

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v6i3.2272>

Talasemia como una condición molecular y genética frecuente

Thalassemia as a common molecular and genetic condition

María José Guzmán-Chango

ma.mariajgc89@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9180-241X>

Fernanda Latorre-Barragán

ua.marialatorre@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-9280-705X>

Recibido: 15 de junio 2022

Revisado: 10 de agosto 2022

Aprobado: 15 de septiembre 2022

Publicado: 01 de octubre 2022

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

RESUMEN

Objetivo: Dilucidar como las mutaciones en el genotipo se asocian a la intensidad de las manifestaciones clínicas de las talasemias. **Método:** El levantamiento de la información se realizó usando las bases de datos SciELO, Scopus y Google Académico. De los 31 artículos publicados y libros disponibles, entre el año 2017 y 2022. **Resultados y conclusiones:** Basado en nuestra revisión literaria hemos podido concluir que la intensidad de las manifestaciones clínicas depende de que mutación se exprese, y que las variantes clínicas se relacionan con los defectos moleculares subyacentes. En el contexto genético se han descrito varios trastornos que han despertado el interés científico, uno de ellos son las talasemias, que han demostrado ser una patología con alta incidencia y grave desarrollo clínico; dentro de su clasificación, la betatalasemia se ha descrito como la presentación más grave.

Descriptores: Talasemia; anemia; hemoglobinopatía. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: To elucidate how mutations in the genotype are associated with the intensity of the clinical manifestations of thalassemias. **Method:** The information was collected using the SciELO, Scopus and Google Scholar databases. Of the 31 published articles and available books, between 2017 and 2022. **Results and conclusions:** Based on our literature review, we have been able to conclude that the intensity of the clinical manifestations depends on which mutation is expressed, and that the clinical variants are related to the underlying molecular defects. In the genetic context, several disorders have been described that have aroused scientific interest, one of them is the thalassemias, which have been shown to be a pathology with a high incidence and serious clinical development; within its classification, beta-thalassemia has been described as the most severe presentation.

Descriptors: Thalassemia; anemia; hemoglobinopathy. (Source: DeCS).

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

INTRODUCCIÓN

La incidencia en hemoglobinopatías ha ido en aumento los últimos años, su componente genético podría condicionar el cuadro clínico de cada paciente, así como su pronóstico. La generación de información actualizada sobre la variabilidad de la clínica en dependencia del componente genético presente, aportaría de manera significativa al diagnóstico temprano y oportuno de este tipo de trastornos, mejorando la calidad de vida de la población que los padece.

La hemoglobina en términos celulares y moleculares es una hemoproteína tetramérica transportadora de oxígeno, que consta de cuatro subunidades o cadenas de globina iguales dos a dos. Cada una de estas cadenas posee un grupo hemo con un átomo de hierro central en forma ferrosa, a través del cual cada subunidad es capaz de fijar una molécula de oxígeno. Existen seis tipos de cadenas globina humana, de estas la combinación dos a dos de la globina tipo α y β , se forman de diferentes hemoglobinas, en periodos embrionarios, fetal, neonatal y adulto. Esta proteína es la encargada de transportar el 100% del oxígeno desde los pulmones a los tejidos y del 25% del dióxido de carbono desde los tejidos a los pulmones ^{1 2}.

Los trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina son afectaciones genéticas de gran importancia clínica y de prevalencia muy común. Estos defectos en la estructura de los genes que codifican para las cadenas de globina, podrían determinar una alteración en la cantidad de globina sintetizada y/o en la estructura primaria de la misma. En este punto se identifican diferentes tipos de trastornos generales, por una parte, existen aquellas en las cuales la mutación interfiere con la cantidad de proteína producida conocidas como talasemias. Por otro lado, las hemoglobinopatías estructurales resultan en un cambio estructural de la molécula de hemoglobina, desencadenando una producción de hemoglobinas anómalas. Entre las afectaciones también se encuentran los síndromes de sobreexpresión, en donde el defecto determina la síntesis en cantidad aumentada de una cadena con estructura primaria normal. Si bien esta clasificación general menciona tres trastornos principales, este trabajo investigativo se enfoca en las

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

talasemias, por su incidencia y gravedad del cuadro clínico que condiciona la estabilidad del paciente ^{2 3}.

Las talasemias se definen como un grupo heterogéneo de anemias hereditarias, producidas por la disminución de la síntesis de una o varias cadenas de globina, como producto de las mutaciones de los genes que codifican dichas cadenas, resumiéndose en una alteración cuantitativa. Existen varios fenotipos descritos que reciben su nombre en dependencia de la cadena afectada, siendo los más destacados la α y la β . En esta condición el equilibrio entre cadenas de globina α y β se rompe, por la producción defectuosa de una de las cadenas. La reducción de una de las cadenas dentro del glóbulo rojo provoca una acumulación de la cadena que se produce normalmente que no encuentra la cantidad equivalente de su combinación y así ensamblar el heterotetrámero normal ^{1 3}.

Con la síntesis reducida de β -globina, la producción de HbA es menor, por su parte, las cadenas α sobrantes no unidas forman agregados muy inestables que dañan la membrana células, dando como resultado la destrucción de los precursores de la médula y al secuestro esplénico de los eritrocitos maduros. A partir de esta alteración se desarrolla la clínica del trastorno, en la α -talasemia la sintomatología puede ser intrauterina; mientras que la β -talasemia se caracteriza por una anemia grave transfusión-dependiente. Los primeros síntomas manifiestos son retraso en el crecimiento, palidez cutánea, ictericia y colelitiasis, mismos que son secundarios a la hemólisis crónica. En el tratamiento se describen dos posibilidades, del cuadro sintomático se procede con una corrección de la anemia y de las diferentes complicaciones, mientras que la forma asintomática no requiere tratamiento ^{1 4}.

Si bien las talasemias son trastornos hereditarios de la molécula de hemoglobina, existen hemoglobinopatías que tienen diferente mecanismo fisiopatológico. Las talasemias son padecimientos cuantitativos, mientras que las hemoglobinopatías son variantes estructurales anómalas de la hemoglobina, alteraciones cualitativas, la más reconocida es la anemia drepanocítica. Ambas alteraciones comparten características de una

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

anemia hemolítica en grados variables y complicaciones relacionadas con la transfusión; difieren en su fisiopatología, cuadro clínico y tratamiento ⁵.

La prevención podría reducir su prevalencia, sin embargo, es poco común, esta es la razón por la cual se busca enfatizar en los métodos diagnósticos. El diagnóstico de sospecha se basará en la clínica, el examen físico, los datos hematimétricos y la morfología del frotis sanguíneo periférico. El tamizaje neonatal si bien es una forma diagnóstica muy útil en otros trastornos, en este contexto no es de gran beneficio. Si se solicita un cribado neonatal, sobre todo en las enfermedades de células falciformes, ayudaría a la identificación de casos de talasemia, utilizando técnicas de laboratorio, principalmente cromatografía líquida de alta presión. La microcitosis y la hipocromía se consideran como marcadores diagnósticos, mismos que se correlaciona con el grado de disminución de la síntesis de la cadena afectada ^{1 3}.

Dada la incidencia las talasemias y su impacto en la calidad de vida de los pacientes que las padecen, esta revisión científica está enfocada en dilucidar como las mutaciones en el genotipo se asocian a la intensidad de las manifestaciones clínicas de las talasemias. Además, estudiar la relación entre las variantes clínicas de este trastorno y los defectos moleculares subyacentes.

MÉTODOS

El levantamiento de la información se realizó usando las bases de datos SciELO, Scopus y Google Académico. De los 31 artículos publicados y libros disponibles, entre el año 2017 y 2022, utilizando como criterios de búsqueda “Talasemia” “Anemia” “Bases moleculares talasemia” “Genética talasemia”. Se analizaron 16 documentos entre publicaciones científicas y libros, en idiomas inglés y español, que estuvieron relacionados con las talasemias, su clasificación y variantes clínicas, así como las bases moleculares y genéticas de este trastorno.

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

RESULTADOS

Las talasemias son definidas como un déficit en la producción de hemoglobina, proteína que se encuentra en los glóbulos rojos, encargada de transportar oxígeno. Conocidas como un grupo de padecimientos cuantitativos con carácter genético, posicionadas entre las más graves y frecuentes^{3 5 6}.

La síntesis normal de la hemoglobina está controlada por dos grupos de genes ubicados en el cromosoma 16 en el caso de la globina α y otro en el cromosoma 11 para la globina β . Los genes en estos grupos se disponen a lo largo del cromosoma en el orden en que se expresan para producir los diferentes tetrámeros de hemoglobina durante la etapa embrionaria, fetal y postnatal. El defecto genético va a determinar que a partir de ese gen defectuoso se sintetice una cantidad nula o disminuida de la cadena de globina correspondiente, esta síntesis defectuosa origina distintas formas patológicas^{2 7}.

Su fisiopatología se determina principalmente por la gravedad de la anemia y el grado de desequilibrio entre las cadenas de globina α y β . La cadena que no tiene alterada su producción no puede unirse con la cadena deficitaria, lo que hace que formen tetrámeros de cadenas libres que precipitarán en el interior de la célula. Aquí se produce una interacción con la membrana, produciendo su desestructuración que desencadena en apoptosis celular precoz en la medula ósea o en sangre periférica, debido a que favorece el aclaramiento del eritrocito maduro en el sistema mononuclear fagocítico¹.

Al disminuir la síntesis de las cadenas de globina, se produce hemoglobinación defectuosa, condicionando la existencia de microcitosis, que se define como la disminución del volumen corpuscular medio, e hipocromía, que es la disminución de la concentración de hemoglobina corpuscular media¹.

Existen varios fenotipos de talasemia, sin embargo, la variante α y β son de mayor relevancia clínica por sus manifestaciones y gravedad. La intensidad del cuadro clínico podría depender de la heterogeneidad de las mutaciones que provocan de talasemia, además de que las variantes clínicas podrían tener una relación con los defectos moleculares subyacentes descritos.

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

En la α -talasemia se encuentran cuatro cuadros clínicos: silente, portador, enfermedad con hemoglobina H e hidropesía fetal. El cuadro silente es heterocigoto para un genotipo α^+ . En el caso del portador es heterocigota para genotipo α^0 u homocigota para dos genotipos α^+ . La enfermedad con hemoglobina H es doble heterocigoto para un genotipo α^+ y un genotipo α^0 . Por otra parte, la hidropesía fetal es homocigota para dos genotipos α^0 . Esta variante es frecuentemente deletional, por lo que estos cuadros clínicos se correlacionan con la pérdida de 1, 2, 3 o 4 genes de cadena α . Las formas mutacionales son menos frecuentes, estas en general son un poco más severas porque el sistema proteolítico debe degradar las cadenas β excedentes y las cadenas α anómalas ¹.

Se registran tres cuadros clínicos de β -talasemia: menor, intermedia y mayor. La menor se caracteriza por ser siempre heterocigota para genotipos β^+ o β^0 . Por su parte, la intermedia puede ser homocigota para el genotipo β^+ , doble heterocigota para genotipos β^+ o β^0 y triple alfa, este último es el más común. Raramente se encuentran heterocigota para β^0 por mutaciones en el tercer exón, lo que se conoce como talasemias dominantes. Finalmente, la mayor es homocigota para genotipos β^0 o doble heterocigota para genotipos β^0 y β^+ . No es común que los pacientes presentes cuadros límites entre mayor e intermedia, entre intermedia y menor, o entre menor y normal; estos cuadros clínicos son difíciles de definir ².

Alfatasemia

Definida como un desorden hereditario autosómico recesivo que se caracteriza por una reducción en las cadenas de globina de la hemoglobina, esto produce anemia microcítica hipocrómica con fenotipo clínico variable ².

Su componente genético y base molecular indica que los genes que codifican para las cadenas α están duplicadas, mientras que los genes de las cadenas β están codificados por un locus simple. En el individuo sano, las cadenas α se encuentran sintetizadas por cuatro genes α con gran homología de secuencia; este genotipo se denomina $\alpha 2\alpha 1/\alpha 2\alpha 1$ o $\alpha\alpha/\alpha\alpha$, en donde los cuatro genes son funcionales ^{8 9}.

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

Más de 120 mutaciones han sido identificadas; entre estas las alteraciones más frecuentes son las deleciones de uno o ambos genes del cromosoma. Las mutaciones puntuales en regiones críticas de $\alpha 2$ o $\alpha 1$ se denominan mutaciones no delecionales o ND, estas se asocian a fenotipos clínicos más severos, pero son menos frecuentes (9). Si la mutación anula la expresión de ambos genes α de un cromosoma, hablamos de α^0 talasemia y cuando se anula la expresión de un solo gen alfa en homocigosis o heterocigosis, es una α^+ talasemia. En base a este antecedente podemos clasificar a los genotipos en función del número de genes afectados y su posición en el mismo cromosoma o cromosoma homólogo⁹.

La α^+ -talasemia delecional se caracteriza por que la elevada homología en los genes $\alpha 1$ y $\alpha 2$ pueden producir deleciones durante la recombinación homóloga de estos genes. Estas deleciones causan la pérdida de genes $\alpha 2$, mientras que la α^+ -talasemia en heterocigosis se da si hay pérdida de dos genes $\alpha 2$ en trans, es decir cada gen $\alpha 2$ en un cromosoma homólogo⁹.

En caso de la α^+ -talasemia no delecional se producen mutaciones puntuales, inserciones o deleciones de nucleótidos que afectan regiones críticas de la expresión de los genes α . Son menos frecuentes que las grandes deleciones, pero estas producen una menor expresión de cadenas α . Afectan a la estabilidad de las cadenas o de su ARN mensajero, desencadenando una clínica más severa, sobre todo los que afectan a $\alpha 2$, ya que este gen es el que más se expresa en condiciones normales⁹.

La α^0 -talasemia delecional en heterocigosis afecta ambos genes $\alpha 2$ y $\alpha 1$, total o parcialmente en cis, es decir en el mismo cromosoma, lo que implica una ausencia de expresión de ambas cadenas α por el alelo implicado⁹.

Finalmente, la α^0 -talasemia delecional en homocigosis se caracteriza si hay ausencia de expresión de cadenas α y es incompatible con la vida, debido a que las cadenas α forman parte de las hemoglobinas predominantes en el periodo embrionario, fetal, neonatal y adulto. Esta condición lleva a la muerte fetal intrauterina entre las 23-38 semanas o a los pocos días del nacimiento, denominado hidropesía fetal con Hb de Bart. Además, es

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

capaz de provocar complicaciones en la embarazada como la anemia severa, preeclampsia y polihidramnios ⁹.

Los pacientes que presentan estas alteraciones cursan por un cuadro en donde la hemoglobina corpuscular media y el volumen corpuscular medio están discretamente reducidos o dentro del límite inferior de normalidad, condiciones clínicamente silentes. Si existen tres genes α deletados, la síntesis de la cadena α está muy disminuida, cursando por una anemia moderada o enfermedad de la Hb H, sin embargo, existen determinados genotipos que cursan por cuadros clínicos más severos ⁹.

La enfermedad de la Hb H, es una condición clínica que se presenta en los individuos dobles heterocigotos con delección de α^0 en un cromosoma y una α^+ en el cromosoma homólogo. Esta enfermedad se caracteriza por cursar por anemia moderada y hemoglobina corpuscular media y volumen corpuscular medio marcadamente disminuidos. Esto último desencadena una condición en la que existe un exceso de cadenas β libres que no pueden interaccionar con cadenas α . Este exceso produce la formación de tetrámeros β , denominados Hb H, mismo que durante el periodo neonatal reciben el nombre de Hb H Bart. Estos tienen una elevada afinidad por el oxígeno y son muy inestables, precipitando y formando cuerpos de inclusión en los hematíes desencadenando diversos grados de anemia hemolítica ^{2 9 10}.

Los pacientes que cursan por este proceso patológico no suelen requerir transfusiones y a menudo presentan esplenomegalia que se puede complicar con un hiperesplenismo. La ictericia puede aparecer en diversos grados y los niños pueden presentar retardo en el crecimiento ^{9 10}.

Por su parte, la hidropesía fetal con Hb de Bart se expresa por la presencia de dos mutaciones α^0 que es letal intrauterino o a los pocos días del nacimiento. Ahí radica la importancia de identificar a los portadores de mutaciones en los progenitores que puedan producir este genotipo ^{2 9 11}.

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

CONCLUSIÓN

En la presente revisión bibliográfica se exploró la dependencia que presenta la intensidad de las manifestaciones clínicas con la mutación causante de la talasemia, además de como las variantes clínicas están relacionadas con los defectos moleculares subyacentes, basado en nuestra revisión literaria hemos podido concluir que la intensidad de las manifestaciones clínicas depende de que mutación se exprese, y que las variantes clínicas se relacionan con los defectos moleculares subyacentes.

En el contexto genético se han descrito varios trastornos que han despertado el interés científico, uno de ellos son las talasemias, que han demostrado ser una patología con alta incidencia y grave desarrollo clínico; dentro de su clasificación, la betatalasemia se ha descrito como la presentación más grave.

Es esencial comprender como su cuadro clínico se intensifica según la mutación, y la relación que hay entre las variantes clínicas con los defectos moleculares subyacentes. A nivel global, esto contribuye directamente al correcto diagnóstico y tratamiento del paciente mejorando así su pronóstico y control. En la fisiopatología de las talasemias participan las cadenas de globina, mismas que se ven afectadas por un gen defectuoso que disminuye su síntesis o inhibe completamente, desencadenando una clínica principalmente caracterizada por la anemia, misma que podría verse agravada en dependencia de si la cadena alfa o beta se ven afectadas, lo que explicaría la asociación entre la intensidad clínica y la mutación causante.

Esto sumado a la limitada información disponible en la literatura actual, ha hecho que la comunidad científica intensifique el trabajo investigativo, en búsqueda de aportar al diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado para los pacientes que padecen este tipo de trastorno. Se deben continuar con revisiones constantes sobre este tema para obtener más información.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación de este artículo.

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

FINANCIAMIENTO

No monetario.

AGRADECIMIENTO.

A la Universidad Regional Autónoma de los Andes; por impulsar el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Jiménez Cobo C, Sebastián Pérez E, Sevilla Navarro J. Hemoglobinopatías: Talasemia y drepanocitosis. [Hemoglobinopathies: Thalassemia and sickle cell disease]. *Pediatr Integral*. 2021;25(5):241.e1-241.e13.
2. Chiappe G. Talasemias: Aspectos clínicos. [Thalassemias: Clinical Aspects]. *Acta bioquím clín latinoam*. 2017;51(3).
3. Angastiniotis M, Lobitz S. Talasemias: An overview. Vol. 5, International Journal of Neonatal Screening. *MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute*; 2019.
4. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Compendio de Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. [Robbins and Cotran Compendium Structural and Functional Pathology]. *Elsevier*. Vol. 9. 2017.
5. Rodgers GP, Young NS. Bethesda, manual de hematología clínica. 4th ed. Rodgers GP, Young NS, editors. Wolters Kluwer; 2018.
6. Parant A. Beta-thalassemia in Mediterranean countries. Findings and outlook. *Investigaciones Geograficas*. 2022;(77):129–38.
7. Talasemias dependientes y no dependientes de transfusiones. Bases moleculares, clínica y manejo convencional. Hematología. [Transfusion-dependent and non-transfusion-dependent thalassemias. Molecular bases, clinic and conventional management. Hematology]. 2019;23(Número Extraordinario XXIV Congreso Argentino de Hematología):82–92.

María José Guzmán-Chango; Fernanda Latorre-Barragán

8. Cartín-Sánchez W, Calderón-Brenes M, Acevedo-Viales K. Herencia conjunta de α +-talasemia y portador de hemoglobina S (Co-inheritance of α +-thalassemia and sickle trait). Vol. 61, *Acta méd costarric*. 2019.
9. López-Escribano H, Hervás-Romero A. Study of alpha-thalassemia in the clinical laboratory: genotypes-phenotypes of clinical interest and their diagnostic approach. *Revista de Medicina de Laboratorio*. 2021.
10. Calderón-Brenes M, Porrás-Moreno A, Granados-Alfaro P, Cartín-Sánchez W. Enfermedad por hemoglobina H: Primer caso de dobles heterocigotos hemoglobina Constant Spring / Sudeste Asiático en Costa Rica. [Hemoglobin H disease: First case of double heterozygous hemoglobin Constant Spring / Southeast Asia in Costa Rica.]. Vol. 62, *Acta méd costarric*. 2020.
11. Dantas RF de A, Santos TR, Cano MEB, Chaves MEBC, Silva ACB da. Fetal hydropsia: challenges in etiologies. *Research, Society and Development*. 2021 Oct 10;10(13):e247101321259.