

# Hemoglobinopatías y Talasemia

Las enfermedades genéticas mendelianas más comunes del mundo



# Introducción a los Trastornos de la Hemoglobina

## Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías afectan la secuencia de aminoácidos de la globina, alterando la estructura molecular de la hemoglobina. La drepanocitosis y los síndromes asociados a la hemoglobina E (HbE) son las hemoglobinopatías más prevalentes a nivel mundial.

Estas mutaciones pueden causar inestabilidad de la hemoglobina, cambios en la afinidad por el oxígeno, y hemoglobina oxidada que reduce el transporte de O<sub>2</sub>. El transporte de oxígeno también puede verse comprometido por exposición al monóxido de carbono y agentes oxidantes.

## Talasemia

La talasemia es un trastorno caracterizado por la biosíntesis reducida de la globina. Las talasemias alpha y beta son las más prevalentes. Juntos, estos trastornos de la molécula de hemoglobina causan la mayoría de los casos de anemia hemolítica.

La diversidad fenotípica es enorme: las mutaciones pueden ser asintomáticas en portadores heterocigotos o provocar muerte intrauterina cuando ocurre delección de todos los genes de globina α.

Los avances impresionantes en la comprensión de la base biológica de las hemoglobinopatías y la talasemia han llevado a terapias novedosas con la promesa de mejorar significativamente los resultados de los pacientes. El fácil acceso a eritrocitos, reticulocitos y DNA de leucocitos ha colocado a los trastornos de la hemoglobina a la vanguardia de la medicina molecular.

# Biología del Desarrollo de la Hemoglobina

Las sucesivas oleadas de eritropoyesis que comienzan en el saco vitelino y se desplazan al hígado fetal y a la médula ósea, culminando en la médula ósea adulta, dirigen la síntesis de diferentes moléculas de hemoglobina que resultan de la activación secuencial y de la desactivación de los genes de la globina.

01

## Saco Vitelino

Primera oleada de eritropoyesis. Producción de hemoglobinas embrionarias: Gower I ( $\zeta_2\epsilon_2$ ), Gower II ( $\alpha_2\epsilon_2$ ), Portland I ( $\zeta_2\gamma_2$ ) y Portland II ( $\zeta_2\beta_2$ ).

02

## Hígado Fetal

La producción de hemoglobina fetal (HbF,  $\alpha_2\gamma_2$ ) comienza a las 6-8 semanas de gestación y alcanza su punto máximo durante la mitad de la gestación.

03

## Médula Ósea

La HbF disminuye a <1% durante los primeros seis meses de vida extrauterina. La producción de hemoglobina A (HbA;  $\alpha_2\beta_2$ ) sigue un patrón recíproco al de la HbF.

04

## Adulto

Composición de hemoglobina en adultos sanos: >95% HbA, ~1% HbF y 2-3% HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ). La HbF y HbA<sub>2</sub> tienen poca importancia funcional pero son importantes para el diagnóstico.

# Grupos de Genes de Globina

La globina se codifica en dos grupos de genes no alélicos ubicados en diferentes cromosomas. La hemoglobina es un tetrámero de dos pares de cadenas de polipéptidos de globina, cada una conteniendo un grupo hemo tetrapirrótico. El oxígeno se une al grupo hemo cuando los eritrocitos atraviesan los pulmones y se libera en los tejidos.

## Grupo de Genes de Globina $\beta$

**Ubicación:** Cromosoma 11 (11p15.4)

### Contenido:

- Gen de globina  $\epsilon$  embrionario (HBE)
- Dos genes de globina y fetal casi idénticos (HBG2, HBG1)
- Gen mayor de globina  $\beta$  del adulto (HBB)
- Gen menor de globina  $\delta$  del adulto (HBD)

## Grupo de Genes de Globina $\alpha$

**Ubicación:** Cromosoma 16 (16p13.3)

### Contenido:

- Gen de globina  $\zeta$  embrionaria (HBZ)
- Genes de globina  $\alpha$  duplicados (HBA2, HBA1) con proteínas idénticas

### Estructura Primaria

Las globinas  $\alpha$  contienen 141 aminoácidos y las globinas  $\beta$  tienen 146 aminoácidos. Esta estructura dicta el plegamiento en secciones helicoidales  $\alpha$ .

### Estructura Terciaria

Cada cadena se pliega en el "plegamiento de globina", con residuos cargados hacia el exterior y residuos sin carga hacia el interior hidrófobo.

### Estructura Cuaternaria

Los dímeros de cadenas que no son de globina  $\alpha$  se ensamblan reversiblemente en tetrámeros, formando la estructura funcional completa.

# Función y Cambio de Genes de Globina

La hemoglobina transporta O<sub>2</sub> de los pulmones a los tejidos y CO<sub>2</sub> de los tejidos a los pulmones, además de actuar como nitrato reductasa que libera óxido nítrico del nitrito para favorecer la vasodilatación. La unión a oxígeno se define por la forma sigmoidea de la curva de disociación de hemoglobina-O<sub>2</sub>.

O<sub>2</sub>

## P50 Normal

Aproximadamente 26 mmHg. Indica la presión parcial de O<sub>2</sub> en la que la hemoglobina está saturada al 50%.

↓

## P50 Baja

Alta afinidad por O<sub>2</sub>, disminuyendo el suministro de O<sub>2</sub> a los tejidos. Puede causar eritrocitos compensatoria.

↖

## P50 Alta

Baja afinidad por O<sub>2</sub>, liberando más O<sub>2</sub> a los tejidos. Puede acompañarse de cianosis y anemia.

## Cambio de Hemoglobina Durante el Desarrollo

La activación y desactivación secuencial de los genes de globina durante el desarrollo se denomina "cambio de hemoglobina". Los factores de transcripción, junto con elementos epigenéticos como las metiltransferasas y desmetilasas del DNA, interactúan con los potenciadores del grupo de genes de la globina β que entran en contacto con los promotores del gen de la globina.

La reactivación de la HbF por fármacos y por genoterapia es un objetivo terapéutico importante para trastornos comunes de la hemoglobina. Un superpotenciador denominado región de control del locus de globina β (LCR) se une a factores de transcripción ubicuos y específicos de la línea eritroide. Los factores de transcripción BCL11A (2p16) y ZBTB7A (19p13) desactivan los genes de HbF; BCL11A se une a los genes promotores de HbF, reprimiéndolos y desactivando la transcripción.

# Drepanocitosis: Epidemiología y Origen

La drepanocitosis es un fenotipo clínico y hematológico causado por diversos genotipos. La anemia drepanocítica, definida como la homocigosidad para la mutación de hemoglobina drepanocítica ( $\alpha_2\beta_2^S$ ; ácido glutámico [E] → valina [V] GAG→GTG) es el más común de estos genotipos, seguido de la enfermedad por HbSC o heterocigosidad compuesta por genes de HbS y HbC.

## Hace 7,000-22,000 años

Origen de la HbS en África. La mutación alcanzó frecuencias altas por selección genética de heterocigotos bajo presión selectiva de *Plasmodium falciparum*.

## Diseminación Global

Los desplazamientos poblacionales forzados y voluntarios propagaron el gen HbS por todo el mundo. Prevalencia de 2-15% en poblaciones migrantes.



**150K**

### Nigeria

Recién nacidos con anemia drepanocítica cada año, representando ~30% de todos los casos mundiales. La mayoría fallece antes de los cinco años.

**100K**

### Estados Unidos

Pacientes con drepanocitosis. La muerte en la infancia es poco frecuente con mediana de edad de defunción en la quinta o sexta década.

**50%**

### África/India/Medio Oriente

En algunas regiones, hasta 50% de la población tiene el rasgo drepanocítico, proporcionando protección contra la malaria.

# Fisiopatología de la Drepanocitosis

La HbS es similar fisiológicamente a la HbA en la mayoría de los aspectos, excepto que sufre polimerización cuando se desoxigena. El contacto entre uno de los residuos de valina  $\beta 7$  de la HbS desoxigenada y los residuos específicos de aminoácidos de las globinas  $\beta$  y  $\alpha$  culmina en la formación de fascículos de hemoglobina que lesionan el eritrocito drepanocítico.



## Polimerización de HbS

La HbS desoxigenada forma polímeros que penetran la membrana celular, causando formación de vesículas y liberación de micropartículas.

## Deshidratación Celular

Aumento en la actividad de canales Gardos, cotransporte K/Cl y canales Py que deshidratan la célula e incrementan MC[HbS]C.



## Daño Celular

Translocación de aminofosfolípidos, oxidación del contenido eritrocítico y formación de células drepanocíticas irreversibles (ISC).

## Manifestaciones Clínicas

Los eritrocitos lesionados inician las características vasooclusivas y hemolíticas inflamatorias de la enfermedad.

Ocurre un retraso entre el inicio de la polimerización y la acumulación de polímeros suficientes para lesionar la célula. Es poco claro cuánto polímero es necesario para que ocurra la lesión celular, pero es claro que el polímero ocasiona múltiples anomalías de manera directa e indirecta del eritrocito drepanocítico que generan la fisiopatología de la enfermedad. La reducción de la capacidad de deformación celular incrementa la posibilidad de polimerización de HbS y las células drepanocíticas de forma irreversible permanecen deformadas por siempre debido al daño permanente a la membrana.

# Diagnóstico y Complicaciones de la Drepanocitosis

Aunque la drepanocitosis puede aparecer en cualquier grupo étnico, más a menudo ocurre en personas de origen africano, de Medio Oriente, Mediterráneo y en descendientes de la India. El síntoma principal de presentación es el dolor que puede ser de tipo artrítico similar al que se observa en el síndrome de mano-pie en niños pequeños o el típico episodio doloroso en niños mayores y en adultos.



## Biometría Hemática

Recuento de reticulocitos con revisión cuidadosa de frotis de sangre periférica. El incremento sostenido indica anemia hemolítica.



## Fraccionamiento de Hemoglobina

HPLC o electroforesis capilar, especialmente con miembros de la familia, confirma el diagnóstico al nivel del fenotipo de hemoglobina.



## Secuenciación de DNA

Permite el diagnóstico definitivo. Es prerquisito para la mayor parte de los casos de asesoramiento genético.

## Complicaciones Principales

### Relacionadas con Vasooclusión

- Episodios dolorosos agudos (evento más común)
- Síndrome torácico agudo
- Osteonecrosis (afecta ~50% de pacientes)
- Accidente cerebrovascular
- Priapismo

Estas complicaciones responden mejor a la inducción de HbF y pueden prevenirse con tratamiento precoz y eficaz con hidroxiurea.

### Relacionadas con Hemólisis

- Úlceras en extremidades inferiores (10-75% según geografía)
- Hipertensión pulmonar
- Trombosis venosa
- Nefropatía
- Enfermedad cardiovascular

La hemólisis intravascular desencadena estas complicaciones que comparten características con la talasemia  $\beta$ .

# Tratamiento de la Drepanocitosis

Han ocurrido cambios notables en el tratamiento con la promesa de incluso mejores beneficios con nuevos métodos curativos basados en la genoterapia. Los pacientes deben ser enviados a un centro especializado en drepanocitosis para su valoración inicial, vigilancia y el inicio del tratamiento. La cooperación entre los médicos de atención primaria, hematólogos y otros especialistas puede proporcionar la mejor atención preventiva y tratamiento para las complicaciones.

## Hidroxiurea

Estándar de atención para todos los pacientes con anemia drepanocítica. Debe iniciarse en el primer año de vida a dosis de 20 mg/kg. Reduce el dolor y síndrome torácico agudo en ~50%, incrementa hemoglobina en 1 g/100 mL y reduce mortalidad en 49% después de 17.5 años.

## Voxelotor

Incrementa la afinidad de la hemoglobina por O<sub>2</sub>. Dosis de 1,500 mg/día asociada con incremento de 1 g/100 mL en hemoglobina en 59% de pacientes con reducción de biomarcadores de hemólisis. Proporciona inhibición panceular de la polimerización.

## Crizanlizumab

Anticuerpo monoclonal que antagoniza la selectina P, administrado IV una vez al mes. Reduce episodios dolorosos agudos en ~45%. Los efectos parecen ser aditivos a los de la hidroxiurea.

## L-Glutamina

Mecanismo de acción desconocido, presumiblemente por reducción de tensión oxidativa. Reduce episodios de dolor en 25% y hospitalizaciones en 33%. Tasa de abandono cercana a 35%.

## Transfusión

Indicaciones principales: anemia sintomática grave, tratamiento/prevención de apoplejía, preparación quirúrgica, síndrome torácico agudo con hipoxia. Preferencia por exanguinotransfusión automatizada en casos graves.

## Trasplante de Células Madre

Supervivencia sin eventos >95% con donadores HLA idénticos. Solo 15% de pacientes tienen donador compatible. Métodos haploidénticos están mejorando resultados.

- **Genoterapia:** Tiene potencial curativo sin requerir donadores compatibles. Estudios clínicos de fase 1/2 utilizan transducción con lentivirus de células CD34+ con globina β antidrepanocítica o interferencia de BCL11A. Resultados iniciales muestran concentraciones de hemoglobina >11 g/100 mL y resolución de eventos vasooclusivos agudos.

# Talasemia β: Epidemiología y Clasificación

Conocida en algún momento como anemia del Mediterráneo o anemia de Cooley, la talasemia β es común en la mayor parte de las áreas del mundo donde el paludismo es endémico. Los programas eficaces de detección, asesoramiento y diagnóstico prenatal han reducido el nacimiento de nuevos casos en la región del Mediterráneo. La mayoría de nuevos casos se origina en Asia, Medio Oriente y en la India.

**40K**

## Nuevos Casos Anuales

Cada año nacen alrededor de 40,000 pacientes con talasemia β a nivel mundial, principalmente en Asia, Medio Oriente e India.

**1K**

## Estados Unidos

Aproximadamente 1,000 casos de talasemia β grave en Estados Unidos, con acceso a tratamiento especializado.

**500+**

## Mutaciones Conocidas

Casi 500 mutaciones singulares causan talasemia y pueden interactuar con otras hemoglobinopatías.

## Clasificación de la Talasemia β

### Talasemia βº

La mutación evita la acumulación de cualquier globina β proveniente del gen afectado. Resulta en ausencia completa de síntesis de cadenas β.

### Talasemia β<sup>+</sup>

Las mutaciones causan reducciones menores o extremas en la síntesis de globina β. Permite cierta producción de cadenas β, aunque reducida.

### Talasemia β Mayor

Clasificada como dependiente de transfusión. Requiere transfusiones regulares cada 2-4 semanas para mantener calidad de vida y prevenir complicaciones.

### Talasemia β Intermedia

Clasificada como independiente de transfusión. Los pacientes pueden mantener niveles de hemoglobina aceptables sin transfusiones regulares o con transfusiones ocasionales.

# Fisiopatología y Diagnóstico de la Talasemia β

Los cambios en un solo nucleótido son las mutaciones más comunes en la talasemia β, pero también ocurren delecciones del gen. Las mutaciones pueden afectar elementos promotores, uniones entre exones e intrones, sitios de corte y empalme, secuencias de procesamiento terminal 3', inicio de traducción, o introducir codones de detención prematuros.

## Déficit de Globina β

La mutación reduce o elimina la síntesis de cadenas de globina β.

## Hemólisis

Disminución de deformabilidad y exposición de fosfatidilserina causan hemólisis extravascular e intravascular.



## Acumulación de Globina α

Las cadenas de globina α no pareadas no pueden formar tetrámeros y se precipitan en el eritroblasto.

## Lesión Celular

Oxidación lipídica de la membrana y daño a los precursores eritroides en desarrollo.

## Eritropoyesis Ineficaz

Destrucción intramedular de precursores eritroides, causa predominante de la anemia.

## Diagnóstico de Talasemia β

La talasemia β heterocigota (rasgo talasémico β o talasemia β menor) cursa con anemia leve o sin esta, pero con eritrocitos microcíticos/hipocrómicos con poco o ningún incremento en el recuento de reticulocitos. Después de reconocer estas anomalías hematológicas y descartar la deficiencia de hierro, encontrar aumento de las concentraciones de HbA<sub>2</sub> y quizás de HbF cuantificada por HPLC es suficiente para establecer el diagnóstico.

### Hallazgos Hematológicos

- Microcitosis marcada
- Hipocromía
- Anemia leve o ausente
- Reticulocitos normales o levemente elevados

### Fraccionamiento de Hemoglobina

- HbA<sub>2</sub> elevada (>3.5%)
- HbF puede estar elevada
- HPLC es método diagnóstico

### Confirmación Molecular

- Secuenciación de DNA
- Identificación de mutación específica
- Esencial para asesoramiento genético

# Tratamiento de la Talasemia $\beta$

La detección de individuos heterocigotos y el asesoramiento de parejas en riesgo para tener fetos afectados con diagnóstico prenatal es una medida preventiva eficaz. La talasemia grave debe ser atendida en centros de alta especialidad donde servicios especializados estén disponibles y sean atendidos por hematólogos expertos con la participación de endocrinólogos, cardiólogos, especialistas en medicina transfusional y servicios sociales.



## Transfusión Regular

Cada 2-4 semanas con objetivo de hemoglobina pre-transfusión de 9-10.5 g/100 mL. Preferencia por exanguinotransfusión parcial sobre transfusión simple. Previene desarrollo de miocardiopatía y endocrinopatías.



## Quelación de Hierro

Quelantes orales disponibles: deferasirox y deferiprona. Quelante intravenoso: deferoxamina. Debe iniciarse tempranamente, realizarse ininterrumpidamente y continuar de por vida para prevenir acumulación tóxica de hierro.



## Monitoreo de Hierro

Reservas de hierro estimadas por ferritina sérica. Resonancia magnética es método no invasivo más usado para medir acumulación de hierro en hígado y corazón.



## Luspatercept

Proteína de fusión aprobada recientemente. Administración subcutánea 1 mg/kg cada tres semanas. Reduce requerimientos de transfusión en 33% al mejorar eritropoyesis en etapas avanzadas.

## Trasplante de Células Madre

Curativo en >80% de casos con hermanos donadores compatibles. Solo ~30% de pacientes tienen donadores compatibles. Mejores resultados en pacientes jóvenes con buena quelación y pocas transfusiones. Riesgos: rechazo del injerto, enfermedad de injerto contra hospedador, mortalidad 5-20%.

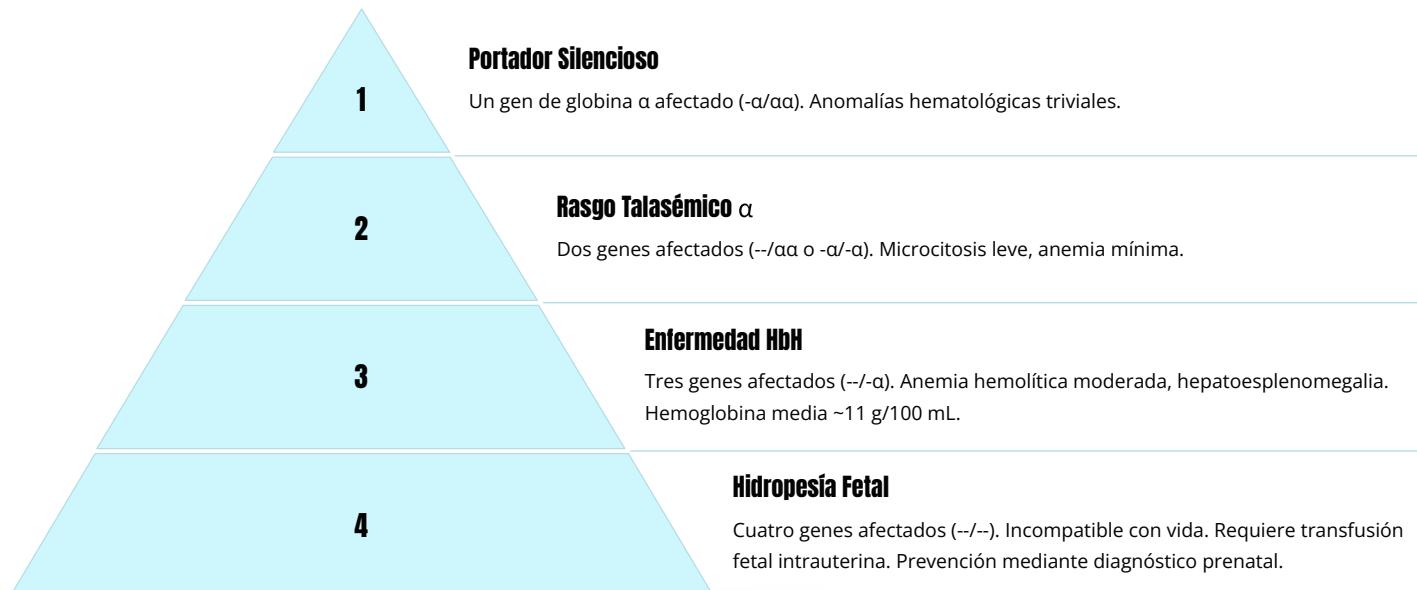
## Genoterapia

Aprobada en Europa para algunos pacientes sin donadores compatibles. Utiliza células CD34+ autólogas con transducción lentiviral de HbA modificada. Periodo medio de vigilancia 26 meses: transfusiones reducidas o eliminadas, hemoglobina estabilizada entre 8.2-13.7 g/100 mL. Resultados dependen de la mutación específica.

- Calidad de Vida:** La transfusión y quelación de hierro prolongan la vida al menos 50 años cuando se inician tempranamente y se realizan ininterrumpidamente. La calidad de vida en pacientes sometidos exitosamente a trasplante excede la de los pacientes tratados con transfusión y quelación.

# Talasemia $\alpha$ y Otras Hemoglobinopatías

La talasemia  $\alpha$  es menos común que la talasemia  $\beta$  grave y se encuentra a menudo en población asiática. Suele ser causada por delección de los genes de globina  $\alpha$  más que por mutaciones puntuales. Los portadores de los cromosomas más comunes de talasemia  $\alpha$  se encuentran en 5% a 80% de las personas de regiones tropicales y subtropicales de África, Medio Oriente, India, sur de China y Melanesia.



## Otras Hemoglobinopatías de Importancia Clínica

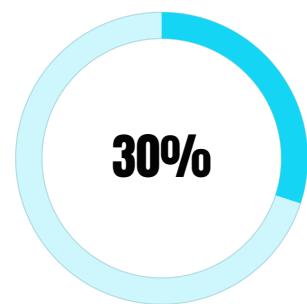
Se han descrito 1,300 mutaciones que afectan la estructura de la hemoglobina. La mayoría cursa asintomática. Son comunes la HbC (descendientes africanos) y HbE (sur de China y sudeste asiático). Los individuos heterocigotos para HbC y HbE suelen evolucionar bien, incluso los homocigotos presentan buena evolución con anemia y microcitosis muy leves.

### Hemoglobinas M (Metahemoglobinas)

Caracterizadas por oxidación del hierro del grupo hemo de  $\text{Fe}^{2+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$ . Principal característica: cianosis asintomática de color gris pizarra/pardo. Nueve variantes descritas. No requiere tratamiento. Diagnóstico por registros espectrofotométricos del hemolizado.

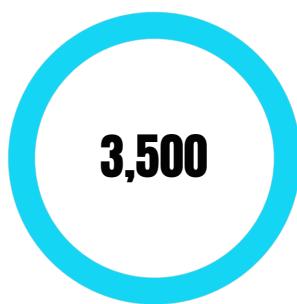
### Hemoglobinas Inestables

Anemias hemolíticas congénitas con cuerpos de Heinz. Mutaciones causan tetramero inestable que se precipita intracelularmente. Más comunes: Hemoglobina Köln, Hasharon y Zurich. Enfermedad suele ser leve, no requiere transfusión.



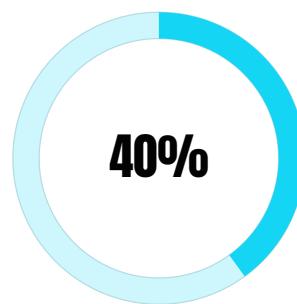
#### Estadounidenses de Raza Negra

Portan el cromosoma común - $\alpha$ /3.7 que contiene un gen funcional de globina  $\alpha$ .



#### Tailandia

Nacimientos anuales estimados de pacientes con talasemia  $\alpha$  grave.



#### Retraso Mental

Afecta a sobrevivientes de hidropsia fetal con hemoglobina de Bart. 20% adicional con retraso en neurodesarrollo.

El diagnóstico definitivo para variantes poco frecuentes depende del análisis de DNA. Una saturación inesperadamente baja de  $\text{O}_2$  por oximetría de pulso con saturación normal de  $\text{O}_2$  de sangre arterial en ocasiones se observa en variantes poco frecuentes de hemoglobina. Los pacientes asintomáticos con  $\text{SpO}_2$  inesperadamente baja no deben someterse a estudios cardiopulmonares innecesarios hasta que se descarte la existencia de una variante de hemoglobina.