

β -Talassémia, Heterozigotia Composta. Caso Clínico

GABRIELA ALMEIDA, TERESA NUNES, ANABELA FERRÃO, ANABELA MORAIS, ABRAÃO ESAGUY

Unidade de Hematologia – Serviço de Pediatria – Hospital de Santa Maria

Resumo

Os autores apresentam um caso clínico de β -talassémia, numa criança de 9 meses de idade, saudável até aos 4 meses, altura em que foi detectada uma anemia de agravamento progressivo, posteriormente caracterizada como hipocrómica, microcítica e com sinais de hemólise. O exame objectivo evidenciava palidez, subicterícia e esplenomegalia. O estudo molecular revelou uma heterozigotia composta e uma das mutações envolvidas [IVS1-5 (G \rightarrow C)] é descrita, pela primeira vez, na população portuguesa. Salienta-se a importância do rastreio das formas heterozigóticas, aconselhamento genético e disponibilidade do diagnóstico pré-natal na prevenção das formas graves.

Palavras-chave: β -talassémia; patologia molecular; criança.

Abstract

The authors present a case of β -thalassaemia in a 9 months old child who presented with a progressive anaemia from the age of 4 months. The blood tests revealed a microcytic, hypochromic anaemia with haemolysis. Clinically she had pallor, jaundice and splenomegaly. Molecular analysis demonstrated a compound heterozygote. This is the first time that one of the mutations involved [IVS1-5 (G \rightarrow C)] was found in a person of portuguese origin. The authors emphasized the importance of heterozygotic screening, genetic counselling and prenatal diagnosis in preventing serious β -thalassaemia forms.

Key-words: β -thalassaemia; molecular pathology; child.

Introdução

A β -talassémia é uma hemoglobinopatia, autossómica recessiva, caracterizada por uma diminuição ou ausência da síntese das cadeias β da globina resultando um desequilíbrio entre as cadeias α e β disponíveis para a formação da molécula funcional da hemoglobina ($\alpha_2\beta_2$). Como a síntese de cadeias α não se encontra comprometida, formam-se tetrâmeros não viáveis que precipitam, originando os corpos de inclusão responsáveis pela destruição dos precursores eritróides medulares (eritropoiese ineficaz) e dos eritrócitos (hemólise) ^(1, 2, 3, 4).

A β talassémia está concentrada no Mediterrâneo, Norte de África, Médio Oriente, Índia, Paquistão e China ^(1, 2, 3, 4).

Sendo uma doença passível de diagnóstico pré-natal, ainda nascem, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, cerca de 20 000 a 40 000 homozigóticos por ano, mais de metade no continente Asiático. Na Península Ibérica existem cerca de 200 000 heterozigóticos, sendo o sul de Portugal uma zona de alta prevalência (1,6% na região de Évora) ^(4, 5).

É uma doença extremamente heterogénea do ponto de vista molecular, sendo causada mais frequentemente por mutações pontuais do gene da β globina no cromossoma onze.

Actualmente estão descritas mais de 130 mutações em todo o mundo, mas apenas quinze são responsáveis por 90% dos casos. Em Portugal (região sul) quatro mutações (β^039 , β^+ IVS-1, nt6, β^0 IVS-1, nt 110) correspondem a 96% dos casos ⁽⁶⁾.

Estas mutações condicionam dois fenótipos: β^0 (ausência de produção de cadeias β) e β^+ (diminuição da produção de cadeias β).

Devido à existência de um pequeno número de mutações nas áreas de alta prevalência, alguns casos de β

talassémica homozigótica são, verdadeiros heterozigóticos para duas mutações diferentes (heterozigóticos compostos) ^(1, 2, 3, 4).

Apesar da diversidade genética da β-talassémia, os síndromes clínicos são classificados em: heterozigóticos, clinicamente assintomáticos (talassémia mínima ou **portador silencioso**) ou com doença ligeira (**talassémia minor**) e homozigóticos ou heterozigóticos compostos, dependentes de transfusões, que conforme o tipo de mutação, têm uma forma severa (**talassémia major**) ou moderada (**talassémia intermédia**) ^(1, 2, 3, 4).

A gravidade clínica pode ser também condicionada pela coexistência ou não de alterações das outras cadeias (por exemplo, a associação de α-talassémia) ⁽²⁾.

Apresenta-se o primeiro caso clínico de β talassémia em criança portuguesa, cujo estudo da biologia molecular caracterizou como uma heterozigotia composta: β^oCD39(C→T)/β⁺IVS1-5(G→C).

Caso Clínico

A. I. M. L., sexo feminino, 9 meses de idade, raça caucasiana, natural e residente em Évora, internada por palidez da pele e mucosas, subicterícia e esplenomegalia.

Antecedentes familiares: primeira filha de casal jovem, não consanguíneo; avô paterno, avó materna e mãe com anemia não investigada até à altura do internamento.

Antecedentes pessoais: gestação vigiada, sem intercorrências; parto de termo, distócico (ventosa), hospitalar; parâmetros somatométricos ao nascer: peso – 3050g (P₂₅₋₅₀), comprimento – 49 cm (P₂₅₋₅₀), perímetro cefálico – 34 cm (P₂₅₋₅₀); Índice de Apgar: 9/10. Período neonatal sem complicações.

Aleitamento materno exclusivo até ao 2.º mês de vida e a partir dessa altura fórmula para lactente; diversificação alimentar iniciada aos 4 meses de idade, aparentemente adequada, sem intolerâncias. Suplemento polivitamínico desde a 2.ª semana de vida.

Imunizações de acordo com programa nacional de vacinações.

Desenvolvimento ponderal até aos 4 meses entre P₅₀₋₇₅ e posteriormente a cruzar percentis, encontrando-se aos 9 meses entre P₂₅₋₅₀. Desenvolvimento estatural no P₅₀. Desenvolvimento psicomotor adequado.

Aparentemente saudável até aos 4 meses de idade, altura em que a mãe referiu aparecimento de palidez da pele e mucosas e anorexia, de agravamento progressivo. Recorreu ao médico assistente tendo realizado hemograma que mostrou uma anemia hipocrómica microcítica (Hb: 7,2g/dl; HGM:24,1 pg; VGM:74fl.), pelo que foi referenciada à Unidade de Hematologia.

Ao exame objectivo apresentava bom estado geral e de nutrição com peso – 7700g (P₂₅₋₅₀), estatura – 69 cm (P₅₀), perímetro cefálico – 45 cm (P₅₀₋₇₅). Palidez da pele e mucosas e subicterícia. Auscultação cardíaca: sons cardíacos puros, sem sopros ou atritos. Auscultação pulmonar: normal. Abdómen com baço palpável 3 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, sem hepatomegalia ou massas palpáveis.

O hemograma realizado confirmou a existência de anemia hipocrómica microcítica: Hb-7,1 g/dl, HGM: 23,49 pg VGM: 69,7 fl., com reticulocitose (276 000 reticulócitos/mm³). Séries leucocitária e plaquetária sem alterações.

A morfologia eritrocitária do sangue periférico mostrou hipocromia, anisocitose e poiquilocitose acentuadas, alguns eliptocitos, dacriocitos, eritroblastos policromatófilos e fragmentos eritrocitários, raras células em alvo.

As funções hepática e renal eram normais, a desidrogenase láctica estava elevada – 705 U/L bem como a bilirrubina directa – 7 μmol/L e total – 33 μmol/L.

O teste de Coombs directo e indirecto, a resistência globular eritrocitária e o doseamento das G6PD e PK e os níveis séricos de ferro e ferritina eram normais.

A electroforese da hemoglobina permitiu o diagnóstico de β^o talassémia homozigótica: HbA=0%; HbA₂=1,01%; HbF=98,9% e o estudo molecular revelou uma heterozigotia composta – duas mutações: β^oCD39 (C→T) / β⁺IVS1-5 (G→C).

A radiografia do crânio não mostrava alterações.

O ecocardiograma era normal.

O hemograma e a morfologia eritrocitária dos pais eram sugestivos de β-talassémia heterozigótica, o que foi confirmado pela electroforese da hemoglobina. O estudo molecular demonstrou que a alteração genética do pai era a mutação CD39 (C→T) e da mãe a mutação IVS1-5 (G→C).

A mutação detectada na criança e sua mãe foi identificada pelo D.G.G.E. (Denaturing gradient gel electrophoresis) no laboratório de biologia molecular – Departamento de Genética Humana do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Foi feita a tipagem HLA aguardando dador compatível de painel universal de medula óssea.

Esta situação foi referenciada à Unidade de Genética para aconselhamento genético.

Oito meses após o diagnóstico, o desenvolvimento estatural-ponderal tem-se mantido no P₂₅₋₅₀, com valores de hemoglobina entre 7 e 9 g/dl, com necessidade de quatro transfusões de concentrados de eritrocitos (volume total: 330 ml). O doseamento da ferritina sérica mantém-se normal.

Tem feito suplementação com ácido fólico. Fez vacinação anti hepatite B e anti Haemophilus.

Comentário

A β talassémia nas suas formas mais graves, causa ainda significativa morbidade e mortalidade.

Nas regiões de elevada prevalência, nomeadamente nos países mediterrânicos, têm sido feitos programas de prevenção baseados na detecção de portadores, no aconselhamento genético e no diagnóstico pré-natal, que permitiram reduzir de 50 a 97% o número de nascimentos de β talassémia major ⁽⁶⁾.

Neste caso, proveniente da região de Évora (alta prevalência), o estudo molecular mostrou uma heterozigotia composta, alteração genética conhecida como frequente nas regiões de alta prevalência.

A mutação CD39 (C→T) responsável pelo fenotipo β^o talassémia é frequente na população mediterrânica, correspondendo a 38% das mutações na população portuguesa ⁽⁵⁾. A mutação IVS1-5 (G→C) responsável pelo fenotipo β⁺ talassémia é, pela primeira vez, descrita na população de origem portuguesa, sendo uma mutação predominantemente dos povos asiáticos, mas também descrita, em raros casos, no Chipre ⁽⁷⁾.

Neste caso, apesar de se tratar de uma heterozigotia (β^o/β⁺), o doseamento da hemoglobina A foi de 0%, o que se deve em parte, ao facto da mutação IVS1-5 (G→C) causar uma grande diminuição da produção de cadeias β ⁽⁸⁾.

O conhecimento de uma heterozigotia em ambos os pais e do tipo de mutação permite o diagnóstico pré-natal em futura gravidez com 100% de informação diagnóstica.

Neste caso, a precocidade de início das manifestações clínicas, a caracterização da patologia molecular (β^o/

/β⁺) condicionando uma quase ausência de hemoglobina A e sem coexistência de alterações das outras cadeias, a necessidade de suporte transfusional para manter uma hemoglobina ≥ 7 gr/dl, pensamos poder tratar-se de uma forma grave.

BIBLIOGRAFIA

1. Hypochromic anemias and Disorders of iron metabolism in: Jandl J H. Blood-Textbook of Hematology. 2nd ed. United States of America: Lippincott Williams and Wilkins, 1996: 322-48.
2. Thein L S. β Thalassaemia. Baillière's Clinical Haematology 1993; 6(1): 151-75.
3. McDonagh T K, Nienhuis A W. The Thalassaemias in: Nathan D G, Oski FA. Hematology of Infancy and Childhood 4th ed Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 738-879.
4. Zago M A Talasemias in: Enciclopedia Iberoamericana de Hematologia. 1.ª edição Salamanca: Universidad de Salamanca 1992;(1) 400-21.
5. Lavinha J, Baiget M. Beta Thalassaemia in Spain and Portugal: Epidemiology and molecular pathology, Hematology Reviews, 1992(6): 113-6.
6. Faustino P, Gonçalves J Almeida OL, Romão L, Lavinha J. Contribuição da análise de polimorfismos de DNA para a prevenção da β talassémia e da talassodrepanocitose na população residente em Portugal. Separata dos arquivos do Instituto Nacional de Saúde ⁽¹⁴⁾ 1989: 237-42.
7. Ho PJ, Rochette J, Fisher CA, Wonke B, Jarvis M, Yardumian A et al. Moderate reduction of β globin gene transcript by a novel mutation in the 5' untranslated region. Blood: 1995 vol 86(1) 6A.
8. Weatherall DJ. The Thalassaemias in: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis W A, Varmus H. The Molecular Basis of Blood Diseases 2nd ed. Philadelphia: W B Saunders Company, 1994: 157-205.

Correspondência: Gabriela Almeida / Abrão Esaguy
Serviço de Pediatria
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa