

5 TALASSEMIAS

Maria Julia Cavaler De Maman

Rubens Thadeu Mangilli de Menezes

DOI: <http://dx.doi.org/10.18616/hema05>

DEFINIÇÃO

É uma doença genética que cursa com a modificação da relação alfa e beta da cadeia globina (HOFFBRAND, 2013). Isso faz com que haja uma quantidade de globina não ligada a um grupo heme, precipitando no interior das células e causando hemólise e eritropoese deficiente (MARTIN; THOMPSON, 2013). Pode acometer o grupo alfa (alfa-talassemias) ou o grupo beta (beta-talassemias) em diferentes graus de doença. As demais cadeias (gama, delta e épsilon) podem ser acometidas, embora isso seja raro e não apresente significância clínica fora do período neonatal (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

EPIDEMIOLOGIA

A talassemia é a mais comum das hemoglobinopatias e estima-se que aproximadamente 5% da população mundial tenha ao menos um alelo genético positivo para algum tipo de cadeia globina. Há grande prevalência em áreas que eram ou são endêmicas de malária, como África subsaariana, sudeste da Ásia e região do Mediterrâneo (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

As alfa-talassemias são mais comuns em indivíduos do sul da China, da Malásia e da Tailândia. As formas brandas da doença tam-

bém podem ser encontradas em pacientes com ancestrais africanos, com menor chance de hidropsia fetal, se comparado àqueles com descendência asiática (PIEL; WEATHERALL, 2014).

As beta-talassemias têm uma grande prevalência em países africanos. Também se estima que há no mínimo uma heterozigose em aproximadamente 13% da população africana, 4% da população asiática e 2% da população norte americana (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

FISIOPATOLOGIA

> Beta-Talassemia

A hemoglobina humana pode ser formada por uma associação de cadeias globinas alfa, beta, gama e delta, dando origem à HbA1 (duas alfas + duas betas), à HbF (duas alfas + duas gamas) e à HbA2 (duas alfas + duas deltas), em condições fisiológicas. Assim, durante a vida fetal e ao nascer, há maior quantidade de HbF (hemoglobina fetal) em relação às demais e, na vida adulta, há maior quantidade de HbA1 (MARTIN; THOMPSON, 2013; OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

Nas talassemias, a produção das cadeias globinas da hemoglobina está comprometida em uma ou mais cadeias. A beta-talassemia é caracterizada por um defeito na produção da cadeia beta, e isso faz com que haja um aumento da produção de outras cadeias de hemoglobina em comparação à HbA1, conforme a mutação genética (HOFFBRAND, 2013).

Em indivíduos mutantes beta-0 (B0/qualquer B) não há produção de cadeias HbA1; logo, as hemoglobinas possíveis de serem formadas são aquelas constituídas de globinas delta e gama (HbF e HbA2, respectivamente) (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

Nos pacientes com mutações beta-+ (B+), há redução da produção de globinas beta. Isso determina, conforme a sua combinação genética, o grau de acometimento da doença, podendo variar desde Talassemia Major (B0/B+) até traços talassêmicos (B+/B), então pode ocorrer tanto uma diminuição em graus variados da quantidade de HbA1 e o aumento das outras formas quanto a ausência dela (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013).

Dessa forma, com ausência ou *deficit* de produção de cadeias globinas beta, há o aumento da quantidade de cadeias alfa, que não conseguem ser incorporadas à hemoglobina e precipitam nos eritrócitos – o que faz com que haja uma produção ineficaz, com microcitose e hiper Cromia; logo, diminui o tempo de vida das hemácias e aumenta a hemólise (HOFFBRAND, 2013).

> Alfa-Talassemia

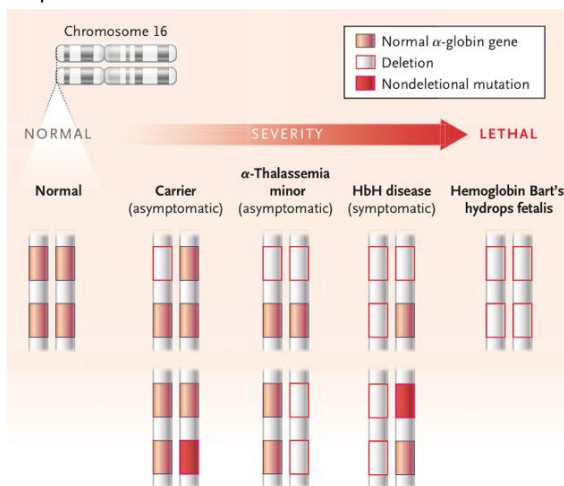
A genética da alfa talassemia é composta de tetrâmero (alfa alfa/ alfa alfa), ou seja, existem diferentes formas de doença. Como citado, a desregulação do gene da cadeia globina alfa, em comparação com as demais cadeias, aumenta a produção de hemoglobinas com tetrâmeros gama (hemoglobina de Bart) ou tetrâmeros beta (HbH) a despeito das cadeias normais contendo o gene alfa normal (HbA1, HbF) (PIEL; WEATHERALL, 2014). Essas hemoglobinas anormais possuem uma maior afinidade pelo oxigênio; logo, são ineficazes em transportá-lo – no caso da HbH, elas são responsáveis pela formação de corpúsculos de inclusão e modificações estruturais das hemácias que levam à hemólise (PIEL; WEATHERALL, 2014; HOFFBRAND, 2013).

Ainda assim o grau de doença é caracterizado pelo acometimento genético do paciente. Um indivíduo com genética alfa-0 (--/--) possui deleção de ambos os *locus* alfa do cromossomo e, por não produzir

nenhuma cadeia globina alfa, é incompatível com a vida extra-uterina (PIEL; WEATHERALL, 2014).

O portador alfa-+ pode apresentar uma variedade de apresentações genéticas, tanto em *locus* genético, como em fenótipo de doença. O indivíduo com apenas uma deleção (aa/a-) é considerado portador do gene, sendo assintomático. Aquele que possui duas deleções alfa (aa/-- ou a-/a-) é portador da alfa-talassemia menor, na qual se mantém assintomático, mas podendo apresentar discreta anemia microcítica e hipocrômica (PIEL; WEATHERALL, 2014). O paciente que possui três deleções do gene alfa (a-/--) é portador da HbH a despeito da quantidade excessiva de cadeias beta livres, sendo sintomático para a anemia em graus variados de acometimento (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013). A figura abaixo correlaciona os genótipos da alfa-talassemia com sua letalidade.

Figura 1 – Genótipos da alfa-talassemia com a sua letalidade



Fonte: Piel e Weatherall (2014, p. 1909).

QUADRO-CLÍNICO

A talassemia pode cursar com portadores assintomáticos (nos portadores do gene ou naqueles com a forma menor da doença) até severa anemia, modificações ósseas, *deficit* pondero-estaturais, hemocromatose, *deficit* cognitivo, modificações cardíacas e pulmonares (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

A anemia pode surgir em variados graus, conforme os fatores genéticos, ambientais, medicamentosos, entre outros. Os indivíduos propensos a ela, por estarem em constante estresse medular, estão mais suscetíveis a doenças, a medicamentos e ao estresse oxidativo, que interagem com a eritropoese. Ainda, pela constante hemólise, podem cursar com icterícia, hepatoesplenomegalia, colúria e cálculos biliares hiperpigmentados (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

As modificações ósseas são mais comuns nos pacientes com doença severa e intermediária. As mudanças faciais incluem bossa frontal, atraso na pneumatização dos sinus, crescimento irregular do maxilar, proeminência malar e desorganização dos incisivos – produzindo a característica “face de esquilo”. Alterações ósseas podem ser vistas em costelas, mãos e pés. Além disso, pode ocorrer o crescimento de massas ósseas, osteopenia e dor óssea (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

O aumento do ferro sérico é entidade comum nas talassemias, principalmente nas transfusões e na absorção entérica do elemento. Sua concentração elevada é tóxica e deve ser evitada com o uso de quelante de ferro, principalmente naqueles indivíduos com necessidade de transfusão de longa data. Ainda, pode ocorrer trombose venosa

devido ao estado de hipercoagulabilidade dos pacientes, úlceras nas pernas pela má perfusão de oxigênio e disfunção endócrina (em especial hipogonadismo, hipotireoidismo, aumento da resistência insulínica, diabetes e *deficit* de crescimento) (KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013).

DIAGNÓSTICO

As talassemias são questionáveis em neonatos e em crianças com história familiar ou genética conhecida para a doença, sendo sintomáticos ou não (MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013). São raros os casos de início das manifestações em adultos (HOFFBRAND, 2013).

O exame laboratorial pode identificar anemia microcítica e hipercrômica, diminuição de reticulócitos, aumento de glóbulos vermelhos, aumento do ferro sérico e aumento da saturação de transferrina, além de poder haver sinais de hemólise (aumento da desidrogenase láctica, aumento das bilirrubinas e teste de *Coombs* positivo) (HOFFBRAND, 2013).

A confirmação da doença pode ser feita pelo estudo genético e pela eletroforese de hemoglobina (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013), a qual pode evidenciar:

- A presença de HbH, confirmando a alfa-talassemia major;
- HbA2 maior que 5%, HbF elevada e HbA1 menor que 90%, confirmando a beta-talassemia; ou
- HbA2 com níveis normais a discretamente elevados, podendo indicar traço talassêmico.

O quadro abaixo ilustra os principais achados em hemograma e eletroforese de hemoglobina, correlacionando com a sua síndrome e genótipo, respectivamente.

Quadro 1 – Principais achados laboratoriais de acordo com a síndrome talassêmica

Alfa-Talasseмииs:			
Síndrome	Genótipo	Principais achados em hemograma	Eletroforese de hemoglobina
Hidropsia fetal com Hb Barts	(--/--)	Anemia microcítica severa com hidropsia fetal (geralmente fatal intraútero)	Hb Barts; Hb Portland; sem HbF, HbA ou HbA2
Doença HbH	(α -/--)	Anemia microcítica moderada	HbH (> 30%); HbA2 (> 4%)
Alfa-talasseμία Minor	(α -/ α -) ou ($\alpha\alpha$ /--)	Anemia microcítica leve	Hb Barts (3 a 8%)
Portador assintomático	($\alpha\alpha$ / α -)	Hb normal; VCM normal	Normal
Beta-Talasseмииs:			
Beta-talasseμία Intermédia	β^+ / β^+	Anemia microcítica moderada	HbA2 (\geq 4%); HbF (> 50%)
Beta-talasseμία Minor	β / β^0 ou β / β^+	Anemia microcítica leve	HbA2 (\geq 4%); HbF (> 5%)
Portador assintomático	($\alpha\alpha$ / α -)	Hb normal; VCM normal	Normal

Fonte: Adaptado de Brancaleoni, Di Pierro, Motta e Cappellini (2016).

TRATAMENTO

Consiste no manejo da anemia e da eritropoese ineficaz, bem como das potenciais complicações da doença. A anemia deve ser tratada para evitar que eventos complexos ocorram, como o aumento do nível sérico de ferro, as modificações ósseas e o *deficit* de crescimento. Para tanto, lança-se mão da transfusão sanguínea. Naqueles com beta-talasseμία major, a hipertransfusão, isto é, transfusões repetidas em curtos períodos, é indicada quanto antes iniciarem os sintomas de anemia, sem exceder o número de dois concentrados durante cada administração e com o objetivo de manter a hemoglobina acima de

9,5 a 10g/dL (MARTIN; THOMPSON, 2013; KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013). A alfa-talassemia maior, que cursa com hidropsia fetal, é incompatível com a vida (MARTIN; THOMPSON, 2013; KASSEBAUM; WEATHERALL; NAGHAVI; MURRAY, 2013; HOFFBRAND, 2013). Embora haja trabalhos que descrevam a transfusão intraútero, seu prognóstico é desfavorável. Além disso, essa técnica não é recomendada rotineiramente. Nos pacientes com a forma beta intermediária, a transfusão é feita conforme a necessidade e é indicada, principalmente, em condições de estresse do organismo (cirurgias, infecções, gestação). Quando indicada (geralmente por volta da vida adulta), ou por causa de fatores cardíacos ou por demais comorbidades, a hipertransfusão segue os mesmos parâmetros da forma maior – apesar de os sintomas iniciarem com Hb por volta de 7 g/dL, não há um valor mandatório da transfusão e a decisão é tomada conforme o estado físico do paciente (OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013). Na alfa-talassemia intermediária, pacientes que conseguem manter um nível de Hb entre 8 e 9 g/dL serão beneficiados com transfusões esporádicas, conforme a demanda e as situações de estresse físico (PIEL; WEATHERALL, 2014; HOFFBRAND, 2013). Naqueles com a forma de doença HbH, há risco aumentado quando houver exposição a fatores que causam estresse oxidativo, como infecções e medicamentos, mas são beneficiados com transfusão durante a exposição a esses estressantes (PIEL; WEATHERALL, 2014; HOFFBRAND, 2013).

A suplementação com ácido fólico 1 a 2 mg/dia é indicada nos casos de beta-talassemia maior e nos casos de alfa ou beta talassemia intermediária. O quelante de ferro é indicado quando se inicia um protocolo de hipertransfusão no qual os níveis de ferritina sérica ultrapassam 1.000 ng/mL ou 1.000 mcg/L, cuja concentração de ferro cardíaca ou hepática excede 3 mg por grama de peso ou após transfusões de 20

a 25 unidades de glóbulos vermelhos – geralmente tem início por volta de seis anos (MARTIN; THOMPSON, 2013; HOFFBRAND, 2013).

A esplenectomia será indicada nos casos em que há um dos seguintes achados (PIEL; WEATHERALL, 2014; MARTIN; THOMPSON, 2013; OLIVIERI, 1999; HOFFBRAND, 2013):

- Esplenomegalia sintomática;
- Infarto esplênico;
- Retardo de crescimento;
- Hiperesplenismo com plaquetas menores que 10.000/microL;
- Anemia severa;
- Necessidade drástica de transfusões.

REFERÊNCIAS

BRANCALEONI, V.; DI PIERRO, E.; MOTTA, I.; CAPPELLINI, M. D. Laboratory diagnosis of thalassemia. **International Journal of Laboratory Hematology**, [S.l.], v. 38, Suppl., n. 1, p. 32-40, 2016.

HOFFBRAND, A. V. **Fundamentos em hematologia**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

KASSEBAUM, N. J.; WEATHERALL, D.; NAGHAVI, M.; MURRAY, C. J. L. A systematic global analysis of death and disability due to haemoglobinopathies and haemolytic anaemias between 1990 and 2010. **Lancet**, v. 381 (Special issue), p. S73, 2013.

MARTIN, A.; THOMPSON, A. A. Thalassemias. **Pediatric Clinics of North America**, [s.l.], v. 60, n. 6, p. 1383-1391, dez. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.08.008>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

OLIVIERI, N. F. The β -Thalasseмииs. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 341, n. 2, p. 99-109, jul. 1999. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejm199907083410207>>. Acesso em: 15 mar. 2019.

PIEL, F. B.; WEATHERALL, D. J. The α -Thalasseмииs. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 371, n. 20, p. 1908-1916, nov. 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1404415>>. Acesso em: 15 mar. 2019.