

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA TALASSEMIA  $\beta$  EM**  
**PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DO HCPA**

**Joyce Bulcão Bonazzoni**

**Porto Alegre, Julho de 2014.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**Faculdade de Farmácia**  
**Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia**

**CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA TALASSEMIA  $\beta$  EM**  
**PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DO HCPA**

**Joyce Bulcão Bonazzoni**

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Simone Martins de Castro**  
**Orientadora**

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Cláudia Maria Dornelles**  
**Co-orientadora**

**Porto Alegre, Julho de 2014.**

Este trabalho foi elaborado de acordo com a língua portuguesa, segundo as normas da revista *Clinical Biochemistry*, apresentadas em anexo. Após revisão pela banca avaliadora e apresentação, será elaborada a versão em língua inglesa.

# CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA TALASSEMIA $\beta$ EM PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA DO HCPA

## RESUMO

**Introdução:** Talassemia  $\beta$  é uma anemia hemolítica hereditária, causada por redução ou ausência na produção de cadeias de  $\beta$  globina e, conseqüentemente um aumento de hemoglobina  $A_2$  (Hb  $A_2$ ) e Fetal (Hb F). Até o momento mais de 200 tipos diferentes de mutações relacionadas a esta patologia já foram descritas, sendo resultantes em sua maioria, de mutações de ponto caracterizadas pela troca de um único nucleotídeo na sequência gênica. O objetivo principal deste estudo foi realizar a caracterização molecular e laboratorial em indivíduos heterozigotos e homozigotos da  $\beta$  talassemia e em portadores da interação hemoglobina S/ $\beta$  talassemia.

**Materiais e Métodos:** Foram analisados 25 pacientes procedentes do ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com suspeita de  $\beta$  talassemia. Os casos incluídos neste estudo tiveram diagnóstico prévio compatível com a possível presença de um alelo  $\beta$  talassêmico, através da quantificação de Hb  $A_2$  e Hb F, por HPLC. Foram incluídos pacientes que tiveram valores de Hb  $A_2$  igual ou superior a 3,5%, VCM inferior a 80 fL e HCM inferior a 24 pg. Alguns pacientes apresentavam um quadro de anemia. Para a análise molecular foi realizado PCR e sequenciamento genético.

**Resultados:** Foram encontrados fenótipos  $\beta$  talassêmicos ( $\beta^+/\beta^+$ ), traço talassêmicos ( $\beta^+/\beta$  e  $\beta^0/\beta$ ) e interação S/ $\beta$  talassemia (S/ $\beta$ ). Foram identificadas as mutações IVSI-6 ( $n=8$ ), IVSI-110 ( $n=7$ ) e Cd 39 ( $n=7$ ), o polimorfismo do códon 2 ( $n=5$ ) e o polimorfismo IVSII-16 associado ao polimorfismo de códon 2 ( $n=15$ ).

**Discussão:** O presente estudo identificou a mutação IVSI-6 (T>C), como a mais frequente, seguida da IVSI-110 (G>A) e Cd 39 (C>T). As freqüências de mutações encontradas neste estudo foram diferentes das freqüências encontradas em estudos anteriores realizados na população do Rio Grande do Sul. Também foi possível identificar os polimorfismos IVSII-16 (G>C) e o polimorfismo do códon 2 (C>T), do éxon 1 da  $\beta$  globina. Ainda não se tem dados na literatura sobre a relação do polimorfismo do códon 2, do éxon 1 com a  $\beta$  talassemia. Não houve significância estatística nos índices hematimétricos dos pacientes que apresentaram mutação, polimorfismos e associação de mutação com polimorfismo ( $p>0,05$ ).

Palavras-chave: Hemoglobinopatias,  $\beta$  talassemia, mutações, polimorfismos.

## INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias e as talassemias são um grupo de anemias hemolíticas hereditárias. São decorrentes da produção de cadeias globínicas estruturalmente anormais ou pela síntese deficiente de globina alfa ( $\alpha$ ) ou beta ( $\beta$ ). Sua freqüência na população brasileira é muito variável, dependendo dos grupos raciais formadores de cada região [1,2,8,14]. As doenças hereditárias da hemoglobina são as doenças monogênicas mais comuns em nosso meio. Estimativas recentes mostram que até 350 mil bebês nascem a cada ano com um distúrbio deste tipo, e aproximadamente 20% destes são uma forma de talassemia [13].

Talassemias  $\beta$  são caracterizadas por uma deficiência parcial ( $\beta^+$ ) ou deficiência total ( $\beta^0$ ) da taxa de síntese das cadeias  $\beta$  globina, nos eritroblastos afetados, resultando em um excesso de cadeia  $\alpha$ , contribuindo para o aumento das hemoglobinas  $A_2$  (Hb  $A_2$ ) e Fetal (HbF), respectivamente [1-7]. Podem ser classificadas em três fenótipos clínicos gerais: talassemia menor, intermediária e maior. Estes diferentes fenótipos são classificados de acordo com a gravidade da doença com base na expressividade dos alelos do gene da  $\beta$  globina (HBB) ou na quantidade de  $\beta$  globinas sintetizadas em um indivíduo [17].

O HBB, localizado no braço curto do cromossomo 11, é composto por um agrupamento de cinco genes:  $\epsilon$ ,  $G_\gamma$  (gama-glicina),  $A_\gamma$  (gama-alanina), pseudogene  $\phi\beta$ , genes  $\delta$  e  $\beta$ . O gene  $\beta$  possui três seqüências codificadoras (éxons) e duas seqüências não codificadoras (íntrons), que são flanqueadas por seqüências não codificantes nas terminações 5'e 3' [16]. Mais de 730 variantes de cadeia  $\beta$  globina já foram caracterizadas, e mais de 200 destas representam mutações que causam talassemia  $\beta$  [8]. Assim, os fenótipos da talassemia  $\beta$  estão relacionados com os polimorfismos e mutações que afetam o gene, causando diferentes manifestações clínicas nos indivíduos afetados. As alterações moleculares podem ser causadas por mutação de ponto, deleção ou inserção de nucleotídeos, resultando numa diminuição da transcrição, incapacidade de iniciação da tradução, processamento anormal de RNA, terminação prematura e/ou produção de hemoglobinas instáveis [9]. Essa condição resulta na produção ineficiente de hemoglobina e dano aos eritrócitos

(hemólise) ou aos seus precursores (eritropoese ineficaz), devido aos efeitos das subunidades globínicas que estão sendo produzidas em excesso. Os eritrócitos tornam-se microcíticos e hipocrômicos podendo levar a graus variados de anemia [2].

O número de indivíduos afetados varia segundo a origem étnica da população analisada. A população brasileira foi formada por sucessivas ondas migratórias, ocasionadas por aproximadamente cinco séculos de cruzamento entre povos distintos, desde ameríndios a portugueses, africanos, italianos, entre outros [3,4,10]. No Brasil, estudos anteriores mostraram importantes diferenças regionais com relação ao perfil mutacional determinante da talassemia  $\beta$  no país. Estas diferenças são justificadas pela herança das mutações encontradas entre as populações que deram contribuição a estas regiões.

A imigração européia teve grande contribuição para a formação da população do Sul do Brasil. Um grande fluxo migratório de italianos ocorreu no Estado do Rio Grande do Sul no final do século XIX. Sabe-se que a região do Mediterrâneo possui alta frequência de indivíduos microcíticos e portadores de talassemia  $\beta$ , podendo variar de 0,4% a 20,0% [3]. Outro fator importante é a presença do traço falcêmico (Hb S) em nossa população, devido à miscigenação da população brasileira. Indivíduos classificados como brancos, com base na cor de pele, têm 6% de herança africana no Estado do Rio Grande do Sul [10].

Sabe-se que uma única alteração em um locus específico não é suficiente para explicar a variabilidade fenotípica da talassemia  $\beta$  de indivíduos com o mesmo genótipo, sugerindo a existência de outros moduladores genéticos que possam explicar este fato. Desta forma, o grau de manifestação clínica desta alteração é extremamente variável, podendo apresentar-se desde uma forma mais grave, como na  $\beta$  talassemia maior e intermediária, assim como em um quadro clínico mais leve, como no traço  $\beta$  talassêmico, onde o indivíduo é geralmente assintomático, podendo apresentar uma leve anemia com hemácias microcíticas e hipocrômicas, concentração aumentada de hemoglobina  $A_2$  até um quadro hematológico silencioso.

O diagnóstico da talassemia  $\beta$  consiste na determinação do perfil hemoglobínico, através de técnicas quantitativas como a Cromatografia de Alta Eficiência (HPLC) ou Eletroforese Capilar, capazes de separar e quantificar as

diferentes frações de hemoglobina, e na interpretação dos índices hematimétricos do hemograma. O diagnóstico de anemia microcítica e hipocrômica, o aumento de hemoglobina A<sub>2</sub> (>3,5%) e a não resposta ao tratamento de reposição de ferro são determinantes para a suspeita de talassemia β em um indivíduo [6]. O diagnóstico confirmatório consiste na identificação molecular das mutações através da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e posterior seqüenciamento de DNA.

Este trabalho teve como objetivo a caracterização molecular e laboratorial de pacientes com talassemia β atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e auxiliar no aconselhamento familiar.

## MATERIAS E MÉTODOS

Foram analisados 25 pacientes procedentes do ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com suspeita de β talassemia. Os casos incluídos neste estudo tiveram diagnóstico prévio compatível com a possível presença de um alelo beta talassêmico, através da quantificação das hemoglobinas A<sub>2</sub> e fetal, por HPLC. Foram incluídos pacientes que tiveram valores de Hb A<sub>2</sub> igual ou superior a 3,5%, VCM inferior a 80 fL e HCM inferior a 24 pg. Alguns pacientes apresentavam um quadro de anemia. A coleta de dados dos pacientes foi realizada entre novembro de 2013 a janeiro de 2014.

Após triados, os pacientes foram convidados a participar do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para a realização das análises foi coletado sangue total de todos os pacientes, com EDTA como anticoagulante. As contagens eritrocitárias e os índices hematimétricos (HCT, HB, VCM, HCM e CHCM) foram obtidos através do contador hematológico Sysmex SE9500 (Sysmex, Kobe, Japão), baseado na citometria de fluxo. A Hb

A<sub>2</sub> e as demais frações hemoglobínicas foram quantificadas por HPLC (Bio-Rad, VARIANT<sup>TM</sup> – *Beta Thal Short Program*).

O DNA genômico foi isolado a partir de leucócitos de sangue total, seguido de amplificação por Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) utilizando os primers P1 (5'-TCCTAAGCCAGTGCCAGAAG-3') e P5(5'-TCATTCGTCTGTTTCCCATTTC-3'), para amplificar a região dos éxons 1 e 2, localizados respectivamente nas posições –161 até –147 da região promotora e na posição 115 até 95 do íntron 2 do gene da β globina, gerando um fragmento de 771 pb; e os primers 58 (5'-AATCCAGCTACCATTCTGC-3') e P7 (5'-GACCTCCCACATTCCCTTTTT-3'), para amplificar o éxon 3, localizados respectivamente nas posições 738 até 756 do íntron 2 e 1562 até 1542 da região 3'UTR do referido gene, gerando um fragmento de 430 pb [11-12]. Os produtos amplificados foram visualizados por eletroforese em gel de agarose a 1,0%. Foi realizado sequenciamento bidirecional do gene da β globina (éxons 1, 2, 3 e regiões flangeadoras éxon/íntron). Os produtos de PCR foram sequenciados por Eletroforese Capilar utilizando um ABI PRISM® 3130xl Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Os genótipos foram analisados usando o software DNASTarLasergene, e comparados com a sequência referência de nucleotídeos para o gene da β globina, através da ferramenta BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*). As nomenclaturas e numerações das alterações encontradas estão padronizadas segundo a *Human Genome Variation Society* e o *GenBank* (números de acesso do transcrito NM\_000518.4 e da proteína NP\_000509.1). Essa análise permitiu a detecção de alterações nucleotídicas que podem ser polimorfismos, mutações de ponto, pequenas inserções ou deleções.

Foi realizada análise estatística, através do programa SPSS 18, nos resultados obtidos. Aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis, com mediana e intervalo interquartil para as amostras independentes, com intervalo de confiança de 0,05.



## RESULTADOS

A amostra estudada incluiu 25 indivíduos (sendo 14 do sexo feminino e 11 do sexo masculino). A Tabela 1 apresenta uma análise descritiva dos pacientes estudados, estratificados por fenótipos. Os valores referem-se à mediana e intervalo interquartil dos índices eritrocitários (HCT, HB, VCM, HCM, CHCM), Hb A<sub>2</sub> e Hb F.

Foram classificados quatro diferentes grupos de fenótipos: um paciente (4%) beta talassêmicos ( $\beta^+/\beta^+$ ), dezoito pacientes (72%) traço talassêmicos ( $\beta^+/\beta$  e  $\beta^0/\beta$ ) e quatro pacientes (16%) com interação S/ $\beta$  talassemia. A maioria dos pacientes estudados (72%) apresentou heterozigose para  $\beta$  talassemia ( $\beta^+/\beta$  ou  $\beta^0/\beta$ ), classificados como traço talassêmicos.

Quanto às mutações encontradas, observou-se a IVSI-6 (T>C) ( $n=8$ ), IVSI-110 (G>A) ( $n=7$ ) e códon 39 (C>T) ( $n=7$ ), conforme apresentado na Figura 1. Dos 4 pacientes S/beta tal, três apresentaram mutações talassêmicas em heterozigose: códon 39 ( $n=1$ ), IVSI-6 ( $n=1$ ) e IVSI-110 ( $n=1$ ).

Entre os polimorfismos foi encontrado o polimorfismo do códon 2 (C>T) ( $n=5$ ) e o IVSII-16 (G>C) associado ao polimorfismo de códon 2 ( $n=15$ ). Dos vinte e cinco pacientes analisados, nove pacientes apresentaram mutação associada a algum polimorfismo. Em três pacientes não foram encontradas mutações na região estudada. Também foi observado que vinte e um pacientes apresentaram genótipo heterozigoto para alguma mutação encontrada e apenas um paciente de genótipo homozigoto (IVSI-6/IVSI-6). Não houve diferença com significância estatística nos índices eritrocitários entre os diferentes grupos de fenótipos ( $p>0,05$ ).

## DISCUSSÃO

A talassemia  $\beta$  é caracterizada por uma grande variabilidade clínica, podendo provocar diferentes graus de anemia, com influência significativa na vida

dos indivíduos afetados. A gravidade da doença varia de acordo com a combinação de alelos mutantes em um indivíduo. Pacientes homocigotos, que apresentam sintomas de anemia grave no primeiro ano de vida, necessitam de transfusões de sangue regulares a fim de sobreviver. A Hb normal (HbA) está ausente e Hb F compreende a maior parte da hemoglobina no sangue. Já pacientes heterocigotos apresentam um grau de anemia variável, de leve até assintomático, onde os sintomas surgem mais tardiamente, podendo se manifestar tanto na infância como na vida adulta, no entanto o crescimento e desenvolvimento podem ser prejudicados [18]. Dessa forma, o estabelecimento de um diagnóstico confirmatório é fundamental para a qualidade de vida dos pacientes afetados, sendo importante a identificação dos eventos moleculares envolvidos na doença.

Assim como algumas mutações no HBB podem causar diminuição ou inibir a expressão do gene da  $\beta$  globina, outras mutações podem dar origem a variantes anormais de hemoglobina, como a Hb S. Pacientes heterocigotos compostos (S/beta tal) apresentam um quadro clínico extremamente variado, indo de um paciente assintomático até uma desordem clínica acentuada, semelhante a um paciente com anemia falciforme. Parte da variabilidade clínica dos pacientes com a associação S/beta tal pode ser atribuída às diferenças nas concentrações de Hb F e diminuição de Hb S, que podem resultar em uma melhora clínica desses pacientes. Por esta razão a caracterização molecular da mutação talassêmica nestes pacientes, é um fator determinante da evolução clínica dos mesmos.

Existe, naturalmente, uma relação direta com o contingente de africanos que povoaram as diversas regiões do país, aumentando a prevalência da Hb S em nosso meio. Observamos que apenas um paciente com a presença de Hb S neste estudo não apresentou nenhuma mutação talassêmica associada na região estudada, no entanto foi identificado o polimorfismo do códon 2, do éxon 1. Este paciente foi incluído neste estudo, devido à microcitose apresentada e ao valor de Hb A<sub>2</sub> aumentada. Análises em outras regiões do gene da  $\beta$  globina seriam necessárias para uma melhor compreensão deste polimorfismo no gene.

A mutação IVSI-110 foi a primeira substituição de base identificada para  $\beta$  talassemia, por Spritz e colaboradores, em 1981. É uma das formas mais

comuns de  $\beta$  talassemia na população Mediterrâneo. No Rio Grande do Sul, um estudo caracterizou as mutações de indivíduos portadores de traço beta talassêmico, sendo que a mutação Cd 39 foi a mais frequente (50,9%), seguidas da IVSI-110 (18,1%), IVSI-1 (12,9%) e IVSI-6 (9,5%), mostrando similaridade com as frequências alélicas encontradas na região do Mediterrâneo e nos países colonizadores do Estado do Rio Grande do Sul [4].

A mutação Cd 39, classificada como fenótipo  $\beta^0$ , e IVSI-6 como  $\beta^+$  foram encontradas nos pacientes que apresentaram fenótipo beta talassêmico e traço talassêmico em nosso estudo. Considerando a ancestralidade da população do Rio Grande do Sul esse padrão de mutação já era esperado, visto que é semelhante com as populações do Mediterrâneo e com estudos anteriores em nosso Estado [1-4,10,13].

Nos estados da região nordeste do país, a mutação IVSI-6 é a mais frequente, seguida da IVSI-1, IVSI-110 e Cd 39. Este padrão encontrado é esperado para a região nordeste, visto que a região foi colonizada principalmente por portugueses e a mutação IVSI-6 é a mais freqüente para esses povos [19]. Este quadro difere do apresentado pelos indivíduos da região sudeste, que apresentam a mutação Cd 39 como a mais frequente, seguidas da IVSI-110, IVSI-6 e IVSI-1 [4,5,15].

Outras substituições de base para  $\beta$  talassemia já foram descritas como polimorfismos, não interferindo no fenótipo, entretanto o polimorfismo do códon 2, do éxon 1, encontrado neste estudo, ainda não foi descrito na literatura. Através deste achado, maiores estudos devem ser realizados para este polimorfismo, que pode estar relacionado com o fenótipo beta talassêmico.

O presente estudo identificou a mutação IVSI-6, como a mais frequente, seguida da IVSI-110 e Cd 39. Também foi possível identificar os polimorfismos IVSII-16 e códon 2, do éxon 1 da  $\beta$  globina. As análises estatísticas não apresentaram significância quanto às diferenças no hemograma, valor de Hb A<sub>2</sub> e Hb F entre os grupos de fenótipos, mutações e polimorfismos encontrados, isto provavelmente pode ter ocorrido devido ao número pequeno de pacientes incluídos no estudo, pois o esperado seria ter encontrado diferença entre os fenótipos  $\beta^0$  e  $\beta^+$ . Um estudo com um número maior de participantes é

necessário para estabelecer uma relação das mutações e polimorfismos encontrados com a  $\beta$  talassemia.

Apesar da pesquisa avançada no tratamento para  $\beta$  talassemia, como agentes farmacológicos e transplante de células-tronco, a talassemia  $\beta$  ainda representa um importante problema de saúde em todo o mundo e o acompanhamento dos pacientes afetados torna-se um desafio. A caracterização genotípica torna possível o melhor entendimento da doença e o estabelecimento de políticas de saúde adequadas.

## REFERÊNCIAS

- [1]. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: Lessons from the thalassaemias. *Nat RevGenet.* 2001;2:245-255
- [2]. Wagner SC. Bases Moleculares das Hemoglobinopatias no RS.<http://hdl.handle.net/10183/24072>
- [3]. Tentori L, Marinucci M, Massa A, Giugliani A, Mavilio F. Le emoglobinopatie in Italia: Distribuzione Geografica e Criteri per lo Screening. *Recenti Prog Med.* 1981;71:148-69
- [4]. Reichert VC, Castro SM, Wagner SC, Albuquerque DM, Hutz MH, Leistner-Segal S. Identification of beta thalassaemia mutations in South Brazilians. *Ann Hematol.* 2008;87:381-384
- [5]. Araujo AS, Silva WA, Leao SA, Bandeira FC, Petrou M, Modell B, Zago MA. A different molecular patterns of beta-thalassaemia mutation in northeast Brazil. *Hemoglobin.* 2003; 27:211-217
- [6]. Hartevelde CL. State of the art and new developments in molecular diagnostics for hemoglobinopathies in multiethnic societies. *International Journal of Laboratory Hematology.* 2014;36:1-12
- [7]. Angastiniotis M, Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:251-269
- [8]. Owen TM, Kenneth DW, Dietz L, Zehnder JL, Schrijver I. Comprehensive and Efficient HBB Mutation Analysis for Detection of Hemoglobinopathies in a Pan-Ethnic Population. *Am J Clin Pathol.* 2010 (4);133:700-707
- [9]. Hartwell LH, Hood L, Goldberg ML, Reynolds AE, Silver LM and Veres RC. *Genetics from gene to genomes.* 2004(2), Publishing by McGraw-Hill, New York.
- [10]. Zembruski VM, Callegari-Jacques SM, Hutz MH. Application of an African ancestry index as a genomic control approach in a Brazilian population. *Ann Hum Genet.* 2006;70:822-828
- [11]. Kimura EM, Grignoli CR, Pinheiro VR, Costa FF, Sonati MF. Thalassaemia intermedia as result of heterozygosis for beta 0-thalassaemia and

alpha alphaalpha anti-3,7 genotype in a Brazilian patient. Braz J MedBiol Res. 2003;36:699-701

[12]. Miranda SRP, Fonseca SF, Figueiredo MS, Yamamoto M, GrottoHZW, Saad STO.Hb Köln [a2b298(FG5) val-met] identified by DNA analysis in a Brazilian family .Braz J Genet. 1997;20(4):745-748

[13]. Weatherall DJ, Williams TN, Allen SJ. The Population Genetics and Dynamics of the Thalassemias.HematolOncolClin N Am. 2010(4):1021-1031

[14]. Orlando GM, Naoum PC, Siqueira FAM, BoniniCR. Diagnóstico laboratorial de hemoglobinopatias em populações diferenciadas. RevBrasHematolHemoter. 2000;22(2):111-21

[15]. Silveira ZM, Barbosa MV, Fernandes TA, Kimura EM, Costa F, Sonati MF, Rebecchi IM, Medeiros TM. Characterization of beta-thalassemia mutations in patients from the state of Rio Grande do Norte, Brazil. Genetics and Molecular Biology 2011; 34(3):425-428

[16]. Weatherall, D.J. Fortnightly review: The thalassaemias 1997;314,1675

[17]. Knight, J.Human Genetic Diversity.Oxford University Press. 2009

[18]. Higgs, D. Gene Regulation in Hematopoiesis: New Lessons from Thalassemia. Hematology.2004

[19]. Ribeiro, M. L. et al. Genetic heterogeneity of  $\beta$ -thalassemia in populations of the Iberian peninsula. Hemoglobin. 1997;21(3):261-269

## ANEXOS

Tabela 1. Mediana e intervalo interquartil (P25-P75) dos valores eritrocitários e hematimétricos dos pacientes com talassemia  $\beta$  estratificado por fenótipo ( $p < 0,05$ )

Fenótipo (n)	HCT (%)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	CHCM (g/dL)	Hb A2 (%)	Hb F (%)
$\beta^+/\beta$ (14)	32,7(30,1-34,9)	10,6(9,6-11,7)	66,4(60,7-68,8)	21,5(19,9-23,4)	32,5(32,1-33,3)	4,7(4,3-5,6)	0,8(0,1-3,4)
$\beta^0/\beta$ (4)	32,5	10,5	59,1	19,2	32,0	5,5	2,5
$\beta^+/\beta^+$ (1)	24,8	8,3	65,4	21,9	33,5	5,5	4,6
S/beta tal (4)	29,5(24,1-32,3)	10,1(8,4-11,3)	69,8(63,9-73,7)	23,7(22,3-25,6)	34,9(33,7-35,1)	5,5(4,7-5,8)	11,7(1,7-29,1)

Legenda: HCT = hematócrito, Hb = hemoglobina; VCM = volume corpuscular médio ; HCM = hemoglobina corpuscular média; CHCM = concentração de hemoglobina corpuscular média

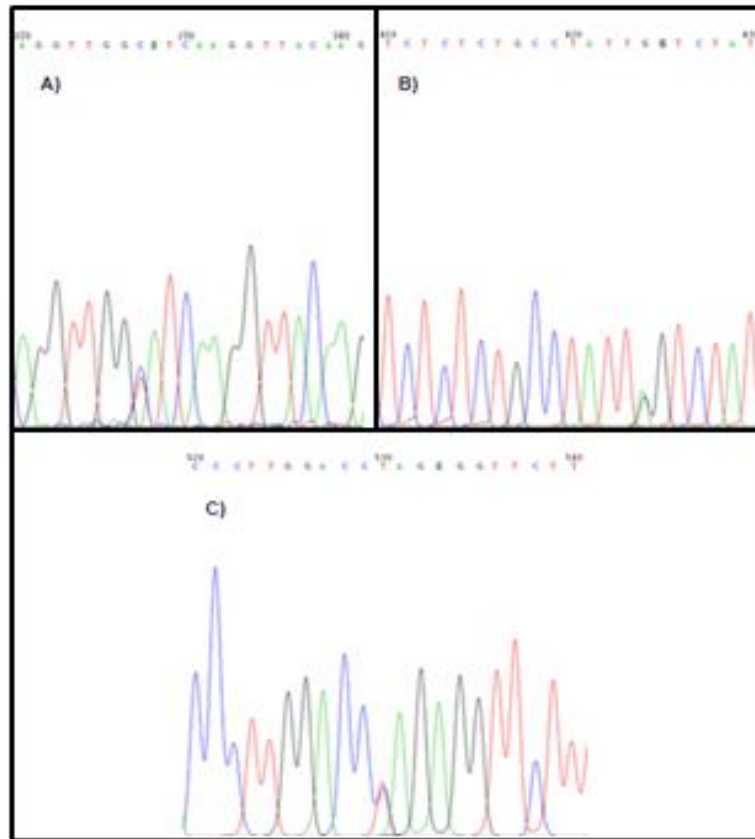


Figura 1. Eletroferograma das mutações encontradas. A) IVSI-6 (T>C), B) IVSI-110 (G>A), C) códon 39 (C>T).