

CARRERA DE MEDICINA

**Nombre del Ensayo**

**Beta Talasemia: Diagnostico Diferencial**

**Autor**

Erick Junior Choez Zorrilla

**Curso & Paralelo**

Cuarto semestre Paralelo "B"

**Asignatura**

Fisiopatología

**Fecha**

03/06/2018

Manta- Manabí - Ecuador



## **RESUMEN**

Las hemoglobinopatías abarcan un grupo diverso de trastornos causados por la alteración del patrón normal de expresión de los genes de globulina, siendo uno de estos trastornos el de la disminución de la síntesis o la ausencia de una o varias cadenas de globulinas, en este caso conocidas como talasemias. Considerando que la talasemia es un trastorno hereditario el cual va a afectar la producción de la hemoglobina normal, siendo esta la proteína que se encuentra en los glóbulos rojos encargada de transportar oxígeno a los tejados del cuerpo.

Ocurre como resultado de una mutación o menos de punta común, una cancelación en el gen que cifra para el encadenamiento beta, en el cromosoma 11. Ocurre en 1 de 10,000-100,000 personas, dependiendo de la pertenencia étnica. o hereda de una manera recesiva de un autosoma. Los síntomas varían de ningunos a la anemia severa.

Es importante recalcar que las personas que presenten talasemia tienen aproximadamente un 50% de probabilidades de transmitir este gen a sus hijos, los cuales presentarían talasemia leve considerando que el otro progenitor no esté afectado.

Debido al desconocimiento de la enfermedad suelen cometer errores en el momento de dar un diagnóstico, como el de administrar suplemento de hierro, esto debido a la sospecha de una anemia ferropénica debido a sus síntomas. Tomando en cuenta que la excesiva cantidad de hierro puede ser perjudicial, es por ello la importancia de asegurar que el paciente tienen una deficiencia de hierro antes de comenzar el tratamiento.

Resulta muy importante conocer las repercusiones que puede traer esta enfermedad, el cual por medio de este ensayo se quiere dar a conocer las primeras manifestaciones que se presenten para poder realizar un diagnóstico precoz.

## **ABSTRACT**

The hemoglobinopathies cover a diverse group of disorders caused by the alteration of the normal pattern of expression of the genes of globulin, being one of these disorders that of the decrease of the synthesis or the absence of one or several chains of globulins, in this Case known as Thalassemias. Considering that Thalassemia is an inherited disorder which is going to affect the production of normal hemoglobin, found in the red blood cells in charge of carrying oxygen to the roofs of the body

Occurs as a result of a mutation or less of common tip, a deletion in the gene that encrypts for the beta chain, on chromosome 11. It occurs in 1 of 10,000-100,000 people, depending on ethnicity. or inherits in an autosomal recessive manner. The symptoms vary from none to severe anemia.

It is important to emphasize that people who have thalassemia are approximately 50% likely to transmit this gene to their children, which would present mild thalassemia considering that the other parent is not affected.

Due to the lack of knowledge of the disease they often make mistakes when giving a diagnosis, such as administering Iron supplement, this due to the suspicion of ferropenica anemia due to their symptoms. Taking into account that excessive amounts of iron can be detrimental, that is why the importance of ensuring that the patient has an iron deficiency before starting treatment.

It is very important to know the impact that this disease can bring, which through this essay is to make known the first manifestations that are present in order to perform an early diagnosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las talasemias debido a su conexión con niños de la región mediterránea, la enfermedad fue nombrada talasemia, ya que deriva de la palabra griega talaza y significa mar, (German ,2006) esta enfermedad representan un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios, originados por mutaciones que ocasionan una disminución de la síntesis de una o varias de las cadenas de globina que conforma la hemoglobina , y en base a esto cada talasemia es nombrada de acuerdo a la cadena que deja de sintetizarse.

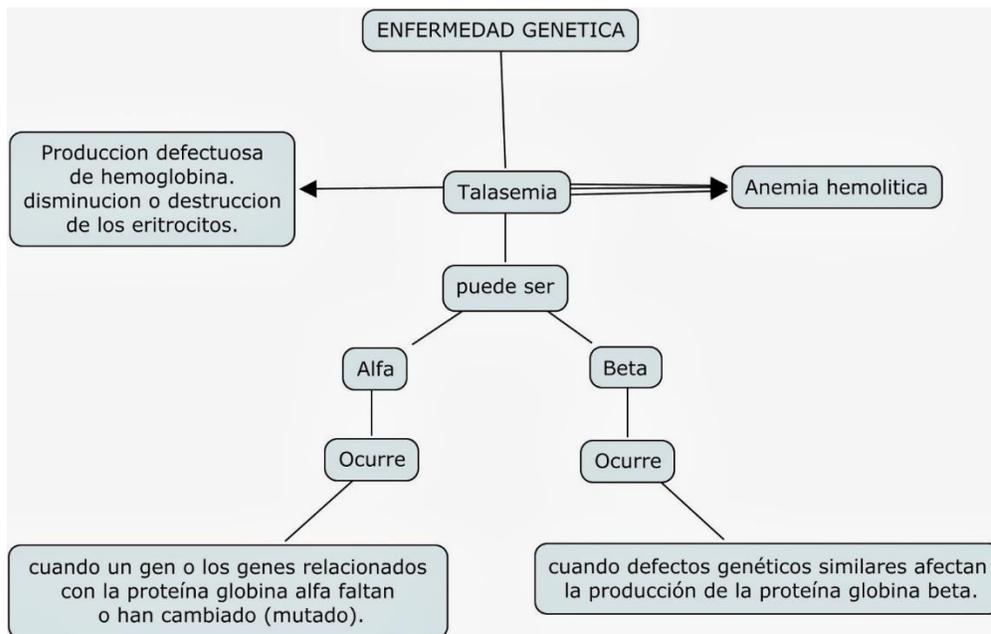
Las formas más comunes son la  $\beta$ -talasemia,  $\alpha$ -talasemia y  $\beta\delta$ -talasemia, siendo la  $\beta$ -talasemia una de las formas más frecuente de todas la talasemias pero con una distribución muy irregular, este tipo de Talasemia se analizará en el presente trabajo, cuya forma más leve de presentación es la Beta Talasemia menor que se suele confundir con anemia ferropénica, mientras que la Beta Talasemia mayor es la forma más severa, que puede ocasionar deformaciones óseas, retraso en el crecimiento, e inclusive alteraciones cardíacas. Existe a su vez una forma intermedia de la enfermedad, cuya determinación está basada en la forma en que se origina al heredarse dos alelos  $\beta^+$  , esta desencadena una manifestación de síntomas más leve.

En el presente trabajo se establecerá los conceptos tanto de las Talasemias en general como se originan y en qué consisten, así como también una de las formas principales de la enfermedad y de mayor presentación, la Beta Talasemia, se explicará cómo suceden las alteraciones que ocurren a nivel genético para que esta se presente, su patogenia incluyendo los mecanismos causantes de la anemia una de sus principales manifestaciones, se dará a conocer la fisiopatología, los métodos de diagnóstico y el correspondiente tratamiento de elección para así evitar complicaciones.

## 2. DESARROLLO

### 2.1. LAS TALASEMIAS

Las talasemias son trastornos hereditarios autosómicos co-dominantes<sup>1</sup> en los que se producen mutaciones en las cadenas que conforman la estructura de la hemoglobina, provocando alteraciones en su síntesis, deficiencia de las mismas y consecuentemente modificaciones en los eritrocitos a causa de un exceso de la cadena de globina que no ha sido afectada. (Robbins, y otros ,2013 )



**Gráfico I:** clasificación de talasemias. Dr. Liji Thomas- News Medcial Life Sciences 2016. New York.

### 2.2. Inicio de las Beta-talasemias

La talasemia es la alteración que se da en la molécula de hemoglobina, provocada por mutaciones puntuales que ocasionan un déficit parcial o total de las cadenas  $\beta$ - globina de la HbA la cual estaría ausente o disminuida. Para ello es importante tener en cuenta que, en cualquier adulto normal, existen tres tipos de hemoglobina que son la HbA ( $\alpha_2\beta_2$ )

<sup>1</sup>Autosómico Co dominante es cuando el alelo alterado es dominante sobre el normal y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad. 1998.Diccionario de Biología. Editorial Complutense.

que se encuentra en más de un 90% en el adulto, la hemoglobina A<sub>2</sub>(HbA<sub>2</sub>) formada por 2 cadenas de globina polipeptídicas alfa y dos deltas ( $\alpha_2\delta_2$ ) y la hemoglobina Fetal (HbF) la cual contiene dos cadenas alfa y dos cadenas gamma ( $\alpha_2\gamma_2$ ). La hemoglobina A (HbA) está formada por 2 cadenas alfa y dos cadenas beta es decir por cuatro cadenas polipeptídicas, además del grupo hem formado por el hierro y protoporfirina, la  $\beta$  talasemia consiste entonces en las alteraciones en la molécula de esta hemoglobina, debido a defectos, en la síntesis completa o parcial de las cadenas de hemoglobina y la patología recibe el nombre según la cadena a la que se asocia la alteración.

### **2.3. Tipos de Betatalasemia**

#### **➤ $\beta$ -talasemia menor o rasgo talasémico.**

Ocurre cuando la mutación se da en el gen  $\beta$  heterocigoto, es decir la persona hereda un alelo anómalo, estas personas presentarán generalmente pocas manifestaciones clínicas o ninguna, su hallazgo suele ser casual en un examen de rutina, en España, en los países de la ribera mediterránea es la forma más frecuente.

#### **➤ $\beta$ -talasemia mayor**

Se presenta como resultado de un estado homocigoto, dándose la mutación de los dos genes de la cadena  $\beta$  es decir la persona tiene que heredar dos alelos anómalos uno heredado de cada padre para presentar la enfermedad, por lo tanto es recesivo autosómico y de acuerdo a esta mutación la cantidad de cadenas  $\beta$  que se sintetiza es nula o muy escasa. Es variable su expresividad clínica y generalmente intensa en su forma más severa se la denomina anemia de Cooley.

#### **➤ $\beta$ -talasemia intermedia**

Es provocada por una mutación genética intermedia entre el estado heterocigótico y homocigótico. Corresponde a formas de expresividad clínica de diferente intensidad, aunque siempre presenta anemia con una Hb entre 8-10 g/l y con síndrome hemolítico y esplenomegalia. (Vargas ,2011)

## 2.4. Epidemiología

La frecuencia de  $\beta$ -talasemia varía en poblaciones del área Mediterránea, predominando dentro del 1 y 30% que representan las Talasemias. En Oriente Medio, sudeste asiático y China, la frecuencia de Talasemias varía entre el 5 y el 40%, predominando el alfa-talasemia. La prevalencia de  $\beta$ -talasemia es más baja en España que en el resto de los países mediterráneos, con una distribución irregular. La ausencia de Talasemia destaca entre la población del País Vasco, en la isla de Menorca, la prevalencia de  $\beta$ -talasemia menor se sitúa entre el 2,6-7%. Estudios realizados en diferentes áreas geográficas demostraron una prevalencia promedio de  $\beta$ -talasemia de 0,4%, lo que significa que existe un paciente con  $\beta$ -talasemia por cada 250 habitantes. (Murillo y Galindo 2017).

En la siguiente tabla se puede apreciar la frecuencia existente de los diferentes tipos de B- Talasemia.

TABLA III  
FRECUENCIA DE LOS DIFERENTES  
TIPOS DE B TALASEMIA  
DETECTADAS POR HPLC-CE

Diagnóstico	Nº pacientes	Frecuencia (%)
Beta talasemia menor	114	74,0
Beta talasemia intermedia	4	2,6
Beta talasemia mayor	2	1,2
S - $\beta^0$ Tal- Tipo 1	4	2,6
S - $\beta^0$ Tal- Tipo 2	6	3,9
S - $\beta^0$ Tal.	20	13,0
C - $\beta^0$ Tal- Tipo 1	1	0,7
C - $\beta^0$ Tal- Tipo 2	2	1,2
C - $\beta^0$ Tal	1	0,7
Total	154	100

**Tabla II:** frecuencia de los diferentes tipos de B talasemia detectados por HPLC-C-CE. Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias- Sociedad de Lucha contra la leucemia.

## 2.5. Patogenia -Genética

Las cadenas  $\alpha$  están codificadas por dos genes de  $\alpha$ -globina, que se encuentran en tándem en el cromosoma 11, mientras que las cadenas  $\beta$  están codificadas por un único gen de  $\beta$ -globina, localizado en el cromosoma 16. Las características clínicas son muy variadas, en función de la combinación concreta de alelos mutados que herede el paciente. Las mutaciones asociadas a la  $\beta$ -talasemia se engloban en dos categorías: una  $\beta^0$ , en la que no hay producción de cadenas de  $\beta$ -globina, y  $\beta^+$ , en la que hay una reducción en la síntesis de  $\beta$ -globina. Al heredar dos alelos cualesquiera  $\beta^0$  o  $\beta^+$  presentan Beta talasemia mayor, en cambio al heredar dos alelos  $\beta^+$  será más leve la enfermedad.

Las mutaciones que provocan la  $\beta$ -Talasemia alteran la producción de  $\beta$ -globina pueden ocurrir mediante mutaciones que provocan el corte y el empalme aberrante del ARN que es la forma más común causante de  $\beta$ -Talasemia. Estas mutaciones pueden alterar las uniones de corte y empalme normales del ARN, de manera que no sintetiza ARNm maduro y la insuficiencia de la producción de  $\beta$ -globina es completa y da lugar a  $\beta^0$ . Otras mutaciones que se pueden dar crean nuevas uniones de corte y empalme en posiciones anómalas. Y al estar intactos los lugares de corte y empalme se pueden producir cortes y empalmes normales y anómalos, sintetizándose una pequeña cantidad de ARNm de la  $\beta$ -globina normal estos se denominarían  $\beta^+$ . Algunas mutaciones se producen dentro del gen promotor de la  $\beta$ -globina y reducen la velocidad de transcripción genética de la  $\beta$ -globina.

### **Mecanismos que contribuyen a la anemia en la $\beta$ -talasemia.**

El declive de la síntesis de  $\beta$ -globina provoca una inadecuada formación de HbA y por ende la formación de eritrocitos mal hemoglobinizados, que son pálidos y de pequeño tamaño, además el desequilibrio existente en la síntesis de las cadenas de  $\beta$ -globina y  $\alpha$ -globina, crea un exceso de cadenas alfa no emparejadas que se agregan como precipitados insolubles, dañando gravemente las membranas de los eritrocitos y de los precursores eritroides. Una cantidad importante de los precursores eritroides afectados mueren mediante apoptosis, lo que se denomina eritropoyesis ineficaz, y los pocos

eritrocitos que se producen tienen una vida acortada debido a la hemólisis extravascular. El incremento inadecuado de la absorción del hierro de la dieta, que, sin intervención médica, provoca una sobrecarga de hierro, es otro efecto no deseado debido a la hematopoyesis ineficaz, este aumento de la absorción del hierro es debida a concentraciones inadecuadamente bajas de hepcidina, un regulador negativo de la absorción del hierro.

## **2.6. Clínica**

### **Beta Talasemia menor**

Las personas portadoras del rasgo talasémico generalmente no presentan manifestaciones clínicas y cuando se suelen presentar es mediante anemia microcítica hipocrómica leve, las características hematológicas suelen ser muy similares en la anemia ferropénica. Durante la gestación la beta talasemia puede resultar en una complicación debido principalmente al aumento en la gravedad de la anemia en entre las 24 a 28 semanas de gestación. (Rodríguez ,2006)

### **Beta Talasemia mayor**

Se manifiesta en el periodo postnatal a medida que va disminuyendo la síntesis de HbF, La enfermedad comienza a manifestarse a partir del quinto-sexto mes de vida durante los primeros dos años de vida, los pacientes presentan palidez, alteraciones del sueño, irritabilidad, rechazo del alimento e infecciones de repetición. La anemia es muy intensa y progresivamente aparecen complicaciones como son esplenomegalia y hepatomegalia. Presentan también alteraciones en el sistema óseo con deformidades (huesos largos, delgados) y fracturas espontáneas. Los niños afectados pueden presentar retraso en el crecimiento que comienza al inicio de la infancia. Las complicaciones que se pueden presentar son debidas a la sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones que pueden ser la causa de muerte generalmente antes de los 25 años, ya que si no es tratado aquello de forma intensiva con quelantes podrían desarrollarse una disfunción cardíaca.

## **Talasemia Intermedia**

Los síntomas que se presentan en la talasemia menor, descritos con anterioridad, ocurren de forma más leve, además hay alteraciones óseas a causa de la eritropoyesis ineficiente.

### **2.7. Diagnóstico**

Para la Beta Talasemia menor su expresividad más característica para el diagnóstico es la pseudopolicitemia microcítica (aumento de la cifra de hematíes con VCM < 80 FL) sin anemia o con anemia muy discreta (Hb 10-12 g/dl), con una amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) normal o levemente elevada, y los reticulocitos pueden estar elevados. La  $\beta$ -talasemia mayor es una enfermedad severa que se diagnostica usualmente entre los 6 y 12 meses de vida, en niños que nacieron con valores de hemoglobina normales y que con el transcurrir del tiempo comienzan a sufrir de un cuadro anémico progresivo.

### **Pruebas de Diagnóstico**

**Recuento sanguíneo completo (CBC).** Una medida del tamaño, número y madurez de diferentes células sanguíneas en un volumen específico de sangre.

- En la Beta Talasemia mayor en el hemograma se observa una anemia microcítica intensa, eritroblastos en sangre periférica, y reticulocitos ligeramente elevados. (Federation 2009)

**Estudio electroforético de hemoglobina:** Es el procedimiento de laboratorio que distingue los tipos de hemoglobina presentes, solo se ve hemoglobina F y A2 en beta talasemia mayor.

- En  $\beta$ -talasemia menor el estudio de electroforesis de Hb, muestra un aumento de Hb A2, con Hb F normal.
- En Beta Talasemia mayor, el 60-98% de la Hb que aparece es HbF, hay una pequeña cantidad de Hb A2 y un porcentaje variable de Hb A.

- En  $\beta$  Talasemia intermedia aparece un ligero aumento de Hb A<sub>2</sub> (5-8%), y Hb F > 2%. Estos pacientes no suelen depender de transfusiones (Murillo y Galindo 2017)

<b>Cuadro 2. Valores hematológicos usados para el escrutinio de <math>\alpha</math> y <math>\beta</math> talasemia</b>			
	HCM (pg) 2 DE	VCM (fl) 2 DE	% Hb A <sub>2</sub> (DE)
Normal	30 (3)	90 (10)	3.5 (0.5)
$\beta$ talasemia menor	21 (1)	70 (4)	5.0 (0.5)
$\delta\beta$ (F) talasemia menor	23 (2)	74 (2)	2.0 (0.5) (Hb F= 5-15%)
$\alpha^c$ talasemia			
heterocigota ( $\alpha\alpha/--$ )	22 (4)	70 (8)	2.0 (0.4)
$\alpha^+$ talasemia			
homocigota ( $\alpha-/\alpha-$ )	23 (1)	72 (5)	2.0 (0.5)
$\beta$ talasemia menor con $\alpha^+$ talasemia			
homocigota (*)	25 (1)	76 (3)	4.8 (0.5)
(*) También aplicable a la combinación de $\beta$ talasemia menor y el rasgo de $\alpha^c$ talasemia.			

**Cuadro II:** valores hematológicos usados para el escrutinio de B talasemia. Servicio de Hematología-Oncología. Hospital de Pediatría Dr. J.P. Garrahan.

## 2.8. Tratamiento

Los pacientes con Beta talasemia necesitan transfusiones de hematíes periódicas generalmente cada uno o dos meses para mantener una hemoglobinemias media de aproximadamente 9,0 a 10,5 g/dl. Este tratamiento puede mejorar su salud, pero, desafortunadamente, sólo a corto plazo. A consecuencia de las múltiples transfusiones recibidas durante años, varios órganos sufren una importante sobrecarga de hierro, y, para evitar la muerte en la adolescencia, se hace indispensable la administración subcutánea frecuente de quelantes<sup>2</sup> del hierro. Cuando el tratamiento con transfusiones y quelantes del hierro se inicia tempranamente y se mantiene a lo largo del tiempo, la calidad de vida de los pacientes puede ser muy buena, y su pronóstico favorable

<sup>2</sup>Actúan como secuestradores de metales pesados, tienden a constituir sustancias complejas junto a iones metálicos de metales pesados.

### 3. CONCLUSIÓN

Ante todo lo anteriormente analizado queda claramente establecido que la Beta Talesemia, es un trastorno hereditario que disminuye la síntesis de la hemoglobina y por ende provoca alteraciones en los eritrocitos , por ello representa un tipo de enfermedad de alta complejidad, ya que se origina por alteraciones genéticas que se heredan de padres a hijos, resultando muy difícil prevenir este tipo de anomalías, además de que los síntomas que desarrolla el paciente van desde leves a severos y suelen ser confundidos con los de la anemia ferropénica , como sucede en la Beta Talasemia menor.

En la Beta Talasemia mayor se debe tener mucho cuidado ante la presentación de los síntomas, ya que en este tipo de talasemia la anemia que se presenta es intensa y progresiva, pudiéndose presentar además múltiples complicaciones como son esplenomegalia, hepatomegalia, deformidades en el sistema óseo, e incluso retraso en el crecimiento, siendo fundamental que se lleve a cabo un diagnóstico precoz y así evitar este tipo de complicaciones.

Además de un diagnóstico precoz es importante que se realice un correcto diagnóstico diferencial, ya que ante el hallazgo de microcitosis se podría concluir que se trata de una anemia ferropénica y tratarla como tal, lo que podría conllevar a que se desarrollen alteraciones adicionales debido a la acumulación de hierro en el organismo, puesto que las Talasemias se deben a una anomalía genética y no a una deficiencia de hierro.

El tratamiento de las Beta Talasemias que se utiliza consiste en realizarle al paciente transfusiones de hematíes, cada uno o dos meses para mantener una adecuada hemoglobinemia, este tipo de tratamiento mejora en parte la salud del paciente, pero sin embargo a la larga diversos órganos sufren una sobrecarga de hierro, representando esto un gran riesgo para el estado de salud del paciente, por lo que en base a esto el tratamiento de elección resulta ser el trasplante de médula a una edad temprana, y así poder evitar el progreso de alteraciones más severas en todo el organismo.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

- Federation, Thalassaemia International. «Lineamientos para el manejo clínico de la talasemia.» 2009. Disponible en:  
[http://www.ukts.org/pdfs/guidelines/guidelines\\_spanish.pdf](http://www.ukts.org/pdfs/guidelines/guidelines_spanish.pdf)
- Murillo, M, y C Galindo. «Actualización en Medicina de Familia. Talasemias.» *Elsevier*, 2017.  
  
Disponible: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-actualizacion-medicina-familia-talasemias-13116853>
- Robbins, Kumar, Abbas, y Aster. *Patología Humana*. España: Elsevier Saunders, ,2013 .
- Organización mundial de la. «Talasemia y otras hemoglobinopatías.» ,2006.
- Vargas, C. « $\beta$  Taslasemia.» *Revista Médica de Costa Rica y Centroamerica*, 2011: 3. Disponible en : <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/598/art17.pdf>
- Rodríguez, R; F-Renauld,G. Walter. «Síndromes talamésicos.Nuevos conceptos y estado actual del conocimiento en Costa Rica.» *Scielo*, ,2006  
Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022006000400006&lang=pt](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022006000400006&lang=pt)