




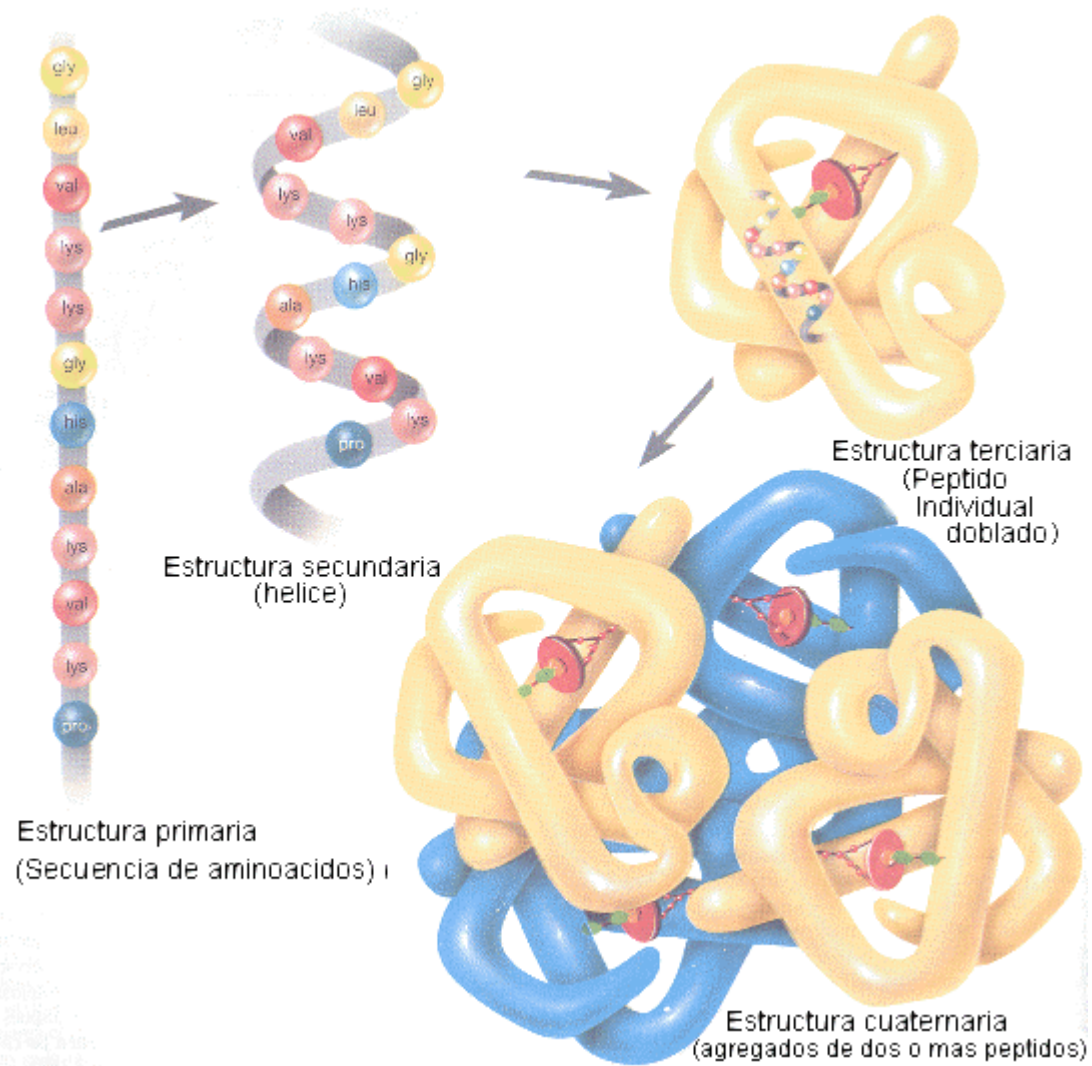
TALASSÈMIA
Cas llarg de pediatria
Lídia i Amparo



GENERALITATS

- La Hb normal està constituïda per 4 cadenes polipeptídiques de globina i 4 nuclis hem.
 - La Hb normal és una mescla de tres subtipus d'Hb:
 - Hb A1 (2alfa ,2 beta)
 - Hb A2 (2 alfa,2 delta)
 - Hb F (2 alfa, 2 gamma)
 - Gens de la cadena alfa, cromosoma 16
 - Gens de les altres cadenes , cromosoma 11
- 

GENERALITATS



A decorative graphic on the left side of the slide features three balloons: a green one at the top, a light blue one in the middle, and a purple one at the bottom. Each balloon has a string and several small yellow triangular shapes radiating from it, resembling light rays or confetti. The balloons are arranged vertically, with the green one at the top, the light blue one in the middle, and the purple one at the bottom. The strings of the balloons are also visible, extending downwards.

TIPUS D'HEMOGLOBINES

- ***Hb embrionaries:***

- Gower 1, Gower 2, Portland.
- Predomini 4-8 setm de gestació
- Desapareixen entre la 8-12 setm



TIPUS D'HEMOGLOBINES

- ***Hemoglobina fetal:***

- Predomina després de la 8^o setm de gestació
- 6m 90% del total
- Després disminueix la velocitat de síntesi cada setm , amb l'aug de la Hb adulta
- Naixament HbF 70% del total
- Després del naixament disminució brusca de la síntesi de cadena gamma
- 4 mesos Hb < 20% , a l'any < 2% , (es manté en adults)



TIPUS D'HEMOGLOBINES

- **Hb A:**

- Petites quantitats durant el període embrionari,
- 6è més de gestació 5-10%
- Increment fins a un 30% a terme

- **Hb A₂ (Hb adulta minoritària)**

- Comença al final de la gestació
- Constitueixen una petita fracció de la Hb total
- 2-3% de l'Hb després dels primers mesos de vida
- La seva elevació és una troballa dx de tret betatalassèmic

TIPUS D'HEMOGLOBINES

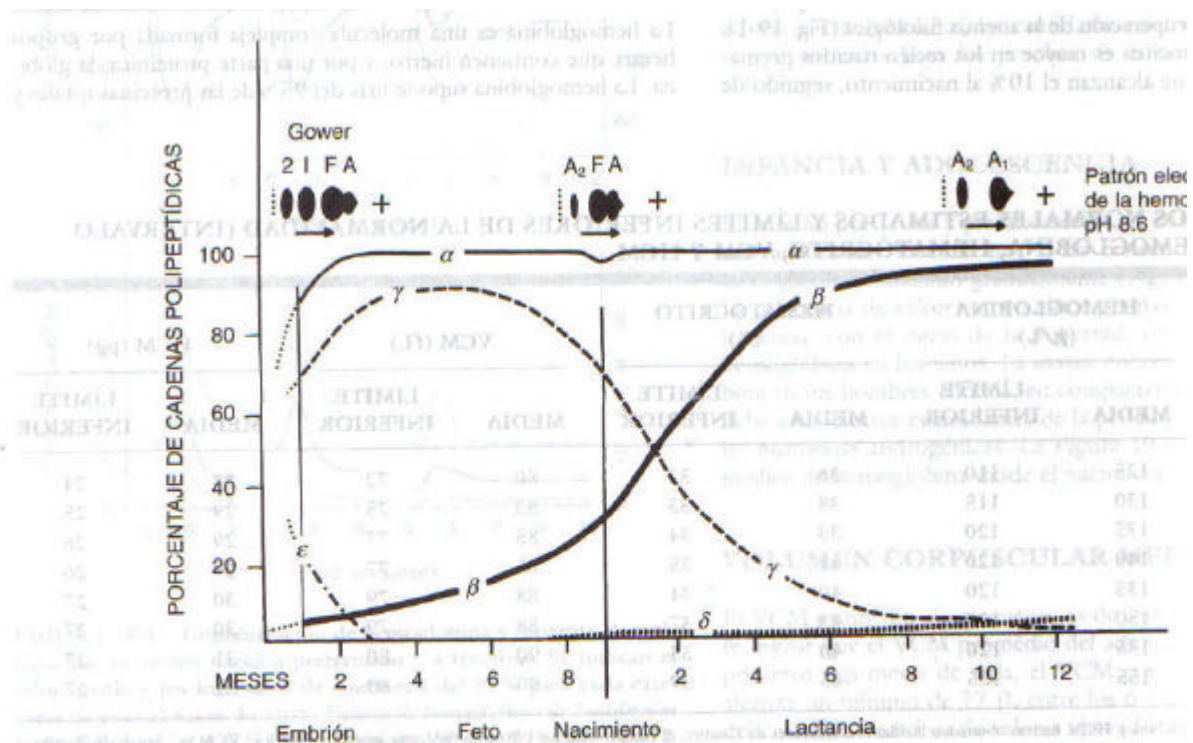


FIGURA 19-3 Cadenas polipeptídicas de globina y hemoglobinas en los periodos embrionari fetal y posnatal. FUENTE: Modificado de Pearson HA: *J Pediatr* 69:466, 1966.



TIPUS D'HEMOGLOBINES

- Quantificació de l' hemoglobina en l'adult
 - Hb A2 2%
 - Hb A1 97%
 - Hb F 1%



GENERALITATS

Història:

- 1925 Dr. Thomas B.Cooley : anèmia eritroblàstica o mediterrània.
- 1932 Whipple i Bradford van escullir el terme talassèmia (grec,Thalassa=mar)



GENERALITATS

Definició:

Grup d'anèmies hereditàries a causa de la síntesi disminuïda d'una de les cadenes de globina que formen l'Hb adulta, Hb A ($2\alpha 2\beta$)

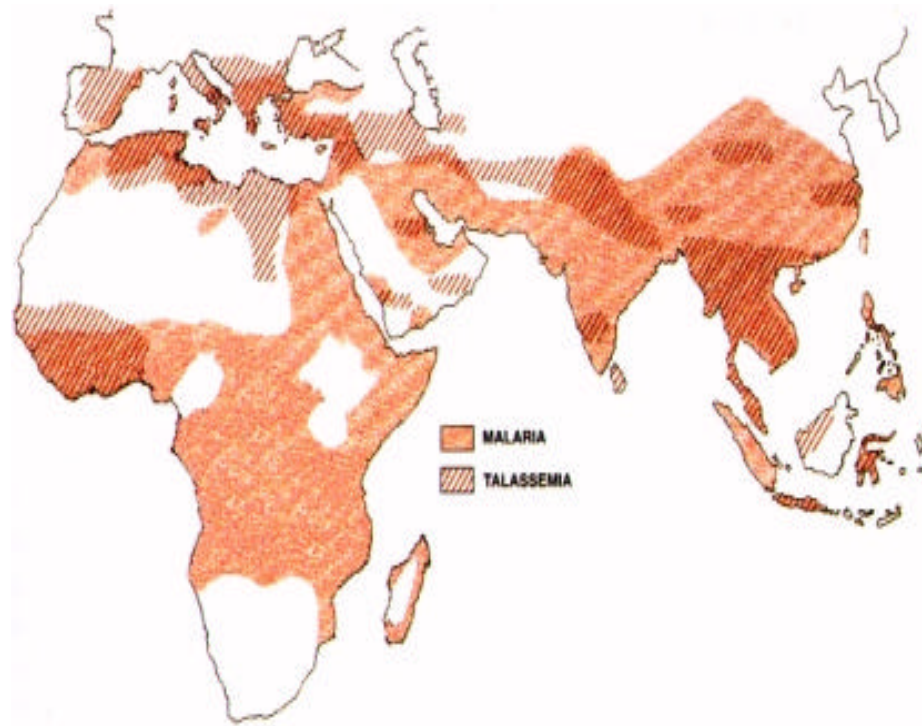
Distribució geogràfica:

β Talassèmia: Mediterrània, Orient pròxim i Àfrica.

α talassèmia: Àsia.



DISTRIBUCIÓ GEOGRÀFICA DE LA TALASSEMIA






GENERALITATS

- Cada tipus de talassèmia reb el nom de la cadena que DEIXA de sintetitzar-se:



– Alfa talassèmia

- Alfa Talassèmia silent
 - Tret Talassèmic
 - Malatia de la Hb H
 - Síndrome d'anasarca fetal
- 



GENERALITATS

– Beta talassèmia

- Beta talassèmia menor (tret talassèmic)
 - Beta talassèmia major (anèmia de Cooley)
 - Beta talassèmia intermèdia
 - Betadelta Talassèmia
-
- L'herència és autosòmica recessiva



GENERALITATS

- ***Fisiopatologia:***

Disminució de síntesi de les cadenes de globina ?
no s'uneixen les 4 cadenes? cadenes precipiten? lisi
de l'hemàtie i EI

- ***Diagnòstic:***

Hemograma simple

Tècniques de biologia molecular.

- ***Síntomes:***

Manca de símptomes i signes

Mort intrauterina per hidropèsia fetal



β TALASSÈMIA

- ***Fisiopatologia:***

- Manca o disminució de síntesi de cadenes beta de globina, les cadenes alfa, insolubles, precipiten en interior de l'hematie.
- Mort intramedular de precursors de la sèrie vermella (eritropoiesi ineficaç) i hemolisi perifèrica dels eritrocits.




β TALASSÈMIA

- ***Fisiopatologia:***

- Per mutacions en el cromosoma 11, (150 mutacions).
- Gran diversitat genètica, explica la diversitat clínica i l'expressió analítica



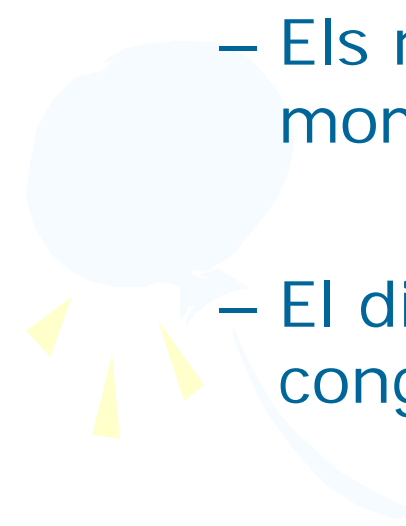

β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)

- La homocigosis pel gen de la β talassèmia s'associa a anèmia intensa, a causa de la important reducció de la síntesis de cadenes beta
 - Fetus i nou-nat són clínicament i hematològicament normal
 - Es pot diagnosticar per cribratge neonatal electroforètic d'Hb
 - Descens important de síntesis d'HbA1, amb un augment de la formació d'Hb A2 i HbF
- 



β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)



Diagnòstic:

- 
- Els nivells d'Hb poden ser molt baixos al moment del diagnòstic
 - El diagnòstic de sospita: malalt amb hemòlisis congènita severa, microcitosis i hipocromia
 - Es confirma per electroforesis d'Hb
- 



β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)



Clínica:

- Els símptomes apareixen progressivament els primers 6-12 mesos de vida. (Transició cadenes gamma per beta)
 - Als 2 anys el 90% tenen símptomes
 - L'hemoglobina baixa causa: irritabilitat, fatiga, anorèxia, cardiomegàlia, buf, (icterícia conjuntival, litiasi biliar), retràs del creixement
- 
- 



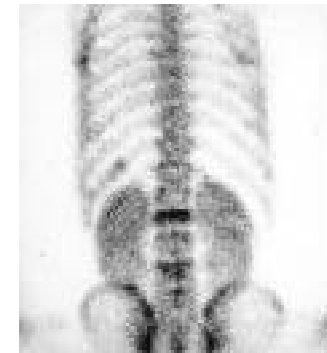
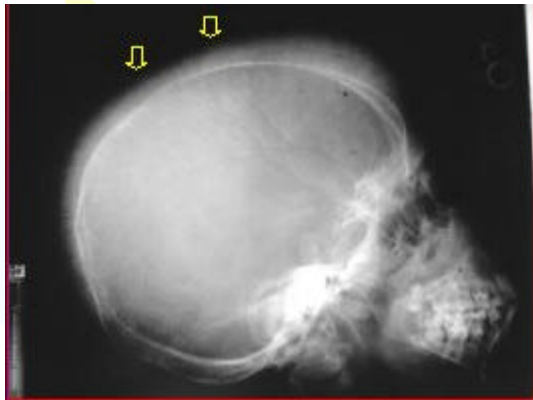
β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)

– L' anèmia \uparrow a EPO , es produeix hiperplàsia de medula òssia per EI, apareixen malformacions òssies en el nen:

- 
- Pseudoquists a mans i peus
 - Deformitat del crani (crani en raspall)
 - Protusions del maxilar superior (malaoclusió)
 - Mala coloració dentària
 - Fractures patològiques
- 

β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)

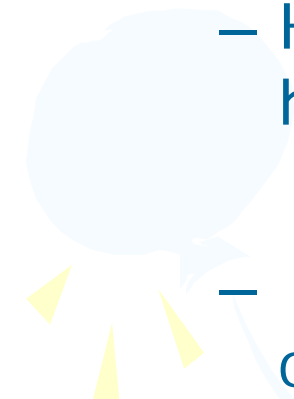

- **Clínica:**





β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)

Clínica:

- 
- Hematopoiesis extramedular : HEM, més hemòlisi , distensió abdominal.
 - Hb F (+ afinitat per l'O₂): Hipòxia tissular crònica, increment de formació de EPO, que produirà major hiperplàsia medular i més absorció de ferro, amb la conseqüent hemosiderosis 2aria
- 




β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)



- La EI i les transfusions ? Sobrecàrrega fèrrica

Fibrosis d'òrgans, DM, endocrinopaties.

2ona dècada siderosis miocàrdica
? taquiarrítmies (mort)





β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)

• ***Tractament:***

• Transfussió periòdiques d'hematies:

– Hemosiderosi importnat a la 2^o dècada de la vida, s'intenta combatre amb un quelant , deferoxamina

– Milloria en tolerància a l'exercici

– Disminueix l'osteoporosis d'ossos llargs i les fractures patològiques

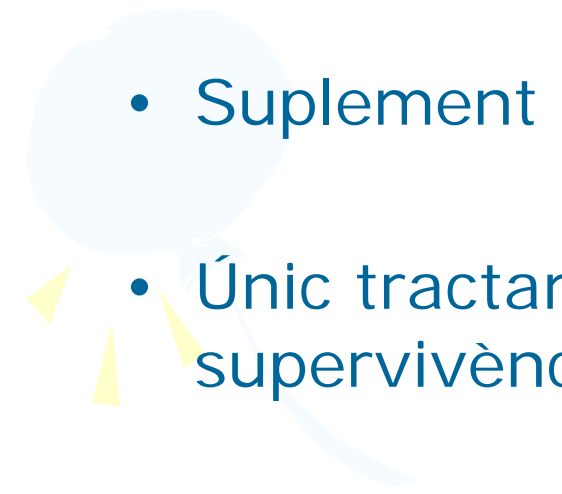

– Millora el creixement

– No augmenten la supervivència . Si la qualitat de vida





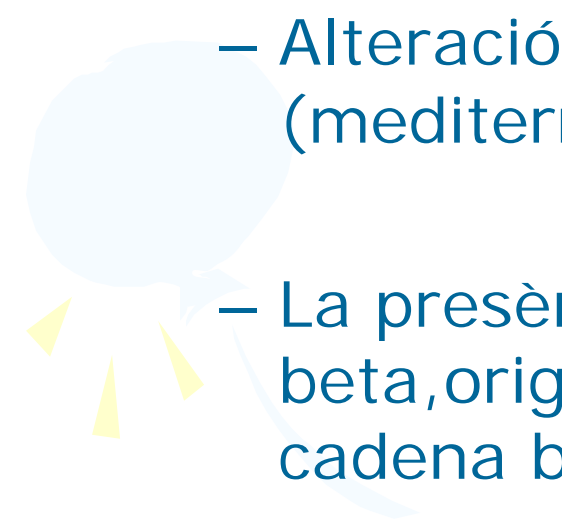
β talassèmia homocigota. (Talassèmia major, anèmia de Cooley)

- Esplenectomia (per evitar hiperesplenisme)
 - Suplement d'àcid fòlic
 - Únic tractament curatiu actual, transplant de mo. supervivència als 3 anys > 80%
- 
- 



β talassèmia menor:
Tret talassèmic (heterozigots simples)

• **CONCEPTE:**

- 
- Alteració molt freqüent a Espanya (mediterrània).
 - La presència heterocigòtica del gen beta,origina una lleu reducció de la síntesi de cadena beta





β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

– ***Diagnòstic:***



– Gairabé sempre s'acompanya de microcitosi i hipocròmia eritrocitària familiar

– El nivell d'Hb és de 10-20 g/L, menys que en persones normals. Pot empitjorar en l'embarç



– Els Índexs corpusculars, sobretot el VCM, són el millor mètode de screening



β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

– ***Diagnòstic:***

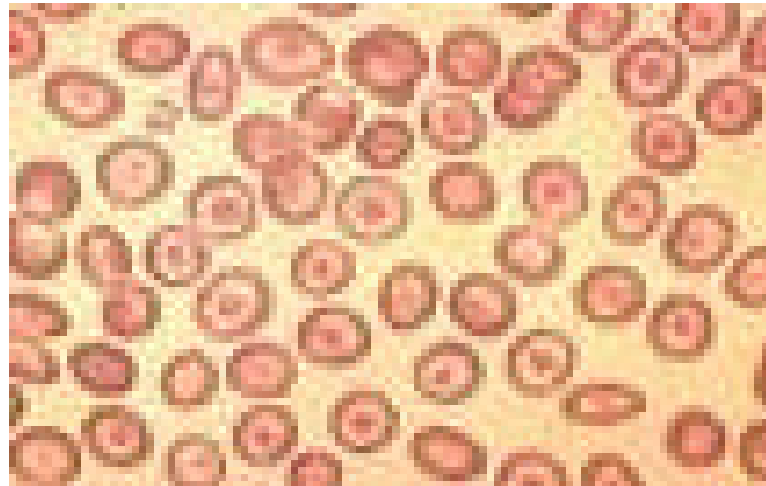
– Hemograma:

- Xifra alta d'eritrocits
- Hb normal o una mica dism. (anèmia lleu amb una Hb rarament < 100g/l)
- Microcitosi (VCM molt baix, < 60)
- HCM baix
- Elevació de l'Hb A2
- Hb F pot augmentar fins a un 5%
- Extensió amb sang perifèrica amb dianocits i puntejat basòfil



β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

- Extensió amb sang perifèrica amb dianocits





β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

- Pot confondre's amb l'anèmia ferropènica, un tret diferencial amb la ferropènia és que la CHCM és normal. A la ferropènia està disminuït.
- Són possibles i no infreqüents les anèmies mixtes: Tret talassèmic i ferropènia.
- Un número molt augmentat d'eritrocits amb VCM molt baix ens serveix per diferenciar beta talassèmia. Index de Mentzer

$$IM = \frac{VCM}{n^{\circ} \text{ hties}}$$

< 12 tret talassèmic, > 13 ferropènia



β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

- Gairabé tots tenen VCM < 75fl
- Confirmació del diagnòstic per electroforesis
 - Hb F(alfa2,gamma2), normal (<2%) en la meitat dels casos i moderadament alta (2 a 7%) en la resta
 - α A2 (alfa2,delta 2) > 3.5%
(Valors normal 1.5 -3.4%)



β talassèmia menor:
Tret talassèmic (heterozigots simples)

- Reticulocits poden ser més o menys elevats, (hemolisi). També disminueix l'haptoglobina
- Ferritina i saturació de transferrina alta. Valors de ferritina molt elevats han de fer sospitar hepatopatia o hemocromatosi concomitant.



β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

- ***Clínica:***

- No presenten practicament anèmia ni simptomatologia i corresponen a la variant clínica més freq.
- En la infància, embaraç , infeccions o estats inflamatoris la davallada de l'Hb pot ser més acusada




β talassèmia menor:
Tret talassèmic (heterozigots simples)

-En població amb alta prevalença cal fer cribratge per consell genètic



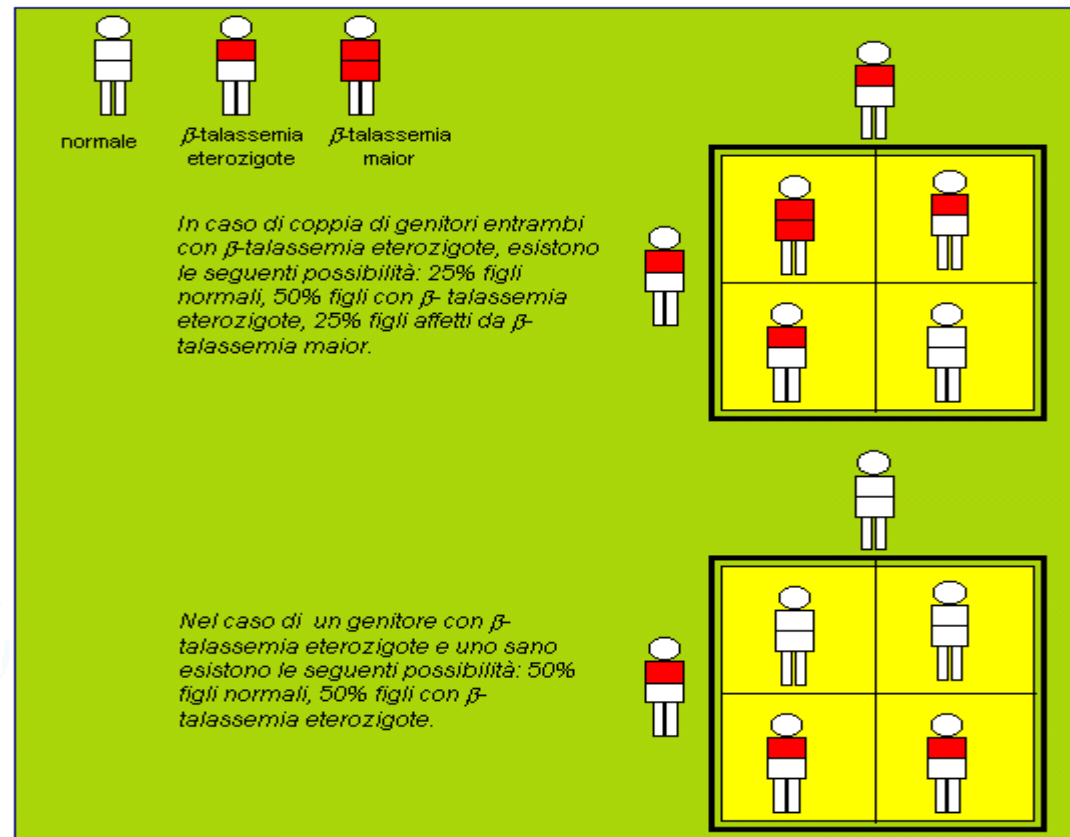
-Davant un pacient afectat de betatalassèmia heterozigòtic, cal fer:

-Estudi familiar i consell genètic per evitar la betatalassèmia major.



β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

La probabilitat de tenir un fill homozigot és del 25 %, si ambdós progenitors són heterozigòtics.



A decorative graphic on the left side of the slide features three balloons: a light green one at the top, a light blue one in the middle, and a light purple one at the bottom. Each balloon has a string and several small yellow triangular shapes radiating from it, resembling a sun or a starburst.

β talassèmia menor: Tret talassèmic (heterozigots simples)

- En els embarços de risc, es pot fer diagnòstic prenatal de forma precoç a les 10-12 setm de gestació, amb ADN fetal de les vellositats coriòniques



β talassèmia menor:
Tret talassèmic (heterozigots simples)

• ***Tractament:***

- 
- No precisa
 - Contraindicat el Ferro, excepte si coincideix amb ferropènia





β talassèmia intermèdia

- Sdre. Talassèmica d'intensitat moderada, que produeix:
 - Anèmia amb Hb entre 70-100 g/L
 - Alteracions òssies i visceromegàlies de menor intensitat que la Talassèmia major
 - Es restringeix el terme a pacients amb anèmia, però amb una qualitat de vida acceptable sense transfusions



DELTABETATALASSÈMIA

- Defecte síntesi de cadenes beta i delta (deleccions amplies del cr.11)
- Homocigots només es formarà Hb F:
 - Manifestacions clíniques d'una talassèmia intermèdia



DELTABETATALASSÈMIA

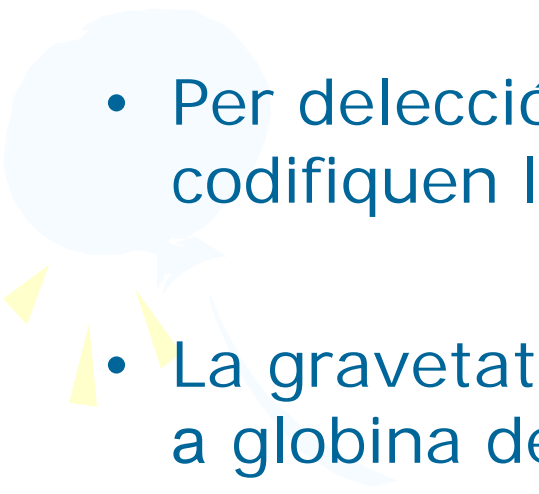
- Heterozigots Hb F alta (16-18%), amb les altres fraccions normals:
 - No produeix cap alteració clínica.
 - Freq en la zona mediterrània d'Espanya, (menys que la beta talassèmia),
 - És superposable al d'una beta talassèmia heterozigòtica (Eritroblastes alts, Hb normal o una mica baixa, microcitosi),



a TALASSÈMIES

- **Concepte:**

- Manca de síntesi total o parcial de cadenes alfa



- Per delecció d'un o més dels quatre gens que codifiquen la a globina, en el cromosoma 16.

- La gravetat és proporcional al número de gens d'a globina deleccionats.





a TALASSÈMIES

- ***Fisiopatologia i quadre clínic:***

- En l'adult: La disminució de síntesis de cadena alfa, produeix una formació de tetramers de cadenes beta. (Hb H). Inestable i indueix lisi dels eritrocits.
- En el fetus: Encara no sintetitza cadenes beta. La disminució de la síntesis de cadenes alfa, produeix la formació de tetramers de cadenes gamma (Hb Bart), tenen alta afinitat per l'oxigen



a TALASSÈMIES

- **Alfa talassèmia silent (tret α^2 -talassèmic, α/α)**
 - La delecció ha afectat un sol gen
 - No alteració clínica ni hematològica
 - Poden identificar-se al naixament per la presència de petites quantitats (1-3%) d' Hb de migració ràpida Barts (?4) amb electroforesi
 - En etapes posteriors de la vida, sols es pot diagnosticar per determinació del número de gens de globina per anàlisis del DNA



a TALASSÈMIES

- **Rasgo a1-Talassèmic ($_a/_a$) o ($_ _ /aa$)**
 - Delecció de dos dels 4 gens
 - Anèmia microcítica lleu
 - Al neixer microcitosi relativa amb un 5-8% de la Hb Barts ? desapareix cap els 3-6 mesos d'edat i el patró electroforètic d'Hb es torna normal
 - Després del període neonatal, buscar un dx definitiu és poc pràctic, ja que és una malaltia lleu. Es fa dx de sospita quan es descarten altres causes d'anèmia microcítica, com el tret beta talassèmic i la ferropènia



a TALASSÈMIES

Malatia de la Hb H (_ _ / _ a):

- Delecció de tres dels gens de l'alfa globina
- Desequil.libri important en la síntesi de cadenes alfa i beta de globina
- Les cadenes beta lliures en excés s'acumulen i combinen per formar una hemoglobina anormal (tetramer de cadenes beta), anomenat Hb H
- Hb H inestable i precipita a l'interior dels hematies, ocasionant anèmia microcítica hemolítica crònica



a TALASSÈMIES

Malatia de la Hb H (_ _ / _ a):

- **Laboratori:**
- Anèmia microcítica d'intensitat moderada (Hb entre 60 i 100 g/L) amb signes d'hemòlisis
- La Hb H, suposa el 10-15 % de la Hb total



a TALASSÈMIES

- ***Sdre.d'anasàrca fetal (_ _ / _ _)***

- Delecció dels quatre gens que codifiquen la alfa globina (aborts o mort neonatal immediata)
- Predomini d'Hb Barts (gamma 4)
- La Hb Barts té alta afinitat per l'O₂ ? poc eficient pel transport d'O₂ ? manifestacions intrauterines d'hipòxia intensa
- L'únic tta curatiu és el transplant de mo
- Es recomana l'abort terapèutic, per l'alta freqüència de toxèmia materna greu, associada amb l'anasàrca.



a TALASSÈMIES

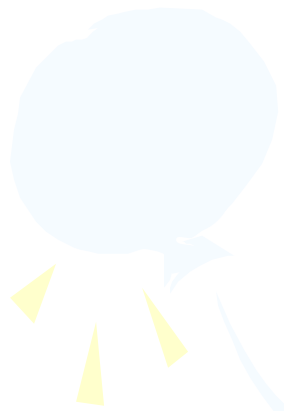
– **Conclusió:**

– Encara que el portador silent com el tret talasèmic són asimptomàtics i no tenen transcendència clínica. El diagnòstic és important per 2 motius:

- Caracteritzar microcitosi d'etiologia fosca (es confonen com ferropenies)
- Per proporcionar un consell genètic



CONSELL GENÈTIC



Moltes gràcies !