

## La Talassèmia

M. Morey Sureda, E. Oliva Berini<sup>1</sup>

### Introducció

Les alteracions congènites de l'Hemoglobina (Hb) es poden dividir en

**-Hemoglobinopaties estructurals:** canvi (mutació), pèrdua (delecció), guany (adicció), o inserció d'algun aminoàcid en la cadena de l'Hb. Exemples de mutació serien l'Hemoglobinopatia S, coneguda també com Drepanocitosi o anèmia d'hematies falciformes, i l'Hemoglobinopatia C.

**-Talassèmies:** disminució parcial o total d'una o varies cadenes de la globina que donaria lloc a la disminució de la síntesi d'Hb.

Aquesta classificació teòrica no està tan ben definida en la pràctica ja que hi ha hemoglobinopaties amb fenotipus talassèmic per disminució de la síntesi d'una cadena anòmala i talassèmies amb alteracions estructurals, per això s'ha proposat la creació d'un tercer grup que s'anomenaria **Síndromes Talassèmiques**.

Etimològicament la paraula Talassèmia prové de la unió de dues paraules Gregues: mar (thalassa) i sang (aima). Amb aquesta denominació es volgué donar a entendre que aquesta malaltia mostrava especial predilecció per les poblacions que habitaven les voreres de la mar, en el nostre cas, la Mediterrània. Tanmateix no és una malaltia exclusiva de de l'àrea mediterrània ja que també afecta els pobles Àrabs, Africans, Indis i habitants del Sudest Asiàtic.

La distribució geogràfica de la Talassèmia predomina en les zones on hi ha hagut paludisme endèmic. A l'àrea mediterrània té especial incidència a Grècia, Xipre, Sud d'Itàlia, Sicília, Sardenya, Mallorca i Menorca i Sud de la península Ibèrica, llocs on, fins fa pocs anys, especialment a les illes, la població autòctona ha romangut homogènia. La forma de transmissió és per herència autosòmica

recessiva. Es calcula que en aquestes zones la Talassèmia té una incidència que pot variar entre el 2.5–30% de la població, amb predomini de la forma beta.

Això fa que en alguna d'aquestes illes sigui un problema sanitari greu que obliga a la creació de programes de prevenció i diagnòstic prenatal. Així per exemple cal destacar l'estudi poblacional portat a terme a l'illa de Menorca per Oliva i col·laboradors al llarg de deu anys, que descrivim a continuació.

L'elevada prevalença de la betatalassèmia minor a Menorca i l'existència de casos de talassèmia major va fer que s'iniciés una campanya de prevenció, basada en programes portats a terme en varies zones de risc de l'àrea mediterrània com Sardenya, Xipre i nombroses regions de la Itàlia continental. Aquests programes de prevenció, basats en la detecció del portador i el diagnòstic prenatal, han suposat una important reducció de la incidència de talassèmia en aquests països.

L'estat de portador heterozigot és detectable per mètodes senzills. Per aquest motiu es va decidir portar a terme una campanya a l'illa de Menorca amb els següents objectius: a) detectar els portadors de betatalassèmia mitjançant el cribratge de la població, b) donar a conèixer els aspectes bàsics de la betatalassèmia als habitants de Menorca i c) prevenir el naixement del fiets amb betatalassèmia mitjançant el consell genètic i el diagnòstic prenatal.

La campanya es va iniciar en el any 1986 i va finalitzar 10 anys després. Els primers cinc anys la campanya fou subvencionada per el Consell insular de Menorca i realitzada pels hematòlegs del Hospital Verge del Toro i els analistes del Laboratori Biostasis de Maó, mentre que els darrers cinc anys ho va fer l'Àrea de Salut de Menorca (Insalud), amb els hematòlegs del Hospital Verge del Toro i professionals sanitaris de cada una de les zones bàsiques de salut de l'illa

La campanya es va desenvolupar en tres etapes: Una primera fase d'informació a la població, al personal sanitari i als pares mitjançant la presentació de

Servei d'Hematologia. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca  
<sup>1</sup>Servei d'Hematologia. Hospital Verge del Toro. Menorca

la campanya a la premsa (diaris, ràdio i televisió) i per cartells informatius. Una segona que compren l'estudi analític i la detecció dels portadors i una última etapa de comunicació de resultats als interessats, estudi familiar i consell genètic.

En total es van estudiar 8.591 alumnes dels que 4280 van ser al.lots i 4.311 al.lotes, d'edats compreses entre els 13 i 14 anys, de tots el centres escolars de Menorca. Es van detectar 230 alumnes portadors de betatalassèmia minor: 112 alumnes eren al.lots (48.7%) i 118 eren al.lotes (51.3%). La prevalença de betatalassèmia estimada amb les dades globals d'aquest període va ésser del 26.7‰ (IC del 95%, 23.5–29.9‰). Es van diagnosticar a més, 9 casos d'alfatalassèmia (1 cas homozigot i 8 heterozigots) i 4 casos de deltabetatalassèmia heterozigota. La participació va ésser del 83.8% (extrems entre 92.9% i 77.9%). Van venir a la consulta d'hematologia el 75.2% dels portadors de talassèmia.

El diagnòstic de l'estat de portador, que era el nostre primer objectiu, es va fer en la població adolescent ja que a la infantesa les anàlisis són més difícils per la dificultat en la extracció sanguínia i per la microcitosi fisiològica de la infància. En aquesta edat els joves comprenen perfectament el significat i transcendència de la anomalia i estan en una etapa prèvia i propera a la procreació.

El segon objectiu de la campanya era donar a conèixer els aspectes bàsics de la betatalassèmia als habitants de Menorca, fet que creiem aconseguit, ja que tant el personal sanitari de l'illa com la població en general van rebre múltiples missatges informatius.

El tercer objectiu de la campanya era prevenir el naixement de fiets amb talassèmia major. Des de l'any 1971 fins a l'any 1982 nasqueren a Menorca 6 fiets afectes de talassèmia major. Des de l'any 1982 no ha nascut cap fiet homozigot a l'illa. Evidentment aquest fet no es fruit solament de la campanya, però si que creiem que pot ser degut a la difusió informativa que això ha suposat i al diagnòstic de molts portadors de talassèmia realitzats en aquests darrers anys a l'hospital i als laboratoris privats de l'illa.

### Fisiopatologia de la $\beta$ -Talassèmia

Per tècniques de Southern-blot o PCR s'ha comprovat que en el gen de la globina, situat al cromosoma 11, les substitucions o deleccions dels nucleòtids alteren la transcripció o maduració de l'ARN missatger i impedeixen la traducció de la molècula de globina. Això dóna lloc a:

-hemoglobina disminuïda: microcitosis i hipocromia

-l'excés de cadenes sobrants dóna lloc a la precipitació de les cadenes en el citoplasma dels eritroblastes i es tradueix en una eritropoesi ineficaç

-les alteracions morfològiques de les hematies és causa d'un augment de la fragilitat i, com a conseqüència, d'hemòlisi.

### Classificació Biològica

$\alpha$ -talassèmia:  $\alpha 0$  absència total de síntesi de cadenes  $\alpha$

$\alpha +$  síntesi deficient o parcial de cadenes  $\alpha$

$\beta$ -talassèmia:  $\beta 0$  absència total de síntesi de cadenes  $\beta$

b+ síntesi parcial o deficient

Hb A2 normal

$\delta\beta$ -talassèmia

$\gamma$ -talassèmia

$\delta$ -talassèmia

A totes elles hi ha persistència d'Hb Fetal.

### Formes Clíiques

Com ja s'ha dit abans l'associació d'hemoglobinopaties estructurals i talassèmies es freqüent i un mateix individu pot rebre gens de diferents tipus de talassèmia: això dóna lloc a un ampli espectre de fenotipus de talassèmies amb expressivitat clínica diferent, que va des de formes asimptomàtiques a clínica d'hemòlisi greu.

Centrant-nos en la  $\beta$ -Talassèmia, la Talassèmia més freqüent a les nostres illes, segons la intensitat de les manifestacions clíniques rep diversos noms:

**Talassèmia Minor**

**Talassèmia Intermitja**

**Talassèmia Major o Malaltia de Cooley**

La **Talassèmia Minor** rep també el nom de "tret talassèmic". És asimptomàtica. L'única manifestació és biològica: microcitosi i hipocromia importants, anèmia moderada (10-11 g/dl d'Hb) i augment de l'Hb A2 i Hb Fetal. Els paràmetres fèrrics estan augmentats i hi pot haver un discret augment de la

bilirrubina indirecta. En certes situacions (embaraç, infeccions, etc) pot donar manifestacions clíniques per agreujament de l'anèmia.

La **Talassèmia Intermitja**, com el seu nom indica, presenta una clínica que pot variar des de manifestacions d'hemòlisi i anèmia greu com en la Talassèmia Major a formes mínimament asimptomàtiques malgrat que les alteracions biològiques siguin importants. És característic d'aquesta forma, si no es compensa l'hemòlisi amb transfusions periòdiques, l'aparició de masses paravertebrals per expansió del moll d'òs eritropoètic que poden arribar a comprimir la mèdula espinal si penetren en el canal medullar.

La **Talassèmia Major** és una malaltia greu que escurça la vida i limita el seu desenvolupament normal de forma notable. Això ve determinat per l'anèmia hemolítica greu que necessita de transfusions periòdiques des de poc després del naixement i per l'acumul de ferro secundari a les transfusions i a l'eritropoesi ineficaç.

Aquests pacients presenten un creixement ponderal retardat, esplenomegàlia gegant, litiasi biliar, deformitats òssies per augment del moll d'òs eritropoètic especialment als ossos plans (crani, cara), fàcies característica amb trets asiàtics, i diferents dèficits orgànics més greus com més edat tenen degut principalment a l'acumul de ferro a nivell de fetge, pàncrees, glàndules suprarenals, gónades i miocardi.

Es menester estendre'ns en la descripció de les causes que provoquen les manifestacions clíniques de la Talassèmia Major, ja sigui per la pròpia malaltia, o per l'hemosiderosi iatrogènica secundària a les transfusions.

En una publicació (1995) d'un grup cooperatiu Italià que reunia 1861 pacients amb Talassèmia major de 25 centres s'observava:

-retard puberal: 51% en el sexe masculí i 47% en el sexe femení. Amenorrea secundària 23% (edat mediana de la menarquia 18 anys).

-Hipotiroidisme primari: 6.2% (edat mediana 15.8 anys)

-Diabetes insulíndependent: 4.9% (edat mediana 18 anys)

-Hipoparatioidisme 3.6% (edat mediana 18.7 anys)

Alteracions per **hemosiderosi cardíaca**: la miocardiopatia per acumul de ferro dona lloc a:

-hipertrofia ventricular esquerra i trastorns de conducció

-arritmia ventricular i falla congestiva

La hipertensió pulmonar i la miocarditis acceleren la insuficiència cardíaca deguda al dipòsit de ferro.

Si la ferritina es manté < 2500 ng/ml als 15 anys el 91% de pacients es mantenen lliures d'afectació cardíaca. En cas contrari la supervivència després dels 15 anys és inferior al 20%.

Control i prevenció: Eco cardiograma periòdic (6 mesos). Quelació correcte.

La incidència de **diabetis** en la Talassèmia major és variable segons els grups: 2.3-6.5%. La patogènia és deguda a:

-destrucció de les cèl·lules pancreàtiques  $\beta$  per toxicitat del ferro: com a conseqüència es produeix el dèficit d'insulina.

-Factors genètics

-Alteracions hepàtiques que donen lloc a un augment de la resistència a la insulina. Malgrat la quelació correcte les alteracions hepàtiques són freqüents, sobretot si hi ha hagut infeccions (hepatitis) i el control de la diabetis és difícil.

L'aparició de diabetis va seguida de complicacions cardíaques i d'altres complicacions endocrines en molts casos. En grups multicèntrics d'estudi el 50% de pacients havien mort al cap de 3 anys de l'inici de la diabetis.

El **fetge** és un dels principals òrgans afectats per l'acumul de ferro. Si no es fés quelació en dos anys apareixeria fibrosi portal.

En la biòpsia hepàtica l'acumul de ferro per gram de fetge dessecat ens dona idea de l'efectivitat de la quelació: si és inferior a 80  $\mu$ mol de ferro/gr de fetge dessecat la quelació és efectiva; si és superior, és incorrecta.

Les infeccions víriques i l'alcohol potencien el dany hepàtic per acumul de ferro.

Altres mètodes indirectes per calcular l'acumul de ferro hepàtic manco fiables són la susceptometria magnètica o la ressonància magnètica.

El retard de **creixement i puberal** són les alteracions endocrines més freqüents a la Talassèmia major. La patogènia s'explica per l'acumul de ferro a l'hipotàlam, pituitària i gónades amb un augment de GH i FSH per manca de resposta de la testostèrona i LH.

La Desferoxamina (DFO) també pot donar un retard de creixement amb una displàsia esquelètica.

Per aquest motiu convé evitar dosis > 50 mg/kg/dia de desferioxamina.

Malgrat una quelació correcta, en la segona dècada de la vida 29% de nines i 52% de nins son de talla baixa i un 38% de nins i nines entre els 12 – 18 anys tenen una absència total de desenvolupament sexual.

L'**hipotiroidisme** subclínic és freqüent, així com formes mínimes de disfunció tiroidea. No hi ha correlació entre el grau d'hipotiroidisme i el nivells de ferritina.

Altres possibles complicacions a tenir en compte son les infeccions víriques per VHB, VHC i VIH, per això és aconsellable la prevenció i vacunació. Els pacients tractats amb DFO tenen una predisposició a infeccions per *Yersinia Enterocolítica* (en aquests casos cal suspendre la DFO i fer tractament amb Cotrimoxazol o un Aminoglicòsid).

A l'igual que a la Drepanocitosi, a la Talassèmia Major pot haver-hi un estat d'**hipercoagulabilitat** degut a un augment d'activació de la funció plaquetària, augment d'activació endotelial, anomalies de membrana eritrocitària que poden activar el procés de coagulació i canvis en els nivells de proteïnes plasmàtiques. Malgrat aquest perill potencial no està justificat posar un tractament preventiu excepte en casos molt determinats.

## Tractament

El Tractament clàssic de la Talassèmia Major està encaminat, per un costat, a compensar l'anèmia hemolítica amb transfusions per aconseguir un desenvolupament el més semblant possible a la normalitat i, per un altre, a evitar els efectes secundaris de l'excés de ferro acumulat a l'organisme provocat per la pròpia malaltia i per les transfusions.

Per aconseguir un desenvolupament normal i una qualitat de vida confortable en el nen talassèmic és imprescindible un règim de transfusions periòdiques. La freqüència aconsellada és de cada 15 – 21 dies, a fi d'aconseguir una Hb "base" o pre-transfusional d'entre 9 i 10 g/dl.

Per compensar la sobrecàrrega fèrrica que representa cada transfusió (250 mg de ferro per concentrat d'hematies) utilitzem els fàrmacs quelants del ferro. El més utilitzat és la **Desferioxamina (DFO)**. La DFO ha d'esser administrada per via parenteral i la forma més utilitzada és la via subcutània lenta amb bombes d'infusió nocturna al llarg de 8 – 10 hores.

D'aquesta manera no s'interfereix amb les activitats diurnes habituals del nen. També es pot administrar per via intravenosa, però només es fa quan s'han d'administrar de forma ràpida dosis altes.

L'eficàcia de la DFO d'ençà la seva introducció (a finals dels anys seixanta) en el tractament de la sobrecàrrega fèrrica en la TM va ser demostrada en els treballs de Borgna-Pignatti en un estudi de 942 pacients:

-els nascuts entre 1960-64:	mortalitat als 15 anys	13.8%
- " " 1965-69:	" "	" 10%
- " " 1970-74:	" "	" 2.7%

La DFO no està desprovista d'efectes secundaris tant aguts com crònics. A part que pot donar reaccions anafilàctiques i irritació local al lloc de la punció, s'ha de vigilar de forma periòdica l'agudesa visual i auditiva en els nens que reben DFO i tenir present que la DFO afavoreix les infeccions per *Yersinia*.

L'inconvenient de la via d'administració parenteral ha fet que s'investigui en la recerca d'altres quelants que es puguin administrar per via oral. El més conegut és la Deferiprona. De moment no ha demostrat que sigui superior a la DFO i també té efectes secundaris: agranulocitosi, artràlgies i vòmits. Últimament s'està assajant combinar la DFO amb la Deferiprona en els casos que la primera és mal tolerada o no actua amb prou eficàcia, ja que sembla que tenen un efecte sinèrgic amb manco toxicitat.

La Hidroxiurea i els Butirats, usats a la Drepanocitosi (anèmia de cèl.lules falciformes) per augmentar la síntesi d'Hb fetal s'han assajat també a la Talassèmia major sense resultats, de moment, demostrats.

L'**esplenectomia** es fa cada vegada manco. Únicament és aconsellable quan les necessitats transfusionals son superiors a 200 ml/kg/any de concentrat d'hematies. No convé fer-la abans dels 7 anys i ha d'anar sempre precedida de la vacunació enfront el Pneumococ, Haemophilus i Meningococ per contrarestar la predisposició d'aquests pacients a desenvolupar sepsis greus per Cocs Gram (+).

La teràpia gènica aplicada al tractament de la Talassèmia major es troba en una fase molt experimental.

El tractament per aconseguir la curació definitiva de la Talassèmia és el **transplantament al·logènic de progenitors hemopoètics (TPH)**. El primer cas duit a terme amb èxit es va fer a Seattle a principis dels anys 80, però ràpidament va ser superat en nombre i experiència pel grup de Pesaro (Lucarelli i cols.), que

en la actualitat han superat el milenar de transplants fets i han sentat les bases sobre les que tothom es regeix avui en dia.

Amb petites variants, la quimioteràpia d'acondicionament es fa amb Busulfan + Ciclofosfamida o bé amb irradiació corporal total + Ciclofosfamida, i la profilaxi de la malaltia de l'empelt contra l'hoste amb la combinació de metotrexato i ciclosporina A.

Estableixen tres grups de pacients segons tinguin, o no, hepatomegàlia, biòpsia hepàtica sense fibrosi i hagin fet un tractament quelant regular. Aquests tres grups tenen clares implicacions pronòstiques:

-Classe I (no hepatomegàlia, no fibrosi hepàtica, tractament quelant correcte): supervivència global 97%, superv. Lliure de malaltia 92%, rebuig 5%, mortalitat no relacionada amb el TPH 3%.

-Classe II (presència d'un sol dels factors de mal pronòstic): superv. Global 86%, superv. Lliure de malaltia 83%, rebuig 3%, mortalitat no relacionada amb el TPH 14%.

-Classe III (presència de 2 o més factors de mal pronòstic): superv. Global 85%, superv. Lliure de malaltia 68%, rebuig 25%, mortalitat no relacionada amb el TPH 15%.

Aquests grups es refereixen a pacients en edat pediàtrica i adolescents que son la immensa majoria de talassèmics sotmesos a TPH. Els pacients adults (17 – 32 anys) sotmesos a TPH, la majoria VHB i VHC (+), amb sobrecàrrega hepàtica moderada/greu i quelació irregular, tenen un pronòstic bastant pitjor, amb una superv. Global del 65%, superv. Lliure de malaltia 63%, rebuig 3% i mortalitat per causes diverses 36%.

El problema del TPH és la manca de donants HLA-compatibles (només un 25 – 40%). Una alternativa son els donants emparentats amb incompatibilitats mínimes o els donants no-emparentats HLA-compatibles. En aquests transplants les incompatibilitats majors o menors a vegades no son detectades pels tests correntment usats a pesar de les tècniques de tipatge per biologia molecular, la qual cosa dona lloc a una freqüència elevada de complicacions post-transplantament com és la falla de l'empelt, malaltia de l'empelt contra l'hoste greu i reconstitució immune retardada.

Per aquest motiu s'ha recorregut en els darrers anys a la sang de cordó. El TPH amb sang de cordó té, teòricament, una sèrie d'avantatges com son:

- facilitat d'obtenció
- absència de riscos tant per la mare com pel nadó
- manco perill en la transmissió d'infeccions (cito-

megalovirus, Epstein Barr)

-degut a la relativa immaduresa del sistema immune al naixement hi hauria manco possibilitat de rebuig i de malaltia de l'empelt contra l'hoste.

-possibilitat d'esser criopreservada (previ estudi HLA) fins que es necessiti.

També té, però, els seus inconvenients:

-poca quantitat (mediana de 90 ml) i poques cèl.lules-mare de cara receptors adults

-anomalies congènites potencials que es poden manifestar en el futur

-no és possible recolectar noves cèl.lules si falla l'empelt

Aquest tipus de transplantament té una aplicació creixent en tot tipus de malalties hematològiques i també en les Hemoglobinopaties, amb 41 casos descrits recentment segons l'experiència recollida en l'European Bone Marrow Transplantation Registry (Locatelli, Gluckmann et alts.)

A continuació, com exemple, describim resumit un cas tractat per nosaltres amb un transplantament de sang de cordó en una pacient de 8 anys amb Talassèmia major a partir de la sang de cordó umbilical d'una germana HLA-compatible amb Talassèmia minor. Actualment, a 28 mesos del TPH, la pacient té una Talassèmia minor, com la donant, que li permet fer una vida completament normal sense necessitat de transfondre's ni de rebre cap medicació.

Ambdós pares, cosins germans, tenen Talassèmia minor.

La pacient va néixer d'un part eutòcic el setembre de 1993. Dos mesos després va ser diagnosticada de Talassèmia major.

Als 31 mesos de vida va començar un règim transfusional cada 21 dies a fi de mantenir un nivell d'Hb pretransfusional > 9 g/dl. La ferritina era de 1404 ng/ml i poc després va començar quelació amb DFO (40 mg/kg/d, 6 dies a la setmana, en infusió nocturna de 8 hores). Seguia un desenvolupament normal sense repercussions orgàniques de la seva malaltia o del tractament. Quan tenia 8 anys la mare va quedar embarçada d'un fetus femella amb Talassèmia minor. El part va ser el novembre del 2001 i es recolliren 140 ml de sang del cordó que varen ser criopreservats a -80°C en nitrògen líquid, previ tipatge HLA, que va ser compatible amb la pacient. El gener del 2002 la pacient va ser tractada amb Busulfan, Ciclofosfamida i Gammaglobulina Antitimocítica en la Unitat de Transplantament de l'Hospital Son Dureta. Després de la infusió dels progenitors hemo-

poètics criopreservats va rebre metotrexato i ciclosporina A com a profilaxi de la malaltia de l'empelt contra l'hoste. Trenta-dos dies després de la infusió el nivell d'Hb era de 7 g/dl i a partir d'aquell moment no va rebre més transfusions. Actualment, als 28

mesos del transplantament, es manté en uns nivells d'Hb entre 9 i 10 g/dl, no ha presentat en cap moment signes de malaltia de l'empelt contra l'hoste, ni cap complicació infecciosa i fa una vida completament normal.

**Bibliografia**

1. Vives Corrons JI. Defectos congénitos de la hemoglobina. Talasemia i transtornos afines. Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL, editores. Hematología Clínica. Madrid: Harcourt, 2001; pag. 202-222
2. Olivieri NF. The b-Thalassemsias. N Engl J Med 1999;341(2):99-108
3. Beris Ph. Guest Editor. Thalassemsia Management I. Semin Hematol 1995;32(4)
4. Oliva E, López N, Seguí M, Hernández JL, Martí F. Campaña para la detección de la betatalasemia menor y prevención de la mayor en la isla de Menorca. Experiencia de dos años. Med Clin (Barc) 1990;94(3):81-84
5. Oliva E, Cladera A, Torrent M. Campaña para la detección de la betatalasemia menor y prevención de la mayor en la isla de Menorca. Experiencia de diez años. Med Clin (Barc) 1998;110(10):361-364.
6. Wonke B. Clinical management of b-Thalassemsia Major. Semin Hematol 2001;38(4):350-359
7. Protocolo de Tratamiento de las beta-Talassemsias homocigotas. Sociedad de Hematología Pediátrica de la Asociación Española de Pediatría. 1996.
8. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of the Talasemia by Bone Marrow Transplantation. Blood Reviews 2002;16:81-85
9. Locatelli F, Rocha V, Reed W, Bernaudin F, Ertem M, Grafakos S, Brichard B et al. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemsia and sickle cell disease. Blood 2003;101(6):2137-2143.
10. Morey M, Sampol A, Galmés A, Novo A, Galmés B, Durán MA, Besalduch J. Related umbilical cord blood transplantation is a good treatment for Thalassemsia Major. Bone Marrow Transplant 2004;33 Suppl 1 S348,R1229.