

SINDROMES DE BETA TALASEMIA MENOR O HETEROCIGOTA II. ASPECTOS ANALITICO-DIAGNOSTICOS

German F. Sáenz*, Mario Chaves*, Alberto G. Montero*, Javier Jiménez*

RESUMEN

El diagnóstico de beta-talasemia (β -tal) menor pasa a menudo inadvertido por muchos años, siendo muy importante establecer el diagnóstico lo más temprano posible, para que el paciente deje de sufrir continuas investigaciones y tratamiento con hierro. Por lo general, la β -tal menor es un diagnóstico de laboratorio, pues no puede ser sospechada sólo con las evidencias clínicas, al tratarse de trastornos que básicamente, y salvo complicaciones, son asintomáticos (4).

La gran heterogeneidad molecular de las β -tal heterocigotas (11) imposibilita su caracterización por un solo método de laboratorio. Sin embargo, con raras excepciones, todos los heterocigotos caen en los siguientes cuadros comunes: [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1988; 9(1):83- 91].

1. Hematológicos:

- a) Anemia ligera: hallazgo frecuente pero no universal y varía con el tipo de rasgo talasémico implicado. El traslape de los niveles de Hb con el rango normal es muy grande como para que la cifra de Hb sea útil en el diag-

nóstico de casos individuales.

- b) Índices eritrocíticos bajos: es la hemoglobina corpuscular media (HCM) la que da mejor discriminación, aún superior al volumen corpuscular medio (VCM). No resulta conveniente del todo la concentración de Hb corpuscular media (CHCM) (al menos cuando se le obtiene por métodos electrónicos). Lo usual es encontrar en β -tal menor una HCM menor de 25 pg o un VCM menor de 76 fl, por lo que el escrutinio de β -tal a través de contadores electrónicos es altamente eficaz. Si se obtiene la CHCM en forma manual, un valor menor de 31 por ciento es sugestivo del trastorno. Partiendo del hecho de que la β -tal menor es una pseudopolicitemia microcítica hipocrómica, se han propuesto varias funciones discriminantes para aplicarlas al diagnóstico de escrutinio de esta condición, y asimismo, para su diferenciación preliminar con la frecuencia microcitosis hipocrómica que se origina en la anemia ferropiva:

$$-VCM/GR \times 10^6 \text{ul} = < \text{de } 13 \text{ (7)}$$

$$-VCM^2 \times HCM = < 1530 \text{ (13)}$$

$$-VCM - (GR \times 10^6 / \text{ul} - 5 \cdot \text{Hb}) - 3.4 = \text{valor negativo (usualm. } < 6) \text{ (3)}$$

* Centro de Investigación en Hemoglobina Anormales y Trastornos Afines (CIHATA). Cátedra de Hematología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

- c) Alteraciones de la morfología eritrocítica: lo usual es un hallazgo de microcitosis, hipocromía, células en diana, poiquilocitosis y de punteado basófilo (este último en sangre nativa, sin EDTA).
- d) Fragilidad osmótica (F.O.) disminuida; de gran valor para el tamizaje: Se practica con base en un solo tubo (0,020 ml de sangre total y 5 ml de solución de NaCl al 0.36%, en tampón de PBS de pH 7.4). A los 5 minutos se observará el aspecto de la solución. En la F.O. disminuida permanecerá turbia la solución en tanto que en sangres normales o con otros tipos hemoglobínicos habrá hemólisis mayor del 85 por ciento (5). Este procedimiento puede dar falsos negativos en un 2 por ciento de los casos, pero es un método simple y de bajo costo, adecuado para ser usado en países en vías de desarrollo y estudios poblacionales.

2. Bioquímicos

Los hallazgos característicos difieren de acuerdo con el defecto molecular:

- a) Incremento de la Hb A₂ el cual se encuentra en la β⁰ y la β⁺-tal, de hecho los tipos más prevalentes. Puede encontrarse un ligero incremento de la Hb F.
- b) Incremento de la Hb F, pero no el de la Hb A₂, constituyendo el tipo F-tal o β⁰-tal.
- c) Presencia de cadenas β híbridas por entrecruzamiento (Hbs Lepore), observadas sobre electroforesis.

- d) Disminución de la síntesis de cadenas β a través de estudios biosintéticos de globina (razón β/α de 1,0). Esta situación en ocasiones puede ser enmascarada por una α-tal coincidental.

3. Estudios genéticos:

Los cuales pueden ser necesarios para clasificar el genotipo en casos difíciles (20).

Desde el punto de vista del consejo genéticos los genotipos heterocigotos de Hb Lepore y de β-tal (F-tal) son equivalentes a las clásicas β-tal menores (tipos Hb A₂) por lo que también se exige un diagnóstico preciso, no así de los síndromes de la persistencia hereditaria de Hb F (PHHbF) los cuales son clínicamente inocuos (18).

La necesaria distinción entre talasemia menor y anemia ferropriva

El problema práctico más común en los estudios de talasemia es distinguir la β-tal menor o heterocigota (sea β⁰ β⁺, o β) de la anemia por deficiencia de hierro. Por ello, la discriminación inicial entre β-tal menor y la deficiencia de hierro puede originar problemas diagnósticos. Por supuesto, si se conocen los valores de hierro sérico o de ferritina, y es asequible una estimación de la Hb A₂, ayudarían a discriminar ambas condiciones. Sin embargo, los parámetros arriba mencionados son procesos lentos o propios de un laboratorio especializado. La protoporfirina eritrocítica libre o la ligada al Zinc (PP-Zn), se hallan incrementadas en la deficiencia de hierro, pero no en el rasgo de β-tal, en la mayoría de los casos (16). La medición de hierro sérico, de ferritina o de protoporfirina en

escrutinio de grandes poblaciones puede ser muy costosa y lenta, y por lo tanto no sería práctica. En las comunidades en donde ambas alteraciones son frecuentes, puede haber mayores dificultades diagnósticas, especialmente cuando existe una deficiencia severa del metal más β -tal, situación no infrecuente en la mujer embarazada y en la niñez temprana (2). En estos casos, los niveles de la Hb A₂ pueden disminuir y solamente se restauran luego de la terapéutica con hierro (2, 15). A un nivel de Hb no menor de 10 g/dl, la deficiencia de hierro usualmente no se asocia con una obvia microcitosis e hipocromía (9, 16), hecho que sí es característico en los rasgos de β -tal y de α -tal (α^0). Por lo tanto, una regla muy útil es que cuando se detecte microcitosis e hipocromía (observable ya sea en el frotis sanguíneo o por medio de contadores electrónicos) asociada a niveles de Hb de 10 g/dl o mayores, podría significar un rasgo talasémico y no una deficiencia de hierro.

Otras dificultades diagnósticas pueden ocurrir cuando coexiste con la β -

tal clásica la condición heterocigota para a α^0 o α -tal. Por otro lado, existen dos formas o tipos de β -tal menor con niveles normales de la Hb A₂ (18): el cuadro ligero, silencioso (tipo 1), en donde a lo sumo se aprecian ligeros cambios eritrocíticos, aunque la relación sintética β/α de 1:3 es del tipo clásico de β -tal, y el tipo 2, o severo de β -tal, en el cual si existen cambios morfológicos característicos.

Perfil diagnóstico del CIHATA

Para los efectos diagnósticos de los síndromes talasémicos menores en el Gráfico 1 se señala el flujograma que nosotros aplicamos para tales efectos. Dado que las talasemias son trastornos hematológicos que cursan con microcitosis, y de que existe una razón aumentada del cociente área de superficie/volumen en las células hipocrómicas, se puede utilizar otro flujograma analítico para estos menesteres (Gráfico II), en tanto se posea un contador electrónico de células sanguíneas.

GRAFICO 1
DIAGNOSTICO DE TALASEMIA MENOR

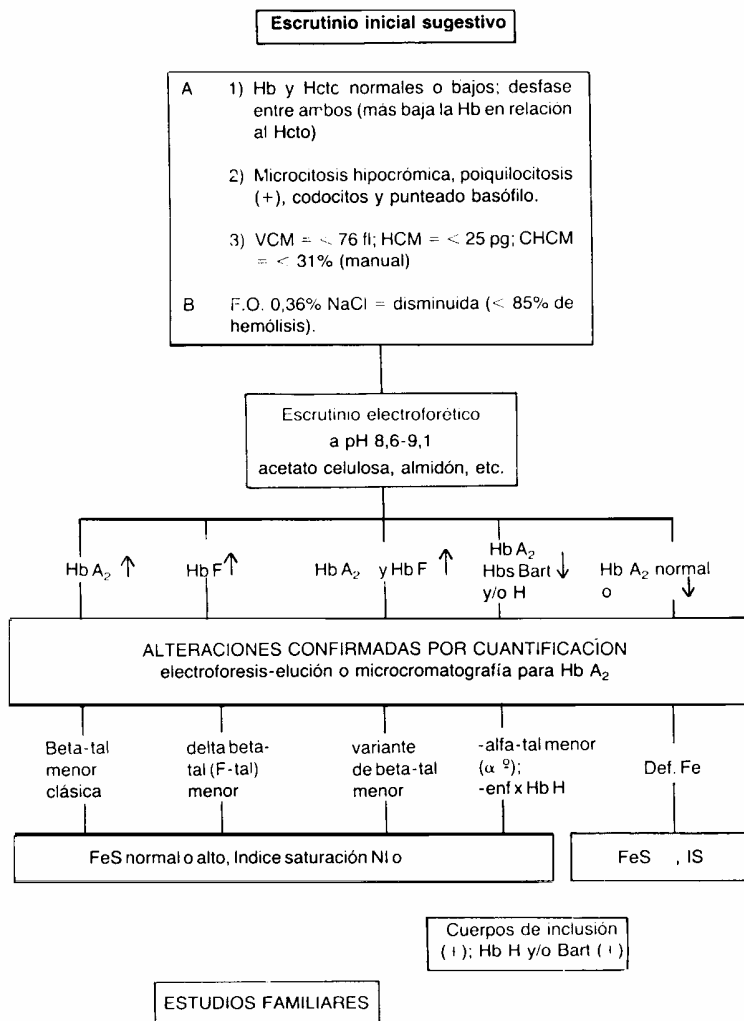
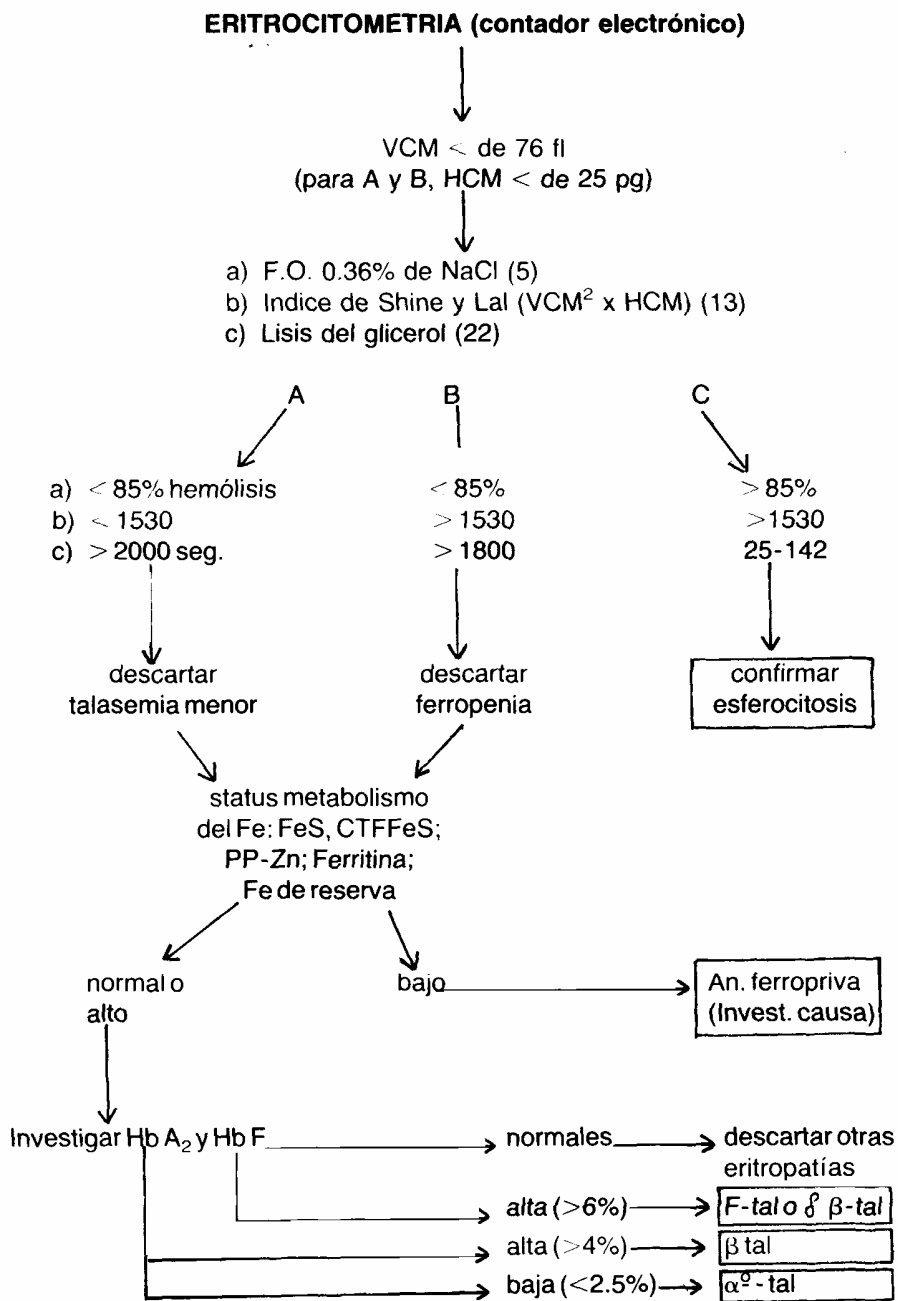


GRAFICO 2

MICROCITOSIS: secuencia para su escrutinio diferencial



Consideraciones finales:

El paciente con β -tal menor a menudo no se da cuenta de su anormalidad hematológica, ya que por lo general no es sintomático y puede no ser anémico. En la mayor parte de los casos, el examen físico es normal, pero, en algunos casos, infrecuentes puede palparse la punta del bazo (2).

Estos pacientes no presentan los estigmas usualmente asociados con la talasemia mayor, tales como hipertrofia de los huesos faciales (debido al aumento de la hematopoyesis), déficit de crecimiento y desarrollo y aumento de la pigmentación cutánea (debido al aumento de los depósitos de hierro). En unos pocos casos el tipo clásico de β -tal menor con Hb A₂ alta presenta una inusual severidad clínica con moderada anemia, esplenomegalia y cambios óseos, con complicaciones tardías tales como úlceras en las piernas y litiasis biliar (9). A este tipo corresponde el clásico reporte de Stamatoyannopoulos *et al.* (14), y un aparente caso nacional (Sáenz, G.F. *et al.*; datos sin publicarse), el nivel de hemoglobina en la β -tal menor clásica casi siempre entre 11 y 13 g/dl o sea, aproximadamente de 1 a 3 g por debajo del rango normal para edad y sexo (1,9), existiendo a menudo un grado moderado de eritrocitosis que origina una disminución del VCM y de la HCM. Wood (21) estudió a un grupo de niños β -tal heterocigotos, a intervalos de 3 meses desde el nacimiento hasta un año de edad. Los niveles de Hb fueron consistentemente de 1 a 2 g/dl menores a través del primer año de vida en relación con un control de niños normales de las mismas madres. También demostraron que el VCM y la HCM fueron también significativa-

mente menores y que la proporción de Hb F declinó más lentamente en los talasémicos. En el frotis de sangre de β -tal menor se observa microcitosis, hipocromía, punteado basófilo y células en diana, pero estos cambios morfológicos no son patognomónicos y pueden observarse, salvo los dos últimos hallazgos, en un simple déficit de hierro, un trastorno adquirido relativamente común.

Como se sabe, la deficiencia de hierro es la más común de las deficiencias nutricionales en el mundo, sea en países desarrollados o no (19). Si tomamos en cuenta de que en Costa Rica el rasgo de β -tal es del 0,25 por ciento en la población escolar (10) y lo fue de 0.50 por ciento (12) en pre-escolares de Santa Cruz, Guanacaste, se desprende que la asociación de β -tal y deficiencia de hierro no puede considerarse como circunstancia de rara presentación. Kattamis *et al.* (6) en un estudio efectuado en Grecia, logran comprobar que la prevalencia de la deficiencia de hierro fue la misma en la población general y en la portadora de β -tal menor. Por tal motivo se sugiere practicar cualquier parámetro que mida el status del hierro sanguíneo (protoporfirina libre o ligada a Zn, FeS e I. de S., ferritina) antes de que se realicen investigaciones más elaboradas (9, 16). En casos no complicados de β -tal, lo usual es que el hemograma indique un hematocrito normal o ligeramente descendido, el cual, al confrontarlo con el nivel de Hb, ofrece un desfase, pues son "más anémicos" por su tasa de Hb, situación que origina, entre otros índices, una CHCM manual menor de 31 g/dl. Asimismo, el diagnóstico de β -tal menor se ve sugerido por otra discrepancia: una llamativa anormalidad morfológica y cromática de la

población eritrocítica versus ligera o inexistente anemia. Por otra parte, en un buen número de pacientes llama la atención el hallazgo de un VCM extremadamente bajo (< de 75 fl), cuando en la deficiencia de hierro, si bien es cierto que se pueden observar valores tan bajos, lo usual es que ello acontezca con un cuadro de anemia severa (9, 16). Debe destacarse que en la β -tal menor la microcitosis es más acentuada que la hipocromía (18), tal y como se observa en los desplazamientos de las curvas de distribución del VCM y de la CHCM, destacándose que existe un mayor número de eritrocitos con un VCM menor de 60 fl que células con una CHCM menor de 28 g/dl, como sería un caso típico cuyo VCM sea de 63 fl y la CHCM de 30,6 g/dl. Esta condición típica de la β -tal menor de cursar con una pseudopolicitemia microcítica hipocrómica es la que se ha aprovechado para la aplicación de algunas fórmulas que aplican parámetros de serie roja, siempre preconizadas con el deseo de discernir entre la talasemia menor y la anemia ferropriva. En todo caso, el diagnóstico en la mayoría de pacientes con rasgo de β -tal debe establecerse con certeza a través de la electroforesis de la hemoglobina y con la demostración de un aumento en los niveles de la Hb A₂, de Hb F, o de ambas. Es obvio que la anemia microcítica hipocrómica de la β -tal menor no responde al tratamiento con hierro, y sin duda, la administración prolongada o excesiva de hierro a estos pacientes supone el riesgo de una hemosiderosis (2). Por otra parte, una deficiencia concomitante de hierro puede deprimir los niveles de la Hb A₂ en β -tal menor (2, 15), hecho que puede establecer una confusión diagnóstica importante, especialmente en

las mujeres embarazadas y en la niñez temprana. La médula ósea en esta condición talasémica menor muestra ligera hiperplasia eritrocítica de pobre hemoglobinización, con ocasionales inclusiones de cadenas alfa, siendo infrecuente la transformación megaloblástica; es ligera la eritropoyesis ineficaz, pero la sobrevivencia eritrocítica es normal o cercana a ella (17). La gestación en mujeres con β -tal menor se complica primordialmente por un aumento en la gravedad de la anemia durante las 24 a 28 semanas de gestación. En un total de 308 pacientes recopiladas de la literatura médica, el nivel mínimo medio de hemoglobina fue de 9,3 g/dl (8). Esto es ciertamente compatible con una gestación normal y, en la mayoría de casos, no fue necesaria ninguna otra terapéutica. No obstante, en el paciente ocasional puede descender este nivel hasta los valores considerados como anémicos intensos, requiriendo entonces transfusiones para evitar complicaciones graves.

Es evidente que la talasemia menor no puede ser sospechada sólo con las evidencias clínicas. Es por lo general un diagnóstico de laboratorio y no surgen problemas clínicos, excepto -como se señaló- alguna vez en la gestación, o a causa de factores agravantes asociados, tales como infección (17), o en la deficiencia concomitante de hierro. Prácticamente todos los heterocigotos entran en este grupo. Una vez que estos pacientes con el rasgo deciden someterse a los cuidados médicos, surgen dos problemas principales (4): o se efectúa un diagnóstico erróneo de anemia o ictericia leve, o el proceso es clasificado como una forma intermedia de talasemia al pasarse por alto una enfermedad asocia-

da. Ambos errores pueden ser importantes. Los heterocigotos no son inmunes a otras causas de anemia, incluido el déficit de hierro, y es más seguro atribuir los síntomas y signos a otro proceso distinto de la talasemia. Otro error común es la incapacidad para destacar la inocuidad del proceso y su expectación normal de vida, causando así un estado de ansiedad innecesario (4). Por ello, a fin de destacar claramente la naturaleza de la enfermedad y sus implicaciones genéticas, es indispensable darle al paciente portador educación y consejo genético, los cuales van destinados a prevenir la aparición de las deletéreas formas homocigotas.

ABSTRACT

This is a revision of the hematological and biochemical features of thalassemia minor, in order to diagnose this disorder with certainty and to distinguish from iron deficiency anemia. Two flow chart analysis are proposed for the diagnosis for microcytosis, and emphasis is placed on some hematological characteristics of pregnant women and children who are affected by this disorder.

BIBLIOGRAFIA

1. Abreu de Miani, M.S., Calvo, E.B., Sanches, M.E. y Peñálber, J.A. Rasgo talasémico en la edad pediátrica y estado del hierro del organismo. *Sangre* 1986; 31:1-6.
2. Bunn, H. Forget, B.G., Ranney H.M. Hemoglobinopathies. Vol. XII: *Major problems in Internal Medicine* (Ed. Smithe LL. H.) W.B. Saunders, Co., Pa. 1976; 71.
3. England, J.M. & Fraser, P.M. Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973; 1:449-452.
4. Fessas, P. & Loukopoulus, D.: Las talasemias beta. En: *Clinica Hematológica* (Hemoglobinas Anormales) 1976; 2:199-224.
5. Kattamis, C., Efremov, G., Pootrakul, S. Effectiveness of one tube osmotic fragility screening in detection β -thalassaemia trait. *J. Med. Genet.* 1981; 18:266-270.
6. Kattamis, C. Prospects, inabilities and achievements in epidemiological studies on iron deficiency and iron deficiency anemia. *Pediatrician* 1982; 11:121-127.
7. Mentzer, WC. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait *Lancet* 1973; 1: 882-885.
8. Necheles, T.: Complicaciones obstétricas asociadas con hemoglobinopatías En: *Clinica Hematológica*, Salvat, Ed. S.A. Barcelona. 1974: 66-83.
9. Ohene-Frempong, K. & Schwartz, E.: Clinical features of thalassemia. *Pediat. Clin. N.A.* 1980; 27:403-410.
10. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Arroyo, G., Jiménez, J., Montero, A.G. y Valenciano, E. Diagnóstico de hemoglobinopatías y de trastornos afines. Enfoque poblacional del problema. *Bol. Of. Sanit. Panam.* 1981; 90:127-143.
11. Sáenz, G.F. y Sánchez, G. Síndromes de beta talasemia menor. I. Aspectos genéticos y moleculares; consideraciones clínicas. *Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños Costa Rica.* 1984; 19:31-46.
12. Sáenz, G.F., Chaves, M., Briceño, J., Quintana, E., Arroyo, G., Valenciano, E., Montero, A.G., Jiménez, J. Polimorfismo de la hemoglobina y de la G6PD eritrocítica en población pre-escolar de Santa Cruz, Guanacaste, Costa Rica. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1985; 6:126-130
13. Shine, I., Lal, S. A strategy to detect β -thalassaemia minor. *Lancet* 1977; 1:592-694.
14. Stamatoyannopoulos, G., Woodson, R., Papayannopoulon, T.: Inclusion-beta-thalassemia trait. *N. Engl. J. Med.* 1975; 290; 939-943.

15. Wasi, P., Disthansongchan, P., Na-Nakorn, S. The effect of iron deficiency on the levels of hemoglobins A₂ and E. *L. Lab. and Clin. Med.*, 1968; 71:85-91.
16. Wasi, P. Population screening. In: *The thalasseмии*, D.J. Weatherall, Ed. Churchill Livingstone 1983: 134-144.
17. Weatherall, D.: The thalasseмии. En: William, W. et al.: *Hemalology*, 2nd. Edit. Mc Graw-Hill. Lnc. 1977; 507.
18. Weatherall, D.J. The diagnostic features of the different forms of thalasseμία In: *The thalasseмии*, D.J. Weatherall, Ed. Churchill Livingstone 1983; 1-26.
19. WHO "Control of nutritional anemia with special reference to iron deficiency". Rech. Rep. Ser. 1975; N° 580.
20. Who Working Group. Hereditary anaemias: genetic basis, clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull. WHO*, 1982; 60:643-660.
21. Wood, W. Hematological changes and hemoglobin analysis in β thalasseμία heterozygotes during the first year of life. *Pediat. Res.* 1982; 16:286-294.
22. Zanella, A., Izzo, C., Reubulla. P., Zanuso, F., Perroni, L. and Sirchia, G. Acidified glycerol lysis test: a screening test for spherocytosis. *Brit. J. Haemat.* 1980; 45:481-486.