

# Las talasemias y sus implicaciones odontológicas

## AUTORES/AUTHORS

Antonio Cutando Soriano (1), José Antonio Gil Montoya (2), Juan de Dios López-González Garrido (3),

- (1) Profesor Titular de Odontología Integral en Pacientes Especiales. Facultad de Odontología. Universidad de Granada. España.
- (2) Profesor Asociado de Odontología Integral en Pacientes Especiales. Facultad de Odontología. Universidad de Granada.
- (3) Profesor Titular de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada.

Cutando A, Gil JA, López JD. Las talasemias y sus implicaciones odontológicas. Medicina Oral 2002; 7: 36-45  
 © Medicina Oral. B-96689336  
 ISSN 1137-2834.

## RESUMEN

Las talasemias son un tipo de anemias con clara problemática a la hora de realizar un tratamiento dental. Debemos conocer cómo adaptar nuestros tratamientos dentales a las formas graves de las beta talasemias. Mientras que las investigaciones médicas se orientan a conseguir tratamientos definitivos que solucionen y no que traten la enfermedad, momento en el cual el tratamiento odontológico será muy sencillo, debemos de conocer los intentos en mejorar los tratamientos actuales, los cuales se encaminan a conseguir que-lantes orales eficaces y baratos así como fármacos que en forma individualizada o combinada consigan aumentar los niveles de hemoglobina fetal. El hecho incuestionable es que la utilización de las medidas anteriores junto a las transfusiones seriadas han permitido alcanzar cada vez a más pacientes con beta talasemia, la edad adulta en donde la solicitud de tratamientos odontológicos que no sean exclusivamente paliativos, sino integrales, deben de ser muy seriamente considerados. Actualmente los signos clínicos orales-faciales motivados por la masa eritroide que expansiona los huesos faciales causando protusiones y maloclusiones dentales suelen estar disminuidos en intensidad por los tratamientos médicos tempranos. En el futuro la terapia génica conseguirá un aspecto facial normal por la curación completa del paciente.

**Palabras clave:** talasemias, cuidados dentales.

Recibido: 11/02/01. Aceptado: 30/09/01.

Received: 11/02/01. Accepted: 30/09/01.

## INTRODUCCIÓN

Las talasemias son anemias, de tipo hereditario, de las cuales hay varias formas de expresión clínica, y que se producen por afectación de los genes que se encargan de la síntesis de las cadenas de la hemoglobina. Se pueden afectar tanto las cadenas alfa como beta. El resultado es una anemia que presenta unos eritrocitos hipocrómicos y microcíticos. El trastorno más común es el rasgo talasémico, siendo una anemia insignificante y leve. Por otra parte, la incidencia de formas graves de beta talasemias es relativamente poco frecuente (en Estados Unidos se han identificado alrededor de 1.000 pacientes).

## CLASIFICACIÓN CLÍNICA (TABLA 1)

La talasemia beta grave, aparece en pacientes homocigóticos, afectándose intensamente la producción de las cadenas beta de la hemoglobina. En cambio, la producción de hemoglobina alfa se mantiene normal. Dado que estas cadenas alfa no tienen cadenas beta con las que unirse, se produce una acumulación intraeritrocitaria de dichas cadenas alfa, las cuales son insolubles y precipitan formando inclusiones que alteran la normal estructura del eritrocito produciéndose una destrucción prematura del hematíe tanto a nivel intramedular como a nivel esplénico. El resultado es, por tanto, una eritropoyesis ineficaz. Este hecho dispara la producción de eritropoyetina, la cual propicia la aparición de células eritroides y eritroblastos y al mismo tiempo una expansión ósea, origen de las deformaciones faciales típicas de estos pacientes, que afectan al aparato estomatognático.

Dentro de los pacientes afectados por la talasemia beta grave, distinguimos dos grupos, según sus necesidades o no de transfusión sanguíneas regularmente. Hablamos de la talasemia mayor y de la talasemia intermedia. Estas clasificaciones nos ayudan mucho a la hora de escoger que tratamiento dental vamos a realizar y cómo lo vamos a planificar. Así como, prever y por tanto preparar a nuestro paciente frente a la posible aparición de efectos colaterales indeseables durante nuestro tratamiento.

Los pacientes afectados de talasemia mayor necesitan constantemente transfusiones de sangre para su supervivencia. Años atrás, cuando no se utilizaban las transfusiones, estos pacientes no llegaban a la niñez. Además se producían notables deformaciones óseas debido a la expansión de los espacios medulares del cráneo. La osteoporosis grave siempre estaba presente y junto a este

**TABLA 1**

### Clasificación clínica de las talasemias

Talasemia beta grave (Anemia de Cooley). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Talasemia mayor, dependiente de transfusiones.</li> <li>• Talasemia intermedia, no requiere transfusiones regulares.</li> </ul>
Rasgo talasémico alfa o beta.
Enfermedad por hemoglobina H.
Hidropesia fetal.
Portador silencioso.

hecho las fracturas patológicas. Los niños que se someten desde edades tempranas a transfusiones regulares pueden tener un crecimiento y desarrollo óseo cercano a la normalidad. Sin embargo, lo más frecuente, dependiendo del número e intensidad de las transfusiones realizadas, es la presencia de alguna deformación ósea, retraso en el crecimiento junto a una hepatoesplenomegalia.

La otra forma de talasemia beta grave, es la forma intermedia. Este diagnóstico implica la no necesidad de transfusiones regulares, aunque puede haber necesidad de hacerlas ocasionalmente, para mantener sus valores de hemoglobina por encima de 6 ó 7 g/100 ml, existiendo un pronóstico mucho mejor que la talasemia mayor, y siendo su tratamiento dental menos problemático.

El rasgo talasémico, también se denomina talasemia *minor*. La presentan personas heterocigóticas, afectándose la producción de cadenas alfa o beta dependiendo del gen implicado. Este proceso no se acompaña de signos clínicos. Es rara la presencia de esplenomegalia.

Los pacientes afectados de la denominada enfermedad por hemoglobina H, presentan una deficiencia moderadamente grave en la producción de la cadena alfa de la hemoglobina. Esta anemia se caracteriza por la presencia de una hemoglobina de migración rápida electroforética, que se corresponde en su composición a una subunidad de globina beta 4, funcionalmente inútil para el transporte de oxígeno e inestable, precipitando dentro del eritrocito y formando inclusiones que aceleran la hemólisis. Pero esta inestabilidad y precipitación no están presentes al principio sino que es un hecho tardío. Esto evita a diferencia de las formas graves de la talasemia la presencia de una eritropoyesis ineficaz y sus manifestaciones clínicas.

La hidropesía fetal es una manifestación intrauterina de la forma grave de talasemia alfa.

La denominación de portador silencioso de alteraciones de la hemoglobina se asocia con el progenitor de un paciente afectado de la enfermedad de la hemoglobina H. Es un paciente con una alteración tan leve en la producción de hemoglobina que no produce signo clínico alguno (1,2).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES DE LAS TALASEMIAS

La intensidad y gravedad de los signos clínicos en las talasemias corren paralelos a la gravedad de la talasemia, siendo las formas graves, mayor e intermedia, las que más signos y más intensos presentan.

Los tratamientos médicos que progresivamente se han ido instaurando, han intentado suplir las carencias de este proceso, y combatir los efectos colaterales derivados de ella. La sobrecarga y acumulación de hierro, como consecuencia de las transfusiones continuas, es un efecto difícil de combatir, intentando evitar el fallo multiorgánico derivado de ese acúmulo continuo en los parénquimas del paciente. Aunque las células del organismo tienen una gran capacidad para hacer frente a esta acumulación de hierro, llega un momento en que este mecanismo protector se hace insuficiente, apareciendo una hemocromatosis secundaria. Tres son los órganos más afectados: el corazón, principalmente, el hígado y las glándulas endocrinas.

La afectación hepática es leve ya que los pacientes suelen conservar adecuados niveles de albúmina, con lo cual los factores de la coagulación también están bien conservados. Sin embargo la fibrosis diagnosticada por biopsia suele estar presente, siendo su evolución a cirrosis franca poco frecuente.

La afectación de las glándulas endocrinas, produce sobre la edad de los 10-13 años una alteración en el crecimiento y desarrollo normal del paciente, debido a una insuficiencia hipofisaria que produce un hipogonadismo primario. Por otro lado, la aparición de una diabetes sacarina junto a un hipotiroidismo en edades algo mayores no es un hecho aislado.

El paciente con talasemia beta grave, es el más interesante para nosotros, por el reto que implica su práctica odontológica, siendo la afectación cardíaca la más importante. Tres son las formas en las cuales se puede manifestar dicha afectación: pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias cardíacas.

La insuficiencia cardíaca congestiva es la causa normal de muerte ante una hemocromatosis secundaria, a no ser que el paciente fallezca antes por una arritmia cardíaca (las taquicardias ventriculares suelen ser el tipo de arritmia más frecuente en estos casos). La digoxina junto a diuréticos son armas terapéuticas eficaces que alargan la vida de estos pacientes.

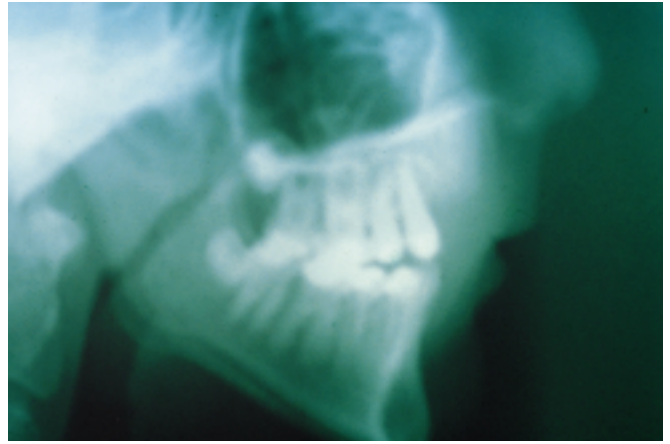
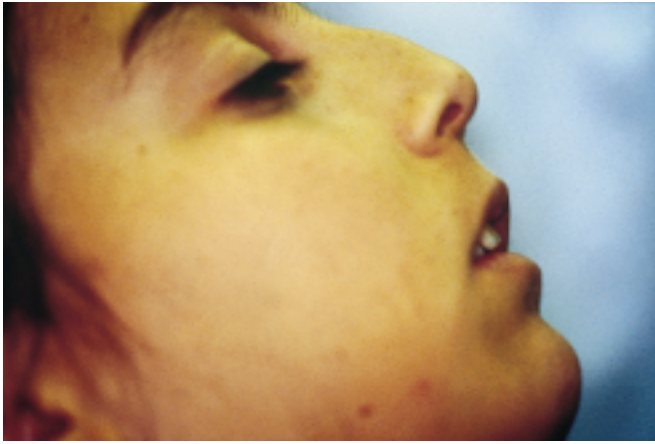
El pronóstico de vida en pacientes con beta talasemia, depende del grado de afectación cardíaca, que es mayor conforme más número de transfusiones ha recibido el paciente. La edad de fallecimiento por fallo cardíaco, se sitúa entre los 17-19 años (3,4).

Los depósitos de hierro también pueden afectar directamente a las glándulas salivales, provocando una importante inflamación dolorosa. La producción de saliva puede estar normal o disminuida (5, 6).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS OROFACIALES DE LAS TALASEMIAS

Los signos clínicos a nivel de la zona orofacial son numerosos e intensos. Estos están motivados por los cambios óseos que se producen como consecuencia de la eritropoyesis ineficaz, apareciendo una masa eritroide que expande el hueso. Aparecen importantes maloclusiones como consecuencia de una severa protusión maxilar, desarrollando una sobremordida y mordida abierta anterior. Generalmente la mandíbula está menos protruida que el maxilar (Figs. 1 y 2). Esto parece ser debido a que la densa cortical mandibular previene la expansión. Las maloclusiones son susceptibles de ser corregidas quirúrgicamente con osteotomías maxilares y extracciones dentarias. La presencia de un hipertelorismo orbital es constante (Fig. 3). Estas alteraciones son las que han dado nombre a la cara de "cooley" o de "ratón" de los pacientes con talasemia. Si las transfusiones se han realizado desde el nacimiento, hasta el 50% de los pacientes pueden no presentar, o hacerlo de manera atenuada, los signos anteriormente comentados (7).

Radiológicamente se aprecia la denominada imagen en cepillo a nivel de la bóveda craneana, dependiendo de cuando y de qué eficacia han tenido las transfusiones. El hueso alveolar presenta una general rarefacción junto a un adelgazamiento de la cortical. La obliteración de los senos paranasales es un clásico hallazgo



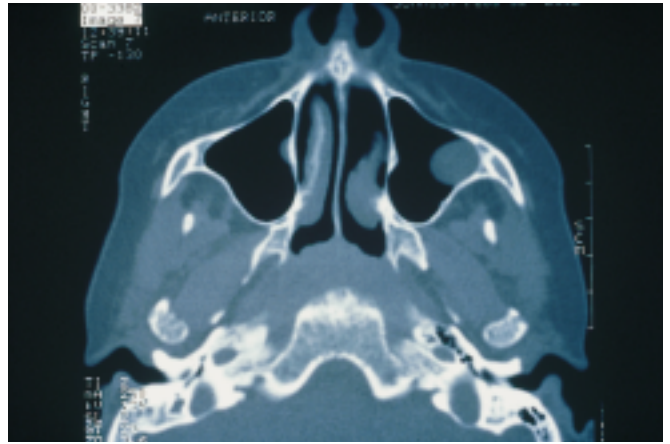
**Fig. 1 y 2.**  
Deformaciones óseas en maxilar y mandíbula en una paciente con beta talasemia y diabetes *mellitus*.

*Maxillary and mandibular deformations in a female patient with beta-thalassemia and diabetes mellitus.*



**Fig. 3.**  
Hipertelorismo en la misma paciente con beta talasemia.

*Hypertelorism in the same patient as in the previous figures.*



**Fig. 4.**  
Imágen en la que se aprecia en el TAC una ocupación del seno Maxilar  
*Falta pie inglés.*

radiológico. La hipoplasia unilateral del seno maxilar afecta al 10% de los pacientes, siendo mas comúnmente afectados los senos esfenoidales y frontales. La hipoplasia primaria de los senos paranasales, se asocia con diversos síndromes, como la disostosis cleidocraneal, disostosis mandibulo-facial o síndrome de Collins-Treacher, síndrome de Crouzon, acondroplasia y síndrome de Down, como desórdenes más frecuentes. Además hay que hacer el diagnóstico diferencial de hipoplasia primaria de seno con masas ocupantes de seno que eviten innecesarios e inapropiados tratamientos, como ocurre en casos de anemia de células falciformes, policitemia vera, displasia fibrosa, fibroma osificante, tumores de células gigantes y enfermedad de Paget (8, 9), (Fig. 4).

Por otro lado, la palidez de las mucosas orales va en paralelo con el grado de anemia presente. La presencia de caries y de gin-

givitis toma más importancia si el paciente además ha sido esplenectomizado.

#### TRATAMIENTO MÉDICO DE LAS TALASEMIAS

La utilización desde edades tempranas de transfusiones sanguíneas ha sido el arma terapéutica que ha permitido la mejora importante tanto en duración como en calidad de la vida de estos pacientes. Sin embargo este tratamiento produce acúmulo de hierro en el organismo que hay que combatir.

El arma terapéutica más utilizada, es la quelación de hierro (10). La desferoxamina es el fármaco mas utilizado para eliminar el hierro corporal. Se puede administrar por vía intramuscular, siendo ésta muy dolorosa y de vida media muy corta, disminuyendo así su capacidad de unirse y eliminar hierro por su rápida excreción. Estas características farmaco-

dinámicas son un problema para el tratamiento. Otra alternativa es la utilización de la vía subcutánea, a nivel de abdomen mediante una bomba de infusión. Es una técnica molesta para los pacientes. Cada sesión dura entre 8-12 horas, debiendo el paciente realizar entre 3-7 sesiones semanales para eliminar cantidades de hierro de manera efectiva. Sin embargo, es el único procedimiento que ha demostrado ser capaz de frenar las alteraciones hepáticas y cardíacas por acúmulo de hierro, incluso la mejoría de la insuficiencia cardíaca establecida. Los intentos en la mejora de los tratamientos ha hecho que se utilicen otros quelantes, como la deferiprona (11,12), de uso oral, en dosis de 75-100 mg/kg/24 h. Sus efectos terapéuticos parecen ser menores a la desferoxamina, aunque mucho más cómodo, ya que se utiliza la vía oral y más económico que la bomba de infusión. Sin embargo, este fármaco no está libre de efectos colaterales, como son las artropatías, neutropenia, alteraciones gastrointestinales, elevación de la enzima ALT, deficiencia de zinc, y el desarrollo de anticuerpos antinucleares (13).

La fibrosis hepática por deferiprona ha sido puesta en duda por autores, los cuales atribuyen dicha fibrosis hepática a la presencia de hepatitis C crónica activa y a la acumulación de hierro (14). Sin embargo sí parece claramente establecido que la deferiprona produce una afectación del sistema inmunológico. Aparecen cambios tanto en la inmunidad humoral como en la celular. Las inmunoglobulinas están aumentadas junto a un descenso de los linfocitos T supresores y presencia de inmunocomplejos circulantes. Si el paciente en tratamiento con deferiprona, además está esplenectomizado el problema se agrava a la hora de realizar los tratamientos dentales. Los signos clínicos que aparecen en estos casos son compatibles con la presencia de una vasculitis (15,16).

En un intento de mejorar la eritropoyesis, prolongando la vida de los hematíes, otra arma utilizada frecuentemente ha sido la esplenectomía.

La presencia de un hiperesplenismo agudiza la necesidad de más transfusiones, hecho que agrava la sobrecarga de hierro. La decisión de realizar la extirpación del bazo, se acelera ante la presencia de leucopenia y trombocitopenia. Sin embargo este tratamiento acarrea posibles complicaciones, del tipo de una sepsis súbita por microorganismo encapsulados. Frecuentemente estos pacientes reciben profilaxis antibiótica continuada.

La utilización de eritropoyetina recombinada humana, ha demostrado un incremento en la síntesis de las cadenas gamma, con un aumento consecuente de hemoglobina fetal y mejora de la calidad de vida (17,18). Otra manera de aumentar durante cortos períodos la hemoglobina fetal es la utilización de hidroxiaurea, que no evita sin embargo la realización de transfusiones (19).

A pesar de los tratamientos mencionados, a la larga, las formas graves de talasemia, las infecciones y las sobrecargas de hierro conducen a la muerte del paciente. El hecho de demorar un proceso sin darle una solución verdadera que ataje el problema, ha hecho que actualmente se propongan otras soluciones terapéuticas como son el trasplante alogénico de médula ósea y la búsqueda de fuentes de células madre como puede ser del cordón umbilical y del hígado fetal (20, 21). Sin embargo, de momento, el trasplante se ha demostra-

do eficaz cuando hay una compatibilidad HLA y se inicia en fases tempranas de la vida del paciente, lactantes y niños pequeños, antes de que empiece la acumulación de hierro.

Las esperanzas de curación total de los procesos se encaminan actualmente hacia la terapia génica (22).

## MANEJO DENTAL DEL PACIENTE CON TALASEMIA

Un paciente que solicita tratamiento dental y que refiera algún tipo de talasemia, es un paciente que merece toda nuestra atención para conseguir la máxima información que posibilite un tratamiento odontológico seguro, y nos ayude a distinguir entre otros pacientes talasémicos. Debemos conocer el tipo de talasemia, tratamiento recibido, grado de afectación de los diferentes órganos por los depósitos de hierro y por tanto del pronóstico de vida.

Los diagnósticos médicos más específicos dentro del proceso general de las talasemias son de una gran ayuda cuando tengamos que razonar qué tipo de tratamiento dental vamos a proponer. Desde este enfoque, no podemos planificar el mismo tratamiento dental a un paciente con talasemia mayor que a uno con talasemia intermedia, dentro de las propias talasemias graves, estando siempre supeditado a la situación médica actual, tratamiento médicos futuros y por tanto esperanza de vida. En casos de rasgo talasémico, podremos proponer tratamientos más complejos. Por tanto, la historia clínica médica simple recogida por el odontólogo es crucial para proporcionar salud oral, calidad de vida y una buena planificación de su tratamiento dental.

El aspecto que sin lugar a dudas más llama la atención son las severas deformaciones y maloclusiones orofaciales que se pueden presentar. Frente a estas alteraciones en pacientes con talasemia intermedia y otras formas menos graves se pueden plantear tratamientos quirúrgicos, como remodelación de la protuberancia maxilar que preceda a tratamientos odontológicos simples encaminados a alinear los incisivos anteriores. Igualmente, una osteotomía del maxilar que permita posicionarla en una situación mas posterior en relación a la mandíbula, puede dar como resultado una mejora estética. Sin embargo, estos tratamientos no están indicados en pacientes que padecen talasemia mayor, máxime si su terapia con transfusiones y quelaciones no ha sido efectiva. De todas formas, en el resto de talasemias, no debemos confiarnos, siendo las transfusiones antes y después de los tratamientos quirúrgicos, previo estudio de la coagulación, una medida que evitará sangrados excesivos (17,18).

Como ya hemos comentado existe una posible afectación hepática en estos pacientes, que si bien son procesos leves, podemos encontrarnos casos en situaciones límites, con una capacidad muy disminuida para producir factores de la coagulación, o con un déficit de absorción de vitamina K por las continuas coberturas antibióticas administradas y consecuente destrucción de la flora intestinal, encargada en parte de la síntesis de vitamina K, o bien una hepatitis que ha progresado sin haber sido detectada. Igualmente es importante tener precaución con el uso de fármacos hepatotóxicos habituales en odontología. El hecho es que, independientemente del



grado de agresividad del tratamiento dental que se vaya a realizar, las pruebas funcionalidad hepática junto a pruebas de coagulación deben de ser realizadas antes de iniciar el tratamiento dental. Esto es especialmente importante tenerlo en cuenta en casos de talasemia menos graves, como las intermedias, donde puede hacernos pensar dicho diagnóstico que el hecho de ser menos grave elimina la posibilidad de sangrado. En las formas mayores, las transfusiones seriadas facilitan la coagulación sobre todo por el aporte plaquetario, pero también aquí el estudio de los factores de la coagulación producidos a nivel hepático no deben faltar como preludeo de los tratamientos dentales.

La posible aparición de diabetes como forma de expresión de una hemocromatosis secundaria en el desarrollo de la enfermedad en estos pacientes, es un motivo más para instaurar medidas preventivas severas en cuanto el paciente aparece en la esfera odontológica. Bolsas periodontales, gingivitis, etc, son focos infecciosos muy peligrosos en pacientes con un sistema inmunológico afectado, situación que se agrava si sufre una esplenectomía (Fig. 6).

La afectación cardíaca, si está presente, es un problema de primera magnitud, incluso aunque se realicen tratamientos dentales simples. Las pericarditis, son procesos menos problemáticos, si no están en fase aguda, en comparación con una insuficiencia cardíaca congestiva. En esta situación, los pulmones se encuentran, en mayor o menor grado, con una afectación en su capacidad de intercambio gaseoso, disminución en el filtrado glomerular y estancamiento sanguíneo a nivel hepático, interfiriendo en su normal funcionamiento y agravando la insuficiencia hepática por depósitos de hierro, junto a infartos intestinales con tendencia a la aparición de hemorragias. La prescripción de fármacos que puedan deprimir el sistema nervioso central y por tanto la respiración, deben de hacerse con cautela. Debemos además recordar que la capacidad de transformación hepática y de excreción renal están afectadas. Por todo ello, es muy importante revisar que fármacos de uso odontológico mandamos y a qué dosis, sin olvidar aquellos que pueden producir alteraciones gastrointestinales, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos y ciertos antibióticos.

La posible presencia de arritmias debe hacerlos utilizar los anestésicos con vasoconstrictores de una forma cautelosa, que será mayor si para combatir dichas arritmias se están utilizando beta-bloqueantes.

El bazo es un órgano importante dentro del contexto general de esta enfermedad. Su presencia o no puede hacerlos variar el plan de tratamiento. La no presencia de un hiperesplenismo, sin la presencia de una leucopenia y trombocitopenia, facilita el tratamiento dental, tanto en las formas de talasemia mayor como intermedia. La presencia de un hiperesplenismo con leucopenia y trombocitopenia nos obliga a tomar medidas como cobertura antibiótica y concentrados plaquetarios previo al tratamiento dental. Si el paciente se presenta esple-



**Fig. 6.**

Estado oral con afectación periodontal de la misma paciente.

*Oral condition with periodontal involvement in the same patient.*

nectomizado, el riesgo de sepsis es alto, por lo que no debemos permitir que la cavidad oral pueda ser un foco de diseminación bacteriana. Esto quizás nos obliga a ser más radicales en los tratamientos dentales, y muy cautelosos en los ortodónticos. El aumento en la concentración plaquetaria, derivada de la esplenectomía, predispone a estos pacientes a la trombosis, con lo que la presencia de fármacos antiagregantes plaquetarios nos obliga a vigilar su tiempo de sangría o consultar con un hematólogo. Como ya hemos comentado, la profilaxis antibiótica es obligada, teniendo en cuenta que si el paciente está tomando regularmente penicilinas, es aconsejable el cambio de antibióticos durante el período de tratamiento dental, con el fin de evitar posibles resistencias bacterianas.

Si el paciente está en tratamiento por vía oral con diferiprona, no debemos de olvidarnos de sus efectos colaterales, que pueden afectar a órganos, ya de por sí afectados, como son el hígado y el sistema inmunológico. Sabemos únicamente que la alteración anatomopatológica de este fármaco es una vasculitis, y también conocemos que se elimina vía glándulas salivales. Desconocemos si este hecho tiene transcendencia a nivel de la cavidad oral. La afectación posible del sistema inmunológico, en un paciente no esplenectomizado y sin presentar hiperesplenismo, más aun si lo presenta, es una indicación para buscar una protección antibiótica durante el tratamiento dental.

La complejidad de estos pacientes, hace que a la hora de realizar tratamientos odontológicos incluso los más simples, la sedación/anestesia, ocupe un lugar de primer orden que nos permita un mejor control preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio.

El futuro de estos pacientes pasa por un tratamiento del gen afectado, que permita una curación completa del proceso y permita que su tratamiento odontológico sea enfocado desde una

# Thalassemias and their dental implications

## SUMMARY

Thalassemias constitute a form of anemia that pose clear problems in relation to dental treatment. Dental professionals must be aware of the treatment adaptations required in patients with severe forms of beta-thalassemia. Until medical research is able to afford a definitive solution to these diseases (thereby greatly simplifying the dental management of such patients), effort will continue to center on the improvement of available therapeutic modalities, with the aim of obtaining effective and inexpensive oral chelators and drugs that either individually or in combination allow increases in fetal hemoglobin levels. Undoubtedly, the use of such measures together with serial blood transfusions has made it possible for an ever increasing number of patients with beta-thalassemia to reach adult age, where the provision of integral rather than merely palliative dental treatment must be seriously considered. At present, the clinical orofacial manifestations caused by the erythroid mass expanding the facial bones - resulting in dental malocclusions and protrusions - tend to be less intense as a result of early medical treatment. In the future, gene therapy may be expected to allow a normal facial appearance thanks to complete healing of the patient.

**Key words:** thalassemias, dental care.

## INTRODUCTION

The thalassemias are hereditary forms of anemia with different clinical expressions, involving alterations of the genes encoding for the hemoglobin alpha and beta-chains. The consequence of these genetic disorders is anemia characterized by the presence of hypochromic and microcytic erythrocytes. The most commonly observed variant is the so-called thalassemia trait, associated with only mild and insignificant anemia. On the other hand, the more serious forms of beta-thalassemia are infrequent - approximately 1000 affected patients having been identified in the United States (Table I).

Severe beta-thalassemia is found in homozygous patients with intense alteration of hemoglobin beta-chain production. Alpha-chain production is normal in such cases; however, since these chains lack beta-chains with which to bind, an intraerythrocytic accumulation of alpha-chains results; the latter are insoluble and thus tend to precipitate, forming intracellular inclusions that deform the structure of the erythrocyte and lead to its premature destruction within the bone marrow and spleen. The result of this phenomenon is therefore ineffective erythropoiesis, which triggers an increase in erythropoietin (EPO) levels with a rise in the output of eryth-

roid cells and erythroblasts associated with bone expansion and resulting in typical facial deformities with alterations of the stomatognathic apparatus.

Two groups can be distinguished among patients with beta-thalassemia, according to whether or not regular blood transfusions are required: thalassemia major and thalassemia intermedia. This classification is useful when planning dental treatment, and for preparing the patient for possible undesirable side effects of treatment.

Patients with thalassemia major need regular blood transfusions to survive. In the past, when transfusions were not performed, these patients rarely reached childhood. In addition, important bone deformations occurred as a result of marrow expansion within the skull. Severe osteoporosis was a constant finding in these individuals, associated with the risk of fractures. Children subjected to regular blood transfusions from an early age may present close to normal growth and bone development, though the presence of some bone deformity, with retarded growth and hepatosplenomegalia is usually observed, depending on the number and intensity of transfusions received.

Thalassemia intermedia is the other form of severe beta-thalassemia. This diagnosis does not imply the need for regular blood transfusions, though they may occasionally prove necessary in order to keep hemoglobin concentration above 6-7 g/dl. The prognosis in such cases is much better than in patients with thalassemia major, and dental treatment is comparatively less problematic.

Thalassemia trait, also known as thalassemia minor, is found in heterozygous individuals with impaired alpha or beta-chain production, depending on the gene involved. The process does not generate clinical signs, and the presence of splenomegalia is rare.

Patients with so-called hemoglobin H disease present a moderately severe deficiency in hemoglobin alpha-chain production. This anemia is characterized by the presence of rapidly migrating hemoglobin in electrophoresis, the composition corresponding to a beta-4 globin subunit that is functionally useless for oxygen transport and unstable - with intraerythrocyte precipitation and the formation of inclusions that accelerate hemolysis. However, such instability and precipitation does not manifest at an early stage and only appe-

**TABLE 1**

**Clinical classification of thalassemias**

Severe beta-thalassemia (Cooley's anemia). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thalassemia major (transfusion dependent).</li> <li>• Thalassemia intermedia (no regular transfusions required).</li> </ul>
Alpha- or beta-thalassemia trait.
Hemoglobin H disease.
Fetal hydropexis.
Silent carrier.

ars in later phases, thus precluding the existence of ineffective erythropoiesis and its clinical manifestations (unlike in the case of severe thalassemia).

Fetal hydropexis is an intrauterine manifestation of the severe form of alpha-thalassemia.

The so-called silent carrier status of hemoglobin alterations is associated with the parent of a patient with hemoglobin H disease, and is characterized by hemoglobin alterations too discrete to produce clinical signs (1,2).

## GENERAL CLINICAL MANIFESTATIONS OF THALASSEMIA

The intensity and seriousness of the clinical manifestations are correlated to the severity of thalassemia, the severe forms (major and intermedia) being the variants generating the most numerous and intense signs.

The different medical treatments that have been gradually introduced have attempted to remedy the deficiencies of the disease and combat its collateral effects. While iron overload and accumulation as a consequence of continuous blood transfusions is difficult to resolve, such treatment is necessary in order to avoid multiorgan failure associated with progressive parenchymal accumulation of this element. Although the cells of the body have an important capacity to deal with iron accumulation, a point is eventually reached where this adaptive capacity becomes saturated, giving rise to secondary hemochromatosis with the involvement of mainly the heart, liver and endocrine glands.

Liver impairment is mild, since these patients usually retain adequate plasma albumin concentrations, with a preserved coagulation capacity. Nevertheless, fibrosis diagnosed by biopsy is usually present, with infrequent progression towards manifest cirrhosis.

Endocrine gland involvement leads to growth and developmental alterations in the patient by age 10-13 years, due to hypophyseal insufficiency resulting in primary hypogonadism. On the other hand, the appearance of diabetes mellitus with hypothyroidism at somewhat older ages is not an isolated finding.

Patients with severe beta-thalassemia constitute a comparatively greater challenge for the dental professional and typically present the greatest cardiac impairment (pericarditis, congestive heart failure and arrhythmias).

Congestive heart failure is the usual cause of death in situations of secondary hemochromatosis, unless the patient dies first as a result of arrhythmia (ventricular tachycardias being the most frequent arrhythmic phenomena in such cases). Digoxin and diuretics are the most effective therapeutic option for prolonging the life of these patients.

The prognosis of patients with beta-thalassemia depends on the degree of cardiac impairment, which increases with the number of blood transfusions received. Death due to heart failure may occur between 17-19 years of age (3,4).

Iron deposits can also directly affect the salivary glands, causing important and painful inflammation, with either nor-

mal or diminished salivary flow (5,6).

## OROFACIAL MANIFESTATIONS OF THALASSEMIA

The orofacial manifestations of thalassemia are numerous and intense, and are the result of bony changes occurring due to ineffective erythropoiesis, with the formation of a bone-expanding erythroid mass. Important malocclusions are observed as a consequence of severe maxillary protrusion, with the development of overbite and anterior open bite. The mandible is generally less protruded than the upper jaw (Figs. 1 and 2), apparently because the dense mandibular cortical layer resists expansion. These malocclusions can be surgically corrected by maxillary osteotomies and tooth extractions. The presence of orbital hypertelorism is a constant finding (Fig. 3). These alterations have given rise to the terms «Cooley facies» or «mouse facies» in describing patients with thalassemia. If blood transfusions have been carried out since birth, up to 50% of patients may either not present these manifestations or do so only in mild form (7).

Radiologically, a characteristic brush-like image is seen in the zone of the cranial vault, depending on the timing and efficacy of the transfusions made. The alveolar bone generally shows rarefaction with thinning of the cortical layer. Obliteration of the paranasal sinuses is a classical X-ray finding. Unilateral hypoplasia of the maxillary sinus affects 10% of patients, with comparatively more frequent involvement of the sphenoidal and frontal sinuses. Primary hypoplasia of the paranasal sinuses is associated with different syndromes such as cleidocranial dysostosis, mandibulofacial dysostosis or Collins-Treacher syndrome, Crouzon syndrome, achondroplasia and Down syndrome, as the most common disorders. In addition, a differential diagnosis must be established with primary sinus hypoplasia associated to sinus-occupying masses, to avoid unnecessary and inappropriate treatments - as in the case of sickle cell anemia, polycythemia vera, fibrous dysplasia, ossifying fibroma, giant cell tumors and Paget's disease (8, 9) (Figs. 4 and 5).

On the other hand, the paleness of the oral mucosas is correlated to the degree of anemia present. The existence of caries and gingivitis becomes more relevant if the patient has moreover been subjected to splenectomy.

## MEDICAL TREATMENT OF THALASSEMIA

The performance of blood transfusions from an early age has allowed important improvements in both the duration and quality of life of patients with thalassemia. Nevertheless, this treatment leads to the harmful accumulation of iron within the body. The most effective option for dealing with such accumulation is iron chelation (10). Deferoxamine is the most widely used drug for eliminating body iron. It can be administered via the intramuscular route, though such an approach is painful and offers only a short half-life followed by rapid excretion - thereby reducing the capacity of the drug to bind and eliminate iron. An alternative route is subcutaneous



administration at abdominal level using an infusion pump. This technique is uncomfortable, however, and each session lasts 8-12 hours - the requirements being 3-7 weekly sessions to eliminate iron effectively. Nevertheless, this is the only procedure capable of retarding the iron-induced liver and cardiac alterations, and even of ameliorating established heart failure. Attempts to improve such therapy have led to the use of other chelators such as deferiprone (11,12) administered at a dose of 75-100 mg/kg b.w./24 hours via the oral route. The therapeutic effects of this substance appear to be inferior to those of deferoxamine, though it offers improved patient comfort by using the oral route, and is much less expensive than an infusion pump. As drawbacks, the drug has a number of side effects such as joint disorders, neutropenia, gastrointestinal problems, alanine aminotransferase (ALT) elevations, zinc deficiency and the appearance of antinuclear antibodies (ANA) (13).

Deferiprone-induced liver fibrosis has been questioned by some authors, who attribute fibrosis to the presence of active chronic hepatitis C and to iron accumulation (14). However, it does seem to have been firmly established that deferiprone affects the immune system, with changes in both cellular and humoral immune function. Accordingly, immunoglobulin levels are found to be increased, with a reduction in T suppressor cell count, and the presence of circulating immune complexes. If the patient subjected to deferiprone therapy has moreover been splenectomized, dental treatment becomes more complicated. The clinical signs observed in these cases are compatible with the presence of vasculitis (15,16).

Splenectomy has often been performed in an attempt to improve erythropoiesis and prolong erythrocyte half-life. The presence of hypersplenism intensifies the need for blood transfusions, thus exacerbating the problems posed by iron accumulation. The decision to remove the spleen is accelerated in the presence of leukopenia and thrombocytopenia. However, such surgical treatment entails the risk of sudden sepsis caused by encapsulated microorganisms. Such patients frequently receive daily continued prophylaxis.

The use of recombinant human erythropoietin has afforded an increase in gamma-chain synthesis, with a consequent rise in fetal hemoglobin and improved patient quality of life (17,18). An alternative approach for elevating fetal hemoglobin for brief periods of time is to use hydroxyurea, which nevertheless does not avoid the need for transfusions (19).

Despite the above mentioned treatment modalities, over the long term the severe forms of thalassemia, infections and iron overload lead to patient death. The fact that management is presently limited to retarding the course of the disease rather than to providing a definitive solution has led to the proposal of alternative measures such as allogeneic bone marrow transplantation and the quest for stem cell sources (e.g., in the umbilical cord or fetal liver) (20, 21). However, for the time being transplantation has shown efficacy only in the presence of HLA histocompatibility and when performed in the early stages of life (i.e., in nursing infants and small children), before the onset of iron accumulation.

The hopes for total healing of these processes currently focus on the potentials of gene therapy (22).

## DENTAL TREATMENT OF PATIENTS WITH THALASSEMIA

When subjecting a patient with thalassemia to dental treatment, attention should focus on the obtainment of as much information as possible to ensure safe dental management and adequate distinction among thalassemic subjects. In this sense, the type of thalassemia must be established, along with the treatments received, the degree of iron accumulation-related organ involvement, and consequently also patient prognosis and life expectancy.

The medical diagnosis of the specific type of thalassemia involved is of great help, since the planning of dental treatment differs according to whether the patient presents thalassemia major or intermedia (among the more severe presentations of the disease), and is always conditioned by the current medical condition of the patient, future medical therapies and therefore life expectancy. In patients with thalassemia trait, more complex treatments can be considered. The simple case history recorded by the dental professional is therefore essential for providing oral health, adequate dental treatment and quality of life.

The salient characteristics of such patients are clearly the possible orofacial deformities and malocclusions. Such problems in patients with thalassemia intermedia and other less severe variants may be dealt with surgically, including remodeling of the maxillary protuberance prior to simple dental therapies for aligning the anterior incisors. Likewise, a maxillary osteotomy for positioning the jaw more posteriorly in relation to the mandible can afford an improved esthetic outcome. However, such treatments are not indicated in patients with thalassemia major, particularly if blood transfusion and chelator therapy has been shown to be scanty effective. In any case, excess confidence is not advised in the rest of thalassemic - transfusions before and after surgery (following the corresponding coagulation studies) representing an option for avoiding excess bleeding (17,18).

As has been previously mentioned, these patients can present generally mild liver alterations. However, certain extreme cases may involve strongly diminished coagulation factor production, intense vitamin K absorption deficiencies due to the continuous antibiotic coverage provided, or previously undetected and progressing hepatitis. It is also important to exercise caution when employing hepatotoxic drugs of common use in dental practice. Regardless of the aggressiveness of the dental treatment planned, the pertinent liver function and coagulation tests must be performed before dental procedures are carried out. This is particularly important in cases of less severe thalassemia (e.g., thalassemia intermedia), where the comparatively benign diagnosis may mistakenly lead us to believe that bleeding is not a potential problem. In the case of thalassemia major, serial transfusions contribute to secure coagulation, especially as a result of the administered platelet fraction, though here also the corresponding coagulation tests must be



performed before starting dental treatment.

The possible appearance of diabetes as an expression of secondary hemochromatosis in the development of the disease requires the adoption of strict preventive measures in the context of dental treatment. Periodontal bursae, gingivitis, etc., are very dangerous infectious foci in these immune impaired individuals - a situation made worse by possible splenectomy (Fig. 6).

When present, cardiac involvement is a very important problem, even when performing only simple dental treatments. Unless in the acute phase, pericarditis is less of a problem than congestive heart failure. Under such circumstances, the lungs are variably affected in terms of their capacity for gas exchange, with a decrease in glomerular filtration and blood stasis within the liver - a situation that interferes with normal liver function and worsens iron deposit-related hepatic failure - together with intestinal infarction and a tendency towards hemorrhage. The prescription of drugs that exert depressive effects upon the central nervous system, and hence also upon respiration, should be used with caution. Furthermore, it should be taken into account that the liver transformation and renal excretory capacity of these patients are depressed. Based on these considerations, it is very important to carefully consider the dental drug type and dosage used, including those substances with possible gastrointestinal effects such as nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and certain antibiotics.

The possible presence of arrhythmias requires the careful utilization of anesthetics combined with vasoconstrictors, especially if such arrhythmias are treated with beta-blockers.

The spleen is important in the general context of thalassemia. The presence or absence of this organ can condition the therapeutic approach. In this context, the absence of hypersplenism, without leukopenia or thrombocytopenia, facilitates dental treatment of both thalassemia major and thalassemia intermedia. In contrast, the presence of hypersplenism with leukopenia and thrombocytopenia requires the provision of antibiotic

coverage and platelet concentrates before dental procedures can be carried out. In the case of splenectomized patients, the risk of sepsis is high, and the oral cavity must be prevented from constituting a source of bacterial spread. This may require increased radicalness in dental treatments and extreme caution in orthodontic practice. The increase in platelet count resulting from splenectomy implies a greater risk of thrombosis; the administration of antiplatelet drugs in such cases requires monitorization of bleeding time or consultation with a hematologist. As has already been commented, antibiotic prophylaxis is obligate, taking into account that if the patient is taking penicillins regularly, a change in antibiotic is advisable during the dental treatment period, to avoid possible bacterial resistances.

If the patients is receiving oral deferiprone, the side effects of the drug should be taken into account, since they can affect already impaired organs such as the liver and immune system. The known histopathological alterations of this drug are limited to vasculitis, and it is also known to be excreted by the salivary glands. The possible involvement of the immune system in non-splenectomized patients in the absence of hypersplenism (and even more so if hypersplenism is present) constitutes an indication for antibiotic coverage during dental treatment.

The complexity of these patients makes sedation/anesthesia an important aspect when planning even the simplest of dental treatments, to ensure improved pre-, intra- and postoperative control.

The future of patients with thalassemia centers on treatment of the underlying affected gene, with the purpose of

#### CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Dr. Antonio Cutando  
Facultad de Odontología, Paseo de Cartuja s/n, 18071 Granada.  
Tfno.: 958-243796  
Fax: 958-243796  
E-mail: acutando@ugr.es

## BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES

- Weatherall DJ. The thalassemias. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams hematology. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 581-615.
- Nienhuis WA, Benz EJ. Talasemias. En: Cecil Tratado de Medicina Interna. México: McGraw-Hill; 1997. p. 1006-12.
- Tondury P, Zimmerman A, Nielsen P, Hirt A. Liver iron and fibrosis during long term treatment with deferiprone in Swiss thalassaemic patients. Br J Haematol 1998; 101: 413-5.
- Rund D, Rachmilewitz E. Thalassemia major: older patients, new therapies. Blood Rev 1995; 91: 25-32.
- Pope E, Berkovitch M, Klein J, Fassos F, Koren G. Salivary measurement of deferiprone concentrations and correlation with serum levels. Ther Drug Monit 1997; 19: 95-7.
- Goldfarb A, Nitzan DW, Maramy Y. Changes in the parotid salivary gland of beta thalassemia patients due to hemosiderin deposits. Int J Oral Surg 1983; 12: 115-9.
- De Mattia D, Pettini PL, Sabato V, Rubini G, Laforgia A, Schettini F. Oromaxillofacial changes in thalassemia major. Minerva Pediatr 1996; 48: 11-20.
- Hes Jan, Van Der Wall Isaac, De Man Kommer. Bimaxillary hyperplasia: The facial expression of homozygous Beta-thalassemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 185-90.
- Misch C, Jolly R, Williams D, Chester J. Maxillary implant surgery on a patient with thalassemia. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 1998; 85: 401-5.
- Scutellari PN, Orzincolo C, Andraghetti D, Gamberini MR. Anomalies of the masticatory apparatus in beta-thalassemia. The present status after transfusion and iron chelating therapy. Radiol Med Torino 1994; 87: 389-96.
- DeBall S, Gordy FM. Homozygous beta thalassemia in an African-American pediatric patient. J Clin Pediatr Dent 1997; 21: 315-9.
- Barman-Balfour JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical

- potential in iron overload in beta-thalassaemia major and other transfusion dependent diseases. *Drugs* 1999; 58: 553-78.
13. Wonke B, Telfer P, Hoffbrand AV. Iron chelation with oral deferiprone in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1998; 3:1712-4.
  14. Tondury P, Zimmermann A, Nielsen P, Hirt A. Liver iron and fibrosis during long term treatment with deferiprone in Swiss thalassaemic patients. *Br J Haematol* 1998; 101: 413-5
  15. Al Refaie FN, Hershko C, Hoffbrand AV, *et al.* Results of long term deferiprone (L1) therapy: a report by the International Study Group on Iron chelators. *Br J Haematol* 1995; 91: 224-9.
  16. Castriota Scanderberg A, Sacco M. Agranulocytosis, arthritis and systemic vasculitis in a patient receiving the oral iron chelator L1 (deferiprone). *Br J Haematol* 1997; 96: 254-5.
  17. Rachmilewitz EA, Aker M. The role of recombinant human erythropoietin in the treatment of thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 129-38.
  18. Olivieri NF, Rees DC, Ginder GD, *et al.* Elimination of transfusions through induction of fetal hemoglobin synthesis in Cooley's anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 100-9.
  19. Hajjar FM, Pearson HA. Pharmacologic treatment of thalassemia intermedia with hydroxyurea. *J Pediatr* 1994; 125: 490-2.
  20. Da Fonseca M. Oral aspects and management of severe graft-vs-host disease in a young patient with B-thalassemia: case report. *Pediatric Dentistry*. 1998; 20: 57-61.
  21. Weatherall DJ. Bone marrow transplantation for thalassemia and other inherited disorders of hemoglobin. *Blood*, 1992; 80: 1379.
  22. Piomelli S. Management of Cooley's anaemia. *Baillieres. Clin. Haematol.* 1993; 6: 287-98.