

## TALASSEMIAS – 16.04.08

- ☐ São conhecidas como anemia do mediterrâneo, principalmente sul da Itália.
- ☐ É importante que entendamos a fisiopatologia da doença.
- ☐ São doenças de comportamento diferente.
- ☐ As doenças falciformes – onde há um único defeito genético, que gera uma única mudança de base nitrogenada e provoca toda a catástrofe da anemia falciforme.
- ☐ Aqui há pequenos defeitos que geram problemas que podem ser muito catastróficos.

### INTRODUCAO

- ☐ As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas, caracterizada pela redução ou ausência da síntese de um dos tipos de cadeias de globina que formam as hemoglobinas.
- ☐ Não é da parede e nem constituinte interno e nem base nitrogenada do DNA, há a falta da síntese de cadeias de globina.

### CLASSIFICACAO

- ☐ Maior, intermediária e menor.
- ☐ **1. Talassemia Major** (MAIOR): é consagrada pelo uso. É a forma mais grave, sintomática e dependente de transfusão.
- ☐ **2. Intermediária:** mais rara, presença de anemia e esplenomegalia menos intensas e não são dependentes de transfusão.
- ☐ **3. Menor:** forma heterozigótica, assintomática e detectada em testes de laboratório. É leve e totalmente compatível com vida normal. Hb geralmente em torno de 10. A anemia só adquire uma importância e tem uma magnitude com repercussão importante nas complicações infecciosas.

### FISIOPATOLOGIA

- ☐ As cadeias alfa produzidas sob controle de genes localizadas no cromossomo 16 (2 genes em cada cromossomo). Há 4 genes coordenando a produção das cadeias alfa.
- ☐ As cadeias são pareadas em 2 alfa e 2 beta – formando a HbA.
- ☐ Outro pareamento muito menor em qtd é 2 cadeias alfa e 2 cadeias gama – formando a HbF.
- ☐ A outra forma – 2 cadeias alfa e 2 cadeias delta – formando HbA2.
- ☐ As cadeias beta são produzidas sob controle de genes localizados no cromossomo 11 e são coordenadas por apenas 1 par de gene.
- ☐ Há um desequilíbrio da síntese de globina.

### FISIOPATOLOGIA

- ☐ Há dois tipos – alfa e beta talassemias.
- ☐ Alfa – ausência (beta 0) ou diminuição (beta +) da síntese de cadeias beta.

### BETA TALASSEMIAS

- ☐ Há um excesso de cadeias alfa que se precipitam e formam agregados que levam a lesões da MB e alterações metabólicas no metabolismo simples da hemácia, induzindo

morte celular. Se isso ocorre dentro do eritroblasto – há eritropoiese ineficiente (há estímulo cd vez maior para produção eritroide que induz apoptose dentro da medula e mais estímulo para o aumento da linhagem eritroide). Isso tudo dentro da medula. Na anemia megaloblástica há morte celular intramedular. O dado mais importante → há um estímulo imenso a produção eritroide.

- Se isso ocorre no eritrócito, os depósitos de cadeia alfa em excesso dentro da hemácia, serão destruídos pelo Baco, havendo uma deformação do eritrócito com fagocitose. A sobrevivência das hemácias é muito encurtada.
- As alfas não conseguem se combinar e se precipitam.
- Mecanismos: eritropoiese ineficiente e fagocitose pelo Baco.

#### ALFA TALASSEMIAS:

- Excesso de cadeias não alfa, pode ser beta ou gama.
- Se for beta – forma HbA, gama forma HbF.
- Diferentemente das cadeias alfa que são insolúveis e se precipitam, a cadeia gama e delta são mais solúveis e não se precipitam e conseguem formar Hb e formam tetrâmeros de beta e gama.
- Quando formam tetrâmeros de beta, chamo de H e tetrâmeros de gama, chamo de Barts.
- Essas Hb são instáveis e com o tempo se precipitam no eritrócito, induzem alteração da MB e provocam alterações metabólicas, alterações de MB e fagocitose.
- Esse é uma hemólise extravascular – porque ocorre através do macrófago esplênico.

#### BETA TALASSEMIAS

- É a forma mais comum.
- Manifestações clínicas: anemia. Precisamos de 2 genes para formar Hb B. nos homocigotos é grave e detectado no primeiro ano de vida com Hb < 7g/dl.

....

#### **Causas de anemia:**

- Há anemia porque há sobrevivência diminuída do eritrócito por hemólise extravascular, há déficit de produção por eritropoiese deficiente, há esplenomegalia (tanto a fagocitose e secundariamente o hiperesplenismo) e a carência de folatos (pelo aumento excessivo de demanda).
- As talassemias maiores fazem gdes e volumosas esplenomegalias.
- Porque a doença se manifesta já no 1º ano de vida?**
- Porque não consigo formar nenhuma Hb A. não tenho produção de qualquer Hb e desde a fase de eritroblasto já posso ter deficiência.

- Esplenomegalia: aumento do tamanho do Baco.
- Hiperesplenismo: o Baco, independente do tamanho pode fazer seqüestro de cels do sangue periférico. O hiperesplenismo pode ser global ou seletivo – diminuindo todos os tipos de cels ou apenas um.

#### FORMA SINTOMÁTICA

- Há hipodesenvolvimento somático e sexual

- Anemia crônica, alterações metabólicas relacionadas a hiperplasia da medula óssea e excesso de ferro.
- Hiperplasia da medula óssea – alterações ósseas, dentárias, faciais e articulares. Há hiperplasia de malares, de globo ocular, cabeça aumentada, dentes separados. A cortical é afinada e a díploe (espaço entre as duas corticais) muito aumentada – hiperfunção da medula óssea e é típico de talassemia.
- **Qual a relação entre os setores da medula óssea vermelha e branca?**
- Mieloide é maior porque as cels maduras tem menor sobrevida. 2 a 2,5:1.
- Nas talassemias há hiperplasia principalmente eritroide, com muita produção. Em geral há mais eritroide do que mieloide, há uma inversão.
- A sobrecarga de ferro é um dos gdes problemas do talassemico.
- **Porque um talassemico pode ter problema de hemocromatose?**
- O paciente mantém um grau de reabsorção e tem reaproveitamento do que ele hemolisa. Por si só ele já teria excesso de ferro. A abordagem terapêutica da talassemia é altamente indutora de hemocromatose.
- Alterações endócrinas e cardíacas e hepáticas (relacionadas a transfusões e hemocromatose).
  
- DIAGNOSTICOS:
- Alterações no hemograma, anemia microcítica, intensa poiquilocitose – hemácias de varias formas (os depósitos na hemácia são removidos pelo Baco, a hemacia fica tão deformada que vai ser retirada inteira da circulação)
- Hemacias em alvo são freqüentes por defeito de síntese
- Inclusões plasmáticas e eritroblastos no sangue periférico.
- Encontrar os pais em heterozigose geralmente marcada por elevação da HbA2.
- **Talassemico leve:** anemia microcítica com HbA2 aumentada.
- Não forma HbA normal, há principalmente HbF (20 a 100%).
- Relação entre cadeias alfa e não alfa é menor que 0,5.
- **Heterozigoto:** Hb 10,5 a 13 g/dl, HbA2 aumentada: 3,5 a 6%, Hb fetal normal ou ligeiramente elevada (predomina na forma grave).
- É uma anemia que é um achado de laboratório, da-se sulfato ferroso.
  
- TRATAMENTO:
- Diferentemente das doenças falciformes, onde a grande indicação de transfusão é em algumas crises (crise aplástica, síndrome de seqüestro esplênico, síndrome torácica aguda) mas não significa que o individuo faça sempre transfusões. Criança em AVC entra em transfusão crônica para prevenir AVC.
- Aqui eu preciso inibir a hiperplasia eritroide! Porque é deformante, pode induzir fraturas patológicas e altearcoes ósseas. Para diminuir a hiperfunção da medula óssea, diferentemente das síndromes falciformes (o falcemico vivem com a Hb que eles tem, depende – 6, 7 ou 8), aqui na talassemia, a Hb tem que ser mantida acima de 10 para inibir a hiperplasia eritroide e aumento do baco.
- Há uma terapia de hipertransfusao para inibir a hiperplasia eritroide e tentar inibir o crescimento excessivo do Baco.
- As crianças recebem transfusões mentais para manter a Hb entre 10 e 12 g/dl.

- ❑ Hemocromatose é o principal problema da transfusão. É a entidade onde um tecido é lesado por excesso de Ferro. O objetivo maior do tratamento é manter um nível elevado de Hb para inibir a hiperplasia eritroide e tentar evitar que o Baco cresça e a principal complicação é a hemocromatose.
- ❑ Para prevenir a hemocromatose, deve haver uma terapia quelante de ferro! Há programa de transfusão crônica.
- ❑ **Terapia quelante de ferro:** a droga mais usada é a **desferrioxamina** – uso parenteral que tem fc de se ligar ao ferro no plasma e eliminar o ferro pela urina. Ela se liga ao ferro e elimina pelo rim. O talassemico é obrigado a ter infusões regulares de desferrioxamina que são feitas subcutâneas conectadas a bombas de infusão que não devem ser inferior a 8 horas. Se eu fizesse o endovenoso rapidamente, a droga seria eliminada na forma pura sem se ligar ao ferro. Preciso de uma infusão lenta para que o medicamento se una as moléculas de ferro. Hj existe no mercado a **deferiprona** que é de uso oral e pode mudar a vida dos talassemicos – não esta disponibilizada no SUS.
- ❑ A hemocromatose geralmente mata o paciente, geralmente por insuficiência cardíaca refrataria.
- ❑ Esplenomegalia muito volumosas fazem seqüestro ou hiperesplenismo. Pacientes com a forma intermediara que cursam com um Baco gde podem sair da faixa de transfusão e se beneficiar com a esplenectomia. O esplenismo complica o tratamento porque a necessidade transfusional aumenta.
- ❑ **Hemocromatose** é por 2 vias: fisiológica e terapia transfusional.
- ❑ Os pacientes precisam de apoio psicológico (há hipodesenvolvimento sexual tbm).
- ❑ Hj em dia o transplante de medula óssea pode propiciar uma produção de cels mais normais, não precisar de transfusão e terapia quelante de ferro, pode crescer e se desenvolver.
  
- ❑ **ALFA TALASSEMIAS:**
- ❑ A beta é a forma sintomática mais prevalente.
- ❑ Há 4 genes em 2 pares de cromossomos.
- ❑ Há uma possibilidade maior em termos de manifestação.
- ❑ Pode ter um portador silencioso com defeito em apenas 1 gene – 3 ativos.
- ❑ Traço talassemico: 2 genes ativos.
- ❑ Enfermidade da HbH – só um gene ativo....
  
- ❑ **Hb Bart's – 4 cadeias gama.**
- ❑ Pode causar hidropsia fetal e morte fetal intra-utero.
- ❑ Forma homozigotica (alfa 0), ausência de HbA e HbF. Se não tenho cadeia alfa, não tenho como formar HbA.
- ❑ Possibilidade de morte fetal intra-utero.
  
- ❑ **Doença por HbH:**
- ❑ Predomínio de HbA (alfa 1). HbH com 5 a 30% verificado na eletroforese há Hb
- ❑ Diagnostico de anemia falciforme e talassemia – eletroforese de Hb.
  
- ❑ **TTRACO TALASSEMICO**

- ❑ A Hb vai diminuindo.
- ❑ .....
- ❑ A avaliação das cadeias de globina não são usuais. O diagnóstico é baseado na eletroforese de Hb.

#### ❑ SABER

- ❑ Existe a forma menor – alta incidência no nosso meio. Muito subdiagnosticada.
- ❑ Paciente com anemia que não sara.
- ❑ Anemia leve hipocromica microcitica sem gdes evoluções, não melhora com reposição de ferro – em crianças.
- ❑ Beta-talassemias: crianças que nos primeiros meses de vida manifestam anemia, icterícia e esplenomegalia. Hemácias em alvo, reticulocitose, crescimento excessivo do Baco. É importante essas crianças entrarem em terapia de transfusão crônica. A esplenectomia ajuda e muito a necessidade transfusional.
- ❑ Pensar tudo que possa fazer para minimizar a HEMACROMATOSE. O individuo passa a vida inteira tentando combater a hematocromatose.
- ❑ Lembrar dos depósitos de cadeia, instáveis, Barts ou H.