

MESA REDONDA: HEMOGLOBINOPATÍAS

Talassémia major*

L. ROSADO

INTRODUÇÃO

As Síndromas Talassémicas são as mais frequentes alterações genéticas, caracterizadas pela diminuição ou ausência de produção de uma ou mais cadeias da hemoglobina. A sua transmissão hereditária é feita duma maneira autossômica e a sua gravidade resulta de interações de mais que uma determinante genética.

As β Talassémias e é a esse grupo que nos vamos referir resultam da diminuição da síntese das cadeias β . Gostaríamos de clarificar um pouco a terminologia que se tem tornado confusa após os avanços feitos em genética e biologia molecular. Esta confusão resulta da tentativa de relacionar entidades genéticas com síndromas clínicos. É ainda habitual chamar às formas homozigóticas, talassémia major e ao estado de portador, talassémia minor, no entanto já em 1952 Bianco e col. (1) referiram que a variabilidade clínica e hematológica das formas moderadas da talassémia poderia estar relacionada com heterogeneidade genética.

Realmente sabe-se hoje que existem várias formas de β talassémia. Duma maneira geral podemos considerar o tipo β^0 em que existe ausência da síntese de cadeias β e β^+ em que há diminuição da

produção mas, e em resultado dos estudos de genética e biologia molecular, sabemos também que existe heterogeneidade em ambos os grupos (2).

Assim a β talassémia major, situação clínica grave dependente de transfusão, pode resultar dum estado de homozigotia β^0 ou β^+ ou ainda de combinação heterozigota de ambos os estados.

Interações genéticas são necessárias para produzir o quadro clínico de talassémia intermédia ou talassémia minor sintomática, já que o verdadeiro estado de portador heterozigoto β^0 ou β^+ é assintomático. Parece ser mais esclarecedor se para as situações graves dependentes de transfusão usarmos a designação de homozigoto β^0 ou β^+ e para os portadores destes genes heterozigotos β^0 ou β^+ abolindo a designação de talassémia minor (2).

FISIOPATOLOGIA

A principal componente da hemoglobina, Hemoglobina A_1 ($\alpha_2 \beta_2$) é produzida em quantidade diminuída ou nula, devido à redução parcial ou total de síntese das cadeias β . Esta situação leva à existência de um excesso de cadeias α em relação às cadeias β e que nem tão pouco é com-

Hospital de Dona Estefânia. Universidade Nova de Lisboa.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

pensada pela produção das cadeias Y e consequentemente da hemoglobina F ($\alpha_2 Y_2$) (3). Há portanto um desequilíbrio acentuado na produção das cadeias de globina com excesso de cadeias α . Estas cadeias, pouco estáveis, precipitam nos eritroblastos produzindo inclusões rígidas que levam à sua destruição intra-medular. Existe por um lado uma proliferação acentuada e por outro lado uma destruição intra-medular levando a uma situação de eritropoiese ineficaz.

Os eritrocitos circulantes são aqueles em cuja hemoglobina houve um menor desequilíbrio na síntese dos tipos de cadeia e aqueles cujas cadeias β foram substituídas por cadeias, os quais têm maior vida média (4).

À diseritropoiese junta-se assim um certo grau de hemólise periférica, resultando do conjunto destas duas componentes a gravidade da anemia. Esta, por sua vez estimula a proliferação de massa eritropoiética que se torna hipertrófica levando a graves alterações esqueléticas e metabólicas na ausência de tratamento ou mesmo em esquemas terapêuticos incorrectos.

TRATAMENTO

A compreensão da fisiopatologia transformou uma doença considerada até há poucos anos como fatal, numa doença que pode na realidade ser tratada.

A optimização do tratamento e do controlo dos doentes passa necessariamente por (5):

1. Existência de protocolos de tratamento e avaliação.
2. Existência dum grupo multidisciplinar, que inclui, pediatra, hematologista, endocrinologista, cardiologista, psicólogo e assistente social, que aborde o doente talassémico na sua globalidade.

Não quero referir duma maneira exhaustiva todos os aspectos do tratamento, mas antes focar algumas particularidades que me parecem mais importantes.

O regime hipertransfusional está perfeitamente assente depois de Piomelli em 1968 (6) e este regime permite entre outros aspectos:

1. Diminuir a hipoxémia e consequentemente a hipertrofia da massa eritropoiética.

2. Diminuir a hipervolémia secundária à hipertrofia da massa eritropoiética e evitar as lesões cardíacas.

Recomenda-se uma hemoglobina pré-transfusional entre 10.5 e 11 gr/dl (4). O regime transfusional regular deve ser iniciado quando o diagnóstico de β talassémia homozigótica for feito e desde que a hemoglobina esteja abaixo de 7 gr/dl e se mantenha a este nível pelo menos durante 1 semana (4). Na ausência de hiperesplenismo ou problemas imunológicos o ritmo transfusional deverá ser de 3 em 3 semanas (4).

Atendendo a que o corpo humano tem pouca capacidade de excreção do ferro e que 1 ml de concentrado eritrocitário (Ht - 100 %) contém 1.16 mg Fe, e tendo o talassémico necessidade de cerca de 180 ml. de concentrado eritrocitário por Kg. de peso, ficamos com a noção da quantidade enorme de ferro em depósito. A terapêutica quelante do ferro é pois outra vertente importante do tratamento. Actualmente ela é feita com Desferrioxamina que se administra sub-cutâneamente por bomba de infusão contínua durante 9 a 10 horas (5). Aguarda-se para muito brevemente um quelante para administração oral ultrapassando deste modo alguns aspectos de por vezes difícil aderência dos doentes ao tratamento.

A transplantação medular tem sido utilizada em alguns centros (7, 8) desde que em 1982 D. Thomas (9) publicou o primeiro êxito com esta terapêutica. A um doente com dador histocompatível poderá pôr-se o dilema: transplantação medular ou terapêutica convencional:

1. Cada doente deverá ser considerado individualmente.

2. A indicação da transplantação aumenta na medida em que a possibilida-

de de executar um correcto tratamento convencional diminui e finalmente.

3. Não esquecer que a família deve ser informada correctamente e participar na decisão.

Para finalizar gostaria de referir que o tratamento e controlo destes doentes não é de fácil execução e é extraordinariamente caro pelo que todas as medidas preventivas devem ser tomadas de modo a evitar o aparecimento de novos casos.

BIBLIOGRAFIA

1. BIANCO, I.; MUZZOLINI, M.: *Studio clínico, ematológico e genético di 4 nuovi casi di malattia da HbH-microcitemia*. Prog. Med. (Napoli), 1960; 15: 536.
2. WEATHERALL, J. D. & CLEGG, B. J.: *The Thalassemia Syndromes*. 3rd ed.: Blackwell Scientific Publications.
3. GALACTÉROS, F.; GIROT, R.: *Prise en charge des syndromes thalassémiques majeurs*. Progrés en hematologie, 1984; 6.
4. GRINSTEIN, M.; BANNERMAN, R. M.; VAVRA, J. D. et al.: *Hemoglobin metabolism in Thalassemia in vivo studies*. Am. J. Med., 1960; 29: 18.
5. CAO, A.; GABUTTI, V.; MASERA, G.; MODELL, B.; SIRCHIA, G.; VULLO, C.: *A Short Guide to the Management of Thalassemia*. Collana di Monografie di Ematologia Immunologia, Transfusione e Trapianto, Milão 1987.
6. PIOMELLI, S.; et al.: *Hypertransfusion regimen in patients with Cooley's anemia*. Annals of New York Academy of Sciences, 1974, 232: 186.
7. LUCARELLI, G. et al.: *Marrow Transplantation for Thalassemia following Busulphan and Cyclophamide*. Lancet, 1985; 1: 1.355-57.
8. OR, L.; CIVIDALLI, G. et al.: *Bone marrow transplantation in beta-thalassaemia major (TM) using T-Cell depleted HLA identical bone marrow allografts*. Proceeding of 12th Annual Meeting of the European Cooperative Group for Bone Marrow Transplantation. (Suppl. 1), 1986; 1: 337.
9. THOMAS, E. D.; BUCKNER, C. D.; SANDERS, J., et al.: *Marrow Transplantation for Thalassemia*. Lancet, 1982; 2: 227-228.