

## CUADROS DE BETA TALASEMIA INTERMEDIA CONCEPTOS GENERALES Y EXPERIENCIA NACIONAL

German F. Sáenz, Mario A. Chaves, Eugenia Quintana,  
Javier Jiménez, Alberto G. Montero.

Key Word Index: Thalassemia

### RESUMEN

*La talasemia intermedia (TI) comprende un grupo de síndromes talasémicos en los que los hallazgos clínicos y hematológicos no son tan severos como los que caracterizan al estado homocigoto o enfermedad de Cooley, pero sí más importantes que los correspondientes al estado heterocigoto. Las interacciones de múltiples genes talasémicos, o entre éstos y los genes de hemoglobinas anormales (S,C,etc.), son los responsables de la aparición de cuadros de TI. Se hace un relato somero sobre los diversos y complejos mecanismos genéticos que pueden provocar la aparición de  $\beta$  tal, sea menor como intermedia. Se presentan, como experiencia nacional, algunos hallazgos de TI, haciéndose hincapié en dos de ellos en los que únicamente han mediado genes  $\beta$  Talasémicos. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(2):183-187].*

### INTRODUCCIÓN

Las talasemias (tal) pueden ser definidas como un grupo de trastornos genéticos de la síntesis de la hemoglobina (Hb), caracterizados por una reducción en el grado de producción de una o más de las cadenas de globina, lo cual lleva a un desbalance en la síntesis de las mismas y por ende a la hipocromía (3,17). Particularmente, el gene beta talasémico se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, estando íntimamente ligado hacia el lado 5' con el gene delta (de la Hb A<sub>2</sub>), el cual a su vez, se halla precedido por dos loci de cadenas  $\gamma$  (de la Hb F:  $\gamma^G$  y  $\gamma^A$ ) quienes a su vez se ven anteceditos por el locus embrionario determinante de la cadena epsilon (de la Hb gower) (12). La enfermedad talasémica no es un desorden único a nivel molecular. En las beta tal ( $\beta$ -tal) existe una considerable heterogeneidad, pudiendo ser clasificadas gruesamente en dos tipos (Cuadro 1):  $\beta$ + -tal en la cual hay una reducción de la síntesis de cadenas  $\beta$ , y  $\beta^o$  tal en donde no existe síntesis del todo.

Se ha demostrado que el defecto molecular de fondo en la frecuente  $\beta$ + -es una producción disminuida de RNAm (36), lo cual puede ser el resultado de una anomalía cuantitativa en el proceso de transcripción del RNAm (16,33) como consecuencia de las sustituciones de bases en la región 5' del DNA. Por otro lado, el fenómeno anormal puede deberse también a las sustituciones de bases en los intrones, lo cual provoca un procesamiento anormal de parte del RNAm, mientras que otra parte se pro-cesa correctamente (19). Estos trastornos pueden caber en lo que se denomina  $\beta$ -tal por defectos de la maduración del RNA nuclear (22). Como resultado de ello, la síntesis de cadena  $\beta$  se halla disminuida de un 5 a un 30 por ciento de lo normal (33). La  $\beta^o$  -tal es un desorden aún más heterógeno a nivel molecular. En algunos casos no hay RNAm detectable en el citoplasma (4), y en otros se ha demostrado un RNAm anormal o inactivo (13). Estos eventos trastocados suelen ser debidos a cualesquiera de los siguientes mecanismos (15,21):

- a.- Mutaciones absurdas ("nonsense") debidas a cambio de bases.
- b.- Mutaciones absurdas debidas a deleciones o inserciones de base, que provocan un desplazamiento del molde de lectura.
- c.- Sustituciones de bases en puntos que separan los intrones de los exones y que no permiten el procesamiento del RNAm precursor o heterógeno nuclear.
- ch.- Pérdidas parciales del gene de globina.

Estos eventos originarían un cuadro  $\beta^o$ -tal por defectos de la maduración del RNA nuclear o de la traducción de RNAm (22). En las  $\beta$ -tal, la reducción en la síntesis de cadenas  $\beta$  resulta en un incremento de las proporciones de la Hb A<sub>2</sub> y de la Hb F, siendo ambos parámetros de mucho valor en la caracterización de los síndromes talasémicos. La distinción hematológica entre los tipos  $\beta^o$  y  $\beta$ + -tal no puede lograrse, a no ser dentro de un marco genético apropiado que incluya el estudio concomitante o asociado de una variante de cadenas  $\beta$  de la Hb A (8,27), o por estudios de síntesis de globina (24). En

Centro de Investigación de Hemoglobinas Anormales y Trastornos Afines (CIHATA). Cátedra de Hematología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

CUADRO 1

TIPOS Y BASES MOLECULARES DE LAS  $\beta$ -TAL [(39), lig. modificadas]

TIPO DE TAL	FRECUENCIA	BASE MOLECULAR	HbA <sup>2</sup>
$\beta^+$ -tal silenciosa	Infrecuente	desconocida	normal
$\beta^0\beta^+$ -tal severa	infrecuente	desconocida	↑
$\beta^0$ -tal (Mediterr.)	frecuente	def. mad. RNA	↑
$\beta^0$ -tal (Ferrara)	frec. (localm.)	def. traduc. RNA	↑
$\beta^+$ -tal (Mediterr.)	frecuente	def. cantidad o estabilidad RNA	↑
$\beta^{++}$ -tal (Negros)	frecuente	desconocida	↑
$\beta^0$ -tal (Chinos, griegos, italianos)	frecuente	def. traduc. RNA	↑

nuestro medio hemos puesto de manifiesto ambos genes de  $\beta$ -tal (25,27).

Por lo general, la forma heterocigota de la  $\beta$ -tal origina un cuadro clínico asintomático (5), que sólo bajo condiciones de estrés muestra alteraciones significativas de la cifra de Hb, por ejemplo, embarazo e infección (18,38). En unos pocos casos, el tipo clásico de  $\beta$ -tal menor o heterocigota presenta una inusual severidad clínica con moderada anemia, esplenomegalia y cambios óseos, con complicaciones tardías, tales como úlceras en las piernas y una litiasis biliar (20).

En la hematología, se utiliza el término de talasemia intermedia (TI) para describir los hallazgos clínicos y hematológicos de los pacientes cuya patología no es tan severa como la que caracteriza al estado homocigoto de a  $\beta$ -tal o enfermedad de Cooley, pero si más importante que la que corresponde al estado heterocigoto o rasgo (1, 5, 20, 37, 38). La TI es un término descriptivo de un cuadro clínico concreto pero que no posee un significado genético claro (Cuadro II). A la TI se le puede definir como una forma de talasemia que si bien cursa con anemia, ictericia, esplenomegalia y hepatomegalia, usualmente no existen requerimientos transfusionales (10). A pesar de esta definición, estos pacientes pueden precisar transfusiones de sangre cuando la anemia, habitualmente bien tolerada, se agrava debido a un proceso intercurrente (11,37). Weatherall (38) ha sugerido una talasemia con una hemoglobina persistente-mente por debajo de 9-10 g/dl, sise acompaña de esplenomegalia, debe catalogarse de TI. El autor amplía el concepto, incluyendo a pacien-

tes que, con un síndrome talasémico y una hemoglobina entre 6 y 9 g/dl, crecen y se desarrollan bien y llegan a la vida adulta, requiriendo sólo transfusiones ocasionales. El cuadro clínico de la TI es el resultado de las interacciones entre múltiples genes talasémicos o entre éstos y los distintos genes de hemoglobinas anormales (Cuadro II). Se trata de un nombre descriptivo de un cuadro clínico concreto, pero de una amplia heterogeneidad genética (1, 2, 5, 7, 9, 10, 11, 20, 23, 31, 32, 37, 40, 41). El cuadro clínico en la TI puede presentarse en forma de una anemia severa en los primeros años de vida, de forma más tardía, con frecuencia como consecuencia de un hiperesplenismo, o bien puede descubrirse en un examen de rutina (11). El curso clínico es el de una anemia crónica bien compensada y tolerada que puede exacerbarse durante períodos de infección, déficit de folatos, hiperesplenismo o embarazo (18, 20, 37, 38). El hiperesplenismo es frecuente, siendo necesario en ocasiones la esplenectomía, cuando el cuadro periférico de citopenias es importante y hay un aumento en la frecuencia de los requerimientos transfusionales (11). La supervivencia de los eritrocitos en los pacientes con TI está acortada; Gallo (10) reportó que la vida media con Cr<sup>51</sup> en una serie de pacientes, fue de 10 a 16 días. A pesar de la heterogeneidad molecular que puede estar implicada en los cuadros de TI, recientemente se ha descrito un nuevo y claro mecanismo genético que da lugar a una TI (35). Se trató de un niño egipcio de 5 años, heterocigoto para  $\beta$ -tal y homocigoto para una triplicación de genes a, que se demostró mediante estudios de cartografía de restricción.

## CUADRO 2

### CLASIFICACIÓN DE LAS $\beta$ -TAL INTERMEDIAS [DE (38) y (11), LIGERAMENTE MODIFICADA]

---

$\beta^0$ -tal heterocigota con cuerpos de inclusión  
 $\beta^+$ -tal homocigota tipo silencioso  
 $\beta$ -tal doble heterocigota:  $\beta$ -tal silenciosa/  $\beta^+$  ó  $\beta^0$  clásica  
 $\beta^+$ -tal homocigota tipo negro ( $\beta^{++}/\beta^{++}$ )  
 $\beta^+$ -tal doble heterocigota:  $\beta^+$ -tal clásica /  $\beta^{++}$ -tal  
 $\beta^+$ -tal homocigota tipo mediterráneo  
 $\delta\beta^0$ -tal homocigota: ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup> / ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup>  
 $\delta\beta^0$ -tal doble heterocigota: ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup> /  $\beta^0$  ó  $\beta^+$ -tal  
Hb Lepore homocigota ( $\delta\beta^L/\delta\beta^L$ )  
 $\delta\beta^0$ -tal doble heterocigota: ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup> /  $\beta^+$ -tal silenciosa)  
 $\beta$  ó ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup>-tal doble heterocigota más Hb Lepore  
 $\beta$  ó ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup>-tal doble heterocigota y Hbs Knossos, S, C ó E  
 $\beta$ -tal ó ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup> y  $\alpha^0$ -tal ( $\beta^+$  ó  $\beta^0$  ó ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup>/ $\alpha^0$ -tal)

---

Esta interacción parece que resulta en un marcado desequilibrio entre las cadenas de globina como resultado de una producción aumentada de cadenas  $\alpha$ , debido a la existencia de 6 genes funcionales para  $\alpha$  globina.

#### EXPERIENCIA NACIONAL

En Costa Rica, se han descrito diversos síndromes hemoglobinopáticos que corresponden a TI. En el caso de alfa TI hay tres reportes de enfermedad por Hb H, o sea, síndromes doble heterocigoto por la concurrencia alélica del gene severo  $\alpha^0$  y del gene silencioso  $\alpha^+$  (28, 29, 30). En cuanto a beta talasemia, el primer informe se sucitó en 1976 (26) con un estudio familiar en donde se constató la presencia del gene ( $\delta\beta^0$ ) (supresor) en concomitancia con Hb [S/ ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup>], con una manifestación clínica moderadamente severa en los afectados, y niveles de Hb total de 9.5-10.5 g/dl. Con un idéntico comportamiento clínico y hematológico, se reportó en 1978 (27) el genotipo compuesto por el gene  $\beta^0$  (supresor) y Hb S (S/ $\beta^0$ ). En 1984 (31), se presentó la oportunidad de estudiar el mejor ejemplo de un síndrome de TI, a base de genes anormales de globina beta, en una niña de siete años de edad, caucásica. La dispersión de los

genes en la familia puso en evidencia la concurrencia de dos haplotipos anormales, uno  $\delta\beta^0$  y otro ( $\delta\beta$ )<sup>o</sup>, heredados en su padre y madre, respectivamente.

Su hemoglobinograma demostró una microcitosis hipocrómica, reticulocitosis del 9,3 por ciento, una relación de hematocrito/hemoglobina de 33/ 10,2, eritrocitos de  $4,5 \times 10^6$ /ul, y un patrón electroforético tipo F + A<sub>2</sub>, con valores porcentuales de 98,3 y de 1,1, respectivamente; sin Hb A. Por su condición clínica y hematológica se le clasificó de  $\beta$  TI tipo enfermedad de Cooley atenuada.

En 1985, el laboratorio clínico del Hospital San Juan de Dios nos envió para su estudio un caso muy interesante de factible hemoglobinopatía, etiquetado por muchos años en ese hospital como de "anemia hemolítica de etiología desconocida". Se trataba de una paciente de 62 años, esplenectomizada 15 años atrás y en la cual nuestro hemoglobinograma demostró un cuadro de  $\beta$  tal menor, pero sus antecedentes, su clínica y su severo cuadro hematológico, nos obligó a investigar no sólo otras posibles causas hereditarias de anemia hemolítica, sino también, la posibilidad de que se tratara de una talasemia menor, pero severa. Un nuevo abordaje analítico-diagnóstico realizado en el Centro, nos permitió

llegar a la caracterización de su interesante cuadro talasémico (sin publicarse): hallazgo de grandes y abundantes cuerpos de inclusión de globina alfa en los eritrocitos y eritroblastos periféricos a base de una prueba de elución de la Hb (14); negatividad de las pruebas para la detección de Hbs inestables (6); confirmación definitiva de un marcado desbalance sintético entre las cadenas  $\alpha$  y no  $\alpha$ , con la demostración de grandes cuerpos de inclusión de globina  $\alpha$  en los eritroblastos tardíos, luego de la incubación de médula ósea con violeta de metilo al 1 por ciento en solución salina. Un idéntico caso de este genotipo  $\beta$  talasémico ya había sido descrito previamente por Stamatoyannopoulos y colaboradores (34), en 1974, con el nombre de  $\beta$  tal menor con cuerpos de inclusión.

#### ABSTRACT

*Intermediate thalassemia comprises a group of syndromes which are not as severe in their clinical and hematological findings as those which characterize the homozygote state, or Cooley's thalassemia, but which are more importante than those seen in patients with the heterozygote state. Intermediate thalassemia is the result of interactions of multiple thalassemic genes, or between these and genes for abnormal hemoglobins. This review of the subject includes the Costa Rica experience with some intermediate thalassemia findings, and emphasizes two cases in which  $\beta$  thalassemia genes have been present.*

#### BIBLIOGRAFIA

- Aksoy, M., Dincol, G. & Erdem, S. Different types of beta-thalassemis intermedia. *Acta Haematol.* 1978; 59:178-189.
- Altay, C., Say, B. & Tetgin, S.  $\alpha$  thalassemia and  $\beta$ -thalassemia in a Turkish family. *Am. J. Hematol.* 1977; 2:1-15.
- Bank, A. The thalassemia syndromes. *Blood* 1978; 51:369-374.
- Benz, E.J. Jr., Forget, B.J., Hillman, D.G., Cohen-Solal, M., Pritchard, J., Cavalleco, C. Variability in the amount of  $\beta$ -globin mRNA in  $\beta^0$ -thalassemia. *Cell* 1978; 14:299-302.
- Bunn, H.F., Forget, B.G. & Ranney, H.M. *Hemoglobinopathies*, Vol. XII: Major problems in Internal Medicine (Ed. Smith, L.L. H.), W.B. Saunders Co. Pa, 1976; 70-73.
- Carrel, R.W. y Kay, R.A.: simple method for the detection unstable Haemoglobins. *Brit. J. Haematol.* 1972;23:6115-6119.
- Cividalli, G., Kerem, H., Ezeckiel, E. & Rachmilewitz, E.A.  $\beta^0$ -thalassemia *Blood* 1978; 52:345-349.
- Fessas, Ph., Loukopoulos, D.: "Las talasemias beta". *Clinica Hematológica* (Hemoglobinas Anormales).1976; Cap. VII, 2 (2):199-224.
- Firedman, S.H., Ozzoyla, S., Luddy, R. & Schwartz, E. Heterozygous beta thalassaemia of unusual severity. *Brit. J. Haematol.*, 1976; 32:65-77.
- Gallo, E., Massaro, P., Minero, R., David, D. & Tarella, C. The importance of the genetic picture and globin synthesis in determining the clinical and haematological features of thalassaemia intermedia. *Brit. J. haematol.*, 1979; 41:211 -221.
- Guañabens, C. & Baiget, M. La talasemia intermedia: aspectos clínicos, fisiopatológicos y genéticos. *Biolo. & Clin Hematol.* 1984; 6:39-46.
- Jeffreys, A.J., Craig, I.W. & Francke, U. Localisation of G $\gamma$ , A $\gamma$ ,  $\delta$  and  $\beta$ -globin genes on the short arm of human chromosome 11. *Nature* 1979; 281:606-608.
- Kan, Y.W., Holland, J.P., Dozy, A.M., Varmus, H.E. Demonstration of nonfunctional globin mRNA in homozygous  $\beta^0$ -thalassemia *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1975; 72:5140-5143.
- Kleihauer, E.: "Determination of fetal hemoglobin: Elution technique. Standardization of laboratory reagent and method for the detection of hemoglobinopathies". H.E.W. Publication (CDC), Atlanta, Georgia. 1974: 74-82.
- Lehmann, H. and Casey, R. Human Haemoglobins. Chap. 4. In: *Comprehensive Biochemistry* (Ed. by Neuberger, A. and Van Deenen, L.L.M.). Volume 19B Part II (protein metabolism). Elsevier Scientific Publishing Company. Amsterdam, 1982; Cap. 4:15.
- Natta, C., Banks, J., Niazi, G., Marks, P.A., Bank, A.: Decreased globin mRNA activity o homozygous and heterozygous  $\beta$ -thalassemia *Nature* 1973; 244:280-283.
- Nathan, D.G., Gunn, R.B.: Thalassemia: the consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am. J. Med.* 1966; 41:815-830.
- Necheles, T. Complicaciones obstétricas asociadas con hemoglobinopatías. *Clinica Hematológica*, Salvat Ed., S.A., 1974: Cap. 5, 1:66-83.
- Nunes, V., Estivil, X&Baiget, M. Heterogeneidad molecular de la  $\beta^0$ + -talasemia en población mediterránea. Estudio de dos casos *Biol. & Clin. Hematolog.*, 1984; 6:191-199.
- Ohene-Frempong, K. & Schwartz, E. Clinical features of thalassemia. In: *Pediatric clinics of North America*, 1980:27 (2):403-420.
- Orkin, S.H., Old, J.M., Weatherall, D.J., Nathan, D.g.: Partial deletion of beta-globin genes in certain patients with beta $^0$ -thalassemia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1979; 76:2400-2403.
- Ottolenghi, S. & Giglioni, B. Patología molecular de los síndromes  $\beta$  talasémicos. *Biol. Clin. Hematol.*, 1981; 3:237-241.
- Philip, T, Souillet, G., Philippe, N, Freycon, F., Bektas, S., Morlé, L., Trabuchet, G. & godet, J.  $\beta$ -thalassemia intermedia. Genetic and biochemical study of a family including 3 cases. *Human Hereditary*, 1980; 30:324-330.

24. Pootrakul, S., Assawamunkong S. and Na-Nakon, S.  $\beta^0$  thalassemia trait: hematologic and hemoglobin synthesis studies. *Hemoglobin*, 1977; 1:75-79.
25. Sáenz, G. F., Monge, B., Arroyo, G. & Alvarado, M.A. Enfermedad de Cooley (Beta<sup>+</sup> talasemia mayor) en Costa Rica. *Sangre* 1976; 21 :117-123.
26. Sáenz, G.F., Sánchez, G. y Monge, B. Síndromes drepanocíticos en Costa Rica. IV Hemoglobina S/Beta-delta (S/F-talasemia). *Acta Méd. Cost.* 1976; 4:3-9.
27. Sáenz, G.F., Elizondo, J., Páez, C.A.: "Hallazgo del gene beta<sup>0</sup> -talasémico (supresor) en Costa Rica V. Síndrome de heterocigosis doble S/beta<sup>0</sup>-tal". *Sangre*. 1978; 23:196-201.
28. Sáenz, G.F., Jiménez, E. & Mora, L. Enfermedad por Hb H en Costa Rica. *Sangre*, 1979; 24:277-285.
29. Sáenz, G.F., Briceño, J., Montero, G., Jiménez, J. & Chaves, M. Enfermedad por Hb H. Estudio de una nueva familia. *Acta Méd. Cost.* 1981; 24:151-155.
30. Sáenz, G.F., Castillo, M., Salazar, L., Sánchez, G. Talasemia Intermedia. A propósito de un caso de alfa talasemia tipo enfermedad por Hb H. *Acta Méd. Cost.*, 1984; 27:179-183.
31. Sáenz, G.F., Carrillo, J. Ml., Mora, L., Chaves, M., Rojas, L.G., Jiménez, R., Jiménez, J. y Montero, A.G. Beta talasemia intermedia de genotipos  $\delta\beta^0$  +/( $\delta\beta^0$ ). Comunicación de un caso. *Sangre* 1984; 29:467-472.
32. Sansone, G., Sciaratta, G.V., Agosti-Valerino, F.S. A thalassemia syndrome resulting from the interaction of delta-beta, beta, and alpha thalassemia genes. *Pathologica*, 1980;72:715-721.
33. Spritz, R.A., Jagadeeswaran, P., Choudary, P.V., Biro, P.A., Elder, J.T., DeRiel, J.K., Nanley, J.L., Ceffer, M.L., Forget, B.G. and Weissman, S.M. Base substitution in an intervening sequence of a  $\beta^+$ -thalassemic human globin gene. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1981; 78:2455-2459.
34. Stamatoyannopoulos, G., Woodson, R., Papayannopoulou, Th., Heywood, D. and Kurachi, S. Inclusion-Body  $\beta$ -thalassemia trait. A form of  $\beta$  Thalassemia Producing Clinical Manifestations in Simple Heterozygotes. *N. Eng. J. Med.* 1974; 290:939-943.
35. Thein, S.L., Al-hakin, I., Hoffbrand, A.V. Thalassaemia intermedia: a new molecular basis. *Br. J. Haematol.* 1984; 56:333-336.
36. Tolstoshev, P., Mitchell, J., Lanyon, G., Williamson, R., Of-tolenghi, S., Comi, P., Giglioni, B., Masera, G., Modell, B., Weatherall, D.J., Clegg, J.B.: Presence of gene for  $\beta$  globin in homozygous  $\beta^0$  thalassemia. *Nature*. 1976; 259:295-299.
37. Triadou, P., Girot, R., Lapoumero-ulie, C., Pomarede, R & Constant, S. La thalassémic intermédiaire. Etude clinique et biologique. Propositions thérapeutiques. *La Nouv. Press Médic.*, 1982; 11:253-256.
38. Weatherall, D.J. *The thalassemias*. Williams, W.J. et al.: Hematology, 2nd. Edit., McGraw-Hill, Inc., 1977; Chap 39:391-413.
39. Weatherall, D.J. The molecular genetics of haemoglobin: the thalassaemias. In: *Recent advances in haematology*, N°3. Churchill Livingstone, N.Y.; 1982:45-67.
40. WHO Working Group: Hereditary anemias: genetic bases, clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull. World Health Organization*, 1982; 60:643-660.
41. Zago, M.A., Costa, F.F. & Bottura, C.  $\beta^+$ -thalassemia intermedia with low Hb F. *Klin. Wochenschr.*, 1983; 61:95-98.