

TALASSEMIA BETA: UMA REVISÃO DE LITERATURA E EXAMES REALIZADOS PARA SEU DIAGNÓSTICO

BETA THALASSEMIA: A LITERATURE REVIEW AND TESTS PERFORMED FOR DIAGNOSIS

¹TINELO, Ana Júlia da Silva; ²GATTI, Luciano; ³MOURA, Luiz Henrique.

^{1a3}Departamento de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos – Unifio/FEMM

RESUMO

Durante a formação humana, diferentes tipos de hemoglobina estão presentes, sendo a HbA a mais comum na fase adulta, composta por duas cadeias de globina alfa e duas de globina beta, com genes nos cromossomos 16 e 11, respectivamente. Se houver alguma mutação nesses genes pode causar talassemia, que é uma doença genética que afeta a produção de hemoglobina nos glóbulos vermelhos. Existem dois tipos principais: alfa e beta. Neste trabalho focamos no desenvolvimento da talassemia beta. Ela é causada por mutações no cromossomo 11 e pode ser classificada em três formas: menor, intermediária e maior. A forma maior é a mais grave, causando anemia severa e necessitando de transfusões sanguíneas, enquanto a forma menor é mais leve e muitas vezes assintomática. A talassemia pode ser diagnosticada através de sintomas clínicos e exames específicos como hemograma, dosagem de ferro sérico e ferritina, eletroforese de hemoglobina, testes de triagem em amostras de sangue de cordão umbilical.

Palavras-chave: Talassemia; Beta Talassemia Maior; Hemoglobinopatias; Eletroforese De Hemoglobina, Hemograma.

ABSTRACT

During human formation, different types of hemoglobin are present, with Hb A being the most common in adulthood, composed of two alpha globin and two beta globin chains, with genes on chromosomes 16 and 11, respectively. If there is any mutation in these genes it can cause thalassemia, which is a genetic disease that affects the production of hemoglobin in red blood cells. There are two main types: alpha and beta. In this work we focus on the development of beta thalassemia. It is caused by mutations in chromosome 11 and can be classified into three forms: minor, intermediate and major. The major form is the most serious, causing severe anemia and requiring blood transfusions, while the minor form is milder and often asymptomatic. Thalassemia can be diagnosed through clinical symptoms and specific tests such as blood count, serum iron and ferritin measurement, hemoglobin electrophoresis, screening tests on umbilical cord blood samples.

Keywords: Thalassemia, Beta Thalassemia Major, Hemoglobinopathies, Hemoglobin Electrophoresis, Blood Count.

INTRODUÇÃO

As talassemias são um tipo de hemoglobinopatias, doenças hereditárias de transmissão autossômica recessiva que causam alterações na produção de hemoglobina dos eritrócitos, desde a medula óssea. (Martinho *et al.*, nd). A modificação genética pode ocorrer em duas situações diferentes: no processo de formação das cadeias alfa (que resultam em talassemias Alfa); e no processo de formação das cadeias beta (que resultam em talassemias beta). Nas talassemias, uma mutação genética impede a formação destas cadeias em quantidades normais, que são alterações quantitativas no processo de formação da hemoglobina. (GOMES *et al.*,

2021) Estima-se que 1-5% da população do mundo inteiro tenha a mutação talassêmica. (Gomes *et al.*, 2021)

As hemoglobinopatias podem ser classificadas de duas formas: qualitativas (hemoglobinas variantes), que é quando ocorre a síntese de uma globina com estrutura anormal; ou quantitativas, quando há uma alteração na síntese das cadeias de globina normais. As talassemias beta são causadas por mutações genéticas no cromossomo 11, que levam a diminuição ou ausência da síntese de uma das cadeias da globina, e sua classificação é feita de acordo com a cadeia de globina afetada. (Martinho *et al.*, nd).

Existem dois tipos de talassemaia beta: TALASSEMIA BETA MENOR: tem o traço talassêmico heterozigoto, pode ser chamada de talassemia heterozigota beta. Ela é apenas uma característica genética, e não uma doença. Portanto, não apresenta sintomas e muitos vivem suas vidas sem saber da existência do traço talassêmico. TALASSEMIA BETA MAIOR: tem o traço talassêmico homozigoto, pode ser chamada de talassemia homozigota beta. É caracterizado por anemias severas podendo ocorrer a síndrome da hidropisia fetal da hemoglobina Bart's (anemia severa, incompatível com a vida) e apresenta sintomas que podem ser notados desde a primeira infância, como icterícia e esplenomegalia, maxilar, mandíbula e ossos frontais com aparência mongolóide, devido a hiperplasia medular, e também pode interromper o crescimento e atrasar a puberdade. (Da Silva, 2023).

Pacientes com talassemia beta maior, em sua grande maioria, tem grandes chances de precisarem passar por transfusões frequentes, enquanto os portadores de beta talassemia menor podem ter anemias muito leves ou nem ter, entretanto, alguns pacientes ficam no meio deste extremo, sendo assim, portadores de talassemia intermediária. (Lermen *et al.*, 2007)

Os exames mais utilizados para o diagnóstico de talassemia são: hemograma, eletroforese de hemoglobina e a dosagem de Hb fetal. (Da Silva, 2023) Eletroforese de hemoglobina: é utilizada para qualificar e quantificar as hemoglobinas normais e anormais, ocorre a diferenciação de acordo com a carga elétrica, a HbS tem efeito na perda de carga negativa, e se diferencia da HbA. (Chinelato-Fernandes *et al.*, 2006) Hemograma: contribui para o diagnóstico e controle da doença apresentando o grau de anemia em que o paciente se encontra. (Da Silva, 2023)

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre Beta Talassemia, suas causas e principais exames realizados para seu diagnóstico.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste trabalho foram pesquisados artigos publicados em um período de 2004 á 2024, utilizando as palavras-chaves talassemia, beta talassemia maior, hemoglobinopatias, eletroforese de hemoglobina, hemograma.

Os artigos utilizados para esta revisão bibliográfica foram pesquisados nos seguintes sites: *SciELO* e *PubMed*, Google Acadêmico, o qual entregam artigos confiáveis, com embasamento científico para a realização e desenvolvimento deste trabalho.

DESENVOLVIMENTO

Hemoglobinas humanas

Durante o processo de formação do feto (do ventre até depois do nascimento) existem vários grupos de hemoglobinas. Hb A (hemoglobina A) é a mais comum na fase adulta, é composta por duas cadeias de globina alfa e duas cadeias de globina beta. (Domingos *et al.*, 2007)

Entre as Hb A existem dois tipos que fazem parte do organismo humano: Hb A₁, que é constituída pelos pares a₂b₂; e a Hb A₂, que é constituída por pares de a₂d₂. As hemoglobinas são compostas em 97% Hb A₁ e 3% Hb A₂. Existe também a Hemoglobina Fetal (HbF), constituída pelos pares a₂g₂, ela está presente apenas durante a gestação do feto e em seus primeiros meses de vida, depois disso, já ocorre a substituição pelas hemoglobinas A₁ e A₂. (Vargas *et al.*, 2008)

Seus genes estão reunidos nos cromossomos 16 e 11, respectivamente. Dessa forma, se ocorrerem mutações no gene da globina ocasionam distúrbios que podem comprometer a síntese das cadeias, ou então alterar a estrutura e a capacidade da hemoglobina, causando as talassemias. (Da Silva, 2023)

As anemias hereditárias são consideradas as mais comuns entre a população, na qual as hemoglobinas humanas apresentam anormalidades em suas diferentes combinações. O gene da globina humana tem diferentes distribuições em diferentes populações, e ao todo, somam mais de 700 variações de hemoglobinas. As mais frequentes hemoglobinas variantes no Brasil são: Hb S e Hb C. Essas hemoglobinas variantes são de origem africana, isso mostra que grande parte da nossa população

brasileira é composta por emigrantes. (Leoneli *et al.*, 2000).

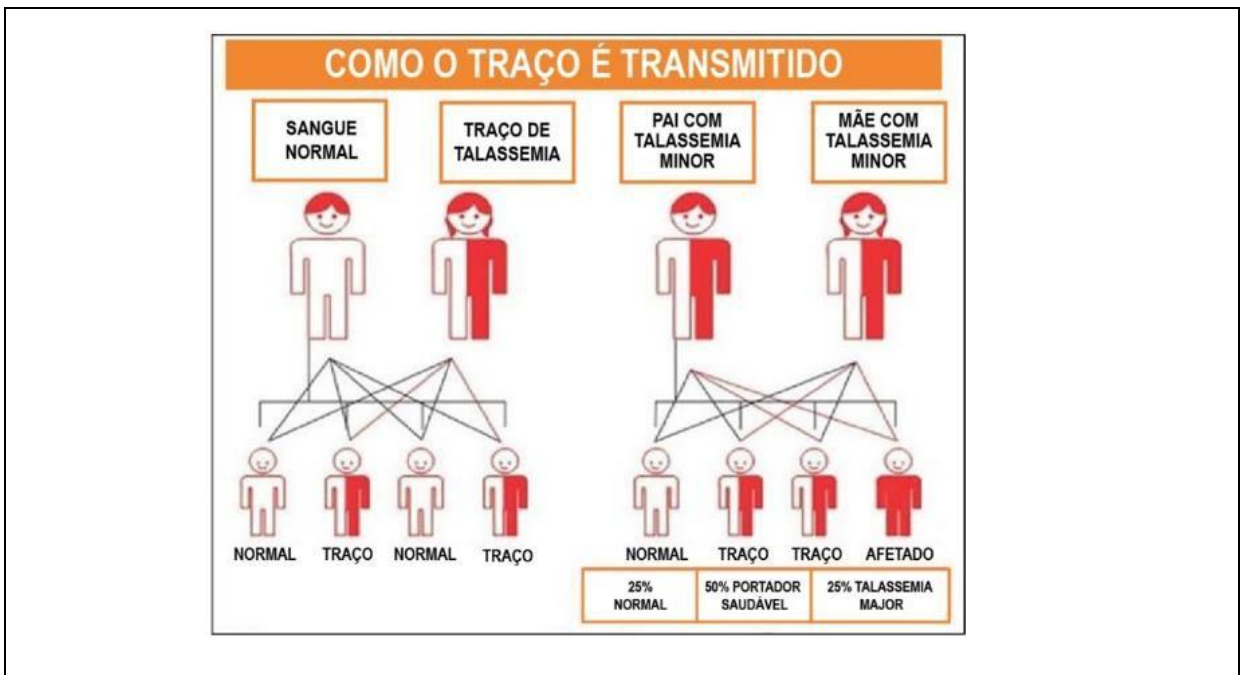
Beta Talassemia

A talassemia beta é de herança autossômica recessiva, uma hemoglobinopatia que resulta em anemia hereditária. É causada pela diminuição de globinas beta no processo de formação dos eritrócitos. O cromossomo 11 codifica os genes de globina: épsilon, gama, delta e beta. E ocorrem mutações no gene beta. (Da Silva, 2023)

Essas mutações podem ser causadas por lesões pontuais que irão afetar a síntese da globina beta causando diminuição ($\beta +$, $\beta ++$) ou ausência ($\beta 0$) da síntese de cadeias de globina beta. Enquanto a globina alfa, por sua vez, permanece com sua síntese normal. Como consequência desses fatores, ocorrem alterações morfológicas e destruições celulares, surgindo assim a anemia. (Da Silveira, 2010)

Portadores de talassemia beta maior herdam um gene anormal do pai e um da mãe, sendo assim, homozigotos e apresentam a forma mais grave da doença. Enquanto os portadores de talassemia beta menor herdam um gene anormal e um normal, sendo assim, heterozigotos e apresentam a forma mais leve da doença. (Vargas *et al.*, 2008). Tal herança pode ser verificada na Figura 1.

Figura 1. Transmissão do Traço de Talassemia.



Fonte: <https://www.spsp.org.br/dia-internacional-da-talassemia/>

A talassemia beta menor é menos agressiva e muitas vezes não apresenta sintomas. Já a beta talassemia maior, apresenta quadros mais graves como anemia acentuada desde a infância, deformidades ósseas em várias partes do corpo, e muitos precursores eritróides na medula óssea, podendo ser necessário a transfusão sanguínea. Dependendo da intensidade da anemia, pode ser até fatal. (DA SILVA, 2023)

Figura 2. Manifestações clínicas da beta talassemia.



Fonte: <http://www.googleimagens.com.br>. Acesso em 14 de fev. de 2014.

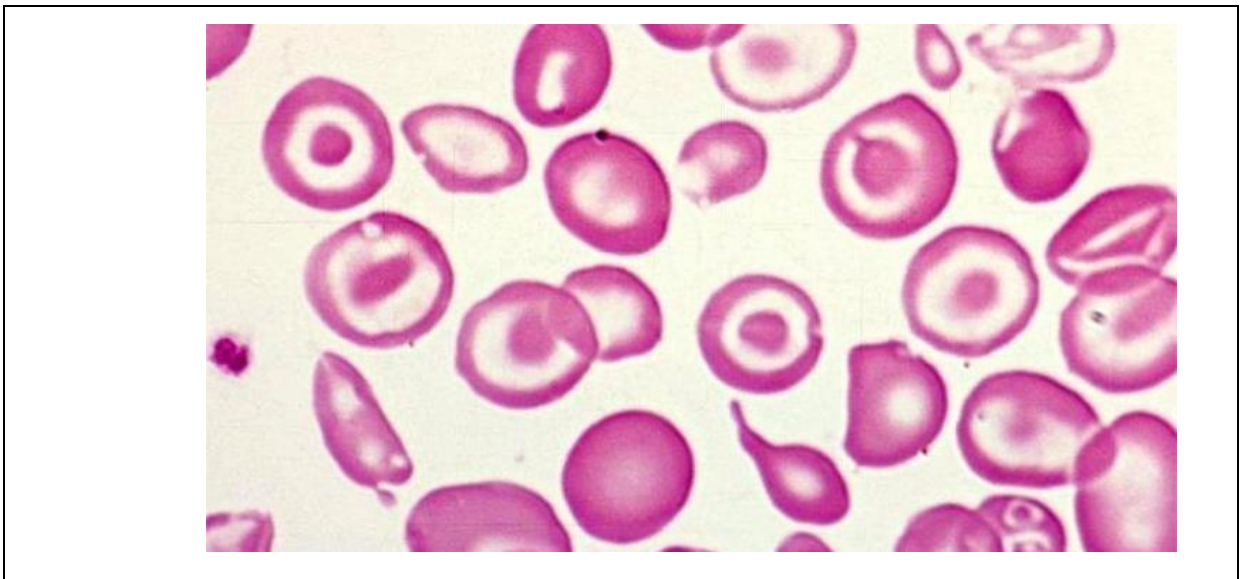
A imagem da Figura 2 relata um exemplo de deformidade óssea na região do rosto.

Os pacientes que ficam entre a talassemia beta maior e menor, são considerados portadores de talassemia beta intermediária. Nessa forma da doença, não há necessidade de transfusões sanguíneas e os portadores apresentam clinicamente fenótipos que variam entre talassemia beta menor e maior. (DA SILVA, 2023).

EXAMES LABORATORIAIS E DIAGNÓSTICO

A manifestações clínicas que o indivíduo apresenta depende se o indivíduo é homocigoto (talassemia maior) ou heterocigoto (talassemia menor). Para o diagnóstico, existem testes de triagem e testes de confirmação. Hemograma: geralmente, o hemograma do paciente apresenta VCM (volume corpuscular médio) e HCM (hemoglobina corpuscular média) baixos. No esfregaço sanguíneo, a talassemia maior apresenta anisocitose profunda, poiquilocitose, eritrócitos pequenos e quase sem cor (porque estão com pouca hemoglobina). A talassemia menor apresenta hipocromia, microcitose, pontilhado basófilo, células em alvo. Contudo, o hemograma sozinho não é capaz de diagnosticar talassemia, apenas auxilia. (Vargas *et al.*, 2008)

Figura 3 – Aspecto do esfregaço sanguíneo, a talassemia maior



Fonte: COSEMS, Ascom. Ministério da Saúde lança manual para orientar tratamentode talassemia.

Cosems RN, 2016. Disponível em <https://www.cosemsrn.org.br/noticia/12745/>

A anemia ferropriva, no hemograma, apresenta as mesmas alterações. Por isso é necessário a realização de dosagem de ferro sérico e ferritina para descartar esta hipótese. Após descartar a hipótese de ser uma anemia ferropriva, é realizado a eletroforese em Ph alcalino, que vai qualificar e quantificar as hemoglobinas normais e anormais. Portanto, esse exame não consegue caracterizar alguns tipos de hemoglobinas anormais, pois nas posições em que ficam as hemoglobinas, sempre

há mais de um tipo juntas, dificultando a identificação. Por esse motivo, é realizado a eletroforese em pH ácido para diferenciação, pois em meio ácido há frações de hemoglobina que migram de forma mais rápida ou mais lenta, ficando assim, em posições diferentes do pH alcalino. (VARGAS *et al.*, 2008)

É possível também realizar diagnóstico de variantes de talassemias em amostras de sangue de cordão umbilical. Após a coleta, a amostra é submetida a testes de triagem, como:

1. Resistência globular osmótica em solução de NaCl a 0,36%, esse teste é específico para identificação de talassemia beta;
2. Eletroforese em acetato de celulose, em pH 8,6, nesse teste ocorre a separação de todas as hemoglobinas normais e algumas anormais;
3. Análise da morfologia eritrocitária através do esfregaço sanguíneo em lâmina, para identificar alterações como hipocromia, microcitose, células em alvo e falcizadas.
4. Cromatografia líquida de alta performance (HPLC), utilizando reagentes, esse teste foi desenvolvido especialmente para triagem neonatal para identificação de variantes de hemoglobinas, deve-se seguir o protocolo do fabricante para a faixa etária específica em que está sendo trabalhado.

Se algum dos testes de triagem indicar a presença de traço talassêmico, devemos ir aos testes confirmatórios já citados aqui. (De Souza *et al.*, 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A talassemia beta é causada por modificações no cromossomo 11, onde ocorrem alterações morfológicas como a falta de hemoglobina e destruição celular, causando assim, anemia. A talassemia beta menor (heterozigota) apresenta uma forma mais suave da doença, podendo até não apresentar sintomas; a talassemia beta maior (homozigota), por sua vez, apresenta a forma mais grave da doença, e pode causar deformidade óssea, anemia profunda, dentre outros sintomas.

É fundamental que se tenha um diagnóstico preciso o quanto antes para tratar a doença e permitir que o paciente tenha uma qualidade de vida maior. Para isso, são realizados vários exames que irão, em conjunto, auxiliar o médico no diagnóstico do paciente. O hemograma irá alertar o médico de uma possível talassemia, mas ainda

não confirma. Após o hemograma, é realizado uma eletroforese em ph alcalino para qualificar e quantificar as hemoglobinas normais e anormais. Logo após é realizado eletroforese em ph ácido para diferenciar as hemoglobinas anormais, pois sempre há mais de um tipo juntas.

A realização dos exames laboratoriais para o diagnostico de talassemias é fundamental, principalmente quando os pais já tem um traço talassêmico, pois além de investigar e revelar a presença da doença, também permite o médico a avaliar o prognostico do paciente como ele está em relação á doença, se é maior ou menor, grau de anemia que o paciente apresenta (o grau de anemia é indispensável que se tenha um acompanhamento do medico pois as talassemias costumam causar anemias severas, e dependendo do grau pode levar o paciente a óbito). Com o diagnostico correto e acompanhamento constante com o médico, é possível proporcionar mais qualidade de vida para o paciente.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à UNIFIO.

REFERÊNCIAS

- CHINELATO-FERNANDES, A. R. *et al.* Metodologias laboratoriais para o diagnóstico de hemoglobinas variantes. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, n. 1, mar. 2006. <https://www.scielo.br/j/rbhh/a/rXmYJf6Wv9ZQgywch38k6sJ/?format=pdf&lang=pt>
- DA SILVA, G. C. (n.d.). **β -Hemoglobinopatias: Doença Falciforme e Talassemia beta** **β -Hemoglobinopathies: Sickle Cell Disease and Beta Thalassemia.** https://ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/hematologia/serie_vermelha/talasseмииs/2023-%CE%B2-Hemoglobinopatias%20-%20Doen%C3%A7a%20Falciforme%20e%20Talassemia%20beta%20-%20Gabrielly%20Contino%20da%20Silva.pdf
- DA SILVEIRA, Z. M. L. Caracterização molecular e laboratorial da talassemia beta e da interação hemoglobina S/talassemia beta. ***Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia***, v. 32, p. 425–426, 2010. https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/13454/1/CaracterizacaoMolecularLaboratorial_Silveira_2010.pdf
- DE SOUSA, S. M. et al. beta-talassemia intermediária em paciente brasileiro com mutações 101 (C>T) e códon 39 (C>T). ***Sao Paulo Medical Journal***, v. 121, p. 28-30, 2003. <https://www.scielo.br/j/spmj/a/XVbG8vbG8GVrp5YqsTdLYLC/?lang=en>

LEONELI, G. G. *et al.* Hemoglobinas anormais e dificuldade diagnóstica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 22, p. 396–403, 1 dez. 2000.
https://www.scielo.br/j/rbhh/a/sGGMN_zvFqp9kJfscYPVNPYB/

LERMEN, L. *et al.* TALASSEMIA BETA MINOR: estudo de caso e revisão da literatura. *Estudos de Biologia*, v. 29, n. 68/69, 27 nov. 2007.
<https://periodicos.pucpr.br/estudosdebiologia/article/view/22788/21894>

MARTINHO, S. S. & Polainas, G. (n.d.). **Talassemias Etiologia, Fisiopatologia, Diagnóstico e Abordagens terapêuticas.**
https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36090/1/MICF_Sara_Polainas.pdf

VARGAS, S. P. *et al.* Diagnóstico Laboratorial para Talassemias. **Saúde e Pesquisa**, v. 1, n. 1, p. 85–88, 2008. https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=diagn%C3%B3stico+de+talassemia&oq=diagnostico#d=gs_qabs&t=1714407022693&u=%23p%3DwxdcuTD0S00J