

Anemias congénitas: Drepanocitosis y Talasemias

Dra. Beatriz Arrizabalaga Amuchastegui.

Sº Hematología. H. U. Cruces.

Talasemia Mayor y Enfermedad Falciforme, representan las hemoglobinopatías de mayor repercusión clínica, son enfermedades graves, muy limitantes para el paciente y con un claro aumento de su prevalencia en España debido al incremento de la inmigración en las últimas décadas. En este texto nos vamos a limitar fundamentalmente a su aspecto clínico, otros aspectos como epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y clasificación se pueden profundizar en trabajos más extensos<sup>1</sup>. Son trastornos hereditarios que tienen una incidencia muy variable según regiones geográficas, con áreas donde altos porcentajes de la población portan la alteración genética que va a modificar cuantitativamente la síntesis de las globinas (talasemia) o va a modificar la estructura de las globinas (Hb S). En ciertos países representan un problema sanitario y económico de tal magnitud que no solo el screening postnatal de hemoglobinopatías es obligatorio sino incluso en ambos miembros de la pareja antes de tramitar legalmente el matrimonio<sup>2</sup>.

## **$\beta$ TALASEMIA TRANSFUSIÓN DEPENDIENTE (TTD)/ TALASEMIA MAYOR**

Es un concepto clínico, se caracteriza por la dependencia transfusional mantenida. La gran mayoría de TTD son pacientes con mutaciones homocigotas o doble heterocigotas de cadena  $\beta$  que debutan entre los 6-18 meses con severa anemia microcítica, discreta ictericia y hepatoesplenomegalia. Los neonatos no suelen presentar síntomas ya que predomina la Hb Fetal ( $\alpha_2\gamma_2$ ), pero a partir de 6º mes cuando la Hb A debe sustituir a la Hb F, la enfermedad se hace patente.

La disminución de síntesis de cadenas globina  $\beta$  determina una menor hemoglobinización que condiciona microcitosis (marcador diagnóstico), pero además se va a producir un desequilibrio con cadenas  $\alpha$  sobrantes que precipitan en los precursores eritroides, inducen su apoptosis y condicionan una eritropoyesis ineficaz. Este desequilibrio es el factor más importante en la expresión fenotípica de la enfermedad y se puede modificar por otros moduladores genéticos (grado de expresión de los genes  $\alpha$ , grado de síntesis de las cadenas  $\gamma$ ...) que por tanto van a influir en la intensidad de la expresión clínica.

Las manifestaciones clínicas en TTD van a depender de la anemia y de la expansión eritroide de la médula ósea que provoca deformidades esqueléticas (cráneo en cepillo, ensanchamiento facial ...) y eritropoyesis extramedular (hígado, bazo, masas paravertebrales). Si no se inicia soporte transfusional periódico el niño fallecerá en los primeros años por fallo cardíaco en relación a su anemia. Las transfusiones periódicas hacen que el crecimiento y desarrollo del niño sea normal pero incrementa la sobrecarga de Fe que ya existe de base (expansión eritroide/ eje hepcidina-eritroferrona) por aumento de absorción enteral.

Los pilares del manejo<sup>3</sup> de los pacientes se basan a) Transfusiones periódicas b) T<sup>9</sup> quelante y c) Manejo multidisciplinar de las distintas complicaciones provocadas por la anemia, la sobrecarga de Fe y las transfusiones. Las complicaciones en pacientes que solo recientemente alcanzan supervivencias de 40-50 años<sup>4</sup> suponen un reto en la práctica clínica.

**Transfusiones periódicas.** Los objetivos son además de la corrección de la anemia (mejorará el desarrollo, la cardiomegalia...), la supresión de la expansión de la medula ósea y de la eritropoyesis extramedular (mejoran las deformidades óseas y la hepatoesplenomegalia). La decisión de transfundir regularmente se basa en la confirmación del diagnóstico, una Hb < 7g/dL y en general comienza a partir del primer año. Actualmente se recomienda mantener un nivel pretransfusión de Hb >9 g/dL manteniendo un intervalo transfusional de 2-4 semanas, transfundiendo Concentrados de Hematíes desleucotizados con el mismo fenotipo de Ag eritrocitarios del paciente para evitar aloinmunización (10-20%). La esplenectomía hoy día está en desuso en relación a mejores planteamientos del régimen transfusional.

**Sobrecarga de Fe.** Sin quelación, los pacientes no superaran los 15-20 años de vida, fundamentalmente en relación a la cardiopatía por depósito de Fe. En las últimas décadas la supervivencia ha mejorado mucho (> 40 a), por la mejor adherencia a los nuevos fármacos quelantes orales y también porque cuantificamos mejor la Sobrecarga al medir Fe en hígado y corazón por técnicas de R. Magnética. El tratamiento quelante debe comenzarse, según protocolos establecidos (> 10 transfusiones, ferritina > 1000 ug/l, a partir de los 2 años. En la actualidad se dispone de 3 Fármacos quelantes de Fe: Deferoxiamina, Deferriprona, Deferasirox.

La Sobrecarga produce complicaciones endocrinas sino se instaura pronto quelación, afectándose la hipófisis (hipogonadismo, déficit de hormona de crecimiento...) y posteriormente hipotiroidismo, diabetes, hepatopatía, cardiopatía ... según la localización del exceso de Fe.

**Alotrasplante de progenitores hematopoyéticos.** Es el único tratamiento curativo de la enfermedad. Con buena situación clínica previa (Grupos pronósticos de Pessaro), el alotrasplante de hermano HLA compatible en menores de 14 años supone una supervivencia libre de enfermedad > 90%. Se realiza de medula o cordón umbilical, con régimen mieloablativo sin irradiación. Supone un procedimiento coste-efectivo.

**Terapia génica.** Es un procedimiento con claro futuro según los resultados recientemente publicados en 22 pacientes con TDT<sup>5</sup>. La utilización de lentivirus (LentiGlobin BB305) portador del gen  $\beta$  que se incorpora en la célula CD34 del paciente es ya un proceso conseguido, el objetivo es lograr que la expresión del transgen se mantenga estable (a niveles equilibrados con la producción de cadenas  $\alpha$ ), que sea segura a nivel de neoplasias secundarias y que la célula stem corregida no sea inmunógena. Exige acondicionamiento previo (busulfan).

Otros tratamientos. Sin clara efectividad demostrada y actuando en diferentes vías se están utilizando en diferentes estudios: Hydroxyurea, Decitabina, inhibidores de Histona deacetilasa, Luspatercept/Sotatercept, Ruxolitinib.

## **ENFERMEDAD FALCIFORME / ANEMIA FALCIFORME**

Corresponde al estado homocigoto de Hb S y al resto de las enfermedades falciformes que son dobles heterocigosis de Hb S con Hb C, D y  $\beta$ -talasemia. La Hb S es una mutación en el gen  $\beta$  de la globina, que implica un cambio del Aa glutámico por valina que afecta su solubilidad y hace que la Hb tienda a polimerizarse con la desoxigenación, adquiriendo el hematíe forma de hoz (Sickle), todo ello implica oclusión vascular y hemólisis. Es la hemoglobinopatía más frecuente, (Africa tropical y Asia), por ello la etnia es fundamental en la sospecha. Se presenta como una anemia hemolítica moderada o grave a partir del 3-4 mes de vida. En nuestro entorno sanitario, la supervivencia gracias al diagnóstico precoz y los nuevos tratamientos puede alcanzar la sexta década de la vida.

El cribado neonatal de hemoglobinopatías (AF “normal”, AFS “portador”, FS “homocigoto”), permite la intervención precoz ante complicaciones difíciles de prever si el niño no estuviera diagnosticado, permite hacer una educación sanitaria a la familia y permite la prevención de infecciones con vacunación temprana (neumococo, haemophilus influenzae y meningococo) y profilaxis con penicilina.

En el adulto, la electroforesis o cromatografía (HPLC) detecta la banda anómala (90-95%) en posición característica que se confirmara con el Test de Solubilidad y Test de Falciformación.

**Clínica.** La anemia falciforme es una enfermedad crónica caracterizada por anemia hemolítica y vasculopatía con fenómenos de vaso-oclusión que determinan isquemia y daño crónico en diferentes órganos, interrumpida por crisis agudas y además una gran susceptibilidad a infecciones por asplenia funcional. La variedad en la expresión clínica es muy marcada y difícilmente predecible

**Complicaciones agudas.** En la infancia son los Servicios de Pediatría, responsables del manejo con Guías validadas<sup>6</sup> de actuación, respecto a:

1. Crisis de dolor o vaso-oclusivas, que siempre deben ser tratadas con analgesia protocolizada
2. Anemización aguda. Secuestro esplénico.
3. Síndrome torácico agudo.
4. Infecciones graves.
5. Accidente cerebrovascular. Infarto cerebral, siendo esencial el Eco-Doppler de vasos intracraneales para su prevención.
6. Priapismo.
7. Crisis aplásicas casi siempre asociada a parvovirus B19.
8. Crisis hiperhemolítica, frecuente ante cualquier infección o crisis vaso-oclusiva.

**Complicaciones crónicas**<sup>7</sup>. Los episodios de v sculo- oclusión en los diferentes territorios que se repiten a lo largo de la infancia y adolescencia, además de la anemia mantenida (Hb 6-9 g/dl) y la hemólisis conducen a complicaciones en corazón (cardiomegalia, hipertrofia ventricular...) pulmones (Hipertensión pulmonar), riñones (Sd nefr tico, IRC ...), ojos, piel (ulceras maleolares), necrosis avascular de la cabeza del fémur y del húmero ....

De especial interés cabe destacar la vasculopatía cerebral, porque además de los ACV agudos, los pacientes sufren una isquemia cerebral crónica con infartos silentes que empiezan tempranamente y llegan hasta un 37% a los 14 años, y afectan de forma importante la función neurocognitiva de estos niños.

**Transfusión.** Complicaciones: El aumento de viscosidad puede desencadenar crisis vasculo-oclusivas, aloinmunización, Síndrome hiperhemol tico y sobrecarga de Fe.

- Transfusión simple.- De forma puntual ante anemia sintomática, secuestro esplénico, crisis de eritroblastopenia, previa a cirugía.... En general la anemia crónica es bien tolerada (P50 alta) y no hay indicación clara de transfusión en anemias "no sintomáticas" con Hb >5-5,5 g/dL sin compromiso orgánico, ni en crisis agudas vasculo-oclusivas no complicadas. La transfusión no deben superar una Hb >10 g/dl.

-Transfusiones profilácticas periódicas.- El objetivo es mantener una Hb S <30% con transfusiones/3-4s, frenando la eritropoyesis propia. Exige tratamiento quelante.

Indicaciones: Prevención de ACVA isquémico (primaria o secundaria), Embarazos de alto riesgo, Secuestro esplénico recurrente, STA recurrente, úlceras maleolares crónicas de evolución tórpida, Priapismo recurrente, Enfermedad cardiopulmonar avanzada (ICC, HTP), Insuficiencia renal progresiva, Dolor crónico o crisis dolorosas graves recurrentes que afectan significativamente a la calidad de vida y que no mejoran con tratamiento médico (hidroxiurea, analgesia).

-Exanguinotransfusi n parcial. Eritrocitaf resis.- Se utiliza en crisis graves (ACV, Sd torácico agudo con mala evolución...) para conseguir una rápida reducción del nivel de Hb S . En programa de transfusión periódica previene la sobrecarga de Fe. Puede ser manual o automatizada.

**Hidroxiurea.** Ha demostrado su beneficio para disminuir los eventos clínicos graves, con buena tolerancia y baja mutagenicidad por lo cual su indicación actual es muy amplia (Fig 1). Su mecanismo de acción es: 1. Aumenta la HbF, debido a que promueve una eritropoyesis más inmadura y el aumento de HbF disminuye la polimerización de la HbS. 2. Disminuye los neutrófilos y plaquetas circulantes, con reducción de su interacción con el endotelio y la adhesión de los hematíes al mismo. 3. Aumenta el óxido nítrico (NO), vasodilatador potente.

L-Glutamina.- Ha demostrado su eficiencia en Ensayos Clínicos disminuyendo la frecuencia de crisis oclusivas y se recomienda (oral/12h) en pacientes donde la HU no es totalmente efectiva. Pendiente de su aprobación por la EMEA.

**Trasplante alogénico de médula.** Es el único tratamiento curativo disponible en la actualidad, aunque tiene unas indicaciones restringidas a paciente con complicaciones graves y repetidas. La decisión de realizar el procedimiento viene dada fundamentalmente por la edad del paciente, su estado clínico y la disponibilidad de un hermano HLA compatible. La toxicidad del procedimiento en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad puede ser grave. La variabilidad e impredecibilidad del curso clínico hacen difícil establecer la decisión y el momento óptimo para el trasplante. La fuente estándar de progenitores hematopoyéticos es la médula ósea. Recientemente la sangre de cordón umbilical de hermano HLA-idéntico ha demostrado ser una fuente válida para el trasplante de estos pacientes.

**Futuras estrategias terapéuticas.** Actualmente existen más de 30 Ensayos en activo con nuevos fármacos dirigidos hacia diferentes aspectos fisiopatológico de la enfermedad: 1. Inhibidoras de la adhesión (antiselectinas), como Rivipansel y Crizanlizumab 2. Inhibidores en la membrana del hematíe del canal Gardos como el Clotrimazol y el Senicapoc, en un intento de mejorar la hidratación eritrocitaria. 3. Moléculas que interfieren en la activación de las plaquetas como el Ticagrelor.

Terapia génica, se están desarrollando diferentes estrategias para corregir el defecto genético<sup>8,9</sup>. Una de ellas es la reactivación de la síntesis de Hb Fetal por edición genética. En el trabajo de Antoniani C, se diseña un CRISPR/Cas9 que irrumpe una región de 13.6 Kb en el locus del gen  $\beta$ globina que se considera que es la región "silenciadora" de la expresión de la Hb Fetal y se ha conseguido reactivar la expresión de la  $\gamma$  globina en los Eritroblastos adultos. El incremento de Hb Fetal sería clínicamente muy beneficioso para todas las  $\beta$ -hemoglobinopatías, ya que reduce el desequilibrio de cadenas  $\alpha$  en Talasemia y es factor anti-sickling en la Drepanocitosis.

## CONCLUSIONES

Las hemoglobinopatías graves están aumentando su prevalencia en España.

Es esencial el diagnóstico de portadores para consejo genético y evitar formas graves.

Respecto a Talasemia (TTD) los avances en transfusión y quelación siguen aumentando la supervivencia. El alo trasplante es la primera opción en ciertos enfermos.

Respecto a la Drepanocitosis, el screening neonatal, el uso generalizado de Hydroxiurea y las indicaciones de transfusión periódica han mejorado la supervivencia. La indicación del alo trasplante debe ser individualizada.

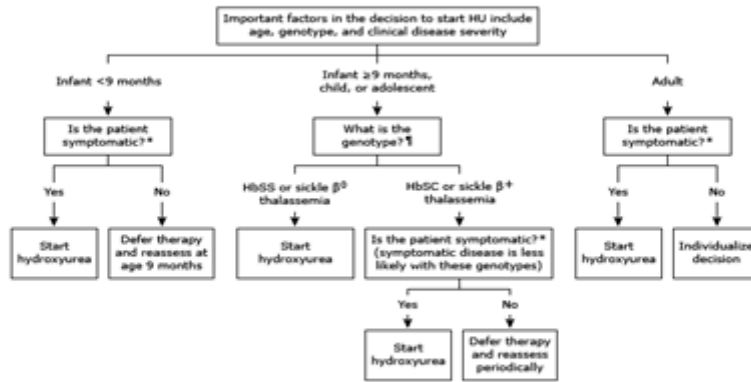
El incremento de supervivencia, implica pacientes adultos con complicaciones crónicas en cuyo manejo no hay experiencia validada y exige equipos multidisciplinares.

La terapia génica representa el futuro en tratamiento de hemoglobinopatías.

#### Bibliografía -

1. Ropero P, Cela E, Gonzalez FA. Hemoglobinopatias y Talasemias. En Arrizabalaga B, Gonzalez FA, Remacha AF. Eritropatologia. Ambos Marketing; 2017. Pag 309-356.
2. Pecker LH, Naik RP. The current state of sickle cell trait: implications for reproductive and genetic counseling. Hematology 2018. 132: 474-81.
3. Thalassaemia International Federation. A short Guide for the management of transfusión dependent thalassaemia (TDT). 2017. Disponible en: <http://www.thalassaemia.org.cy>
4. Taher A.T, Cappellini MD. How I manage medical complications of  $\beta$ -thalassaemia in adults. Blood 2018. 132; 17: 1781-91.
5. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J et al. , Gene Therapy in Patients with Transfusion-Dependent  $\beta$ -Thalassaemia. N Engl J Med 2018. 378;16: 1479-93.
6. Cela E, Cervera A, Rives S, Gonzalez A. Guia de práctica clínica sobre Enfermedad de Células Falciformes pediátrica. 2010. Disponible en: [www.sehop.org](http://www.sehop.org)
7. Thein SL, Howard J. How I treat the older adult with sickle cell disease. Blood 2018. 132; 17: 1750-1760.
8. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, et al. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. N Engl J Med. 2017; 376(9):848-855.
9. Antoniani C, Meneghini V, Lattanzi A et al. Induction of fetal hemoglobin synthesis by CRISPR/Cas9-mediated editing of the human  $\beta$ -globin locus. Blood 2018. 131; 17: 1960-73.

Fig. 1. Algoritmo



Rodgers GP, George A. UpToDate 2019.