eliminado. Assim, as talassemias alfa se devem à deleção de um gene alfa (-,a/a,a), deleção de dois genes alfa (-,-/a ,a) ou (-,a /-,a), de três (-,-/-,a) e de quatro (-,-/-,,-). Essas deleções que atingem parte do gene codificador da cadeia alfa provoca uma diminuindo da síntese de globina alfa, e é por isso representado por a +. Quando, a deleção atinge integralmente o gene alfa, bloqueando totalmente a síntese de globina alfa, representa-se por a 0. 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 (KAZAZIAN, 1990).

1.1 O Portador silencioso da talassemia alfa

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 fentolitros), 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 HbBart's (γ_4) situa-se entre 1 e 2% (NAOUM *et al.*, 1998).

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 (NAOUM *et al.*, 1998).

1.2 Talassemia alfa-menor

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% (NAOUM *et al.*, 1998).

1.3 Talassemia alfa-intermédia

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 (hepatoesplenomegalia), e em alguns casos observa-se deformidades similares às que ocorrem na talassemia beta intermédia (NAOUM *et al.*, 1998).

1.4 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 codificadores das cadeias alfa (-,-/-,-) apresentam anemia muito grave, com hemoglobina inferior a 7g/dL, eritroblastose fetal, edema, grande aumento do baço e do fígado, e morte com poucas horas após o nascimento (NAOUM *et al.*, 1998).

2 TALASSEMIA BETA

As talassemias beta são mais heterogêneas do que as do tipo alfa. Caracterizam-se por uma alteração quantitativa da síntese de globinas beta e são classificadas como talassemias beta zero (ou talassemia β_0) quando não há síntese de globinas, e talassemias beta mais (ou talassemia β_+) quando há alguma taxa de síntese. Conseqüentemente as globinas alfa, que são sintetizadas normalmente, acumulam-se nos eritrócitos durante a eritropoiese, causando agregação e precipitação destas cadeias. Os precipitados, formados em quantidades variáveis, danificam a membrana dos eritrócitos e destroem prematuramente essas células provocando a anemia (NAOUM *et al.*, 1998; CLARKE *et al.*, 2000).

Dois genes estão envolvidos na formação da talassemia beta: um é herdado da mãe, e outro do pai. A talassemia beta ocorre quando um ou ambos desses genes herdados não funcionam ou funcionam apenas parcialmente. A doença tem diferentes graus, a depender de sua herança genética. A mutação decorrente no

cromossomo 11 afeta a produção das cadeias beta e também das cadeias: delta e gama, e as supressões, parcial e total das globinas beta, bem como das globinas delta e gama originam os diferentes genótipos de talassemias β , Δ e γ . De forma geral, os tipos mais comuns entre as talassemias beta são as heterozigoses: b^A/b^0 , b^A/b^+ (mediterrâneo), b^A/b^{++} (africano), b^A/b^+ (silenciosa), b^A/b^0 com Hb A₂ normal, b^A/b^+ com Hb A₂ normal. As talassemias beta homozigotas correspondentes : b^0/b^0 , b^+/b^+ (mediterrâneo), b^{++}/b^{++} (africano), b^+/b^+ (silenciosa), b^0/b^0 com Hb A₂ normal, e b^+/b^+ com Hb A₂ normal (NAOUM *et al.*, 1998).

O modo de herança das talassemias, assim como de outras alterações genéticas da hemoglobina, é autossômico, e o termo dominante ou recessivo é difícil de ser aplicado, porque alguns heterozigotos apresentam claros distúrbios clínicos, ao passo que outros não. No entanto, a talassemia beta é considerada de herança autossômica recessiva, porque são necessários dois genes anormais da globina beta para produzir o fenótipo clinicamente detectável. Recentemente, no entanto, formas dominantes de talassemia beta têm sido identificadas, as quais resultam em fenótipos de talassemia intermédia para portadores de um único gene alterado (NAOUM *et al.*, 1998).

2.1 Talassemia beta-maior (homozigose)

A talassemia beta homozigota é o resultado do estado homozigoto tanto do tipo b^+ quanto do tipo b^0 ou, em casos mais raros, de duplo componente heterozigoto b^+/b^0 . A ausência ou deficiência acentuada na produção de cadeias beta causa anemia grave devido à hemólise intramedular, bem como no baço. As crianças afetadas pela talassemia beta homozigota padecem de anemia no primeiro ano de vida, devido ao nível de produção de globina gama diminuir e não há a devida hemoglobinizacão do eritrócito pela diminuição de síntese de globina beta, enquanto a globina alfa tem sua síntese normal (NAOUM; BONINI-DOMINGOS, 1998; NAOUM *et al.*, 2002).

2.2 Talassemia beta-menor (heterozigose)

O estado heterozigoto da talassemia beta é caracterizado geneticamente pela herança de um único componente alterado. Nas formas b^0 e b^+ , a redução da taxa de síntese da globina beta é menor, mas o suficiente para causar um discreto grau de anemia microcítica e hipocrômica com aumento de resistência osmótica dos glóbulos vermelhos (NAOUM; BONINI-DOMINGOS, 1998; (NAOUM *et al.*, 2002).

Portanto, a talassemia beta menor ocorre quando a pessoa recebe um gene normal de um genitor e um gene da talassemia do outro. Pessoas com talassemia beta menor podem ter anemia leve e provavelmente não vão precisar de tratamento paliativo para os sintomas da anemia (NAOUM; BONINI-DOMINGOS, 1998; NAOUM *et al.*, 2002).

2.3 Talassemia intermediária

As formas clínicas denominadas por talassemia intermédia ou intermediária são aquelas resultantes de diferentes interações genéticas, cujos portadores apresentam quadro clínico mais ameno do que o da talassemia beta maior e não são dependentes de transfusão sanguínea. A talassemia beta intermédia pode decorrer da interação das talassemias alfa e beta, com redução concomitante e significativa de ambas as cadeias globínicas, o que diminui o número de cadeias desemparelhadas e propicia uma redução na taxa de destruição dos eritrócitos em comparação com as formas graves de talassemias. Entretanto a forma mais prevalente de talassemia beta intermédia se deve a lesões do tipo $b^+(b^+/b^+)$, cujo diagnóstico laboratorial somente é feito por biologia molecular. A talassemia beta intermédia pode decorrer também de manifestações da talassemia beta com alguns tipos de hemoglobinas variantes, particularmente a Hb E, Hb S e Hb C (BONINI-DOMINGOS *et al.*, 1998; NAOUM *et al.*, 2002).

CONCLUSÃO

A Talassemia é uma anemia causada pela redução da síntese de globinas alfa e não-alfa, ocorrendo uma má-formação da hemoglobina. Existem dois tipos de

talassemia: alfa e beta, sendo que a beta é mais comum. Para formar a hemoglobina, o corpo precisa das proteínas alfa-globinas e beta-globinas. Essas proteínas precisam de alguns genes em nosso corpo para quem sejam construídas. Alterações nesses genes irão determinar o tipo e o grau da manifestação da talassemia que um paciente apresenta. Os tipos de talassemias são classificados em: talassemia alfa, portadores silenciosos, alfa menor, alfa intermediária, hidropsia fetal, talassemia beta, beta homozigota maior, beta homozigota menor, beta intermediária.

REFERÊNCIAS

BASSET, P.; BRACONNIER, F.; ROSA, J. *An update on electrophoretic and chromatographic methods in the diagnosis of hemoglobinopathies*. **Journal of Chromatography**, v. 227, p. 267-304, 1982.

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

BUNYARATVEJ, A.; FUCHAROEN, S.; WASI. P. *Comparison of erythrocyte antioxidative enzyme activities between two types of haemoglobin H disease*. **Journal Clin Pathology**, v. 39, p. 1.299-1.303, 1986.

CHUI, D. H. K.; FUCHAROEN, S.; CHAN, V. *Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder*. **Blood**, n. 101, v. 3, p. 791-800, 2003.

CLARKE, G. M.; HIGGNS, T. N. *Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemias: Review and update*. **Clinical Chemistry**, v. 46, n. 8, p. 1284-90, 2000.

DEAN, J.; SCHECHTTER, N. *Sickle cell anemia: molecular and cellular bases of therapeutic approaches*. **New England Journal Medical**, n. 229, p. 752-63, 1978.

HIGGS, D. R.; VICKERS, M. A.; WILKIE, A. O.; PRETORIUS, I. M.; JARMAN, A. P.; WEATHERALL, D. J. *A review of the molecular genetics of the human alpha globin gene cluster*. **Blood**, v. 73, n. 5, p. 1.081-1.104, 1989.

HIGGS, D. R.; NAGEL, R. L., eds. **Disorders of Hemoglobin; Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management**. Cambridge. Inglaterra: Cambridge University Press, 2001, p. 405-430.

KAZAZIAN, JR. H. H. *The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnosis in 1990*. **Seminary in Hematology**, v. 27, n. 3, p. 209-228, 1990.

LEHMANN, J.; HUNSTMAN, R. G. *Man's hemoglobins*. Amsterdam, North Holland Publ., 1974.

LIEBHABER, A. S. *Alpha thalassemia. Invited review*. *Hemoglobin*, v. 13, p. 685-713, 1989.

LIEBHABER, S. A.; SCHRIER, S. L. *Pathophysiology of α -thalassemia*. In: Steinberg MH, Forget, B. G.; Higgs, D. R.; Nagel, R. L.; eds. *Disorders of Hemoglobin; Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*. Cambridge. Inglaterra: Cambridge University Press, 2001, p. 391-404.

MENDES-SIQUEIRA, F. A. **Contribuição para o estudo das alterações moleculares e interferentes na expressão fenotípica das hemoglobinopatias a partir de um programa de diagnóstico neonatal**. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Universidade Estadual Paulista. São José do Rio Preto, 2004. Tese (Doutorado).

NAOUM, P. C.; BONINI-DOMINGOS, C. R. *Talassemias alfa*. *Laes & Haes*, v. 113, p. 70-98, 1998.

NAOUM, P. C.; MORAES, M. S.; RADISPINEL, J.; CAVALHERI, P. P.; VALERI, F. F. Hb D/Talassemia beta associada à anemia crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 23, n. 1, p. 51-2, 2002.

SCHNEIDER, R. G. *Methods for detection of hemoglobin variants and hemoglobinopathies in the routine clinical laboratory*. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, v. 9, n. 3, p. 243-71, 1978.