

Patología de la hemoglobina en la población española y en la población emigrante

Villegas A. Patología de la hemoglobina en la población española y en la población emigrante. *An Med Interna (Madrid) 2006; 23: 203-205.*

Los trastornos congénitos de las hemoglobinas pueden clasificarse en dos grandes grupos: talasemias en las que existe un defecto de síntesis de al menos una de las cadenas de globina que forman la hemoglobina y hemoglobinopatías estructurales, en las que se produce la síntesis de una cadena de globina anormal.

En condiciones normales la producción de cadenas α y β de globina en el adulto o α y γ en la vida fetal se realiza de forma equilibrada, lo que permite la formación de tetrámeros $\alpha_2\beta_2$ que constituyen la HbA, o tetrámeros $\alpha_2\gamma_2$ o Hb fetal (1).

En las talasemias el déficit de síntesis de la cadena de globina produce una hemoglobinización deficiente de los hematíes. El exceso de cadena sobrante, no apareada, precipita en el interior de las células eritroides y condiciona el cuadro clínico de la enfermedad. Este defecto de síntesis puede involucrar a cualquier cadena de globina, si bien dado el predominio de Hb A en la vida postnatal los principales tipos de talasemia se producen por defecto de síntesis de cadena α (α talasemia) y β (β talasemia).

Las talasemias se encuentran ampliamente distribuidas en el mundo, alcanzando tasas altas de prevalencia en los países mediterráneos (Italia, Grecia, Chipre), suroeste asiático, Oceanía y África tropical.

En España la frecuencia de β talasemia en España, aunque alta (del 0,1 al 2%) es muy inferior a la de otros países mediterráneos (2). La distribución no es homogénea con frecuencias mayores en la comunidad gitana (5,6%) y la isla de Menorca (3,8%) (3) y rara en la población de origen vasco. A pesar de esta frecuencia solamente existen 80 pacientes con β talasemia mayor u homocigota de etnia hispana.

La prevalencia de α talasemia en España, estudiada mediante el análisis directo de los genes α , con técnicas de biología molecular es del 4,79% (4) mayoritariamente se deben a la pérdida de un solo gen α , seguido de la pérdida de dos genes α , uno en cada alelo, por pérdida de 3,7 Kb de ADN ($-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$). Se han descrito alrededor de 150 casos de α^0 talasemia (pérdida de dos genes en el mismo alelo (- $-\alpha\alpha$)) y 30 casos de enfermedad de la Hb H ($-\alpha^{3.7}/-$). No se ha observado en nuestro país la forma grave homocigótica de hidropesía fetal por Hb Bart, con pérdida de 4 genes α (- $---$).

La microcitosis es el dato del laboratorio clásico para la detección de talasemias y es el que se ha empleado durante años para la detección de portadores, mostrando una buena sensibilidad (5). Su confirmación mediante el incremento de Hb A₂ permite realizar el diagnóstico de β talasemia. Sin embargo estos estudios nunca pueden ser realizados en el recién nacido dado que presenta cifras bajas o indetectables de Hb A₂, e incluso en los pacientes homocigotos para la β talasemia, el diagnóstico no puede establecerse con seguridad hasta 3-6 meses tras el nacimiento.

En cuanto a los portadores de α talasemia, dado que pueden presentar un VCM normal o cercano a la normalidad, la única manera de poderlos diagnosticar con seguridad es mediante el análisis directo del gen con técnicas de biología molecular (método de Southern o PCR). Se han empleado técnicas menos sensibles como la dosificación de Hb Bart en el período neonatal, pero se pueden perder casos que se superponen con los sujetos normales (4).

El rasgo talasémico α , con pérdida de dos genes α , también presenta microcitosis con Hb A₂ normal o baja.

Las hemoglobinopatías estructurales constituyen las alteraciones monogénicas, junto con las talasemias, más frecuentes en el mundo. Se producen por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina, dando lugar a variantes de hemoglobina normal.

La Hb S es la más frecuente y afecta a millones de individuos en África tropical, y subtropical, Península Arábiga, India y América Central. Le siguen en frecuencia las Hb C, D y E, que se presentan en poblaciones del oeste de África, India y suroeste de Asia.

Los estudios realizados respecto a la incidencia de hemoglobinopatías estructurales en España demuestran que esta incidencia es poco elevada. Cuatro son los estudios realizados antes de la era de la inmigración y publicados (6-9), en sangre del cordón umbilical, los cuales han demostrado unas tasas que oscilan entre 1,25‰ y el 1,47‰. Cifras muy inferiores a las que previamente hemos comentado sobre la α y β talasemia. Las variantes más frecuentemente observadas son Hb S heterocigota, Hb Lepore, Hb Hofu, Hb D Punjab heterocigotica, Hb C heterocigotica y otras.

Varios métodos se han empleado para su detección como electroforesis convencional en acetato de celulosa, isoelectro-enfoque y más recientemente la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de intercambio iónico o de fase reversa.

Los flujos migratorios transcontinentales que se vienen desarrollando en los últimos años en nuestro país, suponen un notable incremento de la prevalencia de las hemoglobinopatías estructurales, y en menor proporción de las α y β talasemias, tanto en sus formas leves (heterocigotas) como en sus formas severas (homocigotas y dobles heterocigotas) pasando de ser una rareza, sobretudo las hemoglobinopatías estructurales, a formar parte cada vez con mayor frecuencia de la práctica clínica rutinaria. Y está llegando a constituir un grave problema de salud pública. Esta población de inmigrantes procedentes de las regiones más deprimidas y con menor expectativas del planeta (África subsahariana, Magreb, Sudamérica, sureste asiático y este de Europa), se han establecido y concentrado especialmente en los grandes núcleos urbanos como Madrid, Barcelona o Valencia, y en general en todo el territorio español (Murcia, Islas Canarias, etc.).

Por ello es interesante realizar campañas de detección en embarazadas (10), neonatos en sangre del cordón (11), escolares (9), con el objeto de conocer la prevalencia de estas enfermedades emergentes en las diferentes comunidades y prevenir las formas severas y tratarlas precozmente.

En este sentido nos parece interesante el estudio de Calvo-Villas y colaboradores (12) publicado en este número de Anales de Medicina Interna, realizado en una población de mujeres lactantes en Lanzarote. El escrutinio en mujeres gestantes es una buena muestra poblacional (10) y ya había sido realizada en otros estudios en España (13).

Calvo-Villas analiza 2.436 mujeres embarazadas, encontrando que 9,44% presentan hemoglobinopatías estructurales en estado heterocigoto *versus* un 2,46% de β talasemia heterocigota.

Es interesante señalar que de los 23 casos de hemoglobinopatías estructurales, 19 son inmigrantes y solamente 4 pertenecen a la etnia hispana. 13 presentan Hb S heterocigota, 7 Hb C heterocigótica, 2 Hb D y 1 corresponde a una hemoglobina inestable no identificada.

En España en los últimos años, tras el fenómeno migratorio, se han realizado varios estudios de variantes estructurales de hemoglobina normal. Además del realizado en el consorcio de Mataró y que sólo se refiere al estudio de depreanocitosis en la población subsahariana (14), se realizó un estudio en los recién nacidos del Hospital Clínico San Carlos de Madrid mediante HPLC de fase reversa (15) encontrando una incidencia de 11,7%, diez veces superior a la publicada en estudios anteriores. Evidentemente este notable incremento estaba claramente determinada por el alto grado de neonatos hijos de inmigrantes (38,2%). La incidencia en el grupo de extranjeros fue de 28,3% frente a la incidencia de 5,4% en el grupo de españoles. La hemoglobinopatía estructural mayoritariamente encontrada en la población extranjera correspondió a la Hb S.

Pertenecían a sujetos de raza negra o mestiza, de origen africano o centroamericano.

Estos resultados se corroboran también en dos trabajos recientes realizados en Barcelona (16) y Madrid (17) y que prueban que la alta prevalencia de hemoglobinopatías estructurales son debidas al incremento de la inmigración. De los 3.365 recién nacidos estudiados en Madrid 54% eran españoles y 46% extranjeros. En este estudio no se encontró ningún recién nacido español con las hemoglobinopatías estructurales S, C o D.

En relación con la β talasemia Calvo-Villas encuentra 6 casos, 4 de etnia hispana, uno argentino y otro marroquí. El estudio molecular demuestra el predominio de la mutación del codon 39 (C \rightarrow T) dato ya ampliamente señalado en la bibliografía española (18).

En el caso de talasemia, posiblemente la α talasemia pueda todavía jugar un papel más importante que la β por el incremento de sujetos asiáticos en los cuales la α^0 talasemia es muy frecuente con mutaciones que difieren de los de la etnia hispana y por la posibilidad de observar fetos α^0 homocigotos con hidrops fetales (19). Así como por la adopción de niños chinos con esta patología.

Así mismo la asociación en un mismo paciente de dos o más alteraciones de la hemoglobina es relativamente frecuente y puede modificar la expresión fenotípica de ellos. La asociación de hemoglobinopatía S y alfatalasemia es muy frecuente. Se observa en un 35-54% de los casos (20,21).

En este trabajo hubiera sido interesante señalar los datos sociodemográficos de la totalidad de embarazadas estudiadas, separando a las embarazadas en grupos según su origen. De este modo se podría ver la incidencia real de distribución según las diferentes poblaciones de inmigrantes, para ver si en este caso también guardan la misma proporción que en los países de origen, como en otros estudios (15,17).

A la vista de estos resultados se plantea si el estudio de hemoglobinopatías estructurales, bien mediante el cribado neonatal o el escrutinio en embarazadas debe realizarse sistemáticamente de forma universal o sólo selectivamente en poblaciones de riesgo (22,23).

Existen argumentos para ambas opciones y en parte la decisión depende del coste-beneficio y de la posibilidad de seguimiento, a veces no fácil, de los pacientes diagnosticados por pérdida, por abandono de consulta o cambio de domicilio y ciudad.

El aumento de la patología de la hemoglobina acontecido en los últimos años en nuestro país por los movimientos migratorios ha determinado la necesidad de ampliar los conocimientos clínicos y epidemiológicos que nos permitan afrontar mejor este problema de salud emergente.

A. VILLEGAS

Servicio de Hematología. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Bibliografía

1. Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal hemoglobins. *Ballier. Clin Hematol* 1993; 6 (1).
2. Grupo de estudio de hemoglobinopatías y talasemias. Datos recopilados por M Baiget. Los síndromes talasémicos en España. Datos epidemiológicos preliminares. *Sangre* 1986; 31: 609-613.
3. Oliva Besini E, López Andrés N, Seguí Puntas, Hernández Pons JL, Martí Camps F. Campaña para la detección de betatalasemia minor y prevención de la mayor en la isla de Menorca. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 81-84.
4. Villegas A, Sánchez J, Sal del Río E. α -globin genotypes in a Spanish population. *Hemoglobin* 1992; 16: 427-429.
5. Pearson HS, O'Brien RT, McIntosh S. Screening for thalassemia trait by electronic measurement of mean corpuscular volume. *N Eng J Med* 1973; 288: 351-353.
6. Baiget M, Del Río E, Doménech M, Casals T, Bozzo M, Gimferrer E. Escrutinio de hemoglobinopatías en sangre del cordón umbilical. *Biol. Clin Hematol* 1981; 3: 251-256.
7. De Pablos JM. Hemoglobinopatías estructurales en España. *Biol Clin Hematol* 1988; 10: 5-15.
8. Risueño C, Castro JM, Villegas A, Muñoz JA. Las hemoglobinopatías en la Bahía de Cádiz. *Sangre* 1995; 40: 233-234.
9. Martín Núñez G, Ramos Fernández de Soria R, Fernández Galán MA, Sánchez Gil F, Cuesta P, Martín Borregon J, et al. Campañas de detección de hemoglobinopatías y talasemias en la población escolar del Norte de Extremadura. *Sangre* 1995; 40: 459-464.
10. Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, Ratanasiri T, Sanchaisuriya P, Changtrakul, et al. A reliable screening protocol for talasemia and hemoglobinopathies in pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. *Am J clin Pathol* 2005; 123: 113-118.
11. Almeida AM, Henthorn JS, Davies SC. Neonatal screening of haemoglobinopathies: the results of a 10-year programme in a English Health Region. *Br J Haematol* 2001; 112: 32-35.
12. Calvo-Villas JM, Zapata Ramos MF, Cuesta Tovar J, De la Iglesia Iñigos, Ropero Gradilla P, et al. Prevalencia de hemoglobinopatías en mujeres gestantes en el área sanitaria de Lanzarote. *An Med Interna* (Madrid) 2006; 23: 206-212.
13. Benito A, Villegas A, Pérez Cano R, Bernal R. β thalassaemia in south western Spain: high frequency of G \rightarrow A (IVS-I-1) mutation. *Br J Haematol* 1996; 92: 336-338.
14. Hernández JA, Bosch MA, Sauca G, Rovira JM, Clapés V, Del Río N, et al. Hematología e inmigración. Impacto de la inmigración africana subsahariana en la práctica. *Haematologica* 2002; 87: 373-377.
15. González FA, Hojas R, Ropero P, Villegas A. Aumento de la incidencia de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en España. *Haematologica* 2002; 87: 368-372.
16. Mañú-Pereira MM, Maya A, Cararach V, Sabria J, Boixadera J, Quintó L, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima relacionada. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 281-285.
17. Joyanes B, Moro M, Ropero P, Briceño O, Dulin E, Villegas A. Cribado de hemoglobinopatías en una cohorte de recién nacidos en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 2006; 126: 290-292.
18. Villegas A, Ropero P, González FA, Anguita E, Espinós D. The thalassemia syndromes: Molecular characterization in the Spanish population. *Hemoglobin* 2001; 25: 273-283.
19. Villegas A, Sánchez J, González DL, Carreño DL, Ropero P, et al. α^0 talasemia en asiáticos. Nuevo problema emergente en España. *Haematologica* 1998; 83: 62.
20. Head E, Conroy M, Jarvis M, Pelan L, Bain BJ. Some observations on the measurement of haemoglobin A₂ and S percentages by high performance liquid chromatography in the presence and absence of alpha thalassaemia. *J Clin Pathol* 2004; 57: 276-280.
21. González AF, Blázquez C, Ropero P, Briceño O, Aláez C, et al. Asociación de hemoglobinopatía S y α talasemia. Análisis de 45 casos. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 726-729.
22. Panepinto JA, Magid D, Rewers MJ, Lane PA. Universal versus targeted screenig of infants for sickle cell disease: a cost-effectiveness analysis. *J. Pediatr* 2000; 136: 201-208.
23. Joiner CH. Universal newborn screening for haemaglobinopathies. *J Pediatr* 2000; 136: 145-146.