

BMJ Best Practice

Talassemia alfa

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	9
Diagnóstico	10
Caso clínico	10
Abordagem passo a passo do diagnóstico	11
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	14
Diagnóstico diferencial	17
Tratamento	21
Abordagem passo a passo do tratamento	21
Visão geral do tratamento	24
Opções de tratamento	26
Novidades	35
Acompanhamento	36
Recomendações	36
Complicações	36
Prognóstico	38
Diretrizes	39
Diretrizes de diagnóstico	39
Diretrizes de tratamento	39
Referências	41
Imagens	49
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ Existem pelo menos 4 talassemias alfa diferentes e distintas: portador silencioso (1 gene da globina alfa afetado), traço de talassemia alfa (2 genes da globina alfa afetados), doença da hemoglobina (Hb) H (normalmente, 3 genes da globina alfa afetados) e síndrome de hidropsia fetal por Hb Bart (normalmente, deleção de todos os 4 genes da globina alfa).
- ◇ A gravidade das manifestações clínicas de anemia e hemólise corresponde ao defeito genético e ao grau de deficiência na síntese de globina alfa.
- ◇ A talassemia alfa é encontrada nas regiões de alta incidência de malária do mundo (região do Mediterrâneo, sudeste asiático, subcontinente indiano, Oriente Médio, África subsaariana) e deve haver suspeita de sua ocorrência em pacientes com esse histórico étnico e com microcitose e/ou anemia.
- ◇ A grande maioria dos pacientes com talassemia alfa estão em bom estado clínico, e a maioria é assintomática. Muitos pacientes com hemoglobina (Hb) H também apresentam bom estado clínico, mas estão em risco de: episódios hemolíticos agudos; crises aplásticas; sobrecarga de ferro, mesmo na ausência de transfusões crônicas; hiperesplenismo; e doença endócrina.
- ◇ A educação é uma parte importante do manejo e deve sempre abranger tanto os riscos de eventos agudos como, em aconselhamento genético, os riscos da concepção de um filho com doença da Hb H ou hidropsia fetal por Hb Bart potencialmente devastadora.
- ◇ A doença da Hb H adquirida é rara e ocorre juntamente com distúrbios hematológicos, mais comumente em pacientes do sexo masculino com síndrome mielodisplásica.

Definição

A talassemia alfa é um grupo de distúrbios da síntese da hemoglobina, causado por mutações ou deleções em pelo menos 1 dos 4 genes da globina alfa, conduzindo a uma produção variavelmente deficiente de cadeias de globina alfa, com acúmulo das cadeias de globina beta, agora em excesso e não pareadas. Esses defeitos ocasionam as correspondentes manifestações clínicas de anemia e hemólise de gravidade variável.[1] A hemoglobina humana normal consiste em um tetrâmero de 2 pares de cadeias polipeptídicas de globina, 1 par de cadeias do tipo alfa e 1 par de cadeias não alfa, cada um contendo um grupo heme. Duas cópias do gene da globina alfa (designados alfa-2 e alfa-1) estão localizadas em cada cromossomo 16. O elemento regulatório a montante HS-40 controla a expressão de globina alfa.[2]

Existem pelo menos 4 talassemias alfa diferentes e distintas: portador silencioso (1 gene da globina alfa afetado), traço de talassemia alfa (2 genes da globina alfa afetados), doença da hemoglobina (Hb) H (normalmente, 3 genes da globina alfa afetados) e síndrome de hidropsia fetal por Hb Bart (normalmente, deleção de todos os 4 genes da globina alfa).

Epidemiologia

A distribuição global de talassemia alfa hereditária corresponde a áreas de exposição à malária,[18] o que sugere uma função protetora da talassemia alfa contra as manifestações mais graves de malária. Portanto a talassemia alfa é comum na África subsaariana, na bacia mediterrânea, no Oriente Médio, no sul e no sudeste asiático, sendo que diferentes subtipos genéticos apresentam frequências variáveis em cada uma dessas áreas.[19] [20]

Variantes de talassemia alfa (0), importantes porque podem acarretar doença da hemoglobina (Hb) H e síndrome de hidropsia fetal por Hb Bart, são mais comuns no sudeste asiático, onde a prevalência de portadores atinge 14% no norte da Tailândia e 5% a 8.8% no sul da China.[13]

A mutação de “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) não deletional também é comum no sudeste asiático.[19]

A epidemiologia da talassemia alfa nos EUA reflete esse padrão de distribuição global. A forma mais comum de talassemia alfa (+) observada nos EUA é decorrente da deleção -alfa (3.7), que é uma deleção de um único gene da globina alfa e que está presente em aproximadamente 30% dos afro-americanos.[21] Entretanto, mesmo no estado homozigótico, esse distúrbio causará apenas uma anemia microcítica leve. Os distúrbios clínicos mais graves da doença da Hb H e da síndrome de hidropsia fetal por Hb Bart, embora encontrados por todos os EUA atualmente, são mais comuns no oeste dos EUA e têm apresentado um aumento dramático na prevalência nas últimas 2 décadas, em decorrência do aumento de imigração da Ásia.[10]

Etiologia

A hemoglobina humana consiste em um tetrâmero de 2 pares de cadeias de globina: 1 par de cadeias do tipo alfa e 1 par de cadeias não alfa, cada um contendo um grupo heme, e possui a função essencial de levar oxigênio a todas as partes do corpo, a partir dos pulmões. O grupo de genes da globina alfa em cada cromossomo 16 contém 1 gene embrionário zeta e 2 genes da globina alfa coexpressos, alfa-2 e alfa-1. Normalmente, o gene alfa-2, localizado a montante do gene alfa-1, codifica 2 a 3 vezes mais proteínas que o gene alfa-1.[22]

Existem 2 variedades principais de talassemia alfa: talassemia alfa(0) (--/), em que ambos os genes da globina alfa no mesmo cromossomo sofrem deleção, e talassemia alfa(+) (-alpha/), em que apenas 1 dos 2 genes da globina alfa no mesmo cromossomo sofre deleção ou mutação. Em geral, as variantes não deletoriais possuem um fenótipo mais intenso que as variantes deletoriais mais comuns.[5] Aparentemente, isso se deve principalmente a um gene alfa-2 com mutação interferindo na capacidade do gene alfa-1 aumentar a produção.[1]

As manifestações clínicas também são influenciadas pela presença ou não de defeitos concomitantes na síntese da cadeia de globina beta. Deve-se observar que portadores de genes alfa multiplicados (ou seja, cópias extras de genes da globina alfa) são assintomáticos.

Fisiopatologia

A talassemia alfa é caracterizada pela produção diminuída ou ausente de, pelo menos, 1 dos 4 genes da globina alfa, e o fenótipo clínico corresponde ao grau de deficiência na síntese da cadeia de globina alfa, o que, de maneira similar, se correlaciona amplamente ao genótipo. Portanto, a fisiopatologia depende, em pequeno grau, do grau de deficiência na formação da hemoglobina (Hb), mas em alto grau é decorrente do acúmulo do excesso de cadeias de globina beta não emparelhadas, que se agregam, causando danos oxidativos e mecânicos aos eritrócitos afetados e acarretando sua destruição prematura.

Os aspectos clínicos da talassemia alfa são predominantemente aqueles associados à anemia e ao aumento da hemólise.

A síntese reduzida de cadeia de globina alfa e a diminuição de Hb A (alfa 2 beta 2) causa a microcitose e a hipocromia características observadas com a doença. Além disso, a produção diminuída de globina alfa ocasiona um excesso de cadeias não alfa livres e a formação de tetrâmeros gama 4 (Hb Bart) e beta 4 (Hb H). A Hb Bart e a Hb H possuem alta afinidade com o oxigênio, não apresentam interação heme-heme ou tampouco efeito Bohr,[23] não sendo, portanto, funcionais como portadoras de oxigênio. As manifestações clínicas dependem do grau de deficiência da síntese da cadeia de globina alfa e, portanto, se correlacionarão ao defeito genético.

A hemólise, predominantemente destruição extravascular, é observada na Hb H[24] [25] e Hb H/Constant Spring[26] mas também na doença homozigótica da “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) (alfa (CS) alfa/alfa (CS) alfa).[7] Os eritrócitos da Hb H e da Hb H/Constant Spring são anormalmente rígidos,[27] [28] possivelmente em decorrência do aumento das associações entre a globina e as membranas dos eritrócitos[27] diminuindo a capacidade dos eritrócitos de se deslocar na circulação. A Hb H também é mais suscetível a lesões oxidativas, provocando precipitação de agregados beta.[24] A oxidação do grupo heme ocasiona a formação de hemicromos que,[29] que, por sua vez, podem danificar a membrana dos eritrócitos.[30] Os danos à membrana dos eritrócitos podem ocasionar o movimento da fosfatidilserina do folheto interno da membrana dos eritrócitos para o folheto externo[31] e a remoção prematura dessas células. Em indivíduos com doença da Hb H, a hemólise pode ser exacerbada pela ingestão de medicamentos oxidativos, infecção e febre. A hemólise também pode ser exacerbada por deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) coexistente, particularmente após exposição a estresse oxidativo. Pacientes com “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) e Hb H/Constant Spring também possuem um componente significativo de eritropoiese ineficaz, que contribui para anemia.[26]

Classificação

Tipos e variantes

Há 2 genes da globina alfa em cada cromossomo 16, denominados alfa-2 e alfa-1.[1] Portanto, cada pessoa possui, normalmente, um total de 4 genes funcionais da globina alfa. A talassemia alfa é caracterizada pela produção reduzida de cadeias de globina alfa secundárias à deleção e/ou mutação de ≥ 1 dos 4 genes da globina alfa.

Classicamente, a talassemia alfa é subdividida em 2 tipos principais: talassemia alfa(0) (--/), em que ambos os genes da globina alfa no mesmo cromossomo sofrem deleção e talassemia alfa(+) (-alpha/), em que apenas 1 dos 2 genes da globina alfa no cromossomo sofre deleção ou mutação. Grandes deleções envolvendo os genes da globina alfa também podem incluir o elemento regulatório HS-40 ou, raramente, a talassemia alfa(0) pode ser causada por deleções de HS-40 que deixam os genes da globina alfa intactos.[3] [4]

Deleções que causam talassemia alfa são mais comuns que as variantes não delecionais. As 7 deleções de talassemia alfa mais comuns são -alfa(3.7) (comum em afro-americanos), -alfa(4.2), (--FIL), (--THAI), (--MED), -(alfa)(20.5), e (--SEA). Em geral, as variantes não delecionais que causam talassemia alfa possuem um fenótipo mais intenso que as variantes delecionais.[5] Aparentemente, isso se deve principalmente a um gene alfa-2 com mutação interferindo na capacidade do gene alfa-1 normal aumentar a produção.[1] Além disso, grandes deleções ou aquelas que afetam o elemento regulatório também podem ocasionar um fenótipo clínico mais intenso.[3]

Classificação genotípica e fenotípica

O fenótipo clínico corresponde ao defeito genético e ao grau de deficiência da síntese da cadeia de globina alfa. O espectro da doença varia de um estado clínico sem nada digno de nota de portador silencioso até a uma síndrome de hidropisia fetal por hemoglobina (Hb) Bart, quase sempre fatal na vida uterina. A doença da Hb H frequentemente resulta em um fenótipo intermediário, com anemia e hemólise de moderadas a graves.

Existem pelo menos 4 subtipos de talassemia alfa diferentes e distintos:[1]

Portador silencioso de talassemia alfa

- O estado de portador silencioso ocorre quando apenas 1 dos 4 genes da globina alfa é afetado.
- Os pacientes provavelmente estarão assintomáticos e hematologicamente normais.
- A talassemia alfa de portador silencioso é também conhecida como talassemia alfa de traço silencioso, traço de talassemia alfa-2,[6] heterozigossidade para talassemia alfa (+) e talassemia alfa menor.

Traço de talassemia alfa

- O traço de talassemia alfa ocorre quando 2 dos 4 genes da globina alfa são afetados: por exemplo, a heterozigossidade para talassemia alfa (0) (ou seja, 2 genes da globina alfa no mesmo cromossomo, em cis, sofrem deleção), ou homozigossidade para talassemia alfa (+) (ou seja, 1 gene da globina alfa em cada cromossomo, em trans, sofre deleção ou mutação).

- Pacientes com traço de talassemia alfa podem apresentar uma leve anemia assintomática e os médicos normalmente diagnosticam esses pacientes, erradamente, como portadores de anemia ferropriva.
- É importante ressaltar que pacientes que são homozigotos para talassemia alfa (+) não deletional podem apresentar manifestações mais graves da doença. Esse é o caso com a Hemoglobina Constant Spring, que é causada por uma mutação no gene da globina alfa-2. Pacientes que são homozigotos para essa mutação (ou seja, ambos os genes da globina alfa-2 são afetados) apresentam um fenótipo clinicamente mais grave que os que são homozigotos para talassemia alfa (+) deletional. Eles apresentam anemia leve com volume corpuscular médio (VCM) normal e hemoglobina corpuscular média (HCM) ligeiramente baixa e frequentemente apresentam icterícia e esplenomegalia.[7]

Doença da hemoglobina H

- A doença da hemoglobina H normalmente afeta 3 genes da globina alfa (tetrâmeros beta 4). [Fig-1]
Ela é mais comumente causada pela deleção de 3 genes da globina alfa, mas também pode ser causada pela deleção de 2 genes da globina alfa com mutação pontual de inativação de um terceiro gene.
- A doença da Hb H atípica (ou mesmo a hidropisia fetal) também pode ser causada por mutações homozigóticas sem deleção, como mutações no sinal de poliadenilação no gene da globina alfa-2.[8]
- A doença da Hb H pode ser detectada no sangue periférico por eletroforese de Hb de rotina[9] ou como corpos de inclusão de Hb H em corante supravital.

Síndrome de hidropisia fetal por hemoglobina de Bart

- A síndrome de hidropisia fetal por hemoglobina de Bart normalmente é causada quando todos os 4 genes da globina alfa são deletados.
- Ela também é conhecida como talassemia alfa maior ou talassemia homozigótica alfa (0).

Prevenção primária

A prevenção se concentra no rastreamento e no aconselhamento genético. Pacientes com antecedentes apropriados que estejam planejando conceber e que apresentem microcitose sem evidência de deficiência de ferro devem se submeter a avaliação adicional, incluindo exames diagnósticos com base em ácido desoxirribonucleico (DNA), para determinar se existe o risco de concepção de um feto com doença da hemoglobina (Hb) H ou com síndrome de hidropisia fetal por Hb Bart.

Rastreamento

O rastreamento para talassemia alfa se concentra no aconselhamento e no diagnóstico pré-natal e no rastreamento do neonato.

Aconselhamento genético e exames durante a gestação

Pacientes com origem étnica apropriada (ou seja, chineses, taiwaneses, nascidos no sudeste asiático ou na região mediterrânea)[44] ou portadores de microcitose (ou seja, volume corpuscular médio [VCM] <80 fentolitros; algumas autoridades recomendam usar VCM <82 fentolitros para não errar o diagnóstico) ou hemoglobina corpuscular média (HCM) baixa (<27 picogramas/célula)[45] sem evidência de deficiência de ferro e que pretendem ter filhos devem se submeter a avaliação e aconselhamento adicionais. Ambos os progenitores devem se submeter pelo menos a um hemograma completo e verificar os índices de eritrócitos (contagem de eritrócitos, VCM, HCM). Um nível de HCM <25 picogramas/célula deve levantar suspeitas sobre a variante alfa (0).[44] Caso os exames adicionais revelem que um dos progenitores seja portador de uma variante alfa (0), o outro progenitor também deve se submeter a exames de globina alfa com base em ácido desoxirribonucleico (DNA) para avaliar o risco de gerar um filho com hemoglobina (Hb) H, Hb H/Constant Spring ou hidropisia fetal por Hb Bart.[11] O rastreamento também deve testar quanto à ocorrência de outras hemoglobinas variantes de relevância clínica.[44] Após a conclusão do teste, justifica-se uma discussão aberta acerca dos riscos, particularmente relacionados à hidropisia, juntamente com uma discussão da morbidade materna potencial.

O ideal seria que o rastreamento ocorresse antes da gestação. Se a mulher já estiver grávida, os testes devem ser realizados rapidamente para permitir sua conclusão antes da 12ª semana de gestação.[44] o que pode ser difícil em algumas populações, particularmente em áreas com baixa prevalência de talassemia. Em um estudo randomizado de grupos para a avaliação da eficácia do rastreamento pré-natal para doença falciforme e talassemia no Canadá, somente uma minoria de mulheres foi submetida ao rastreamento antes da 10ª semana de gestação. Entretanto, observou-se alguma melhora nas taxas de rastreamento após a iniciativa de se oferecer o teste como parte da consulta para confirmação da gestação.[46] [47] [48]

Os exames disponíveis para gestações de risco incluem o teste do DNA fetal a partir do teste genético pré-implantacional (que exige fertilização in vitro), biópsia da vilosidade coriônica (tipicamente realizada entre a 10ª e a 12ª semana de gestação), amniocentese (normalmente realizada após 15 semanas de gestação) amostragem de sangue fetal (realizada após 18 semanas de gestação).[49] Todos esses exames são invasivos e apresentam risco de perda fetal. A ultrassonografia está se tornando um importante meio não invasivo de detecção de talassemia alfa maior em gestações de risco, que pode reduzir a necessidade de testes invasivos.[45] [50] [51] [52]

Rastreamento do neonato

O rastreamento em neonatos facilita a detecção precoce de talassemia alfa e, onde for necessária, a intervenção terapêutica precoce. Na Califórnia, o rastreamento em neonatos para talassemia alfa clinicamente significativa (>25% de Hb Bart no teste de cromatografia líquida de alta eficiência [HPLC] no neonato, com teste confirmatório no acompanhamento) revelou uma incidência de 11.1 em cada 100,000 lactentes rastreados entre 1998 e 2006.[53] No entanto, os programas de rastreamento não são universais: por exemplo, somente uma minoria dos estados nos EUA realizam rastreamento para talassemias alfa clinicamente significativas.[54]

Paciente assintomático com microcitose

O rastreamento também pode ser realizado em um paciente assintomático com anemia leve e microcitose para estabelecer um diagnóstico, evitando, portanto, uma suplementação de ferro desnecessária e, talvez, prejudicial.

Prevenção secundária

A prevenção se concentra no aconselhamento genético e nos testes pré-natais.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher vietnamita de 21 anos se apresenta ao seu clínico geral para estabelecer cuidado médico inicial. Ela havia emigrado do Vietnã 12 anos antes e não tinha recebido cuidados médicos regulares em nenhum dos dois países. Ela informa apresentar fadiga crônica que interfere com sua capacidade de concluir seus estudos universitários. Sua história médica pregressa não mostra nada digno de nota e ela nunca engravidou. No momento, ela é sexualmente ativa. Ela não possui irmãos ou irmãs e seus pais não apresentam problemas médicos dignos de nota. No exame físico, seu fígado apresenta uma extensão de 10 cm e seu baço é palpado 5 cm abaixo da margem costal esquerda. Não há linfonodos palpáveis.

Caso clínico #2

Uma mulher negra de 26 anos se apresenta na décima terceira semana de gestação com fadiga. Verifica-se que ela está levemente anêmica, com hemoglobina de 110 g/L (11 g/dL) e um volume corpuscular médio (VCM) de 75 fentolitros. O tratamento é iniciado empiricamente com a administração de comprimidos de sulfato de ferro e ela desenvolve constipação significativa. Quatro semanas depois, ela não havia apresentado melhora na hemoglobina, tendo sido encaminhada ao setor de hematologia. Ela nunca tinha estado grávida previamente. Não há história familiar conhecida de anemia. O exame físico não apresenta nada digno de nota.

Outras apresentações

A ocorrência de talassemia alfa após o período neonatal tem um quadro clínico amplamente variável, desde anemia clinicamente silenciosa até, menos comumente, anemia grave, que exige transfusões regulares.^[10]

Uma vez que a síntese da cadeia de globina alfa é necessária para a oxigenação fetal, pacientes com deleção de todos os 4 genes da globina alfa (αα) apresentam intrauterinamente síndrome de hidropisia fetal por hemoglobina (Hb) Bart, quase sempre acarretando morte fetal ou do recém-nascido.

Pacientes com doença da Hb H (3 deleções dos genes da globina alfa ou 2 deleções mais uma mutação pontual ou inserção no gene da globina alfa) serão identificados no nascimento por Hb Bart elevada (gama 4) em áreas nas quais os testes de rastreamento do neonato para talassemia alfa sejam realizados.^[11]

Raramente, a Hb H também pode ocasionar hidropisia fetal.^{[12] [13]}

Mutações hereditárias raras no cromossomo 16 ou no cromossomo X (síndrome ATR-X) conduzem a talassemia alfa com retardo mental associado e outras anormalidades.^[14]

Raramente, a talassemia alfa também pode se apresentar como uma doença adquirida, mais comumente em homens, associada à síndrome mielodisplásica (TASMD),^{[15] [16]} parecendo ser predominantemente decorrente de mutações somáticas de inativação de ATR-X.^[17]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Deve-se suspeitar de talassemia alfa em pacientes com a origem étnica apropriada e com microcitose sem evidência de deficiência de ferro, com ou sem anemia concomitante. As manifestações clínicas são amplamente variáveis, desde assintomática até, raramente, dependência de transfusão. A avaliação inicial deve se concentrar na anamnese e no exame físico; os exames laboratoriais iniciais devem incluir um hemograma completo com índices de eritrócitos, contagem de reticulócitos e uma cuidadosa análise do esfregaço do sangue periférico.[3]

História

Pacientes com 1 ou 2 genes da globina alfa afetados provavelmente serão assintomáticos.

Pacientes com doença da hemoglobina (Hb) H são variavelmente sintomáticos. Em um estudo realizado em pacientes de Hong Kong com Hb H, apenas 24% dos que tinham Hb H delecional apresentaram sintomas, em comparação com 40% dos que tinham doença de Hb H não delecional.[5]

A história deve incluir o seguinte:

- Presença e duração de sintomas relacionados à anemia (fadiga, dispneia, tontura)
- Presença e duração de sintomas relacionados à icterícia (descoloração amarela da esclera, da pele e das membranas mucosas)
- Presença e duração de sintomas relacionados aos cálculos biliares (náuseas, flatulência, distensão abdominal e dor abdominal)
- História prévia de suplementação de ferro ou transfusão de eritrócitos (embora a maioria dos pacientes com doença da Hb H não necessite de transfusões crônicas, em um estudo, até um terço dos pacientes com Hb H não delecional necessitaram de transfusões regulares)[10]
- Origens étnicas do paciente (África subsaariana, bacia mediterrânea, Oriente Médio, subcontinente indiano e sudeste asiático)
- História de outros membros da família afetados
- Idade do paciente (uma vez que a talassemia alfa pode ter uma variabilidade tão grande nas manifestações clínicas, os pacientes podem apresentar desde hidropisia fetal no período intrauterino a microcitose assintomática em qualquer instante da vida adulta; no entanto, aqueles com manifestações mais graves geralmente apresentam as manifestações clínicas na infância ou no início da vida adulta).

Exame físico

O exame físico pode estar normal. Na doença da Hb H, pode ocorrer icterícia, e a esplenomegalia é um achado comum,[5] [32] podendo também ser observada hepatomegalia. Aspectos clínicos de anemia podem estar presentes com sintomas que incluem fadiga, tontura e dispneia. Sintomas de cálculos biliares (distensão abdominal, dor abdominal e flatulência) podem estar presentes. Podem ocorrer alterações esqueléticas decorrentes da expansão da série eritroide da medula óssea que podem, raramente, acarretar uma apresentação mais leve dos distúrbios faciais observados em talassemia beta maior tratada de forma inadequada, com hipertrofia do maxilar, bossa frontal e proeminência das eminências malares.[9] Também pode ser observado retardo do crescimento em crianças.[5] Tem sido descrita hematopoese extramedular ocasionando massas paraespinais.[33] [34]

Avaliação laboratorial inicial

A avaliação laboratorial inicial deve incluir um hemograma completo e índices de eritrócitos, incluindo a medição de volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e contagem de eritrócitos. Caso haja microcitose (VCM <80 fentolitros) ou hipocromia (HCM <27 picogramas/célula), deverá ser avaliado o estado do ferro (ferro sérico, transferrina, saturação de transferrina e ferritina) para considerar anemia ferropriva como o diagnóstico diferencial. Se os resultados dos exames de ferro forem ambíguos ou limítrofes, pode-se justificar uma tentativa curta, bem-monitorada de suplementação de ferro para descartar anemia ferropriva. Na doença da Hb H, o percentual de reticulócitos estará elevado (3% a 6% e, às vezes, ainda mais).^[9] ^[5] O esfregaço de sangue periférico deve ser cuidadosamente analisado quanto à ocorrência de achados consistentes com talassemia alfa, incluindo microcitose, hipocromia, aumento de policromasia e células-alvo.^[9] Na doença da Hb H, podem ser encontrados eritrócitos deformados e até mesmo fragmentados, podendo ser observados corpos de inclusão característicos com um corante supravital, como o azul de cresil brilhante.^[32]

Na “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) homozigótica, as células estarão normais ou de tamanho ligeiramente diminuído e o pontilhado basofílico pode estar proeminente.^[7]

Avaliação laboratorial subsequente

A eletroforese da Hb e a quantificação da fração A2 da Hb diagnosticarão a maioria das formas de talassemia beta (com elevação da Hb A2, na ausência de deficiência de ferro ou de cobalamina) e a Hb B e a Hb Bart podem ser detectadas como hemoglobinas de movimento rápido. A Hb H nem sempre é detectável de forma confiável pela eletroforese da hemoglobina de rotina e alguns especialistas acreditam que os corpos de inclusão da Hb H sejam mais confiáveis para o diagnóstico da doença da Hb H.

O fracionamento e a medição automática da Hb também podem ser realizados por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Essas modalidades de teste supostamente identificarão também todos os distúrbios comuns da hemoglobina (ou seja, Hb E, Hb S, Hb C, Hb D) que podem estar presentes e podem afetar a evolução clínica. No entanto, a eletroforese da Hb e a HPLC não detectarão deleções ou mutações em apenas 1 ou 2 genes da globina alfa, nem diferenciarão a doença da Hb H deletional da não deletional (exceto para a “Hb Constant Spring” [alongamento da globina alfa]).

A caracterização da talassemia alfa exige sempre teste genético de globina alfa com base em ácido desoxirribonucleico (DNA). Sete das deleções de talassemia alfa mais comuns (-alfa (3.7), -alfa (4.2), --(FIL), --(THAI), --(MED), -(alfa) (20.5), --(SEA)) podem ser diagnosticadas por gap-reação em cadeia da polimerase de gap (gap-PCR).^[35] Outros alelos de deleção, outrora detectados pela trabalhosa análise de Southern blot, são agora detectados por amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA).^[36] ^[37] Mutações de talassemia alfa não deletionais são geralmente detectadas por sequenciamento direto.^[35]

Não existe uma abordagem simples para detectar todas as mutações conhecidas. Podem ser necessários laboratórios de referência com experiência no diagnóstico de hemoglobinopatias para diagnosticar casos difíceis de forma oportuna, particularmente com a finalidade de aconselhamento genético.

Se o estado do ferro estiver significativamente elevado segundo evidenciado por um nível de ferritina sérica >1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL),^[38] a sobrecarga de ferro no fígado deve ser avaliada

por ressonância nuclear magnética (RNM), por dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID) ou por biópsia hepática.[39] A dosagem de ferro cardíaco pode ser avaliada por RNM.

Fatores de risco

Fortes

etnia de uma região geográfica com incidência de malária

- A talassemia alfa é mais comumente uma doença hereditária e sua epidemiologia corresponde a regiões geográficas com incidência de malária (África subsaariana, bacia mediterrânea, Oriente Médio, subcontinente indiano e o sudeste asiático).[19] Variantes de talassemia alfa (0) com probabilidade de acarretar doença da Hb H e síndrome de hidropisia fetal por Hb Bart são mais comumente observadas no sudeste asiático e também na região mediterrânea.

história familiar positiva

- A história familiar também é importante na determinação da probabilidade da doença, embora pais com fenótipo leve ou até mesmo silencioso possam gerar filhos com um fenótipo mais intenso (ou seja, se ambos os progenitores forem heterozigotos para a deleção (--SEA), terão uma probabilidade de 25% de conceber uma criança que apresente o genótipo homozigoto quase universalmente fatal (--SEA/--SEA)). Portanto, a ausência de história familiar não exclui a presença de talassemia alfa.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem história familiar positiva e etnia de região geográfica com incidência de malária.

história familiar de talassemia alfa (comum)

- A história familiar conhecida de talassemia alfa facilitará o diagnóstico.

sintomas de anemia (comum)

- Fadiga, tontura e dispneia são úteis na determinação da gravidade da doença subjacente, no caso da presença de anemia.

esplenomegalia (comum)

- A esplenomegalia é mais comum na doença da hemoglobina (Hb) H não deletional que na deletional.

Outros fatores de diagnóstico

infância ou início da vida adulta (comum)

- Uma vez que a talassemia alfa pode ter uma variabilidade tão grande nas manifestações clínicas, os pacientes podem apresentar desde hidropisia fetal no período intrauterino a microcitose assintomática

em qualquer instante da vida adulta. No entanto, os pacientes com as manifestações mais graves as demonstrarão geralmente na infância ou no início da vida adulta.

sintomas de cálculos biliares (comum)

- Sintomas de distensão abdominal, dor abdominal e flatulência são sugestivos de cálculos biliares, que são bastante comuns na doença da Hb H.

retardo de crescimento (comum)

- Observado em crianças com doença da Hb H.[5]

história prévia de suplementação de ferro (incomum)

- A suplementação de ferro pode ter sido dada desnecessariamente no passado para anemia microcítica.

icterícia (incomum)

- Descoloração amarela da esclera, da pele e das membranas mucosas pode ser observada na doença da Hb H e da “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa).

aspectos faciais dismórficos leves (incomum)

- Hipertrofia maxilar, bossa frontal, proeminência das eminências malares.

hematopoese extramedular (incomum)

- Tem sido descrita hematopoese extramedular ocasionando massas paraespinais.[33] [34]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
hemoglobina (Hb) <ul style="list-style-type: none"> • A Hb estará normal no portador silencioso de talassemia alfa e pode estar ligeiramente diminuída no traço de talassemia. A Hb é variável na doença da Hb H: aproximadamente 80 a 120 g/L (8-12 g/dL) na doença deletional e 60 a 110 g/L (6-11 g/dL) na doença não deletional.[32] [40] 	normal a baixa
volume corpuscular médio (VCM) <ul style="list-style-type: none"> • O VCM se correlaciona com o agravamento fenotípico e genotípico da doença. Pacientes com talassemia alfa de portador silencioso apresentarão um VCM de normal a ligeiramente baixo, ao passo que pacientes com traço de talassemia alfa deletional apresentarão um VCM de 70 fentolitros.[9] Pacientes com doença da Hb H deletional apresentarão um VCM pouco acima de 60.[32] Pacientes com HB H/Constant Spring apresentarão VCM de normal a levemente baixo e os que forem homozigóticos para “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) geralmente terão VCM normal. 	baixa

Exame	Resultado
hemoglobina corpuscular média (HCM) <ul style="list-style-type: none"> A HCM será de normal a baixa (24-29 picogramas/célula) nos pacientes com 1 gene afetado de talassemia alfa de portador silencioso, e será baixa (<27 picogramas/célula) em pacientes com >1 deleção da globulina alfa ou nos que apresentam mutações não delecionais. A HCM média será aproximadamente de 20 picogramas/célula na doença da Hb H.[32] 	baixa
contagem de eritrócitos <ul style="list-style-type: none"> A contagem de eritrócitos aumentará com o agravamento das anormalidades genéticas, em paralelo com a diminuição da Hb e do VCM, exceto no caso de mutações não delecionais, como “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa), na qual a contagem de eritrócitos pode estar quase normal.[9] 	aumentada
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Hipocromia, microcitose, células em alvo, aumento de policromasia; podem ser observados fragmentos de eritrócitos; o pontilhado basofílico pode ser proeminente na Hb H/Constant Spring e na “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) homozigótica.[7] 	formato e tamanho anormais das células
percentual de reticulócitos <ul style="list-style-type: none"> Até 3% no traço de talassemia; 3% a 6% ou mais na doença da Hb H. 	aumentada
ferro sérico	normal ou elevado
ferritina sérica <ul style="list-style-type: none"> A terapia quelante de ferro pode ser considerada, quando a ferritina for >1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL).[38] 	normal ou elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
coloração de azul de cresil brilhante dos eritrócitos <ul style="list-style-type: none"> Normalmente, são observados numerosos corpos de inclusão na doença da Hb H. Pode estar reduzida ou ausente na presença de talassemia beta heterozigótica, como Hb S, Hb C, Hb E ou talassemia beta.[32] [41] Alguns especialistas consideram esse teste mais confiável que a eletroforese da Hb para o diagnóstico da doença da Hb H. 	demonstra inclusões de Hb H nos eritrócitos periféricos
eletroforese da hemoglobina <ul style="list-style-type: none"> Hb A2 elevada na talassemia beta. Hb H e Hb Bart são faixas de migração rápida. O teste não detectará talassemia alfa de portador silencioso ou traço de talassemia alfa e não diferenciará a forma delecional da não delecional da Hb H, que exige testes com base em DNA. Pacientes com doença da Hb H e beta-hemoglobinopatias heterozigóticas concomitantes, como Hb S, Hb C, Hb E ou talassemia beta apresentam Hb H baixa ou ausente, o que pode confundir o diagnóstico da doença da Hb H. 	presença de Hb H, Hb Bart e hemoglobinopatias concomitantes (Hb E, Hb S, Hb C, Hb D)

Exame	Resultado
fracionamento da Hb por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) <ul style="list-style-type: none"> Hb A2 elevada na talassemia beta. Hb H e Hb Bart são faixas de migração rápida. O teste não detectará talassemia alfa de portador silencioso ou traço de talassemia alfa e não diferenciará a forma deletional da não deletional da Hb H, que exige testes com base em DNA. Pacientes com doença da Hb H e beta-hemoglobinopatias heterozigóticas concomitantes, como Hb S, Hb C, Hb E ou talassemia beta apresentam Hb H baixa ou ausente, o que pode confundir o diagnóstico da doença da Hb H. O fracionamento da Hb por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) fornece separação automática rápida e estimativa precisa das frações. 	presença de Hb H, Hb Bart e hemoglobinopatias concomitantes (Hb E, Hb S, Hb C, Hb D)
gap-reação em cadeia da polimerase de gap (gap-PCR) <ul style="list-style-type: none"> Sete das deleções de talassemia alfa mais comuns (-alfa (3.7), -alfa (4.2), --(FIL), --(THAI), --(MED), -(alfa) (20.5), --(SEA)) podem ser diagnosticadas por gap-PCR.[35] 	detecta deleções específicas
amplificação de múltiplas sondas dependentes de ligação (MLPA) <ul style="list-style-type: none"> Usada para detectar deleções e duplicações no grupo de genes da globina alfa que causam talassemia alfa ou talassemia beta intermediária em portadores de um único defeito de talassemia beta, respectivamente. Sete das deleções de talassemia alfa mais comuns (-alfa (3.7), -alfa (4.2), --(FIL), --(THAI), --(MED), -(alfa) (20.5), --(SEA)) podem ser diagnosticadas por gap-reação em cadeia da polimerase de gap (gap-PCR).[35] 	detecta alelos de deleção
sequenciamento direto <ul style="list-style-type: none"> Usado para detectar mutações de talassemia alfa não deletionais. 	detecta mutações de talassemia alfa não deletionais
ressonância nuclear magnética (RNM) (hepática ou cardíaca) <ul style="list-style-type: none"> A sobrecarga de ferro hepático ou cardíaco pode ser avaliada por RNM.[39] A carga de ferro cardíaco é incomum em pacientes não submetidos a transfusão. 	o ferro hepático ou cardíaco em pacientes com sobrecarga de ferro é demonstrado pela diferença na intensidade de sinal órgão-músculo
dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID) <ul style="list-style-type: none"> Se o estado do ferro estiver significativamente elevado segundo evidenciado por um nível de ferritina sérica >1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL),[38] a sobrecarga de ferro hepático pode ser avaliada por dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID).[39] Essa tecnologia está disponível apenas em alguns lugares do mundo, o que a torna inacessível para a maioria dos pacientes. 	ferro hepático na sobrecarga de ferro
biópsia hepática <ul style="list-style-type: none"> Se o estado do ferro estiver significativamente elevado segundo evidenciado por um nível de ferritina sérica >1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL),[38] a sobrecarga de ferro hepático pode ser avaliada por biópsia hepática.[39] 	ferro hepático ≥5 mg/grama de peso seco na biópsia hepática indica a necessidade de terapia quelante de ferro

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemia ferropriva	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas associados a deficiência de ferro grave e não observados na talassemia alfa incluem pica (fissura por substâncias não alimentares). 	<ul style="list-style-type: none"> Com a anemia ferropriva, os índices de ferro apresentarão ferro sérico baixo, transferrina elevada, saturação de transferrina baixa e ferritina baixa, ao passo que o perfil de ferro geralmente é normal na talassemia alfa. A deficiência de ferro também se apresentará como anemia hipocrômica microcítica; no entanto, ela se apresentará tipicamente como um distúrbio adquirido e não congênito. A contagem de eritrócitos estará elevada na talassemia alfa e tende a estar baixa ou normal na anemia ferropriva. Se o diagnóstico estiver em questão, uma tentativa curta bem-monitorada de reposição de ferro normalmente confirmará o diagnóstico.
Talassemia beta	<ul style="list-style-type: none"> A talassemia beta maior geralmente se apresenta nos primeiros meses de vida com palidez progressiva e distensão abdominal; a história perinatal geralmente não revela incidentes. 	<ul style="list-style-type: none"> A talassemia beta, com deficiência na síntese da cadeia de globina beta, também se apresentará como anemia hipocrômica microcítica. A eletroforese/cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) da hemoglobina (Hb) revelará um aumento na Hb A2 na maioria das formas de talassemia beta. O sequenciamento do gene da globina beta detectará a maioria, mas não a totalidade dos defeitos moleculares subjacentes na talassemia beta. O sequenciamento não detectará talassemias beta deletoriais.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hemoglobinas variantes (Hb E, Hb Lepore)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com distúrbios por hemoglobinas variantes apresentam manifestações clínicas de intensidade variável. Quando herdadas em combinação com talassemia beta (0), os pacientes podem apresentar talassemia beta maior. 	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinas variantes, isoladamente ou em combinação com outras doenças de globina, podem se apresentar como anemia hipocrômica microcítica. Muitas dessas hemoglobinas serão detectadas por eletroforese/HPLC da Hb; no entanto, pode ser necessário o teste genético de globina com base em ácido desoxirribonucleico (DNA) para confirmar o diagnóstico.
Anemia de doença crônica	<ul style="list-style-type: none"> A história clínica é essencial para a diferenciação entre anemia de doença crônica e talassemia. A anamnese inclui a idade de início, a história familiar, a etnia do paciente, índices anteriores de hemoglobina e eritrócitos, história de infecções agudas e crônicas, distúrbios autoimunes, doença maligna, trauma significativo e cirurgia e doença crítica, com achados físicos da doença subjacente. 	<ul style="list-style-type: none"> O grau de anemia é normalmente leve a moderado e normocítico. A anemia de doença crônica pode raramente se apresentar como anemia hipocrômica microcítica. O perfil de ferro pode apresentar ferro sérico baixo e saturação de transferrina com nível normal ou elevado de ferritina. As contagens de leucócitos, plaquetas e diferencial podem estar elevadas por causa da infecção ou inflamação associada.
Intoxicação por chumbo	<ul style="list-style-type: none"> História adequada de exposição ao chumbo; irritabilidade, comportamento agressivo, falta de apetite, dificuldade para dormir, cefaleias, sensações reduzidas, perda de habilidades de desenvolvimento prévias, constipação; raramente, vômitos, fraqueza muscular, convulsões ou coma. 	<ul style="list-style-type: none"> A intoxicação por chumbo interfere com a enzima ALA (ácido delta-aminolevulínico) desidratase e, portanto, com a síntese do grupo heme, podendo causar anemia microcítica. O esfregaço do sangue periférico mostrará pontilhado basofílico na intoxicação por chumbo e a contagem de reticulócitos estará diminuída, em contraste com uma contagem elevada de reticulócitos na talassemia alfa. O diagnóstico pode ser confirmado pelos níveis séricos de chumbo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Anemias sideroblásticas	<ul style="list-style-type: none"> • As anemias sideroblásticas ocorrem por deficiência da síntese do grupo heme e podem ser congênicas (ou seja, ligadas ao cromossomo X) ou adquiridas (chumbo, etanol). • História adequada a anemia sideroblástica adquirida, incluindo desequilíbrios nutricionais e exposição prolongada a toxinas e medicamentos. • História de síndrome mielodisplásica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Duas populações de eritrócitos podem ser observadas no esfregaço de sangue periférico, na anemia sideroblástica. O diagnóstico é confirmado por aspiração da medula óssea e biópsia.
Anemia por deficiência de vitamina B12	<ul style="list-style-type: none"> • Embora a anemia por deficiência de vitamina B12 classicamente seja facilmente distinguível de talassemia pelo volume corpuscular médio (VCM) elevado e pelos achados do esfregaço do sangue periférico, a deficiência de B12 também pode se apresentar como um distúrbio normocítico ou microcítico, geralmente na presença de deficiência de ferro coexistente.[42] • A deficiência de vitamina B12 também pode acarretar déficits neurológicos: classicamente, uma neuropatia simétrica com ataxia associada à perda de percepção de posição e de vibração.[43] Outros achados neurológicos incluem perda de memória, irritabilidade e demência. 	<ul style="list-style-type: none"> • O esfregaço de sangue periférico classicamente revela neutrófilos hipersegmentados e macrocitose. O nível sérico de B12 é baixo, e os níveis séricos de homocisteína e de ácido metilmalônico são elevados. • O exame da medula óssea, caso seja realizado, revelará hiperplasia e alterações megaloblásticas. A anemia se corrigirá com a reposição de vitamina B12.
Deficiência de folato	<ul style="list-style-type: none"> • A anemia decorrente de deficiência de folato também será tipicamente macrocítica. 	<ul style="list-style-type: none"> • O VCM estará elevado e a homocisteína sérica (mas não o ácido metilmalônico) estará elevada. Os níveis de folato sérico e nos eritrócitos estarão baixos.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Outras anemias hemolíticas	<ul style="list-style-type: none"> O paciente que apresentar anemia deve sempre receber uma avaliação diagnóstica completa. O diagnóstico diferencial inclui outras causas de anemia hemolítica. 	<ul style="list-style-type: none"> A hemólise ativa acarretará lactato desidrogenase (LDH) elevada, baixa haptoglobina, bilirrubina indireta e contagem de reticulócitos elevada. A avaliação deve incluir investigação quanto à ocorrência de etiologias de hemólise tanto intracorpúsculares (defeitos na enzima e na membrana) quanto extracorpúsculares (anemia hemolítica autoimune mediada imunologicamente, hemólise induzida por medicamentos ou causas microangiopáticas).
Neoplasias hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico diferencial de anemia também inclui neoplasias hematológicas. Os indícios da presença de uma malignidade subjacente incluem sintomas sistêmicos (febre, perda de peso), linfadenopatia e anormalidades em outras linhas celulares com sintomas associados (ou seja, trombocitopenia e sangramento). 	<ul style="list-style-type: none"> As contagens de leucócitos e de plaquetas geralmente estarão anormais. O esfregaço do sangue periférico pode revelar evidência do distúrbio subjacente: por exemplo, displasia na síndrome mielodisplásica e blastos circulantes na leucemia mieloide aguda ou na leucemia linfóide. São necessários aspirados da medula óssea e biópsia urgentes para confirmar o diagnóstico.

Abordagem passo a passo do tratamento

A grande maioria dos pacientes com talassemia alfa estão em bom estado clínico, e a maioria é assintomática. Muitos pacientes com hemoglobina (Hb) H também apresentam bom estado clínico, mas estão em risco de: episódios hemolíticos agudos; crises aplásticas; sobrecarga de ferro, mesmo na ausência de transfusões crônicas; hiperesplenismo; e doença endócrina.[5] [32] A educação é uma parte importante do manejo e deve sempre abranger tanto os riscos de eventos agudos como, em aconselhamento genético, os riscos da concepção de um filho com doença da Hb H ou hidropisia fetal por Hb Bart potencialmente devastadora.[4]

Talassemia alfa de portador silencioso e traço de talassemia

A condição de talassemia alfa de portador silencioso (1 gene da globina alfa afetado) geralmente está associada a níveis normais de Hb, e pacientes com traço de talassemia alfa (2 genes da globina alfa afetados) podem apresentar uma leve anemia assintomática. É importante evitar suplementação de ferro desnecessária e potencialmente prejudicial nessa população e fornecer educação, particularmente com respeito a aconselhamento genético. A terapia com ferro somente é necessária se o paciente desenvolver deficiência de ferro, confirmada pelos métodos de diagnóstico padrão (ferro sérico, nível de saturação de transferrina, ferritina sérica).

“Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) (Hb CS/CS) homozigótica: pacientes homozigotos para “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) (subtipo de traço de talassemia alfa) possuem um fenótipo clínico mais grave que os pacientes homozigotos para talassemia alfa (+) deletional. Eles apresentam anemia leve e, frequentemente, icterícia e esplenomegalia com volume corpuscular médio (VCM) normal e hemoglobina corpuscular média (HCM) ligeiramente baixa.[7]

A gestação acarreta um aumento relativo do volume plasmático superior à massa dos eritrócitos, o que resulta em uma diminuição da Hb de 10 a 15 g/L (1 a 1.5 g/dL), atingindo o nadir em torno da 30ª semana de gestação.[9] No traço de talassemia alfa, a Hb geralmente não cai abaixo de 90 g/L (9 g/dL) e, portanto, a intervenção normalmente não é necessária.[9]

doença da Hb H

Embora considerado, anteriormente, um distúrbio benigno, pacientes com doença da Hb H apresentam risco de complicações, incluindo episódios transitórios de anemia intensa (secundária ao aumento do estresse oxidativo por medicamento ou doença), crise aplástica decorrente de infecção por parvovírus B19 ou por outros vírus, colelitíase, úlceras nas pernas, esplenomegalia, deficiência de vitamina D e de cálcio e retardo de crescimento.[5] [32] [55] Pacientes com Hb H CS apresentam um risco particularmente elevado de anemia relacionada com a infecção, resultando em uma urgente transfusão de eritrócitos.[56] Portanto, os pacientes e suas famílias devem ser instruídos acerca da necessidade de buscar atendimento médico caso se apercebam de sintomas como aumento da fadiga, dispneia, icterícia ou urina escura. Os pacientes devem evitar lesão oxidante associada a medicamento na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), como sulfonamidas e nitrofurantoína.[57] Esses pacientes também recebem polivitamínicos sem ferro e suplementação de folato por via oral.[55]

A sobrecarga de ferro se desenvolve com o tempo em uma alta proporção de pacientes com doença da Hb H, mesmo na ausência de transfusões crônicas de eritrócitos.[5] [58] [59] A sobrecarga de ferro pode surgir em uma idade mais precoce e ser mais grave em pacientes com doença da Hb H não deletional em comparação com aqueles que têm doença da Hb H deletional.[56] [40] A supressão de hepcidina

por eritropoiese[60] e outros fatores resultam em aumento da absorção do ferro [61] e na liberação do ferro reticuloendotelial.[62] Os níveis de ferritina sérica podem subestimar a concentração hepática de ferro.[56] A sobrecarga de ferro pode acarretar complicações hepáticas, endócrinas, vasculares e, menos comumente, cardíacas.[5] [62] O estado do ferro pode ser acompanhado pela ferritina sérica, e a quantificação do ferro hepático por ressonância nuclear magnética (RNM), por dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID) ou por biópsia hepática.[39] Embora existam dados limitados para pacientes de talassemia alfa, concentrações hepáticas de ferro ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco em pacientes de talassemia beta intermediária não dependentes de transfusão estão associadas a risco elevado de eventos cardiovasculares, hipotireoidismo, osteoporose e hipogonadismo.[62] [63] Níveis de ferritina sérica ≥ 1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL) parecem ter uma correlação com concentrações hepáticas de ferro ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco.[62] [64] Em pacientes com as formas mais graves de talassemia alfa com risco de sobrecarga de ferro, como aqueles com doença da Hb H, os níveis de ferro devem ser avaliados regularmente. Os níveis de ferritina sérica podem ser acompanhados a cada 3 meses, com quantificação do ferro hepático por RNM ou outras técnicas a cada 1 a 2 anos.[62]

O objetivo da quelação de ferro é evitar dano a órgão-alvo em decorrência da sobrecarga de ferro. As diretrizes atuais recomendam que a terapia quelante de ferro seja iniciada em pacientes com síndromes de talassemia não dependentes de transfusão quando a concentração hepática de ferro alcançar 5 mg Fe/g em peso seco ou, se a medição da concentração do ferro hepático estiver indisponível, quando a ferritina sérica alcançar 1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL).[62] Estão disponíveis apenas dados limitados para orientar o uso da quelação do ferro em pacientes com talassemia alfa e sobrecarga de ferro. Dois quelantes orais de ferro, deferassirox e deferiprona, e um quelante parenteral de ferro, desferroxamina, estão disponíveis nos EUA. Em um ensaio duplo-cego controlado por placebo, pacientes com ≥ 10 anos de idade com síndromes de talassemia não dependentes de transfusão (22 dos quais tinham talassemia alfa), e com uma concentração hepática de ferro medida por R2-RNM de pelo menos 5 mg de Fe/g de peso seco, foram randomizados para o quelador oral de ferro deferassirox em doses iniciais de 5 mg/kg ou 10 mg/kg, ou placebo, com aumento da dose permitido para alto conteúdo férrico.[65] Na linha basal, os níveis médios de ferritina sérica foram de aproximadamente 2247 picomoles/L (1000 nanogramas/mL), e mais de três quartos dos pacientes tinham concentrações hepáticas de ferro superiores a 7 mg de Fe/g de peso seco. Uma diminuição significativa na ferritina sérica e na concentração hepática de ferro foi observada em ambos os grupos de tratamento ativo se comparados com os grupos de placebo; aproximadamente 25% dos pacientes no grupo de 5 mg/kg e 50% no grupo de 10 mg/kg tiveram uma diminuição de pelo menos 30% na concentração hepática de ferro em 1 ano de acompanhamento. Os eventos adversos mais comuns foram náuseas, erupção cutânea e diarreia. No estudo de acompanhamento de extensão, os níveis de concentração hepática de ferro continuaram diminuindo com o uso do deferassirox durante 2 anos.[66] Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o deferassirox para uso em pacientes com talassemia não dependentes de transfusão com ≥ 10 anos de idade com concentrações hepáticas de ferro ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco e níveis de ferritina sérica >674.1 picomoles/L (300 nanogramas/mL). O deferassirox traz uma advertência relacionada ao risco de insuficiência renal, insuficiência hepática e hemorragia gastrointestinal.[67] Efeitos colaterais adicionais incluem comprometimento da visão e da audição, erupção cutânea dose-dependente e supressão da medula óssea.

O quelante oral de ferro deferiprona também foi estudado na talassemia alfa. Em um estudo realizado em 17 adultos chineses não dependentes de transfusão com doença da Hb H e ferritina sérica >2022.3 picomoles/L (900 microgramas/L), o tratamento com deferiprona acarretou uma diminuição significativa do nível de ferritina sérica (de uma média de 3352.5 picomoles/L [1492 microgramas/L] para uma média de 1166.2 picomoles/L [519 microgramas/L] em 18 meses) e um aumento na relação da intensidade

de sinal em T2 na RNM hepática, indicativo de diminuição na concentração hepática de ferro.[68] A deferiprona foi aprovada nos EUA pela FDA para uso no tratamento de sobrecarga de ferro devido a transfusões sanguíneas em pacientes com talassemia como tratamento de segunda linha quando a quelação atual é inadequada, embora esta demonstre uma remoção superior de ferro cardíaco. Uma metanálise comparando a deferiprona com a desferroxamina demonstrou uma melhora superior no teor de ferro miocárdico e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a utilização de deferiprona.[69] O efeito colateral mais grave da deferiprona é a agranulocitose, e o hemograma completo com diferencial deve ser monitorado semanalmente durante o tratamento. Um terceiro quelante, a desferroxamina, tem sido usado clinicamente há mais de 40 anos. O medicamento possui uma meia-vida muito curta e deve ser administrado em infusão intravenosa ou subcutânea lenta, o que limita a aceitação dos pacientes e pode impedir a adesão. A desferroxamina reduz de maneira eficaz o ferro hepático[70] e cardíaco.[71]

Pacientes com Hb H não deletional, como Hb H/"Constant Spring" (alongamento da globina alfa), tendem a ter uma evolução clínica mais grave, com diagnóstico em idade mais precoce, mais sintomas e graus mais elevados de esplenomegalia, e estão mais propensos a necessitar de transfusão que pacientes com doença da Hb H deletional.[5] Em um estudo, um terço dos pacientes com doença da Hb H não deletional necessitaram de transfusões regulares.[10]

Esplenectomia

- Ela é geralmente considerada caso um paciente desenvolva esplenomegalia dolorosa, hiperesplenismo com pancitopenia associada, aumento da necessidade de transfusão, crescimento e desenvolvimento deficientes em decorrência de anemia agravante ou falta de disponibilidade de transfusão ou terapia quelante de ferro.[62] [72] Entretanto, o potencial para a ocorrência de complicações graves, incluindo infecção, trombose e hipertensão pulmonar exige uma cuidadosa consideração antes da execução do procedimento.[73] [74] Podem ser administrados agentes antiplaquetários para minimizar o risco de trombose após a esplenectomia.[38] [75] Os pacientes devem ser vacinados contra pneumococos, meningococos e Haemophilus influenzae antes da esplenectomia. Após a esplenectomia, as crianças recebem profilaxia com penicilina.[38] Os pacientes devem ser orientados quanto aos riscos de sepse pós-esplenectomia e à necessidade de avaliação clínica imediata no caso de doença febril. Pacientes submetidos a esplenectomia podem ser submetidos a colecistectomia concomitante, dado o risco elevado de colelitíase.[62]

Transfusão

- A pequena proporção de pacientes que necessita de terapia por transfusões crônicas deve ser cuidadosamente avaliada e tratada em um centro de talassemia com experiência adequada.[38] A decisão de iniciar um programa de transfusões crônicas deve levar em consideração múltiplas variáveis, incluindo a gravidade da anemia, a condição cardiovascular do paciente e complicações associadas. Antes da transfusão, deve ser realizada fenotipagem do antígeno dos eritrócitos e os pacientes devem ser submetidos a transfusão com sangue adequadamente compatível para minimizar o risco de aloimunização.[76] Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação à sobrecarga de ferro e a terapia quelante de ferro deve ser iniciada, conforme indicado para os portadores de talassemia beta maior.[38] [72] As funções cardíaca, endócrina e hepática também devem ser cuidadosamente monitoradas.[38] [77]

Transplante de células-tronco hematopoéticas

- Esta é a única terapia curativa disponível para talassemia alfa e pode ser considerada em pacientes com doença grave dependente de transfusão.

Gestação

- A gestação acarreta um aumento relativo do volume plasmático superior à massa dos eritrócitos, o que resulta em uma diminuição da Hb de 10 a 15 g/L (1 a 1.5 g/dL), atingindo o nadir em torno da 30ª semana de gestação.[9] Mulheres com doença da Hb H que não apresentam sobrecarga de ferro devem receber a mesma suplementação pré-natal que gestantes sem talassemia; no entanto, elas devem ser cuidadosamente acompanhadas, podendo ser necessária transfusão, particularmente se a Hb diminuir a um nível abaixo de 80 g/L (8 g/dL).

Hidropisia fetal por hemoglobina de Bart

O grupo de genes da globina alfa é constituído de um gene embrionário da globina zeta e 2 genes da globina alfa coexpressos, designados alfa-2 e alfa-1. Dentre as variáveis mais comuns de alfa (0), --(SEA), --(MED) e -(alfa)(20.5) causam a deleção de ambos alfa-2 e alfa-1 em cis, enquanto preservam o gene embrionário da globina zeta. Por outro lado, nas deleções --(THAI) e --(FIL), o gene da globina zeta é deletado, além de ambos os genes da globina alfa, em cis. Portanto, embriões com deleções --(THAI) e --(FIL) homozigóticas, incapazes de constituir hemoglobinas embrionárias normais, morrerão bem no início da gestação, acarretando aborto espontâneo precoce.[13]

Os embriões que apresentarem variantes de alfa (0) homozigóticas que preservem o gene da globina zeta, ou genótipos --(FIL)/--(SEA) ou --(THAI)/--(SEA), sobreviverão até o segundo ou terceiro trimestre ou, ocasionalmente, até o nascimento. O feto está sujeito a hipóxia grave, causando a manifestação de hidropisia fetal.[13] Esses lactentes podem sobreviver com suporte transfusional intrauterino, mas apresentam risco de graves anomalias congênitas.[13] Raramente, pacientes com doença da Hb H também se podem apresentar com hidropisia fetal.[78] [79] Existe um aumento na incidência de graves complicações maternas associadas à ocorrência de hidropisia fetal, incluindo placentomegalia, hipertensão, pré-eclâmpsia grave e hemorragia.[13] [80] Após o diagnóstico de hidropisia fetal por Hb Bart, a mãe pode optar por interromper a gestação. É muito importante que as complicações sejam tratadas adequadamente e que seja fornecido apoio à mãe.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
episódios hemolíticos agudos: gestante ou não gestante		
	1a	identificação da causa + monitoramento + suplementação com ácido fólico
	adjunto	transfusão de eritrócitos
crise aplástica transitória: gestante ou não gestante		

Agudo		(resumo)
	1a	transfusão de eritrócitos

Em curso		(resumo)
não gestante		
■ portadora silenciosa de talassemia alfa	1a	evitar suplementação de ferro desnecessária + cuidados de suporte
■ traço de talassemia alfa	1a	evitar suplementação de ferro desnecessária + cuidados de suporte
■ doença da Hb H	1a	suplementação de ácido fólico + cuidados de suporte
	adjunto	transfusão de eritrócitos
	adjunto	terapia quelante de ferro
	adjunto	esplenectomia + vacinação pré-operatória + fenoximetilpenicilina e agentes antiplaquetários no período pós-operatório
	adjunto	transplante de células-tronco hematopoéticas para doença grave dependente de transfusão
gestante		
■ portadora silenciosa de talassemia alfa	1a	suplementação pré-natal de rotina, caso não haja sobrecarga de ferro, e acompanhamento rigoroso
■ traço de talassemia alfa	1a	suplementação pré-natal de rotina, caso não haja sobrecarga de ferro, e acompanhamento rigoroso
■ com doença da Hb H	1a	suplementação pré-natal de rotina + acompanhamento rigoroso + cuidados de suporte
	adjunto	transfusão de eritrócitos
■ feto com hidropisia fetal por hemoglobina de Bart	1a	suporte maternal + monitoramento e manejo de complicações

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

episódios hemolíticos agudos: gestante ou não gestante

1a identificação da causa + monitoramento + suplementação com ácido fólico

Opções primárias

» **ácido fólico:** crianças e adultos: 1 mg por via oral uma vez ao dia até obter resposta, depois 0.4 mg por via oral uma vez ao dia

» O tratamento para episódios hemolíticos agudos inclui a investigação quanto à causa do evento hemolítico (incluindo a avaliação quanto à ocorrência de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase [G6PD] coexistente), o monitoramento (quanto a anemia grave, avaliação da condição cardiovascular e transfusões, dependendo da gravidade da anemia e da tolerância às transfusões) e a suplementação com ácido fólico.

adjunto transfusão de eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Dependendo da gravidade e da tolerância da anemia, um paciente com anemia grave pode ser hospitalizado para receber transfusão de eritrócitos. Não existe qualquer limite absoluto a partir do qual a transfusão deva ser iniciada, embora, em geral, pacientes com hemoglobina <70 g/L (7 g/dL) possam necessitar de uma transfusão.[38]

crise aplástica transitória: gestante ou não gestante

1a transfusão de eritrócitos

» As crises aplásticas transitórias são mais comumente decorrentes de infecção por parvovírus B19, que atua nas células progenitoras eritroides.[81] A reticulocitopenia resultante pode acarretar anemia grave, particularmente em pacientes com hemólise crônica. As crises aplásticas transitórias são autolimitadas (1 a 2 semanas) e o tratamento é de suporte, com transfusões de eritrócitos até a recuperação eritroide.

Agudo

» Não existe qualquer limite absoluto a partir do qual a transfusão deva ser iniciada, embora, em geral, pacientes com hemoglobina <70 g/L (7 g/dL) possam necessitar de uma transfusão.[38]

Em curso

não gestante

■ portadora silenciosa de talassemia alfa

1a

evitar suplementação de ferro desnecessária + cuidados de suporte

» A condição de talassemia alfa de portador silencioso (1 gene da globina alfa afetado) geralmente está associada a níveis normais de Hb, e pacientes com traço de talassemia alfa (2 genes da globina alfa afetados) podem apresentar uma leve anemia assintomática. É importante evitar suplementação de ferro desnecessária e potencialmente prejudicial nessa população e fornecer educação, particularmente com respeito a aconselhamento genético.

■ traço de talassemia alfa

1a

evitar suplementação de ferro desnecessária + cuidados de suporte

» A condição de talassemia alfa de portador silencioso (1 gene da globina alfa afetado) geralmente está associada a níveis normais de Hb, e pacientes com traço de talassemia alfa (2 genes da globina alfa afetados) podem apresentar uma leve anemia assintomática. É importante evitar suplementação de ferro desnecessária e potencialmente prejudicial nessa população e fornecer educação, particularmente com respeito a aconselhamento genético.

» Pacientes homozigotos para “Hb Constant Spring” (alongamento da globina alfa) possuem um fenótipo clínico mais grave que os pacientes homozigotos para talassemia alfa (+) deletional e apresentam uma leve anemia e, frequentemente, icterícia e esplenomegalia com volume corpuscular médio (VCM) normal e hemoglobina corpuscular média (HCM) ligeiramente baixa.[7] Os pacientes devem ser regularmente acompanhados para a avaliação do grau de anemia e de hemólise, além da avaliação do desenvolvimento ou agravamento de esplenomegalia.

■ doença da Hb H

1a

suplementação de ácido fólico + cuidados de suporte

Opções primárias

Em curso

» **ácido fólico:** crianças e adultos: 1 mg por via oral uma vez ao dia

» A educação é uma parte importante do manejo e deve sempre abranger tanto os riscos de eventos agudos como, em aconselhamento genético, os riscos da concepção de um filho com doença da Hb H ou hidropisia fetal por Hb Bart potencialmente devastadora.

» Embora considerado, anteriormente, um distúrbio benigno, pacientes com doença da Hb H apresentam risco de complicações, incluindo episódios transitórios de anemia intensa (secundária ao aumento do estresse oxidativo por medicamento ou doença), crise aplásica decorrente de infecção por parvovírus B19 ou por outros vírus, colelitíase, úlceras nas pernas, esplenomegalia, deficiência de vitamina D e de cálcio e retardo de crescimento.[5] [32] [55]

» Portanto, os pacientes e suas famílias devem ser instruídos acerca da necessidade de buscar atendimento médico caso se apercebam de sintomas como aumento da fadiga, dispneia, icterícia ou urina escura. Os pacientes também devem ter seu nível de ferritina medido anualmente. Os pacientes devem evitar lesão oxidante associada a medicamento na deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), como sulfonamidas e nitrofurantoína.[57] Esses pacientes também recebem polivitamínicos sem ferro e suplementação de ácido fólico por via oral.[55]

» A doença da hemoglobina H se refere tanto à doença deletional, mais comum, quanto à doença não deletional, menos comum. Pacientes com Hb H não deletional tendem a ter uma evolução clínica mais grave, com diagnóstico em idade mais precoce, mais sintomas e graus mais elevados de esplenomegalia e estão mais propensos a necessitar de transfusão que pacientes com doença da Hb H deletional.[5] Em um estudo, um terço dos pacientes com doença da Hb H não deletional necessitaram de transfusões regulares.[10]

adjunto **transfusão de eritrócitos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pacientes com Hb H não deletional, como Hb H/"Constant Spring" (alongamento da globina alfa), tendem a necessitar de transfusões agudas e crônicas com maior probabilidade que

Em curso

pacientes com doença da Hb H deletional.[5] [56] A decisão de realizar transfusões agudas ou crônicas depende da idade, da gravidade da anemia e da capacidade do paciente em tolerar a anemia. A tolerância à anemia será influenciada pela presença ou ausência de comorbidades, como doença cardiovascular.

» Terapia de transfusão crônica: não existe nenhum limite absoluto a partir do qual a transfusão crônica deva ser iniciada. Em geral, pacientes com hemoglobina <70 g/L (7 g/dL) podem necessitar de transfusão crônica.[38] O pequeno número de pacientes que necessita de terapia por transfusões crônicas deve ser cuidadosamente avaliado e tratado em um centro de talassemia com experiência adequada.[38] A decisão de iniciar um programa de transfusões crônicas deve levar em consideração múltiplas variáveis, incluindo a gravidade da anemia, comorbidades clínicas do paciente (incluindo a condição cardiovascular, a qual, se estiver deficiente, pode acarretar intolerância até mesmo a uma anemia moderada) e as complicações associadas. Antes da transfusão, deve ser realizada fenotipagem do antígeno dos eritrócitos e os pacientes devem ser submetidos a transfusão com sangue adequadamente compatível para minimizar o risco de aloimunização.[76] Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados em relação à sobrecarga de ferro e a terapia quelante de ferro deve ser iniciada, conforme indicado para os portadores de talassemia beta maior.[38] [72] As funções cardíaca, endócrina e hepática também devem ser cuidadosamente monitoradas.[38]

adjunto **terapia quelante de ferro**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **deferassirox**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **desferroxamina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Opções secundárias

» **deferiprona**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

» A sobrecarga de ferro se desenvolve com o tempo em uma alta proporção de pacientes com doença da Hb H, mesmo na ausência de transfusões crônicas de eritrócitos.[5] [58]

» O estado do ferro pode ser acompanhado pela ferritina sérica, e a quantificação do ferro hepático por ressonância nuclear magnética (RNM), por dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID) ou por biópsia hepática.[39] Embora existam dados limitados para pacientes de talassemia alfa, concentrações hepáticas de ferro ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco em pacientes de talassemia beta intermediária não dependentes de transfusão estão associadas a risco elevado de eventos cardiovasculares, hipotireoidismo, osteoporose e hipogonadismo.[62] [63] Níveis de ferritina sérica ≥ 1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL) parecem ter uma correlação com concentrações hepáticas de ferro ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco.[62] [64] Em pacientes com as formas mais graves de talassemia alfa com risco de sobrecarga de ferro, como aqueles com doença da Hb H, os níveis de ferro devem ser avaliados regularmente. Os níveis de ferritina sérica podem ser acompanhados a cada 3 meses, com quantificação do ferro hepático por RNM ou outras técnicas a cada 1 a 2 anos.[62]

» O objetivo da quelação de ferro é evitar dano a órgão-alvo em decorrência da sobrecarga de ferro. As diretrizes atuais recomendam que a terapia quelante de ferro seja iniciada em pacientes com síndromes de talassemia não dependentes de transfusão quando a concentração hepática de ferro alcançar 5 mg de Fe/g em peso seco ou, se a medição da concentração de ferro hepático estiver indisponível, quando a ferritina sérica alcançar 1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL).[62]

» As opções de quelação de ferro incluem desferroxamina (administrada por infusão subcutânea ou intravenosa lenta) e os quelantes orais deferasirox e deferiprona. A deferiprona foi aprovada nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA) para uso no tratamento de sobrecarga de ferro devido a transfusões sanguíneas em pacientes com talassemia como tratamento de segunda linha quando a quelação atual é inadequada. Uma metanálise comparando a deferiprona com a desferroxamina demonstrou uma melhora superior no teor de ferro miocárdico e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo com a utilização de deferiprona.[69] A dosagem

Em curso

depende do grau de sobrecarga de ferro e das necessidades contínuas de transfusão.[38]

» A desferroxamina é eliminada pelos rins e pelo fígado e traz um risco de toxicidade auditiva e oftálmica, exigindo monitoramento regular. As toxicidades do deferassirox incluem diarreia, náuseas/vômitos, erupção cutânea, nefrotoxicidade e hepatotoxicidade. A creatinina sérica, a função hepática e as funções auditiva e oftálmica devem ser monitoradas antes do início e durante a terapia.[82] A deferiprona pode causar efeitos colaterais gastrointestinais e articulares e traz risco de neutropenia e agranulocitose. Consequentemente, o hemograma completo com diferencial deve ser monitorado semanalmente durante o tratamento.

adjunto **esplenectomia + vacinação pré-operatória + fenoximetilpenicilina e agentes antiplaquetários no período pós-operatório**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fenoximetilpenicilina**: crianças <5 anos de idade: 125 mg por via oral duas vezes ao dia; crianças ≥5 anos: 250 mg por via oral duas vezes ao dia;

-e/ou-

» **aspirina**: adultos: 75 mg por via oral uma vez ao dia

» A esplenectomia é geralmente considerada caso um paciente desenvolva esplenomegalia dolorosa, hiperesplenismo com pancitopenia associada, aumento da necessidade de transfusão, crescimento e desenvolvimento deficientes devido a anemia agravante ou falta de disponibilidade de transfusão ou terapia quelante de ferro.[62] [72] Ela pode ser particularmente eficaz no aumento do nível de hemoglobina e para evitar transfusões em pacientes com Hb H CS.[56] Entretanto, o potencial para a ocorrência de complicações graves, incluindo infecção, trombose e hipertensão pulmonar exige uma cuidadosa consideração antes da execução do procedimento.[73] [74]

» Agentes antiplaquetários, como aspirina em baixas doses, podem ser administrados na tentativa de minimizar o risco de trombose após a esplenectomia, embora não haja estudos publicados até hoje acerca da eficácia desta manobra.[38] [75]

Em curso

» Os pacientes devem ser vacinados contra pneumococos, meningococos e Haemophilus influenzae antes da esplenectomia.

» Após a esplenectomia, as crianças só devem ser tratadas profilaticamente com fenoximetilpenicilina potássica (penicilina V) por pelo menos 2 anos.[38] [83] Os pacientes devem ser orientados quanto aos riscos de sepse pós-esplenectomia e à necessidade de avaliação clínica imediata no caso de doença febril. Pacientes submetidos a esplenectomia podem ser submetidos a colecistectomia concomitante, dado o risco elevado de colelitíase.[62]

» Embora haja relatos de sucesso na realização da esplenectomia durante a gestação em outros estados patológicos,[84] provavelmente é mais seguro evitar a esplenectomia durante a gestação em casos de talassemia, em virtude do potencial de complicações do procedimento.[85]

adjunto

transplante de células-tronco hematopoéticas para doença grave dependente de transfusão

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O transplante de células-tronco hematopoéticas é a única terapia curativa disponível para talassemia alfa e pode ser considerada em pacientes com doença grave dependente de transfusão.

gestante

■ portadora silenciosa de talassemia alfa

1a

suplementação pré-natal de rotina, caso não haja sobrecarga de ferro, e acompanhamento rigoroso

» Na talassemia alfa de portador silencioso, a Hb geralmente não cai abaixo de 90 g/L (9 g/dL) e, portanto, a intervenção normalmente não é necessária.[86] Suplementação pré-natal de rotina, com vitaminas (caso não haja sobrecarga de ferro) e acompanhamento rigoroso, geralmente são suficientes.

■ traço de talassemia alfa

1a

suplementação pré-natal de rotina, caso não haja sobrecarga de ferro, e acompanhamento rigoroso

» No traço de talassemia alfa, a Hb geralmente não cai abaixo de 90 g/L (9 g/dL) e, portanto, a intervenção normalmente não é necessária.[9] Suplementação pré-natal de rotina, com vitaminas (caso não haja sobrecarga de ferro)

Em curso

■ com doença da Hb H

1a

e acompanhamento rigoroso, geralmente são suficientes.

suplementação pré-natal de rotina + acompanhamento rigoroso + cuidados de suporte

» A gestação acarreta um aumento relativo no volume plasmático superior à massa dos eritrócitos, o que resulta em uma diminuição da Hb de 10 a 15 g/L (1 a 1.5 g/dL), com o nadir em torno da 30ª semana de gestação.[86]

» Mulheres com doença da Hb H que não apresentam sobrecarga de ferro devem receber a mesma suplementação pré-natal que gestantes sem talassemia; no entanto, elas devem ser cuidadosamente acompanhadas, podendo ser necessária transfusão, particularmente se a Hb diminuir a um nível abaixo de 80 g/L (8 g/dL).

» Evita-se a terapia quelante de ferro durante a gestação para minimizar o risco de teratogenicidade e deficiência de ferro no feto.[87]

» É importante evitar lesão oxidativa associada a medicamentos na deficiência de G6PD, como sulfonamidas e nitrofurantoína, e fornecer orientações, particularmente em relação ao aconselhamento genético.

adjunto

transfusão de eritrócitos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Pode ser necessária transfusão, particularmente se a Hb diminuir a um nível abaixo de 80 g/L (8 g/dL). Pode ser dada a transfusão de eritrócitos, mesmo se houver preocupação quanto à sobrecarga de ferro.[87]

■ **feto com hidropisia fetal por hemoglobina de Bart**

1a

suporte maternal + monitoramento e manejo de complicações

» Embriões com deleções --(THAI) e --(FIL) homozigóticas são incapazes de constituir hemoglobinas embriônicas normais e morrerão bem no início da gestação, acarretando aborto espontâneo precoce.[13]

» Os embriões que apresentarem variantes de alfa (0) homozigóticas que preservem o gene da globina zeta, ou genótipos --(FIL)/--(SEA) ou --(THAI)/--(SEA), sobreviverão até o segundo ou terceiro trimestre ou, ocasionalmente, até o nascimento. O feto está sujeito a hipóxia grave, causando a manifestação de hidropisia fetal.[13]

Em curso

Esses lactentes raramente podem sobreviver com suporte transfusional intrauterino, mas apresentam risco de graves anomalias congênitas.[13] Raramente, pacientes com doença da Hb H também se podem apresentar com hidropisia fetal.[78] Existe um aumento na incidência de graves complicações maternas associadas à ocorrência de hidropisia fetal, incluindo placentomegalia, hipertensão, pré-eclâmpsia grave e hemorragia.[13] [80] Após o diagnóstico de hidropisia fetal por Hb Bart, a mãe pode optar por interromper a gestação. É muito importante que as complicações sejam tratadas adequadamente e que seja fornecido apoio à mãe.

Novidades

Terapia gênica

Embora a terapia gênica possa curar a talassemia alfa pelo aumento da produção de genes da alfa globina normais, são muitos os desafios para trazer esta terapia para o ambiente clínico.^[88] Esses desafios incluem a preocupação de mutagênese com o uso de vetores virais^[89] e restrições à pesquisa em células-tronco embrionárias.^[88]

Exame de ácido desoxirribonucleico (DNA) fetal na circulação materna

Têm ocorrido progressos no uso do DNA fetal na circulação materna como um possível meio não invasivo para a obtenção de diagnóstico pré-natal. Isso pode se tornar uma opção diagnóstica viável no futuro.^[90]

Agentes estimuladores da eritropoese

Relatou-se que o uso de agentes estimuladores da eritropoese aumenta o nível de hemoglobina em pacientes selecionados com talassemia alfa.^[91] ^[92] São necessários estudos adicionais para determinar se essa intervenção proporciona benefício clínico em termos de se evitar a transfusão de eritrócitos e/ou melhora na sintomatologia sem o aumento de eventos adversos.

Recomendações

Monitoramento

Pacientes com talassemia alfa de portador silencioso ou traço de talassemia alfa não necessitam de monitoramento. Entretanto, os clínicos devem estar cientes do fato de que nenhum dos portadores de talassemia, silenciosos ou levemente anêmicos, deve ser tratado com terapia com ferro, a menos que seu estado de baixo índice de ferro seja demonstrado. Por outro lado, esses pacientes podem responder à suplementação de ácido fólico com melhora na anemia. Os portadores de doença da hemoglobina (Hb) H devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de complicações. As complicações englobam episódios de anemia grave, colelitíase, úlceras e retardo de crescimento. Eles também devem ser acompanhados cuidadosamente quanto ao desenvolvimento de sobrecarga de ferro, mesmo na ausência de transfusões crônicas. Pacientes grávidas com doença da Hb H também devem ser cuidadosamente acompanhadas quanto ao agravamento da anemia, que pode exigir transfusão, e o feto deve ser monitorado quanto ao desenvolvimento de hidropisia fetal.

Instruções ao paciente

A educação do paciente é uma parte importante do manejo. Os pacientes devem ser instruídos acerca dos riscos e sintomas de exacerbações agudas da hemólise (icterícia, urina escura, fraqueza, fadiga), crises aplásticas (fadiga intensa, dispneia, palidez), colelitíase, esplenomegalia, úlceras nas pernas e sobrecarga de ferro. Na presença de sobrecarga de ferro, o paciente pode ser instruído a beber chá preto nas refeições, o que pode ajudar a minimizar a absorção oral de ferro.[38] Pacientes que estão tentando engravidar devem se submeter a aconselhamento genético e a testes adequados, com particular atenção ao risco de conceber uma criança com hidropisia fetal por Hb Bart.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
complicações da esplenectomia (em curto prazo)	curto prazo	média
As complicações da esplenectomia em curto prazo incluem sangramento perioperatório, infecção e trombose.		
crise aplástica transitória	curto prazo	baixa
A crise aplástica transitória decorrente de infecção por parvovírus B19 pode necessitar de transfusões de eritrócitos de curto prazo.		
complicações relacionadas à gestação	curto prazo	baixa
Pacientes grávidas com doença da Hb H podem necessitar de transfusão.		
As complicações associadas à gestação de um feto com hidropisia fetal incluem placentomegalia, pré-eclâmpsia grave, hipertensão e hemorragia. Portanto, o aconselhamento genético é fundamental em pacientes com risco de gestação de um feto nessas condições.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
reações transfusionais	curto prazo	baixa
Os riscos na transfusão englobam riscos de reações graves, como reações hemolíticas agudas com casos raros de morte, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (aproximadamente 1 em cada 5000 transfusões) e reações menos graves, como leves reações alérgicas anafilactoides (3% das transfusões). ^[95]		
sobrecarga de ferro	longo prazo	alta
Pacientes com doença da hemoglobina (Hb) H têm uma alta probabilidade de desenvolver sobrecarga de ferro com o tempo e devem ser cuidadosamente monitorados. ^[5] Se a ferritina sérica for superior a 1797.6 picomoles/L (800 nanogramas/mL), os pacientes devem se submeter a avaliação quanto à presença de sobrecarga de ferro no fígado e no coração.		
colelitíase	longo prazo	média
A colelitíase pode se desenvolver em pacientes com doença da Hb H, sendo necessária colecistectomia.		
transmissão da infecção	longo prazo	média
O risco da transmissão da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) diminuiu dramaticamente na América do Norte após o aperfeiçoamento do rastreamento do fornecimento de sangue. Em um recente estudo realizado na América do Norte em pacientes com talassemia beta maior dependentes de transfusão, foram encontradas evidências de exposição ao HCV em 70% dos pacientes com idade ≥25 anos e 5% dos pacientes entre 0 e 15 anos de idade. ^[96] No mesmo estudo, 2.5% dos pacientes testados para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBV) foram positivos e 2% foram positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O vírus da hepatite C e a sobrecarga de ferro são fatores de risco para a cirrose e o carcinoma hepatocelular. O tratamento da hepatite C crônica em pacientes com talassemia dependente de transfusão pode aumentar as necessidades de transfusão. ^[97]		
aloimunização	longo prazo	média
O índice de aloimunização em uma população de pacientes predominantemente asiáticos na América do Norte submetidos a terapia por transfusão para talassemia beta ou alfa foi de 22%. ^[76] Os pacientes que receberam transfusão de sangue fenotipicamente compatível com os sistemas Rh e Kell apresentaram um índice de aloimunização muito mais baixo, de 2.8%. Para minimizar o risco de aloimunização, deve ser realizada fenotipagem do antígeno dos eritrócitos nos pacientes com talassemia e estes devem ser submetidos a transfusão com sangue desleucocitado adequadamente compatível para os antígenos ABO-D e Kell.		
complicações da esplenectomia (em longo prazo)	longo prazo	média
As complicações da esplenectomia em longo prazo incluem trombose, hipertensão pulmonar e infecção.		
hiperesplenismo	longo prazo	baixa
Os pacientes podem desenvolver hiperesplenismo com dor associada e pancitopenia, às vezes sendo necessária esplenectomia.		

Prognóstico

A perspectiva futura para os pacientes depende do tipo de talassemia alfa presente. Os pacientes que apresentam talassemia alfa de portador silencioso ou traço de talassemia alfa geralmente são assintomáticos e necessitam apenas de educação e de aconselhamento genético adequado. Os pacientes que têm doença da hemoglobina (Hb) H possuem um fenótipo de gravidade variável, embora normalmente levem vidas normais. Os pacientes devem ser instruídos sobre as complicações (exacerbações da hemólise, colelitíase, úlceras e retardo de crescimento) e devem ser monitorados à medida que envelhecem quanto ao desenvolvimento de sobrecarga de ferro. Pacientes grávidas com doença da Hb H devem ser cuidadosamente acompanhadas quanto ao desenvolvimento de anemia grave e outras complicações.

Síndrome de Hb Bart

Embora no passado tenha sido considerada uniformemente fatal no nascimento, a Hb Bart pode estar associada à sobrevivência na infância.[10] Os pacientes sobreviventes apresentam risco de graves anomalias congênitas e deficiência neurológica, além de anemia grave.[75] No caso improvável em que os pacientes sobrevivam, eles necessitarão de suporte transfusional de eritrócitos vitalício, com a necessidade contínua de quelação de ferro. Relatou-se que tais pacientes raramente se submetem a transplante de células-tronco hematopoiéticas com sucesso.[93]

Talassemia alfa/síndromes de retardo mental

Pacientes com a rara síndrome ATR-X apresentam uma leve anemia com grave retardo mental, aspectos físicos característicos e outras anormalidades associadas.[94]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Best practice guidelines for molecular and haematology methods for carrier identification and prenatal diagnosis of the haemoglobinopathies

Publicado por: European Molecular Genetics Quality Network

Última publicação em:
2015

América do Norte

Hemoglobinopathies: current practices for screening, confirmation and follow-up

Publicado por: Association of Public Health Laboratories; Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2015

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis

Publicado por: Society for Maternal-Fetal Medicine

Última publicação em:
2015

Standards of care guidelines for thalassemia

Publicado por: Northern California Comprehensive Thalassemia Center

Última publicação em:
2012

Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada

Publicado por: Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

Última publicação em:
2008

Hemoglobinopathies in pregnancy

Publicado por: American Congress of Obstetricians and Gynecologists

Última publicação em:
2007

Diretrizes de tratamento

Internacional

Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)

Publicado por: Thalassaemia International Federation

Última publicação em:
2014

Internacional

Guidelines for the management of non-transfusion-dependent thalassaemia (NTDT)

Publicado por: Thalassaemia International Federation

Última publicação em:
2013

América do Norte

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis

Publicado por: Society for Maternal-Fetal Medicine

Última publicação em:
2015

Standards of care guidelines for thalassemia

Publicado por: Northern California Comprehensive Thalassemia Center

Última publicação em:
2012

Artigos principais

- Higgs DR, Bowden DK. Clinical and laboratory features of the alpha-thalassemia syndromes. In: Steinberg M, Forget B, Higgs DR, et al., eds. Disorders of hemoglobin. New York, NY: Cambridge University Press; 2001:431-469.
- Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. Blood. 2000;96:2606-2612. [Resumo](#)
- Schrier SL, Rachmilewitz E, Mohandas N. Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. Blood. 1989;74:2194-2202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood. 2003;101:791-800. [Resumo](#)
- Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. N Engl J Med. 2011;364:710-718. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Weatherall D. The molecular basis for phenotypic variability of the common thalassaemias. Mol Med Today. 1995;1:15-20. [Resumo](#)
2. Ribeiro DM, Sonati MF. Regulation of human alpha-globin gene expression and alpha-thalassemia. Genet Mol Res. 2008;7:1045-1053. [Texto completo](#) [Resumo](#)
3. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. Ann N Y Acad Sci. 2010;1202:180-187. [Resumo](#)
4. Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Chen FE, Ooi C, Ha SY, et al. Genetic and clinical features of hemoglobin H disease in Chinese patients. N Engl J Med. 2000;343:544-550. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul S, et al. Alpha- and beta-thalassemia in Thailand. Ann N Y Acad Sci. 1969;165:60-82. [Resumo](#)
7. Pootrakul P, Winichagoon P, Fucharoen S, et al. Homozygous haemoglobin Constant Spring: a need for revision of concept. Hum Genet. 1981;59:250-255. [Resumo](#)
8. Henderson S, Chapple M, Rugless M, et al. Haemoglobin H hydrops fetalis syndrome associated with homozygosity for the alpha2-globin gene polyadenylation signal mutation AATAAA-->AATA--. Br J Haematol. 2006;135:743-745. [Texto completo](#) [Resumo](#)

9. Higgs DR, Bowden DK. Clinical and laboratory features of the alpha-thalassemia syndromes. In: Steinberg M, Forget B, Higgs DR, et al., eds. Disorders of hemoglobin. New York, NY: Cambridge University Press; 2001:431-469.
10. Vichinsky EP, MacKlin EA, Waye JS, et al. Changes in the epidemiology of thalassemia in North America: a new minority disease. Pediatrics. 2005;116:e818-e825. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Lorey F, Cunningham G, Vichinsky EP, et al. Universal newborn screening for Hb H disease in California. Genet Test. 2001;5:93-100. [Resumo](#)
12. Chan V, Chan VW, Tang M, et al. Molecular defects in Hb H hydrops fetalis. Br J Haematol. 1997;96:224-228. [Resumo](#)
13. Chui DH, Waye JS. Hydrops fetalis caused by alpha-thalassemia: an emerging health care problem. Blood. 1998;91:2213-2222. [Resumo](#)
14. Gibbons RJ, Brueton L, Buckle VJ, et al. Clinical and hematologic aspects of the X-linked alpha-thalassemia/mental retardation syndrome (ATR-X). Am J Med Genet. 1995;55:288-299. [Resumo](#)
15. Alli NA. Acquired haemoglobin H disease. Hematology. 2005;10:413-418. [Resumo](#)
16. Boehme WM, Piira TA, Kurnick JE, et al. Acquired hemoglobin H in refractor sideroblastic anemia: a preleukemic marker. Arch Intern Med. 1978;138:603-606. [Resumo](#)
17. Steensma DP, Gibbons RJ, Higgs DR. Acquired alpha-thalassemia in association with myelodysplastic syndrome and other hematologic malignancies. Blood. 2005;105:443-452. [Resumo](#)
18. Flint J, Hill AV, Bowden DK, et al. High frequencies of alpha-thalassaemia are the result of natural selection by malaria. Nature. 1986;321:744-750. [Resumo](#)
19. Bernini LF. Geographic distribution of alpha thalassemia. In: Steinberg M, Forget B, Higgs D, et al, eds. Disorders of hemoglobin. New York, NY: Cambridge University Press; 2001:878-894.
20. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Rev. 2012;26(suppl 1):S3-S6. [Resumo](#)
21. Beutler E, West C. Hematologic differences between African-Americans and whites: the roles of iron deficiency and alpha-thalassemia on hemoglobin levels and mean corpuscular volume. Blood. 2005;106:740-745. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Liebhaber SA, Cash FE, Ballas SK. Human alpha-globin gene expression: the dominant role of the alpha 2-locus in mRNA and protein synthesis. J Biol Chem. 1986;261:15327-15333. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Benesch RE, Ranney HM, Benesch R, et al. The chemistry of the Bohr effect: some properties of hemoglobin H. J Biol Chem. 1961;236:2926-2929. [Texto completo](#) [Resumo](#)

24. Rigas DA, Koler RD. Decreased erythrocyte survival in hemoglobin H disease as a result of the abnormal properties of hemoglobin H: the benefit of splenectomy. *Blood*. 1961;18:1-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Gabuzda TG, Nathan DG, Gardner FH. The metabolism of the individual C14-labeled hemoglobins in patients with H-thalassemia, with observations on radiochromate binding to the hemoglobins during red cell survival. *J Clin Invest*. 1965;44:315-325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, et al. A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. *Blood*. 2000;96:2606-2612. [Resumo](#)
27. Schrier SL, Rachmilewitz E, Mohandas N. Cellular and membrane properties of alpha and beta thalassemic erythrocytes are different: implication for differences in clinical manifestations. *Blood*. 1989;74:2194-2202. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, et al. The unusual pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. *Blood*. 1997;89:1762-1769. [Resumo](#)
29. Rachmilewitz EA, Peisach J, Bradley TB, et al. Role of haemichromes in the formation of inclusion bodies in haemoglobin H disease. *Nature*. 1969;222:248-250. [Resumo](#)
30. Waugh SM, Low PS. Hemichrome binding to band 3: nucleation of Heinz bodies on the erythrocyte membrane. *Biochemistry*. 1985;24:34-39. [Resumo](#)
31. Kuypers FA, Yuan J, Lewis RA, et al. Membrane phospholipid asymmetry in human thalassemia. *Blood*. 1998;91:3044-3051. [Resumo](#)
32. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood*. 2003;101:791-800. [Resumo](#)
33. Wu JH, Shih LY, Kuo TT, et al. Intrathoracic extramedullary hematopoietic tumor in hemoglobin H disease. *Am J Hematol*. 1992;41:285-288. [Resumo](#)
34. Benz EJ Jr, Wu CC, Sohani AR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2011. A 62-year-old woman with anemia and paraspinal masses. *N Engl J Med*. 2011;365:648- 658. [Resumo](#)
35. Old JM. DNA-based diagnosis of the hemoglobin disorders. In: Steinberg M, Forget B, Higgs DR, et al., eds. *Disorders of hemoglobin*. New York, NY: Cambridge University Press; 2001:941-957.
36. Hartevelde CL, Voskamp A, Phylipsen M, et al. Nine unknown rearrangements in 16p13.3 and 11p15.4 causing alpha- and beta-thalassaemia characterised by high resolution multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet*. 2005;42:922-931. [Resumo](#)
37. Liu JZ, Han H, Schouten JP, et al. Detection of alpha-thalassemia in China by using multiplex ligation-dependent probe amplification. *Hemoglobin*. 2008;32:561-571. [Resumo](#)

38. Northern California Comprehensive Thalassemia Center. Standards of care guidelines for thalassemia. 2012. <http://thalassemia.com/> (last accessed 11 April 2017). [Texto completo](#)
39. Wood JC. Diagnosis and management of transfusion iron overload: the role of imaging. *Am J Hematol*. 2007;82:1132-1135. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Yin XL, Zhang XH, Zhou TH, et al. Hemoglobin H disease in Guangxi province, Southern China: clinical review of 357 patients. *Acta Haematol*. 2010;124:86-91. [Resumo](#)
41. Fucharoen G, Trithipsombat J, Sirithawee S, et al. Molecular and hematological profiles of hemoglobin EE disease with different forms of alpha-thalassemia. *Ann Hematol*. 2006;85:450-454. [Resumo](#)
42. Carmel R. Pernicious anemia: the expected findings of very low serum cobalamin levels, anemia, and macrocytosis are often lacking. *Arch Intern Med*. 1988;148:1712-1714. [Resumo](#)
43. Healton EB, Savage DG, Brust JC, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:229-245. [Resumo](#)
44. Ryan K, Bain BJ, Worthington D, et al; British Committee for Standards in Haematology. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis. *Br J Haematol*. 2010;149:35-49. [Texto completo](#) [Resumo](#)
45. Leung TN, Lau TK, Chung T. Thalassaemia screening in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17:129-134. [Resumo](#)
46. Dormandy E, Bryan S, Gulliford MC, et al. Antenatal screening for haemoglobinopathies in primary care: a cohort study and cluster randomised trial to inform a simulation model. The Screening for Haemoglobinopathies in First Trimester (SHIFT) trial. *Health Technol Assess*. 2010;14:1-160. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Langlois S, Ford JC, Chitayat D, et al; CCMG Prenatal Diagnosis Committee; SOGC Genetic Committee. Carrier screening for thalassemia and hemoglobinopathies in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30:950-959. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Dormandy E, Gulliford M, Bryan S, et al. Effectiveness of earlier antenatal screening for sickle cell disease and thalassaemia in primary care: cluster randomised trial. *BMJ*. 2010;341:c5132. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG practice bulletin no. 78: hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;109:229-237. [Resumo](#)
50. Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, et al. Sonographic markers of hemoglobin Bart disease at midpregnancy. *J Ultrasound Med*. 2004;23:49-55. [Resumo](#)
51. Li X, Zhou Q, Zhang M, et al. Sonographic markers of fetal α -thalassemia major. *J Ultrasound Med*. 2015;34:197-206. [Resumo](#)

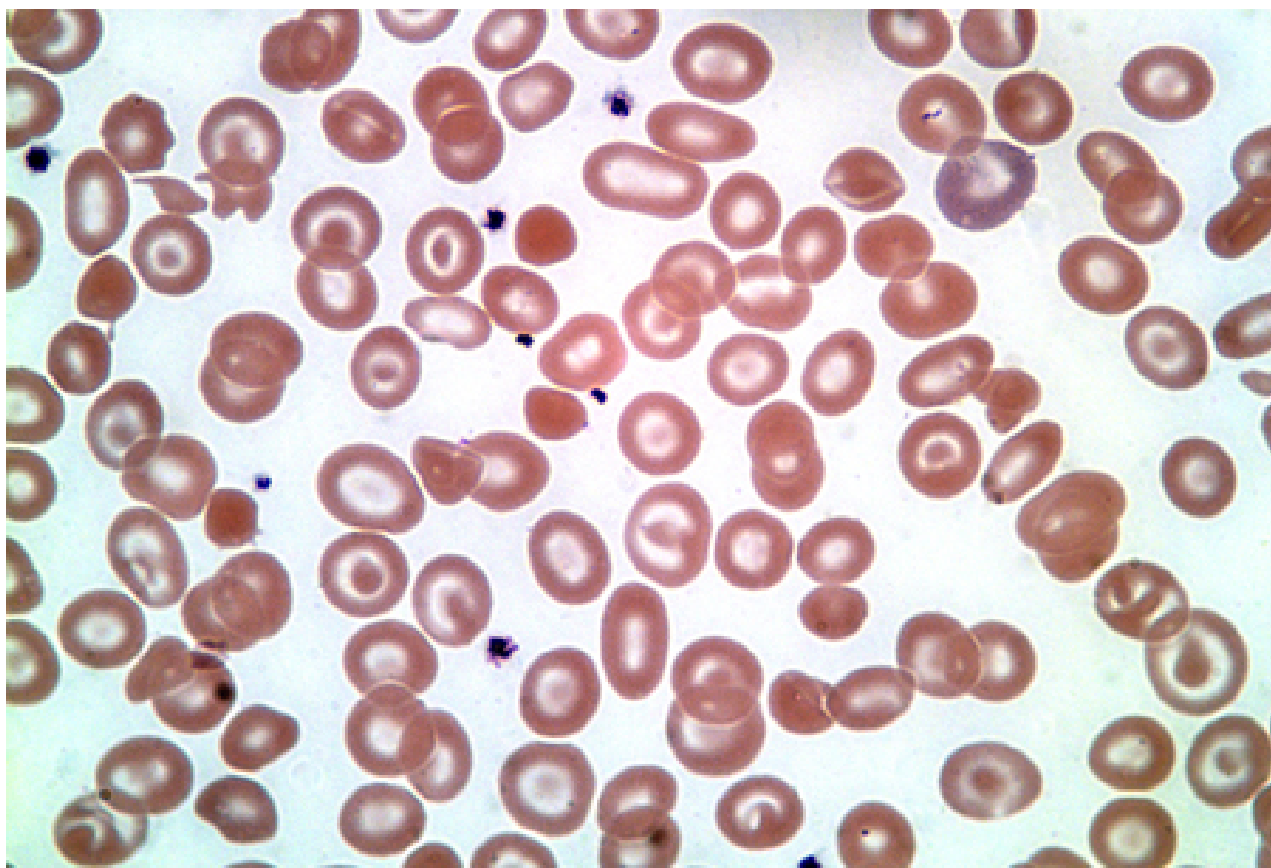
52. Society for Maternal-Fetal Medicine; Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:127-139. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Michlitsch J, Azimi M, Hoppe C, et al. Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:486-490. [Resumo](#)
54. Kemper AR, Knapp AA, Metterville DR, et al. Weighing the evidence for newborn screening for Hemoglobin H disease. *J Pediatr*. 2011;158:780-783. [Resumo](#)
55. Vichinsky EP. Clinical manifestations of α -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a011742. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, et al. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med*. 2011;364:710-718. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994;84:3613-3636. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Hsu HC, Lin CK, Tsay SH, et al. Iron overload in Chinese patients with hemoglobin H disease. *Am J Hematol*. 1990;34:287-290. [Resumo](#)
59. Tso SC, Loh TT, Chen WW, et al. Iron overload in thalassaemic patients in Hong Kong. *Ann Acad Med Singapore*. 1984;13:487-490. [Resumo](#)
60. Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologou D, et al. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica*. 2006;91:809-812. [Resumo](#)
61. Lin CK, Lin JS, Jiang ML. Iron absorption is increased in hemoglobin H diseases. *Am J Hematol*. 1992;40:74-75. [Resumo](#)
62. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, et al; Thalassaemia International Federation. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (last accessed 11 April 2017). [Texto completo](#)
63. Musallam KM, Cappellini MD, Taher AT. Evaluation of the 5mg/g liver iron concentration threshold and its association with morbidity in patients with β -thalassemia intermedia. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51:35-38. [Resumo](#)
64. Taher A, Porter J, Viprakasit V, et al. Estimation of liver iron concentration by serum ferritin measurement in non-transfusion-dependent thalassemia patients: analysis from the 1-year THALASSA study. *Haematologica*. 2012;97(s1):383. [Texto completo](#)
65. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120:970-977. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol*. 2013;92:1485-1493. [Texto completo](#) [Resumo](#)

67. US Food and Drug Administration. Exjade (deferasirox): boxed warning. <http://www.fda.gov/> (last accessed 11 April 2017). [Texto completo](#)
68. Chan JC, Chim CS, Ooi CG, et al. Use of the oral chelator deferiprone in the treatment of iron overload in patients with Hb H disease. *Br J Haematol.* 2006;133:198-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Xia S, Zhang W, Huang L, et al. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8:e82662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood.* 2006;107:3455-3462. [Texto completo](#) [Resumo](#)
71. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol.* 2004;127:348-355. [Resumo](#)
72. Schrier S. New treatment options for thalassemia. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2004;2:783-784. [Resumo](#)
73. Kopterides P, Tsangaris I, Orfanos S. Do not forget pulmonary hypertension in asplenic patients. *Am J Med.* 2008;121:21. [Resumo](#)
74. Phrommintikul A, Sukonthasarn A, Kanjanavanit R, et al. Splenectomy: a strong risk factor for pulmonary hypertension in patients with thalassaemia. *Heart.* 2006;92:1467-1472. [Resumo](#)
75. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, et al. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;14-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)
76. Singer ST, Wu V, Mignacca R, et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood.* 2000;96:3369-3373. [Resumo](#)
77. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, et al; Society for the Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies (SoSTE). Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9:515-525. [Resumo](#)
78. Lorey F, Charoenkwan P, Witkowska HE, et al. Hb H hydrops foetalis syndrome: a case report and review of literature. *Br J Haematol.* 2001;115:72-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Henderson S, Pitman M, McCarthy J, et al. Molecular prenatal diagnosis of Hb H hydrops fetalis caused by haemoglobin Adana and the implications to antenatal screening for alpha-thalassaemia. *Prenat Diagn.* 2008;28:859-861. [Resumo](#)
80. Liang ST, Wong VC, So WW, et al. Homozygous alpha-thalassaemia: clinical presentation, diagnosis and management: a review of 46 cases. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92:680-684. [Resumo](#)
81. Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev.* 1995;9:176-182. [Resumo](#)

82. Vichinsky E. Clinical application of deferasirox: practical patient management. *Am J Hematol.* 2008;83:398-402. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:597-603. [Resumo](#)
84. Sukenik-Halevy R, Ellis MH, Fejgin MD. Management of immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:182-188. [Resumo](#)
85. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, et al. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol.* 2006;81:499-502. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Higgs DR, Bowden DK. Clinical and laboratory features of the alpha-thalassemia syndromes. In: Steinberg M, Forget B, Higgs DR, et al., eds. *Disorders of hemoglobin.* New York, NY: Cambridge University Press; 2001:431-469.
87. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:300-307. [Resumo](#)
88. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007;138:291-304. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003;302:415-419. [Resumo](#)
90. Hahn S, Zhong XY, Holzgreve W. Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008;13:57-62. [Resumo](#)
91. Singer ST, Vichinsky EP, Sweeters N, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anaemia in alpha- or beta- thalassaemia intermedia syndromes. *Br J Haematol.* 2011;154:281-284. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Fortenko OM, Schaef Johns GJ, Kudva GC. Erythropoietin for hemoglobin H disease. *Ann Hematol.* 2009;88:179-180. [Resumo](#)
93. Zhou X, Ha SY, Chan GC, et al. Successful mismatched sibling cord blood transplant in Hb Bart's disease. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:105-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Gibbons RJ, Higgs DR. The alpha thalassemia/mental retardation syndromes. In: Steinberg M, Forget B, Higgs DR, et al, eds. *Disorders of hemoglobin.* New York, NY: Cambridge University Press; 2001:470-488.
95. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007 Aug 4;370(9585):415-26. [Resumo](#)
96. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, et al. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood.* 2004;104:34-39. [Resumo](#)

97. Alavian SM, Tabatabaei SV. Treatment of chronic hepatitis C in polytransfused thalassaemic patients: a meta-analysis. J Viral Hepat. 2010;17:236-244. [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Doença da hemoglobina H

Do acervo de Elizabeth A. Price e Stanley L. Schrier, Stanford University

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Janet L. Kwiatkowski, MD, MSCE

Director

Thalassemia Program, Children's Hospital of Philadelphia, Associate Professor of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

DIVULGAÇÕES: JLK has consulted for Shire Pharmaceuticals, Sideris Pharmaceuticals, and Isis Pharmaceuticals.

// Reconhecimentos:

Dr Janet L. Kwiatkowski would like to gratefully acknowledge Dr Elizabeth A. Price and Dr Stanley L. Schrier, the previous contributors to this monograph. EAP declares that she has no competing interests. SLS has received NIH research funds, has received funds for organizing an educational symposium, and is an author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

David H. K. Chui, MD, FRCPC

Professor of Medicine

Boston University School of Medicine, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: DHKC is an author of a number of references cited in this monograph. He has received research grants or salary from the US National Institutes of Health greater than 6 figures USD.

Piero Giordano, PhD

Professor of Clinical Biochemical Molecular Genetics

Human and Clinical Genetics Department, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: PG declares that he has no competing interests.

Cornelis Harteveld, PhD

Clinical Molecular and Biochemical Geneticist

Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

DIVULGAÇÕES: CH declares that he has no competing interests.