

84
2er



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

'' TALASEMIAS ''

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TRABAJO ESCRITO

Que para obtener el Título de
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

p r e s e n t a

LUZ MARIA MARTINEZ ROQUE



México, D. F.

1990



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 está 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.

INDICE

I.-	INTRODUCCION	1
II.-	GENERALIDADES	4
	2.1 SINTESIS DE LA HEMOGLOBINA	
	2.2 FUNCIONES PRINCIPALES DE LA HEMOGLOBINA	
	2.3 ESPECTROS DE ABSORCION DE LA HEMOGLOBINA	
III.-	DEFINICION	10
	3.1 DEFINICION DE LOS SINDROMES TALASEMICOS	
	3.2 MUTACIONES QUE ORIGINAN LAS TALASEMIAS	
	3.2.1 DELECCION DEL GEN	
	3.2.2 MUTACIONES QUE AFECTAN AL PROMOTOR	
	3.2.3 MUTACIONES QUE AFECTAN EL PROCESAMIENTO DEL ARN	
	3.3 INCIDENCIA Y DISTRIBUCION GEOGRAFICA	
	3.4 CLASIFICACION	
IV.-	FISIOPATOLOGIA DE LOS SINDROMES TALASEMICOS	20
	4.1 BETA-TALASEMIA MAYOR O ENFERMEDAD DE COOLEY	
	4.2 ALFA-TALASEMIA	
V.-	DIAGNOSTICO E IMPORTANCIA CLINICA	27
	5.1 BETA-TALASEMIA HOMOCIGOTICA O TALASEMIA MAYOR	
	5.1.2 BETA-TALASEMIA HETEROCIGOTICA O TALASEMIA MENOR	
	5.1.3 BETA-TALASEMIA INTERMEDIA	
	5.2 ALFA-TALASEMIA	
	5.2.1 ALFA-2-TALASEMIA	
	5.2.2 ALFA-1-TALASEMIA	
	5.2.3 ENFERMEDAD DE LA Hb H	
	5.2.4 ALFA-TALASEMIA POR HIDROPESIA FETAL POR Hb BART	

VI.-	HALLAZGOS DE LABORATORIO.....	34
	6.2.1 BETA-TALASEMIA MAYOR O ENFERMEDAD DE COOLEY	
	6.2.2 BETA-TALASEMIA HETEROCIGOTICA	
	6.2.3 ALFA-TALASEMIA	
VII.-	TRATAMIENTO.....	39
	7.2.1 BETA-TALASEMIA MAYOR O ENFERMEDAD DE COOLEY	
	7.2.2 TRATAMIENTO EN GENERAL DE LAS ALFA-TALASEMIAS	
VIII.-	CONCLUSION.....	44
	BIBLIOGRAFIA.....	46

CAPITULO 1

INTRODUCCION

Las talasemias son síndromes causados por anomalías constitucionales, definidos por una disminución de la tasa de síntesis de una o varias cadenas de la hemoglobina. La síntesis de la hemoglobina tiene lugar en los eritroblastos y persiste en los reticulocitos.

La hemoglobina está constituida por dos partes; la parte proteica, formada por cuatro cadenas polipeptídicas idénticas - dos a dos (globina), y el grupo heme que consta , de protoporfirina y un átomo ferroso.

La hemoglobina es una de las proteínas mejor conocidas - tanto en su estructura lineal como en su estructura tridimensional, y las modificaciones que sufre al momento de la respiración, han permitido establecer una correlación entre su estructura y su función. Dicha estructura le permite llevar a ca bo el transporte de oxígeno de los pulmones a todos los tejidos del organismo, además del transporte de gas carbónico.

La disminución de la tasa de síntesis de cadenas es debida a mutaciones que afectan a los genes reguladores, las mutaciones afectan directamente al gen de la globina o a cualquiera de los procesos de la síntesis de la misma.

Las talasemias tienen su origen principalmete en los países de la cuenca mediterránea, pero no es raro que existan algunos - casos en cualquier parte del mundo, debido a las migraciones enmasa y al comercio.

Las talasemias se clasifican según la variante genética que las produce. Así puede haber: Beta-talasemias, Alfa-talasemias - Delta-Beta-talasemias, Delta-talasemias, Gama-talasemias y Delta -Beta-Gama-talasemias. Con respecto a la severidad del síndrome - pueden clasificarse en Talasemia Mayor, Talasemia Intermedia y - Talasemia Menor.

Las beta-talasemias se caracterizan por que hay una disminu ción parcial o total en la producción de las cadenas beta y un - exceso de sus fases en las cadenas alfa y en las alfa-talasemias sucede lo contrario.

En las talasemias suceden dos hechos fisiopatológicos funda mentales, que caracterizan al síndrome: La anemia microcítica -- hipocrómica y la eritropoyesis ineficaz.

El diagnóstico de un síndrome talasémico se hace mediante - parámetros bien definidos, estudio familiar y examen hematológico que confronta la electroforesis de la hemoglobina, mapeo gén tico, enzimas de restricción, cinética del hierro. Los hallazgos más importantes son : anemia microcítica hipocrómica, con sideremia normal o aumentada, anisopoiquilocitosis, dianocitos, puntea do basófilo, en ocasiones eritroblastos, cuerpos de Heiz, disminu ción en la concentración de hemoglobina, saturación de la --- transferrina aumentada. En la médula osea, hiperplasia de la serie roja con diseritropoyesis, cuerpos de inclusión y hemólisis precoz.

Para el tratamiento de estos síndromes es necesario tener bien definido el tipo de talsemias de que se trata y depende - de los datos biológicos y clínicos de cada paciente.

Las talasemias han adquirido una importancia considerable debido a que cada vez son más frecuentes los casos reportados - y a que junto con las hemoglobinopatías estructurales forman - una serie de datos clínicos y de laboratorio muy interesantes - a nivel de investigación genética.

CAPITULO 11

GENERALIDADES

2.1. Síntesis de la hemoglobina.

La hemoglobina es una proteína de color rojo que da a la sangre su color característico, se encuentra casi totalmente en los eritrocitos y su principal función en el hombre y --- otros vertebrados, es el transporte de oxígeno de los pulmones a las células y tejidos del organismo, así como el transporte del bióxido de carbono.

Por su importancia fisiológica, la hemoglobina ha sido estudiada extensamente; es una de las pocas proteínas cuya estructura total es bien conocida.

La síntesis de la hemoglobina se lleva a cabo en los eritroblastos y persiste en los reticulocitos.

La hemoglobina está constituida por dos partes:

- a) La parte proteica (la globina) formada por cuatro cadenas polipeptídicas idénticas dos a dos;

Hb A : α 2 β 2
 Hb A₂ : α 2 δ 2
 Hb F : α 2 γ 2

La fracción proteica de la hemoglobina está compuesta de -- cuatro cadenas polipeptídicas dispuestas en la forma de un tetra hedro; dos de las cadenas cuya posición de los aminoácidos es -- idéntica con sucesión Valina-Leucina de N-terminal son designadas cadenas Alfa (α); las otras dos también idénticas entre si que tienen una sucesión de (N) amínico terminal Valina-Histidina son llamadas cadenas Beta (β).

- b) Grupo prostético (El heme) comprende la protoporfirina - (núcleo tetrapirrólico) y un átomo de hierro divalente.

Cada molécula del heme se fija a una subunidad de la globina a nivel de un residuo de Histidina y no se sabe el momento de la fijación.

Como ya se dijo antes, es bien conocida la molécula de hemo globina tanto en su estructura lineal como en su estructura tridimensional y las modificaciones que sufre al momento de la respiración permiten establecer una correlación entre estructura y su función.

1) Estructura Primaria.

Cadenas alfa 141 aminoácidos.

Cadenas beta, gamma, delta 146 aminoácidos.

2) Estructura Secundaria.

El 95% de la molécula está bajo forma helicoidal, ocho - segmentos helicoidales envueltos por dos segmentos no helicoidales.

3) Estructura Terciaria.

Es la estructura global que comporta la bolsa del hemo proxima a la superficie, y la cavidad interna.

Los tipos de hemoglobina encontrados en los hematíes de las personas normales difieren de acuerdo al momento del desarrollo.

Las hemoglobinas designadas A (Hb A y Hb A₂), son normalmente detectadas en el adulto, la hemoglobina Hb F, hemoglobina fetal es la principal hemoglobina de los últimos meses de gestación y de los primeros meses postnatales. En los cuatro primeros meses del nacimiento casi toda la hemoglobina fetal es reemplazada por la Hb A.

En la época del embrión hay dos hemoglobinas, las llamadas:

Hb Gower 1 (ϵ_4)

Hb Gower 2 ($\alpha_2 \epsilon_2$)

Hb Portland ($\gamma_2 \delta_2$) indicios en sangre fetal normal.

En el adulto la hemoglobina está formada por:

Hb A $\alpha_2 \beta_2$ 98%

Hb F $\alpha_2 \delta_2$ 0,06%

Hb A₂ $\alpha_2 \delta_2$ menos del 2%

La secuencia de aminoácidos y la estructura secundaria de cada cadena es determinada por un (locus) genético separado y estos están presentes para cada cadena Alfa (α), Beta (β), Gama (γ) y Delta (δ).

2.2 Funciones principales de la hemoglobina.

La función principal de la hemoglobina es el transporte de oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo, una molécula de hemoglobina fija cuatro moléculas de oxígeno sobre el hierro y constituye la oxihemoglobina. La fijación y liberación secundaria de oxígeno dependen de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno a la - que la molécula está saturada al 50% (P_{50}).

Los factores que modifican la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno son: Disminución de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno favoreciendo el transporte del oxígeno a los tejidos.

↑H ⁺ , ↑PCO ₂	} P ₅₀ AUMENTADA
↑TEMPERATURA	
↑2,3 DPG	

El aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.

↓H ⁺ , ↓PCO ₂	} P ₅₀ DISMINUIDA
↓TEMPERATURA	
↓2,3 DPG	

2.3.DPG - 2.3 DIFOSFOGLICERATO.

En estudios realizados por Hill y Craig en 1959, por distribución en contracorriente de la hemoglobina se encontró que una cadena alfa tiene 141 aminoácidos y un peso molecular de 15,126, y una cadena beta tiene 146 aminoácidos y un peso molecular de 15,866.

Del hecho de que hay dos cadenas alfa y dos cadenas beta en toda la molécula de la globina se deduce que hay un total de 574 aminoácidos los que con cuatro grupos prostéticos heme, (uno para cada cadena), dan a la hemoglobina un peso molecular de --- 64,450.

2.3 Espectros de absorción de la hemoglobina.

Los espectros de absorción se obtienen cuando se hace pasar luz blanca a través de soluciones de hemoglobina o derivados intimamente relacionados a ella y son de utilidad para distinguir estos compuestos entre si.

La oxihemoglobina o la sangre arterial diluida muestran -- tres bandas de absorción: una estrecha banda a una longitud de onda de $\lambda = 578\text{nm}$, una banda más ancha con $\lambda = 542\text{ nm.}$ y -- una tercera banda con su centro situado en $\lambda = 415\text{nm.}$ situada en el extremo violeta del espectro. En cambio la hemoglobina reducida (es decir desoxigenada) muestra sólo una banda ancha con su centro situado en $\lambda = 559\text{ nm.}$

Cuando se trata sangre con ozono, permanganato de potasio, ferricianuro de potasio, cloratos, nitritos, nitrobenzeno, ácido pirogálico, acetanilida y otras sustancias se forma metahemoglobina, en este compuesto el hierro que se encuentra en estado ferroso (Fe^{++}) en la hemoglobina, es oxidado al estado férrico (Fe^{+++}). En solución ácida la metahemoglobina tiene una -- banda de absorción con su centro situado en $\lambda = 643\text{ nm.}$

Otra de las funciones de la hemoglobina es el transporte de gas carbónico, la hemoglobina fija el CO_2 sobre los grupos laterales amino de la globina para formar la carboxihemoglobina, alrededor de un 30% es eliminado por esta vía.

El monóxido de carbono se combina con la hemoglobina aún - más fácilmente que con el oxígeno. La carboxihemoglobina muestra dos bandas de absorción estando el centro de la primera situado - $\lambda = 570$ nm, y la segunda en $\lambda = 542$ nm.

La concentración normal de hemoglobina en el hombre es de - 14 a 16 g/dl de sangre y aproximadamente se estima que existen - 750 g de hemoglobina en toda la sangre.

El envejecimiento del hematíe se traduce por disminución de la actividad enzimática, aumento en la resistencia en medio --- ácido y disminución de la carga eléctrica.

La vida del hematíe es más o menos de 120 días y muere por senescencia, realizándose estos estudios por métodos isotópicos.

Cada día 1/120 de la masa globular es destruída, a lo que - se denomina hemólisis fisiológica.

CAPITULO III

DEFINICION

3.1 Definición.

Las talasemias son síndromes que se refieren a un grupo de trastornos que comparten la característica común de sintetizar cantidades inferiores a las normales de una o más cadenas globínicas.

La disminución de la tasa de síntesis de las cadenas es debida a mutaciones que afectan a los genes reguladores por lo que se consideran defectos cuantitativos.

El caracter genético de las talasemias puede ser homocigótico o heterocigótico, con respecto a esta diferencia se considera que el estado homocigótico puede ser un caso severo o intermedio del síndrome y el caracter heterocigótico corresponde a un caso menor o mínimo.

La herencia en las talasemias sigue las leyes de Mendel -- siendo autosómica codominante.

También se le conoce a la talasemia como Anemia Eritroblástica o Enfermedad de Cooley ya que fue el primero en diferenciarla del síndrome o trastorno de la lactancia llamado Anemia de Von Jaksch.

Las mutaciones que originan las talasemias pueden afectar al propio gen de la globina o a cualquiera de los procesos para que el flujo de información llegue desde el gen hasta la cadena de globina.

El gen de la globina está formado por tres bloques de secuencias que codifican proteína: exones, separados por dos bloques de secuencias no codificadoras o intrones, denominados -- también secuencias interpuestas (IVS).

Siguiendo el sentido 5' -- 3' de la transcripción el primer exón codifica los 30 primeros aminoácidos de la globina beta, el segundo los 74 aminoácidos siguientes y el tercero los 42 restantes.

La transcripción de las secuencias del ADN que constituyen el gen de globina, para producir su copia de ARN, comienza en el extremo 5' de la molécula de ADN. Todo el gen, incluidos sus dos intrones, se copia en una molécula gigante de ARN, que se le conoce ARN nuclear heterogéneo o pre-ARN_m.

La extracción de los intrones tiene lugar mediante una serie de reacciones denominadas splicing (fase de procesamiento) formándose el ARN_m maduro que pasa al citoplasma donde tiene lugar la síntesis proteica, en los ribosomas celulares (fase de traducción).

3.2 Mutaciones que originan las talasemias.

3.2.1 Delección del gen.

Como consecuencia de un entrecruzamiento no homólogo durante la meiosis, un cromosoma puede resultar con grandes pérdidas de material genético que incluya uno o varios genes de la globina o fragmentos de un gen.

La mayor parte de las mutaciones causantes de alfa-talasemias son de este tipo. Sin embargo, en la beta-talasemia este mecanismo causal es muy poco común.

3.2.2 Mutaciones que afectan al promotor.

El promotor del gen lo forman unas secuencias situadas 150 - nucleótidos "corriente arriba" del primer exón del gen de globina estas secuencias son esenciales para una correcta iniciación de la transcripción, las mutaciones que afectan al promotor pueden ser de dos tipos:

- a) Mutaciones en la secuencia del promotor que actúan sobre la expresión del gen.
- b) Mutaciones en secuencias alejadas del promotor que influyen en su función.

Se han descrito casos de gama-delta-beta-talasemias originadas por una delección de los genes gama y delta, quedando intacto el gen beta sorprendentemente no funcionando.

3.2.3 Mutaciones que afectan el procesamiento de ARN.

Se distinguen:

a) Alteraciones en el splicing. (empalme)

Algunas mutaciones que afectan fundamentalmente a las regiones fronterizas exón-intrón, pueden alterar la correcta expulsión de las secuencias de los intrones de la molécula de pre-ARN mensajero, dando lugar a un ARN_m anómalo.

Se han descrito varios casos de beta-talasemias producidas por estas mutaciones.

b) Alteraciones en la señal de poliadenilación.

En el extremo 3' del ARN_m existe una secuencia de nucleótidos que actúa como una señal que permite la adición de un tracto de residuos de Adenosina (poli A). Se han descrito alfa-talasemias "no deleción" por anomalías de nucleótidos de este nivel.

3.2.4 Mutaciones que alteran la traducción.

En el proceso de traducción del ARN_m a cadena de globina pueden darse mutaciones que afectan al codón que indica la terminación de la síntesis de cadena de globina, dando lugar a la aparición de cadenas de globina acortadas o elongadas.

a) Síntesis de cadenas de globina acortadas.

La aparición prematura del ARN_m de un codón de terminación (UAA, UAG, UGA) puede deberse a sustitución de un nucleótido por otro o a la deleción de un nucleótido con alteración en el marco de lectura del código genético. se han descrito varias mutaciones de este tipo causantes de beta-talasemias.

b) Producción de cadenas de globina elongadas.

El codón de terminación de la síntesis de cadena de globina es UAA y el de alfa y beta-ARN_m. La sustitución de un nucleótido por otro en este codon hace que la cadena se elongue hasta encontrar un nuevo codon de terminación. La primera descripción de -- una de estas cadenas elongadas fue la de la Hb Constant Spring -- (CS) producida por un ARN_m que codifica 172 aminoácidos en lugar de 141 de la cadena normal.

3.3 Incidencia y distribución geográfica.

Las talasemias se encuentran universalmente distribuidas, siendo especialmente frecuentes en Africa, Asia, y países de la cuenca Mediterránea, se han dados varios casos en Italia, Sicilia, Grecia, Siria, Turquía, La India, Tailandia, China, Filipinas, y las Antillas.

La incidencia de Beta-talasemias es aproximadamente del 10% en España, la frecuencia de beta y delta-beta-talasemias heterocigotas oscila de un 0% (País Vasco) a un 7% (Toledo y Extremadura). La incidencia de alfa-talasemias es del 0.39% según estudios realizados por un grupo del Hospital Universitario de San Carlos en España.

En las zonas con fuerte endemia palúdica se da mayor incidencia de talasemias y hemoglobinopatías, especialmente Hb S, se piensa que este hecho se debe a que los sujetos con Hb S y síndromes talasémicos son resistentes a la malaria, sobreviviendo mejor que los individuos con hemoglobina normal.

De esta manera, el gen patológico se transmite de generación en generación favorecido por la selección natural.

No se puede explicar de modo satisfactorio como un gen potencialmente letal como el de la talasemia sigue prevaleciendo se supone que se ha propagado por las migraciones en masa y el comercio, habiendo también la posibilidad de la mutación espontánea en distintas regiones del mundo.

En nuestro país no es raro encontrar algunos casos que muchas veces no se reportan como talasemias debido a que no son tan frecuentes, y por lo tanto no entran en las estadísticas.

3.4 Clasificación.

Las talasemias pueden clasificarse por sus manifestaciones clínicas o según el carácter genético que las origina.

Clínicamente las talasemias pueden presentarse como un cuadro severo, transfusión dependiente, denominado talasemia mayor, o como un cuadro cuyas manifestaciones clínicas son menos graves conocido como talasemia intermedia, o bien como un estado de portador asintomático llamado rasgo talasémico o talasemia menor.

Desde el punto de vista genético, las talasemias se clasifican según la cadena de globina cuya síntesis está disminuida o ausente, por lo tanto existen las: α , β , δ , ζ , $\delta\beta$, $\delta\delta\beta$, talasemias; también se encuentran asociaciones de α y β -talasemias. La talasemia es muy frecuente en poblaciones que al mismo tiempo presentan una incidencia elevada de variantes estructurales de hemoglobina (Hb S, Hb C, o Hb E).

En estos grupos étnicos es muy común la asociación de talasemias con variantes estructurales de hemoglobina originando un conjunto muy heterogéneo de situaciones clínicas.

Las dos formas principales de talasemias son la α y la β , definidas respectivamente por un déficit relativo de la síntesis de cadena α o β .

Las talasemias β se caracterizan, además, por el aumento de la síntesis de cadenas δ y, frecuentemente también la de las cadenas ζ , lo que origina que las concentraciones de Hb F y A₂ sean más elevadas de lo normal.

Existen dos variantes principales de talasemias β llamadas -- talasemias β^0 y β^+ ; en esta última sigue habiendo alguna síntesis residual de RNA_m de las cadenas β y de estas mismas, mientras -- que en las β^0 no la hay. Existen diversos subgrupos dentro de ca da tipo, como resultado de las diferentes anormalidades de los genes correspondientes.

Cuando la disminución de la síntesis afecta tanto a las cadenas beta como a las delta, la enfermedad se denomina talasemia $\delta\beta$, existen también diversas subclases que dependen de la situación del defecto en el genoma y su magnitud.

En una forma de talasemia delta-beta, las cadenas alfa son normales y están unidas a otras anormales, formadas éstas por la fusión de la porción N-terminal de los aminoácidos de la cadena delta con -- la porción C-terminal de la cadena beta. Esta alteración es conse -- cuencia de la fusión de los genes correspondientes y la hemoglobina que se forma en estos casos se denomina hemoglobina Lepore. Este es uno de los raros ejemplos de trastornos talasémicos con cadena hemoglobínica estructuralmente anormal.

Las talasemias alfa dan lugar a dos variedades clínicas impor-- tantes, el síndrome de hidroposia fetal con hemoglobina de Bart '--- (gamma₄ β ₄), y la enfermedad por hemoglobina H (beta₄ β ₄) después del nacimiento. Cuando existe una deficiencia intensa de cadenas -- alfa en la vida fetal, sólo se sintetizan cadenas gamma, dando como resultado la formación de ún tetrámero (gamma₄ β ₄) conocido con el nombre de hemoglobina de Bart.

El trastorno no es compatible con la vida del feto, que muere -- en la última fase de gestación, siendo esta causa frecuente de nacimientos de fetos muertos en el sudeste de Asia.

Cuando la deficiencia de síntesis de cadenas alfa es menos intensa resulta compatible con la vida, formándose un tetrámero de cadenas beta denominado Hemoglobina H Hb H (β_4), además - de la hemoglobina A normal.

Los pacientes con hemoglobina H tienen un curso clínico si milar a los enfermos con talasemia beta homocigótica.

CLASIFICACION DE LA BETA-TALASEMIA

TIPO	ESTADO HOMOCIGOTO	ESTADO HETEROCIGOTO
β^0	Talasemia Mayor \uparrow Hb F	Talasemia Menor \uparrow Hb A ₂
β^+	Talasemia Mayor \uparrow Hb F	Talasemia Menor \uparrow Hb A ₂
β Silente		
Tipo I	Talasemia Intermedia \uparrow Hb F	Normal Hb A ₂ normal
Tipo II		Talasemia Menor Hb A ₂ normal
$\delta\beta$ Talasemia	Talasemia Intermedia \uparrow Hb F	Talasemia Menor \uparrow Hb F Hb A ₂ normal

FISIOPATOLOGIA DE LOS SINDROMES TALASEMICOS

En las talasemias acontecen dos hechos fisiopatológicos fundamentales:

a) Deficiente hemoglobinización del eritrocito, debido a -- que el déficit de una cadena alfa o beta, conduce a la produc -- ción menor de Hb A ($\alpha_2\text{-}\beta_2$) lo que causa anemia microcítica hipocrómica con disminución del VCM y HCM.

b) Alteraciones producidas por el exceso de cadena no apa-- reada. El sobrante de la cadena que queda sin acoplarse precipi -- ta en el interior del eritroblasto dando lugar a su destrucción-- intramedular (eritropoyesis ineficaz) o en el hematíe causando -- hemólisis.

El componente de eritropoyesis ineficaz es más acusado en -- la beta-talasemia que en la alfa-talasemia, lo que introduce -- unos aspectos diferentes en la fisiopatología de estos dos gru-- pos mayoritarios de talasemias.

Las consecuencias de estos dos hechos son:

a) Precipitación de las cadenas polipeptídicas libres en -- los glóbulos rojos para formar cuerpos de inclusión.

b) Acortamiento de la vida de los glóbulos rojos.

Cuando la magnitud del efecto eritropoyético es lo suficien -- temente grande, las consecuencias son: anemia, intento de compen -- sación por incremento y aceleración de la eritropoyesis, aumento

de la actividad del sistema mononuclear fagocítico a causa de la necesidad de remover los productos de ruptura corpuscular y finalmente, acumulación de grandes depósitos de hierro en los teji dos.

4.1 Beta-talasemia Mayor o Enfermedad de Cooley.

En la beta-talasemia mayor, el exceso de cadena alfa no apareada con la beta, que se sintetiza deficientemente, producen unos acúmulos que precipitan en el interior de los eritroblastos de la médula ósea, o en la sangre periférica en los hematíes circulantes.

En la médula ósea muchos de los precursores eritroides mueren antes de convertirse en eritrocitos, originando eritropoyesis ineficaz. En la sangre periférica, los acúmulos de cadena alfa lesionan mecánicamente la membrana del hematíe, siendo estos atrapados a su paso por los sinusoides esplénicos.

El acortamiento de la vida del hematíe parece estar más en relación con la lesión mecánica que con la metabólica (alteración en el transporte catiónico o peroxidación de los lípidos de la membrana), lo que hace directamente proporcional la gravedad de la anemia al desequilibrio cadena alfa, cadena no alfa.

La anemia crónica origina una hipoxia hística que determina un incremento en la producción de eritropoyetina, aumento de la masa eritrocitaria y mayor eritropoyesis ineficaz.

La expansión de la eritropoyesis favorece la absorción intestinal del hierro, que junto al exceso de hierro proporcionado por las múltiples transfusiones, pone en marcha la tendencia a la hemosiderosis. Esta será mayor cuanto mayor sea la anemia y por ende la eritropoyesis ineficaz.

La médula hematopoyética se expande a la par que se van originando los trastornos y las lesiones esqueléticas de los enfermos.

La hemosiderosis progresiva condiciona lesión hepática, pancreática y cardíaca, causando la muerte de estos enfermos por hemosiderosis miocárdica.

Algunas células precursoras sintetizan cadenas gama, las cuales se unen a las cadenas alfa formando Hb F. La elevación de la Hb F evita la precipitación de las cadenas alfa sobrantes y la lesión o inviabilidad de muchos eritroblastos eritrocitarios que representa un evidente beneficio para el enfermo, pese a la menor capacidad de transporte real de oxígeno a los tejidos que tiene la Hb F en razón a su mayor afinidad por el mismo.

En los portadores heterocigóticos, el desequilibrio es menor y las enzimas proteolíticas de los precursores eritrocitarios se encargan de destruir la mayor parte de las cadenas alfa precipitadas. La elevación de la Hb F es menor y sólo existe una ligera eritropoyesis ineficaz.

Las células de los pacientes con beta-talasemia mayor son excesivamente permeables a los cationes; el flujo catiónico está aumentado y puede haber una pérdida neta de K^+ intracelular.

4.2. Alfa-talasemias.

La fisiopatología de la alfa-talasemia y beta-talasemia difiere radicalmente en lo referente a las alteraciones que produce el sobrante de cadena no apareada. El papel crítico del exceso de cadenas en la fisiopatología de las talasemias, se demuestra cuando existen asociaciones de formas heterocigóticas de alfa y beta-talasemias. Al estar ambas cadenas equilibradas, aunque deficitarias, la anemia que se produce es mucho más leve que en la beta-talasemia menor aislada.

Durante el período fetal, el déficit de cadenas alfa condiciona el agrupamiento de homotetrámeros de la cadena gamma no apareada, dando lugar a la formación de Hb Bart (γ_4).

Tras el nacimiento, al ir aumentando gradualmente la producción de cadena beta, en detrimento de la gamma, se forma un homotetrámero de cadena conocido como Hb H (β_4).

La fisiopatología de la alfa-talasemia es por tanto, diferente antes y después del nacimiento. En el período fetal, la Hb Bart, al ser un homotetrámero y carecer del efecto hemó-hemo, tiene una gran afinidad por el oxígeno lo que condiciona una hipoxia hística.

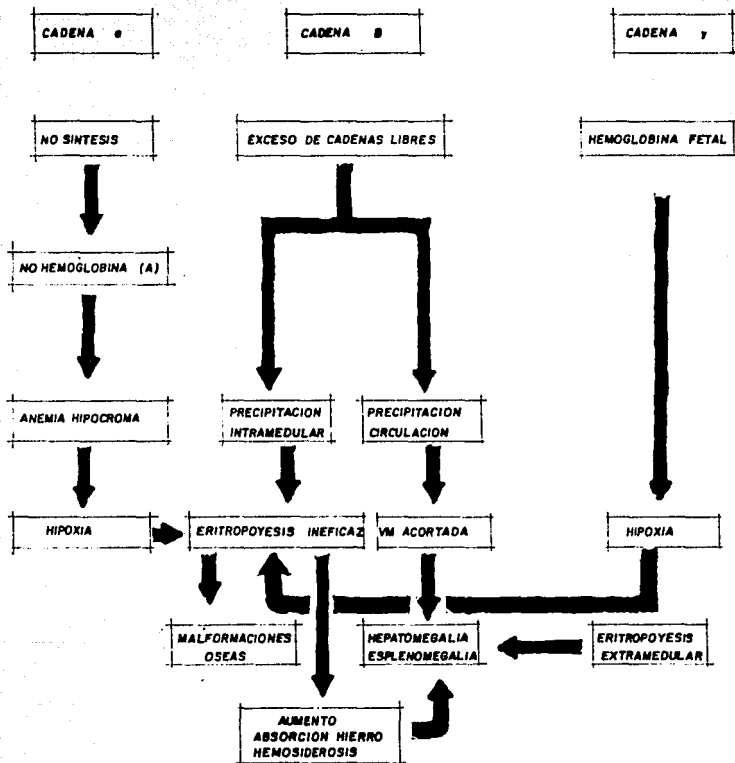
En la hidropesía fetal por Hb Bart, donde la Hb Bart importa el 80% del total de la hemoglobina, la hipoxia conduce a la muerte del feto intrauterino o poco después de nacer. En estos casos - la hepatomegalia es masiva por eritropoyesis extramedular compensadora.

La Hb H presente en la época postnatal es bastante estable - y precipita lentamente por lo que la muerte intramedular de los eritroblastos es mucho menor que en la beta-talasemia mayor.

En este caso, la fisiopatología está más relacionada con la formación de cuerpos de inclusión en los eritrocitos circulantes originando hemólisis en lugar de eritropoyesis ineficaz.

De esta forma, en la enfermedad de la Hb H las alteraciones principales son la anemia y la esplenomegalia en lugar de la eritropoyesis ineficaz y la sobrecarga férrica.

FISIOPATOLOGIA DE LAS TALASEMIAS



CAPITULO V

DIAGNOSTICO E IMPORTANCIA CLINICA

5.1. Beta-talasemia homocigótica o talasemia mayor.

El curso clínico de la beta-talasemia homocigótica es severo en la mayoría de los casos, aunque al nacer puede haber anemia, - el diagnóstico no se establece hasta los primeros meses de vida - al manifestarse una anemia hemolítica con microcitos e hipocromía.

En las últimas décadas han cambiado las manifestaciones clínicas de estos pacientes, con la aplicación de la moderna terapia transfusional. En la actualidad los niños se desarrollan con pocas o ningunas alteraciones esqueléticas. Sin embargo, existe un retraso en el crecimiento que se ha atribuido a una disminución - en el desarrollo hormonal.

Posteriormente hacia la mitad de la primera década o segunda de vida, los pacientes comienzan a desarrollar síntomas derivados de la sobrecarga férrica. El exceso de hierro es una de las causas más importantes de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, que cursan con siderosis en corazón, hígado, páncreas y glándulas endócrinas.

Se origina un retraso en la maduración sexual, que parece estar en relación con la siderosis que afecta a ovarios y testículos.

la muerte suele sobrevenir por insuficiencia cardíaca debida a la siderosis miocárdica.

En los pacientes no transfundidos adecuadamente se produce - hepatosplenomegalia progresiva. Los niños sufren un retraso es taturponderal y con el transcurso del tiempo van apareciendo las lesiones óseas. Los trastornos en el desarrollo de los huesos del maxilofacial dan al paciente un aspecto mongoloide, la cabeza es voluminosa con protusión de los parietales, frente ancha y raíz - nazal hundida con borde cóncavo, acompañado del crecimiento exage rado del maxilar superior.

El estudio radiológico muestra ensanchamiento del diploe y - crecimiento del hueso subendostal, originándose trabéculas finas y paralelas que constituyen el clásico cráneo en cepillo.

Los huesos largos tienen el espacio medular ensanchado, con adelgazamiento de la cortical y tendencia a las fracturas patoló gicas.

Como en otras anemias hemolíticas aparecen síntomas de super hemólisis: ictericia, cálculos biliares, úlceras en piernas. son frecuentes las infecciones que junto con la anemia acusada, son - las causas de muerte más frecuente de estos enfermos, que rara -- vez llegan a la adolescencia.

5.1.2 Beta-talasemia Heterocigótica o talasemia menor.

Los portadores heterocigóticos de beta-talasemia son general mente asintomáticos suelen presentar una anemia moderada microcí tica e hipocrómica, con VCM y HCM disminuidos, que se agrava con infecciones, embarazo o estrés.

El diagnóstico hematológico se establece por la presencia de microcitosis e hipocromía, incluso en ausencia de anemia, con --

anisopoikilocitosis, dianocitos y punteado basófilo.

La médula ósea se caracteriza por hiperplasia de la serie roja con manifiesta hemoglobinización deficiente de los eritroblastos y un cierto grado de eritropoyesis ineficaz.

El estudio de hemoglobinas resulta esencial para establecer el diagnóstico. La Hb A₂ se encuentra elevada por encima del 3.5%, mientras que la Hb F puede ser normal o estar ligeramente elevada (2.3%).

El diagnóstico diferencial debe realizarse fundamentalmente con la anemia ferropénica. En general, las alteraciones morfológicas de los hematíes son más acentuadas en la talasemia menor que en la anemia ferropénica.

Existen diferentes fenotipos que se agrupan dentro del cuadro de beta-talasemia heterocigótica:

- a) Beta-talasemia heterocigótica con Hb A₂ elevada, comentada anteriormente.
- b) Delta-beta-talasemia con Hb A₂ normal o baja y aumento de la Hb F (5-10%).
- c) Hemoglobinopatía Lepore: resulta de un entrecruzamiento no homólogo durante la meiosis con producción de cadenas híbridas delta-beta y pérdida de parte de los genes delta-beta.

Existen tres variantes según el lugar de cadena beta donde se realiza el entrecruzamiento (Hb S Lepore, Hollandia, Baltimore y Boston). Producen un cuadro hematológico y morfológico similar a la beta-talasemia menor mostrando de un 5 a un --

15% de Hb F Lepore en la electroforesis convencional.

- d) Beta-talasemia silente: Con valores normales de Hb A₂ y Hb F, esta forma solamente puede ponerse de manifiesto mediante la síntesis de cadenas de globina in vitro en los reticulocitos, demostrándose un desequilibrio en la síntesis de cadena alfa/cadena beta, con disminución de la beta.

5.1.3 Beta-talasemia Intermedia.

Constituye un cuadro hematológico muy heterogéneo con un curso más benigno que el de la beta-talasemia mayor. En general la sintomatología no es tan grave, con menor requerimiento -- transfusional.

El curso clínico es muy variable, sobreviviendo los pacientes largos períodos con relativa buena salud o presentando serias complicaciones, con malformaciones óseas, infecciones de repetición y sobrecarga férrica.

Considerada a nivel molecular, la beta-talasemia intermedia es sumamente compleja con una larga serie de interacciones entre diferentes tipos de talasemias, tales como beta⁺-talasemias/delta-beta-talasemias, asociaciones de alfa y beta-talasemia, o de beta-talasemia con persistencia hereditaria de Hb fetal (PHHF), de talasemias con hemoglobinopatías estructurales.

5.2 Alfa-talasemia.

Está causada por el déficit o ausencia de síntesis de cadena alfa. A medida que se profundiza en su estudio se observa que no es rara en nuestro país, fundamentalmente las formas heterocigóticas de α_1 y α_2 . La enfermedad es relativamente frecuente en el sudeste asiático y en los países de la cuenca mediterránea.

Como sucede con las beta-talasemias, existe una gran heterogeneidad de lesiones moleculares que pueden originar el cuadro de alfa-talasemia, si bien las formas más comunes se producen por delección genética.

Existen cuatro tipos diferentes de talasemias según se produzca la delección de 1,2,3, o los 4 genes que gobiernan la síntesis de cadena alfa.

5.2.1 Alfa-2-talasemia.

Es la forma silente, sin síntomas clínicos ni hematológicos debida generalmente a la delección de un solo gen. Presentan de 1 a 2% de Hb Bart en la sangre del cordón umbilical.

5.2.2 Alfa-1-talasemia.

Se origina por la delección de dos genes que puede tener lugar en el mismo cromosoma, alfa-1-talasemia en cis ($--/\alpha$ -alfa), o en cromosomas diferentes, alfa-1-talasemia en trans ($-\alpha/\alpha$).

Cursan con moderada anemia microcítica e hipocromía, con ligera anisocitosis y cuerpos de inclusión de Hb H al teñir - los eritrocitos con azul de cresil brillante.

En la sangre del cordón umbilical la Hb Bart representa el 5% del total de la hemoglobina.

Las talasemias alfa₁ y alfa₂ son muy difíciles de diagnosticar en la vida adulta, fundamentalmente el rasgo talasémico alfa₂

La síntesis de cadenas de globina, básicamente útil en la alfa-1-talasemia, y el mapeo de los genes de globina con las enzimas de restricción Bam H I y Bgl II permiten diagnosticar estas formas menores de talasemia y al mismo tiempo determinar su base molecular.

Existen algunos raros casos de alfa-2-talasemia "no delección" en los cuales el diagnóstico se establece con seguridad mediante el mapeo genético con enzimas de restricción tales como Hp, Nco I-Msp, pero en ocasiones para comprender su base molecular es preciso llegar a la clonación y secuenciación del ADN talasémico.

5.2.3 Enfermedad de la Hb H.

Se debe a la doble heterocigosis alfa₁/alfa₂. En ocasiones se produce por la interacción de la alfa-1-talasemia con la Hb Constant Spring (u otra hemoglobinopatía con elongación de la secuencia de aminoácidos en la cadena alfa) o con talasemias no delección.

En la sangre del cordón umbilical la Hb Bart representa el 20-25% de la hemoglobina. En general, el cuadro clínico se manifiesta como una talasemia de curso clínico intermedio, con anemia moderada y en ocasiones esplenomegalia. Sin embargo, no es infrecuente la presencia de una anemia hemolítica severa tras infecciones, ingesta de fármacos oxidantes o en el embarazo.

El cuadro hematológico se caracteriza por una anemia microcítica e hipocroma con marcadas alteraciones morfológicas de los hematíes, dianocitos y punteado basófilo.

El diagnóstico se pone de manifiesto por la existencia de -cuerpos de Heinz en los hematíes, previamente incubados con azul de cresil brillante que pueden demostrarse en más del 50% de los eritrocitos.

La electroforesis de hemoglobinas confirma el diagnóstico - observándose una banda de Hb H (2-20%) a la que se suma en ocasiones una banda más pequeña de Hb Bart.

En la síntesis de cadenas de globina in vitro en los reticulocitos la relación cadena alfa/cadena beta oscila entre 0,2 y - 0,5 de densidad óptica, a 280 nm.

5.2.4 Alfa-talasemia por hidropesía fetal por Hb Bart.

Es la forma homocigótica letal de la enfermedad (---/---) producida por la deleción de los cuatro genes alfa.

La Hb Bart representa el 80% de la hemoglobina. La muerte - se produce precozmente intraútero o en el período neonatal. El - cuadro clínico es similar a la hidropesía fetal originado por la incompatibilidad fetomaterna (sistema Rh).

Existe hepatosplenomegalia, edema generalizado y ascitis, - anemia severa con eritroblastosis e incremento de los reticulocitos.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

6.2.1 Beta-talasemia mayor o enfermedad de Cooley.

La anemia es severa con marcada anisopoiquilocitosis, microcitosis e hipocromía, punteado basófilo, dianocitos y frecuentes normoblastos. Los reticulocitos se encuentran moderadamente elevados.

El recuento de eritrocitos se encuentra, a menudo, entre 2×10^{12} y $3 \times 10^{12}/l$, o muy bajo, $1 \times 10^{12}/l$. La hemoglobina, de 2.5 a 6.5 g/dl y del hematócrito 0.11 a 0.24 l/l es aún mayor, siendo la anemia hipocrómica (CHCM 23 a 32 g/dl de GR microcítico de 48 a 72 micras).

La fragilidad osmótica de los glóbulos rojos está fundamentalmente disminuida. La hemólisis puede no ser completa en solución salina al 0.2% y a veces ni aún en agua; en el fondo del tubo de ensayo queda una capa gelatinosa.

En ocasiones el número de leucocitos está aumentado, siendo comunes los recuentos de 10.0 a $25.0 \times 10^9/l$. Puede haber una estimulación mieloide bien acentuada, con muchas formas inmaduras incluyendo mielocitos y mieloblastos. Sin embargo, como regla estas formas no son numerosas en los lactantes, puede haber linfocitosis. No se han encontrado anomalías significativas del recuento plaquetario, ni el mecanismo de la coagulación.

La médula ósea se caracteriza por presentar una gran hiperplasia de la serie roja con hemoglobinización deficiente de los eritroblastos que aparecen con el citoplasma irregularmente teñido y con inclusiones citoplasmáticas de cadena alfa precipitadas.

Como consecuencia de la sobrecarga férrica se observa hipersideremia con aumento de saturación de la transferrina y elevación de la ferritina sérica. Los depósitos de hierro medulares se encuentran muy incrementados, no siendo infrecuente la presencia de un número reducido de sideroblastos en anillo.

Hay bilirrubinemia (1 a 3mg/dl) de la variedad no conjugada y el índice ictérico está ligera o moderadamente aumentado (8 a 30). La protoporfirina eritrocitaria está aumentada. El cobre plasmático puede estar elevado por encima de lo normal. Las actividades de la transaminasa glutamicooxalacética sérica (TGO) y de la (LDH) por lo común, están elevadas.

A menudo la orina contiene cantidades ligera o moderadamente aumentadas de urobilinógeno y urobilina, es de color marrón oscuro, debido al incremento en la excreción de dipirroles y bilirrubina. En el sedimento urinario puede encontrarse alguna célula epitelial renal ocasional cargada de hierro. Se ha encontrado que la liberación total de aminoácidos de la orina está muy aumentada en los niños con talasemia mayor.

En los estudios cinéticos se observa que la sobrevivencia de los eritrocitos varía de 7 a 22 días. La electroforesis de hemoglobinas es muy variable de unos sujetos a otros. En los pacientes homocigóticos para la talasemia beta⁺ pueden observarse pequeñas cantidades de Hb A.

La Hb F oscila de un 10 a un 90%, dependiendo fundamentalmente del tipo de talasemia y de si el paciente ha sido previamente transfundido. La Hb F presenta una distribución heterogénea dentro de los eritrocitos. La tasa de Hb A₂ puede ser baja, normal o elevada.

6.2.2 Beta-talasemia Heterocigótica.

El recuento de glóbulos rojos puede estar moderadamente aumentado por encima de lo normal, pero la HCM y el VCM están reducidos, mientras que la CHCM puede ser normal o sólo ligeramente disminuida, hay anisocitosis y poiquilocitosis, punteado basófilo y células en diana, estas pueden ser muy llamativas y muy fuera de proporción con el grado de anemia.

La resistencia a la hemólisis en solución salina hipotónica está notablemente aumentada, como en la talasemia mayor, el cobre plasmático puede estar aumentado por encima de lo normal, la protoporfirina eritrocitaria libre puede estar incrementada y la capacidad para fijar el hierro del plasma puede estar completamente saturada. El tiempo de vida de los eritrocitos puede estar normal o ligeramente acortado. Puede haber evidencia modesta de eritropoyesis inefectiva. Si se ha efectuado esplenectomía, en los glóbulos rojos sanguíneos pueden encontrarse inclusiones en cadena.

El incremento en la proporción de Hb A₂ es el rasgo más consistente para diferenciarla de la beta-talasemia mayor, no se sabe si la Hb A₂ está distribuida en forma homogénea en todos los glóbulos rojos. La Hb F no es detectable, o con raras excepciones está presente en cantidades muy pequeñas, la distribución de la hemoglobina fetal en los eritrocitos es heterogénea.

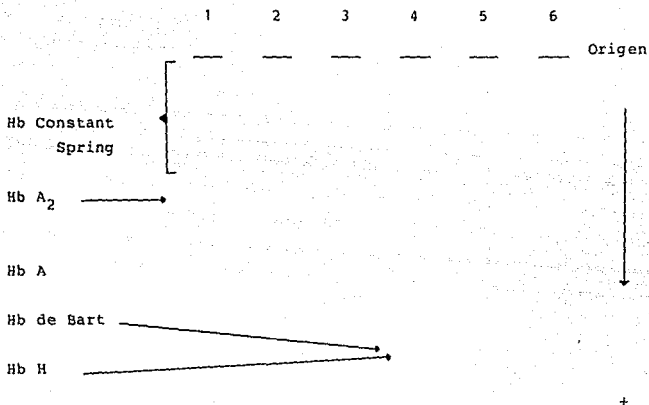
6.2.3 Alfa-talasemia.

La caracterización de la alfa-talasemia es difícil por que los cambios hematológicos de la alfa-talasemia heterocigótica son extremadamente leves. Además, debido a que el defecto en la producción de cadena alfa afecta igualmente la síntesis de las hemoglobinas A, A₂ y F, faltan las claves útiles que sugieren la presencia de beta-talasemia, derivadas de las mediciones de los niveles de estas hemoglobinas.

La medición de las velocidades de síntesis de cadenas alfa y beta, en los reticulocitos de los familiares de los pacientes con enfermedad por Hb A y síndrome de hidropesía fetal revela proporciones de síntesis alfa/beta reducidas.

Estos estudios avalan la presunción de que, cuando es posible la medición de la hemoglobina de Bart en los recién nacidos es un buen medio para detectar el déficit de producción de cadena alfa y su grado, aunque esto puede no ser invariablemente cierto. Sobre la base de esta información y de las mediciones de los parámetros hematológicos se ha dividido a los portadores de alfa-talasemia en dos grupos, aquellos con cambios hematológicos detectables (anemia leve, VCM y HCM bajos, fragilidad osmótica disminuida, Hb A₂ reducida), denominados portadores de alfa-talasemia, y aquellos con hemoglobina y fragilidad osmótica eritrocitaria normales, pero con alguna reducción del VCM y de la HCM designados como portadores silenciosos.

PATRON ELECTROFORETICO DE HEMOGLOBINAS.



- 1) Heterocigoto de hemoglobina Constant Spring.
- 2) Persona normal.
- 3) Enfermo heterocigótico para talasemia alfa.
- 4) Enfermo heterocigótico para talasemia alfa.
- 5) Persona normal.
- 6) Enfermo heterocigótico para talasemia alfa y hemoglobina Constant Spring.

Electroforesis de gel de almidón descendente vertical, pH - 8,5, tinción bencidina. La hemoglobina Constant Spring se rompe en múltiples bandas, posiblemente debido a la acción de enzimas proteolíticas sobre la hemoglobina nativa.

CAPITULO VIITRATAMIENTO

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

7.2.1 Beta-talasemia mayor o enfermedad de Cooley.

Va encaminado en primer lugar a corregir la anemia, suprimir la eritropoyesis ineficaz y reducir la absorción diaria del hierro, con lo que mejora el desarrollo del niño y se frenan las alteraciones esqueléticas; en segundo lugar tiene como objetivo evitar la siderosis hística.

Las transfusiones de eritrocitos deben administrarse para elevar la hemoglobina por encima de 12 g/dl. Sin embargo, este régimen de hipertransfusión no está exento de ciertos riesgos, entre los cuales se encuentra la siderosis y las complicaciones propias de las transfusiones como son: infecciones, hepatitis, citomegalovirus, etc. En un intento de reducir las necesidades transfusionales se han empleado células jóvenes o neocitos, sin que los resultados sean realmente ventajosos, no se disminuyen las necesidades transfusionales y son costosas en tiempo y recursos económicos.

Con el objetivo de evitar la siderosis hística desde hace varios años se vienen utilizando quelantes de hierro. El más usado es la desferroxamina inyectada por vía subcutánea, en infusión continua durante 8 a 10 horas, cinco días a la semana.

La dosis varía con la edad, en niños con edad inferior a 6 años, la dosis aconsejada es de 0.5 a 1.0 g, en niños mayores puede

incrementarse hasta 1.0 a 2.0 g, siempre conociendo que la dosis óptima depende de la excreción urinaria de hierro.

Se aconseja asimismo la asociación de vitamina C a razón de 100 a 200 mg/día, ya que potencia la acción quelante de la desferrioxamina.

La esplenectomía puede ser de utilidad en esplenomegalias - gigantes con hiperesplenía que requieren incremento transfusional.

Sin embargo, no debe realizarse en niños por debajo de 5 años, por el riesgo de graves fatales septicemias a microorganismos gramnegativos, a los cuales son particularmente sensibles - los pacientes esplenectomizados.

En los últimos años, los pacientes con beta-talasemia homocigótica han sido tratados con trasplantes de médula ósea y con fármacos que modifican la expresión genética.

Probablemente uno de los aspectos más interesantes de los - pacientes talasémicos es la prevención de las formas homocigóticas graves mediante el despistaje precoz de los portadores heterocigóticos.

En la actualidad es posible realizar el diagnóstico prenatal de las beta-talasemias gracias a las técnicas de mapeo genético con las enzimas de restricción. Las endonucleasas de restricción son enzimas bacterianas que cortan específicamente el - ADN en determinados y reconocidos lugares de su secuencia.

Dentro de la familia de genes alfa y beta existen zonas que presentan polimorfismo cuando se dirigen con enzimas de restricción y se producen por variaciones en la secuencia del ADN.

Tales variaciones dan lugar a fragmentos de restricción de longitud polimórfica (FRLP) que ponen de manifiesto variaciones individuales y que se heredan según las leyes simples de Mendel. Estos FRLP pueden utilizarse con el propósito de diferenciar cromosomas con genes normales y con genes talasémicos y, por tanto, han sido empleados en el diagnóstico prenatal de las beta-talasemias como marcadores genéticos.

7.2.2 Tratamiento en general de las Alfa-talasemias.

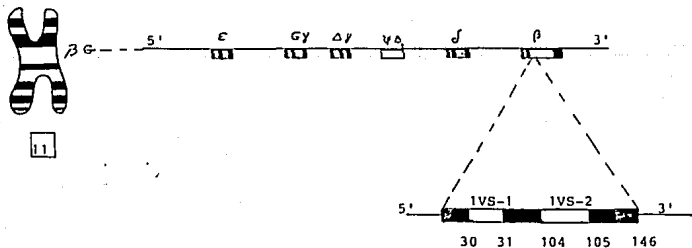
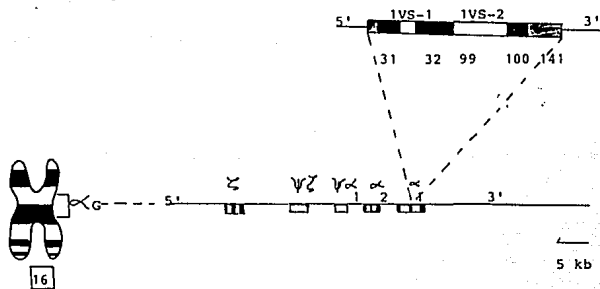
En primer lugar debe prevenirse la aparición de las formas homocigóticas mediante un correcto diagnóstico de las formas heterocigóticas que servirá para el consejo genético adecuado.

En la enfermedad de la Hb H ha de evitarse la utilización de fármacos oxidantes que desencadenan anemia hemolítica. De forma periódica se aconseja la administración de ácido fólico -

Durante el embarazo son frecuentes anemias graves que requieren transfusiones de concentrados de hematíes. Las formas menores no precisan ningún tratamiento médico.

Localización cromosómica y organización genómica de los genes de la hemoglobina humana.

En cada gen las zonas oscuras representan las regiones codificables y las zonas claras, las secuencias de intervención (IV).



CAPITULO VIII

CONCLUSION

Como hemos visto las talasemias constituyen un grupo muy -- heterogéneo de enfermedades hereditarias que en la actualidad tie ne una importancia relevante debido principalmente a que de algu na manera pueden evitarse mediante un buen consejo genético las formas homocigóticas que son los casos graves de la enfermedad.

Se dispone muchas veces de datos insuficientes para valorar los beneficios del consejo genético prospectivo en poblaciones - riesgo.

Siempre y cuando se enfrente uno a la sospecha de una tala semia se deben efectuar los estudios hematológicos y electroforé ticos de hemoglobina completos para determinar que tipo de tala semia existe.

También es aconsejable que la familia del paciente afectado se le realizen estudios hematológicos para poder determinar si - sus futuros hijos pueden estar o no afectados por el síndrome.

Gracias al avance de la genética molecular hoy en día es - posible diagnosticar perfectamente los síndromes talasémicos aún cuando se requiere de material y métodos sofisticados, se reali zan estos estudios en las zonas endémicas para el síndrome.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Benz ES, Forget BG: The thalassemia syndromes: Models for the molecular analysis of human disease. Ann Rev Med --- 33:363, 1982.
- 2.- Jay H Stein: MEDICINA INTERNA. IA. Ed. Salvat Editores, - S.A. BARCELONA ESPAÑA 1983.
- 3.- Dr. Andrés Díaz Fernández: 4 HEMATOLOGIA. 3A Ed. Luzan 5 - S.A. De Ediciones., MADRID 1984.
- 4.- Wood, W.G.: Weatheral, D.J. Haemoglobin synthesis during human foetal development. Nature. 244: 162-165 1973.
- 5.- J. Meletis et al. Hemoglobin Content of single erythrocytes from fetuses with parents having heterozygous Beta--- thalassemia. Acta Haemat. 73: 16-21 1985.
- 6.- Nelson. TRATADO DE PEDIATRIA. 13A Ed. Interamericana Mc.- Graw Hill MEXICO.
- 7.- A. Villegas Martínez: Síndromes Talasémicos. Tratado de - Medicina práctica, Medicine. 3A. Ed. MEXICO 1989.
- 8.- E. Shinar et.al. Differing erythrocyte membrane skeletal - protein defects in Alpha and Beta-Thalassemia: J. Clin. - Invest. 1989 83: 404-410.
- 9.- J.M. González Redondo: Asociación de Alfaftalasemia y -- Hb G Philadelphia en una familia española: SANGRE: 23 -- (3): 224-228.

- 10.- Guido Lucarelli et al. Trasplante de médula en pacientes con Talasemia avanzada. N. Engl. J. Med. 1987. 316: 1050-1055.
- 11.- Nienhuis A W. Anagnous NP, Ley TJ. Advances in Thalassemia Research, BLOOD 1984: 63: 738-758.
- 12.- Leavel Byrd, Stuart; HEMATOLOGIA CLINICA: 1A Ed. Salvat-Editores. MEXICO 1977.
- 13.- Tood-Sanford: DIAGNOSTICO CLINICO POR EL LABORATORIO: - 5A Ed. Salvat Editores ESPAÑA, 1976.
- 14.- Rapaport, T.S.: INTRODUCCION A LA HEMATOLOGIA: 1A Ed. - Salvat Editores. MEXICO 1977.
- 15.- William, J., William, Ernest Beutler, Allan, J. Erlesv;- HEMATOLOGY 2A Ed. Mc. Graw-Hill: 1977.
- 16.- Wintrobe, Maxell Myer: CLINICAL HEMATOLOGY 8A Ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1981.
- 17.- Norbert W. tietz: QUIMICA CLINICA MODERNA: 1A. Ed. Inter americana MEXICO 1972.