

538



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TALASEMIAS

T E S I N A
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:
VEGA RAMÍREZ CAROLINA

292273

DIRECTOR: C.D. BERNARDO CRUZ LEGORRETA

ASESORA: C.D.M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS

U. B. O.
9/2

U. B. O.
Barreras



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

MÉXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



INDICE

Introducción	1
Antecedentes	2
Definición	3
Genética de la Síntesis de la Hemoglobina	7
Patogénesis	15
Prevalencia, distribución geográfica e influencia de la malaria	17
Fisiopatología de la talasemia	19
Fisiopatología molecular	25
Bases moleculares de la talasemia β	25
Bases moleculares de la talasemia α	31
Talasemia $\delta\beta$	35
Delección asociada con talasemia $\gamma\delta\beta$	36
Aislamiento de talasemia δ y talasemia γ	37
Talasemia δ	37
Talasemia γ	37
Hemoglobina Lepore	38
Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal	39
Aspectos clínicos de las talasemias β	41
Talasemia β heterocigota	41



Otras formas de talasemia β	42
Talasemia intermedia	43
Talasemia β homocigota (talasemia β mayor)	44
Aspectos clínicos de las talasemias α	46
Características clínicas bucales	47
Características radiográficas	48
Manejo dental de pacientes con talasemia β	49
Patología	50
Datos de laboratorio	55
Diagnóstico diferencial	58
Implicaciones de descubrimientos moleculares para diagnóstico prenatal	58
Terapia genética y manipulación de la expresión genética	62
Tratamiento	64
Pronóstico	71
Conclusiones	72
Referencias	73
Glosario	75



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Apariencia mongoloide	2
Figura 2	Estructura de la hemoglobina y un eritrocito	4
Figura 3	Producción de hemoglobina	5
Figura 4	Cromosomas 11 y 16	8
Figura 5	Estructura de ADN	8
Figura 6	Distribución geográfica de talasemia β	18
Figura 7	Visceromegalia	42
Figura 8	Facies mongoloides	43
Figura 9	Infante con talasemia β	45
Figura 10	Hemólisis de la médula ósea	46
Figura 11	Paciente de 9 años con talasemia β	47
Figura 12	Palidez de la mucosa y desarrollo excesivo de la maxila	48
Figura 13	Cráneo en cepillo	48
Figura 14	Radiolucidez en panal de abeja	49
Figura 15	Patrón óseo alterado	49
Figura 16	Panal de abeja	49
Figura 17	Necropsia de la calota de un paciente con talasemia β	51
Figura 18	Paciente femenino de 17 años con talasemia β	53



Figura 19	Crecimiento retardado	54
Figura 20	Esplenomegalia	55
Figura 21	Frotis de sangre normal	56
Figura 22	Frotis de talasemia β intermedia	56
Figura 23	Aspirado de médula ósea de un paciente con talasemia β	57
Figura 24	Preparación de desferoxamina	66
Figura 25	Antiseptia con yodopovidona	68

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1	Posibilidades genotípicas y fenotípicas para niños nacidos de padres que son heterocigotos para talasemia β y para Hb S	16
Cuadro 2	Síndromes talasémicos	22
Cuadro 3	Sistema puesto por Lucarelli para el trasplante de médula ósea	67
Cuadro 4	Fases para el trasplante de médula ósea	68



INTRODUCCIÓN

En la sangre se encuentran numerosos glóbulos rojos o hematíes. Cada hematíe vive aproximadamente cuatro meses, tras los cuales es eliminado. Continuamente estamos produciendo nuevos hematíes que reponen a los que se destruyen. Los hematíes contienen una sustancia de color rojo llamada hemoglobina. La hemoglobina tiene la función de transportar oxígeno desde los pulmones a todos los tejidos del organismo.¹

Algunas personas tienen una disminución de la cantidad de hemoglobina en su sangre. A este trastorno se le denomina anemia, y puede estar producida por diversas causas.²

La talasemia es una anemia hereditaria de tipo hemolítico, (clasificada así porque los eritrocitos tienen acortada en forma moderada su vida media)² de incidencia racial, familiar y ordinariamente mediterránea. Se debe a una alteración en la síntesis de una de las cadenas polipeptídicas (α , β o δ) de las hemoglobinas normales, A, F o A₂. De acuerdo con la cadena afectada se distinguen en talasemias α , β y δ .³

En la talasemia α hay supresión de la síntesis de las cadenas de los polipéptidos α , y en el tipo β hay supresión de las cadenas de los polipéptidos β . Se han descrito síndromes de talasemia que involucran la cadena γ de la hemoglobina fetal y la cadena δ de la hemoglobina A₂ y un síndrome en el que está afectada más de una cadena (por ejemplo, talasemia δ - β). Estos trastornos pueden ser homocigotos o heterocigotos con expresión variable y pueden coexistir con una o más de las otras hemoglobinopatías. La talasemia clásica es un trastorno de las cadenas β .²



ANTECEDENTES

Entre 1925 y 1927, Thomas B. Cooley y Pearl Lee, describieron en Detroit los primeros casos de talasemia severa en niños de Norte América originarios del Mediterráneo, donde observaron anomalías hematológicas y radiográficas similares, en cinco niños. Al mismo tiempo, presentaban algunas anemias severas de la infancia, y las designaron como anemia de Von Jack's o anemia pseudoleucémica. Los pacientes de Cooley tenían anemia severa y facies características descritas como "mongoloides". Presentaban piel y esclerótica amarillas. Las radiografías mostraban espacios medulares muy amplios en los huesos craneales y faciales. Una característica consistente era la esplenomegalia. El frotis de sangre mostraba largos números de normoblastos y Cooley nombró esta condición como "anemia eritroblástica".⁴



Fig. 1 Apariencia mongoloide

Cooley sugirió la naturaleza hemolítica de las talasemias, pero no fue hasta 1940 que se reunió suficiente información para establecer el patrón de la herencia. Para 1960, se reconoció a las talasemias como un grupo heterogéneo de trastornos genéticos.

La hemoglobina H (Hb H) es un tipo sintomático pero no mortal de la talasemia α , fue la primera que se describió en 1955. Después de esta primera descripción siguieron numerosos informes del trastorno, la mayor parte de éstos procedentes del sureste de Asia.

En 1970, la concentración de datos sobre la naturaleza hereditaria de las talasemias y los adelantos en genética molecular, permitieron una descripción precisa de la talasemia α .⁵



La enfermedad descrita por Cooley fue el resultado de un defecto homocigoto en la producción de la hemoglobina. Cualquiera que sea, talasemia mínima o talasemia menor son manifestaciones de defectos heterocigotos ⁶

La anemia hemolítica crónica grave de la talasemia se acompaña de deformidades óseas. Existen pruebas de que las hemoglobinopatías pueden haber ocurrido hace muchos siglos o aún en tiempos prehistóricos. Los cráneos desenterrados en Sicilia, Cerdeña y otros sitios presentan cambios semejantes a los de niños con talasemia. Los antropólogos llaman a estos cambios "hiperostosis porótica", que significa un incremento del tejido óseo poroso. Aunque algunos estudiantes de paleontología creen que varias poblaciones prehistóricas desaparecieron a causa de una enfermedad sanguínea hemolítica, permanece aún la duda respecto de si la enfermedad era talasemia o no. Otras anemias crónicas pueden producir cambios análogos a la talasemia, incluyendo la drepanocitosis.⁵

DEFINICIÓN

El nombre de 'anemia de Cooley' es usado todavía para un tipo severo de talasemias. El término de '*talasemia*' fue aplicado para estos síndromes clínicos pocos años después. Esta designación derivó del griego '*thálassa*' que significa "mar", ya que todos los casos que se describieron provenían de la costa del Mediterráneo, y '*haíma*' que significa sangre. Ahora se sabe que las talasemias no se restringen únicamente a la región del Mediterráneo.⁶

Con el nombre de talasemias se designa un amplio grupo de enfermedades congénitas hereditarias de la hemoglobina. La hemoglobina está constituida por dos partes: el grupo heme (que comprende el átomo de hierro en el que se asienta el oxígeno) y la globina.⁷ Las talasemias son enfermedades debidas a la producción insuficiente de una o más cadenas polipeptídicas de la globina.⁸ La globina está formada por cuatro moléculas que tienen una forma característica y se llaman cadenas. Estas cadenas están agrupadas por pares y son las cadenas: alfa, beta, gamma, delta, épsilon y zeta.

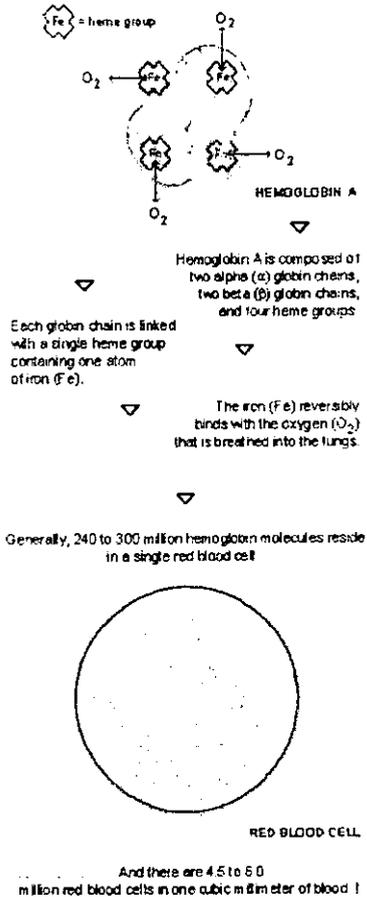


Fig. 2 Estructura de la hemoglobina y de un eritrocito⁹

A lo largo de la vida, la hemoglobina puede adoptar diferentes composiciones: durante la vida fetal predomina la hemoglobina fetal (Hb F) formada por dos cadenas α y dos cadenas γ ; mientras que en el estado adulto predomina la hemoglobina A (Hb A) que está compuesta por dos cadenas tipo α y dos cadenas tipo β . En el adulto prácticamente toda la hemoglobina es A (96%), y el resto está constituido por las fracciones Hb A₂ (formada por dos cadenas α y dos cadenas δ 3%) y Hb F (menos de 1%).¹

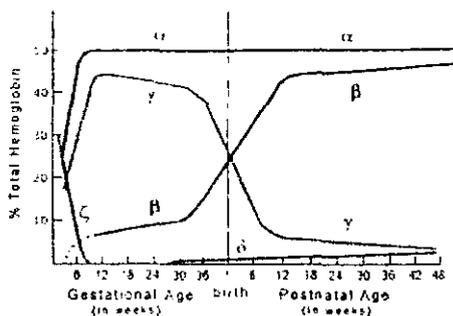


Fig. 3 Producción de hemoglobina

Hemoglobina de Bart: hemoglobina anormal formada por cuatro cadenas γ , con gran afinidad por el oxígeno.

Hemoglobina C: hemoglobina anormal, asintomática del heterocigoto, y responsable de la hemoglobinopatía C en el homocigoto.

Hemoglobina D: hemoglobina anormal formada por mutaciones en la cadena β . Los homocigotos son raros, y en los heterocigotos es asintomática.

Hemoglobina E: hemoglobina anormal por mutación de la cadena β , responsable en los homocigotos de discreta anemia con células en diana y microcitosis.

Hemoglobina H: hemoglobina anormal compuesta por cuatro cadenas β , con gran afinidad por el O_2 y causante de un cuadro de anemia hipocrómica, anisostosis y poiquilocitosis con cuerpos de inclusión en los hematíes.

Hemoglobina Lepore: hemoglobina anormal que en los homocigotos es responsable de un cuadro similar a la talasemia mayor y en los heterocigotos, similar a la talasemia menor.



Hemoglobina S: la más fuerte de las hemoglobinas anormales, debida a la sustitución en la cadena β del ácido glutámico con la valina. Responsable de la drepanocitosis en los homocigotos.

Hemoglobina SC: asociación en el mismo sujeto de Hb S y C, responsable de la hemoglobinopatía SC.³

Estos defectos causan ausencia o disminución en la síntesis de la cadena de la globina afectada. Como resultado, los eritrocitos presentan disminución en el contenido de la hemoglobina intracelular (hipocromía) y son de tamaño pequeño (microcitosis). Sin embargo continúa la síntesis normal de la hemoglobina de la cadena que no está afectada, y conllevan a la acumulación agregada inestable de las cadenas impares de la globina. Esta agregada inestabilidad precipita a los eritrocitos, dañando la membrana oxidativa y causando destrucción prematura de los eritrocitos en la circulación periférica así como en los primeros estadios de maduración de la médula ósea.⁴

Los síndromes de talasemia son considerados parte de una larga categoría de desórdenes hematológicos llamados hemoglobinopatías (desórdenes en la síntesis o producción de la hemoglobina). Las hemoglobinopatías son además divididas en dos categorías. Un grupo es el resultado de un defecto estructural inherente en una de las cadenas de la globina, resultando una hemoglobina anormal (hemoglobinopatías verdaderas), pueden tener propiedades físicas o fisiológicas anormales. El segundo grupo consiste en los síndromes de talasemia, que son causados por una anomalía en el grado de síntesis de las cadenas de la globina. Con pocas excepciones, las cadenas de la globina producidas son estructuralmente normales, pero hay un desequilibrio en la producción de los dos diferentes tipos de cadenas, resultando una disminución en la cantidad de hemoglobina normal formada, así como una producción excesiva de uno de los tipos de las cadena, que puede precipitarse e inducir la hemólisis.⁶

Se han descrito varios cientos de variantes estructurales de la Hb cuya frecuencia es variable. Tan sólo en Estados Unidos se ha calculado que existen por lo menos 8 millones de sujetos afectados de alguna variedad de talasemia o hemoglobinopatía. En África y en varios países de Centro y Sudamérica hay regiones con alta prevalencia de hemoglobina S. En ciertas regiones de Asia, los heterocigotos de Hb E oscilan entre 4 y 20%. En México, las encuestas practicadas en algunos lugares de las costas del Golfo y el



Pacífico, han identificado sitios con alta prevalencia de portadores de Hb S y talasemia β . También se han descubierto nuevas variantes de la Hb, como las Hb México y Chiapas, así como variantes ya conocidas de Hbs anormales, como las Hbs C, D-Los Ángeles, E-San José, I-Filadelfia, J-Baltimore, Fannin-Lubbock, Riyadh, Tarrant y Lepore-Washington-Boston.¹⁰

Hay dos tipos de talasemias principales: talasemia α , que es causada por un defecto en el grado de síntesis de las cadenas α , y la talasemia β , causada por un defecto en el grado de síntesis de las cadenas β .⁶

A causa de las variantes de la estructura de la hemoglobina (la hemoglobina S y la hemoglobina C en africanos del oeste y afroamericanos o hemoglobina E en asiáticos del sudeste) ocurre en la misma población donde es frecuente la talasemia α y la talasemia β , se pueden encontrar dos tipos de defectos congénitos en la misma persona, resultado de la variabilidad de la expresión clínica de los dos defectos.⁶

GENÉTICA Y SÍNTESIS DE LA HEMOGLOBINA

La hemoglobina normal, tiene en general una estructura tetramérica y tiene dos cadenas alfas semejantes (alfa o zeta, abreviadas respectivamente α o ζ) y dos cadenas betas semejantes (beta, delta, A-gamma, G-gamma, o epsilon, abreviadas respectivamente como β , δ , $^A\gamma$, $^G\gamma$, y ϵ).

En el adulto normal, la mayor parte de la hemoglobina es $\alpha_2\beta_2$ (Hemoglobina A) del 95% al 97%, y una fracción menor, alrededor del 2.5% de $\alpha_2\delta_2$ (hemoglobina A₂). También se puede encontrar una pequeña parte de Hemoglobina F (siempre menor del 2%).

Los genes de la globina α y ζ , se encuentran en el cromosoma 16, y los genes para las globinas ϵ , $^G\gamma$, $^A\gamma$, δ y β se localizan en el cromosoma 11.

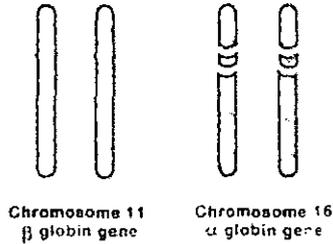


Fig. 4 Cromosomas 11 y 16⁹

Hay dos genes enlazados cercanamente, ambos activan y codifican para identificar las cadenas de globina α , aunque a diferentes niveles de actividad en el adulto normal. El gen de la globina α_2 es expresado dos o tres veces la porción del gen de la globina α_1 . Hay tres áreas homólogas de bloques de ADN llamados: x, y, y z, incluyendo la yuxtaposición de los genes α . El paso sobre esta área del cromosoma 16 puede presentar delección uno de los genes α . Ocasionalmente se puede producir un cromosoma con tres genes α . Esto explica porqué la mayoría de las talasemias α son el resultado de la supresión de un gen.

Por otro lado las talasemias β son el resultado de mutaciones que afectan la regulación de la velocidad de la producción de la cadena de la globina β .

Para entender mejor esto recordaremos la progresión bioquímica para la forma original cromosómica del ácido desoxirribonucleico (ADN).⁶

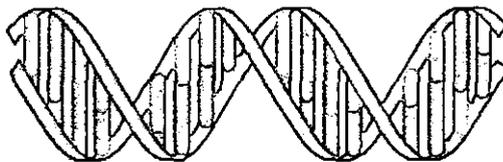


Fig. 5 Estructura del ADN⁹

Toda la información hereditaria se transmite de los progenitores a su descendencia a través de la herencia del ADN. Es un polímero lineal compuesto por bases púricas y pirimídicas cuya disposición determina en último término la secuencia de aminoácidos de todas las proteínas sintetizadas del organismo. Los cuatro tipos de bases del ADN están ordenadas en grupos de tres, y cada uno de estos tripletes constituye una



palabra clave o codón que codifica a un aminoácido determinado. Un gen representa la secuencia completa de bases del ADN que especifica la secuencia de aminoácidos de una cadena polipeptídica de una molécula proteica.

La información genética codificada en el ADN de los cromosomas se transcribe primero a una copia de ácido ribonucleico (ARN); esta transcripción es llamada ARN nuclear heterogénea (ARN Hn). Durante la transcripción, los ribonucleicos se alinean a lo largo del ADN siguiendo las reglas de apareamiento de las bases. Así, la *adenina* del ADN se aparea con la *uridina* del ARN, la *citocina* se aparea con la *guanina*, la *timidina* con la adenina y la guanina con la citosina. Las bases de la ribosa se unen entre sí por acción de la ARN polimerasa. El ARN transcrito resultante constituye el molde necesario para la traducción en forma de secuencia de aminoácidos de una proteína.

El ADN de la mayor parte de los genes está fragmentado en regiones codificadoras discretas (exones) separadas entre sí por regiones no codificadoras (intrones o secuencias intercaladas). Las *regiones codificadoras* contienen las bases que especifican la secuencia de aminoácidos en la cadena polipeptídica. Las *secuencias intercaladas* se componen de bases que actúan como espaciadores entre las regiones codificadoras y no se traducen en proteínas. La transcripción de ADN da lugar a una copia fiel de toda la secuencia génica; así, en el ARN transcrito, alternan las secuencias codificadoras y las intercaladas. Dicho ARN sufre modificaciones en el núcleo antes de salir al citoplasma: se eliminan las secuencias intercaladas y se agrupan las regiones codificadoras para formar un solo gen continuo.

Una vez modificado, este ARN, denominado *ARN mensajero* (ARNm), abandona el núcleo y penetra en el citoplasma, en donde se asocia a los ribosomas y, de esta forma, sirve de molde para síntesis ribosómica de proteínas. Cada uno de los 20 aminoácidos se encuentra unido en el citoplasma celular a una molécula específica denominada *ARN de transferencia* (ARNt). Cada ARNt contiene un triplete de bases púricas y pirimídicas "complementario" de un codón específico en el ARNm. Estas moléculas de ARNt, con su aminoácido correspondiente, se alinean a lo largo de la molécula de ARNm en el orden preciso dictado por el código genético. Por acción de las enzimas citoplásmicas (factores de iniciación, de elongación y terminación), se forman enlaces peptídicos entre los diversos aminoácidos y la proteína completa se desprende del ribosoma.¹¹



HEMOGLOBINA NORMAL EN LOS HUMANOS Y SUS GENES

Las personas, cuyos eritrocitos contienen más de dos cadenas de globina α estructuralmente diferentes puede ser explicado por la duplicación de la posición del gen de la globina α , y la caracterización de las cadenas de la globina γ^S y γ^A estructuralmente diferentes de la Hb F, impuestas por un requerimiento de duplicación de la posición del gen de la globina γ .

En el patrón de herencia de las variantes de la hemoglobina para personas portadoras de la cadena α y/o de la cadena β , es muy claro que los genes de las globinas α y β , pueden estar en diferentes cromosomas o muy poco separadas del mismo cromosoma; las variantes de las cadenas de la hemoglobina α y β se observan siempre segregadas independientemente en descendencia de doble afección en los padres.

La caracterización de la Hb Lepore con fusión de las cadenas $\delta\beta$, establece que el gen de la globina δ fue enlazado y localizado en el lado 5' (o N-terminal) del gen de la globina β , mientras que el análisis de la Hb Kenya, con la fusión de la cadena $\gamma\beta$, muestra evidencia de unión del gen γ^A , y posiblemente también del gen γ^S , en el lado 5' de los genes de la globina δ y β .

Organización cromosómica detallada de los genes de la globina

Un inesperado hallazgo fue la presencia en los grupos de genes de la globina la adición de estructuras como genes con una composición homóloga a los genes auténticos de la globina: uno en el grupo del gen β , entre los genes de la globina γ y δ , y tres en el grupo del gen α , entre los genes de la auténtica globina α y ζ . Estas estructuras son conocidas como *pseudogenes*; caracterizados por la presencia de una o más mutaciones que contribuyen con su incapacidad de codificar la cadena de la globina funcional. Estos pseudogenes parecen originarse por una duplicación del gen dentro del grupo del gen de la globina, seguido por una mutación e inactivación de la duplicación del gen y acumulación subsiguiente de mutaciones adicionales con pérdida de la presión selectiva.



ESTRUCTURA GENÉTICA DE LA GLOBINA

La región codificadora del gen de la globina es interrumpida en dos posiciones por la estrechez considerable del ADN no codificado, llamado secuencia intercalada o intrones. En los genes de la globina β , los intrones interrumpen la secuencia entre los codones 30 y 31 y entre los codones 104 y 105; en la familia del gen de la globina α , los intrones interrumpen la secuencia codificada entre los codones 31 y 32 y entre los codones 99 y 100. Aunque en la posición precisa de los números del codón en cada interrupción, ocurre una diferenciación entre los genes de la globina como α y β , los intrones ocurren en la misma posición con consideración en las regiones de las estructuras primarias de las cadenas de la globina α y β , que son homólogas y pueden ser alineados si asumen que los genes familiares de la globina α y β , originalmente son desarrollados para un gen ancestral de la globina.

La primera secuencia intercalada (IV-S1) es más corta que la segunda secuencia intercalada (IVS-2) en ambos genes de la globina α y β , pero IVS-2 del gen de la globina β es más largo que el del gen de la globina α .

El patrón del tamaño de intrones de los genes de la globina ζ , es diferente de los genes de la globina α , mientras que los intrones en los genes α y $\psi\alpha$ son pequeños (menos de 150 pares de bases) esos genes ζ y $\psi\zeta$ son considerablemente largos y, además IVS-1 es mucho más largo que IVS-2, siendo de 8 a 10 veces más largo que IVS-1 que cualquier otro gen de la globina.

Se ha encontrado que la secuencia intercalada puede ser transcrita en las moléculas del ARNm precursor de la globina; el final característico de la secuencia codificada relega la producción del ARNm maduro. Este proceso postranscripcional de los precursores del ARNm ha sido nominado *empalme*.

El requisito para el adecuado empalme de la globina, precursor de las moléculas del ARNm, es la presencia de secuencias de nucleótidos específicos en la unión entre las secuencias codificadoras (exones) y la secuencia intercalada (intrones). En comparación de las secuencias en diferentes genes, se ha permitido una derivación de dos diferentes secuencias, que universalmente se encuentran en el final de los intrones 5' y 3'. Esto es derivado de la siguiente secuencia:



Sitio donador de unión

Sitio receptor de unión

$$(5')(C/A) \text{ AG } \underline{\text{GT}} \text{ (A/G) AGT... (T/C)}_n \text{ N(C/T) } \underline{\text{AG}} \text{ G(3')}$$

Δ

Δ

N = cualquier nucleótido

n = número variable de nucleótidos de pirimidina, igual o mayor que 11

La secuencia 5' algunas ocasiones es llamado sitio donador de unión y la secuencia 3', es denominada sitio receptor de unión. La línea debajo de los dinucleótidos GT y AG, localizada en la parte final de 5' y 3', respectivamente del intrón, son invariantes, aunque son requeridas para el correcto empalme: también designado regla GT-AG. La importancia de esta secuencia es resaltar el hecho de que las mutaciones modifican esta secuencia normal, o que crean nuevos sitios de secuencia en el gen de la globina, llevando a un proceso anormal de la globina en los precursores de ARNm y constituir bases moleculares de algunos tipos de talasemia.

Secuencia conservada del ADN en la porción 5' de los genes de la globina

La primera secuencia conservada es ATA situada sobre 30 nucleótidos para el lugar donde se codifica. La segunda secuencia conservada es CCAAT, situada sobre 70 a 80 nucleótidos para el lugar donde se codifica.

El sitio directo de la mutagénesis o deleción de la secuencia conservada, es seguida por las pruebas de modificación de los genes en varias células libres en los tejidos tisulares capaces de transcribir los genes clonados, siendo demostrada la importancia de las secuencias para su eficiencia de la transcripción del gen. La importancia de la expresión genética de la globina normal es resaltada por el hecho de la disminución en la expresión genética de la globina β en ciertas formas de talasemia, encontrándose en las bases de sustitución en estas secuencias, específicamente en ATA y en la parte proximal o distal de CACCC del gen de la globina β.



ONTOGENIA DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DE LA GLOBINA

Se han observado dos cambios en la expresión genética de la globina durante su desarrollo: en el cambio embrionario a fetal, que ocurre en las primeras semanas de gestación, donde se reemplaza la síntesis de las cadenas α y γ , por las cadenas ζ y ϵ ; y del feto al adulto cambia durante la síntesis de la cadena β , reemplazando la síntesis de γ . Los genes de la globina α sufren un solo cambio de $\zeta \rightarrow \alpha$, mientras que los genes de la globina β cambian dos veces: $\epsilon \rightarrow \gamma \rightarrow \beta$. El cambio embrionario a fetal coincide con el cambio de eritropoyesis para la célula huevo al hígado fetal y se asocia con cambios drásticos en la morfología de la circulación de los eritrocitos para las células nucleadas megalobásticas a células macrocíticas sin núcleo. La célula yema sintetiza eritrocitos de las cadenas α y γ .

El mecanismo por el cual los eritrocitos cambian la síntesis de Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$) a Hb A ($\alpha_2 \beta_2$) durante el periodo prenatal, han sido objeto de mucho estudio y especulación. Esto ha generado un tratamiento interesante porque constituye un sistema de modelo excelente por la consideración práctica de reactivación o prevención de supresión, de la expresión genética de la globina y pudiendo constituir un potencial para la terapia genética de varias hemoglobinopatías como son la anemia de células falciformes y de la talasemia β .

El modelo clonal

Los cambios de los mecanismos de la hemoglobina en los eritrocitos derivados del feto hacia el adulto, siguen la misma línea familiar de los eritrocitos progenitores o de las células madre. Un modelo hipotético (modelo clonal) para este mecanismo de cambios en el feto, puede ser el reemplazo progresivo de las células derivadas de las células madre o de las células progenitoras del feto a las células del adulto. La aparente correlación entre los cambios de sitio de la eritropoyesis del hígado a la médula ósea y los cambios en el tipo de síntesis de la hemoglobina para Hb F a Hb A, inicialmente sugieren la posibilidad de una organización específica diferente, en los eritrocitos con diferentes programas de síntesis de la hemoglobina.

En el desarrollo fetal, el radio de la síntesis de las cadenas de las globinas γ y β es el mismo que el de los eritrocitos aislados para los diferentes sitios de la eritropoyesis, indicando la presencia de una célula progenitora en el hígado fetal, en el bazo y en la médula ósea. Además durante los cambios en el periodo perinatal, los eritrocitos contienen



cantidades variables de Hb F y Hb A, con cambios progresivos y graduales en el programa de la expresión genética de la globina en células derivadas de células progenitoras. La síntesis de la Hb F postnatal declina gradualmente. Los estudios de la síntesis de la cadena de la globina en los individuos con colonias eritrocíticas derivan de células neonatales progenitoras con una continua distribución de los radios de la síntesis de γ/β , con un rango de expresión genética de la globina en diferentes progenitores.

El análisis en el curso de transición de producción de Hb F a Hb A en el periodo postnatal, revela dos distintas fases: la primera fase (del nacimiento a seis semanas) en la eritropoyesis, es marcada la supresión pero durante la porción de Hb F permanece relativamente constante, y en la segunda fase que ocurre después de la reactivación de la eritropoyesis, con un incremento en la porción de Hb A; predominando a los dos meses de edad, después de la recuperación de la supresión de la eritropoyesis en el periodo neonatal.

Hay evidencia de los cambios en las células progenitoras durante el periodo neonatal, y se han obtenido para su estudio de la síntesis de la hemoglobina colonias de eritrocitos derivados de la sangre de los recién nacidos. Analizando las características de la síntesis de las cadenas de las globinas en colonias de individuos que se desarrollan en diferentes culturas, se han identificado dos poblaciones diferentes de colonias: colonias únicas de cordón umbilical (colonias fetales), en una relación negativa se encontró niveles de la síntesis de las cadenas de las globinas γ y β , y colonias análogas que se encuentran en el adulto (colonias del adulto), en cada proporción de síntesis de γ no hay correlación con la proporción total de la síntesis γ (o β).

Se han realizado estudios en monos rhesus, donde se han encontrado células progenitoras en Hb F. Esto resulta de varios estudios que fueron interpretados con un modelo clonal en los cambios de hemoglobina en fetos progenitores y son reemplazados durante la ontogenia por adultos progenitores. Esto no es muy claro, mientras estos progenitores con síntesis diferentes de la globina derivan de distintas poblaciones de células madre pluripotenciales o de esto resulta una diferencia cualitativa en la maduración o diferenciación sobre la progenie de una sola población de las células madres pluripotenciales.



Tensión en la eritropoyesis y aumento de la producción de célula F

La célula progenitora eritroide o BFU-E (unidad formadora activada-eritroide) efectúan la maduración de la célula progenitora eritroide y se piensa que tiene un potencial de expresión para Hb F y Hb A. Además, durante el progreso de maduración de esta célula progenitora para BFU-Es a CFU-Es (unidades formadoras de colonias-eritroides), se pierden los progenitores y su potencial para la expresión genética de la globina y y su progenie llega a ser predominantemente células A con poca relación progenitora originando un crecimiento de células F.

Las células F normales pueden derivar directamente de las células progenitoras BFU-E que hacen corto circuito en la ruta normal de maduración, sin embargo en la organización de CFU-E hay una organización significativa prematura para la diferenciación de la progenie eritrocítica y que manifiesta tempranamente su potencial en sus progenitores inmediatos que contienen HbF y Hb A.⁴

Los defectos genéticos de la talasemia β , generalmente son el resultado de una mutación: 1) una de las regiones no codificadoras interfieren la secuencia original del gen de la cadena de la globina, produciendo una ineficiente unión entre ARN Hn y el ARNm; además disminuye la producción de ARNm; 2) el área promotora decrece la velocidad de la expresión genética; 3) la terminación del gen que condujo el alargamiento de la cadena de la hemoglobina con aminoácidos adicionales, en cada caso el ARNm es inestable; causa reducción de la síntesis de la hemoglobina, y 4) la creación de un codón conducido para la terminación temprana de la síntesis de la cadena de la globina. En todos los casos el resultado final es la disminución o ausencia de la producción de la cadena de la globina β .⁶

PATOGÉNESIS

La herencia de las variantes de la Hb obedece las Leyes de Mendel y consecuentemente existirán heterocigotos y homocigotos. Las personas que tienen dos variantes de la Hb se designan dobles heterocigotos o heterocigotos compuestos, al heredar dos variantes anormales diferentes de cada uno de los padres. Otra categoría doble heterocigota es la combinación de una anomalía estructural con otra de síntesis, como en el caso de la Hb S -talasemia β , identificada con relativa frecuencia en ciertas zonas del país.¹⁰



Los eritrocitos son anormales, ya que contienen una concentración menor de Hb A; para compensar esto hay mayor cantidad de Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$) y de Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$). Los eritrocitos no sobreviven normalmente en el huésped cuando se transfunden a receptores normales compatibles. El trastorno es homocigoto y se hereda de ambos progenitores. La posibilidad de que puedan estar involucrados múltiples genes ha sido sugerida por el patrón variable del padecimiento hemático en los progenitores heterocigotos. El estado heterocigoto por lo general produce un padecimiento leve, pero ocasionalmente es grave y la combinación del estado heterocigoto con un estado de hemoglobina anormal, como la Hb S, da lugar al cuadro clínico que no puede distinguirse del padecimiento principal. El defecto radica en la síntesis insuficiente de la cadena β .²

Cuadro 1. Posibilidades genóticas y fenotípicas de niños nacidos de padres que son heterocigotos para talasemia β y Hb S³

GENOTIPO	MADRE		PADRE		MADRE		PADRE	
	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta\beta$	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta\beta$	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta\beta$	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta\beta$
Patrón de hemoglobina	Hb S 35% Hb A 65% Hb A ₂ normal Hb F		Hb A normal Hb A ₂ aumentada Hb F aumentada		Igual que en la madre del lado izquierdo		Hb A normal a disminuida Hb A ₂ aumentada Hb F aumentada	
FENOTIPO	Carácter de células falciformes		talasemia heterocigoto		Carácter de células falciformes		Talasemia heterocigoto	
Niños Genotipo	$\beta^{\text{tra}}\beta^{\text{tra}}$	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta\beta$	$\beta^{\text{tra}}\beta^{\text{tra}}$	$\beta^{\text{tra}}\beta$	$\beta\beta^{\text{tra}}$	$\beta\beta$
Patrón de hemoglobina	Hb S 50% Hb A 50% HbA ₂ aumentada Hb F aumentada	Hb A 65% Hb S 35% HbF normal HbA ₂ normal	HbA normal HbA ₂ aumentada HbF aumentada	HbA normal HbA ₂ normal HbF normal	HbA ausente HbS 70% HbA ₂ aumentada 65% HbF aumentada 35%	HbA 65% HbS 35% HbA ₂ Normal HbF normal	HbA Normal O Disminuida HbA ₂ Aumentada HbF aumentada	HbA Normal HbA ₂ Normal HbF normal
Fenotipo	anemia drepanocítica leve	carácter drepanocítico	Talasemia heterocigoto	Normal	anemia drepanocítica	carácter	talasemia heterocigoto	normal



PREVALENCIA, DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA E INFLUENCIA DE LA MALARIA

La etnia tiene también un importante efecto sobre la expresión de la enfermedad. A pesar de la considerable heterogeneidad entre las personas del mismo origen étnico, tales individuos comparten muchos genes. Además de la influencia genética, las personas con un fondo étnico similar comparten también características culturales, nutricionales, ambientales, económicas y sociales que influyen en la enfermedad. Con la excepción de las enfermedades heredadas como rasgo mendeliano simple, como las hemoglobinopatías, a menudo es difícil determinar la importancia relativa de la herencia y del ambiente en el perfil de enfermedad en personas del mismo grupo étnico.¹

La talasemia afecta principalmente a personas del Mediterráneo, Africanos y asiáticos ancestrales.

Hay una marcada similitud en la distribución mundial de la talasemia con la malaria maligna causada por el *Plasmodium falciparum* atribuido en el proceso de la selección de un gen secundario al efecto protector contra el *Plasmodium falciparum* ocasionando el estado heterocigoto de la talasemia.⁶

La malaria ha incrementado la prevalencia de los genes de la talasemia en ciertas poblaciones. Se ha propuesto que en la talasemia β los heterocigotos son la principal protección contra la malaria cerebral en el primer año a año y medio de vida, porque lentamente declinan los niveles neonatales de Hb F y retardan el crecimiento de los parásitos de la malaria.

La prevalencia de la talasemia se estima en varias poblaciones en un número de exámenes: en las poblaciones del sur de Italia, de Sicilia y Grecia cerca del 10% son heterocigotos para talasemia β . En ciertas Islas Griegas y más en las Villas de Sardinia, la incidencia alcanza del 20 al 30%. En las poblaciones de sureste de Asia, la incidencia es alrededor del 5% en talasemia β . En africanos y americanos de raza negra, el porcentaje de heterocigotos para talasemia β es de 1.5%.



La alta incidencia de heterocigotos en talasemia α ocurre en el sudeste asiático y en negros. La talasemia α fenotípicamente aparenta un rasgo hipocrómico y microcítico asociado con depresión o disfunción de dos a cuatro genes de globina α .

En Tailandia, donde el fenotipo de talasemia $\alpha 1$, tiene una disfunción de dos genes de la globina α en el mismo cromosoma, la prevalencia en esta forma de heterocigotos es alrededor del 10%. Hay una prevalencia combinada de talasemia α heterocigota y es del 20%, aunque en el norte de Tailandia es del 30%. En ciertas regiones de Nueva Guinea la prevalencia combinada de talasemia $\alpha 2$ heterocigota y homocigota, es mayor al 80%. En poblaciones del Sudeste de Asia, la incidencia de talasemia α heterocigota es del 5%. En poblaciones del Mediterráneo, la talasemia α es menos común que la talasemia β , con una incidencia del 5% en Sardinia y Grecia, y en Chipre es del 10%.⁴

En nuestro país se han informado casos esporádicos de pacientes infectados de talasemias α y β , talasemia δ y β , persistencia hereditaria de hemoglobina Lepore y Hb Lepore-Washington-Boston. En la población hospitalaria de Puebla, el 0.2% de los sujetos estudiados tuvo parámetros compatibles con talasemia β heterocigota. En un estudio retrospectivo se demostró que el 60% de las alteraciones hereditarias de la hemoglobina identificadas en un laboratorio privado de esa localidad, correspondían a talasemia β . Resultados análogos se obtuvieron en Guadalajara, estudiando pacientes con problemas hemolíticos. Se realizó una encuesta en Tamihua, Veracruz en donde se identificó talasemia β heterocigota en el 15% de la población estudiada. Este resultado es de magnitud similar a las más altas encontradas en Italia, país donde el padecimiento constituye un problema de salud pública.¹⁰



Fig. 6 Distribución geográfica de la talasemia⁴



FISIOPATOLOGIA DE LA TALASEMIA

La primera anomalía bioquímica que se presenta en la talasemia es el defecto cuantitativo en la síntesis o acumulación de una o más cadenas polipeptídicas de la hemoglobina. Como resultado de la deficiente producción de la cadena afectada de la globina, ocurre un déficit de Hb A en los eritrocitos de la talasemia. Como consecuencia, estas células son microcíticas e hipocrómicas en ambos estados, heterocigotos y homocigotos.⁴

También puede haber un exceso en la producción de las cadenas de la globina. En el caso de la talasemia α , el exceso de las cadenas γ y de las cadenas β pueden formar tetrámeros estables: la hemoglobina de Bart (γ_4) y la hemoglobina H (β_4) respectivamente. Cualquiera de estas hemoglobinas precipitan los eritrocitos viejos, causando acortamiento en la vida de los eritrocitos. En el caso de la talasemia β , el exceso de las cadenas α para el precipitado de α_2 causa hemólisis en las células rojas precursoras de la médula ósea, resultando una eritropoyesis ineficaz.

El desequilibrio de la síntesis de la cadena de la globina que es característico de la talasemia, puede ser directamente demostrado por una técnica que consiste en incubar los reticulocitos de la sangre periférica de 1 a 2 horas en presencia de un aminoácido precursor radiactivo, comúnmente leucina, seguido de la separación de la cadena individual de la globina por una cromatografía y cuantificación de radioactividad incorporada dentro de los diferentes *peaks*. Los resultados son expresados como la relación de cadena radioactiva de globina β a α , con células normales es igual a 1.⁴

TALASEMIA BETA

La enfermedad en la talasemia β no manifiesta un cambio para la cadena α a la cadena β , cuando se ha completado la síntesis. Esto usualmente ocurre meses después del nacimiento. La presentación clínica de un paciente con esta enfermedad ocurre generalmente durante el primer año de vida. En ocasiones hay un incremento compensatorio absoluto o relativo en la producción de las cadenas γ y en las cadenas δ , por consiguiente se presenta un aumento en los niveles de hemoglobina F y de hemoglobina A₂. Los términos genéticos para la talasemia β son muy heterogéneos y se han descrito alrededor de 90 diferentes mutaciones, pero se pueden subdividir en talasemia β^0 y β^+ . En



los niveles moleculares, hay una heterogeneidad de las bases para las anomalías genéticas con un grupo específico de mutaciones comúnmente encontradas en cada área geográfica.

Talasemia β^0

Estos genes resultan de una ausencia completa de producción de las cadenas β . Este gen particular se encuentra en el área del Mediterráneo, particularmente en el Norte de Italia, Grecia, Argelia y Arabia Saudita. También es común en el Sudeste de Asia.

Talasemia β^+

El gen de la talasemia β^+ produce un número reducido de las cadenas β . Hay una heterogeneidad de la talasemia β^+ , y se han descrito los tres diferentes grupos de genes. El gen tipo 1 de talasemia β^+ produce la mínima cantidad de cadenas β (alrededor del 10% de la producción normal) y se encuentra también en el área del Mediterráneo, en el Medio Oriente, en la India y Sudeste de Asia. El gen tipo 2 de talasemia β^+ produce una mayor cantidad de cadenas β (50% de la producción normal) y esta característica se encuentra en poblaciones negras del Oeste de África y de Norteamérica. El gen tipo 3 de talasemia β^+ produce el mayor número de cadenas β y causan muchas formas de talasemia β . Se encuentra esporádicamente en Italia, Grecia, y el Medio Oriente.

El gen homocigoto o heterocigoto de la talasemia β^0 o de la talasemia β^+ , causan una forma severa de la talasemia, llamada *talasemia mayor*. La única excepción tal vez, es la homogeneidad del tipo 2 o el tipo 3 de la talasemia β^+ , que puede causar una forma más benigna de la talasemia llamada *talasemia intermedia*.

En general, los niveles de hemoglobina F y hemoglobina A_2 están poco elevados. En su mayoría los pacientes son asintomáticos, aunque algunos síntomas se pueden presentar por situaciones de estrés, como el embarazo. Los pacientes con el gen heterocigoto tipo 3 de talasemia usualmente no muestran evidencia clínica ni de laboratorio de anemia, por lo cual se les designa como *el portador silencioso*.⁶



TALASEMIA ALFA

En contraste con la talasemia β , la talasemia α , se manifiesta en el nacimiento y en ocasiones en el útero, mientras que los genes α son activados durante la vida fetal. Otra característica de la talasemia α , es que cada cromosoma 16 es portador de dos genes α , y el complemento normal de los genes α son cuatro. De aquí puede derivar la severidad de la enfermedad, mientras uno, dos, tres o cuatro genes pueden estar afectados en un paciente.

También se presenta una disminución o ausencia en la producción de la cadena α , dando como resultado un exceso en las cadenas γ durante la vida fetal y en el nacimiento y posteriormente de las cadenas β . Esta condición puede causar la formación de tetrámeros estables como γ^4 (hemoglobina de Bart) y β^4 (hemoglobina H), que pueden detectarse por la electroforesis de la hemoglobina. Esta estabilidad de los tetrámeros no funcionales precipitan los eritrocitos viejos, formando cuerpos de inclusiones e interferencia con membrana funcional, con disminución de la supervivencia de los eritrocitos y puede inducir a una crisis hemolítica durante episodios infecciosos.

Talasemia α^0 (Talasemia $\alpha 1$)

La talasemia $\alpha 1$, ha sido utilizada para describir una expresión fenotípica o clínica de la enfermedad, y el término de talasemia α^0 se prefiere para la descripción genética determinante. Estos genes resultan en completa ausencia de la producción de las cadenas α ; lo que significa que ambos genes α del cromosoma 16 son disfuncionales. Estudios sobre las técnicas de hibridación del ADN, muestran que el determinante α^0 es el resultado de la delección. También se ha demostrado que hay por lo menos 9 haplotipos en la talasemia α^0 , dependiendo de la cantidad de ADN que sea suprimido en el cromosoma. Cada haplotipo parece tener características en ciertas poblaciones del mundo. Los genes de la talasemia α^0 se encuentran frecuentemente en el Sudeste de Asia y frecuentemente en pocas regiones del Mediterráneo; aunque también puede ocurrir en otras partes del mundo. El gen puede ser reorganizado en los adultos con detección de pequeñas cantidades de la cadena de globina ζ .



Talasemia α^+ (Talasemia $\alpha 2$)

El gen de la talasemia α^+ es caracterizado por una reducción de la producción total de las cadenas α . Esto puede ser porque de la delección de un sólo gen α del cromosoma 16, abandona el otro gen α intacto y es capaz de funcionar. Otros tipos de genes de talasemia α^+ son causados por mutaciones de una nodelección que afectan la regulación de la síntesis de la cadena α . Esta situación es muy similar a las talasemias β . Un tercer tipo genético de talasemia α^+ es asociado con la estructura de la globina α mutante. Se pueden definir un mínimo de 20 defectos genéticos en la talasemia α^+ . Estos diferentes genes de la talasemia resultan de los diferentes niveles de la producción total de las cadenas α .⁶

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE LA TALASEMIA

Los síndromes de la talasemia son clasificados de acuerdo al tipo de cadena de la hemoglobina que esté ausente o presente. Los tipos clínicos de los síndromes de la talasemia son los siguientes:⁴

Cuadro 2. Síndromes Talasémicos⁴

SÍNDROMES DE TALASEMIA α
Talasemia $\alpha 2$ heterocigota o estado de portador silencioso
Talasemia $\alpha 1$ heterocigota o rasgo de talasemia α
Enfermedad de Hb H: doble heterogeneidad para talasemia $\alpha 1$ y para talasemia $\alpha 2$
Hidropesía fetal con hemoglobina de Bart: talasemia $\alpha 1$ homocigota
Síndrome de Constant Spring de Hb
Talasemia $\alpha^+ \beta$
Hb S o Hb SS / talasemia α
SÍNDROMES DE TALASEMIA β
Talasemia β heterocigota, rasgo de talasemia β o talasemia β menor
Con elevación de Hb A ₂ , con o sin elevación de Hb F
Con Hb A ₂ normal y elevación de Hb F: talasemia $\delta\beta$, o talasemia F
Talasemia $\zeta\gamma^A\gamma$ ($\delta\beta$) ^U



Talasemia γ ($\gamma \delta \beta$) ⁰
Con Hb A ₂ normal y con Hb F
Portador silencioso incluyendo Hb Knossos
Talasemia concomitante $\beta + \delta$, en talasemia $\gamma \delta \beta$ cis o en trans
Otra: talasemia $\delta \beta$, concomitante a una deficiencia de hierro
Rasgo de Hb Lepore
Talasemia β homocigota, anemia de Cooley o talasemia β mayor
Homocigoto verdadero para un gen de talasemia β
Doble heterocigoto para dos genes diferentes de talasemia β
Talasemia β intermedia
FORMAS RARAS DE TALASEMIA
Talasemia γ
Talasemia δ
Talasemia $\gamma \delta \beta$
TALASEMIA INTERACTIVA
Talasemia α + variante de la cadena- α
Talasemia α / Hb Q
Talasemia α /Hb G
Talasemia β + variante de la cadena- β
Talasemia β / falciforme
Talasemia β / Hb C
Talasemia β / Hb E
PERSISTENCIA HEREDITARIA DE HEMOGLOBINA FETAL (HPFH)
Pancelular
HPFH $\gamma \delta \beta$ ($\delta \beta$) ⁰
Hb Kenya (γ HPFH)
HPFH $\gamma \beta$ con Hb F en negros



HPFH γ en Grecia
HPFH γ en China
Heterocelular
HPFH γ γ^A y tipo suizo
HPFH γ^A y tipo británico
Otro: HPFH γ γ^A y tipo Seattle, HPFH γ β^+ tipo negro de Atlanta con poca Hb F, determinante Hb F Saudita.

Las categorías mayores están formadas por la talasemia β y por la talasemia α , cada uno está subdividido en diferentes subtipos que pueden ser inherentes del estado heterocigoto, en el estado homocigoto o en varios estados dobles heterocigotos, generando largos números de diversos síndromes hematológicos.

En los síndromes de la talasemia α , pueden ocurrir dos formas de talasemia α heterocigota: una forma fenotípica refiriéndose a la talasemia $\alpha 1$, y otra con anomalías hematológicas mínimas o ausentes, llamada talasemia $\alpha 2$ o el portador silencioso. Del fenotipo de la talasemia $\alpha 1$ puede resultar un homocigoto para la talasemia $\alpha 2$. El estado heterocigoto para la estructura anormal de la hemoglobina Constant Spring es fenotípicamente similar a la talasemia $\alpha 2$, excepto una cantidad pequeña (1% a 2%) es detectada de hemoglobina anormal. El estado homocigoto de la talasemia $\alpha 1$ es el síndrome de hidropesía fetal con Hb de Bart. El doble estado heterocigoto para la talasemia $\alpha 1$ y para la talasemia $\alpha 2$ (Hb Constant Spring) resulta un síndrome poco severo de la enfermedad de Hb H.

En los síndromes de la talasemia β , el estado heterocigoto para la talasemia β (talasemia β menor o el rasgo talasémico β) es heterogéneo, como es indicado por las variaciones en las cantidades de componentes menores de la hemoglobina presente en los eritrocitos de las personas afectadas. Los estados heterocigotos incluyen: 1) talasemia β con elevación de Hb A₂; 2) talasemia $\beta\delta$ o talasemia F, caracterizada por Hb A₂ normal, pero se ve aumentada la Hb F; 3) rasgo talasémico β , con niveles normales de Hb F y Hb A₂; y 4) rasgo de la Hb Lepore, una condición que es fenotípicamente similar al heterocigoto de la talasemia β , pero se caracteriza por niveles normales de Hb A₂, con presencia de cantidades



pequeñas de (10% al 15%) de estructura anormal de Hb F. La talasemia β mayor o anemia de Cooley puede ser una combinación de cualquiera de estos genes.

Un número de diferentes genotipos se pueden asociar a la talasemia β intermedia, incluyendo una forma severa inusual del heterocigoto de talasemia β asociado con formación de cuerpos de inclusión.⁴

La talasemia puede ser clasificada de acuerdo a la naturaleza de los defectos moleculares.

FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR

A pesar de tener una clínica relativamente homogénea, hematológica y fenotipo bioquímico, las talasemias muestran un largo número de diferentes defectos genéticos. Las talasemias α son generalmente deleciones del grupo de genes de globina α , mientras que las talasemias β son mutaciones en el gen de la globina β .

BASES MOLECULARES DE LA TALASEMIA β

Muchas mutaciones que causan la talasemia β , son mutaciones funcionalmente importantes en regiones del gen de la globina β . Se han identificado más de 125 mutaciones causantes de la talasemia β , aunque es un número relativamente pequeño para la mayoría de los casos en un grupo racial. Estas mutaciones pueden ser clasificadas de acuerdo al tipo o categoría del defecto en la expresión genética que esto causa.

Mutaciones promotoras

Un número de secuencias conservadas promovidas en el DNA del lado 5' de los genes de la globina constituyen una función de elementos importantes del gen promotor y son además importantes en la eficiencia de la transcripción del gen. Tres de estas secuencias se encuentran en regiones promotoras de todos los genes de la globina: CACCC, CCAAT y ATAA (o TATA). Las mutaciones en dos de estas tres secuencias se han identificado en pacientes diferentes con talasemia β : CACC y ATAA. En casos de



persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HPFH) se han identificado mutaciones en CCAAT.

En general, el grado de disminución en la síntesis de la cadena β asociada con mutaciones del gen promotor de la globina β es relativamente menor. Los pacientes con talasemia β , en la forma homocigota o heterocigota doble, está frecuentemente asociada con un fenotipo clínico de talasemia β intermedia.

Se ha identificado una mutación en la posición 101 con un segundo elemento en CACCC en el gen promotor de la globina β . Esta mutación es realmente benigna y es asociada en los heterocigotos con el fenotipo portador silencioso caracterizándose por poca o nula hipocromía y microcitosis en los eritrocitos.

En el fenotipo de la talasemia β^+ de severidad típica, solamente el 10% del ARNm β es debidamente modificado.

Causas de mutaciones anormales en la unión del precursor de ARNm

El precursor de la globina de ARNm es procesado postranscripcionalmente para remover las secuencias correspondientes en los intrones de los genes. Los defectos en la unión pueden ser completos o parciales, resultando talasemia β^0 o β^+ , respectivamente.

Mutaciones del sitio de unión cruzada que suprimieron totalmente la unión normal

Los dinucleótidos GT y AG están siempre presentes 5' (donador) y 3' (receptor) y formando límites en la secuencia de los intrones. Estos dinucleótidos se asocian con una total ausencia del pre-ARNm normal. Se ha identificado la sustitución de dieciséis bases o deleciones cortas implicadas en las variantes de los dinucleótidos de los intrones en los genes de la globina β : seis implicadas en GT 5' de IVS-1; dos en GT 5' de IVS-2; cuatro en 3' AG de IVS-1; y otras cuatro implicadas en 3' AG de IVS-2. En algunos casos, las mutaciones en los intrones están totalmente contenidas dentro del ARNm mutante.



Mutaciones del sitio de unión cruzada que bloquean parcialmente la unión normal

La mutación en la posición +6 de la IVS-1 5' (donador) de la secuencia es benigna y se asocia con la talasemia β intermedia. En contraste, resultan tres mutaciones en la posición +5 de la misma secuencia en una forma severa para la talasemia β con una marcada reducción de la cantidad de globina β normal en ARNm.

Otra posición en la secuencia del donador es afectada por mutaciones incluidas en las posiciones -1 y -3 para GT. Se han descrito un total de 14 mutaciones en el gen de la globina β : siete implicadas en la secuencia 5' de IVS-1; una en la secuencia 3' de IVS-1; otra en la secuencia 5' de IVS-2; y cinco implicadas en la secuencia 3' de IVS-2. Las mutaciones en la secuencia 3' afectan los nucleótidos en cuatro diferentes posiciones de la polipirimidina en el receptor AG.

Mutaciones que crean nuevas alternativas en la unión de los intrones

Una tercera categoría de la unión de la mutación son las bases sustituidas en los intrones que generan nuevas señales de uniones usadas en lugar de un sitio normal. Se han encontrado cinco mutaciones en el gen de la globina β : dos en IVS-1 y tres en IVS-2. La asociación del fenotipo puede ser en cualquiera de las talasemia β^* y β^0 , dependiendo del sitio y naturaleza de la mutación.

La primera base de sustitución identificada en el gen de la talasemia β estaba en la posición 110 de IVS-1. Esta mutación fue mostrada que es más común para la talasemia β en las poblaciones del Mediterráneo. La mutación es la sustitución de G por A, que crea un receptor AG: 19 pb (polibases) en al secuencia 5' del receptor normal AG de IVS-1.

La mutación del ARNm es inestable o transportado pobremente a los núcleos del citoplasma porque no se detecta una cantidad significativa de eritrocitos afectados.

En IVS-2, se desarrolla una mutación en la posición 654 (C \rightarrow T), y se ha identificado como la causa de la talasemia β en personas con descendencia china. La secuencia del IVS-2 del precursor mutante del ARNm β , es parcialmente divididos en dos



pasos: en el donador normal 5' GT al receptor oculto en la posición 579, y en el sitio del donador mutante, en la posición 654 del receptor 3' normal.

Ocurren algunas uniones normales de IVS-2; estas mutaciones resultan en la talasemia β^+ , más raro que en la talasemia β^0 . El fenotipo β^0 contra el fenotipo β^+ se asocia con diferentes mutaciones.

Mutaciones que crean nuevas alternativas en la unión de los exones

Se han reconocido cuatro mutaciones en el exón 1, asociado con la activación oculta de la unión alternativa dentro del exón 1, en una forma análoga de mutación en la secuencia normal de IVS-1 5'. Las mutaciones en los exones son activadas en sitio de unión oculto que ellos modifican. Tres de estas mutaciones se localizan en los codones 24 al 27 y activan el donador en el sitio oculto que tiene preexistente GT, derivados del codón 25. Las mutaciones implican los nucleótidos en las posiciones -2, +3 y +6 de la secuencia.

La mutación en el codón 24 es asociada con el fenotipo de la talasemia β^+ . La Hb E y la Hb Knossos se asocia con formas benignas de talasemia β^+ . De hecho, la Hb Knossos es relacionada con el estado del portador silencioso en la talasemia β . La Hb E, que es una hemoglobina común, variante del Sudeste de Asia, se asocia con el fenotipo de la talasemia β benigna, con hipocromía, microcitosis, e interacción con la talasemia β típica, resultando un síndrome clínico más severo. Las bases para el fenotipo de la talasemia no han llegado a ser claras en la clonación del gen en los estudios.

La mutación en el codón 19, también se presenta en una variante de la hemoglobina: Hb Malay, que se asocia con el fenotipo de la talasemia β benigna. Esta mutación implica al nucleótido en la posición 5' de la secuencia preexistente del sitio oculto del donador del codón, en la posición 17 a 19 del exón 1. Los estudios de la expresión genética han demostrado que alrededor del 25% del ARNm para el gen Malay β es anormal en el sitio de unión alternativo.

Mutaciones que producen ARNm no funcional en la globina β

En las mutaciones sin sentido donde hay sustitución de las bases cambian un codón por un aminoácido en la terminación de la cadena del codón y causan un prematuro



cese de la traslación del ARNm. Son posibles tres terminaciones en las cadenas de ARNm de los codones: UAA, UAG y UGA o los codones de AND, TAA, TAG y TGA.

Aunque más mutaciones cambian son asociadas con la talasemia β^0 , y éstas ocurren relativamente lejos de la secuencia codificada (en el exón 3) y pueden estar en la síntesis de las cantidades de las cadenas de la globina β mutantes y son clasificadas como talasemia $\beta^{(+)}$. En cada caso, los heterocigotos están cada vez más afectados en personas con formas típicas de talasemia β^+ o β^0 heterocigota y manifiestan una anemia moderada, esplenomegalia y formación de cuerpos de inclusión. Las mutaciones en el codón 121 del exón 3 también es asociado con un fenotipo. La notable diferencia en el fenotipo entre estos casos y las formas más comunes de talasemia β heterocigota, probablemente se deban a la extensión y a la estabilidad de la cadena de la globina β mutante, aunado a la capacidad de unir el grupo heme y producir agregados que son resistentes a la degradación proteolítica. Otro mecanismo que puede ser responsable para el fenotipo dominante de la talasemia β se asocia con mutaciones en el exón 3.

Mutaciones resultantes de la inestabilidad de las cadenas de la globina

En algunos casos, como en la Hb Terre Haute (formalmente llamada Hb indianápolis), el fenotipo puede ser similar a las mutaciones sin sentido implicadas en el exón 3: hipocromía, microcitosis y anemia hemolítica en los heterocigotos, probablemente se deba al daño causado en la membrana por precipitación y asociación de las cadenas mutantes de la globina con agregados en la membrana eritrocítica. En otros casos, se presenta hipocromía y microcitosis sin formación de cuerpos de inclusión o hemólisis, por proteólisis de la cadena de la globina mutante.

Deleciones en el gen de la globina β en la talasemia β

Aunque la mayoría de los casos de la talasemia se deben a mutaciones, en pocos casos ocurre una deleción parcial o total del gen de la globina β . Estas deleciones implican un gen de la globina β al lado del ADN sin efectividad en otro como gen de la globina β . El fenotipo se asocia con las deleciones de la talasemia β .

Otras deleciones del gen β son raras pero tienen un fenotipo con altos niveles de Hb A₂ en los heterocigotos. Los altos niveles de Hb A₂ pueden deberse a la falta de



competencia entre los promotores de los genes de la globina β y δ para la transcripción de factores, permitiendo una eficiente expresión del gen de la globina β . La mutación en el promotor del gen β en la posición -88 , y posiblemente en la posición -29 se asocian con altos niveles de Hb A₂.

Polimorfismo en los grupos del gen de la globina

En contraste de los exones de ADN que muestran pequeñas cantidades o sin secuencia variable en individuos, uno de cada 200 a 400 nucleótidos de ADN pueden ser diferentes en dos personas.

En la generación de ADN los fragmentos de diferentes tamaños en diferentes personas proveen evidencia de la secuencia variable en las regiones de las pruebas de ADN, también llamado *polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR)*. Se han identificado un largo número de polimorfismos en el grupo del gen de la globina β . También se ha encontrado un intergen interviniendo en la secuencia del ADN y un polimorfismo presente en la secuencia codificadora del gen de la globina β , pero sin causar cambio alguno en la secuencia de aminoácidos. Estos diferentes polimorfismos no se asocian con ningún otro al azar, pero cuidan que esto ocurra en ciertos grupos llamados *haplotipos*. En regiones del Mediterráneo se asocian mutaciones específicas de la talasemia β con distintos haplotipos.

El análisis haploide ha sido útil en el procedimiento de diagnóstico prenatal de la talasemia β por un análisis de ADN de la muestra de amniocentesis o biopsia de la coriónica.

También se han identificado el PLFR en el grupo del gen de la globina α y un número diferente de haplotipos α .

Las mutaciones en las talasemias β , generalmente parecen estar restringidas a una población en particular, porque no es usual que la misma mutación se encuentre en dos grupos raciales diferentes. De las más de 100 mutaciones que existen, 11 son descritas en más de un grupo racial.



BASES MOLECULARES DE LA TALASEMIA α

En contraste a la talasemia β en donde la mayoría de los casos se debe a mutaciones, la causa de la talasemia α consiste en deleciones que mueven uno de los genes de la globina α al cromosoma 16 afectado.

Los principales cuatro tipos de los síndromes de la talasemia α , progresivamente incrementan su severidad y son definidas en la población y se piensa que pueden ser causadas por deleción o por mutación inactivada de uno, dos, tres o cuatro posiciones de los genes de la globina α . Los cuatro síndromes son designados: 1) talasemia α 2 o estado del portador silencioso (un gen inactivado de la globina α); 2) talasemia α 1 (dos genes inactivados de la globina α); 3) enfermedad de Hb H (tres genes inactivados de la globina α), debida a un doble heterocigoto para la talasemia α 2 más talasemia α 1; y 4) hidropesía fetal con Hb de Bart (cuatro genes inactivados de la globina α) causada por talasemia α 1 homocigota. El síndrome común de la talasemia α se ha identificado en asiáticos, asociado con la herencia de Hb Constant Spring (Hb CS) una variante de la hemoglobina, con elongación de la cadena de la globina α debida a una mutación en la terminación de la cadena α , con interacción de la talasemia α 1 de la misma forma que la talasemia α 2 causa la enfermedad de Hb H.

El fenotipo de la talasemia α 1, en los negros puede ser relacionado con una deleción o inactivación de dos genes de la globina α , pero en cromosomas opuestos (*in trans*) más bien en el mismo cromosoma (*in cis*), como en los asiáticos.

Se han identificado más de 20 deleciones en el grupo de genes de la globina α .

Mecanismos de deleción del gen de la globina α

Los segmentos homólogos duplicados están indicados por cajas etiquetadas X, Y, y Z. Se piensa que las dos formas comunes de la talasemia α -2, $-\alpha^{37}$ y $-\alpha^{42}$ resultan de una recombinación de eventos implicados en diferentes segmentos de esta unidad de duplicación. La deleción de $-\alpha^{37}$ puede resultar de una recombinación entre la secuencia homóloga duplicada localizada en el segmento Z. La deleción de $-\alpha^{42}$ puede resultar de una recombinación entre la secuencia homóloga duplicada localizada en el segmento X. Cuando el recombinante ADN bacteriófago contiene el humano clon normal del gen de la globina α



crece y ocurre frecuentemente la recombinación, generando deleciones de naturaleza similar que se observan en las talasemias $-\alpha^{37}$ y $-\alpha^{42}$. La deleción de $-\alpha^{37}$ es heterogénea y se han descrito tres formas diferentes de designarla: $-\alpha^{37}$, $-\alpha^{37M}$ y $-\alpha^{37M}$, porque ocurren en diferentes puntos del segmento Z. ⁴

Al genotipo haploide normal para los genes de la globina α se le designa α, α . En la talasemia α son posibles dos haplotipos, dependiendo si se ha perdido uno o los dos genes α del cromosoma 16: la supresión de un gen α ($-\alpha$) llamada también talasemia $\alpha 2$, o la supresión de los genes α ($-,-$) llamada así mismo talasemia $\alpha 1$. Son posibles cuatro genotipos diploides diferentes para la combinación heterocigota u homocigota de talasemia $\alpha 2$ y/o talasemia $\alpha 1$. Cada uno de los trastornos clínicos resultantes de estos genotipos posee un nombre descriptivo. Separado de los hallazgos clínicos observados. Las diversas talasemias α pueden encontrarse en el mismo individuo con talasemia β . ⁵

La posición de $\alpha\alpha\alpha$ afecta los homocigotos y es hematológicamente normal con exceso de ARNm en la globina α y síntesis de la cadena de globina α en sus eritrocitos.

Dos genes de la globina α son expresados en diferentes niveles: la secuencia 5' o gen de la globina $\alpha 2$ es expresado en un nivel de tres doblamientos más altos que en la secuencia 3' del gen de la globina $\alpha 1$. Además, el fenotipo de la talasemia α , puede ser más severo con deleción o inactivación del gen $\alpha 2$.

Los homocigotos en la deleción que carecen de los genes $\alpha 2$, expresan más globina α que los cuentan con 25% de lo normal, y los homocigotos que tienen dos genes expresados híbridos $\alpha 2/\alpha 1$ de la globina α , cuentan con 75% de lo normal. El fenotipo clínico asociado con los homocigotos para la deleción $-\alpha^{42}$ es más severo que el que se asocia con la deleción de $-\alpha^{37}$. El nivel de expresión del gen híbrido $-\alpha^{37}$ funciona como un mediador entre el gen normal $\alpha 2$ y el gen $\alpha 1$, aún cuando se piensa que es el iniciador del ADN 5' del gen $-\alpha^{37}$ y es que el gen $\alpha 2$ espera la síntesis directa o la acumulación de más ARNm en la globina α .



Delección causada en la expresión en los genes de la globina α en un cromosoma: talasemia α 1 y talasemia α 2.

Un largo número de diferentes delecciones han sido caracterizadas por la inactivación de los genes de la globina α en el mismo cromosoma (in cis) y resulta un fenotipo de la talasemia α 1 en heterocigotos. Se mencionan cuatro delecciones diferentes designadas $(\alpha\alpha)^{RA}$, $(\alpha\alpha)^{MM}$, $(\alpha\alpha)^{TI}$, y $(\alpha\alpha)^{II}$, que respectivamente abandonan los genes de la globina α intactos pero implica varias cantidades de ADN localizado en 5' del grupo α .

En los homocigotos, las delecciones implican el gen ζ , que no puede esperar que se desarrolle del embrión más allá del primer periodo del embarazo, porque hay ausencia del funcionamiento de la hemoglobina embrionaria. En contraste con los heterocigotos que su desarrollo es normal.

En el genoma humano, hay un número de tipos diferentes de secuencias repetidas de ADN, con localización primaria en el intergen ADN y algunas veces en los intrones. Una de estas familias de secuencias repetidas de ADN es llamada familia *AluI*, por la presencia usual del sitio de reconocimiento para la particular restricción de la endonucleasa en su respectiva secuencia. Un número de copias de secuencias repetidas de *ALU* se encuentran tanto en los grupos de genes de la globina α y en los genes de la globina β . En algunos sistemas de gen, hay una recombinación entre las secuencias repetidas de *ALU*, donde se producen eventos de delección en los genes.

Formas de no delección de la talasemia α

Las formas de no delección de la talasemia α , provienen de los primeros ejemplos del codón iniciador y de las mutaciones en la poliadenilación. La cadena de la globina $\alpha^{QuangSze}$ inestable es el ejemplo prototípico de una cadena de globina extremadamente inestable asociada con los heterocigotos con un fenotipo del característico rasgo talasémico sin detectar hemólisis o cadenas de globina anormal, excepto un producto corto radioactivo.

Una forma original de la no delección de la talasemia α , consiste en la mutación de la terminación de la cadena, *Hb Constant Spring* (encontrada comúnmente en asiáticos del sudeste), *Hb Koya Dora*, *Hb Icaria*, y *Hb Seal Rock*. Estas mutaciones se deben a cuatro diferentes sustituciones de bases en la terminación normal del codón de la cadena α ,



cambiando esto a un codón por uno o cuatro aminoácidos diferentes, respectivamente, y permitiendo la lectura de la secuencia 3' trasladada al ARNm α . hasta que en una nueva fase de la terminación del codón es encontrada después en 31 codones.

La cadena de la globina α mutante es sintetizada casi exclusivamente en los eritrocitos de la médula ósea, y en la sangre periférica y el ARNm de la globina α^{CS} está ausente en los reticulocitos del ARNm de las personas afectadas, sugiriendo la posibilidad de inestabilidad del ARNm α^{CS} en las bases para los niveles bajos de la síntesis de la cadena mutante de la globina.

Talasemia α adquirida

Los dos síndromes distintos de la talasemia α , se deben a una forma adquirida o a mutaciones de novo de los genes de las globina α : enfermedad de la Hb H, asociada con desórdenes mieloproliferativos y enfermedad de Hb H asociada con retraso mental.

Enfermedad de Hb H asociada con desórdenes mieloproliferativos.- La enfermedad de Hb H se observa durante el curso de eritroleucemia u otros desórdenes mieloproliferativos, incluyendo síndromes preleucémicos, como la mielofibrosis y anemia refractaria, con un eventual progreso de leucemia no linfocítica. Estos desórdenes afectan generalmente a hombres de 60 años y se caracterizan por sangre dimórfica en un frotis conteniendo eritrocitos normales e hipocromía en los clones leucémicos que contienen cuerpos de inclusión de Hb H después de la incubación. El desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina y la deficiencia de ARNm de la globina α , se observa en el tipo hereditario de la enfermedad de Hb H.

La deficiencia en la síntesis de la cadena de la globina α , probablemente implique la supresión de los cuatro genes de la globina α en las células afectadas. El resultado de los cromosomas transferidos sugieren que el defecto responsable para este desorden puede implicar la expresión anormal del factor transportante.

Enfermedad de Hb H en asociación con retraso mental.- Se han identificado un total de 13 pacientes con estos desórdenes. Aunque uno de los padres puede tener talasemia $\alpha 2$, el otro puede estar completamente normal. En más del 50% de los casos, aparecen de novo largas deleciones implicando el grupo del de la globina α , incluyendo las



cambiando esto a un codón por uno o cuatro aminoácidos diferentes, respectivamente, y permitiendo la lectura de la secuencia 3' trasladada al ARNm α , hasta que en una nueva fase de la terminación del codón es encontrada después en 31 codones.

La cadena de la globina α mutante es sintetizada casi exclusivamente en los eritrocitos de la médula ósea, y en la sangre periférica y el ARNm de la globina α^{CS} está ausente en los reticulocitos del ARNm de las personas afectadas, sugiriendo la posibilidad de inestabilidad del ARNm α^{CS} en las bases para los niveles bajos de la síntesis de la cadena mutante de la globina.

Talasemia α adquirida

Los dos síndromes distintos de la talasemia α , se deben a una forma adquirida o a mutaciones de novo de los genes de las globina α : enfermedad de la Hb H, asociada con desórdenes mieloproliferativos y enfermedad de Hb H asociada con retraso mental.

Enfermedad de Hb H asociada con desórdenes mieloproliferativos.- La enfermedad de Hb H se observa durante el curso de eritroleucemia u otros desórdenes mieloproliferativos, incluyendo síndromes preleucémicos, como la mielofibrosis y anemia refractaria, con un eventual progreso de leucemia no linfocítica. Estos desórdenes afectan generalmente a hombres de 60 años y se caracterizan por sangre dimórfica en un frotis conteniendo eritrocitos normales e hipocromía en los clones leucémicos que contienen cuerpos de inclusión de Hb H después de la incubación. El desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina y la deficiencia de ARNm de la globina α , se observa en el tipo hereditario de la enfermedad de Hb H.

La deficiencia en la síntesis de la cadena de la globina α , probablemente implique la supresión de los cuatro genes de la globina α en las células afectadas. El resultado de los cromosomas transferidos sugieren que el defecto responsable para este desorden puede implicar la expresión anormal del factor transportante.

Enfermedad de Hb H en asociación con retraso mental.- Se han identificado un total de 13 pacientes con estos desórdenes. Aunque uno de los padres puede tener talasemia $\alpha 2$, el otro puede estar completamente normal. En más del 50% de los casos, aparecen de novo largas deleciones implicando el grupo del de la globina α , incluyendo las



regiones 5' y 3'. En algunas personas, la deleción produce anormalidades citogenéticas en el cromosoma 16, indicando una supresión en el segmento largo del cromosoma, algunas ocasiones porque el desequilibrio del cromosoma traslocado implica a un cromosoma afectado.⁴

TALASEMIA $\delta\beta$

Un largo número de diferentes deleciones del grupo de genes de la globina β , se han identificado como causantes de la talasemia $\gamma\beta$. En la mayoría de los pacientes, las deleciones parciales o totales de ambos genes de la globina γ y β son las bases para la ausencia de la síntesis de las cadenas de la globina γ y β . Las talasemias $\gamma\beta$ pueden ser clasificadas en dos categorías generales: talasemia $\overset{\circ}{\gamma} \overset{\wedge}{\gamma} (\delta\beta)^0$, en donde ambos genes γ están intactos, y talasemia $\overset{\circ}{\gamma} (\overset{\wedge}{\gamma}\delta\beta)^0$ con deleciones que implican una parte o todo el gen $\overset{\wedge}{\gamma}$ y resulta un incremento de Hb F que es todo del tipo $\overset{\circ}{\gamma}$. En general todas las deleciones de talasemias $\delta\beta$ están relativamente circunscritas y no se extienden más allá del grupo de gen β . Las tres mutaciones talasemia $\delta\beta$ (deleciones china, española y japonesa) abarcan una considerable región de ADN. Es particularmente interesante el nuevo arreglo del ADN que causa la talasemia $\overset{\circ}{\gamma} (\overset{\wedge}{\gamma}\delta\beta)^0$ en la India, donde hay dos deleciones que implican las porciones de los genes $\overset{\wedge}{\gamma}$, δ y β , y una inversión del intergen del ADN entre los genes $\overset{\wedge}{\gamma}$ y δ . Como indican sus nombres, estas deleciones se limitan en sus distribuciones geográficas..

La causa del aumento de producción de Hb F en la talasemia $\delta\beta$ es poco comprendida. Una de las teorías propuestas que las deleciones pueden conducir a un rompimiento de la configuración de la cromatina del adulto normal entre el grupo β dominante del adulto y del feto y además hay una represión del escape normal de los genes γ y puede ser expresado en una subpoblación de eritrocitos maduros.

Al parecer, en este trastorno hay menos compensación por síntesis de cadena gamma que en HPFH, pero más que en la talasemia β homocigota. Los individuos con talasemia $\delta\beta$ tienen hepatoesplenomegalia ligera y algunos cambios óseos causados por la hiperplasia eritroide crónica. Es probable que la hemólisis contribuya a la anemia, debido a que hay elevación de reticulocitos y bilirrubina. En los frotis de sangre periférica se observa el cuadro hematológico talasémico típico de microcitos e hipocromía.



La forma heterocigota de la talasemia $\delta\beta$ no se identifica con datos clínicos específicos. No hay anemia ni esplenomegalia. No obstante, el cuadro hematológico es semejante al de la talasemia β menor con eritrocitos microcíticos, hipocrómicos. La Hb A₂ es normal o disminuye algo, en tanto que Hb F aumenta de 5 a 20%. Por lo general, Hb A es menor de 90%.

DELECIÓN ASOCIADA CON TALASEMIA $\gamma\delta\beta$

Un largo número de deleciones se asocian con la talasemia $\gamma\delta\beta$. Este síndrome tiene una distinción clínica que se caracteriza por presentar un fenotipo hematológico en recién nacidos heterocigotos por hemólisis y normoblastemia, con sus limitantes, y en adultos heterocigotos por un fenotipo hematológico de talasemia β heterocigota con niveles de Hb F y Hb A₂. Se asocia la ausencia del gen γ de expresión homocigoto para este desorden que puede ser letal durante la gestación temprana.

La ausencia total de las formas básicas de γ -, δ -, y de la síntesis de la cadena de la globina β en *cis* de esta mutación es claramente comprendida en el caso de cinco de las ocho deleciones, porque implican a los genes total o parcialmente suprimidos. En el caso de las otras tres deleciones, ya sea el gen de la globina β o el gen de la globina γ , presentan el cromosoma afectado, aunque está intacto pero inactivo. La clonación de la gen de la globina β por el cromosoma fue demostrado que es estructuralmente normal y que funciona normalmente en el gen de expresión *trans*. En los eritrocitos fetales del hígado afectan al feto; el gen de la globina β para la deleción del cromosoma se encontró que es hipermetilado, donde el gen β para el cromosoma normal en *trans* fue hipometilado, como usualmente se encuentra activando la transcripción de los genes.

La causa de la inactividad y la hipermetilación del gen de la globina β en la deleción del cromosoma es poco entendida. Se han propuesto explicaciones incluyendo el rompimiento de la estructura de la cromatina previniendo la expresión normal del gen β o la yuxtaposición de la secuencia regulatoria negativa para el ADN producido dentro de la cercanía del gen β como resultado del evento de la deleción-recombinación.



cambiando esto a un codón por uno o cuatro aminoácidos diferentes, respectivamente, y permitiendo la lectura de la secuencia 3' trasladada al ARNm α . hasta que en una nueva fase de la terminación del codón es encontrada después en 31 codones.

La cadena de la globina α mutante es sintetizada casi exclusivamente en los eritrocitos de la médula ósea, y en la sangre periférica y el ARNm de la globina α^{CS} está ausente en los reticulocitos del ARNm de las personas afectadas, sugiriendo la posibilidad de inestabilidad del ARNm α^{CS} en las bases para los niveles bajos de la síntesis de la cadena mutante de la globina.

Talasemia α adquirida

Los dos síndromes distintos de la talasemia α , se deben a una forma adquirida o a mutaciones de novo de los genes de las globina α : enfermedad de la Hb H, asociada con desórdenes mieloproliferativos y enfermedad de Hb H asociada con retraso mental.

Enfermedad de Hb H asociada con desórdenes mieloproliferativos.- La enfermedad de Hb H se observa durante el curso de eritroleucemia u otros desórdenes mieloproliferativos, incluyendo síndromes preleucémicos, como la mielofibrosis y anemia refractaria, con un eventual progreso de leucemia no linfocítica. Estos desórdenes afectan generalmente a hombres de 60 años y se caracterizan por sangre dimórfica en un frotis conteniendo eritrocitos normales e hipocromía en los clones leucémicos que contienen cuerpos de inclusión de Hb H después de la incubación. El desequilibrio en la síntesis de las cadenas de globina y la deficiencia de ARNm de la globina α , se observa en el tipo hereditario de la enfermedad de Hb H.

La deficiencia en la síntesis de la cadena de la globina α , probablemente implique la supresión de los cuatro genes de la globina α en las células afectadas. El resultado de los cromosomas transferidos sugieren que el defecto responsable para este desorden puede implicar la expresión anormal del factor transportante.

Enfermedad de Hb H en asociación con retraso mental.- Se han identificado un total de 13 pacientes con estos desórdenes. Aunque uno de los padres puede tener talasemia $\alpha 2$, el otro puede estar completamente normal. En más del 50% de los casos, aparecen de novo largas deleciones implicando el grupo del de la globina α , incluyendo las



regiones 5' y 3'. En algunas personas, la deleción produce anomalías citogenéticas en el cromosoma 16, indicando una supresión en el segmento largo del cromosoma, algunas ocasiones porque el desequilibrio del cromosoma traslocado implica a un cromosoma afectado.⁴

TALASEMIA $\delta\beta$

Un largo número de diferentes deleciones del grupo de genes de la globina β , se han identificado como causantes de la talasemia $\gamma\beta$. En la mayoría de los pacientes, las deleciones parciales o totales de ambos genes de la globina γ y β son las bases para la ausencia de la síntesis de las cadenas de la globina γ y β . Las talasemias $\gamma\beta$ pueden ser clasificadas en dos categorías generales: talasemia $\alpha\gamma(\delta\beta)^0$, en donde ambos genes γ están intactos, y talasemia $\alpha\gamma(\delta\beta)^0$ con deleciones que implican una parte o todo el gen γ y resulta un incremento de Hb F que es todo del tipo $\alpha\gamma$. En general todas las deleciones de talasemias $\delta\beta$ están relativamente circunscritas y no se extienden más allá del grupo de gen β . Las tres mutaciones talasemia $\delta\beta$ (deleciones china, española y japonesa) abarcan una considerable región de ADN. Es particularmente interesante el nuevo arreglo del ADN que causa la talasemia $\alpha\gamma(\delta\beta)^0$ en la India, donde hay dos deleciones que implican las porciones de los genes γ , δ y β , y una inversión del intergen del ADN entre los genes γ y δ . Como indican sus nombres, estas deleciones se limitan en sus distribuciones geográficas..

La causa del aumento de producción de Hb F en la talasemia $\delta\beta$ es poco comprendida. Una de las teorías propuestas que las deleciones pueden conducir a un rompimiento de la configuración de la cromatina del adulto normal entre el grupo β dominante del adulto y del feto y además hay una represión del escape normal de los genes γ y puede ser expresado en una subpoblación de eritrocitos maduros.

Al parecer, en este trastorno hay menos compensación por síntesis de cadena gamma que en HPFH, pero más que en la talasemia β homocigota. Los individuos con talasemia $\delta\beta$ tienen hepatoesplenomegalia ligera y algunos cambios óseos causados por la hiperplasia eritroide crónica. Es probable que la hemólisis contribuya a la anemia, debido a que hay elevación de reticulocitos y bilirrubina. En los frotis de sangre periférica se observa el cuadro hematológico talasémico típico de microcitos e hipocromía.



La forma heterocigota de la talasemia $\delta\beta$ no se identifica con datos clínicos específicos. No hay anemia ni esplenomegalia. No obstante, el cuadro hematológico es semejante al de la talasemia β menor con eritrocitos microcíticos, hipocrómicos. La Hb A₂ es normal o disminuye algo, en tanto que Hb F aumenta de 5 a 20%. Por lo general, Hb A es menor de 90%.

DELECIÓN ASOCIADA CON TALASEMIA $\gamma\delta\beta$

Un largo número de deleciones se asocian con la talasemia $\gamma\delta\beta$. Este síndrome tiene una distinción clínica que se caracteriza por presentar un fenotipo hematológico en recién nacidos heterocigotos por hemólisis y normoblastemia, con sus limitantes, y en adultos heterocigotos por un fenotipo hematológico de talasemia β heterocigota con niveles de Hb F y Hb A₂. Se asocia la ausencia del gen γ de expresión homocigoto para este desorden que puede ser letal durante la gestación temprana.

La ausencia total de las formas básicas de γ -, δ -, y de la síntesis de la cadena de la globina β en *cis* de esta mutación es claramente comprendida en el caso de cinco de las ocho deleciones, porque implican a los genes total o parcialmente suprimidos. En el caso de las otras tres deleciones, ya sea el gen de la globina β o el gen de la globina γ , presentan el cromosoma afectado, aunque está intacto pero inactivo. La clonación de la gen de la globina β por el cromosoma fue demostrado que es estructuralmente normal y que funciona normalmente en el gen de expresión *trans*fer. En los eritrocitos fetales del hígado afectan al feto; el gen de la globina β para la deleción del cromosoma se encontró que es hipermetilado, donde el gen β para el cromosoma normal en *trans* fue hipometilado, como usualmente se encuentra activando la transcripción de los genes.

La causa de la inactividad y la hipermetilación del gen de la globina β en la deleción del cromosoma es poco entendida. Se han propuesto explicaciones incluyendo el rompimiento de la estructura de la cromatina previniendo la expresión normal del gen β o la yuxtaposición de la secuencia regulatoria negativa para el ADN producido dentro de la cercanía del gen β como resultado del evento de la deleción-recombinación.



La forma heterocigota de la talasemia $\delta\beta$ no se identifica con datos clínicos específicos. No hay anemia ni esplenomegalia. No obstante, el cuadro hematológico es semejante al de la talasemia β menor con eritrocitos microcíticos, hipocrómicos. La Hb A₂ es normal o disminuye algo, en tanto que Hb F aumenta de 5 a 20%. Por lo general, Hb A es menor de 90%.

DELECIÓN ASOCIADA CON TALASEMIA $\gamma\delta\beta$

Un largo número de deleciones se asocian con la talasemia $\gamma\delta\beta$. Este síndrome tiene una distinción clínica que se caracteriza por presentar un fenotipo hematológico en recién nacidos heterocigotos por hemólisis y normoblastemia, con sus limitantes, y en adultos heterocigotos por un fenotipo hematológico de talasemia β heterocigota con niveles de Hb F y Hb A₂. Se asocia la ausencia del gen γ de expresión homocigoto para este desorden que puede ser letal durante la gestación temprana.

La ausencia total de las formas básicas de γ -, δ -, y de la síntesis de la cadena de la globina β en *cis* de esta mutación es claramente comprendida en el caso de cinco de las ocho deleciones, porque implican a los genes total o parcialmente suprimidos. En el caso de las otras tres deleciones, ya sea el gen de la globina β o el gen de la globina γ , presentan el cromosoma afectado, aunque está intacto pero inactivo. La clonación de la gen de la globina β por el cromosoma fue demostrado que es estructuralmente normal y que funciona normalmente en el gen de expresión *trans*. En los eritrocitos fetales del hígado afectan al feto; el gen de la globina β para la deleción del cromosoma se encontró que es hipermetilado, donde el gen β para el cromosoma normal en *trans* fue hipometilado, como usualmente se encuentra activando la transcripción de los genes.

La causa de la inactividad y la hipermetilación del gen de la globina β en la deleción del cromosoma es poco entendida. Se han propuesto explicaciones incluyendo el rompimiento de la estructura de la cromatina previniendo la expresión normal del gen β o la yuxtaposición de la secuencia regulatoria negativa para el ADN producido dentro de la cercanía del gen β como resultado del evento de la deleción-recombinación.



AISLAMIENTO DE LA TALASEMIA δ Y DE LA TALASEMIA γ

TALASEMIA δ

El aislamiento de la talasemia que afecta el gen de la globina δ se ha identificado en personas que tienen carencia absoluta de Hb A₂ y son además homocigotos para talasemia δ^0 y doblemente heterocigoto para talasemia δ^0 y para talasemia $(\delta\beta)^0$. Una forma de talasemia δ^+ se ha descrito en sardianos con una supresión rara parcial o total de la síntesis de la cadena δ . El significado clínico de talasemia δ heterocigota es que si es coherente con la talasemia β heterocigota, la persona afectada pueden tener niveles estándares de Hb A₂, y el diagnóstico del rasgo de la talasemia β puede ser erróneo.

TALASEMIA γ

Los casos de aislamiento de la talasemia γ se han identificado durante el examen del screening del cordón umbilical en niños que tienen niveles altos de Hb F del tipo $\Delta\gamma$. La delección de la talasemia $(-\gamma)$ es análoga a la delección $(-\alpha)$ causando la talasemia $\alpha 2$ y es el producto recíproco de la recombinación principal de los cromosomas con genes triplicados de la globina γ . En los cromosomas de los genes γ se encuentran uno o triples en poblaciones principalmente asiáticas. El estado homocigoto para la delección $(-\gamma)$ es asintomática y se caracteriza por un bajo porcentaje de Hb F en el cordón umbilical; hay una rápida disminución en la cantidad de Hb F en los primeros 2 a 3 meses de vida. Los heterocigotos tienen una disminución en la proporción de las cadenas $\Delta\gamma$ en Hb F en el cordón umbilical; puede resultar un fenotipo similar para la herencia de un cromosoma con dos genes $\Delta\gamma$.

El cordón umbilical de los niños afectados puede tener Hb F con desproporción alta en los niveles de las cadenas $\Delta\gamma$ en heterocigotos y total ausencia de las cadenas $\Delta\gamma$ en homocigotos. Puede resultar un fenotipo similar para la herencia de cromosomas con dos genes $\Delta\gamma$, como los observados en el tipo Atlanta de la no delección de HPFH.⁴



HEMOGLOBINA LEPORE

La hemoglobina Lepore fue descrita por primera vez en 1958 como una variante estructural de la hemoglobina, cuyos cambios hematológicos y manifestaciones clínicas semejan talasemia. El trastorno se distribuye en todo el mundo pero es más común en Europa Media y Oriental.

La hemoglobina Lepore contiene cadenas alfa más un híbrido de las globinas $\delta\beta$ en el que el extremo N-terminal de una cadena δ se combina con el extremo C-terminal de una cadena β . Se piensa que las cadenas del híbrido de las variantes surgen durante la meiosis de recombinación aberrante por alineamiento erróneo de los genes delta y beta en cromosomas separado. Dos de estas cadenas β híbridas se combinan con dos cadenas α para formar Hb Lepore. Esta hemoglobina es estable y tiene propiedades fisiológicas normales, excepto por un incremento ligero en la afinidad del oxígeno.

La fisiopatología de Hb Lepore es semejante a la de la talasemia β . Las cadenas anormales de globina híbrida se sintetizan de forma ineficaz, lo que conduce a un exceso de cadenas α . Este exceso precipita lesionando la membrana celular e impartiendo rigidez al eritrocito. La consecuencia es su destrucción prematura. En un intento para cubrir la necesidad de eritrocitos en la sangre periférica, la médula eritroide se expande y produce más células anormales. La eritropoyesis ineficaz contribuye a la anemia, ya que a los eritrocitos defectuosos se les destruye en la propia médula ósea. Los estados homocigoto y heterocigoto de Hb Lepore tienen manifestaciones clínicas semejantes a la talasemia β .

La Hb Lepore homocigota se caracteriza por una anemia y un curso clínico variables, también en grupos raciales diferentes. Los pacientes presentan síntomas tan graves como la talasemia β homocigota o tan leves como la talasemia β heterocigota. Los afectados desarrollan anomalías semejantes a las de talasemia en los primeros cinco años de vida. La anemia oscila de grave a leve y la hepatoesplenomegalia es significativa. Dependiendo del grado de eritropoyesis ineficaz se observan anomalías óseas análogas a las de talasemia β . El crecimiento puede retrasarse y se destaca las facies mongoloides. Los niños más graves pueden volverse dependientes de las transfusiones y desarrollar complicaciones típicas de la hemosiderosis.



Las concentraciones de hemoglobina varían de 4 a 11g/100ml. El cuadro de la sangre periférica es semejante al de talasemia β con población eritrocitaria microcítica, hipocrómica. En los frotis se observan anisocitosis, poiquilocitosis con células en diana y puntilleo basófilo. Después de la esplenectomía, los eritrocitos presentan precipitado de cadenas α , que pueden observarse en la sangre periférica. La médula ósea exhibe hiperplasia eritroide. Por la ausencia de cadenas normales de globina β y δ , la electroforesis de la hemoglobina no muestra Hb A ni Hb A₂ revela de 8 a 30% de Hb Lepore y el resto de Hb F. La hemoglobina Lepore se desplaza al mismo tiempo que Hb S sobre acetato de celulosa a pH alcalino, pero emigra con Hb A en el agar citrato a pH ácido.

Los casos graves de anemia de la Hb Lepore requieren un protocolo de transfusiones regulares desde la infancia. Se someten también a esplenectomía en un intento por reducir el grado de anemia.

El heterocigoto de Hb Lepore es asintomático. Sin embargo, se sabe de varios individuos con esplenomegalia. Los datos hematológicos son semejantes a los de la talasemia β homocigota. La hemoglobina presenta disminución ligera con media de 12.2g/100ml. Los eritrocitos son microcíticos e hipocrómicos con un valor promedio de VCM de 72 fl. El análisis de la hemoglobina revela una concentración media de Hb Lepore es 10%, Hb A₂ se disminuye con una media de 2% y, por lo general, Hb F es de 2 a 3%. El resto lo forma Hb A.

PERSISTENCIA HEREDITARIA DE HEMOGLOBINA FETAL

La persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HPFH) es en realidad un grupo de trastornos heterogéneos en los que a la ausencia de síntesis de cadenas δ y β se le compensa con un incremento persistente en la producción de cadenas γ que continúa en la vida adulta. El resultado es la ausencia de Hb A y Hb A₂. Se sintetiza sólo Hb F y su producción continua de concentraciones altas toda la vida, lo cual inhibe la aparición de los síntomas clínicos que acompañan a la talasemia. No hay anomalías hematológicas significativas.

La persistencia hereditaria de hemoglobina fetal se caracteriza por supresión o inactividad del complejo genético estructural β y γ . La cadena gamma continúa produciéndose en cantidad creciente a lo largo de la vida para compensar la falta de



cadena β y γ ; por consiguiente, no hay concentración ni precipitación de cadenas α . La mayor parte de las cadenas α se combina con las cadenas γ disponibles para producir Hb F. Un hallazgo típico en HPFH es la distribución uniforme de Hb F en los eritrocitos, característica que ayuda a distinguir este trastorno de otros, en los que Hb F aumenta también. En los adultos normales y en enfermedades diferentes a HPFH en las que hay aumento de hemoglobina fetal, ésta se restringe a algunos eritrocitos llamados células F (distribución heterogénea de Hb F).

Se han descrito diferentes tipos de HPFH; el tipo negro; el tipo griego y el tipo suizo. En el tipo negro las dos cadenas α^G y α^A se producen en cantidades casi iguales. La forma griega se caracteriza por producción de ambas cadenas, pero la mayor parte de la Hb F la forman cadena α^A . Los dos tipos, negro y griego tienen la distribución "a todo lo ancho", característica de Hb F en los eritrocitos. La forma suiza tiene una distribución heterogénea de Hb F con los dos tipos de cadenas α^G y α^A .

El homocigoto HPFH es asintomático. No hay datos clínicos que sugieran talasemia incluyendo la ausencia de patrones de crecimiento anormal y de esplenomegalia.

Debido a la elevada afinidad del oxígeno de la Hb F, se produce eritrocitosis. Concentraciones hemoglobínicas altas de 14.8 a 18.2g/100ml son típicas de HPFH. Los eritrocitos son microcíticos y algo hipocrómicos con una media de VCM de 75 fl. La cuenta de eritrocitos es alta, de 6 a 7 x 10¹²/l. Hay un grado leve de anisocitosis y poiquilocitosis. La cuenta de reticulocitos es de uno a dos por ciento. Es dudoso que haya hemólisis importante en esta trastorno, puesto que la cuenta de reticulocitos y las concentraciones de bilirrubina y haptoglobina son normales. En la electroforesis hay 100% de Hb F.

La HPFH heterocigota se identifica por lo general de forma accidental, a través de estudios familiares. No se encuentran hallazgos hematológicos anormales excepto un incremento en Hb F de 20 a 30%. Hb A₂ se reduce de uno a dos por ciento y el resto lo constituye Hb A.

Los individuos heterocigotos para drepanocitemia y HPFH muestran una forma leve de carácter de células falciformes, sin crisis ni anemia. El frotis de sangre periférica muestra anisocitosis y células den diana. La prueba del metabisulfito sódico es positiva. En



la electroforesis de hemoglobina se encuentra sólo Hb S, Hb F y Hb A₂ con valores de Hb F alrededor de 15 a 35%. La Hb A₂ es normal o baja.⁵

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS TALASEMIAS β

TALASEMIA β HETEROCIGOTA (β^+ / β o β^0 / β)

El gen heterocigoto para la talasemia β^0 o talasemia β^+ provoca una forma benigna de anemia microcítica, hipocrómica crónica, que ha sido denominada *talasemia menor*. Aunque el grado de anemia es variable con los niveles de hemoglobina de 10.5 a 13.9g/dl, es imposible determinar que el paciente tenga un gen β^0 o β^+ aislado en el terreno clínico.

En general, los niveles de hemoglobina F y hemoglobina A₂ están poco elevados. En su mayoría los pacientes son asintomáticos, aunque algunos síntomas se pueden presentar por situaciones de estrés, como el embarazo.

Los datos hematológicos pueden ser análogos a los de una anemia por deficiencia de hierro, por lo que la talasemia β se confunde con frecuencia. La anemia es leve con valores de hemoglobina de 9 a 11g/dl, pero el número de eritrocitos es casi el doble (> de $5 \times 10^{12}/l$). Las células son microcíticas (VCM 55 a 70fl) e hipocrómicas o, en ocasiones normocrómicas. Aunque la anemia es leve, los frotis de sangre periférica muestran anisostosis y poiquilocitosis variable con células en diana y puntilleo basófilo. No se observan eritrocitos nucleados. La médula ósea muestra hiperplasia eritroide leve y los normoblastos contienen poca hemoglobina. La electroforesis de la hemoglobina muestra un incremento de Hb A entre tres y medio y siete por ciento. Hb F puede ser normal o elevada. Si Hb F excede 5%, es probable que el individuo haya heredado un gen HPFH, además del gen de talasemia β .⁵

Sintomatología

Muchas personas afectadas con talasemia β menor son asintomáticas y las anomalías de la sangre se llegan a observar primero por un examen hematológico de rutina. Durante el último trimestre de embarazo, los niveles de hemoglobina en la mujer con talasemia β menor disminuyen y en ocasiones se considera una transfusión. Algunas personas con talasemia β heterocigota presentan anemia crónica, esplenomegalia,



anormalidades óseas, cálculos biliares y ulceraciones en las piernas. Estos pacientes presentan un rasgo talasémico dominante. ⁴



Fig. 7 Visceromegalia⁵

Rasgo talasémico α

El diagnóstico de la talasemia α sugiere microcitosis e hipocromía con niveles bajos o normales de Hb A₂ y Hb F, y no hay evidencia de deficiencia de hierro. El diagnóstico absoluto de la talasemia α requiere la demostración del radio sintético de la globina β/α o enumeración de los genes de talasemia α .

OTRAS FORMAS DE TALSEMIA β

Portador silencioso

Los pacientes con el gen heterocigoto tipo 3 de talasemia usualmente no muestran evidencia clínica ni de laboratorio de anemia, por lo cual se les designa como *el portador silencioso*. ⁶

El estado del portador silencioso para el gen de la talasemia β es usado para describir a un padre (hematológicamente normal) de un niño con talasemia β homocigota. La Hb E y la inestable hemoglobina pueden interactuar con la las talasemia β , produciendo condiciones más severas de dobles heterocigotos.



Talasemia β intermedia

Del cinco al diez por ciento de los pacientes con aparente talasemia β homocigota y con otras condiciones de dobles heterocigotos (talasemia β , Hb Lepore) tienen un síndrome de severidad hematológica intermedia. Manteniendo los niveles de hemoglobina (6 a 8 g/dl) compatibles con la supervivencia en la ausencia de transfusiones regulares, que son aceptadas para el criterio de talasemia β intermedia. Algunos de estos pacientes afectados con talasemia β intermedia tienen un potencial de supervivencia hasta la vida adulta con pocas complicaciones. Algunos tienen una maduración y desarrollo sexual normal. Otros pacientes con talasemia β intermedia tienen una significativa morbilidad incluyendo debilidad, cardiomegalia, osteoporosis, fracturas y esplenomegalia.

Pueden ocurrir todas las complicaciones de la hematopoyesis extramedular, especialmente compresión de la médula espinal. Hay cambios faciales con apariencia grotesca, causando angustia emocional y psicológica.⁴

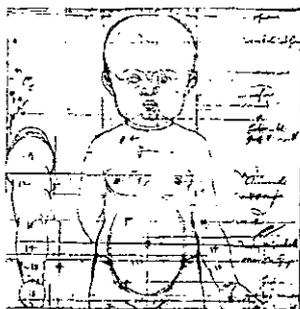


Fig. 8 *Facies mongoloides*⁷⁰

Algunos pacientes con talasemia β intermedia son transfundidos, y llegan a desarrollar un aumento del hierro; donde está indicada la terapia de quelación con desferoxamina. Aunque esta no es una terapia específica para los pacientes con talasemia β intermedia, se emplean terapias usando eritropoyetina, hidroxiurea y butirato bajo investigación.⁴



TALASEMIA β HOMOCIGOTA (Talasemia β mayor)

La talasemia β homocigota tiene manifestaciones fenotípicas y genéticas diversas, sin embargo, la mayor parte de los pacientes presentan síntomas graves. Por lo general, los síntomas de la talasemia β se manifiestan alrededor del primer año de vida. El lactante pálido e irritable no crece ni aumenta de peso. Diarrea, fiebre y un abdomen crecido, causado por esplenomegalia, son hallazgos comunes. Si no se inicia el tratamiento durante la primera infancia el cuadro clínico de talasemia se desarrolla en pocos años.

La anemia intensa es el trastorno que causa la mayor parte de los problemas que tienen estos niños. La anemia es una carga tremenda para el sistema cardiovascular que intenta conservar el riego tisular. El gasto cardíaco alto constante produce por lo general insuficiencia cardíaca en la primera década de la vida; ésta es la causa principal de la muerte de los niños no tratados. El crecimiento se retarda y la pigmentación parda de la piel es notable. La hemólisis crónica puede acompañarse por cálculos biliares, gota e ictericia.

El bazo puede crecer en forma masiva. Los eritrocitos anormales congestionan el órgano, estimulando así la producción de más eritrocitos en la médula ósea. La leucopenia y la trombocitopenia secundarias se deben a que estos componentes sanguíneos los atrapan también en el bazo crecido.

La médula ósea, en extremo hiperplásica, produce cambios óseos. En cada hueso las cavidades medulares crecen expandiendo el hueso y produciendo la protuberancia característica del cráneo, deformidades faciales y aspecto de cráneo en cepillo en las radiografías. La corteza ósea, adelgazada en huesos largos, puede favorecer fracturas patológicas. La expansión medular de los huesos faciales produce una hipertrofia de la maxila, provocando una protrusión y mordida abierta, un relativo hundimiento de la nariz, prominentes huesos cigomáticos, dando como resultado una facie mongoloide.⁴



Fig. 9 Infante con talasemia β^s

La hemopoyesis extramedular en hígado y bazo es un intento del cuerpo para aumentar la concentración de eritrocitos periféricos. En ocasiones, pueden encontrarse masas extramedulares de tejido hemopoyético en cualquier parte del organismo.

Otros hallazgos clínicos se deben también al esfuerzo del cuerpo por aumentar la producción eritrocitaria. Las características de este estado hipermetabólico comprenden fiebre, cansancio, escasa musculatura, disminución de la grasa corporal y del apetito. La infección es causa común de muerte. Puede desarrollarse deficiencia de ácido fólico debido a su uso excesivo por la médula hiperplásica.

La mayoría de los niños con talasemia β homocigota recibe tratamiento de transfusiones regulares, que prolonga la vida hasta la segunda o tercera décadas. Sin embargo, las altas dosis de hierro acumuladas con estas transfusiones, lesionan al tejido por sobrecarga del metal, semejante a la que se observa en la hemocromatosis, se administran agentes quelantes como ya se mencionó; al igual que en otras anemias hemolíticas, aumenta la absorción intestinal de hierro, provocando la sobrecarga de hierro por las transfusiones. Aunque el hierro absorbido pasa con rapidez al plasma, se le desvía al sistema fagocitario mononuclear, a causa de que su incorporación en los normoblastos baja en forma notable. Por lo general, en la segunda década de la vida se desarrollan trastornos endocrinos, hepáticos y cardíacos por los depósitos masivos de hierro en estos tejidos. La diabetes es una complicación común de los depósitos pancreáticos exagerados del metal. Las alteraciones del hígado pueden causar cirrosis. La muerte en estos niños transfundidos se debe en forma primaria a complicaciones cardíacas por siderosis.⁵

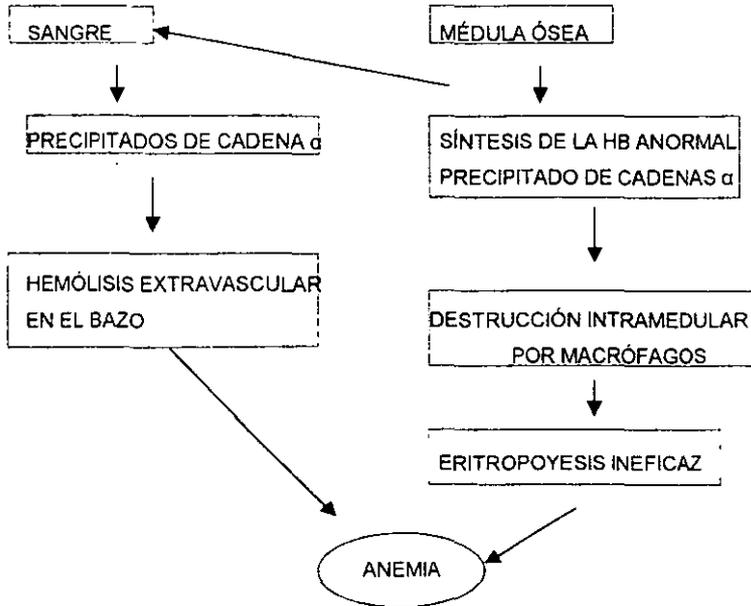


Fig. 10 Hemólisis en la médula ósea³

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA TALASEMIA α

La expresión más severa de talasemia α es la hemoglobina de Bart o síndrome de hidropesía fetal, que es causada por el gen de talasemia α^0 homocigota. La enfermedad es letal, y los niños con Hb de Bart mueren en útero o después del nacimiento. No se producen cadenas α y solamente se encuentra Hb de Bart (γ_4) y Hb de Pórtland ($\zeta_2 \gamma_2$). Porque la Hb de Bart es inútil como transportador de oxígeno, la supervivencia del feto en los tres trimestres del embarazo o al nacimiento es el resultado de la presencia de la Hb de Pórtland. En el nacimiento los infantes presentan anemia severa y edema, ascitis, hepatomegalia y esplenomegalia. Puede ocurrir una significativa morbilidad y mortalidad en la madre por complicaciones obstétricas. Esta condición es más común en el sudeste asiático y se encuentra esporádicamente en la región del Mediterráneo.

La segunda forma más severa de expresión clínica de la talasemia α es la enfermedad de la Hb H. En esta entidad, sólo un gen α de los cuatro es funcional. Esto es el



resultado de un doble heterocigoto en un gen de talasemia α^0 con un gen de talasemia α^+ , pero sólo se encuentra Arabia Saudita, como resultado del homocigoto de una forma más severa del gen de la talasemia α^+ la nodelección del gen $\alpha\alpha^+$. Clínicamente, la enfermedad de la Hb H se caracteriza por un grado variable microcítico, anemia hipocrómica. Los pacientes tienen un grado moderado de anemia y pueden desarrollar características físicas y de huesos de la talasemia mayor, esplenomegalia y hepatomegalia. Además de presentar anemia, se desarrollan infecciones durante el embarazo, deficiencia de ácido fólico y crisis hemolíticas. Los adultos con enfermedad de Hb H pueden tener del 5 al 40% de Hb H, con presencia de Hb A, pequeñas cantidades de Hb A₂ y Hb de Bart. Los niños que desarrollan después la enfermedad de la Hb H, generalmente tienen entre 19 a 27% de Hb de Bart al nacimiento, con presencia de Hb F y Hb A. La Hb H y la Hb de Bart son fácilmente identificadas por la electroforesis.⁶

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BUCALES

El dentista notará que el paciente es muy pequeño para la edad cronológica que tiene y presenta facies mongoloides, prominencia frontal y parietal, desarrollo excesivo de la maxila y de los huesos cigomáticos, asociado con nariz corta, presentando una depresión en el puente. Puede haber un espacio en el lugar de los incisivos centrales superiores. Debido al desarrollo excesivo de la maxila, frecuentemente se presenta maloclusiones, mordida abierta, excesivo over jet, por lo que presenta un problema ortodóntico.^{12, 13, 14, 15}



Fig. 11 Paciente de nueve años con talasemia β ¹⁵

La mucosa bucal es pálida, como con un tinte limón-amarillo, debido a una ictericia crónica. El color se ve más tenue en la parte posterior, en la terminación del paladar duro y



en el piso de boca. También se presenta dolor e inflamación en la glándula parótida y candidiasis atrófica., problemas periodontales, aumento en la prevalencia de caries.^{12, 13 15}



Fig. 12 Palidez de la mucosa y desarrollo excesivo de la maxila¹⁵

CARACTERÍSTICAS RADIOGRÁFICAS

Las manifestaciones ósea son demostrables radiológicamente en las radiografías de maxilares y cráneo. Estos cambios se observan en la talasemia β mayor. La calota muestra trabeculación alterada con formación de osteofitos, lo que le confiere un aspecto de "cráneo en cepillo".¹⁶



Fig. 13 "Cráneo en cepillo"¹⁶

En las radiografías dentales, la trabeculación puede estar especialmente alterada, con una imagen especial, en panal radiolúcido, denominado "panal de abeja". Aumento de la radiolucidez en la mandíbula, espacios medulares amplios. Los senos maxilares pueden estar obliterados por una hiperplasia eritroide.^{13,14,17}

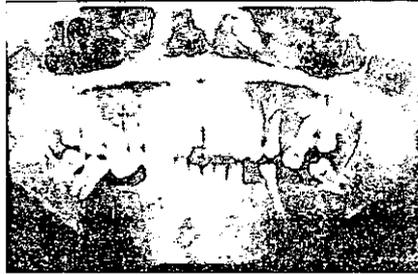


Fig. 14 Radiolucidez en panal de abeja.¹⁴

También se llegan a presentar corticales delgadas, raíces cortas, rarefacción en el hueso alveolar. Los huesos en esta configuración multilocular no presentan signos de crecimiento ni expansión, a diferencia de los diversos tumores causantes de cambios radiológicos similares. Disminución en la densidad ósea.^{13 15, 18}

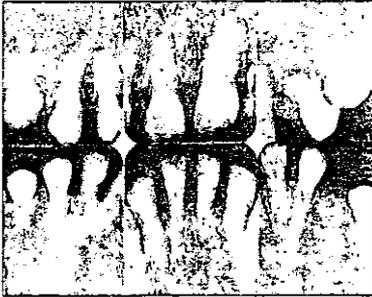


Fig. 15 Patrón óseo alterado¹⁶



Fig. 16 Panal de abeja¹⁷

MANEJO DENTAL DEL PACIENTE CON TALASEMIA β

Uno de los factores desencadenantes de una crisis de la enfermedad son las infecciones, por lo que es de vital importancia la prevención de una salud bucal; se puede implementar un riguroso régimen, incluyendo instrucción de higiene, una dieta adecuada, el uso apropiado de fluoruros y selladores de fosetas y fisuras. La salud gingival necesita un monitoreo constante.



Todas las infecciones dentales deben ser tratadas agresivamente con un apropiado agente antimicrobiano, y el tratamiento de rutina restaurativo es realizado usando anestesia local. Aunque en la literatura se recomienda el uso de anestesia local sin vasoconstrictor; lidocaína con adrenalina 1:80,000 puede tener un uso seguro. En pacientes que son aprehensivos o poco cooperativos, se utilizan técnicas suplementarias como la inhalación sedante, es preferible al uso de anestesia general; sin embargo ésta se llega a utilizar cuando la anemia crónica presenta serias complicaciones. A pesar de que el uso del óxido nitroso por inhalación es seguro, se debe tener cuidado porque puede provocar hipoxia al término de la administración del óxido nitroso; para evitar esto se aplica 100% de oxígeno de 4-5 minutos después del procedimiento.

El dentista debe tomar en cuenta las complicaciones de la talasemia, incluyendo las cardiopatías y problemas endocrinos, que tienen implicaciones para el uso de la anestesia general.

Algunos pacientes toman pequeñas dosis profilácticas con penicilina, usualmente no requieren un antimicrobiano excepto los pacientes que presentan defectos cardíacos y se debe evitar una bacteremia, o porque les realizaron una esplenectomía.¹²

PATOLOGÍA

Los cambios patológicos en los pacientes con talasemia β mayor reflejan cierta cronicidad: anemia hemolítica severa, los procesos compensatorios en respuesta a esta anemia, los efectos a largo plazo de hipoxia, y las consecuencias de terapia trasfusional. La hipertrasfusión y la terapia quelante pueden prevenir algunas de estas anomalías.

CAMBIOS ESQUELETALES

Las anomalías en el esqueleto resultan de una hipertrofia y expansión en la médula roja, dando como resultado un ensanchamiento de los espacios medulares, corteza adelgazada y osteoporosis.

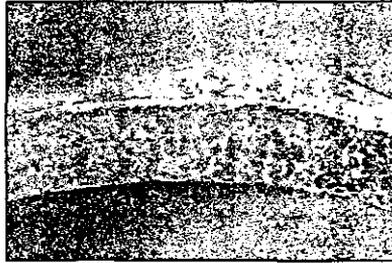


Fig. 17 Necropsia de la calota de un paciente con talasemia β

Los principales cambios ocurren en el cráneo y en los huesos faciales; fueron descritos por primera vez por Cooley. Se caracterizan por presentar una prominencia frontal; los huesos membranosos del cráneo no expanden suturas adyacentes, y muestran una apariencia de "cepillo de cráneo".

La tomografía axial computarizada muestra una expansión en la médula ósea.

También se presenta neumatización en los senos maxilares, un desarrollo excesivo de la maxila, lo que provoca maloclusiones; los huesos cigomáticos son prominentes. Estos cambios originan un aspecto mongoloide. En los huesos metacarpianos, metatarsales y en las falanges, se producen cavidades medulares extensas, dando como resultado formas rectangulares y convexas. La osteoporosis y las corticales delgadas predisponen a fracturas patológicas en extremidades. Además puede ocurrir fracturas compresivas en las vértebras. La fusión prematura de las epífisis, principalmente de la epífisis proximal del húmero causa acortamiento de los brazos.

Una complicación de la expansión hematopoyética paravertebral, es la compresión del canal espinal, como terapia se realiza una laminectomía descompresiva o radiación para prevenir parálisis permanente.

Los huesos en los niños presentan cambios significativos con la edad. En los niños mayores hay un retroceso en las lesiones del hueso, de sus brazos y piernas; correlacionado con el reemplazo normal de médula roja por médula amarilla.



HÍGADO Y VESÍCULA BILIAR

El hígado presenta un aumento de tamaño (hepatomegalia). Esta es una consecuencia, particularmente de hematomoyesis extramedular, por lo que está indicada una reducción del tamaño del hígado por hipertrasfusión. Después, por una consecuencia de hemosiderosis y algunas veces hepatitis viral, asociada con extensiva cirrosis con agregados nodulares de hepatocitos regenerados, separado por tejido de bandas fibrosas. En los depósitos de hierro, inicialmente están presentes las células de Kupffer. Posteriormente, están implicadas las células parenquimatosas, dando una apariencia de hemocromatosis idiopática. Algunos de estos pacientes tienen hepatitis B o C, provocando un daño severo al hígado.

Los cálculos biliares se incrementan más en pacientes de cuatro años en adelante, que se encuentran en un programa profundo de transfusión. Dos terceras partes de estos pacientes mayores de 15 años tienen múltiples calcificaciones, cálculos biliares. Estos pacientes no son sometidos a cirugía por presentar cálculos, a menos que provoque cólicos biliares o ictericia. Si estos cálculos biliares se presentan al mismo tiempo en que la esplenectomía, colecistomía, los cálculos son removidos.

CORAZÓN

Las anomalías cardíacas son la causa de mayor morbilidad y mortalidad, en pacientes con talasemia β . Se presenta una dilatación cardíaca secundaria a la anemia. Durante la segunda década de la vida, es inevitable una siderosis miocárdica. Las primeras anomalías electrocardiográficas incluyen un intervalo prolongado de PR, contracciones atriales. Hay una apariencia de depresión del segmento ST y latidos multifocales ectópicos supraventriculares constituyendo un daño miocárdico.

Los episodios de pericarditis estéril se manifiestan con dolor, rubor y por la presencia de efusión pericárdica, que se aprecia mejor por ecografía, ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes. La terapia es sintomática, recomendándoles reposo, tratamiento para alguna infección y manejo del debilitamiento del corazón. Cuando el dolor incomoda demasiado al paciente se le indica el uso de salicatos o corticosteroides.



También se desarrolla cardiomegalia y una deterioración progresiva ventricular izquierda, debido a un debilitamiento congestivo refractario crónico del corazón. La terapia consiste en el mantenimiento de la hemoglobina en 10g/dl, la administración de digitálicos y diuréticos, control de la dieta y restricción de sal.

Las arritmias pueden ser causa de muerte. Para la taquicardia supraventricular y fibrilación atrial, es necesario el uso de agente como la quinidina y propanolol en combinación con los digitálicos, para reducir la irritabilidad del miocardio. Las complicaciones cardíacas provocan la muerte de los pacientes de la segunda a la tercera década de la vida.

CRECIMIENTO Y ESTADO ENDOCRINO

En los pacientes con talasemia β , los niveles de la hormona somatomedina son bajos. En las mujeres hay poco desarrollo del pecho, en ocasiones se presenta oligomenorrea o amenorrea. Los estudios del eje hipotálamo-pituitario-gonadal indican un daño pituitario y gonadal, pudiendo ser responsable de la amenorrea en las mujeres con talasemia.

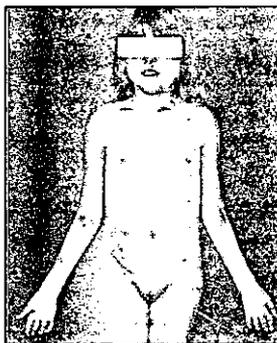


Fig. 18 Paciente femenino de 17 años con talasemia β

En el manejo típico incluye pequeñas dosis de estrógenos y progesterona que promueven el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y el sangrado cíclico uterino. Se han reportado pocos embarazos en pacientes que han recibido transfusiones desde su infancia. Los productos son prematuros con cabello ralo facial y en el cuerpo. aunque la espermatogénesis puede ser normal, la libido disminuye.



Los hombres se pueden utilizar dosis de andrógenos para producir dilatación fállico y crecimiento de vello facial y corporal. Los benéficos de la terapia andrógena se deben ponderar con el riesgo teórico de inducción de carcinoma hepático.

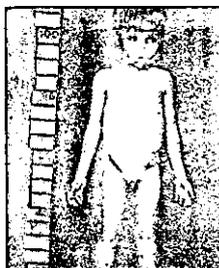


Fig. 19 Crecimiento retardado

El metabolismo de carbohidratos anormal origina hiperglucemia postprandial que pone de manifiesto diabetes mellitus insulino-dependiente. La diabetes en estos pacientes se debe al depósito de hierro asociado con la obliteración de los islotes, afectando la actividad de las células α y β .

Otras de las anomalías endocrinas es hipertiroidismo; hipoparatiroidismo, que puede ser sintomático con hipocalcemia.

BAZO Y ESPLENECTOMÍA

Algunos pacientes con talasemia β mayor que reciben transfusiones profundas, requieren reducción quirúrgica del bazo, porque el tamaño del órgano produce malestar mecánico. La indicación de la esplenectomía se hace evidente con los requerimientos transfusionales. En ocasiones se puede observar una trombocitosis muy marcada (el conteo de plaquetas arriba de $1 \times 10^9/l$).



Fig. 20 Esplenomegalia

La esplenectomía se puede largar lo más posible hasta que el niño tenga 5 ó 6 años de edad, por riesgo de infección. Aunque también pueden desarrollar infecciones posteriores a la esplenectomía, producidas por *pneumococcus*, *haemophilus influenzae* y *menigococcus*; este organismo produce meningitis que es una enfermedad fulminante, provocando sintomatología como fiebre, cefalalgia, hiperpirexia, postración, shock y la muerte de 6 a 12 horas después. La causa de una infección posterior a la esplenectomía es compleja. Se sabe que los macrófagos en los tejidos del bazo, tienen la capacidad de depurar las bacterias de la sangre en ausencia de anticuerpos específicos. Además hay evidencia que el bazo participa en la formación de anticuerpos, especialmente en las primeras horas en que la infección penetra en la sangre. Los niveles de hierro sérico y la saturación de hierro en las proteínas sugieren una predisposición a las infecciones.

La terapia de la penicilina oral puede ser utilizada como profilaxis contra la infección postesplénica. La efectividad de la penicilina profiláctica previene la bacteremia neumocócica. Después de la esplenectomía, los padres deben ser instruidos en buscar atención médica si el niño presenta fiebre.

También son administradas vacunas polivalentes neumocócicas. ⁴

DATOS DE LABORATORIO

La concentración de hemoglobina puede disminuir a 2 ó 3g/dl en la talasemia homocigota. La anemia es microcítica, hipocrómica con un promedio de VCM de 65 fl. Los frotis de sangre periférica muestran anisocitosis y poiquilocitosis importante con



esquistocitos, ovalocitos, dacrocitos y células en diana. Los precipitados de cadenas α se pueden observar con el colorante azul de metileno. Se observa un puntilleo basófilo variable y policromasia. La cuenta de reticulocitos es por lo general menor de 10%. Los reticulocitos no aumentan en el grado esperado por la intensidad de la anemia, debido a la masiva eritropoyesis ineficaz. Casi siempre se encuentran eritrocitos nucleados.



Fig. 21 Frotis de sangre normal¹¹

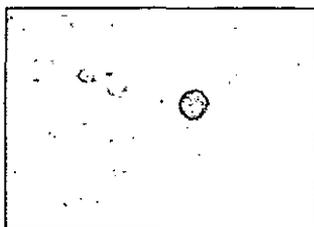


Fig. 22 Frotis de talasemia β intermedia¹¹

La talasemia puede confundirse con anemia grave por deficiencia de hierro; por lo tanto, deberá determinarse la concentración de protoporfirina eritrocitaria libre (FEP) u otro índice del metabolismo del hierro para diferenciar las dos enfermedades. La concentración de FEP es normal en la talasemia y se aumenta en la deficiencia de hierro. Otros estudios del hierro son útiles, ya que dan resultados opuestos en la talasemia y la deficiencia de hierro. En la primera, el hierro y la ferritina séricos son normales o se aumentan; la capacidad total de fijación de hierro es normal o disminuida, con incremento en la saturación de transferrina y el almacenaje de hierro es masivo.

La hemólisis crónica se refleja por el incremento de bilirrubina sin conjugar. La orina puede tener un color pardo oscuro a causa de los dipirroles. La fragilidad osmótica es menor.

En general, los estudios de médula ósea no son necesarios para el diagnóstico, pero cuando se efectúan, revelan hiperplasia eritroide notable con una proporción M:E de 0.1 o menor. Los normoblastos son anormales con citoplasma muy escaso, membranas celulares y regulares y puntilleo basófilo exacerbado; hay abundancia de hierro. En ocasiones, se observan algunos sideroblastos anillados. Se está consciente de la presencia de células de Gaucher. Es probable que el aspecto "espumoso" sea consecuencia de la digestión parcial de los lípidos de la membrana eritrocitaria. Los precipitados de cadena α



en los normoblastos en desarrollo pueden casi siempre demostrarse con la tinción de azul de metileno.



Fig. 23 Aspirado de médula ósea en un paciente con talasemia β

La electroforesis de la hemoglobina revela resultados variables, dependiendo de los genes de talasemia heredados (β^0 o β^+). La ausencia de Hb A; Hb F > 90% y Hb A₂ menor, normal o aumentada es característica de la talasemia β^0/β^0 . Las otras talasemias homocigotas, β^0/β^+ , β^+/ β^+ , muestran un poco de Hb A (4 a 11%, 24 a 36%, respectivamente) en la electroforesis, pero casi toda la hemoglobina es Hb F, con Hb A₂ normal o elevada. La forma moderada de talasemia homocigota, β^+/ β^+ (forma de la raza negra) tiene Hb A > 50%, 2 a 5% de Hb A₂ y 20 a 40% de Hb F. Se piensa que el incremento de Hb F en la talasemia se debe a la expansión de una subpoblación de eritrocitos que tienen la capacidad para sintetizar cadenas γ . Es irregular la distribución de Hb F entre los eritrocitos.

El diagnóstico definitivo de la talasemia β depende de la demostración de una proporción baja de cadenas α/β , de menos de 0.25. Para determinar esta proporción se incuban cantidades pequeñas de sangre periférica con un aminoácido marcado con radiactividad. El aminoácido se incorpora a las cadenas recién sintetizadas. Luego, las cadenas se separan por técnicas cromatográficas y su producción relativa se estima midiendo su radiactividad. Por lo general, el procedimiento sólo se hace en laboratorios de investigación.⁵



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de anemia microcítica e hipocrómica incluyen deficiencia de hierro, talasemia α y β , enfermedad de anemia crónica enfermedad de Hb E, anemia sideroblástica y saturnismo. La evaluación de la historia clínica, los niveles de hemoglobina y los índices de eritrocitos nos llevan a un diagnóstico. Algunas ocasiones se dificulta el diagnóstico entre el portador de talasemia y deficiencia de hierro que pueden detectarse por una evaluación del hierro sérico y de ferritina sérica. Se puede utilizar en la electroforesis acetato de celulosa para diferenciar entre el portador de la talasemia β y el portador de la talasemia α , o la presencia de Hb E.⁶

La deficiencia de hierro se debe a una inadecuada dieta o a pérdida crónica de sangre, que es la causa más común de anemia microcítica. Las anomalías bioquímicas incluyen disminución de niveles de hierro en suero, niveles de ferritina bajos en suero y aumento de eritrocitos.

En la anemia de inflamación crónica e infección, los niveles de hierro bajan, pero se incrementa la capacidad del hierro sérico de unirse. La medicación de hierro no causa incremento de los niveles de la hemoglobina.

Las anemias sideroblásticas son un grupo heterocigoto de desórdenes crónicos asociados con aumento de hierro. Raramente se confunde con talasemia β menor.

Si una anemia microcítica no responde a terapia de hierro, sugiere la posibilidad de talasemia β menor.⁴

IMPLICACIONES DE DESCUBRIMIENTOS MOLECULARES PARA DIAGNÓSTICO PRENATAL Y PARA TERAPIA GENÉTICA

ESTUDIO PRENATAL Y CONSEJO GENÉTICO

Los estudios de detección selectiva (*screening*) genética permiten la identificación de personas con un riesgo aumentado de desarrollar trastornos genéticos o tener



descendencia con los mismos. El diagnóstico genético es una parte rutinaria de la atención prenatal.

Deben recogerse los antecedentes familiares cuidadosamente y condensados en un árbol genealógico. La información mínima debe incluir tres generaciones: todos los familiares de primer grado del sujeto (padres, hermanos, hijos) y los parientes de segundo grado (tíos, abuelos) y su estado de salud. Las familias con antecedentes complicados requieren árboles muy extensos. Debe interrogarse acerca de los antecedentes raciales y los matrimonios consanguíneos. Si se sospecha de algún trastorno genético es necesario revisar los informes médicos más relevantes.

El diagnóstico de muchos trastornos genéticos se basa en los signos físicos (fenotipo) más que en los síntomas. Es fundamental una descripción física detallada, particularmente de los recién nacidos muertos y recién nacidos que fallecieron precozmente tras el nacimiento. Deben recogerse fotografías y radiografías de cuerpo entero como parte de la historia clínica permanente, pueden constituir una ayuda inestimable para el consejo genético futuro. Se recomienda la conservación criogénica de tejidos fetales (hígado, tejido con fibroblastos) para futuros estudios enzimáticos o del ADN cuando la causa de muerte no está clara.

El *screening* de los portadores generalmente consiste en identificar a los heterocigotos (portadores) de los trastornos recesivos autosómicos o ligados al cromosoma X. En obstetricia, el *screening* proporciona a los futuros padres información acerca de si su hijo puede heredar un trastorno genético, de modo que puedan tener en consideración otras alternativas de reproducción (p. ej., diagnóstico prenatal con posible interrupción del embarazo o tratamiento del feto afectado, inseminación artificial si el portador es el hombre, donación de ovocitos si la portadora es la mujer o evitar la gestación).

El *screening* en toda la población, incluso en los trastornos más frecuentes, no es práctico. Los criterios para su realización son extensos e incluyen: 1) la disponibilidad de una prueba simple, eficaz y barata para detectar al portador de un trastorno sospechoso, 2) antecedentes étnicos, raciales y geográficos, 3) riesgo elevado de un trastorno genético específico y 4) posibilidad de tratamiento o de alternativas reproductoras para los portadores identificados. En Estados Unidos se admiten tres trastornos que cumplen estos criterios: la enfermedad de Tay-Sachs, la anemia de células falciformes y las talasemias. En otras



patologías (p. ej. hemofilia, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne) puede realizarse un *screening* basado en los antecedentes familiares.

Recientemente en los Estados Unidos, el National Institute of Health ha recomendado el *screening* para la fibrosis quística en todas las mujeres gestantes y en todas las personas en edad reproductora y se están desarrollando algunas instituciones para llevarlo a cabo. Las técnicas de bioquímica molecular pueden alterar sustancialmente el riesgo teórico, evitando en ocasiones la necesidad del diagnóstico prenatal invasivo.⁷

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Un paso muy importante para la prevención de los casos de la talasemia α o β homocigota severa es la detección de los estados heterocigotos en los adultos en edad reproductiva. Los médicos pueden estar conscientes de la posibilidad del rasgo talasémico que ocurre en personas con anemia hipocrómica que es refractaria para la terapia con hierro y que ellos pueden llevar a cabo el estudio del diagnóstico necesario para confirmar el diagnóstico. En regiones donde hay una alta incidencia del rasgo talasémico, está disponible el *screening* para la población en general. Una vez identificado, las personas afectadas pueden ser educadas y aconsejadas con respecto a los procesos de la enfermedad y su genética. Dos heterocigotos afectados que contemplan casarse y planean tener una familia deben estar conscientes de tener un niño homocigoto afectado severamente. La identificación de las parejas provee la oportunidad de aconsejar y educar con respecto a la opción de diagnóstico prenatal.

MUESTRA DE SANGRE FETAL

Antes de la disponibilidad del diagnóstico basado en ADN, el diagnóstico prenatal de talasemia requería de una muestra de sangre fetal de las 18 a 20 semanas de gestación y un análisis de la síntesis de las cadenas de globina por clasificación isotópica y separación de las cadenas de la globina para identificar los defectos cuantitativos en la síntesis de la cadena de la globina. Aunque la muestra de sangre fetal ha sido exitosamente realizada por varias técnicas en muchos centros médicos, este procedimiento no es totalmente seguro. En pocos casos, se ha perdido el feto por infecciones, hemorragia, labor prematura o causas indeterminadas. Existen el peligro de muerte y daños severos en el feto, alrededor del 5%, con un riesgo mayor que se asocia con amniocentesis.



El uso de la muestra de sangre fetal es limitado, se utiliza en casos donde el diagnóstico de AND no es posible, por la falta de conocimiento del genotipo de los padres o carencia de suficiente información sobre el PLFR o porque los casos se presentan muy tarde en el curso del embarazo para obtener información de ADN necesaria de los padres y de los familiares. Estas situaciones llegan a ser cada vez más raras, por la velocidad y eficiencia en que se basa el diagnóstico de ADN usando la reacción en cadena de la polimerasa.

DIAGNÓSTICO PRENATAL BASADO EN EL ADN

La caracterización de las mutaciones de la talasemia en los niveles de ADN tiene su principal aplicación en varias técnicas moleculares para la detección prenatal de la talasemia. El origen del ADN puede estar en las células del líquido amniótico obtenidas por amniocentesis entre la 14ª a 20ª semanas de gestación. Este es un método más seguro que la muestra de sangre fetal.

DETECCIÓN DE DELECCIONES EN EL GEN DE LA GLOBINA

Las aplicaciones tempranas de biología molecular para la detección prenatal de las talasemias consiste en probar en una solución para detectar lo síndromes junto con la delección de los síndromes.

USO DE LOS POLIMORFISMOS DE LA LONGITUD DE LOS FRAGMENTOS DE RESTRICCIÓN

EL uso de esta técnica para el diagnóstico prenatal de la talasemia β se facilita por el hecho de que los polimorfismos ocurren con mucha frecuencia en diferentes sitios del grupo del gen de la globina β y se asocian con otras formas haploides, que se asocian con un grupo de población con formas moleculares específicas de la talasemia. Los análisis haploides de PLFR en el ADN fetal llegan a ser precisos en el método de diagnóstico prenatal.

Aunque el análisis haploide es un proceso intenso, se requiere del análisis del ADN para algunos miembros de la familia usando diferentes enzimas. Las pruebas no dan una respuesta definitiva de un 10 a 15% de los casos, por la falta de heterocigotos de PLFR



en los miembros de la familia o por carencia números suficientes o información sobre los miembros familiares. ⁴

TERAPIA GENÉTICA Y MANIPULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

La tecnología del ADN recombinante ha tenido un impacto importante sobre la hematología clínica al menos en cuatro áreas. Primero, como ya se ha señalado, la identificación de las mutaciones genéticas específicas causantes de los síndromes talasémicos ha llevado a un diagnóstico prenatal efectivo y eficaz de la enfermedad. En las áreas geográficas donde estas situaciones son prevalentes, los programas de diagnóstico prenatal, junto con la detección selectiva hematológica y del consejo genético han reducido la incidencia de nacimientos en individuos afectados. Esto constituye un avance en el control, a nivel de salud pública, de un trastorno genético.

La aparición para nuevos métodos para la detección de anomalías específicas del ADN en unas pocas células entre otras muchas permite una mejor valoración de las enfermedades residuales en los procesos hematológicos malignos. La correlación de la evolución clínica con la situación y el tratamiento de la enfermedad residual es probable que conduzca a una mejor terapéutica.

La disponibilidad de nuevos factores de crecimiento hematopoyéticos mediante clonación molecular y expresión genética está empezando a modificar el tratamiento clínico de diversos procesos. Por ejemplo, la introducción de eritropoyetina en clínica constituye un nuevo e importante enfoque del tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica. Las anomalías de la producción leucocitaria, pueden tratarse con la administración de factores de crecimiento (factores estimulantes de colonias) para las células mielomonocíticas.

La producción de factores de coagulación sanguínea por métodos de ADN recombinante proporciona un enfoque prometedor para el tratamiento de las hemofilias.



MANIPULACIÓN FARMACOLÓGICA DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA

Dado que la producción de la hemoglobina fetal suele reducir las consecuencias de la anemia drepanocítica o de la talasemia, los estudios se han centrado en la estimulación farmacológica de la producción de la hemoglobina fetal en los adultos. Basándose en la observación de que la modificación del ADN celular por metilación se acompaña a menudo de inactividad génica, se ha probado los efectos de la 5-azacitidina, fármaco que produce una extensa desmetilación, sobre la producción de la hemoglobina fetal en los pacientes con talasemia o anemia drepanocítica. Aunque se ha observado un aumento en la producción, la base molecular de este efecto permanece sujeta a controversia. No obstante, se han puesto a prueba diversos agentes citotóxicos, como la hidroxiurea y diversos derivados de butirato que parecen ejercer un efecto similar sobre la producción de hemoglobina fetal. Aunque no está claro el mecanismo exacto por el que tales fármacos ejercen su efecto, los incrementos en la producción de hemoglobina fetal a menudo están previstos en los valores considerados como de beneficio clínico. Por lo tanto, el conocimiento de la biología molecular de los diferentes sistemas genéticos permitirá desarrollar nuevos tratamientos en las enfermedades hematológicas hereditarias.

TERAPÉUTICA GENÉTICA

La capacidad de clonar genes y reintroducirlos en las células ofrece la posibilidad de corregir las enfermedades hereditarias por medios genéticos. El propósito de este enfoque sería tratar únicamente las células somáticas del individuo afectado, en lugar de intentar corregir la línea germinal. Este tipo de terapia está prevista para el caso de trastornos graves, peligrosos para la vida y en los que el tratamiento médico convencional es insatisfactorio. Se han considerado numerosos métodos para la introducción de la versión normal de un gen en el interior de una célula portadora de versiones defectuosas.

Actualmente la teoría de vectores retrovirales es el método más eficiente de la transferencia de genes dentro de las células. El uso de virus modificados con ARN recombinante para lograr una transferencia eficaz de material genético nuevo en las células hematopoyéticas primitivas. Recientemente, se ha centrado la atención en los adenovirus modificados como posible vehículo de liberación.



El sistema hematopoyético constituye un objetivo atractivo para la terapéutica genética, ya que las células primitivas pluripotenciales se autorrenuevan y también dan lugar a progenitores celulares y a células sanguíneas maduras. Además, la dilatada experiencia en los trasplantes de médula ósea proporciona una base firme para el tratamiento del huésped, la manipulación de las células medulares y la reconstitución del sistema hematopoyético mediante la administración de células del donador. En la terapéutica genética, se usarían para la reconstitución celular de células genéticamente modificadas del paciente afectado en lugar de células primitivas de otro individuo. Los trastornos hereditarios que parecen más apropiados para este enfoque son las inmunodeficiencias, las hemoglobinopatías, como las talasemias, las deficiencias de factores de coagulación.¹¹

TRATAMIENTO

TRANSFUSIÓN

En el 50% de los pacientes con talasemia β homocigota, las transfusiones son necesarias para prevenir una muerte temprana, la terapia de transfusión se deben iniciar en el primer año de vida. Una de las consecuencias de las transfusiones es la hemosiderosis. Por cada 200 ml de sangre transfundida se depositan en los tejidos 200 mg de hierro, que no puede ser eliminado por procesos fisiológicos. Después de algunos años de transfusiones, la carga de hierro masivo causa disfunción en algunos órganos y sistemas, originando anomalías endocrinas, retardo en el crecimiento, diabetes mellitus, y trastornos en el corazón. Antes del advenimiento de la terapia quelante, la vida de los pacientes con talasemia β vivían de 15 a 20 años.

Los niveles de hemoglobina se mantienen de 9 a 10 g/dl; estos regímenes son designados "hipertransfusión" aunque normotransfusión puede ser un término más descriptivo. En los programas de hipertransfusión donde hay un incremento del 25% o más en las cantidades de sangre que se administran, puede acelerar la sobrecarga de hierro; provocando complicaciones hemosideróticas y posteriormente la muerte.

Se han reducido las cantidades de sangre administradas, en algunos centros de transfusión: 6 a 8 ml/kg de sangre cada dos semanas.



Una de las reacciones que se presentan los pacientes que reciben transfusiones múltiples es fiebre. Además se menciona en la literatura un síndrome postransfusional con: hipertensión, convulsiones y hemorragia cerebral.

La transmisión de infecciones virales por transfusión de sangre es un problema en pacientes talasémicos, ya que si no se realiza un examen serológico de la sangre antes de la transfusión corre el riesgo de estar contaminada ya sea por hepatitis o VIH.

Los pacientes deben de ser transfundidos cada mes durante toda su vida. Cada transfusión se lleva un tiempo de 4 a 5 horas.

TERAPIA QUELANTE

La acumulación excesiva de hierro tóxico es inevitable en las transfusiones de los pacientes que presentan talasemia β . La magnitud del hierro depositado en los tejidos es directamente proporcional al número de transfusiones que recibe el paciente. La hemosiderosis causa problemas cardiacos que provocan un aumento en la morbilidad y mortalidad en la talasemia β mayor. La adquisición diaria de hierro en el cuerpo en un niño que recibe transfusiones cada mes es de 8 a 16 mg/dl de cada 250 a 500 ml de sangre administrada cada mes. La sobrecarga de hierro es obtenida antes de que el niño alcance los 8 ó 10 años de edad.

Para reducir los niveles altos de hierro en el organismo se emplean agentes químicos (quelantes del hierro), que se combinan con cuerpos férricos y su principal vía de excreción es por la orina y por heces fecales.

Actualmente el fármaco que se sigue utilizando es la Desferoxamina B desde hace tres décadas, y tiene una baja toxicidad.

La excreción del hierro por vía urinaria se incrementa después de la administración de la desferoxamina por vía parenteral y es proporcional a las cantidades de hierro que se presentan. En pacientes con talasemia β mayor, la excreción sustancial del fármaco después de la administración de 40 mg/kg de desferoxamina no ocurre sino después de 3 a 4 años de transfusiones regulares. La terapia quelante se debe emplear después de los 4 a 5 años de edad del paciente.



En los años 60's, la terapia de la desferoxamina fue administrada por vía intramuscular de 0.5 a 1g/d. Demostró ser efectivo en la reducción de la cantidad de hierro en el hígado.

En 1976, Proper demostró que la efectividad de la desferoxamina podría ser incrementada si era administrada por vía intravenosa o subcutánea. Actualmente su aplicación es subcutánea provocando dolor e inflamación en el sitio de la inyección. ^{4 9}



Fig. 24 Preparación de la desferoxamina⁹



Fig. 25 Antisepsia con yodopovidona⁹

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El trasplante de médula ósea ha llegado a ser un tratamiento común para niños que presentan enfermedades y desórdenes que afectan directa o indirectamente la producción de las células madre, que dan origen a las células de la sangre y a los elementos del sistema inmune. ¹²



El uso de trasplante de médula ósea ha sido muy exitoso como terapia curativa, para pacientes que tienen talasemia β mayor; el primer trasplante realizado para este fin fue a principios de los años 80's, en Seattle, en un paciente adolescente italiano.

Algunos trasplantes de médula ósea han sido realizados en Inglaterra y Estados Unidos, pero se ha reportado una mayor experiencia en Pesaro, Italia por Guido Lucarelli y asociados. Este grupo ha llevado a cabo hasta 1990, 697 trasplantes de médula ósea para pacientes con talasemia β mayor. Ellos reportaron que cuando el trasplante se realiza en edades tempranas, usando un donador compatible para HLA, la probabilidad de cura es el 80% al 90%. La reacción de enfermedad injerto contra huésped (EICH) es poco frecuente en sus pacientes. Más recientemente, Lucarelli describió excelentes resultados en pacientes mayores que han recibido trasplante de médula ósea y que han tenido sobrecarga de hierro y anomalías hepáticas. En estos pacientes se ha observado un 80% de recuperación.^{4,5}

Cuadro 3. Sistema puesto por Lucarelli para el trasplante de médula ósea⁹

PERIODO	CRITERIO	SUPERVIVENCIA	PRUEBA LIBRE DE SUPERVIVENCIA
I	Ausencia de hepatomegalia, regulación de la quelación del hierro antes del trasplante, ausencia de fibrosis en los resultados de la biopsia de hígado.	96%	90%
II	Hepatomegalia, historia irregular de la quelación del hierro antes del trasplante, evidencia histológica de fibrosis hepática, o combinación de esto.	86%	82%
III	Hígado grande y dañado, poco caso a la terapia de quelación.	76%	53%
Adultos	Clase II o III, quelación de hierro irregular, con un rango de síntomas clínicos y otros diagnósticos.	65%	63%



Schubert propuso cuatro fases del trasplante de médula ósea para facilitar el manejo de complicaciones bucales:¹⁹

FASE 1	El paciente sufre una serie de evaluaciones, incluyendo la dental, para la preparación del trasplante.
FASE 2	El paciente es ingresado al hospital para un acondicionamiento de terapia (de 7 a 10 días de quimioterapia y/o radioterapia), infusión de médula (día 0) e infusión injertada (alta en el día 35 postransplante)
FASE 3	Injertos continuos (del día 36 al 100) para tratamiento complementario al paciente no hospitalizado
FASE 4	Se espera un restablecimiento íntegro del sistema inmunológico (> día 100)

Cuadro 4. Fases del trasplante para médula ósea

Genética de HLA

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) son proteínas que se presentan en la superficie de las células de nuestro cuerpo. Por convención internacional se ha designado las siglas HLA para referirse al complejo génico principal de histocompatibilidad (CPH). El sistema inmunitario reconoce las células como propias o como extrañas, basado en las proteínas HLA mostradas en la superficie de nuestras células.²⁰

En el trasplante de médula ósea, los HLA deben de ser iguales para prevenir un rechazo conocido como EICH. Los tipos de HLA juegan un papel importante dentro del sistema inmune, pueden ser factores de riesgo asociados con ciertas enfermedades.⁹



Efectos sistémicos post- trasplante de médula ósea tardíos

La disfunción inmunológica es caracterizada por una transferencia interrumpida de la inmunidad linfocítica derivada del donador, un ajuste de ontogenia linfoide normal y efectos de enfermedad injerto contra huésped y esta terapia. El ataque del antígeno-específico de la función de linfocitos-T, en pacientes sin EICH crónica, ocurre de 3 a 6 meses después del trasplante sin restauración normal del sistema inmune aproximadamente en un año. La inmunodeficiencia puede persistir en pacientes con EICH crónica activa. La enfermedad original puede reiniciarse con un segundo trasplante de médula ósea, excepto en caso de recurrencia de tumor sólido.

La disfunción pulmonar no ha sido bien documentada en pacientes pediátricos con trasplante de médula ósea. Los estudios en los adultos revelan defectos obstructivos en 10% a 15% de los pacientes con EICH crónica. Las complicaciones tardías contribuye a una morbilidad post-trasplante. Hay un 6% de desarrollo secundario maligno en pacientes post-trasplantados con médula ósea después de 15 años, quienes recibieron únicamente quimioterapia, y 20% de probabilidad en quienes recibieron irradiación de cuerpo total (TBI).

La principal disfunción endocrina son problemas de crecimiento y desarrollo. La deficiencia en la hormona del crecimiento y la desaceleración en el grado de crecimiento normal ocurre en un 50% a 60% de los pacientes que han recibido irradiación de cuerpo total. Los niños mayores de 10 años de edad pueden desarrollar falla gonadal primaria, requiriendo un suplemento de la hormona para llevar a cabo el desarrollo en la pubertad y sus caracteres sexuales secundarios. Los factores que perjudican el crecimiento de los niños que han recibido trasplante de médula ósea incluyen: EICH crónica, disfunción pulmonar, salud general pobre, terapia esteroidea, efectos de irradiación directa en el crecimiento esquelético y función tiroidea.

Las anomalías en el sistema nervioso central (deficiencia neuropsicológica, bajo coeficiente intelectual, problemas visuales motores, pensamientos abstractos) se observan especialmente en niños que a los ocho años de edad recibieron irradiación craneana. Los pacientes adultos que son tratados con un incremento en la dosis de la irradiación de cuerpo total tienen disfunción cognoscitiva (reducen su atención y concentración, dificultades en razonar y en solucionar problemas).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



Otros efectos a largo plazo incluyen EICH sistémica, problemas cardiacos, hepáticos y renales, desarrollo de cataratas, desórdenes oculares, disfunción genitourinaria, problemas psicosociales e infecciones.¹⁹

TRASPLANTE DE CORDÓN UMBILICAL

El primer trasplante de cordón umbilical fue realizado en un niño parisino de cinco años de edad, que sufría anemia de Fanconi; el donador fue su hermana recién nacida, con HLA iguales en el cordón umbilical. Desde el primer trasplante, hace 10 años, se han llevado a cabo 500 alrededor del mundo, principalmente en niños.

El cordón umbilical es rico en células madre, las mismas células que se encuentran en la médula ósea. Las células madre son las que dan origen a todas las células de la sangre: los eritrocitos son los que transportan el oxígeno, las células blancas que luchan contra la enfermedad y las plaquetas que ayudan a coagular la sangre. Las células madre pueden ser utilizadas para el tratamiento de enfermedades severas que afectan el sistema sanguíneo.

Los estudios han mostrado que hay poca incidencia de EICH con trasplante de cordón umbilical, probablemente por la inmadurez de las células fetales.

Colección y preservación

El cordón umbilical es colectado en el nacimiento. Esto implica tomar sangre de partes que normalmente son desechadas. La sangre puede ser colectada de la vena umbilical:

1. La sangre puede ser obtenida del cordón durante el tercer estado de labor, en un contenedor estéril con un anticoagulante.

2. La sangre es recolectada a través de una venipunción y colocada en una bolsa anticoagulante. Se coloca una jeringa en tres direcciones con una llave de paso y es usada para succionar si la sangre no fluye naturalmente. Una vez que la sangre fluye, el cordón puede ser "ordeñado". Este método es preferible porque reduce el riesgo de contaminación.



3. Cuando la placenta es liberada, se pueden recolectar otros 20-40ml.

4. El cordón umbilical puede ser colectado después de la separación de la placenta. La placenta es suspendida con el cordón y el material fetal queda colgando. La sangre drenada se coloca en un contenedor.

El cordón umbilical es criopreservado a -90° C, en nitrógeno líquido.

El cordón umbilical es recolectado y se le hacen pruebas para analizar el genotipo de hemoglobina y el tipo de HLA en los tejidos, y ver si presenta enfermedades infecciosas transmisibles, como hepatitis y/o VIH.⁹

La combinación del trasplante de médula ósea y del cordón umbilical, puede ofrecer una alternativa de terapia segura y rápida.²⁰

PRONÓSTICO

El pronóstico de las personas con talasemia β homocigota que no son tratadas, es pobre. Las manifestaciones clínicas de la talasemia β mayor, generalmente aparecen durante los doce meses de vida, y el diagnóstico se hace evidente a los dos años de edad. Silvestroni y Bianco, en una revisión retrospectiva en Italia, reportaron que la supervivencia de niños con talasemia β mayor sin tratamiento, fue menor de los 4 años de edad y más del 80% murieron en los primeros 5 años de vida.⁴

Aproximadamente el 80% de los enfermos que reciben trasplante de médula ósea sobreviven a largo plazo, sin la enfermedad, y se pueden considerar curados si la intervención se realiza antes de que se produzca la lesión orgánica inducida por el hierro.¹¹



CONCLUSIONES

La talasemia es una enfermedad compleja que requiere del entendimiento genético y biológico, por lo que el profesional que se dedique al campo de la medicina, incluyendo al odontólogo, debe tener conocimiento del curso de esta enfermedad y las complicaciones de la misma. Así pues los odontólogos deben estar informados sobre las implicaciones médicas de los pacientes que presentan estos trastornos y deben coordinar adecuadamente el tratamiento odontológico interdisciplinario con especialistas en hematología, pediatría, incluso cardiología.

Actualmente algunos pacientes son tratados, e incluso curados, mediante trasplante de médula ósea; pero lo mejor para estos padecimientos es la prevención: que consiste en el consejo genético, el cual debe ser realizado cuando alguno de los miembros de la pareja sospecha que es portador de talasemia.

En determinadas situaciones se puede realizar el diagnóstico prenatal, es decir, cuando el embarazo está en curso, con el fin de conocer si el feto se encuentra afectado de talasemia mayor y decidir otra alternativa de reproducción o una posibilidad terapéutica para el feto.

La talasemia β no es una característica de las personas de origen mediterráneo como se afirmaba y para fines prácticos, es posible identificarla en cualquier sitio en donde se investigue intencionalmente.



REFERENCIAS

1. http://orbita.starmedia.com/forobiog/art_talasemias.html
2. WOODLFF, H. J., *Hematología clínica*, ed. El Manual Moderno, México, 1981, pp 71-74.
3. *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*; 13ª. Edición, editorial Salvat, México, 1994, pp 76, 131, 203, 251, 290, 327, 352, 365, 448, 565, 566, 576, 577, 579, 587, 602, 610, 664, 665, 771, 885, 909, 913, 1009, 1118.
4. HANDIN, Lux, Stossei; *Blood Principles and Practice of Hematology*, ed. J. B. Lippicott Company, U.S.A., 1995, pp 1525-1578.
5. McKENZIE, *Hematología Clínica*, Ed. El Manual Moderno, México, 1991, pp. 155-172.
6. HARMENING, Denise M., *Clinical Hematology and Fundamentals of Hemostasis*, 3rd edition, ed. F. A. Davis Company, U.S.A., 1997, pp 193-208.
7. http://www.msd.es/publicaciones/mmerck/MM_18_247.htm
8. RUIZ Argüelles, G J, *Fundamentos de Hematología*, 1ª. Edición, Ed. Médica Panamericana, México, 1994, pp. 90-93.
9. <http://www.thalassemia.com/medical/ts.shtml>
10. REYES Ruíz, Guillermo, *Hemoglobinopatías y Talasemias*, Revista de Vinculación, mayo-agosto, 2000.
11. ISSELBACHER, Kurt J, et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine*, vol. 1 and 2, 13th edition, Ed. McGraw-Hill, U.S.A., 1994, pp. 11, 444, 1735, 1738, 1739, 1741-1743.
12. SIAMOPOULOU-MAVRIDOU, A, Mavridis, Galanakis, *Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with thalassaemia major*, International Journal of Paediatric Dentistry, 1992, 2:93-97
13. DUGGAL, M. S., Bedi, Kinsey, *The dental management of children with sickle cell disease and β -thalassaemia: a review*, International Journal of Paediatric Dentistry, 1996, 6:227-234.
14. SAPP, J. P., *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea*, Ed. Harcourt, España, 1998, pp 386.
15. LYNCH, M. A., *Burket's Oral Medicine*, 7th edition, Ed. Lippincott, U.S.A., 1977, pp. 436-438.



GLOSARIO

Amniocentesis: punción del amnios para obtener líquido amniótico.

Anisocitosis: desigualdad en el tamaño de las células especialmente, de los glóbulos rojos.

Ascitis: acumulación de líquido en la cavidad peritoneal por exudación o trasudación.

Cardiomegalia: aumento del tamaño del corazón.

Codón: triplete de tres bases en una molécula de ADN o ARN, que codifica a un aminoácido.

Coriónica: membrana exterior del huevo uterino que le sirve de envoltura protectora y nutricia, consta de dos capas; externa o trofoblasto, e interna, mesodérmica.

Criogénica: sustancia que produce descenso de la temperatura; mezcla frigorífica.

Deleción: Forma de alteración cromosómica consistente en la pérdida de una porción de un cromosoma.

Diploides: Dícese del cromosoma apareado normal después del desdoblamiento de los cromosomas primitivos de las células germinativas en la fecundación; que tiene el número normal par de cromosomas, o sea el doble del haploide o gamético.

Drepanocitemia: anemia drepanocítica.

Drepanocitosis: anemia drepanocítica.

Esplenectomía: extirpación total o parcial del bazo.

Esplenomegalia: aumento de volumen o hipertrofia del bazo.

Esquistocito: corpúsculo sanguíneo en vía de segmentación.. Glóbulo enano procedente de la fragmentación de los hematíes.



Exón. Secuencia codificadora de un gen.

Haploide: serie de alelos de un grupo de genes íntimamente unidos, como el complejo HLA, que se suelen heredar como una unidad.

Haptoglobina: globina α_2 que tiene la específica propiedad de combinarse estequiométricamente con la hemoglobina. Por electroforesis se han identificado tres tipos; según las relaciones recíprocas de los genes somáticos dominantes; HP^1 Y HP^2

Hemocromatosis: trastorno metabólico más frecuente en el varón, caracterizado por acumulación de grandes cantidades de hierro en la economía con pigmentación cutánea y visceral, cirrosis hepática y participación de otros órganos y disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono, diabetes bronceada.

Hemopoyesis: formación o producción de la sangre, especialmente de sus elementos celulares.

Hemopoyético: dicese del agente que provoca hemopoyesis.

Hepatomegalia: aumento de volumen del hígado que lo hace palpable por debajo del reborde costal derecho.

Heterocelular: compuesto e células de diferentes clases.

Hiperpirexia: hipertermia. Elevación de la temperatura corporal.

Hipermetilación: aumento de reacción, en la cual en un compuesto químico, uno o varios átomos de hidrógeno son sustituidos por grupos metílicos ($-CH_3$).

Hiperostosis: neoformación o hipertrofia difusa o localizada de un hueso.

Hipocromía: coloración o pigmentación disminuidas o deficientes. Disminución del contenido de hemoglobina en los eritrocitos.



Intrón: secuencia intermedia de un gen que no codifica.

Microcito: glóbulo rojo degenerado, anormal, pequeño.

Ontogenia: evolución o desarrollo del ser organizado individual a partir del óvulo.

Osteófito: producción ósea a expensas del periostio en las proximidades de un foco inflamatorio crónico.

Ovalocito: eritrocito oval, anomalía constitucional que a veces se observa en la anemia; eliptocito.

Poiloquilocito: célula irregular especialmente eritrocito deformado y de mayor tamaño que se observa en al anemia perniciosa y otras

Poiquilocitosis: se caracteriza por presencia de poiquilocitos en la sangre.

Policromasia: afinidad por varios colorantes: estado observado en los corpúsculos rojos anormales, cuya afinidad normal es para los colorantes ácidos solamente.

Protoporfirina: porfirina natural más importante, que unida a una proteína y hierro, existe en la hemoglobina; mioglobina.

Sideroblasto: eritroblasto que contiene hemosiderina en su citoplasma.