Novus Diagnostics, S.A.
Donde la calidad es un hábito

NEWSLETTER
BT-029

# Beta-talasemias

Como hemos ido revisando en las dos últimas semanas, esta semana continuaremos con las hemoglobinopatías. Las talasemias son las hemoglobinopatías más frecuentes, por lo que revisaremos la β- talasemia.

## ¿Qué es la β-talasemia?

La β-talasemia es un trastorno hereditario que está causado por un espectro de mutaciones que resultan la producción disminuida de cadenas β de globina, pero con una estructura normal.

Esta reducción en las cadenas β propicia el acúmulo de cadenas α, provocando entonces la enfermedad.

Se conoce que los individuos heterocigotos (presenta dos alelos diferentes para un gen) parecen tener una protección a las manifestaciones graves de la malaria falciparum. En áreas endémicas de malaria, por selección natural, se mantienen las frecuencias genéticas como método de protección a la enfermedad. Por lo tanto, en las regiones tropicales y subtropicales, la β-talasemia puede encontrarse en una frecuencia entre el 2% y el 30%. Por otra parte, debido a las migraciones y globalización, también se puede encontrar la enfermedad en Europa occidental y del norte, así como en Norteamérica.

La enfermedad puede ser variable en la gravedad y depende de la síntesis de las β-globinas. Según la producción de β-globinas, se identifica como beta (+) para la producción disminuida y beta (0) para la producción ausenta. Además, se puede clasificar según el fenotipo: menor, intermedia o mayor. La β-talasemia menor se define como la combinación entre un gen de β-globina no afectado y uno afectado (ya sea beta (+) o beta (0)). Las β-talasemias intermedia y mayor están causadas por la combinación de un gen beta (+) o beta (0) en homocigosis o heterocigosis, y solamente se puede diferenciarlas clínicamente.

Al igual que otras hemoglobinopatías, la β-talasemia también puede coexistir con otras hemoglobinopatías: alfa-talasemias, Hb S, C y E.

## ¿Cuál es la fisiopatología de la β-talasemia?

Las β-talasemias son muy diferentes entre ellas pues se han identificado hasta 350 alelos de β-talasemia. De estos alelos identificados se conoce que el 40% son responsables del 90% de las talasemias. En las áreas donde la β-talasemia es prevalente, se esperan pocas mutaciones pues suceden por selección evolutiva en contra de la malaria.

Estas mutaciones provocan la disminución de las cadenas β de la globina y, por ende, se produce una disminución en la síntesis de hemoglobina. A su vez, esto conlleva a anemia y a un aumento de hemoglobina fetal HbF y de hemoglobina A2 HbA2.

Por otra parte, al haber disminución de cadenas β de globina, las cadenas alfa se acumulan formando inclusiones de cadenas alfa provocando hemólisis intramedular.

La eritropoyesis alterada produce anemia grave e hiperplasia eritroide con expansión de la médula ósea y hematopoyesis extramedular.

La expansión de la médula ósea puede conducir a deformidades óseas faciales caracterizándose de protuberancias faciales y protrusión maxilar. Además, este aumento de la médula ósea inhibe la producción de hepcidina y, por lo tanto, hiperabsorción de hierro.

## ¿Cuáles son los hallazgos clínicos y analíticos de las beta-talasemias?

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio son diferentes para cada una de las talasemias:

### B- talasemia mayor:

La clínica suele ser visible entre los 6 y 24 meses, usualmente se inicia la sospecha cuando hay retraso en el crecimiento y palidez cutánea progresiva. Además, pueden presentar problemas en la alimentación, diarrea, irritabilidad, episodios recurrentes de fiebre y aumento progresivo del perímetro abdominal debido a esplenomegalia y hepatomegalia (crecimiento del bazo e hígado).

En algunos países en desarrollo, cuando el niño tiene poca acceso a la salud y a transfusiones frecuentes, se puede añadir palidez cutánea, ictericia, musculatura disminuida, genu valgo, úlceras en extremidades inferiores, masas por hematopoyesis extramedular y cambios esqueléticos.

Los cambios esqueléticos pueden ser protrusión frontal craneal, eminencia malar prominente, depresión del puente nasal, deformidades de huesos largos, pliegue epicántico e hipertrofia maxilar.

En cuanto a los hallazgos en el hemograma, se puede observar una anemia microcítica hipocrómica que requerirá transfusiones frecuentes para mantener hemoglobina de 9,5 a 10,5 g/dL. Los pacientes en terapia transfusional pueden presentar complicaciones relacionadas con el aporte de hierro: retraso en el crecimiento y alteración de la maduración sexual.

La sobrevida puede extenderse por arriba de los 40 años, y la causa más frecuente de muerte es la enfermedad cardíaca específicamente la siderosis miocárdica.

## B- talasemia intermedia:

Los pacientes con B- talasemia intermedia tienen una clínica más leve que la mayor. Pueden presentar anemia leve que no requiere tratamiento transfusional pues los niveles de hemoglobina suelen estar entre 7 y 10 g/dL. Suele diagnosticarse de 2 a 6 años y pueden sobrevivir sin necesidad de transfusiones. Por otra parte, también pueden presentar retraso en el crecimiento.

Al igual que en la B- talasemia mayor, puede haber malformaciones óseas, fracturas patológicas de huesos largos, retraso del crecimiento y masas eritropoyéticas.

## B- talasemia menor:

Los portadores de B- talasemia menor suelen estar clínicamente asintomáticos, pero pueden tener anemia leve. Cuando ambos padres son portadores de B-talasemia menor, existe un riesgo del 25% en cada embarazo de tener un hijo homocigoto a talasemia.

## B- talasemia dominante:

A diferencia de las formas recesivas de B- talasemias, algunas mutaciones raras del gen pueden resultar en la síntesis de cadenas beta inestables que precipitan en precursores eritroides causando una eritropoyesis ineficiente.

Este tipo de talasemia tiene que sospecharse cuando ambos padres son hematológicamente normales o en familias con patrón de trasmisión dominante del fenotipo de β-talasemia intermedia. El diagnóstico de estos pacientes requiere secuenciación del gen de beta globina.

## ¿Cómo se diagnostica la β-talasemia?

Al igual que otras hemoglobinopatías, se requiere de una sospecha clínica inicial para orientar el diagnóstico.

A todo paciente se deberá realizar un hemograma completo para determinar el tamaño y cantidad de glóbulos rojos, al igual que un frote periférico. Además, para realizar el diagnóstico definitivo se requiere de una electroforesis de hemoglobina o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés). Con ello se podrá establecer los porcentajes de hemoglobina.

Finalmente, se deberá solicitar una prueba de biología molecular para detectar las mutaciones más comunes del gen de beta globina.

## ¿Cómo se tratan las β-talasemias?

El tratamiento de las β-talasemias se basa principalmente en los siguientes puntos:

**Terapia transfusional:** principalmente para corrección de la anemia, supresión de la eritropoyesis y la inhibición de la absorción de hierro gastro intestinal. El inicio de las transfusiones se decidirá en presencia de anemia grave Hb< 7g/dL durante más de dos semanas excluyendo otras causas que puedan producirla como infecciones.

**Manejo de la sobrecarga de hierro:** los pacientes con transfusiones recurrentes pueden desarrollar manifestaciones de sobrecarga de hierro como el hipogonadismo, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, diabetes, fibrosis hepática y disfunción cardíaca. Se deberá realizar mediciones regulares de la ferritina tanto para el seguimiento como para observar si la terapia de quelación es eficiente.

Ya que el cuerpo no es capaz de eliminar el hierro por sí mismo, se deben utilizar quelantes de hierro que ayudan a su excreción por orina o por las heces. Se debe de iniciar la terapia cuando alcancen las 10-20 transfusiones o cuando los niveles de ferritina sean mayores de 1000 ng/mL. Además, se hará un manejo personalizado de cada una de las manifestaciones clínicas de las β-talasemias.

***Bibliografía:***


1. *Jaing TH, Chang TY, Chen SH, Lin CW, Wen YC, Chiu CC. Molecular genetics of β-thalassemia: A narrative review. Medicine (Baltimore). 2021 Nov 12;100(45):e27522. doi: 10.1097/MD.0000000000027522. PMID: 34766559; PMCID: PMC8589257.*

2. *Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 21;5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11. PMID: 20492708; PMCID: PMC2893117.*





**Dra. Alexa Núñez (PhD MD)**

Médico y Cirujano egresada de la Universidad Francisco Marroquín de Guatemala. Realizó su formación en Neumología en el Hospital Vall d´Hebron de Barcelona y posteriormente Doctorado en Medicina en la Universidad Autónoma de Barcelona, España. En la actualidad trabaja como Gerente de Mercadeo Científico de Novus Diagnostics de Guatemala.