

DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS

Seminario virtual de Hematología - 16 de mayo del 2020

Ponente: Lozano-Garcidueñas Mónica

Redactó: Guevara-Moreno Salma Paloma, Ramírez-Fernández Marielisa

Es importante comprender la anemia en etapa pediátrica. Para poder hablar de anemia en pediatría se necesita tomar en cuenta tres puntos muy importantes, los cuales son la edad, el género y la altura sobre el nivel del mar. En primer lugar es la edad debido a que requiere guiarse por percentilas en base a las distintas edades pediátricas, ya que existen diferentes valores de corte que nos indican la normalidad, por este motivo es posible definir anemia como la disminución en las cifras de hemoglobina o de los eritrocitos, por debajo de los niveles considerados normales guiados en base a las percentilas estipuladas.

Con respecto al género, éste toma importancia a partir de la pubertad, puesto que la testosterona brinda un impacto y estimulación en la hematopoyesis, por consiguiente en el género masculino se espera una diferencia mayor de 1 - 1.5 gramos de hemoglobina. Así mismo, el último punto importante es la altura sobre el nivel del mar, esto es de suma importancia puesto que por cada 1,000 metros sobre el nivel del mar se requiere de 1 - 1.5 gramos más de hemoglobina por la curva de disociación de hemoglobina con relación a la hipoxia (oxígeno), en otras palabras, a mayor altura existe un mayor nivel de hipoxia por lo que se estimula la hematopoyesis.

De manera que siempre que se presente una anemia en pediatría es esencial abordar los tres puntos mencionados anteriormente, con el fin de tener un mejor manejo del paciente.

Una vez determinada la anemia en base a los tres factores esenciales es necesario clasificar la anemia. Existen 4 clasificaciones, las cuales son:

1. Patogénica: Misma que es dependiente de la respuesta reticulocitaria donde se indica la respuesta de la médula ósea, de manera que es posible cla-

sificar la anemia en *regenerativa* o *arregenerativa*.

2. Morfológica: Esta clasificación es la más utilizada y es dependiente de los índices eritrocitarios.

- a. Normocítica, normocrómica
- b. Microcítica, hipocrómica
- c. Macroscítica, normocrómica.

3. Velocidad de Instalación: Dicha clasificación no se rige por el tiempo, es decir, se establece totalmente por las manifestaciones clínicas con los que se presenta el paciente a consulta.

- a. Aguda: Se presentan datos graves de descompensación.
- b. Crónica: No se encuentran datos clínicos muy relevantes.

4. Fisiopatológica

- a. Hemolítica / inmune- no inmune
- b. Hipoplasia o aplasia de la médula ósea

Es importante destacar que las 4 clasificaciones no se sustituyen por lo que es fundamental obtener las 4 clasificaciones, ya que son complementarias para el entendimiento del padecimiento.

Anemias hemolíticas hereditarias

En relación a las anemias hemolíticas hereditarias, las cuatro clasificaciones anteriormente presentadas se encuentran generalmente de la siguiente manera:

- **Patogénica:** regenerativa
- **Morfológica:** microcítica hipocrómica
- **Velocidad de instalación:** aguda/crónica
- **Fisiopatológica:** hemolítica/no inmune.

De igual manera es fundamental tomar en cuenta la edad de presentación, debido a que no todas las anemias hereditarias se presentan en recién nacidos, de manera que en la mayoría de los casos se



presentan en la etapa lactante y en la etapa preescolar, puesto que durante los primeros dos años de vida predomina en el individuo la hemoglobina fetal, por lo que hasta ese momento la hemoglobina fetal sustituye a la hemoglobina alterada, demorando un poco las manifestaciones clínicas y el diagnóstico.

Así pues, la mayor parte de las anemias hemolíticas en la edad pediátrica son hereditarias y el defecto es intracorpúscular (intrínsecas al eritrocito).

En relación al por qué de las anemias hemolíticas hereditarias, éstas se explican por defectos congénitos de algunos de los tres componentes de los hematíes que pueden presentarse, los cuales son:

1. Alteraciones de las proteínas de membrana.
2. Defectos enzimáticos de los eritrocitos.
3. Cambios en la estructura de la hemoglobina.
4. Defectos en la síntesis de las cadenas de hemoglobina.

Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías se definen como las alteraciones o desórdenes hereditarios, ya sea por alteraciones estructurales de la hemoglobina o defectos en la síntesis de las cadenas de globina alfa o beta.

Para poder comprender del todo las hemoglobinopatías, cabe destacar que se crea la hemoglobina embrionaria a partir de la hemoglobina fetal, misma que es reemplazada lentamente hasta después del nacimiento por la hemoglobina adulta (Hb A y A₂, n porcentajes debe predominar la Hb A).

Además, con base en qué cadenas se tienen en el tetrámero, existen las principales hemoglobinopatías:

- Hemoglobina S
- Hemoglobina C

- Hemoglobina D
- Hemoglobina E
- Hemoglobinas inestables

Anormalidades en la biosíntesis de la hemoglobina

Referente a las anomalías de la biosíntesis de la hemoglobina se conocen aproximadamente 600 variaciones, y el principal defecto es la alteración de la secuencia de los aminoácidos, siendo las más frecuentes Hb S, C, D y E. También mutaciones en cadena beta y movilización más lenta que Hb A.

Anemia drepanocítica

En la anemia drepanocítica hay presencia de hemoglobina S, ésta es considerada como la hemoglobi-

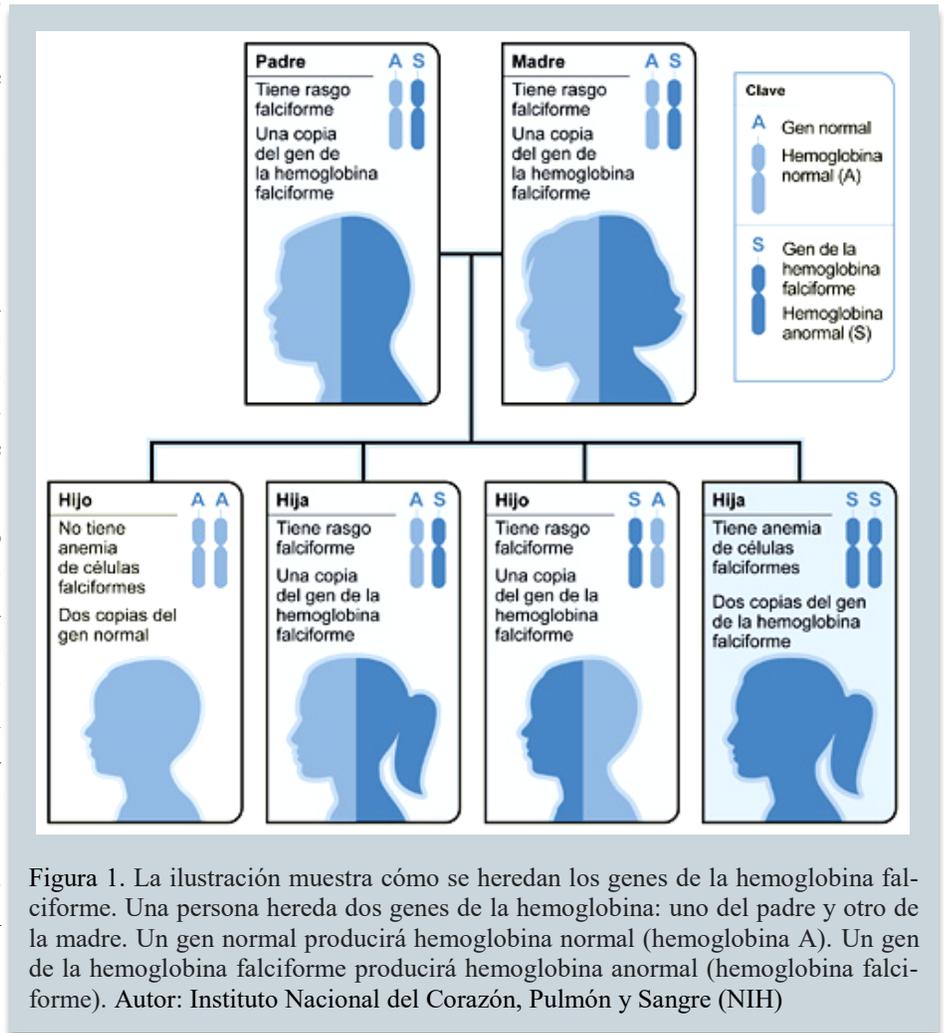


Figura 1. La ilustración muestra cómo se heredan los genes de la hemoglobina falciforme. Una persona hereda dos genes de la hemoglobina: uno del padre y otro de la madre. Un gen normal producirá hemoglobina normal (hemoglobina A). Un gen de la hemoglobina falciforme producirá hemoglobina anormal (hemoglobina falciforme). Autor: Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NIH)



nopatía más frecuente y posee una transmisión hereditaria recesiva. Por esta razón posee varios espectros de presentación, en el caso del homocigoto SS las manifestaciones clínicas son más severas. Con respecto al origen del problema se habla de una sustitución de aminoácidos en el carbono 6 de la cadena beta donde existe un cambio que conlleva a la alteración, específicamente un ácido glutámico por una valina.

→ Geografía de la anemia de células falciformes

La drepanocitosis o también denominada anemia de células falciformes tiende a afectar frecuentemente a individuos provenientes de África, debido a un cambio de protección genética contra la malaria. En el caso de México se tiene un predominio por la migración de la población negra, sobre todo en las costas del país.

→ Herencia

Tiene una herencia autosómica recesiva, lo que le confiere distintos espectros de presentación clínica. El homocigoto SS tiene hasta 80% de predominio de la hemoglobina S, y presenta la enfermedad con manifestaciones graves. El heterocigoto SA o doble heterocigoto tiene presentación junto con talasemia.

Hay síndromes relacionados con la hemoglobina S en los cuales también puede haber talasemia como enfermedad o rasgo o portación de la talasemia:

- Hb SS
- Hb SC
- Hb S/B+ talasemia
- Hb S/B° talasemia
- Hb SA

Existe una disminución de solubilidad de la hemoglobina cuando se encuentra a bajas tensiones de oxígeno, la hemoglobina defectuosa se precipita dentro del eritrocito, formando bandas fibrosas que elongan el eritrocito y condiciona la deformación del glóbulo rojo en forma de hoz. Además de la hemólisis, se origina vasooclusión, sobre todo en la microvasculatura, por las células falciformes, condicionando crisis vasooclusivas y crisis dolorosas.

Se origina un círculo vicioso, debido a la hemoglobina anormal y a tener una propiedad de polimeri-

zación con la desoxigenación, se obtiene rigidez del eritrocito y la forma de hoz del eritrocito, también hay agregación en la microcirculación ocasionando hemólisis y crisis vasooclusivas. Las crisis vasooclusivas ocasionan más desoxigenación, condicionando más hemólisis entrando al círculo vicioso. La manera de corregirlo es mejorar la oxigenación y corregir la anemia de manera urgente.

→ Manifestaciones clínicas

Principalmente se presenta obstrucción del flujo sanguíneo, el cual ocasiona lesiones isquémicas y se tienen manifestaciones dependiendo del sitio o del órgano afectado.

Así mismo existen dos factores importantes y fundamentales de los que depende la gravedad de presentación de las manifestaciones clínicas, los cuales son la edad del paciente y la variante genética de la hemoglobinopatía. En relación a la edad, entre más edad tenga el paciente se presentan más manifestaciones de vasooclusión. Por otro lado, la variante genética nos define si el paciente es homocigoto o heterocigoto, ya que la intensidad de la enfermedad es de una manifestación distinta.

Los órganos blanco más característicos para esta presentación y la vasooclusión son:

- Riñón
- Pulmón
- Encéfalo
- Ojo
- Infartos isquémicos en piernas (raro en niños, aumenta su frecuencia con la edad)
- Crisis vasooclusivas a nivel abdominal y nivel mesentérico en población infantil, presentando datos de íleo metabólico y de íleo parálítico que pueden confundir con un cuadro de abdomen agudo.

→ Rasgo de hemoglobina S (SA)

En el rasgo de hemoglobina S menos de la mitad del porcentaje de hemoglobina es S. Ocasionalmente se puede presentar necrosis papilar. Además, en cuanto a manifestaciones renales se presenta inhabilidad para concentrar la orina. No obstante, no se produce la formación de las células en formas de



hoz a menos que la concentración de oxígeno sea menor del 40% y las crisis dolorosas solo se presentan en casos de hipoxia severa.

→ Clínica de heterocigotos (SA)

Si es heterocigoto, es portador únicamente, y generalmente es asintomático.

→ Clínica de homocigotos (SS)

En estos pacientes hay anemia grave en relación a la hemólisis, en el frotis sanguíneo periférico hay presencia de drepanocitos, los reticulocitos siempre están aumentados >10%, la electroforesis de hemoglobina muestra más del 80% de Hb S, la hemólisis es variable y se puede desarrollar el síndrome mano-pie, que es por lo que se caracteriza la anemia drepanocítica.

→ Clínica en el adulto

Hay empeoramiento de la anemia, son importantes las crisis vasooclusivas y el dolor óseo, se presentan más frecuentemente manifestaciones a nivel pulmonar y neurológico. Las úlceras crónicas en piernas son frecuentes, así como la colelitiasis.

→ Complicaciones

- Síndrome de mano-pie.
- Crisis dolorosas, sobre todo en la microvasculatura.
- Crisis aplásticas, se presentan sobre todo cuando hay una sobreinfección por parvovirus b19, este virus tiene predilección por los glóbulos rojos jóvenes que están en constante regeneración, característica de las anemias hemolíticas hereditarias.
- Crisis de secuestro esplénico, debido a las crisis vasooclusivas se desarrollan microinfartos a nivel esplénico y eso condiciona a autoasplenia.
- Síndromes pulmonares o cerebrales.
- Infecciones.
- Úlceras crónicas en piernas.
- Priapismo recurrente (10-40%).
- Necrosis aséptica de la cabeza del fémur.

→ Complicaciones en niños

- Retardo en el crecimiento.
- Retardo en la maduración sexual.
- Crisis dolorosas intermitentes.
- Doble heterocigoto: esplenomegalia, debido a que no hay tantas crisis vasooclusivas, pero si hay anemia de hemólisis crónica.
- Homocigotos SS: autoasplenia.

→ Diagnóstico

- Historia clínica: en relación a la herencia, ascendencia de la raza, edad de presentación.
- Frotis de sangre periférica: se observan las células en hoz.
- Electroforesis de hemoglobina: predomina la Hb S homocigoto 80%.
- Estudio familiar.

→ Tratamiento

No hay tratamiento específico. Se maneja con medidas profilácticas para prevenir los cuadros de desoxigenación que condicionan las crisis. Se recomienda evitar estados de deshidratación, cambios de temperatura e infecciones que pueden condicionar a crisis, así como la prevención de streptococcus pneumoniae y haemophilus influenzae, virus de influenza y hepatitis B por la autoasplenia de los pacientes homocigotos. Las crisis dolorosas se deben tratar con hidratación, analgesia, oxígeno, cultivos y requerimiento transfusional.

Es importante determinar cuando hay una crisis pulmonar, para ello se evalúa el deterioro de gases sanguíneos, la disminución de la cuenta de plaquetas y de la Hb, así como sospechar del síndrome pulmonar al disminuir la concentración de la Hb S con recambio sanguíneo.

El secuestro esplénico requiere corregirse mediante transfusión. En cuanto a los síntomas neurológicos pueden llegar a recibir recambio sanguíneo y programa de transfusión para mantener la hemoglobina arriba de 12 g/dl. Se puede realizar una prevención de las crisis con hidroxiurea que tiene una mayor predilección por la hemoglobina fetal. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo del paciente, pero son pocos los pacientes que pueden tener un donador compatible.



Talasemia

La talasemia es una enfermedad autosómica recesiva, que se caracteriza por ser una anemia hemolítica microcítica e hipocrómica, regenerativa. Es consecuencia de un defecto en la síntesis de las cadenas globínicas a nivel de transcripción, procesamiento y maduración del RNAm, traducción o de la proteína. Es un déficit cuantitativo de cadenas de globina funcionales y es el grupo más común de enfermedades monogénicas.

→ Herencia

En el caso de la beta talasemia existen más de 150 mutaciones, los pacientes pueden ser homocigotos y presentar la enfermedad o heterocigotos y ser portadores, así pues al igual que la Hb S tiene herencia autosómico recesivo.

En el caso de las talasemias alfa son más complicadas porque cada persona normal tiene 2 genes de globina alfa en cada uno de sus cromosomas 16, también se puede presentar talasemia alfa como portador y como presentador de la enfermedad.

→ Fisiopatología

Existe un desequilibrio entre globinas, hay deficiencia cuantitativamente de una globina mientras hay acumulo de la globina no afectada, ocasionando alteración del glóbulo rojo y su membrana con resultado de su destrucción precoz. Además, existe eritropoyesis ineficaz, destrucción precoz de los eritrocitos maduros en el bazo y hay reducción de la síntesis de hemoglobina, lo que conlleva a la presentación de la anemia.

En la beta-talasemia el exceso de cadena alfa que es inestable, condiciona a que exista más destrucción y más presentación de beta-talasemia. Existe la presencia de daño oxidativo, destrucción secundaria y se precipita en precursores intramedulares.

Por otro lado, en la alfa-talasemia, predominan las cadenas beta, las cuales cuentan con mayor estabilidad, por lo que tarda más en precipitarse, presentándose hemólisis periférica y no desde la médula

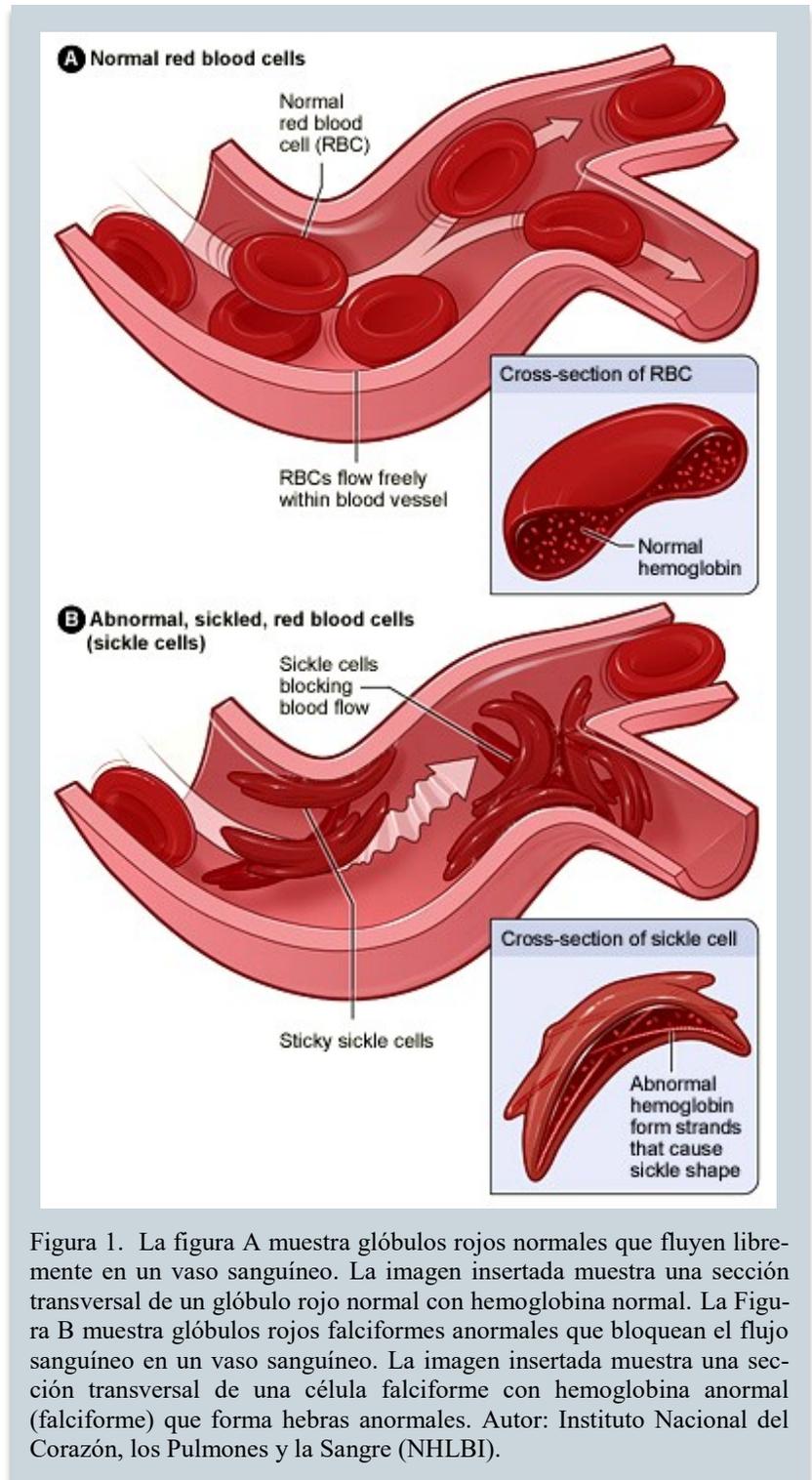


Figura 1. La figura A muestra glóbulos rojos normales que fluyen libremente en un vaso sanguíneo. La imagen insertada muestra una sección transversal de un glóbulo rojo normal con hemoglobina normal. La Figura B muestra glóbulos rojos falciformes anormales que bloquean el flujo sanguíneo en un vaso sanguíneo. La imagen insertada muestra una sección transversal de una célula falciforme con hemoglobina anormal (falciforme) que forma hebras anormales. Autor: Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre (NHLBI).

a diferencia de la beta-talasemia. Por tanto en la beta-talasemia existen más manifestaciones clínicas que la alfa talasemia.

Además de la destrucción, puede haber también estado de hipercoagulabilidad, activación plaquetaria, activación endotelial y activación de la cascada de la coagulación, todo esto condicionando cambios secundarios en las proteínas de la coagulación.

→ Clasificación de las talasemias

La clasificación se realiza de acuerdo al gen de globina que se produce con dificultad, ya sea talasemia alfa o beta, siendo más frecuente la talasemia beta.

→ Manifestaciones clínicas

La talasemia muestra una considerable heterogeneidad clínica y fenotípica revelada por los parámetros hematológicos y bioquímicos. Con base en el estado clínico de los pacientes son clasificadas en:

- Talasemia mayor
- Talasemia intermedia
- Talasemia menor (rasgo talasémico)

→ Síndromes talasémicos

Se basan en cual es la cadena predominante. Para la alfa talasemia podemos tener un patrón normal en el cual no hay un síndrome, un patrón de alfa talasemia como homocigoto, un patrón de alfa talasemia como rasgo, o un tetrámero que se llama de hemoglobina H.

→ Manifestaciones clínicas para el rasgo de beta-talasemia (portador heterocigoto):

Se caracteriza por una anemia leve microcítica hipocrómica, generalmente el paciente es asintomático y cabe destacar que en estos pacientes se debe realizar diagnóstico diferencial de deficiencia de hierro. El ancho de distribución eritrocitaria nos ayuda a realizar este diagnóstico diferencial.

→ Talasemia mayor

Es ocasionada por la presencia de dos alelos anormales homocigotos. Tiene un inicio progresivo y grave en los primeros meses de vida con anemia hemolítica severa. Los pacientes tienen por lo general hepatoesplenomegalia importante, retraso en el

desarrollo, empiezan a presentar cambios óseos por el aumento del diploe y la sobreproducción de la hematopoyesis a manera de compensación, lo que condiciona prominencia del cráneo y sobrecrecimiento de la región maxilar con facies mongoloide. De igual manera, pueden ocurrir crisis aplásicas o se puede presentar deficiencia de ácido fólico. Sin transfusiones la esperanza de vida no sobrepasa los 5 años de edad.

→ Clínica de talasemias alfas

- 1 gen alfa deleído: asintomático, una minoría muestra microcitosis.
- 2 genes alfa deleídos: hemoglobina normal o ligeramente disminuida, microcitosis e hipocromía, asintomáticos.
- 3 genes deleídos: enfermedad de la hemoglobina H, puede existir anemia moderada.
- 4 genes deleídos: Se denomina como hemoglobina de Bart y es incompatible con la vida.

→ Diagnóstico

- Biometría hemática: anemia crónica microcítica hipocrómica regenerativa.
- Frotis de sangre periférica: se observan células de blanco de tiro, punteado basófilo, puede haber eritrocitos nucleados en talasemia mayor por la constante regeneración de eritrocitos, hay variación amplia en el tamaño y forma de los eritrocitos.
- Electroforesis de hemoglobina.
- Al ser una anemia regenerativa se observan reticulocitos elevados.
- Índices indirectos de hemólisis elevados, los cuales son: bilirrubina indirecta, DHL y la transaminasa AST.
- También es importante realizar un Coombs para diferenciar entre una hemólisis inmune o no inmune, en el caso de las talasemias resulta negativo.

Así mismo, el ancho de distribución eritrocitaria es importante en el diagnóstico ya que mide la variación en el volumen y el tamaño de los glóbulos ro-



jos, donde valores aumentados del ancho de distribución eritrocitaria indican que hay mayor variabilidad de formas y tamaños de los glóbulos rojos, que es característico de la deficiencia de hierro. En la talasemia los glóbulos rojos siempre son microcíticos e hipocrómicos por lo que no hay variabilidad y el resultado es normal.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con el compartimiento funcional del hierro, y el estándar de oro para la ferropenia es la ferritina sérica, misma no se debe cuantificar si existe un proceso infeccio-

so o inflamatorio, porque la ferritina es un recuento de fase aguda que se eleva en un proceso inflamatorio y puede dar falsos negativos.

→ Tratamiento

- Esplenectomía.
- Transfusión.
- Ácido fólico.
- Prevenir sobrecarga de hierro.
- Prevenir el riesgo de hepatitis B y C.
- Trasplante de células hematopoyéticas.

