

# La $\beta$ -talasemia. Pasado, presente y perspectivas futuras.

Dra. María Susana Abreu



**CONFERENCIA**  
**En Memoria**  
**"Dr. Jorge Peñalver"**

HEMATOLOGIA, Vol. 3 N° 2: 57-58  
Mayo - Octubre, 1999

## **HISTORIA DE LA $\beta$ -TALASEMIA**

La  $\beta$ -talasemia constituye una de las hemoglobiopatías de mayor prevalencia en el mundo. En el año 1925, Cooley y Lee hicieron la primera descripción en 5 niños de origen mediterráneo "con anemia, esplenomegalia y cambios óseos peculiares"; para esa misma época, varios investigadores italianos observaron en adultos una forma de "ictericia hemolítica con disminución de la fragilidad osmótica de los eritrocitos" que se conoció como "malattia di Rietti-Greppi-Micheli". Recién en 1938 se sugirió el carácter hereditario de esta enfermedad: Caminopetros observó que ambos padres de un niño afectado de talasemia tenían disminución de la fragilidad osmótica de los glóbulos rojos. Como consecuencia de otros hallazgos de anemia de Cooley y de formas menos severas asimilables al síndrome de Rietti-Greppi-Micheli, se pudo establecer que la anemia de Cooley era el estado homocigota de la misma alteración genética que, en su condición de heterocigosis, estaba representada por el cuadro descrito por Rietti y col. En el año 1949 se descubrió que la anemia drepanocítica obedecía a un defecto hereditario de la estructura de la hemoglobina. Este hallazgo abrió un nuevo capítulo de enfermedades producidas por alteraciones moleculares; dentro de este campo se incluirá la talasemia, que será considerada como un defecto cuantitativo hereditario de la síntesis de la fracción globínica de la hemoglobina. En el año 1971 se comenzó a dilucidar la patogenia de la  $\beta$ -talasemia con la comprobación de deficiencia de ARN mensajero  $\beta$  globínico en reticulocitos talasémicos. Weatherall determinó en el año 1976 que los genes estructurales  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\beta$  compartían un mismo cromosoma; en 1978, un año después de ubicar el gen de la globina en el cromosoma 16,

Deisseroth localizó el gen de la  $\beta$  globina en el cromosoma 11. Los estudios en el campo de la biología molecular demostraron que la  $\beta$ -talasemia, caracterizada por la producción de ARN mensajero de  $\beta$  globina defectuoso, es causada por muy diversas y numerosas anomalías en el ADN genómico que se expresan bajo un fenotipo similar.

## **ORIGEN Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA**

El gen  $\beta$ -talasémico se originó en una ancha franja tropical que abarca desde la cuenca del mar Mediterráneo en su extremo occidental hasta la India, SE de Asia y China en el extremo oriental. Dentro de esa área, su distribución es heterogénea; Italia y Grecia son los países donde prevalece. La alta incidencia en zonas donde el paludismo ha sido endémico avala la teoría del "polimorfismo balanceado" que postula que los efectos negativos del estado de homocigosis de un gen anormal, son contrabalanceados por ventajas selectivas que provee el estado heterocigota. Hoy en día su distribución es heterogénea debido a movimientos poblacionales acontecidos desde hace siglos. El gen  $\beta$ -talasémico se incorporó a nuestra población con la inmigración que provino de la cuenca Mediterránea; el origen italiano predomina ampliamente y el árabe ocupa el segundo lugar, con procedencia de Siria y Líbano en particular. El nombre "talasemia" deriva del griego "talassa" que significa "mar".

## **FISIOPATOGENIA DE LA ANEMIA EN LA TALASEMIA MAYOR.**

La disminución o abolición de la síntesis de cadenas de  $\beta$  globina impide la formación de Hb-A

( $\alpha_2\beta_2$ ). La intensidad del cuadro clínico se relaciona con el grado de desequilibrio del balance globínico  $\alpha:\beta$ ; el excedente de cadenas  $\alpha$  determina trastornos mecánicos dentro de las células eritroides, que suman al mecanismo de "no producción" un doble proceso hemolítico secundario: eritropoyesis inefectiva y captación por el sistema monocito-macrófago del bazo de los elementos rojos alterados.

### FISIOPATOLOGÍA MOLECULAR.

A la fecha se han descrito cerca de 200 mutaciones que producen  $\beta$ -talasemia: algunas determinan ausencia de síntesis de cadenas de  $\beta$  globina ( $\beta^0$ talasemia) y otras, su disminución ( $\beta^+$ talasemia). Se trata en su mayoría de mutaciones puntuales, aunque también se han identificado casos de  $\beta$ -talasemia producidos por delección. La producción de alelos  $\beta^0$  o  $\beta^+$  depende de la ubicación de la alteración en el ADN genómico: por ejemplo, mutaciones que afectan la región promotora en el lado 5' del gen determinan alelos  $\beta^+$ , mientras que aquéllas ubicadas cerca de las zonas de "splicing" o que interfieren en el mecanismo de traducción, tienen por resultado alelos  $\beta^0$ . La producción de  $\beta$ -talasemia dominante asociada a la síntesis de cadenas globínicas altamente inestables, de descripción más o menos reciente, se asocia a mutaciones en el 3° exón del gen de la  $\beta$ -globina.

### CUADRO CLÍNICO Y TRATAMIENTO.

La  $\beta$ -talasemia heterocigota (portador talasémico) es una condición en general benigna, que se expresa por anemia moderada hipocrómica y microcítica; sin embargo es importante su pesquisa y su correcta tipificación para evitar tratamientos marciales inútiles y, sobre todo, para transmitir la información genética al individuo portador y a su grupo familiar.

La anemia en la talasemia mayor (homocigota) es, en cambio, muy severa y dependiente de transfusiones. Desde su descubrimiento hasta nuestros días, el enfoque terapéutico ha variado considerablemente, al igual que los recursos terapéuticos. Estos han permitido que los individuos afectados, que en un principio morían irremediamente a los pocos meses de vida, sean capaces de sobrevivir varias décadas e, incluso, sean pasibles de curación. La década de los '60 aporta el régimen de hipertransfusión; en la década de los '70 se desarrolla el tratamiento quelante y en la de los '80 se reportan los primeros casos de curación mediante trasplante medular. Actualmente, el tratamiento clásico se basa en dos pilares fundamentales: un correcto régimen transfusional para permitir el crecimiento y desarrollo óptimos, complementado por un tratamiento quelante para impe-

dir los efectos nocivos de la sobrecarga de hierro. El trasplante medular en aquellos pacientes con dadores histocompatibles relacionados tiene muy altas posibilidades de éxito, habiéndose identificado 3 parámetros que se asocian con los mejores resultados: ausencia de hepatomegalia, de fibrosis hepática y buen tratamiento quelante previo.

### PERSPECTIVAS FUTURAS.

Existen varios campos de investigación en desarrollo para el control de esta patología: a) *Otros tratamientos quelantes*: la deferoxamina mediante bomba de infusión continua lenta por vía subcutánea resulta de difícil aceptación por parte del paciente. El hallazgo de otra forma de administración de la droga (bolo intramuscular de absorción lenta) o, preferentemente, de una droga oral, modificaría este inconveniente. Desde hace varios años está a prueba la deferiprona ( $L_1$ ) cuya acción respecto de la eliminación del hierro ha sido satisfactoria; pero el resultado a largo plazo, en especial la producción de fibrosis hepática, es motivo de gran controversia. b) *Trasplante de médula ósea en aquellos pacientes sin dador histocompatible relacionado*: hasta el momento los trasplantes realizados con dadores de banco no han sido suficientemente exitosos, pero existen centros donde continúan investigando, con la finalidad de modificar esta situación. c) *Aumento de la síntesis de cadenas de  $\gamma$  globina*: mediante esta estrategia se busca incrementar la síntesis de Hb fetal ( $Hb-F$ ,  $\alpha_2\gamma_2$ ) para paliar la deficiencia de Hb-A. Varias drogas han sido utilizadas con este fin, pero los resultados han sido en general desalentadores. d) *Terapia génica*: la transferencia de genes de  $\beta$  globina normales a células progenitoras capaces de expresarlos mediante trasplante autólogo, o bien la corrección por recombinación dirigida al sitio específico del defecto genético, permanecen como desafío. De todas maneras debe recalarse que, si bien la expresión fenotípica de la talasemia es eventualmente pasible de curación por medio de terapia génica, el genotipo talasémico y su capacidad de transmisión generacional permanecen.

### CONCLUSIONES

La talasemia mayor se reconoce en el siglo XX. Es una enfermedad grave, aunque sucesivos progresos en el conocimiento de su fisiopatología, biología molecular, prevención y tratamiento han logrado una sobrevida con calidad de vida marcadamente superior a la primera descripción de Cooley. La cura definitiva de la talasemia en un futuro no demasiado lejano parece probable; queda el legado de su realización para el siglo XXI.