

Talassemias

As talassemias são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias, caracterizadas por anemia hemolítica e hipocromia nas hemácias. Existem vários tipos de talassemia já que as mutações podem ocorrer em diferentes tipos de cadeias polipeptídicas, cada uma delas com manifestações clínicas e bioquímicas próprias.

Nas talassemias há alteração quantitativa na produção das cadeias polipeptídicas da hemoglobina levando a um desequilíbrio, que é classificado de acordo com a cadeia afetada. Se a produção de cadeias α está diminuída é chamada de Talassemia Alfa e o desequilíbrio acarretado é na "sobra" de cadeias β . Por outro lado, se a produção de cadeias β é que está diminuída estamos diante de uma Talassemias Beta com "sobra" na produção de cadeias α .

Existem outros tipos mais raros de Talassemia que há acometimento na produção de mais de uma cadeia polipeptídicas de hemoglobina, como o caso de $\lambda \beta$ Talassemia.

Este desequilíbrio na síntese de cadeias globínicas que é o responsável pelas manifestações clínicas das talassemias ocorrem geralmente por:

- Deleção de gen,
- Perda de uma secção do gen,
- Erros de transcrição.

TALASSEMIA ALFA:

As α Talassemias são anemias microcíticas hereditárias devido à redução da síntese de cadeias polipeptídicas α .

A maioria das Talassemias Alfa é decorrente de deleção de gen. Cada pessoa normal herda quatro genes globínicos α , podendo-se escrever o genótipo assim - $\alpha \alpha / \alpha \alpha$.

A deleção de um dos pares dos genes alfa globínicos ($\alpha - / \alpha \alpha$) causa a Talassemia $\alpha +$, enquanto a deleção de ambos os pares ($-- / \alpha \alpha$) resulta na grave Talassemia $\alpha ^\circ$.

Há casos em que não há deleção, porém um mau funcionamento do gen como na Hb de Constant Spring.

A cadeia γ se forma na vida intra uterina até a etapa de recém nato.

Na talassemia α há formação de cadeia $\gamma 4$ (Hemoglobina de Bart) que é o correspondente embrionário da Hemoglobina H, pela falta de produção de cadeia α . Se a formação desses agrupamentos de cadeias $\gamma 4$ for excessivo haverá incompatibilidade com a vida. Essa é a forma major de talassemia α ($\alpha ^\circ$), hidropsia fetal.

Após os 4 meses de vida quando haveria a troca da Hb F pela Hb A, na falta de cadeias α as cadeias β formam o tetrâmero β_4 que se precipitam na membrana da hemácia levando à destruição das mesmas (anemia hemolítica).

Os tipos de talassemia α são:

Carreador Silencioso:

Ocorre devido a um gen α . Não existem manifestações hematológicas. As hemácias não são microcíticas; A Hb A₂ e HbF estão normais. Há uma leve diminuição da síntese de cadeias alfa, que somente é notada no período neonatal, quando pequenas proporções de Hb de Bart (γ_4) podem ser vistas na eletroforese de hemoglobina, embora sua ausência não exclua a doença. Após o período neonatal, esta condição é reconhecida mais freqüentemente num (a) pai/mãe de um paciente com Doença de hemoglobina H. Estas mutações são mais comuns no sudoeste da Ásia, ocorrendo também em negros americanos e brasileiros.

Traço α Talassêmico:

Caracteriza-se por uma anemia hipocrômica microcítica leve, devido à mutação ou deleção de dois genes alfa.

Os níveis de HbA₂ estão baixos ou na faixa inferior da normalidade. No período neonatal, quantidades significativas de Hb de Bart são notadas (3% a 8%) e há microcitose nos eritrócitos do sangue do cordão.

É muito comum em orientais, alcançando o pico no sudeste da Ásia.

Cerca de 2% a 3% da população negra tem este traço.

Doença da Hb H:

É uma doença moderadamente grave. Parece-se com a Talassemia β intermédia, com alterações ósseas e esplenomegalia. Ocorre principalmente em orientais e ocasionalmente em brancos. É rara em negros.

A eletroforese de hemoglobina demonstrará a Hb H, responsável por 3 a 30% da hemoglobina total. Pode também ser vista em lâminas frescas de sangue periférico coradas com azul de cresyl brilhante.

Hidropsia Fetal de síndrome de Hb de Bart:

Esta forma mais grave das α Talassemias está correlacionada com a ausência total da síntese de cadeias α . Os fetos afetados geralmente são prematuros e natimortos ou morrem logo após o nascimento. Esta síndrome ocorre principalmente em chineses, porém a migração de pessoas do sudeste da Ásia torna esta condição mais relevante no nosso meio.

A eletroforese de Hb revela predominância da Hb de Bart.

TALASSEMIAS BETA:

Nessa talassemia, a sobrevivência seletiva das células F está aumentada numa tentativa de compensação pelo organismo.

Cadeias α em excesso se precipitam, formam α_4 e se depositam na membrana das hemácias levando a uma eritropoiese ineficaz devido a hemólise intramedular.

Fisiopatologia:

A maioria das β talassemias são devidas à mutações pontuais afetando a transcrição (síntese) do RNA, o processamento (maturação) ou a translocação (bloqueio) do RNA maduro.

Estes diferentes tipos de mutação têm expressões clínicas que variam de leves (menor) a graves (maior). Em todos os casos a síntese da Hb F reduz a gravidade da doença.

A **talassemia major**, também conhecida como Anemia de Cooley, ou talassemia β homocigótica é uma doença grave devido a presença de duas mutações idênticas β talassêmicas, uma em cada cromossomo 11. Como consequência há diminuição da síntese de HbA e as hemácias circulantes são pequenas, finas, distorcidas e com diminuída concentração de hemoglobina.

A anemia hipocrômica da talassemia major é tão grave que a dependência de transfusões sanguíneas começa em torno dos quatro meses de idade.

A **talassemia intermédica** caracteriza-se por ser uma doença moderada sem necessidades transfusionais de repetição. Geralmente é secundária a duas mutações β talassêmicas.

A **talassemia menor**, também conhecida como traço talassêmico ou talassemia β heterocigótica, é devida à presença de uma única mutação para β talassemia (com um gen normal no outro cromossomo). Caracteriza-se por microcitose, hipocromia e discreta anemia ao hemograma.

A ausência na produção de cadeias β é chamada de talassemia β^0 e a redução da síntese de cadeias beta, de talassemia β^+ e nesses casos a clínica é variável dependendo da atividade do gen globínico beta. As maiorias das Talassemias betas são devido a uma única mutação pontual.

A herança de genes Talassêmicos β^+ significa que há produção de cadeias β em pouca quantidade, menor que o normal. Se a herança é de gen β^0 não há produção de nenhuma cadeia β . Na Talassemia β^+ há produção de 20 a 30% de hemoglobina A. Portanto a extensão da deleção e da função dos genes que sobraram determina a característica clínica dos diferentes genótipos.

Normal:

$\alpha^2 \gamma^2 \alpha^2 \beta^2$

Hemoglobina(Hb) Fetal (F) Hb A

Talassemia β

$\alpha^2 \gamma^2$: sobrevida seletiva de células F que apresentam níveis aumentados no sangue.

$\alpha^2 \beta^2$

O excesso de cadeias α se precipitam na medula óssea e provocam eritropoiese ineficaz.

Talassemia α

$\alpha^2 \gamma^2$

Hemoglobina de Bart: γ^4 -> fisiologicamente sem utilidade.

$\alpha^2 \beta^4$

Excesso de β -> β^4 : Hb H -> precipitam- se nas hemácias levando a seqüestro das mesmas pelo Sistema Retículo Endotelial.

CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA:

Major: anemia importante necessitando de transfusões de sangue. Major: anemia importante necessitando de transfusões de sangue.

Minor: ausência de sintomas, traço talassêmico.

Intermédia: termo que pouco a pouco vai caindo em desuso pelo tanto que se progrediu no entendimento das diversas formas genéticas em que se fala em mutações levando à ausência ou inativações de genes α , β , subunidades globínicas em que finais de cadeias são fundidos formando cadeias anômalas ($\delta \beta$ talassemia, $\epsilon \gamma \delta \beta$ Talassemia) e outras mutações. O termo Intermédia é usado e útil, pois descreve condições clínicas de talassemias em que a anemia não é tão acentuada quanto na major.

Algumas pessoas têm uma forma heterozigótica que é clínica e hematologicamente normal e é chamada de carreador silencioso cujo diagnóstico geralmente só é feito por técnicas de biologia molecular.

