



ORIGINAL

## Repercusión clínica de la alfa-talasemia en nuestro medio. Impacto del *screening* neonatal<sup>☆</sup>



A. Aristizabal<sup>a,\*</sup>, S. Merino<sup>b</sup>, E. Catediano<sup>a</sup>, M. Sasieta<sup>b</sup>, P. Aragües<sup>c</sup> y A. Navajas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

<sup>c</sup> Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

Recibido el 30 de julio de 2014; aceptado el 20 de octubre de 2014

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2014

### PALABRAS CLAVE

Alfa;  
Talasemia;  
*Screening*;  
Neonatal

### Resumen

**Introducción:** La alfa-talasemia es la hemoglobinopatía más frecuente de expresión clínica variable en función del número de alelos mutados (1-2 alelos mutados: asintomático/anemia leve, 3-4 alelos mutados: enfermedad grave). Desde mayo de 2011 se ha añadido el estudio de hemoglobinopatías al *screening* neonatal en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV).

**Objetivos:** Valorar el impacto de la alfa-talasemia en nuestro medio y la utilidad del *screening* neonatal en su detección.

**Método:** Revisión de pacientes con estudio genético positivo para alfa-talasemia durante 2 años (2012-2013) y estudio de la edad al diagnóstico, etnia, resultados analíticos y tratamiento.

**Resultados:** Se realizó un estudio genético de alfa-talasemia a 107 pacientes, de los cuales 61 presentaron alguna mutación. El 62% tenía un alelo mutado y el 38%, 2 alelos. La edad media al diagnóstico fue de 31 años, con un 28% menores de 18 años. La mayoría eran de procedencia europea con un porcentaje no desdeñable de africanos (26%) y árabes (13%). Todos los pacientes estudiados estaban asintomáticos con anemia leve en el 28%. Dos pacientes fueron diagnosticados por *screening* neonatal. La mayoría de pacientes no requirió tratamiento o precisó ferroterapia.

**Conclusiones:** La presencia de una o 2 mutaciones en los genes alfa carece de repercusión clínica, y el único interés de su estudio es que permite el consejo genético. En nuestro entorno no hemos encontrado pacientes con 3-4 mutaciones ni con sintomatología grave. A diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades, nuestros resultados no apoyan que el *screening* neonatal de alfa-talasemia tenga un impacto significativo en nuestro entorno.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Presentación previa en congresos y reuniones. Trabajo presentado como comunicación oral bajo el título «Repercusión clínica de alfa-talasemia en nuestro medio» en la Reunión Científica de la SVNP, III Memorial Profesor Juan Rodríguez Soriano, celebrada en Bilbao el 8 de noviembre de 2013.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amaia.aristizabalsegarra@osakidetza.net](mailto:amaia.aristizabalsegarra@osakidetza.net) (A. Aristizabal).

**KEYWORDS**

Alpha;  
Thalassemia;  
Screening;  
Neonatal

## Clinical consequences of alpha-thalassemia in the basque country, Spain. Impact of neonatal screening

**Abstract**

**Introduction:** Alpha-thalassemia is the most common hemoglobinopathy with a variable clinical manifestation depending on the number of allele mutations (asymptomatic/mild anemia if 1-2 allele mutations, severe disease if 3-4 allele mutations). A study was conducted from May 2011 on hemoglobinopathies found in the neonatal screening in the autonomous community of the Basque Country (CAPV).

**Objectives:** To analyze the impact of alpha-thalassemia in this area and the effectiveness of its neonatal screening.

**Methods:** A review was made of patients with a positive gene study for alpha-thalassemia over a 2-year period (2012-2013) and an analysis was made of the age at diagnosis, ethnic group, analytical result, and treatment.

**Results:** The genetic study was performed on 107 patients, of which 61 had some mutation, with 62% having one allele mutations and 38% with two alleles. The mean age at diagnosis was 31 years, with 28% being younger than eighteen years old. Most of the patients were European with a significant number of Africans (26%) and Arabs (13%). All patients were asymptomatic, and 28% had mild anemia. Two patients were diagnosed by neonatal screening. Most of them did not need any treatment or only required iron therapy.

**Conclusions:** The detection of one or two alpha gene mutations has no clinical impact, but allows genetic counseling. No patient was found with 3-4 mutations or severe symptoms in our region. Contrarily to the diagnosis of other diseases, our results does not support that routine neonatal screening for alpha-thalassemia has any clinical impact in our community.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Las talasemias son desordenes hereditarios de la síntesis de la hemoglobina. La hemoglobina más frecuente tras el nacimiento es la hemoglobina A, la cual está compuesta por la unión de 4 cadenas de polipéptidos: 2 cadenas alfa ( $\alpha$ ) y 2 cadenas beta ( $\beta$ ). En la alfa-talasemia hay una producción disminuida o ausente de la cadena alfa, y consecuentemente un exceso relativo de la cadena beta (cadena gamma en el recién nacido). Las cadenas beta excesivas son capaces de formar tetrámeros solubles (HbH), pero son inestables, por lo que precipitan produciendo sintomatología (hemólisis en la circulación periférica y con menos intensidad eritropoyesis ineficaz)<sup>1,2</sup>.

Cada cromosoma 16 tiene 2 pares de genes que codifican la síntesis de cadenas alfa, por lo que la dotación genética normal es aa/aa. El principal mecanismo por el que se producen las alfa-talasemias es la delección o pérdida total de un gen<sup>3</sup>. Se han identificado al menos 128 defectos moleculares diferentes capaces de causar alfa-talasemia<sup>4,5</sup>. Además se conocen al menos 7 formas de alfa-talasemia por mutaciones no deleccionales, que suelen presentarse con una clínica más grave. La delección más frecuente en nuestro medio es la que afecta a 3,7 Kb de DNA, originándose una recombinación entre genes homólogos, dejando un solo gen alfa funcional en el cromosoma afectado (a3.7)<sup>4,6,7</sup>:

- La pérdida de 4 alelos (-/-) produce una ausencia total de cadena alfa, lo cual es incompatible con la vida (Hb Bart).

- La delección de 3 alelos (a/-), también es llamada enfermedad de hemoglobina H (HbH) debido a que se crean tetrámeros con el exceso de cadenas beta y causa anemia hemolítica de gravedad moderada/severa, eritropoyesis ineficaz, esplenomeglia y cambios óseos.
- La delección de uno (aa/a-) o 2 (aa/- o a-/a-) alelos es conocido como talasemia silente y rasgo talasémico respectivamente. Los pacientes habitualmente se encuentran asintomáticos, pero pueden presentar anemia microcítica e hipocrómica leve. Es más frecuente en personas de origen asiático y africano<sup>1-4</sup>.

La alfa-talasemia es probablemente la hemoglobinopatía más frecuente con una distribución global que afecta al 5% de la población mundial, aunque es más prevalente en regiones concretas. La alfa-talasemia parece ofrecer cierta protección contra la malaria grave (sobre todo la secundaria a *Plasmodium falciparum*) y probablemente por ello afecta hasta al 90% de la población en territorios como Papua Nueva Guinea o Ghana. La alfa-talasemia se asocia a otras hemoglobinopatías como la anemia falciforme, la talasemia E o la talasemia beta. En los pacientes que presentan más de una enfermedad, la anemia suele ser más severa que en aquellos que solo presentan una alteración. En Omán, la frecuencia de alfa-talasemia es del 48%, la frecuencia de anemia falciforme del 5,7% y de beta-talasemia del 2,5%<sup>8,9</sup>.

En mayo de 2011 se añadió el estudio de hemoglobinopatías mediante electroforesis al *screening* neonatal en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV). El objetivo de esta revisión ha sido valorar la repercusión clínica de la

alfa-talasemia en nuestro medio y el impacto que ha supuesto el *screening* neonatal en la misma comunidad.

## Material y métodos

Se ha realizado la revisión de historias clínicas de pacientes tanto pediátricos como de edad adulta a los que se les solicitó por diferentes fuentes el estudio genético de alfa-talasemia con la colaboración del Servicio de Documentación Médica del Hospital Universitario de Cruces, durante un periodo de 2 años (2012-2013).

Se han recogido datos epidemiológicos y clínicos de dichas historias y de la base de datos Global Clinic, de Osakidetza.

Se han revisado hematiemétrías realizadas en nuestro hospital desde la fecha de petición de estudio genético por sospecha de alfa-talasemia hasta la actualidad, mediante el sistema informático Omega 3000®, incluyendo las electroforesis alteradas obtenidas del *screening* neonatal.

Se han recogido los resultados del estudio de ADN (deleciones simples de 3,7 y 4,2 Kb en región de genes alfa de cromosoma 16), realizado en laboratorio de referencia, mediante técnicas de PCR.

Se ha diseñado una base de datos con las variables siguientes: edad al diagnóstico, etnia/procedencia, motivo de consulta para la realización de la prueba, resultados analíticos de hemograma y estudio genético, diagnóstico y tratamiento recibido.

## Resultados

Se realizó un estudio genético de alfa-talasemia a 107 pacientes, de los cuales 61 presentaron alguna mutación, lo que supone una prevalencia del 57% de las muestras estudiadas.

Se estudiaron 2 deleciones simples en la región de los genes alfa del cromosoma 16: de 3,7 Kb de ADN y de 4,2 Kb de ADN. Todas las mutaciones encontradas han sido por deleción de 3,7 Kb no habiendo encontrado ninguna mutación por deleción de 4,2 Kb. El 62% (29) han sido mutaciones en heterocigosis (-a3,7/aa) (talasemia silente), mientras el 38% (32) han sido mutaciones en homocigosis (-a3,7/-a3,7) (rasgo talasémico).

La edad al diagnóstico ha sido de 31 años de media, con una mediana de 33 años. El rango ha sido de 0-79 años. Diecisiete de los pacientes estudiados eran menores de 18 años (28% de la muestra).

La etnia a la que pertenecen los pacientes con mutación para alfa-talasemia ha sido la siguiente: el 59% (32) es de origen europeo, el 26% (14) son africanos, el 13% (7) es de origen árabe y el 2% (1) es de origen sudamericano.

Todos los pacientes estudiados estaban asintomáticos o tenían sintomatología inespecífica como astenia. El estudio genético se realizó durante el estudio de anemia microcítica/microcitosis. Solo 2 pacientes fueron diagnosticados por *screening* neonatal positivo y ambos asociaban anemia falciforme. El 22% (12) de los pacientes tenían antecedentes familiares de alfa-talasemia. El 7,5% (4) de los pacientes eran además portador de HbS.

Los datos analíticos obtenidos al diagnóstico fueron los siguientes: el 28% (15) han presentado anemia (entre

los mutados en homocigosis el 45% (9) y el 18% (6) entre los mutados en heterocigosis). El valor de hemoglobina media entre los pacientes mutados en homocigosis fue de 11,7 g/dl y el valor mínimo fue de 8 g/dl. Entre los pacientes mutados en heterocigosis el valor medio fue de 12 g/dl y el valor mínimo de 8,7 g/dl. El 78% (42) de los pacientes presentaba microcitosis, el 72% (23) de los mutados en homocigosis frente al 65% (19) de los mutados en heterocigosis. El 25% (15) de los pacientes mutados con alfa-talasemia asociaban ferropenia, el 22% (7) de los mutados en homocigosis frente al 38% (11) de los mutados en heterocigosis. Dos pacientes (3%) asociaban déficit de ácido fólico.

Respecto al tratamiento recibido, el 68% (41) no precisó ningún tratamiento, el 18% (11) recibió feroterapia, el 3% (2) recibió tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> y el 1,5% (1) recibió tratamiento con folato. Dos pacientes precisaron transfusiones, uno de ellos en contexto de pancitopenia por dengue y el otro por un proceso de anemia hemolítica autoinmune, sin estar en relación con su estado de portador de alfa-talasemia.

## Discusión

Las enfermedades asociadas a alteraciones de la globina se localizan con alta frecuencia en las regiones tropicales y subtropicales. La selección en estas zonas se debe en parte a la protección que confieren frente a la malaria, aunque su mecanismo es aún desconocido. La alfa-talasemia es la de distribución más amplia, teniendo algunos individuos varias alteraciones asociadas (beta-talasemia, anemia falciforme... ). La enfermedad por HbH predomina en el Sureste Asiático, Oriente Próximo y Mediterráneo; el síndrome de *hidrops fetalis* es más frecuente en el Sureste Asiático<sup>1</sup>.

La escasa repercusión clínica y hematológica de algunos tipos moleculares de alfa-talasemia dificulta el conocimiento de su prevalencia real, siendo su sospecha clínica más frecuente por anemia microcítica asintomática.

De los pacientes con alteraciones moleculares recogidos en nuestra muestra, ninguno ha precisado tratamiento intensivo (salvo 2 pacientes que precisaron transfusión por enfermedad aguda sin relación con la alfa-talasemia) y solo al 24% se les instauró tratamiento oral sustitutivo. La mayoría de las mutaciones de uno o 2 genes alfa no tienen repercusión clínica y no necesitan tratamiento, siendo su único interés de estudio para el consejo genético.

Históricamente la alfa-talasemia sintomática ha sido una enfermedad poco común tanto en nuestro territorio como en Estados Unidos. Sin embargo en los últimos años en ciertas regiones norteamericanas se ha ido incrementando su prevalencia, sobre todo entre inmigrantes de origen asiático<sup>2</sup>. Parece que en estos pacientes un diagnóstico precoz es importante para un mejor manejo, por lo que se ha valorado la realización de un *screening* neonatal en esa región. En nuestra revisión no hemos encontrado ningún paciente afecto de talasemia sintomática (3 o 4 alelos mutados) y solo se han diagnosticado 2 pacientes de alfa-talasemia mediante *screening* neonatal. A diferencia de lo ocurrido con otras enfermedades, nuestros resultados no apoyan la hipótesis de que el diagnóstico precoz mediante el *screening* neonatal de alfa-talasemia tenga un impacto clínico en nuestro entorno.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Lal A, Goldrich ML, Haines DA, Azimi M, Singer ST, Vichinsky EP. Heterogeneity of hemoglobin H disease in childhood. *N Engl J Med.* 2011;364:710–8.
2. Edward J, Benz MD Jr. Newborn screening for alpha-thalassemia. Keeping up with globalization. *N Engl J Med.* 2011;8:24364.
3. Schrier SL. Pathophysiology of alpha thalassemia. *Up To Date.* 2013.
4. Moreno Miralles I, Bolufer Gilabert P, Pérez Sirvent M. Alteraciones moleculares de las talasemias en España. Revisión de los estudios existentes. *Med Clin.* 1999;113:789–94.
5. Musallam KM, Rivella S, Vichinsky E, Rachmilewitz EA. Non-transfusion-dependent thalasseмии. *Haematologica.* 2013;98:833–44.
6. Briceño OM. Alfa talasemia no delección en España. Índices hematológicos anormales y su estudio molecular. *Invest Clin.* 2011;52:111–20.
7. Benz EJ. Clinical manifestations and diagnosis of the thalasseмии. *Up To Date.* 2013.
8. Harteveld CL, Higgs DR. Alpha-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:13.
9. Alkindi SS, Alzadjali S, Daar S, Sindhuvi E, Wali Y, Pathare AV, et al. A stepwise  $\alpha$ -thalassaemia screening strategy in high-prevalence areas. *Eur J Haematol.* 2013;91:164–9.