

## HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS

*J.J. Malcorra*

*Servicio de Hematología y Hemoterapia.*

*Hospital Universitario Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.*

El hematíe es una célula que presenta importantes diferencias con respecto a otras células del organismo. En primer lugar, no tiene núcleo, por lo que le falta la capacidad de división. Ni tampoco tiene mitocondrias o ribosomas, ni ADN o ARN. No obtiene energía del ciclo de Krebs, y no tiene un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. A pesar de estas deficiencias, el hematíe es una célula compleja y metabólicamente activa cuya vida media es de alrededor de 120 días.

La integridad del hematíe depende de la interacción de tres unidades celulares, que lo capacitan para realizar su función primaria de transporte de oxígeno y CO<sub>2</sub>. Estas tres unidades celulares son la hemoglobina, la membrana eritrocitaria, y los elementos solubles intracelulares (enzimas, coenzimas, y substratos del metabolismo de la glucosa). La alteración de una de estas unidades celulares da lugar a alteraciones en las otras dos, dando como resultado un acortamiento de la vida media eritrocitaria (hemólisis)

En este tema vamos a tratar, someramente, de la patología de la hemoglobina, y más concretamente de la patología de la globina, como causa productora de hemólisis y/o anemia hemolítica

### HEMOGLOBINA

Cada molécula de hemoglobina (Hb) está formada por cuatro subunidades protéicas denominadas globinas y 4 grupos hemo. Las subunidades proteicas al unirse entre sí forman una estructura globular en la que se disponen unas cavidades donde se alojan los grupos hemo. En su región central, las 4 cadenas delimitan un espacio para el 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) metabolito derivado de la glucólisis anaerobia que favorece la liberación de oxígeno. El grupo hemo, sintetizado por los eritroblastos, es una porfirina que posee un átomo de hierro en estado reducido, de las seis valencias de

coordinación que posee, una se une a la globina y otra se fija reversiblemente al oxígeno. La unión del oxígeno al grupo hemo sólo es posible cuando el hierro se halla en forma reducida ( $\text{Fe}^{++}$ ), y cuando se oxida ( $\text{Fe}^{+++}$ ), la hemoglobina se transforma en matehemoglobina que no puede fijar el oxígeno, careciendo, por lo tanto, de función respiratoria.

La naturaleza de las cadenas globínicas determina diferentes tipos de hemoglobinas, siendo la llamada hemoglobina A (HbA) la predominante en el individuo adulto normal.

La HbA constituye aproximadamente el 98% de la totalidad del contenido hemoglobínico eritrocitario y está formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_2$ ) que al unirse entre sí adoptan una configuración espacial globular, necesaria para el desarrollo de la función respiratoria. El 2% restante está constituido por hemoglobina  $A_2$  ( $\text{HbA}_2$ ) formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\delta$  ( $\alpha_2\delta_2$ ) y hemoglobina fetal (HbF) formada por dos cadenas  $\alpha$  y dos cadenas  $\gamma$  ( $\alpha_2\gamma_2$ ).

Durante el desarrollo embrionario y fetal existen cuatro hemoglobinas principales: Hb Gower-1; Hb Gower-2; Hb Portland y Hb F (figura 1).

Después del 2° mes de gestación las dos hemoglobinas Gower desaparecen en condiciones normales. La Hb Portland puede prolongar su presencia hasta el nacimiento aunque en cantidades minúsculas. No así la Hb F, que representa alrededor del 80% del contenido hemoglobínico de los hematíes del recién nacido, correspondiendo el resto a Hb A.

El declive en la síntesis de Hb F es rápido en condiciones normales, de tal forma que a los seis meses de vida sólo se detecta un 5% de esta hemoglobina en el niño. Sin embargo, existen fluctuaciones importantes según los grupos étnicos.

En lo que se refiere a la Hb A, su síntesis comienza en edades tempranas de la vida fetal (segundo mes) y su progresión es rápida una vez que se ha producido el parto.

La Hb  $A_2$ , comienza a sintetizarse en el tercer trimestre del embarazo y está presente en cantidades apenas perceptibles en el momento del nacimiento.

Se puede concluir que hacia la 40° semana de vida extrauterina, el niño presenta ya los porcentajes hemoglobínicos propios del adulto.

La cadena  $\alpha$  consta de 141 aminoácidos y las cadenas  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\psi$ , y  $\gamma$  constan de 146 aminoácidos. Los genes  $\alpha$  están localizados en el cromosoma 16, y los  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$  en el cromosoma 11

## HEMOGLOBINOPATÍAS

Las hemoglobinopatías son alteraciones cualitativas o cuantitativas de la globina, secundarias a mutaciones genéticas, cuya consecuencia puede ser una modificación estructural (hemoglobinopatías estructurales) o una disminución de la síntesis de una cadena globínica estructuralmente normal (talasemias).

## Hemoglobinopatías estructurales

Son el resultado de mutaciones al nivel de alguno de los genes que codifican la síntesis de una determinada cadena globínica:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\psi$ , y  $\delta$ . Se consideran hemoglobinopatías solo aquellas mutaciones que afectan regiones esenciales de la molécula y que, por tanto, poseen expresividad clínica. En general, las mutaciones de aminoácidos situadas en la superficie de la molécula solo producen modificaciones de la carga eléctrica, mientras que los aminoácidos internos ocasionan, casi siempre, una importante alteración estructural y funcional de la hemoglobina y su repercusión clínica suele ser mayor: anemia hemolítica (hemoglobinas inestables), poliglobulia (hemoglobinas con alteración de su afinidad por el oxígeno) o cianosis (hemoglobinas M).

### Clasificación Clínica

#### – Variantes por mutación superficial.

*Síndromes Drepanocíticos:*

- a) Rasgo drepanocítico (AS)
- b) Anemia drepanocítica (SS)
- c) Dobles estados heterocigotos (SC)(SD), (S- $\beta$ -talasemia)

#### – Variantes de Hb inestable (anemia hemolítica congénita con cuerpos de Heinz).

#### – Variantes de Hb con elevada afinidad por el oxígeno (eritrocitosis familiar).

#### – Hemoglobinas M (cianosis familiar).

Los síndromes drepanocíticos sólo dan clínica en el estado homocigoto o doble estado heterocigoto. Por el contrario, las variantes inestables, las de alta afinidad por el oxígeno, y las hemoglobinas M solo se encuentran en estado heterocigoto.

## Síndromes drepanocíticos

### Hemoglobina S

La Hb S tiene una alta prevalencia en Africa Tropical, en donde se observan heterocigotos en el 20 y hasta el 40% de la población. La Hb S se puede encontrar en tres formas diferentes como ya hemos visto antes.

La Hb S se produce por la sustitución del ácido glutámico por la valina. Al descender la  $PO_2$  la sustitución de dicho aminoácido origina que la molécula de la hemoglobina cristalice, deformando los hematíes, volviéndolos falciformes y rígidos, e impidiendo su tránsito por los capilares pequeños. El proceso origina un círculo vicioso: los eritrocitos falciformes incrementan el estancamiento, descendiéndose más la  $PO_2$  y se acentúa la falciformación. Si esto se mantiene mucho tiempo, se lesiona la membrana celular, permitiendo el paso de calcio al interior de la célula, lo que determina rigidez de la membrana. En estas condiciones los hematíes son eliminados de la circulación por el SMF.

### ***Hemoglobina AS o forma heterocigota (rasgo drepanocítico)***

Los portadores de este trastorno son asintomáticos. Ocasionalmente sufren hematurias e infartos esplénicos cuando se exponen a situaciones de hipoxia prolongada (anestesia general y procesos neumónicos). La morfología eritrocitaria es normal y no se observan drepanocitos en el frotis de sangre. Hay varias pruebas de laboratorio para poner en evidencia la presencia de Hb S:

- El test de falciformación: se basa en la desoxigenación de la sangre in vitro cuando se pone en contacto con un agente reductor (figura 2).
- Prueba de solubilidad: consiste en la observación de que la hemoglobina S en estado reducido, es muy insoluble en tampón fosfato concentrado.
- Electroforesis de Hb: Se verá una banda de desplazamiento lento con relación a la Hb A. En los verdaderos heterocigotos la proporción de Hb S oscila entre un 35 y un 45% del total.

### ***Hemoglobina S homocigota (SS) o anemia drepanocítica***

Se caracteriza por una anemia hemolítica grave, que aparece a los pocos meses de nacer cuando la Hb S reemplaza a la Hb fetal, que predomina al nacer y durante los primeros meses de vida. En los niños es frecuente encontrar una esplenomegalia, que desaparece a medida que se producen infartos esplénicos produciéndose una verdadera atrofia esplénica.

A la exploración física se aprecia un tinte icterico conjuntival. La anemia es hemolítica crónica. Los valores de Hb oscilan entre 6 y 8 gr/dl y se acompaña de una intensa reticulocitosis. En el frotis de sangre se observan drepanocitos, que son claves en el diagnóstico. Este se confirma con la electroforesis de Hb en medio alcalino y en agar citrato a pH ácido. La hemoglobina fetal en los homocigotos se encuentra elevada en proporción variable y parece actuar como mecanismo protector impidiendo la falciformación.

En la anemia drepanocítica son frecuentes dos tipos de complicaciones:

- Crisis vasculares oclusivas o crisis de dolor: por acumulación de drepanocitos que determina éstasis arterial e infartos. Las crisis vasculares se inician bruscamente, con intenso dolor y fiebre. En los niños los lugares más frecuentes son los huesos de las manos y los pies. Son frecuentes los procesos osteomielíticos por Salmonella. En los adultos predominan los infartos pulmonares. Puede presentarse priapismo.
- Crisis aplásicas: por interrupción brusca de la producción de eritrocitos, secundario, generalmente, a infecciones por parvovirus y deficiencias de ácido fólico.

El tratamiento específico no existe. Algunas precauciones y medidas generales contribuyen a reducir el número de crisis, por ejemplo, evitar los cambios de temperatura, la deshidratación y las infecciones a las cuales son muy susceptibles, por la hipoesplenía que determinan los infartos repetidos del bazo.

### ***Hemoglobinas inestables***

La mutación en este tipo de hemoglobinopatía consiste en la sustitución de un aminoácido situado en el interior de la cadena globínica por otro. Carecen de expresividad electroforética.

- Manifestaciones clínicas: Se transmiten con carácter autosómico dominante y cursan con un cuadro de anemia hemolítica, generalmente crónica y de intensidad variable. El grado de hemólisis depende del tipo de mutación y su efecto puede verse agudizado por factores diversos tales como la ingesta de ciertos medicamentos oxidantes o infecciones
- Diagnóstico: Puede realizarse mediante las siguientes pruebas:
  - a) Demostración de cuerpos de Heinz espontáneos: al incubar los hematíes con azul de cresil brillante o violeta de metilo.
  - b) Prueba de la termoestabilidad hemoglobínica: consiste en incubar a 50° una solución de Hb tamponada durante 2 horas
  - c) Electroforesis de hemoglobinas: al no acompañarse de alteraciones en la carga eléctrica, estas hemoglobinopatías, por lo general, no tienen expresividad electroforética.
- Tratamiento: Debe evitarse en lo posible el contacto con medicamentos oxidantes. En casos de anemia hemolítica intensa se puede ensayar la esplenectomía, que consigue una mejoría del cuadro clínico en el 50% de los casos.

### ***Hemoglobinopatías con alteración de la afinidad por el oxígeno***

Se producen por mutaciones situadas a nivel de las áreas de contacto entre las subunidades a y b de la molécula de Hb o de la zona de unión del 2,3 DPG a la cadena b. De acuerdo con la naturaleza de la mutación pueden observarse aumentos o disminuciones de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, siendo las primeras mucho más frecuentes que las segundas. Se heredan con carácter autosómico dominante, siendo la forma homocigota, al igual que otras hemoglobinopatías estructurales, incompatibles con la vida.

*Clínica:* Las hemoglobinopatías con aumento de la afinidad por el oxígeno cursan clínicamente con poliglobulia de intensidad variable, mientras que las de baja afinidad por el oxígeno son asintomáticas, cursando a veces con cianosis ligera por desaturación de la Hb a nivel de sangre venosa.

*Diagnóstico:* Ante un paciente con poliglobulia debe procurarse descartar, en primer lugar, todas las restantes causas productoras de la misma. La confirmación diagnóstica viene dada por el estudio electroforético y el análisis de su afinidad por el oxígeno por el estudio de la  $P_{50}$ .

*Tratamiento:* El carácter benigno de estas hemoglobinopatías, hace que no sea necesario ningún tipo de tratamiento.

### **Hemoglobinas M**

Estas hemoglobinas se caracterizan por la presencia del hierro del hemo en estado férrico ( $Fe^{+++}$ ) en vez de estar en estado ferroso ( $Fe^{++}$ ). Son mutaciones que se caracterizan casi siempre por una sustitución del aminoácido histidina, situado en la cavidad del hemo, por la tirosina. La tirosina al poseer una carga negativa y al estar unida al hierro estabiliza su forma oxidada e impide la unión reversible al oxígeno. Debido a ello, la cadena afecta por la mutación pierde su capacidad funcional y la hemoglobina se comporta como metahemoglobina, de ahí el nombre de hemoglobinas M. La mutación puede afectar a la cadena a o b.

*Manifestaciones clínicas:* Se heredan con carácter autosómico dominante y debido a ello las personas heterocigotas son portadoras de cianosis sin ningún otro trastorno. La cianosis es irreversible y no cede con la administración de sustancias reductoras (ácido ascórbico o azul de metileno). A menudo hay poliglobulia. El diagnóstico diferencial se establecerá con otras causas de metahemoglobinemia congénita como el déficit de NADH-diaforasa.

*Diagnóstico:* La confirmación diagnóstica exige la confirmación espectroscópica de la existencia de metahemoglobina, cuyas características son distintas de la metahemoglobina A normal.

*Tratamiento:* Carece

### **Talasemias**

Bajo el nombre de “talasemia” se incluyen un grupo muy heterogéneo de alteraciones congénitas cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias cadenas de globina normales. La disminución de la síntesis de cadenas alfa se denomina alfatalasemia, la de cadenas beta, betatalasemia, la de cadenas delta y beta simultáneamente, delta/betatalasemia, y así sucesivamente.

La herencia de la talasemia muestra un patrón autosómico dominante y su frecuencia dentro del conjunto de la población mundial es muy elevada, presentando una distribución que se correlaciona con las zonas donde existe o ha existido paludismo endémico. Ello obedece al efecto protector que frente al parásito ejerce la hemoglobinopatía, lo que significa una presión genética positiva de ésta sobre la población afectada. En algunos países de la cuenca mediterránea, pero especialmente en ciertas zonas de Asia y Africa, la talasemia continua siendo un grave problema de salud pública que obliga a implantar programas de prevención y diagnóstico prenatal. En España, los estudios epidemiológicos más recientes han evidenciado una elevada incidencia de los síndromes talasémicos con distribución geográfica irregular y marcada heterogeneidad genotípica.

*Fisiopatología:* La disminución en la síntesis de un tipo de cadena globínica rompe el equilibrio normal entre las cadenas alfa y beta y conduce a la acumulación intracelular de una de ellas. Así, en la alfatalasemia se produce un exceso de cadenas beta y en la betatalasemia un exceso de cadenas alfa. En ambos casos, se forman pre-

precipitados intracelulares que son la causa de la destrucción precoz de los eritroblastos antes de alcanzar la maduración completa (eritropoyesis ineficaz). Así mismo, los eritrocitos que superan el trastorno madurativo, suelen presentar también abundantes precipitados de cadenas globínicas en exceso que invariablemente disminuyen su supervivencia en la circulación (hemólisis).

*Aspectos moleculares:* Desde el punto de vista molecular, las talasemias obedecen a mutaciones de genes de la globina que, de alguna forma, alteran el mecanismo de síntesis. En la alfatalasemia, tales mutaciones consisten en deleciones de parte o todo un gen, y en otras, como en la betatalasemia, a sustituciones de un nucleótido en los intrones (IVS), en la vecindad de éstos, en los exones, que alteran la transcripción o la maduración del RNAm y dificultan o impiden la traducción.

Entre los métodos que más han contribuido al conocimiento del mecanismo molecular de los síndromes talasémicos, destacan el análisis del DNA mediante endonucleasas de restricción e hibridación con sondas marcadas radiactivamente (Southern-blot) y la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

### ***β- Talasemia***

La betatalasemia obedece a una disminución en la síntesis de cadenas beta de globina. La intensidad del déficit depende del grado de alteración genética y puede variar desde una síntesis deficiente o parcial ( $\beta^+$ -tal) hasta una ausencia total de síntesis ( $\beta^-$ -tal). La diferente expresividad clínica de la betatalasemia resulta de la combinación de ambas posibilidades o de cada una de ellas con el gen normal. Basándose en ello, la talasemia se clasifica clínicamente en 3 grandes grupos:

- a) talasemia mayor o enfermedad de Cooley que corresponde a las formas de mayor expresividad clínica (síndrome hemolítico crónico muy intenso con anemia grave y esplenomegalia);
- b) talasemia menor o rasgo talasémico que corresponde a formas de expresividad clínica poco manifiesta o incluso ausente (talasemia mínima),
- c) talasemia intermedia que corresponde a formas de expresividad clínica de diferente intensidad, aunque siempre caracterizadas por un síndrome hemolítico moderado o intenso con anemia y esplenomegalia.

*Mecanismo molecular:* El mecanismo molecular de la betatalasemia es heterogéneo, aunque en prácticamente todos los casos obedece a cambios de una única base nitrogenada (mutación puntiforme) que alteran la transcripción o el procesamiento (maduración) del RNAm, disminuyendo ( $\beta^-$ -) o impidiendo ( $\beta^+$ -) su traducción.

*Manifestaciones clínicas:* Debido al elevado polimorfismo genético y a la existencia de diversos mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la anemia, la expresividad clínica de la betatalasemia puede variar, desde una situación prácticamente asintomática (talasemia menor), hasta la anemia intensa con fallecimiento del paciente antes de alcanzarla edad adulta (talasemia mayor) con formas intermedias de expresividad clínica muy variable (talasemia intermedia).

### **$\beta$ - Talasemia menor**

Es la forma más frecuente de talasemia en nuestro medio y se caracteriza por una pseudopoliglobulia microcítica con anemia muy discreta o inexistente. Rara vez se aprecia esplenomegalia. Debido a ello, el diagnóstico suele ser casi siempre casual y facilitado por el empleo de autoanalizadores hematológicos que determinan sistemáticamente el valor del VCM. La presencia de hipocromía hace que este trastorno genético sea fácilmente tomado por una ferropenia con el consiguiente peligro de someter al enfermo, si no se realiza el diagnóstico diferencial, a una prolongada, inútil y, sobre todo, nociva sobrecarga de hierro.

El procedimiento más asequible para el diagnóstico de betatalasemia menor es la práctica de una electroforesis de hemoglobinas, donde en sus formas más frecuentes (heterocigotos  $\beta^+/\beta$  y  $\beta^+/\beta$ ) se observa un aumento característico de la fracción HbA<sub>2</sub> (3,8-7%) con HbF normal (< 2%).

En prácticamente todos los casos, el diagnóstico de betatalasemia menor se basa en la dosificación de la Hb A<sub>2</sub> (aumento) y Hb F, y en un estudio familiar.

### **$\beta$ - Talasemia mayor**

Se caracteriza por una expresividad clínica variable, pero generalmente intensa. Su forma más grave es la anemia de Cooley. Esta se inicia a partir de los 6 meses del nacimiento y se caracteriza por una intensa anemia, esplenomegalia, a veces gigante, y hepatomegalia. La exploración física, muestra además de las visceromegalias, alteraciones óseas, que se aprecian sobre todo en cráneo, que originan deformaciones de su configuración, en especial en cara, configurando unos rasgos faciales característicos. El estudio radiológico muestra la imagen del llamado "cráneo en cepillo". A veces se observa intenso retraso del desarrollo, hecho que se puede evitar si se instaura precozmente, en estos pacientes un régimen hipertrasfusional que procure mantener los niveles de hemoglobina por encima de 10 gr/dl. El cuadro clínico se suele agravar por las complicaciones debidas a la hemocromatosis (diabetes mellitus, miocardiopatía) secundaria a la mayor absorción intestinal de hierro y efecto del régimen transfusional. Estas complicaciones son precisamente las que constituyen la causa de muerte en estos pacientes, casi siempre antes de los 25 años.

#### *Diagnóstico:*

- El perfil hematológico nos muestra una anemia, por lo general, intensa, microcítica e hipocroma.
- Examen morfológico de la sangre: intensa anisopoiquilocitosis, con hipocromía acusada y abundante punteado basófilo. Es frecuente observar elementos inmaduros de la serie roja.
- Los reticulocitos ligeramente aumentados, aunque nunca tanto como correspondería al grado de anemia y eritroblastosis medular. Ello es un reflejo de la intensa eritropoyesis ineficaz que invariablemente acompaña a esta enfermedad.



- El examen de médula ósea: hiperplasia eritroblástica de predominio ortocromático.
- La electroforesis de Hb evidencia un aumento de la Hb fetal que oscila entre el 60 y el 98%
- Estudio familiar: comprobando la existencia de betatalasemia menor en los padres.

Tratamiento: Es esencialmente paliativo y consiste en la práctica de transfusiones cuya periodicidad depende de la necesidad de mantener el nivel de hemoglobina. Las transfusiones deben acompañarse de la administración de quelantes del hierro y eventualmente de la práctica de una esplenectomía (ver mas adelante).

### ***β - Talasemia intermedia***

En la betatalasemia intermedia el cuadro clínico es siempre manifiesto y se caracteriza por una anemia de intensidad moderada, hemólisis crónica y esplenomegalia, cuya gravedad no alcanza nunca la de la enfermedad de Cooley. En general, estos pacientes no suelen requerir transfusiones ni es habitual observar en ellos los rasgos propios de un déficit crónico de hemoglobina (retraso del desarrollo pondoestatural y gonadal). Ocasionalmente, no obstante, pueden desarrollar cardiomegalia, osteoporosis, fracturas espontáneas y artritis, y dado que existe prácticamente siempre sobrecarga de hierro, es muy aconsejable la administración de DFO.

### ***β - Talasemia***

La alfatalasemia, o disminución congénita de la síntesis de cadenas alfa, es otra de las formas de talasemia frecuentes en nuestro medio, quizá aunque algo menos que la betatalasemia. La alfatalasemia se caracteriza por la síntesis de un exceso de cadenas gamma durante el período fetal y de cadenas beta después del nacimiento. Durante el período fetal, las cadenas gamma ( $\gamma$ ) en exceso forman homotetrámeros (hemoglobina Bart) que después del nacimiento desaparecen y son sustituidos por homotetrámeros  $\beta$  o hemoglobina H (HbH). Tanto la HbH como la hemoglobina Bart (Hb Bart) pueden evidenciarse electroforéticamente.

Al igual que la betatalasemia, la alfatalasemia puede presentarse en diferentes formas clínicas que son expresión de un diferente genotipo.

*Mecanismo molecular:* A diferencia de lo que sucede en la betatalasemia, en la alfatalasemia predominan las deleciones de material genético sobre los cambios de una sola base nitrogenada. En cualquier caso, la expresividad clínica dependerá de las características de la mutación o del numero de genes afectados por la deleción

Las formas moleculares más frecuentes de  $\alpha^+$ -talasemia son la deleción de 3,7 kb ( $\alpha^{3.7}$ -talasemia) y la de 4,2 kb ( $\alpha^{4.2}$ -talasemia), aunque se han descrito también otras deleciones cortas de 3,5 y 5,3 kb. La deleción de 3,7 kb es especialmente frecuente en el área mediterránea y en la población americana de raza negra, mientras que la deleción de 4,2 kb es más propia del sudeste asiático.

**Manifestaciones clínicas:** A diferencia de la  $\beta$ -talasemia, la  $\alpha$ -talasemia se manifiesta, aún incluso, antes de nacer, ya que las cadenas  $\alpha$  forman parte de todas las hemoglobinas tanto fetales como adultas. La expresividad clínica de la  $\alpha$ -talasemia depende de la naturaleza de la deleción. En la práctica, las  $\alpha$ -talasemias se clasifican en 3 grandes grupos:  $\alpha^+$ -talasemia o tipo 2 ( $\alpha^-/\alpha\alpha, -\alpha/-\alpha$ );  $\alpha^0$ -talasemia o tipo 1 ( $-/-\alpha\alpha, -/-$ ), y hemoglobinopatía H ( $\alpha^-/-$ ) (figura 3).

- 1)  **$\alpha^+$ -talasemia o alfatalasemia tipo 2** obedece a la deleción de un único gen alfa. En su forma heterocigota constituye una forma de talasemia mínima, ya que por su carácter asintomático pasa prácticamente siempre desapercibida.

El estudio de la síntesis de cadenas globínicas es normal, al igual que el patrón electroforético de hemoglobinas, y el único criterio diagnóstico es una tendencia muy ligera a la disminución del VCM. En realidad este tipo de portadores asintomáticos de  $\alpha^+$ -talasemia solo se detectan al realizar el estudio familiar de pacientes con formas homocigotas cuya expresividad clínica es superponible a la betatalasemia menor (ligera anemia microcítica o seudopoliglobulia microcítica). En cualquiera de los casos, la confirmación diagnóstica exige no sólo la realización de la síntesis in vitro de cadenas de globina (alfa/beta <1), sino también un análisis del DNA mediante la técnica de Southern para demostrar la deleción del gen alfa.

- 2)  **$\alpha^0$ -talasemia o alfatalasemia tipo I** obedece a la deleción de 2 genes alfa y, en su forma heterocigota, presenta una expresividad clínica superponible a la de betatalasemia menor.

A diferencia de ésta, no obstante, el patrón electroforético muestra una HbA<sub>2</sub> normal o incluso disminuida (1,5-2,5 %) y nunca se observa aumento de HbF. El estudio de la síntesis de cadenas de globina muestra prácticamente siempre una disminución del cociente alfa/beta (<1), y ocasionalmente, puede aparecer precipitados intraeritrocitarios de HbH cuando los eritrocitos se incuban en presencia de azul de cresilo brillante. Su forma homocigota corresponde a la hidropesía fetal o  $\alpha^0$ -talasemia con Hb Barts. Esta forma de alfatalasemia por deleción de todos los genes de alfa globina es incompatible con la vida y se observa de forma casi exclusiva en países del sudeste asiático (China, Camboya, Tailandia y Filipinas), siendo rara en el Mediterráneo. En general, constituye una causa de aborto hacia las 30 semanas del embarazo o de muerte fetal poco después del nacimiento por anasarca fetoplacentaria (hidropesía fetal).

**Hemoglobinopatía H** presenta una expresividad clínica superponible a la betatalasemia intermedia con signos de hemólisis crónica y esplenomegalia.

Su presencia se ha observado también asociada a retraso mental o de forma adquirida en el curso de mielodisplasias y leucemias. El diagnóstico puede establecerse mediante diferentes pruebas que ponen de manifiesto la hemoglobinopatía H: a) incubación de la sangre con azul de cresilo brillante y observación de precipitados intraeritrocitarios (cuerpos de Heinz) mediante el microscopio óptico o electrónico; b) electroforesis de hemoglobinas que muestra una fracción de HbH (5-40% del total) y cantidades variables de Hb Bart. El nivel de HbA<sub>2</sub> se halla casi siempre disminuido (1,5-2%) y nunca se observa aumento de la HbF. Así mismo, existe una acusada disminución del cociente alfa/beta de globina, y el estudio familiar muestra la presencia de un gen alfatalasémico en ambos padres. El análisis del DNA permite identificar las características moleculares de la delección.

### **Tratamiento de las hemoglobinopatías**

Dos son las hemoglobinopatías que requieren un tratamiento regular: la talasemia mayor y la drepanocitosis. El tratamiento es esencialmente paliativo y consiste en la práctica de transfusiones periódicas, acompañadas de la administración de quelantes del hierro y a veces de esplenectomía. Hoy en día el único tratamiento curativo es el TMO alogénico, y está en fase experimental la manipulación genética.

#### ***Terapéutica transfusional***

- 1.- Régimen clásico o de transfusión a demanda, y por el cual solo se transfunde cuando la hemoglobina desciende por debajo de un determinado nivel (<70-80 g/l).
- 2.- Régimen de hipertransfusión, consistente en la práctica de tantas transfusiones como sean necesarias para evitar que la hemoglobina descienda por debajo de 100 g/l. Esta cifra es importante, ya que la reducción de eritropoyesis que comporta supone una drástica disminución de la absorción de hierro intestinal. Una variante de la hipertransfusión es la llamada “supertransfusión”, por la cual el hematocrito debe mantenerse siempre por encima del 35% (Hb > 120 g/l). Un programa de supertransfusión o hipertransfusión requiere, en general, la transfusión de 2-3 concentrados de hematíes cada 2-4 semanas. Sus ventajas e inconvenientes con respecto al clásico son:
  - Ventajas: \*mejor desarrollo óseo; \*menor esplenomegalia; \*mejor calidad de vida
  - Inconvenientes: \*mayor sobrecarga de hierro (hemocromatosis)

***Prevención de la hemocromatosis:*** Como contrapartida, el intenso régimen transfusional supone siempre un mayor aporte de hierro al organismo y, por tanto, el peligro de una hemocromatosis que, por la gravedad de sus complicaciones, puede ocasionar el fallecimiento del paciente casi siempre antes de los 25 años de edad. Por

ello, cualquier régimen transfusional se acompaña de la administración de quelantes del hierro. Entre ellos, el menos tóxico es el mesilato de deferroxiamina (Desferal, DFO) y el procedimiento más empleado para su administración es la perfusión subcutánea lenta (durante toda la noche y mediante un sistema de bomba peristáltica) a dosis de 50-60 mg/kg.

**Esplenectomía:** Las indicaciones de la esplenectomía en la talasemia vienen dadas por:

- compresión sobre órganos vecinos
- hiperesplenismo
- aumento de los requerimientos transfusionales.

**Trasplante de médula ósea:** Los resultados alcanzados hasta ahora señalan una mortalidad del 10-20%, con una supervivencia media superior a 5 años del 75-90%. En la indicación de TMO habrá que valorar las posibilidades de larga supervivencia con tratamiento quelante y transfusional, y el riesgo importante inmediato de mortalidad que comporta el TMO. Este es menos eficaz cuando existe valorable hepatomegalia y fibrosis portal y ofrece precisamente sus mejores resultados en los casos que mejor responden al tratamiento quelante y transfusional.

**Manipulación genética:** se halla aún en fase experimental. En la actualidad está realizándose un gran esfuerzo en dos sentidos: activar la síntesis de cadenas gamma (aumento de síntesis de HbF capaz de suplir el déficit de HbA) e inserción en las células hematopoyéticas del gen beta normal. La activación de los genes gamma se ha logrado con poco éxito práctico mediante administración del agente hipometilante 5-azacitidina y esta intentándose de nuevo con hidroxiaurea, (que al actuar directamente sobre la BFU-E podría ejercer un efecto más prolongado). La inserción de genes constituye por el momento uno de los objetivos más preciados, ya que las primeras experiencias realizadas en animales demuestran que los genes de globina vehiculizados por un retrovirus pueden ser transferidos (transfección) a células hematopoyéticas humanas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan DG and Orkin SH. Hematology of Infancy and Childhood, 5<sup>th</sup> edition. W.B. Saunders. 1998.
2. Oski FA and Naiman JL. Hematologic problems in the newborn. Third edition. W.B. Saunders. 1982.
3. Malcorra JJ. Hemoglobinopatías estructurales en la isla de Gran Canaria. Tesis Doctoral. Universidad de Las Palmas. 1994
4. Sans-Sabrafen. Hematología Clínica. 3<sup>a</sup> edición. Doyma Libros. 994.

5. Bunn HF and Forget BG. Hemoglobin: Molecular, Genetics, and Clinical Aspects. W.B. Saunders. 1986.
6. Weatherall DJ and JB Clegg. Thalassaemia Syndromes. 3<sup>a</sup> edition. Blackwell. 1981.
7. Fairbanks VF. Hemoglobinopathies and Talassemias. B.C. Decker. 1980.