

Talassemias

Marco Antonio Zago

β -TALASSEMIAS

As talassemias constituem um grupo heterogêneo de doenças genéticas, caracterizadas pela redução ou ausência da síntese de um dos tipos de cadeias de globina que formam as hemoglobinas. Consoante a cadeia cuja síntese esteja afetada, são classificadas em α -talassemias ou β -talassemias.

O indivíduo afetado pode ser heterozigoto (tem somente um gene β -talassêmico) ou homozigoto (tem dois genes β -talassêmicos). As talassemias exibem grande heterogeneidade molecular: há diversos subtipos de genes β -talassêmicos, que diferem quanto à gravidade. Assim, muitos homozigotos são na verdade heterozigotos compostos, porque possuem dois genes β -talassêmicos com defeitos moleculares diferentes, o que origina grande variedade clínica.

A doença apresenta-se sob três formas clínicas:

- **Talassemia maior:** forma grave (que se denominava anemia de Cooley), dependente de transfusões, correspondente a homozigotos ou heterozigotos compostos.
- **Talassemia intermediária:** forma sintomática menos grave, com níveis de hemoglobina 8-10 g/dL, em geral não dependente de transfusão.
- **Talassemia menor:** heterozigotos clinicamente assintomáticos podem ser detectados por alterações laboratoriais.

► Fisiopatologia

Todas as manifestações clínicas e hematológicas derivam do desequilíbrio da síntese das cadeias de globina. Na β -talassemia homozigótica a síntese de cadeias β está ausente (denominada β^0 -talassemia) ou muito diminuída (denominada β^+ -talassemia). Nos casos de β^+ -talassemia, a quantidade de síntese residual pode variar de menos 5% a quase 90% em relação ao normal. A reduzida disponibili-

dade de cadeias β limita o número de moléculas completas de Hb por célula, causando microcitose e hipocromia. Por outro lado, o excesso relativo de cadeias α precipita-se nos eritroblastos determinando sua destruição precoce na medula óssea; assim, apesar da hiperplasia eritroide da medula, a liberação de hemácias maduras é deficiente. Além disso, as hemácias contendo cadeias precipitadas são destruídas prematuramente no baço, resultando um quadro hemolítico. As cadeias precipitadas também alteram a membrana eritrocitária, contribuindo para a destruição precoce das hemácias e para a poiquilocitose.

O ritmo da síntese de cadeias de globina pode ser avaliado *in vitro* pela medida da velocidade de incorporação de um aminoácido radioativo nas diferentes cadeias, expresso pela relação não α/α (ou β/α), ou seja, o ritmo de síntese das cadeias do tipo não α (isto é, $\beta + \gamma + \delta$) em relação à síntese de cadeias α (Figura 28.1). Nos indivíduos normais e nos portadores de outras formas de anemias, a relação não α/α é próxima a 1,0, enquanto que nas talassemias o desequilíbrio é variável: na β -talassemia homozigótica a relação não α/α é cerca de 0,3, na β -talassemia heterozigótica é de 0,5 e nas α -talassemias a relação não α/α maior que 1,0, pois há menor produção de cadeias α .

► Patologia molecular

Para facilidade, as lesões moleculares do complexo gênico β , responsáveis pelas formas clássicas de talassemia, variantes de β -talassemia ($\delta\beta$ talassemia, $\epsilon\gamma\delta\beta$ talassemia) e a persistência hereditária da HbF serão analisadas em conjunto.

Há mais de uma centena de alterações dos genes das globinas que determinam talassemia (Tabela 28.1). O efeito da mutação sobre a produção da cadeia de globina depende de seu efeito sobre a quantidade e a qualidade do mRNA: a) suprimem ou reduzem a transcrição do DNA em mRNA; b) a transcrição está normal, mas o processamento do RNA inicialmente produzido no núcleo para

Tabela 28.1

► Exemplos das mutações de ponto que causam talassemias, segundo sua localização na molécula, o defeito funcional que provocam e o resultado sobre a síntese de globinas.

Defeito	Tipo de talassemia
mRNA não funcional	
Códon de término prematuro CD 17 A→T, CD 35 C→A, CD 39 C→T, CD 43 G→T	β^0
Pequena deleção com deslocamento de bases (<i>frameshift</i>) CD 5 -CT, CD 6 -C, CD 8/9 +G, CD16 -C, CD35 -C, CD 41/42 -TTCT	β^0
Mutação do códon de início ATG ATG →AGG, ATG→ ACG	β^0
Processamento anormal do RNA	
Mutações internas nos introns IVS-1 nt6 T→C, IVS-1 nt110 G→A, IVS-2 nt705 T→G, IVS-2 nt745 C→G IVS-1 nt116 T→G, IVS-2 nt654 C→T	β^+
Ativação de sítios crípticos de <i>splicing</i> CD 19 A→G, CD 26 G→A, CD 27 C→T	β^{+*}
Mutações nos limites éxon-íntron IVS-1 nt1 G→A, IVS-1 nt2 T→G, IVS-2 nt849 A→G, IVS-2 nt849 A→C IVS-1 nt5 G→C, IVS-1 nt5 G→T, IVS-1 nt128 T→G, IVS-2 nt843 T→G	β^0 β^+
Redução da transcrição do mRNA (mutações na região promotora)	
-101 C→T, -92 C→T, -88 C→T, -31 A→G, -30 T→A, -28 A→C	β^+
Mutações do sítio de poliadenilação do mRNA (AATAAA)	
AACAAA, AATAAG, AATGAA, AATAGA, A (del AATAA)	β^+
Mutações estruturais (cadeias alongadas ou hiperinstáveis)	
CD 94 +TG (Hb Agnana), CD 110 TC (Hb Showa-Yakushiji)	β^+

* Nesses casos, a mutação na região codificadora determina a troca de um aminoácido na cadeia e a síntese de hemoglobinas com estrutura anormal. (denominadas, respectivamente, Hb Malay, HbE e Hb Knossos), e devido ao defeito no processamento, a hemoglobina mutante é produzida em ritmo reduzido.

formar o mRNA maduro não ocorre ou está reduzido; c) o mRNA é produzido em quantidade normal, mas tem um defeito na região codificadora que impede a tradução de uma cadeia peptídica de globina normal.

Os defeitos gênicos das talassemias podem agrupar-se de forma simples em três categorias: a) grandes deleções (de seiscentos a mais de 20 mil nucleotídeos); b) pequenas deleções ou inserções de uma, duas ou quatro bases; c) mutações de ponto. As lesões moleculares responsáveis das β -talassemias são em sua maioria mutações pontuais que afetam a qualidade ou a quantidade do mRNA produzido.

- **Deleções.** São raras, e incluem dois grupos de deleções parciais do gene β em que há completa ausência de síntese da cadeia β .
- **RNA não funcional.** São β^0 talassemias em que há produção de mRNA que não pode ser traduzido, porque: a) uma mutação pontual introduz no mRNA um códon de término, interrompendo a síntese proteica; um exemplo comum desse tipo de mutação na re-

gião do Mediterrâneo é a troca C-T no códon 39 da cadeia β ; b) uma deleção ou adição de uma, duas ou quatro bases, com deslizamento do quadro de leitura (*frameshift mutation*) do mRNA a partir do ponto da mutação, podendo surgir mais adiante um códon de término que interrompe a leitura. A causa mais comum de β -talassemia na China é a inserção de um nucleotídeo na posição 41-42, alterando a leitura do mRNA, e interrompendo a síntese de cadeias na posição 59, onde aparece uma trinca UGA.

- **Anormalidades no processamento do RNA.** O RNA inicialmente transcrito contém os éxons e os introns. A retirada dos introns é essencial para formar um mRNA funcional. Mutações nas uniões éxon-íntron (ou próxima a elas) impedem ou dificultam a retirada do íntron, originando β -talassemia. Algumas mutações internas no íntron ou na região codificadora podem trazer um efeito inverso, criando um novo sítio (anômalo) de ruptura-união, e cada molécula de RNA poderá então ser processada por

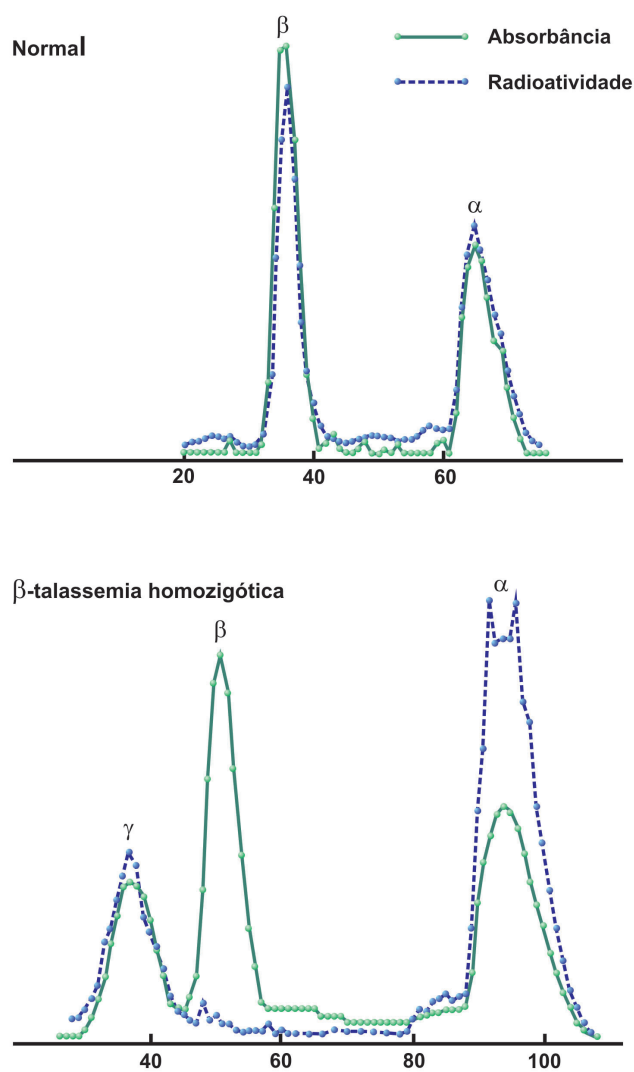


Figura 28.1 Medida da síntese de globinas *in vitro*. Reticulócitos foram incubados em meio contendo H^3 -leucina e a hemoglobina sintetizada foi separada, a globina precipitada, e as diferentes cadeias de globina foram separadas por cromatografia em CM-celulose. A linha pontilhada indica a radioatividade incorporada em cada cadeia. Em normais (acima) ocorre a síntese de cadeias α e β em quantidades equivalentes (relação $\beta/\alpha = 1,0$). No paciente talassêmico maior (embaixo) não há síntese de cadeias β (portanto, não há síntese de HbA, sendo o caso classificado como β^0 -talassemia homozigótica). Neste paciente, além das cadeias α há síntese de cadeias γ , que eluem mais precocemente que as cadeias β (correspondendo à síntese de HbF. As cadeias β observadas no paciente provêm de HbA que ele recebeu em transfusões anteriores.

via normal (RNA funcional) ou alternativamente pela via anômala (mRNA não funcional). Essas mutações causam β^+ -talassemia, e a quantidade de cadeias β produzidas dependerá da proporção de moléculas de mRNA processadas pela via normal. Dois tipos de β^+ -talassemia no Mediterrâneo são produzidas por esse tipo de mutação: a) substituição na posição 110 do íntron 1 (IVS-1 110); b) substituição T-C na posição 6 do íntron 1 (IVS-1 6) que produz uma forma muito benigna de β^+ -talassemia (inicialmente descrita como β -talassemia do tipo português).

- **Outras anormalidades.** Mutações nas regiões reguladoras que antecedem os genes (CAT box e TATA box) diminuem a eficiência da transcrição do mRNA, originando β^+ -talassemia porque a quantidade de mRNA está reduzida. Mutações do sinal de poliadenilação dificultam a adição da cauda poli-A ao mRNA, que se torna assim mais instável.
- **Delta- β -talassemias.** São causadas por deleções que eliminam ou inativam os genes δ e β , de forma que nos heterozigotos não há aumento de HbA₂, mas caracterizam-se pelo aumento dos níveis de HbF.
- **Gama-delta- β -talassemias.** São deleções muito grandes, que se iniciam antes do gene e têm extensão variável: em alguns casos eliminam o gene β , mas em outros casos (tipo Holandês e tipo Inglês) conservam o gene β que, apesar de estar presente, está inativo. Somente alguns heterozigotos foram observados até o presente: caracterizam-se por hemólise neonatal e, na vida adulta, microcitose e hipocromia sem aumento de HbA₂ (talassemia silenciosa do tipo 2). Nesses casos, a ausência da síntese de cadeias deve-se à deleção do LCR (*Locus Control Region*), uma região localizada a 5' do gene ϵ que é essencial para a expressão dos genes do complexo $\gamma\delta\beta$.
- **Persistência Hereditária de HbF (PHHF).** São situações assintomáticas em que persiste a síntese de quantidades apreciáveis de HbF durante a vida adulta. A síntese de cadeias de globinas é equilibrada, e não há manifestações clínicas. Podem ser pancelulares (ou seja, a HbF está distribuída homoganeamente em todos os eritrócitos) ou heterocelulares (alguns eritrócitos têm HbF e outros não). Podem ser causadas por: a) **deleção:** representadas pela PHHF dos Negros tipo I, PHHF tipo II (Gana) e a PHHF do tipo indiano ($\delta\beta$ -talassemia tipo indiano), e caracterizam-se pela ausência de expressão do gene β *in vivo* e elevada produção de cadeias γ e δ ; b) mutações de ponto em regiões reguladoras dos genes γ , conservam a atividade do gene β .

► Manifestações clínicas

Os heterozigotos são habitualmente assintomáticos, embora o defeito possa ser detectado por exames laboratoriais. Os portadores de dois genes anormais (os homozigotos e os heterozigotos compostos) têm manifestações clínicas que podem variar desde anemia grave incompatível com a vida até formas benignas praticamente assintomáticas. As formas sintomáticas mais graves caracterizam-se por uma associação de graus variáveis de anemia hemolítica hipocrômica, hiperplasia eritroide da medula óssea, hepatomegalia, esplenomegalia, retardo do desenvolvimento somático e sexual, e deformidades do esqueleto evidentes nos ossos do rosto e do crânio.

- **Anemia.** Com suas manifestações habituais de astenia, palidez e fraqueza muscular, taquicardia, sopros no precórdio, insuficiência cardíaca, menor desen-

volvimento físico e sexual, e maior suscetibilidade a infecções. Nos homozigotos constitui a manifestação mais importante, sendo em geral detectada no primeiro ano de vida; níveis de hemoglobina abaixo de 7 g/dL são comuns, e na ausência de tratamento produzem quadros clínicos muito exuberantes. Alguns pacientes, embora sintomáticos, mantêm níveis de hemoglobina mais elevados (7-10 g/dL) e são classificados como talassêmicos intermediários. Finalmente, os heterozigotos têm níveis discretamente diminuídos de hemoglobina, detectável em exame hematológico, mas habitualmente são assintomáticos.

- **Hipodesenvolvimento somático e sexual.** Menor crescimento pômbero-estatural, redução da massa muscular e ausência ou retardo da maturidade sexual nos pacientes que alcançam a adolescência.
- **Hiperplasia da medula óssea.** Existe uma impressionante hiperplasia eritroide da medula óssea, aumentada de sete a trinta vezes em relação ao normal. As principais consequências dessa grande massa de tecido medular são: a) *shunt* de uma grande fração do débito cardíaco, produzindo uma expansão de 70-100% do volume circulante e contribuindo para a anemia dilucional; b) um grande desvio de nutrientes e energia alimentar para a medula óssea; c) aumento da absorção gastrointestinal de ferro; d) alterações ósseas. A hiperplasia da medula óssea é ineficaz porque não tem nenhum efeito benéfico, uma vez que a maioria das células proliferantes é destruída na medula óssea. A destruição contínua dessa grande massa de precursores eritroides leva à liberação de enzimas intracelulares (desidrogenase láctica) e ao aumento da produção de derivados dos ácidos nucleicos e da hemoglobina (ácido úrico e bilirrubinas).
- **Alterações ósseas, dentárias, faciais e articulares.** A intensidade das anormalidades ósseas reflete, em geral, a gravidade da doença ou a eficiência do tratamento. São particularmente evidentes no crânio e no rosto: protuberância da região frontal e das regiões malares, depressão na ponta do nariz e horizontalização dos orifícios nasais, hipertrofia dos maxilares tendendo a expor dentes e gengiva superiores. Aumenta a facilidade de ocorrer fraturas esqueléticas. As anormalidades ósseas podem ser evidenciadas ao exame radiológico (Figura 28.2).
- **Esplenomegalia e hipersplenismo.** O aumento do baço nos pacientes que não são adequadamente transfundidos pode ser muito importante, chegando a provocar abaulamento do abdome. A esplenomegalia pode provocar trombocitopenia ou neutropenia, como também pode agravar a anemia devido à expansão do volume plasmático e à diminuição da sobrevivência das hemácias próprias ou transfundidas. O aumento moderado do baço nos primeiros anos de vida pode regredir com as transfusões, e muitos pacientes corretamente tratados não apresentam es-

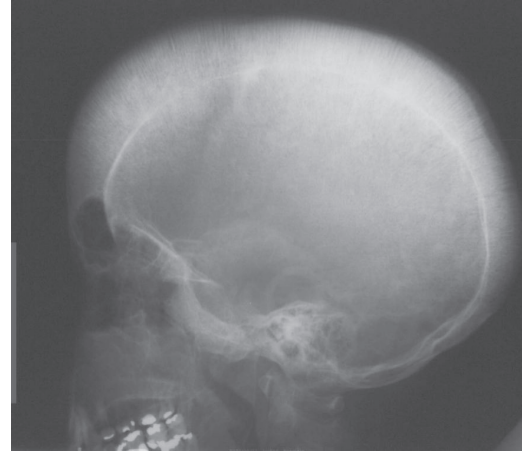


Figura 28.2 Radiografia de crânio de paciente com talassemia, homozigótica, mostrando o alargamento de díploe consequente à hiperplasia crônica de medula óssea.

plenomegalia. No entanto, as grandes esplenomegalias geralmente não regredem, e nesses casos pode ser necessária a esplenectomia para reduzir a exigência de transfusões ou a trombocitopenia.

- **Sobrecarga de ferro.** O excesso de ferro nos talassêmicos tem duas origens: maior absorção intestinal e o ferro liberado das hemácias recebidas nas transfusões. Talassêmicos adultos, tratados com transfusões, sem quelantes de ferro, tinham em média 1,5 g de ferro/kg de peso quando morreram de complicações cardíacas entre 15 e 28 anos (normal 30-45 mg/kg). As crianças mantidas assintomáticas em regime de transfusões regulares acumulam uma média de 28 g de ferro ao chegar aos 11 anos de idade, época em que começam a surgir as primeiras complicações do excesso (uma criança normal, nesta idade, deveria ter cerca de 1g de ferro no organismo). As principais manifestações da sobrecarga de ferro dos talassêmicos são: retardo no crescimento e na maturidade sexual, anormalidades endocrinológicas, especialmente diabetes melito, escurecimento da pele e alterações cardíacas. As consequências do excesso de ferro são as causas de mortes mais frequentes nos talassêmicos a partir da segunda década de vida.
- **Alterações endócrinas.** Além do atraso no crescimento e da puberdade, estes pacientes podem apresentar diabetes e hipoparatiroidismo.
- **Alterações cardíacas.** Antes do uso generalizado de hipertransfusões e terapia quelante, as anormalidades cardíacas começavam na infância com sopros cardíacos e progrediam para cardiomegalia, hipertrofia do ventrículo esquerdo e alterações do ritmo e condução no ECG. A partir da segunda década surgiam pericardites na metade dos pacientes e insuficiência cardíaca na maioria. Este quadro refletia os efeitos combinados da anemia e o excesso de ferro sobre o coração, e a maioria dos pacientes morria

alguns meses depois de começar a insuficiência cardíaca. Atualmente, o uso regular de transfusões evita as alterações cardíacas que somente vão aparecer na adolescência ou na idade adulta, na dependência de quão rigoroso foi o uso de quelantes. Os ecocardiogramas, ECG de 24 horas (“Holter”) e angiocardiografias isotópicas com ^{99m}Tc demonstram alterações morfológicas e funcionais muito antes do aparecimento das manifestações clínicas. A Ressonância Magnética (MRI) é um excelente método não invasivo para avaliar a quantidade de ferro depositada no tecido cardíaco. A cardiomegalia e a circulação hiperdinâmica dos primeiros anos de vida podem ser revertidas ou evitadas pelas transfusões. As complicações da segunda década de vida e a probabilidade de morte cardíaca podem ser muito reduzidas com o uso regular de quelantes de ferro.

- **Alterações hepáticas.** O comprometimento hepático da enfermidade se deve ao excesso de ferro e à hepatite viral. Nos adolescentes são comuns lesões grosseiras dos hepatócitos, grandes grânulos de hemossiderina, número excessivo de trabéculas de colágeno e lesões cirróticas avançadas. O uso regular de quelantes de ferro impede ou retarda a evolução das lesões hepáticas. Outra causa de lesão hepática nos pacientes dependentes de transfusões são as hepatites virais dos tipos B ou C. Apesar de a morte por insuficiência hepática ser rara na talassemia, as lesões hepáticas podem determinar alterações do metabolismo hormonal, intolerância à glicose e níveis de ferritina sérica desproporcionalmente elevados.

► Formas clínicas

- **Talassemia maior.** Corresponde à forma mais grave da enfermidade, dependente de transfusão. As manifestações surgem durante o primeiro ano de vida: menor aumento de peso, episódios de febre, diarreia, apatia, irritabilidade e palidez. O diagnóstico depende dos exames de laboratório da criança e dos pais. Nessa fase precoce não há alterações ósseas e a esplenomegalia é discreta. As manifestações desaparecem com o início do tratamento correto, e o crescimento se desenvolve normalmente. Na ausência de tratamento o quadro clínico se agrava progressivamente, e a morte ocorre geralmente na primeira década de vida. Há anemia intensa (hemoglobina abaixo de 7 g/dL), esplenomegalia volumosa, atraso no crescimento, redução da massa muscular e alterações características craniofaciais. Atualmente são raros os talassêmicos maiores que não recebem tratamento, embora ainda sejam comuns os casos de crianças tratadas inadequada ou tardiamente, que demonstram somente parte das manifestações clínicas.
- **Talassemia intermediária.** Denominação que se aplica aos casos sintomáticos que não dependem de transfusões regulares, mantendo níveis de Hb

de 7-11 g/dL espontaneamente. Resulta, em geral, da combinação de defeitos genéticos como homozigose para genes β^+ -talassêmicos de menor gravidade (como IVS-1 nt 6) ou de combinação do gene β -talassêmico grave com β^+ -talassemia particularmente benigna (como β -talassemia “silenciosa” de tipo 1) ou de associação de $\delta\beta$ - com β^+ -talassemia. As manifestações clínicas predominantes são grande esplenomegalia, redução da massa muscular, úlceras crônicas nas pernas, e alterações faciais. O crescimento de grandes massas de tecido hematopoético extramedular pode causar sintomas compressivos, como massas paravertebrais intratorácicas. A anemia crônica pode se acentuar quando ocorrem infecções ou pela carência associada de folatos.

- **Talassemia menor (talassemia heterozigota).** Os heterozigotos β -talassêmicos são habitualmente assintomáticos, com níveis de Hb em média ligeiramente diminuídos. Reduções mais acentuadas dos níveis de hemoglobina podem ocorrer: a) na infância; b) na presença de infecções ou processos inflamatórios crônicos; c) durante a gravidez. Particularmente nos primeiros anos de vida, é necessária cautela para não confundir uma simples talassemia heterozigótica com uma forma mais grave dependente de transfusão.

► Diagnóstico

Homozigoto

- Achados clínicos
- Heterozigose nos dois pais
- **Sangue:** anemia (Hb inferior a 9,0 g/dL), hipocromia, anisopoiquilocitose intensa, esquizócitos, hemácias e eritroblastos com granulações basófilas, hemácias em alvo, eritroblastos, desvio à esquerda dos granulócitos.
- Quando há hiperesplenismo, pode ocorrer leucopenia ou mais comumente plaquetopenia.
- **Hemoglobinas:** aumento da HbF, em geral de 20-100% do total (em alguns casos muito benignos, como homozigose para IVS-1 nt 6, a HbF pode ser tão baixa como 5%); Hb A₂ do paciente muito variável, não tem valor diagnóstico (em contraposição, os pais, sendo heterozigotos, têm elevação da HbA₂).

Heterozigoto

- Assintomáticos
- Níveis de Hb ligeiramente diminuídos (10,5-13,0 g/dL, mas podem ser mais baixos durante a gravidez ou nos primeiros anos de vida), microcitose e hipocromia com ferro sérico normal (ou às vezes ligeiramente elevado).
- **Hemoglobinas:** aumento da Hb A₂ (3,5 a 6,0%), HbF normal ou ligeiramente elevada (< 5%). Existe uma forma rara em que HbA₂ e HbF estão elevadas no heterozigoto.

- **$\delta\beta$ -talassemia:** o heterozigoto não tem aumento da HbA₂, porém aumento da HbF de 5-15%.

TRATAMENTO

O tratamento conservador da talassemia maior fundamenta-se em transfusões de sangue, terapêutica quelante, esplenectomia e apoio psicológico. Com o emprego dessas medidas, a talassemia deixou de ser uma doença letal na infância com sobrevida mediana inferior a cinco anos, transformando-se em uma doença crônica, com desenvolvimento próximo ao normal e vida mediana superior a 25 anos. Alternativamente, o transplante de medula óssea pode erradicar a doença, substituindo a medula anormal pelo tecido hemopoético de doador saudável ou heterozigoto.

- **Transplante de medula óssea.** As complicações são menores quando o transplante é realizado mais precocemente, antes que apareçam os efeitos deletérios das transfusões e da sobrecarga de ferro, especialmente doença hepática, diabetes ou cardiopatia. Quando o transplante é realizado antes que se desenvolvam as manifestações da sobrecarga de ferro ou de hepatite viral, a mortalidade em transplantes de doadores familiares HLA-idênticos é menor do que 10%, mas as complicações (em especial rejeição e doença do transplante-verso-hospedeiro) são mais frequentes em adultos. Em casos selecionados o sucesso do procedimento varia de 70 a 90%, mesmo com doadores não aparentados. Transplantes usando sangue de cordão umbilical são bem-sucedidos, pelo pequeno peso do receptor e menor risco de GVHD; por isso, as famílias devem ser alertadas para o possível uso do sangue de cordão de um irmão recém-nascido para tratar o talassêmico. A decisão de fazer o transplante deve ser tomada de comum acordo com a família, depois sopesar as vantagens e riscos de um tratamento curativo, mas que tem complicações mortais ou altamente agressivas, em comparação com tratamento conservador muito exigente, acompanhado de complicações variáveis, mas que permite ao paciente alcançar a idade adulta.
- **Transfusões.** Um programa regular de transfusões de sangue, procurando manter níveis de Hb superiores a 10 g/dL é acompanhado de efeitos favoráveis sobre o crescimento e a atividade física, redução da hiperplasia da medula óssea e, como consequência, redução ou ausência de deformidades ósseas e de esplenomegalia. Os benefícios são mais evidentes quando o regime é iniciado precocemente na vida, mas mesmo crianças mais idosas, que já tenham desenvolvido esplenomegalia ou que apresentem deformidades faciais ou hipodesenvolvimento, também se beneficiam do tratamento correto. É indicado transfundir 20 mL/kg de concentrado de hemácias (com menos de sete dias), isento de *buffy coat* ou usando filtros de leucócitos, a cada 3-4 semanas, procurando manter a concentração de hemoglobina pré-transfusional aci-

ma de 10-12 g/dL; quando há sinais de sobrecarga cardíaca ou a concentração de hemoglobina é inferior a 5 g/dL, a quantidade a ser transfundida inicialmente deve ser reduzida para 5-10 mL/kg, repetindo-se as transfusões após 2-3 dias. O tratamento com transfusões deve ser iniciado assim que tenha sido estabelecido o diagnóstico de talassemia homozigótica e os níveis de hemoglobina tenham permanecido abaixo de 6,5-7,0 g/dL por mais de duas semanas, na ausência de fatores intervenientes, como infecções.

- **Terapêutica quelante.** Na talassemia maior ocorre progressivo acúmulo de ferro no organismo, que se deve a duas causas principais: transfusões e aumento da absorção intestinal de ferro determinado pela hiperplasia eritroide da medula óssea. Manifestações clínicas como retardo do crescimento e insuficiências endócrinas surgem quando a sobrecarga atinge 0,75 g de ferro/kg, ao passo que sobrecargas de 1,0-1,5 g/kg são incompatíveis com a vida. Por isso, todo talassêmico tratado com transfusões tem de fazer tratamento regular com quelante de ferro, parenteral ou oral.
Quelante parenteral: A desferroxamina é utilizada no tratamento da doença há mais de trinta anos, tem alta eficiência, mas o uso por infusão subcutânea prolongada diária tende a causar alta taxa de abandono do tratamento. Algumas recomendações práticas ao uso da DF compreendem: a) a dose recomendada é de 20-40 mg/kg/dia, 5-6 dias por semana, por infusão subcutânea lenta (8-12 horas) empregando bomba de infusão apropriada; b) doses maiores (200 mg/kg) podem ser usadas endovenosamente durante as transfusões; d) efeitos colaterais da droga são raros; os mais comuns são catarata, alterações do campo visual e ototoxicidade; e) o uso de 100-200 mg/dia de vitamina C, no momento de iniciar a infusão de DF aumenta a excreção; doses maiores de vitamina C não devem ser utilizadas, pois há risco de precipitar insuficiência cardíaca; f) a terapêutica quelante deve ser iniciada cerca de um ano após o início do programa de transfusões, quando a ferritina sérica atinge valores acima de 1.000-1.500 $\mu\text{g/L}$. Essa terapêutica somente é eficiente se utilizada com regularidade ao longo de toda a vida. O uso eventual de DF, por períodos limitados, não produz qualquer benefício. **Quelantes orais:** Recentemente introduzidos, têm eficiência comprovada para remover ferro em pessoas com sobrecarga, podendo ser usados para pacientes que não podem ou não querem tomar o quelante parenteral. Não há ainda consenso quanto ao uso isolado de quelante oral para substituir o parenteral, mas parece haver vantagem na associação das duas formas de quelação. A maior vantagem desses medicamentos em comparação com a desferroxamina é a maior aceitação e adesão ao tratamento. Deferiprone (Ferriprox): 75 mg/kg peso/dia dividido em três doses; efeitos adversos mais comuns são: náuseas, vômitos e dores abdominais nas primeiras semanas, dores articulares e artrites, neutropenias, e agranulocitose. A ocorrência de agranulocitose em

0,5-1,2% dos pacientes é contraindicação formal para reinício do tratamento. Deferasirox (Exjade): 5-20 mg/kg peso/dia via oral, uma vez ao dia; principais efeitos adversos, em geral passageiros: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e erupção cutânea.

- **Esplenectomia.** Esplenomegalia ocorre em todos os talassêmicos maiores não transfundidos ou transfundidos irregularmente, e em uma parcela daqueles sob regime regular de transfusões. A esplenomegalia é também achado frequente na talassemia intermediária. A esplenectomia é medida auxiliar no tratamento da doença, a ser empregada quando há sinais de que as complicações sobrepujam os benefícios da presença do baço. As indicações mais geralmente aceitas para a esplenectomia são: a) plaquetopenia; b) esplenomegalia vultosa, especialmente se acompanhada de dor ou desconforto abdominal; c) elevado consumo transfusional de sangue, excedendo 240 mL de hemácias/kg peso/ano para manter nível mínimo de Hb de 10 g/dL. Após a esplenectomia o consumo transfusional costuma baixar para 190 mg/kg/ano. A mais importante complicação da esplenectomia é a septicemia por *Streptococcus pneumoniae* ou outros germes gram-positivos, de evolução rapidamente fatal. Por isso, deve-se retardar a cirurgia, se possível, até os cinco anos de idade, aplicar vacina antipneumocócica antes da esplenectomia e usar antibioticoterapia profilática com penicilina oral, duas vezes ao dia, ou uma injeção de penicilina benzatina a cada 15-21 dias nos primeiros anos após a cirurgia ou até a adolescência. Quando houver plaquetose (plaquetas > 500.000 – 600.000/ μ L) considerar o uso profilático de antiplaquetários como aspirina, e de heparina fracionada em episódios cirúrgicos. Outra complicação da esplenectomia que exige atenção é a hipertensão pulmonar.
- **Apoio psicológico.** A talassemia envolve importantes problemas psicológicos e sociais para o paciente e para a sua família. Alguns desses problemas são resolvidos com o apoio do médico, outros podem exigir a participação de um psicólogo. O paciente e a família devem ser esclarecidos sobre a natureza hereditária da doença, sua evolução, complicações e tratamento. O benefício em longo prazo do uso da terapêutica quelante deve ser continuamente reforçado. A adolescência representa período particularmente difícil, em especial quando há retardo do crescimento e da puberdade. Nessa idade, os pacientes, com frequência, procuram abandonar a terapêutica quelante, o que deve ser evitado.
- **Complicações adicionais.** Mais de 30% dos talassêmicos adultos tratados regularmente com transfusões acabam contaminados com hepatite C que, associada à sobrecarga de ferro, causa a fibrose hepática. O crescimento físico costuma ser retardado, especialmente a partir do início da segunda década de vida. Retardo ou ausência do desenvolvimento sexual frequentemente exige terapêutica hormonal substitutiva. As lesões determinadas pela sobrecarga de ferro no pâncreas e fígado refletem-se em alterações do metabolismo de hidratos de carbono, que variam desde uma curva anormal de glicemia no teste de GTT até diabetes melito franco. Pericardite, arritmias e insuficiência cardíaca são as manifestações da sobrecarga de ferro no coração, e frequentemente representam a causa de morte na doença.
- **Osteoporose.** Mais de metade dos talassêmicos maiores desenvolvem osteoporose ou osteopenia após a adolescência, com aumento da ocorrência de fraturas. As causas são múltiplas, envolvendo hiperplasia da medula óssea, alterações endócrinas, sobrecarga de ferro, efeito da desferroxamina (quelante de metais) e restrição de exercício físicos.
- **Sobrecarga de ferro cardíaca.** Sinais de sobrecarga acentuada, documentadas por queda da fração de ejeção do VE abaixo de 60% ou queda de T2* de MRI abaixo de 10 ms exige intervenção vigorosa, em geral com associação de quelante parenteral (desferal) com quelante oral; valores de T2* na faixa de 10-20 ms estão associados a aumento moderado do risco de ocorrência de eventos cardíacos.
- **Tromboembolismo.** Tromboembolismo ocorre mais frequentemente em talassêmicos do que em população geral, especialmente em pacientes com talassemia intermediária ou após a esplenectomia. Não há consenso sobre a conduta, mas como contagem de plaqueta acima de 500.000/ μ L é indicador independente de tromboembolismo em pacientes esplenectomizados, há um fundamento racional para o uso de aspirina profilática nesses pacientes.
- **Talassemia menor.** Os heterozigotos são clinicamente assintomáticos e habitualmente não exigem tratamento, apesar de apresentarem microcitose, hipocromia e níveis de Hb ligeiramente inferiores aos normais. A queda de Hb costuma acentuar-se em mulheres heterozigotas durante a gravidez, mas raramente necessitam de transfusões se forem tratadas de maneira apropriada para evitar carências concomitantes de ferro e folatos.
- **Talassemia intermediária.** Pacientes que mantêm Hb entre 7 e 9 g/dL são geralmente pouco sintomáticos e podem ser acompanhados sem transfusões, porém após a adolescência a sintomatologia em geral se acentua, exigindo início de tratamento com transfusões regulares. As principais recomendações para esses pacientes são: a) transfusões quando houver queda de hemoglobina durante gravidez ou infecção; b) úlceras de pernas devem ser tratadas com repouso, cuidados locais, transfusões, e podem exigir a intervenção de cirurgia reparadora; c) transfusões regulares se houver deformidades ósseas importantes, aumento progressivo do baço, úlceras de pernas persistentes ou insuficiência cardíaca; d) uso crônico de quelante, pois mesmo na ausência de transfusões regulares há acúmulo de ferro, suplementação de folatos e de vi-

tamina C oral. A sobrecarga de ferro deve ser comprovada e monitorada regularmente pela dosagem de ferritina sérica acima de 1.000 µg/L; d) esplenectomia quando houver plaquetopenia ou sintomas devido à grande esplenomegalia. A esplenectomia pode ainda causar a elevação do nível espontâneo de Hb desses pacientes; essa elevação, mesmo quando ligeira, pode acarretar significativa melhora clínica; e) transfusões: uma vez que se observa que o paciente passa a ser dependente de transfusões, essas não devem ser usadas irregularmente (“quando a anemia se acentua mais”), mas sim devem ser colocados em um regime de transfusão regular para manter Hb acima de 10 mg/dL.

α-TALASSEMIA

Os indivíduos normais têm quatro genes α ativos. As α-talassemias classificam-se em quatro quadros clínicos e de laboratório: portador silencioso (três genes ativos), traço α-talassêmico (dois genes α), enfermidade por HbH (resta apenas um gene α ativo) (Tabela 28.2). Como há menor síntese de cadeias α, ocorre um excesso de cadeias não α que se tetramerizam formando a HbH (β₄) no adulto ou Hb Bart's (γ₄) no recém-nascido.

- **Hidropisia fetal por Hb Bart's.** No homocigoto de α⁰-talassemia, como não há síntese de cadeias α, não há HbA nem HbF; o hemolisado contém unicamente Hb Bart's e pequenas quantidades de HbH e Hb Portland (ξ₂γ₂). Ocorre morte intrauterina ao final da gestação ou poucas horas depois do nascimento. Há uma grande hepatoesplenomegalia e edema semelhantes aos observados na enfermidade hemolítica do recém-nascido. A enfermidade é frequente no sudeste da Ásia, China e Filipinas, não tendo sido observada na América Latina.
- **Doença por HbH.** Nesses pacientes somente um dos quatro genes α está ativo (Figura 28.3). Na vida adulta

predomina a HbA, acompanhada de 5-30% de HbH. No período neonatal predomina a HbF com 10-20% de Hb Bart's e pouca quantidade de HbH. A HbH pode ser identificada por eletroforese ou pela coloração supravital de sangue com azul brilhante de cresil (Figuras 28.4 e 28.5). O quadro clínico é de uma talassemia maior ou intermediária: anemia hemolítica crônica de gravidade variada, esplenomegalia e alterações ósseas. O esfregaço sanguíneo mostra hipocromia e poiquilocitose. A enfermidade foi descrita esporadicamente na América Latina, em Portugal e na Espanha.

- **Traço α-talassêmico.** Corresponde aos heterocigotos de α⁰-talassemia ou homocigotos α⁺-talassemia. São clinicamente normais, porém apresentam microcitose e hipocromia no sangue, e no período neonatal têm cerca de 5-10% de Hb Bart's. Na vida adulta têm hipocromia, e ferro sérico normal; somente podem ser diagnosticados pela medida da relação sintética α/β de 0,7 ou por métodos de análise de DNA.
- **Portador silencioso.** Os heterocigotos de α⁺-talassemia podem ter 1-2% de Hb Bart's no período neonatal e na vida adulta podem ter ligeira hipocromia de detecção difícil, ou o sangue periférico pode ser perfeitamente normal. O único meio seguro de detecção é por métodos de DNA.

► Genética populacional das talassemias

A distribuição geográfica das talassemias está relacionada a dois fatores: a) a origem e a vantagem seletiva das mutações talassêmicas nas regiões onde ocorre malária; b) os movimentos migratórios. As talassemias, as hemoglobinopatias estruturais (HbS, HbC, HbE) e a deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase constituem variações genéticas das hemácias que conferem aos heterocigotos uma proteção seletiva frente à malária por *Plasmodium falciparum*. Assim, tiveram origem e foram selecionadas diferentes mutações que têm efeito protetor semelhante, alcançando altas taxas de prevalência em

Tabela 28.2

- Notação utilizada para descrever os genótipos nas diferentes formas de α-talassemias. A anotação refere-se a cada um dos cromossomos 16 do indivíduo. Assim, o indivíduo normal tem o genótipo αα/αα, e a forma mais comum da doença por HbH é causada por um genótipo do tipo -/- α^{3.5}.

Notação	Estrutura gênica	Consequência
α α	Normal, dois genes α	Normal
- α ^{3.5}	Deleção de 3,5 kb, restando apenas um gene α	α ⁺ - talassemia
- α ^{4.2}	Deleção de 4,2 kb, restando apenas um gene α	α ⁺ - talassemia
α α ^T	Um gene α normal e um gene α inativo devido a mutação de ponto	α ⁺ - talassemia
- -	Deleção que elimina os dois genes α; dependendo da extensão é subclassificada em — MED, —SEA, —BRIT, —SPAN	α ⁰ - talassemia
- (α ^{5.2}), -(α ^{20.5})	Deleções de 5,2 kb ou de 20,5 kb que eliminam o gene α ₂ e parte do gene α ₁ , ficando ambos inativos	α ⁰ - talassemia

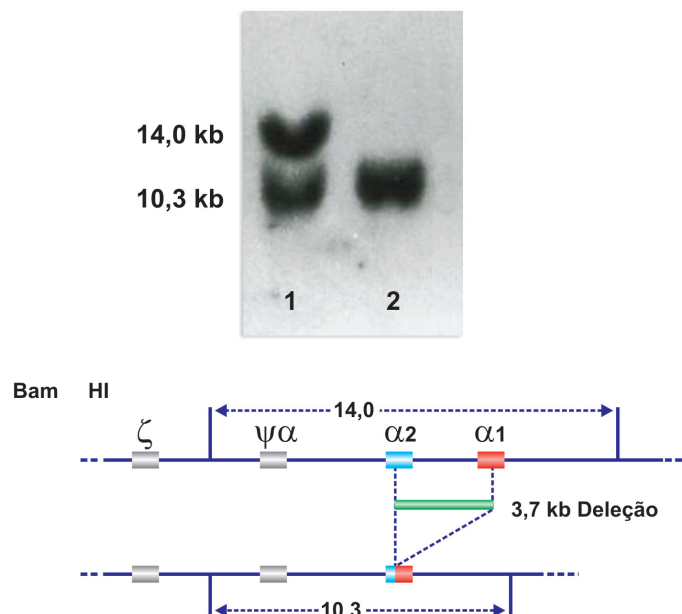


Figura 28.3 Deleção de gene α na talassemia, a parte inferior da figura encontra-se um esquema do complexo de genes α -símile, mostrando a deleção de 3,7 kb que caracteriza a forma mais comum de deleção α -talassêmica, formando-se um gene híbrido $\alpha_2\alpha_1$. No alto da figura está um autorradiograma de *Southern blotting* de DNA digerido com *Bam* HI: (1) heterozigoto contendo um cromossomo normal com dois genes α (fragmento de 14 kb) e um cromossomo com deleção de 3,7 kb (faixa de 10,3 kb); (2) doença por HbH, havendo um cromossomo sem genes α (que não produz sinal) e um cromossomo com apenas um gene α (faixa de 10,3 kb).

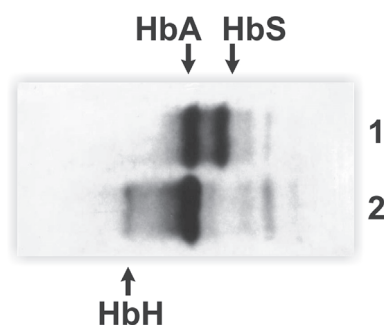


Figura 28.4 Eletroforese de hemolisado de paciente com doença por HbH em pH alcalino (comparado com o hemolisado de um heterozigoto de HbS). Observe a faixa de HbH migrando mais rapidamente do que a HbA, correspondendo a 8% do total de hemoglobina.

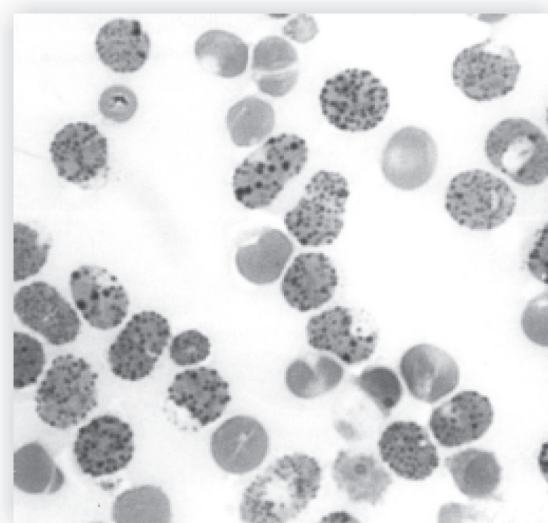


Figura 28.5 Esfregaço de sangue periférico de paciente com doença por HbH após incubação com azul brilhante de cresil. A HbH forma um fino precipitado, distribuído homogeneamente nas hemácias, distinguindo-se do precipitado grosseiro dos reticulócitos.

países mediterrâneos (sul da Europa, Oriente Médio, norte da África), África Tropical, sudeste da Ásia, Índia e sul da China. Entre as grandes correntes migratórias responsáveis pela introdução dessas enfermidades em outras regiões, podemos apontar: a) os escravos negros da África que foram trazidos à América Latina, Caribe e Estados Unidos nos séculos XVI a XVIII, responsáveis pela introdução dos genes de HbS, HbC e α -talassemia por deleção; b) a migração italiana para os Estados Unidos, Brasil e restante da América do Sul no século XIX e princípio do século XX; c) as recentes migrações de caribenhos e africanos para a Inglaterra e França; d) os grandes contingentes de cipriotas, indianos e paquistaneses radicados na Inglaterra; e) os asiáticos orientais chegados mais recentemente aos Estados Unidos, Canadá e Europa, especialmente originários do sudeste asiático.

A Organização Mundial da Saúde calcula que ocorrem anualmente de 10 mil a 20 mil novos casos de α -talassemia homozigótica, e o nascimento de 20 mil a 40 mil crianças com β -talassemia homozigótica, mais da metade deles na Ásia. Na Europa, as maiores prevalências de heterozigotos β -talassêmicos ocorrem na Itália (2-15%), Grécia (8%) e Chipre (18%). Na península ibérica a distribuição é heterogênea,

variando a frequência na população de 0,1 a 2,0%. Estima-se em mais de 4 milhões o número de heterozigotos no sul da Europa, e por volta de 200 mil em Portugal e Espanha. Antes da introdução dos programas de diagnóstico intrauterino, nasciam anualmente ao redor de 650-700 talassêmicos maiores no sul da Europa, número que já vem diminuindo sensivelmente nos últimos anos. A distribuição na América Latina e no Caribe é também bastante heterogênea, sendo os valores 1-2% os mais frequentemente obtidos na busca de detecção de heterozigotos. Nesses países, a β -talassemia foi introduzida principalmente pelos portugueses, espanhóis e italianos.

Do ponto de vista molecular, apesar de existir grande número de mutações que causam as β -talassemias, apenas um pequeno número delas ocorre em cada população. Deste modo, foram descritas cerca de vinte mutações β -talassêmicas entre os mediterrâneos, das quais oito são comuns e somente quatro são responsáveis por mais de 80% dos casos observados. No entanto, a frequência de cada uma das quatro mutações é diferente nas diversas populações mediterrâneas. O estudo molecular das β -talassemias no Brasil corrobora sua origem no mediterrâneo, sendo as três mutações mais comumente observadas no país (Tabela 28.3): a) a β -talassemia resultante da troca C→T, que produz um código de término prematuro no sítio do aminoácido 39 da cadeia β (β^0); b) a troca G→A no primeiro nucleotídeo do primeiro íntron (IVS-I nt 1), que impede o processamento do RNA para retirar o íntron, impedindo a síntese de cadeias β (β^0 -talassemia); c) a substituição A→T no sexto nucleotídeo do primeiro íntron (IVS-I nt 6) (chamada inicialmente

de β -talassemia portuguesa), que determina uma forma benigna de β -talassemia em que a supressão da síntese da cadeia β é apenas parcial. No entanto, no nordeste brasileiro (observações iniciais em Pernambuco) há elevada ocorrência da mutação IVS-I nt6 (chamada “portuguesa”), fazendo com que a forma clínica mais frequente nessa região do Brasil seja a talassemia intermediária; este quadro populacional é, pois, completamente diferente do observado no sul-sudeste.

Os dados populacionais das α -talassemias são mais complexos. As formas sintomáticas graves (hidropisia fetal e hemoglobinopatia H) são comuns na Ásia (Tailândia, China, Indochina). Ao redor de 20% dos negros são heterozigotos para a deleção $\alpha^{3,7}$; no entanto, a doença de HbH é rara e a hidropisia fetal não foi observada nesta raça, pois a α^0 -talassemia (ou seja, a deleção dos dois genes α do mesmo cromossomo) é muito rara entre os negros. Nos países mediterrâneos ocorrem α^0 -talassemia e α^+ -talassemia por deleção e formas sem deleção; por conseguinte, numerosos exemplos de doença de HbH foram descritos na Grécia, Itália, Espanha e Portugal. No Brasil há descrições de alguns casos de doença de HbH (genes de origem negra e mediterrânea). A prevalência de α -talassemia heterozigótica do tipo deleção de $\alpha^{3,7}$ compromete cerca de 20% dos brasileiros negros e dos pacientes negros com anemia falciforme.

Finalmente, as talassemias e as hemoglobinopatias estruturais não foram até agora identificadas em populações de ameríndios não miscigenados, provavelmente devido ao fato de a malária ter sido introduzida recentemente na região, depois da chegada dos europeus no século XV.

Tabela 28.3

► Os quatro defeitos moleculares mais comuns nas β -talassemias no Mediterrâneo e no Brasil.

Mutação	Brasil		Mediterrâneo		
	Sul-Sudeste	Nordeste	Sicília	Espanha	Grécia
CD 39 C→T β^0	47%	3%	36%	64%	17%
IVS-1 nt1 G→A β^0		15%	3%	3%	13%
IVS-1 nt6 T→C β^+	26%	63%	29%	15%	7%
IVS-1 nt110 G→A β^+	14%	8%	27%	8%	43%

Ambas condições produzem microcitose e hipocromia. A confusão mais comum é entre a talassemia **heterozigótica** e carência de ferro. O portador de talassemia heterozigótica é, em geral, assintomático e tem hemoglobina ligeiramente abaixo da média para o seu sexo, mas em geral ainda dentro da faixa da normalidade. Os resultados mais comuns são Hb = 11-12 g/dL, com eritrócitos na faixa de 4-5 milhões/ μ L. Esses valores em geral são estáveis por longo tempo, somente modificando-se se houver uma condição superveniente, como gravidez; particularmente não se modificam com tratamentos com compostos de ferro, e os casos são muitas vezes interpretados erroneamente como “carência de ferro refratária” por médico pouco avisado, após tentativas de tratamento com estes medicamentos. A confirmação é obtida pela dosagem normal de ferro sérico e níveis elevados de HbA₂ (4-5%). (É preciso lembrar que existe uma forma rara de talassemia chamada $\delta\beta$ -talassemia cujos heterozigotos não têm elevação da HbA₂, mas têm elevação da HbF na faixa de 6-10%). A forma **homozigótica** da talassemia (talassemia maior) também produz

hipocromia, mas dificilmente será confundida com anemia ferropriva. Ambas (talassemia maior e anemia ferropriva) podem provocar níveis muito baixos de hemoglobina (4-6 g/dL), mas diferem muito clinicamente e laboratorialmente. Na talassemia maior há sinais de hemólise como esplenomegalia (dependendo da idade do paciente pode ser muito volumosa) e elevação moderada de bilirrubinas. O esfregaço de sangue periférico é também muito característico, com impressionante poiquilocitose e anisocitose, hemácias deformadas, hemácias em alvo, pequenos fragmentos de hemácias (esquizócitos), eritroblastos e algumas vezes desvio à esquerda mieloide, com mielócitos e metamielócitos. Na anemia ferropriva, apesar da microcitose e da hipocromia, não há ou são raras outras anormalidades como a poiquilocitose acentuada, esquizócitos, eritroblastos e desvio à esquerda. A dosagem de HbA₂ não é útil para identificar o homozigoto β -talassêmico, mas a HbF está elevada, correspondendo de 10 a 90% do total. A demonstração de que os pais são heterozigotos (microcitose, hipocromia, elevação da HbA₂) confirma o diagnóstico.

Os dois mais importantes passos antes de iniciar o tratamento da talassemia são: a) assegurar-se do diagnóstico; e b) confirmar que se trata de talassemia maior. Em particular, após o início do tratamento, não é possível distinguir talassemia maior (que exige tratamento transfusional e quelante contínuo pelo resto da vida) da talassemia intermédia (que pode ser tratada sem uso de transfusões e quelação, pelo menos por um longo período na vida). Feito o diagnóstico de talassemia homozigótica, o paciente deve ser observado por um período de semanas ou meses, antes de iniciar o tratamento regular com transfusões. A família deve ser informada do diagnóstico e da evolução da doença, das complicações e opções de tratamento, entre elas a possibilidade de transplante de medula óssea. Se o paciente mantém espontaneamente níveis de hemoglobina acima de 8,0 g/dL, possivelmente não se trata de talassemia maior, e a doença pode ser manipulada sem transfusões regulares. Por outro lado, se o nível de hemoglobina estiver abaixo de 6,5-7,0 g/dL, possivelmente será necessário iniciar um esquema de transfusões regulares. No entanto, antes disso, é necessário tomar algumas precauções: a) repor folatos, pois um talassêmico intermediário pode ter a ane-

mia agravada pela carência concomitante de folatos; b) observar se há grande esplenomegalia; c) observar o comportamento da hemoglobina na ausência de complicações como infecções. A dosagem de hemoglobina deverá ser repetida pelo menos duas vezes após a medida inicial, após reposição de folatos e na ausência de infecções. O tratamento transfusional será iniciado se os níveis de hemoglobina forem consistentemente na faixa de 7,0-8,0 g/dL ou menores. De início o paciente deve ser examinado a cada semana ou a cada duas semanas, até que seja possível manter a hemoglobina acima de 10 g/dL, com uma transfusão a cada 3-4 semanas. Se isto não for possível, porque a hemoglobina cai muito rapidamente, em geral é consequência da hiperatividade do baço, e muito mais raramente devido à presença de anticorpos. Se o consumo transfusional não baixa, após excluir a presença de anticorpos (anemia hemolítica imune superposta), deve ser considerada a possibilidade de esplenectomia, em especial quando há grande esplenomegalia (veja a seção sobre esplenectomia). Finalmente, 10-12 meses após o início do programa regular de transfusões, deverá ser iniciado o tratamento quelante com desferroxamina subcutânea.

quadro 28.3 Quelante parenteral × Quelante oral

A experiência acumulada de muitos anos demonstra que o uso de quelante parenteral é efetivo para reduzir as complicações tardias e aumentar a sobrevivência de homozigotos talassêmicos. No entanto, para ser eficiente a medicação tem de ser tomada regularmente pelo menos seis dias por semana, por infusão subcutânea lenta, em doses adequadas. A adesão a esse tratamento reduz muito com a idade, em geral, a partir da adolescência. A terapêutica oral é muito mais confortável e propensa a contar com uma adesão maior. Será, no entanto, eficiente? Há evidências que sugerem que o uso de quelantes orais é eficiente, embora em geral tenham sido usados em combinação com o quelante parenteral. Dados epidemiológicos de Chipre e observação de pa-

cientes submetidos a longo tempo de tratamento com transfusão sugerem um efeito positivo: em 157 pacientes que receberam quelante oral (após ou concomitantemente ao uso de quelante parenteral) não houve eventos cardíacos (arritmias ou insuficiência cardíaca) ou morte por causa cardíaca, enquanto em 359 pacientes tratados apenas com desferal houve 52 e 15 ocorrências, respectivamente (Tabela 28.4). Da mesma forma, monitoramento por um ano de pacientes tratados apenas com desferal ou com combinação desferal e deferiprone mostrou uma melhora mais acentuada da função cardíaca (aumento da fração de ejeção do VE) e diminuição dos depósitos de ferro no miocárdio (aumento de T2* na MRI) no grupo sob terapêutica combinada.

Tabela 28.4

► Efeito de quelação parenteral ou combinada na prevenção de eventos e mortes por complicações cardíacas (dados de Brogna-Pignatti *et al*, 2006).

	Apenas Parenteral (n = 359)	Parenteral + Oral (n = 157)
Eventos cardíacos	14,5%	0%
Mortes cardíacas	4,0%	0%

quadro 28.4 Diagnóstico de doença por HbH

Uma criança de nove anos é trazida ao hematologista porque tem anemia há vários anos. O pediatra inicialmente fez o diagnóstico de anemia ferropriva, mas o tratamento com sulfato ferroso oral ou injetável não teve qualquer efeito. Ao exame físico, apesar de moderadamente anêmica, a menina não mostra retardo do desenvolvimento físico ou intelectual, e tem uma esplenomegalia discreta, com o baço palpável a 5 cm da borda costal. O exame hematológico mostra Hb = 7,5 g/dL, GV = $3,7 \times 10^6/\mu\text{L}$, hipocromia, raros eritroblastos, e ausência de outras anormalidades eritrocitárias, como esferócitos ou hemácias falcizadas. A dosagem de ferro sérico foi de 220 $\mu\text{g/dL}$ e a bilirrubina total de 3 mg/dL, sendo a bilirrubina direta de 0,8 mg/dL. As dosagens de HbF e de HbA₂ na criança e nos pais foram normais. A eletroforese de hemoglobinas dos pais foi normal, mas na criança demonstrou uma faixa de hemoglobina migrando mais rapidamente que a HbA em pH alcalino, pouco proeminente (correspondendo a

cerca de 8% do total) (Figura 28.4). Suspeitando que essa faixa correspondesse à HbH, o hemolisado foi examinado por eletroforese em tampão fosfato, revelando a faixa anormal correspondente à HbH apenas no sangue da criança, ausente no sangue dos pais e dos controles. Amostras de sangue fresco da criança e dos pais foram incubados a 37 °C por uma hora com azul brilhante de cresil a 1%, e em seguida os esfregaços foram examinados sem fixação ou outra coloração (coloração supravital). Na maioria das hemácias da criança foi observado um fino precipitado, correspondente à HbH, que se distingue claramente do precipitado mais grosseiro observado nos reticulócitos, confirmando assim o diagnóstico de doença por HbH (Figura 28.5). A forma heterozigótica não pôde ser demonstrada nos pais, exceto pela discreta hipocromia observada no esfregaço do pai. De fato, as formas heterozigóticas de α -talassemia em adultos somente podem ser confirmadas com certeza por métodos de biologia molecular.

REFERÊNCIAS CONSULTADAS

1. Amselem S, Nunes V, Vidaud M, Estivill X, Wond C, d'Auriol L, et al. Determination of the spectrum of β -thalassemia genes in Spain by the use of dot-blot analysis of amplified β -globin DNA. *Am J Hum Genet.* 1988;43:95-100.
2. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171-9.
3. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet.* 2002;360:516-20.
4. Araújo AS, Silva WA, Leão SA, Bandeira FC, Petrou M, Modell B, et al. A different molecular pattern of beta-thalassaemia mutations in northeast Brazil. *Hemoglobin.* 2003;27:211-7.
5. Bertuzzo CS, Sonati MF, Costa FF. Hematological phenotype and the type of β -thalassaemia mutation in Brazil. *Braz J Genet.* 1997;20:319-21.
6. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassaemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:40-7.
7. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassaemia major. *Blood.* 2006;107:3733-7.
8. Borgna-Pignatti C, De Stefano P, Zonta L, Viello C, De Sanctis V, Melevendi C, et al. Growth and sexual maturation in thalassaemia major. *J Pediatr.* 1985;106:150-5.
9. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica.* 2004;89:1187-93.
10. Cao A, Goossens M, Pirastu M. β -Thalassaemia mutations in the Mediterranean populations. *Br J Haematol.* 1989;71: 309-12.
11. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasiroxi (ICL670), a once-daily oral iron chelator in patients with beta-thalassaemia. *Blood.* 2006;107:3455-62.
12. Chang JC, Kan YW. Thalassaemia a nonsense mutation in man. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;76:288-9.
13. Cohen A, Gayer R, Mizanin J. Long term effect of splenectomy on transfusion requirements in thalassaemia major. *Am J Hematol.* 1989;30:254-6.
14. De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res.* 2002;58:72-9.
15. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:11. [Internet]. [acesso em 2013 aug 09]. Disponível em: <http://www.ocrd.com/content/5/1/11>.
16. Giardini C, Galimberti M, Lucarelli G. Bone marrow transplantation in thalassaemia. *Ann Rev Med.* 1995;46:319-30.
17. Gomes MP, da Costa MG, Braga LB, Cordeiro-Ferreira NT, Loi A, Pirastu M, et al. β -Thalassaemia mutations in the Portuguese population. *Hum Genet.* 1988;78:13-5.
18. Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5:13. [Internet]. [acesso em 2013 aug 09]. Disponível em: <http://www.ocrd.com/content/5/1/13>.
19. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet.* 2011.
20. Higgs DR. The molecular genetics of the α globin gene family. *Eur J Clin Invest.* 1990;20:340-7.
21. Locatelli F, Rocha V, Reed W, et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassaemia and sickle cell disease. *Blood.* 2003;101:2137-43.
22. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation for thalassaemia: results in class 3 patients. *Blood.* 1996;87:2082-8.
23. Lucarelli G, Galimberti M, Polchi P, Angelucci E, Baronciani D, Durazzi SM, et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassaemia. *N Eng J Med.* 1990;322:417-21.
24. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ.* 2008;86:480-7.
25. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:42.
26. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. *Lancet.* 2000;355:2051-2.
27. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassaemia. *Blood.* 1997;89:739-61.
28. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassaemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006;107:3738-44.
29. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassaemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood.* 2006;107:3738-44.

30. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, Nawarawong W. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart*. 2006;92:1467-72.
31. Pinto FO, Roberts I. Cord blood stem cell transplantation for haemoglobinopathies. *Br J Haematol*. 2008;141:309-24.
32. Porter JB. Deferasirox. Current knowledge and future challenges. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1202:87-93.
33. Steinberg MH, Adams JG. Thalassaemia: recent insights into molecular mechanisms. *Am J Hematol*. 1982;12:81-92.
34. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2011;152: 512-23.
35. Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassaemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. *Haematologica*. 2006;91:1187-92.
36. U.K. Thalassaemia Society: Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK – Revised 2008 edition. [Internet]. [acesso em 2013 aug 09]. [<http://www.ukts.org/pdfs/awareness/ukts-standards-2008.pdf>].
37. Voskaridou E, Christoulas D, Konstantinidou M, Tsiftsakis E, Alexakos P, Terpos E. Continuous improvement of bone mineral density two years post zoledronic acid discontinuation in patients with thalassaemia-induced osteoporosis: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Haematologica*. 2008;93:1588-90.
38. Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes*. 4 ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.
39. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010;115:4331-6.
40. Zago MA, Costa FF, Tone LG, Bottura C. Hereditary haemoglobin disorders in a Brazilian population. *Hum Hered*. 1983;33:125-9.
41. Zago MA, Costa FF. Hereditary haemoglobin disorders in Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1985;79:385-8.