

# Thalassémie

Margaret Haig, M.D.  
CHU Sainte-Justine  
Octobre 2009



CHU Sainte-Justine  
*Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant*  
*Pour l'amour des enfants*

Université   
de Montréal

# Thalassémie

- Définition
- Génétique
- Pathophysiologie
- Systèmes atteints
- Traitement
- Grossesse
- Anesthésie

# Hémoglobinopathies

- 2 types d'hémoglobinopathies
- Les thalassémies et les variantes d'hémoglobines
- Thalassémies = désordres de production d'hémoglobine
- Les variantes = l'hémoglobine produite est anormale e.g. anémie falciforme

# Épidémiologie

- Mondialement l'anémie falciforme et la thalassémie sont parmi les maladies génétiques les plus fréquentes
- 330,000 bébés naissent annuellement avec une hémoglobinopathie
- 83% anémie falciforme
- 17% thalassémie

# Thalassémie

- Hémoglobine A est la principale Hb chez l'adulte
- Composée de 4 chaînes polypeptides
- 2 chaînes alpha et 2 chaînes beta globine
- Normalement la production des 2 sortes de chaînes est réglée afin d'avoir un ratio de 1:1

# Thalassémie

- Un continuum de maladies caractérisées par la diminution ou l'absence de production d'une ou plusieurs des chaînes de globines
- B thalassémie : la production des chaînes  $\beta$  est défectueuse
- A thalassémie : la production des chaînes  $\alpha$  est défectueuse

# B thalassémie

- La production des chaînes  $\alpha$  excède la production des chaînes  $\beta$
- Les chaînes  $\alpha$  sont très instables et insolubles
- Les précipités des chaînes  $\alpha$  causent les manifestations cliniques de la maladie
- Le degré d'excès des chaînes  $\alpha$  détermine la sévérité de la maladie

# $\beta$ thalassémie

- Beta 0 thalassémie = aucune production de la chaîne  $\beta$  (> 40 mutations génétiques)
- Homozygotes pour  $\beta$  0 ne produisent aucune Hb A
- Beta + thalassémie (30 mutations) production diminuée de  $\beta$  globine

# B thalassémie

- Classiquement: thalassémie majeure, inter média ou mineure
- Thalassémie majeure =  $\beta 0$  (homozygote)
- Thalassémie mineure =  $\beta +$  (hétérozygote)
- Thalassémie inter média = Phénotype moins grave (moins anémique, mais il peut se développer des complications plus tardivement)

# Pathophysiologie

- Anémie
- 2 phénomènes :
  - 1.Mort des précurseurs des GR dans la moelle osseuse
  - 2.Destruction précoce des GR circulants

# B Thalassémie

- NN avec  $\beta$  Thal. Asymptomatique
- Hb F ( 2  $\alpha$  et 2  $\gamma$  )
- Symptômes émergent après 6 mois quand la production des chaînes  $\gamma$  diminue mais n'est pas remplacée par la production de chaînes  $\beta$

# B Thalassémie

- Pâles
- Irritable
- Retard de croissance
- Hépto-splénomégalie
- Jaunisse

# B Thalassémie

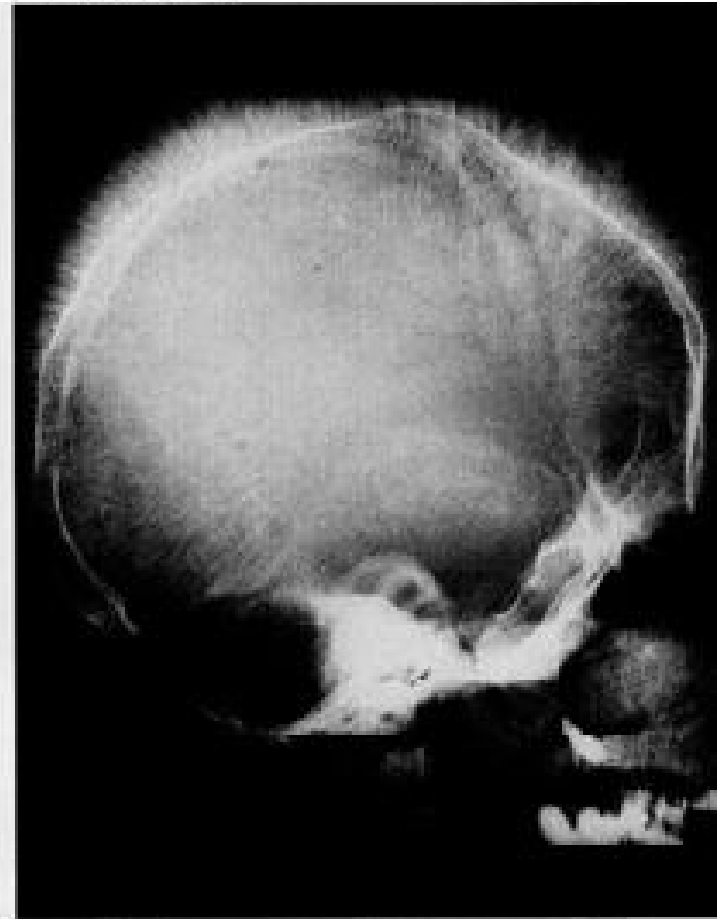
- Anémie sévère
- Hémolyse chronique
- Surcharge en fer 2° aux transfusions
- Expansion des précurseurs des GR

# B Thalassémie

- Malformations squelettiques
- Expansion de la moelle rouge
- 'hair-on end' apparence du crâne sur RX



Beta Thalassemia Major – bone changes



# B Thalassémie

- Front et maxillae proéminents
- Côtes et os des membres deviennent convexes
- Cortex aminci → fractures pathologiques
- Colonne → compression de la moelle osseuse et déficit neurologique

# $\beta$ Thalassémie - Foie

- Hépatomégalie
- 2° la destruction des GR et érythropoïèse extra médullaire dans le foie
- Vers la fin de la 1° décennie cirrhose 2° déposition de fer
- Même sans transfusion l'absorption de fer alimentaire est augmentée

# Foie

- Fer apparait dans les cellules Kupffer→
- Hépatocytes→
- Fibrose
- End-stage liver disease
- Hépatite B et Hépatite C plus fréquentes (même chez les enfants non-transfusés)
- ? Surcharge en fer?

# Foie

- Hyper bilirubinémie quasi universelle
- Hyper gammaglobulinémie
- Enzymes hépatiques élevées
- Stade avancé → Hypo albuminémie et  
↓
- ↓ des facteurs de coagulation
- Calculs biliaires ( $\frac{2}{3}$  à l'âge de 15 ans)

# Rate

- Splénomégalie massive
- 2° la destruction des GR et l'hématopoïèse extra médullaire
- ↓ d'appétit
- Hypersplénisme:
  - Si la survie des GR transfusés est diminuée ou hypo plaquettose → splénectomie

# Rate

- Évidemment après splénectomie ces gens sont à risque de septicémie
- Mais même avant une splénectomie leur résistance aux bactéries est diminuée
- Devraient recevoir vaccin contre le pneumocoque
- Post-splénectomie risque de phénomènes thromboemboliques

# Reins

- Reins sont souvent élargis
- 2° hématopoïèse extra médullaire
- ? Tubules dilatés
- Les urines sont foncées (bile)
- Hyper uricémie est fréquente
- La goutte 2<sup>ième</sup> et 3<sup>ième</sup> décennie

# Endocrinologie

- Retard de croissance 2° besoins énergétiques de l'hématopoïèse inefficace
- 'growth spurt' adolescent retardé
- Hypogonadisme +/- déficience en zinc

# Endocrinologie

- Intolérance au glucose 2<sup>ème</sup> décennie
- Résistance à l'insuline
- L'hémossidérose avancée cause une déficience en production d'insuline
- Chélation efficace améliore l'intolérance au glucose

# Cœur

- Troubles cardiaques : fréquente cause de décès
- Défaillance cardiaque et arythmies communs
- Dilatation 2° à l'anémie est quasi universelle
- Les transfusions corrigent la dilatation mais amène l'hémosidérose

# L'hémosidérose

- La complication la plus redoutable
- Si la chélation de fer n'est pas débutée tôt l'accumulation de fer dans les cellules myocardiques →
- Péricardite stériles +
- Arythmies supra ventriculaires et ventriculaires+
- Cardiomyopathie restrictive

# Cœur (suite)

- Arythmies ventriculaires sont souvent la cause de décès
- Intervalle PR allongée →
- Bloc AV 1° degré →
- Arythmies auriculaires →
- Sous-décalage du segment ST →
- Ectopie ventriculaire

# Poumons

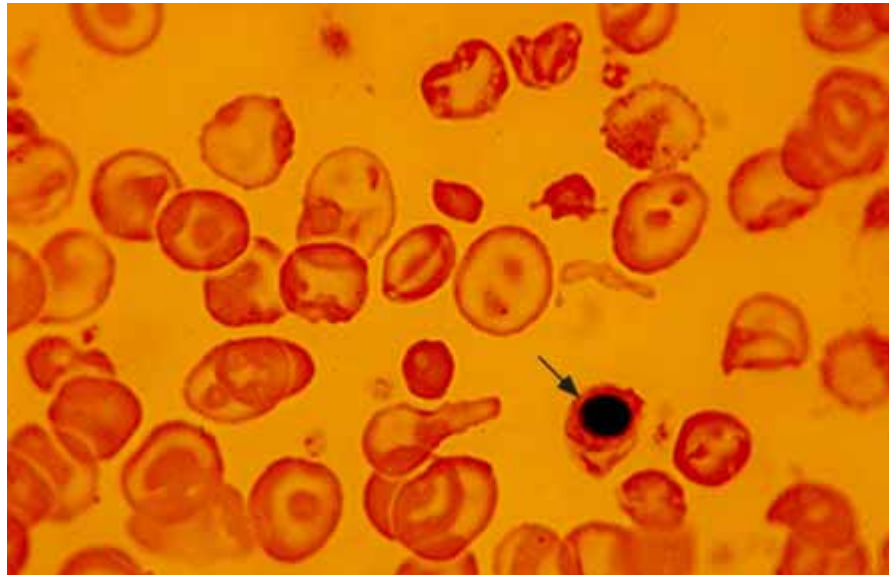
- Tests de fonction pulmonaire anormaux
- ? Restrictive ou 'small airways'
- Pas corrigé par transfusion
- Post-splénectomie thrombocytose augmentée
- Hypertension pulmonaire ? cause

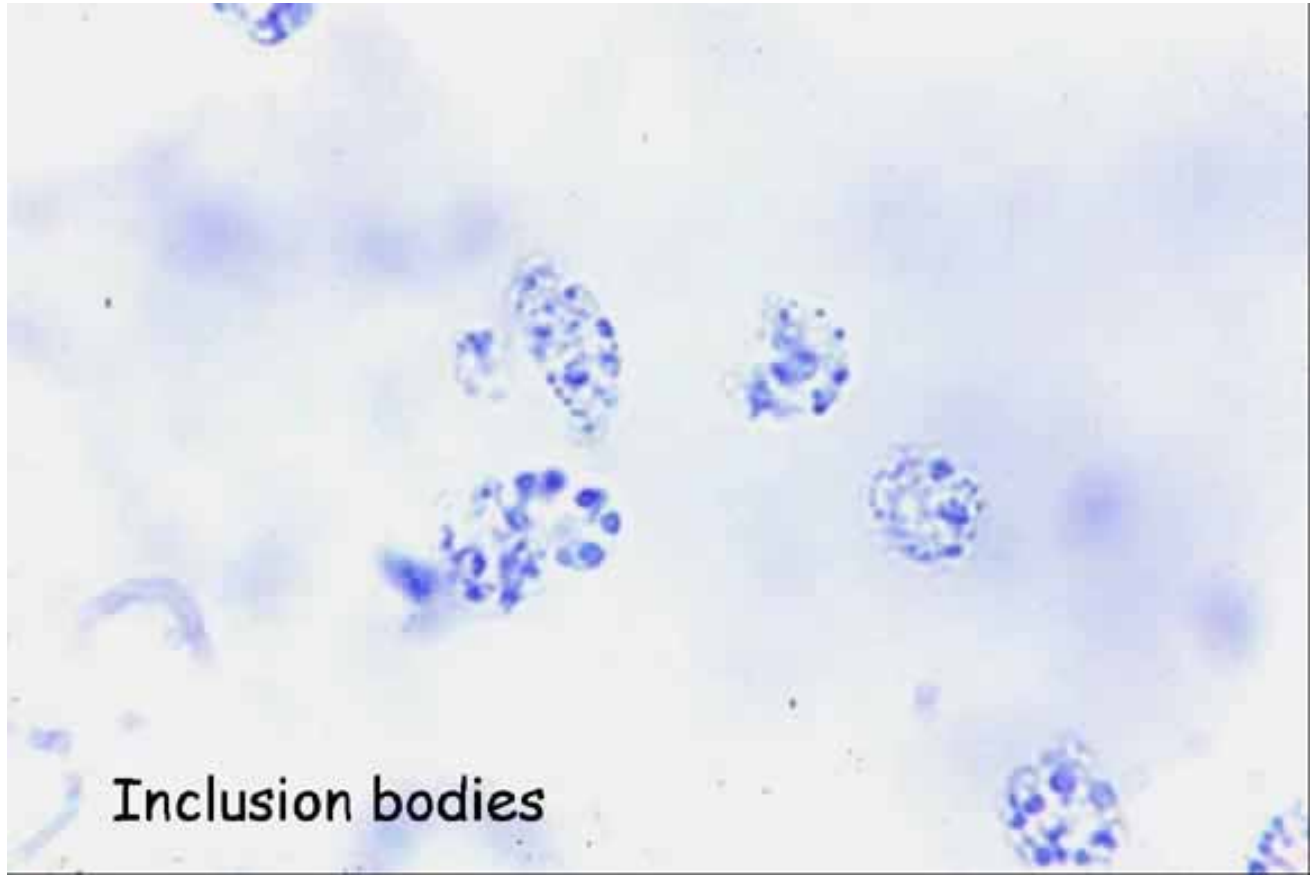
# Crise aplasique

- Parvovirus B19
- La 5<sup>ème</sup> maladie
- Cause une infection des précurseurs érythroïdes
- La survie des GR (4-8 jours)
- L'interruption de production cause une chute dramatique de l'Hct

# Laboratoire

- Anémie hypo chromique et microcytique
- Morphologie bizarroïde





**Inclusion bodies**

# Laboratoire

- Fer sérique élevé
- La saturation de transferrine est élevée
- Sérum ictérique
- Bilirubine indirecte élevée
- LDH élevé
- Haptoglobine basse
- Déficience en acide folique possible

# Hb électrophorèse

- Pt avec  $\beta$  thal majeur qui n'a pas reçu de transfusion n'a aucune Hb A, seulement Hb F et HbA2
- S'il a reçu une transfusion, il y aura Hb A du sang transfusé mais il y aura Hb F et HbA2 en quantité anormale

# Traitement de thalassémie

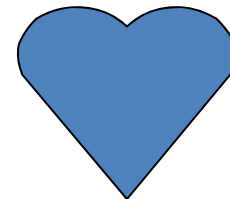
- $\beta$  Thal. Mineur  $\rightarrow$  anémie microcytaire légère
- Pas de Rx spécifique
- Éviter Rx avec fer (car inutile)
- Femme enceinte peut avoir une anémie 'physiologique' plus sévère  $\rightarrow$  transfusion

# Traitement

- B Thal. Intermédia
- Monitoring serré complications
- Transfusions débutées 3<sup>ième</sup> ou 4<sup>ième</sup> décennie
- Deviennent symptomatique si Hb < 70g/l
- E.g. croissance rapide, crises aplasiques, grossesse

# Traitement

- $\beta$ Thal. Intermédia
- Suivi pour évidence de surcharge en fer
- Éventuellement chélation de fer
- Echo Doppler cardiaque détecte le début de symptômes d'hémosidérose



# Traitement

- $\beta$  Thal. Majeur
- Hyper transfusion chronique
- Assez de GR à maintenir une Hb de 90-100 g/l
- Hyper transfusion diminue l'hépatosplénomégalie
- Diminue les malformations squelettiques
- À court terme améliore la fonction cardiaque

# B Thal. Majeur Rx

- Si les besoins transfusionnels augmentent > 50% pendant une année une splénectomie peut aider

# Chélation du fer

- Un enfant qui reçoit un régime d'hypertransfusion gagne 8-16 mg de fer par jour (N 1-2 mg/jr)
- Le fer s'accumule
- Phlébotomie n'est pas une option

# Le Rx de surcharge en fer

- Quand le contenu du corps en fer augmente la transferrine devient saturée
- La quantité de fer qui n'est pas liée à la transferrine augmente
- Le fer commence à s'attacher aux cellules qui ont des récepteurs transferrines e.g. le cœur, le foie, la thyroïde, les gonades, et les îlots du pancréas

# Desferoxamine

- Le corps n'a pas de mécanisme pour se débarrasser du fer une fois absorbé
- La desferoxamine est utilisée
- La demi-vie est courte
- IV ou sous-cutané
- 8-12 heures par nuit

# Desferoxamine

- 20-50 mg/jr de fer peut être mobilisé
- Assez pour prévenir une accumulation continue
- Si moins de 4 unités / mois de GR sont transfusées peut même diminuer le taux de fer
- Débutée à l'âge de 5-6 ans

# Desferoxamine

- Efficace
- Mais très chère (pompe, tubulures etc.)
- La compliance devient problématique particulièrement chez les adolescents
- 50-80% compliance survie à l'âge de 30 ans  $\approx$  55% (avant desferoxamine 25%)

# Desferoxamine

- Effets secondaires:
  - Neurotoxicité (visuel et auditif)
  - Inconfort abdominal
  - Hypotension
  - Anaphylaxie

# Deferiprone

- Chélateur de fer po
- Controverse Olivieri
- Utilisé plus dans les pays en développement : Rx IV impossible
- ? Combinaison avec desferoxamine
- Nouveau agent po desferasirox

# Autres Rx

- Méthodes pour prévenir l'ostéoporose
- Supplément acide folique
- ? Vitamine C
- ? Zinc
- ? Vitamine E
- Vaccins pneumocoque, Haemophilus A

# Greffe moelle osseuse

- >1000 patients ont subi GMO
- Si l'enfant n'a pas d'hépatosplénomégalie, ni de fibrose portale, et a reçu un Rx de chélation adéquat les chances de succès sont 90%
- Hépatosplénomégalie ou fibrose portale diminue les chances à 80%
- Les deux conditions ↓ les chances à 50%

# GMO et $\beta$ Thal

- Faut avoir un donneur apparenté et HLA compatible
- Recherche pour thérapie génique continue
- L'hydroxyurée qui est utilisée en anémie falciforme afin d'augmenter le taux d'Hb F peut être utile pour  $\beta$  thal également

# Anesthésie

- Très peu de données
- Case reports
- Plus souvent re: thalassémie intermédia
- (moins de transfusions +/- moins de suivi  
→ plus de complications)

# Anesthésie

- Évaluation pré-op extensive
- Cardiaque
- Pulmonaire
- Anémie
- Fonction hépatique
- Coagulation
- Airway

# Anesthésie

- Cholécystectomie par 'scopie
- Série de 8 cas (Âge 21-42 ans)
- 2/8 avaient myocardiopathie sévère avec défaillance cardiaque (Swan Ganz)
- 3/8 Hépatite C

# Chirurgie esthétique

- Ostéotomies maxillaires et mandibulaires
- Laryngoscopie Cormack 2
- Saignement profuse
- Cortex trop mince pour les plaques et vis
- Pertes sanguines estimées 11.8 litres !
- 4 litres cristalloïdes, 16 unités de GR, 10 unités de PFC, 10 unités de Plt.

# Césarienne

- Case report (Anesth Analg 2003 )
- Placenta accréta et  $\beta$  thal
- Utilisation d'un Cell-Saver
- Les auteurs notaient une augmentation d'hémolyse mais ils ont augmenté le volume de lavage
- Ils ont pu retourner 2,250 cc de GB concentré

# Alpha thalassémie

- Maladie causée par une mauvaise production des chaînes d'alpha globine
- Normalement il y a 4 gènes pour  $\alpha$  globine
- Il y a donc 4 syndromes d'alpha thalassémie possibles
- En ordre de sévérité croissant ils sont:
  - $\alpha$  thalassémie-2 trait
  - $\alpha$  thalassémie-1 trait
  - Maladie de Hb H
  - Anasarque foetal (Hb Barts)

# $\alpha$ thalassémie

- $\alpha$  thalassémie-2 trait (porteur silencieux)
- Ne sont pas anémiques
- Cellules rouges ne sont pas microcytiques
- Électrophorèse d'Hb est normale

# Alpha thalassémie

- $\alpha$  thalassémie-1 trait (alpha thal mineur)
- Manque 2 gènes pour alpha globine
- Les adultes peuvent avoir une anémie légère
- GR sont microcytiques
- Électrophorèse d'Hb est normale
- Diagnostic: techniques de génétique moléculaire

# Maladie de Hb H

- Absence de 3 des loci d'alpha globine
- Hb H est composée de 4 tétramères de  $\beta$  globine
- Les adultes ont une anémie modérée
- Les GR sont microcytiques
- L'électrophorèse d'Hb démontre 5 à 30 % d'Hb H

# Hb H (suite)

- Hb H a une courbe de dissociation déplacée à gauche
- Presque inutile pour le transport d'O<sub>2</sub>
- Érythropoïèse inefficace mais moins sévère que  $\beta$  thalassémie
- Anémie hémolytique pendant la gestation
- Ils sont symptomatiques à la naissance
- Manque d' $\alpha$  globine cause une déficience en Hb F

# Hb H

- Manifestation clinique comme  $\beta$  thal. Intermédia
- Besoin pour les transfusions commence plus tard
- Splénectomie
- Chélation de fer
- Analogue aux gens avec une déficience en G6PD l'anémie peut être exacerbée par les médicaments oxydants e.g. les sulfas

# Anasarque foetal

- Absence de tous les 4 gènes pour alpha globine
- Incompatible avec une vie extra-utérine
- Les Hb F, Hb A, et Hb A2 ont besoin de 2 chaînes  $\alpha$
- Hb Barts (4 tétramères de chaîne  $\gamma$ ) ne libère pas d'O<sub>2</sub> aux tissus du fœtus parce que son affinité pour l'O<sub>2</sub> est  $\approx 10$  fois l'affinité d'Hb A

# Anasarque fœtal

- L'ischémie cause une défaillance cardiaque à haut débit
- Un œdème pan corporel et une mort in-utéro suivent vers la fin du 2<sup>ième</sup> trimestre
- La mère d'un foetus avec anasarque est à risque d'hydramnios
- Hb Bart maladie presque exclusivement trouvée chez les gens d'origine Asiatique

# Anesthésie

- Alpha thal-1 et alpha thal-2 ne présentent pas de difficultés particulières pour l'anesthésiste
- Les gens avec la maladie d'Hb H devraient avoir une évaluation pré-op extensive comme pour  $\beta$  thalassémie
- Sauf pour D+C post termination de grossesse on ne voit pas Hb Bart