

Patrones ferrocinéticos en la beta-talasemia menor

Ferrocinetic patterns in beta-thalassemia minor

Pérez Blanco FJ, Jiménez Jiménez MJ, Martín Fernández A
U.C. Medicina Interna. Complejo Hospitalario Granada. Universidad de Granada

Resumen

Objetivos: Estudiar los parámetros del metabolismo del hierro en la beta-talasemia menor.

Casística y Métodos: Se estudian 58 sujetos (30 hombre y 28 mujeres) de edades entre 18-72 años diagnosticados de talasemia beta menor. Como controles se estudiaron 30 hombres y 28 mujeres del mismo espectro de edad.

El estudio hematológico se realizó en el Coulter Counter, el bioquímico en el autoanalizador Hitachi, la hemoglobina A2 mediante electroforesis en celogel. El hierro mediante la técnica de la betafenantrolina, la transferrina por nefelometría y la ferritina por inmunoensayo.

Resultados: En los varones y las mujeres el Volumen corpuscular medio y Hemoglobina corpuscular media, estaban descendidas; la Hemoglobina estaba descendida solo en mujeres y la bilirrubina indirecta elevada en ambos sexos. En el estudio del metabolismo férrico el patrón más común fue la normosideremia con ascenso de la ferritina.

Conclusiones: En la beta talasemia menor las alteraciones del metabolismo del hierro son muy heterogéneas, siendo el patrón más frecuente el volumen corpuscular medio de los hematíes descendido y la ferritina sérica elevada.

Palabras clave: Beta-talasemia menor, hierro, ferritina, transferrina.

Abstract

Aims: To study the parameters of iron metabolism in beta-thalassemia minor.

Material and methods: Fifty-eight subjects (30 males and 28 females) from 18 to 72 years diagnosed as having beta-thalassemia minor were studied. Thirty males and 28 females with the same age range were studied as controls. The hematological study was carried out using a Coulter Counter. The biochemical study was done with Hitachi. Hemoglobin A2 was analyzed through cellogel electrophoresis. Iron was measured with 1,10-phenanthroline (β), transferrin through nephelometry, and ferritin through immunoassay.

Results: Mean corpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin in males and females were decreased. Hemoglobin was decreased only in females and unconjugated bilirubin was elevated in both sexes. In the study of iron metabolism, the most common pattern was normal serum iron levels with an increase in ferritin.

Conclusions: Changes of iron metabolism in beta-thalassemia minor are very heterogeneous. The most frequent patterns are decreased mean corpuscular volume and elevated serum ferritin.

Keywords: Beta-thalassemia minor, iron, ferritin, transferrin.

INTRODUCCIÓN

La beta-talasemia *minor* (rasgo talasémico) se debe a una anomalía genética por disminución de la síntesis de cadenas beta de la hemoglobina. Es un trastorno hematológico de distribución mundial que afecta a trescientos millones de personas, muy especialmente a los habitantes de las zonas a un lado y otro de una línea imaginaria trazada entre Gibraltar en el sur de la península Ibérica e Indochina en el sureste asiático. En los países europeos ribereños del mediterráneo predominan las talasemias beta y en los asiáticos las talasemias alfa (1-4).

Las zonas de mayor incidencia en el mediterráneo europeo son las peninsulares (Grecia, Italia y España) e insulares (Islas del Mar Egeo, Creta, Malta, Sicilia, Córcega, Cerdeña e Islas Baleares) (5) con una marcada heterogeneidad fenotípica.

En España la mayor proporción de talasemias beta talasemia *minor* corresponden a la isla de Menorca en las Baleares (6).

El trastorno cursa, generalmente, de forma asintomática y el descubrimiento se realiza en estudios por otros motivos, al encontrar en el hemograma, poliglobulia, microcitosis, o en ocasiones incremento en suero de la bilirrubina no conjugada y de la sideremia. A veces está elevada la resistencia osmótica de los hematíes y en la electroforesis de hemoglobina se presenta aumento de la concentración de la hemoglobina A2 (beta – talasemia *minor*), o de la hemoglobina A2 y F (delta – beta – talasemia *minor*).

Nuestro objetivo en este trabajo es analizar el comportamiento de los parámetros del metabolismo del hierro (hierro, transferrina, saturación de la transferrina, y ferritina) en la beta – talasemia *minor*.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos estudiado el perfil ferrocínético en 52 pacientes diagnosticados de beta – talasemia *minor* (28 hombres y 24 mujeres), cuyas edades estaban comprendidas entre los 18 y 62 años y de 30 varones y 28 mujeres, sanos tomados como control, de edades similares.

En todos los sujetos se realizó estudio hematológico en el Coulter – Counter que nos da automáticamente los parámetros eritrocitarios: hematíes, hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular medio y concentración de la hemoglobina corpuscular media.

Además se determinaron en suero la bilirrubina indirecta (autoanalizador Hitachi), sideremia (método de la fenantrolina), transferrina (nefelometría), índice de saturación de la transferrina y ferritina (inmunoensayo).

Realizamos estudio estadístico descriptivo y para las variables de los dos grupos se han aplicado los test de Kruskal Wallis (análisis de la varianza de una vía por rangos) y de la t Student para muestras independientes, comprobando la igualdad de varianzas mediante el contraste de la F de Levene. Para el estudio se ha fijado el nivel de significación en el 5%. Se siguieron las normas éticas de la Comisión de Helsinki.

RESULTADOS

En varones con rasgo talasémico beta la hemoglobina fue mayor que en mujeres; el VCM y HCM estaban descendidos en ambos géneros sin que existieran diferencias estadísticas significativas. La bilirrubina indirecta se encontraba ligeramente elevada en ambos casos sin significación estadística entre ellos (Tabla 1). La proporción de HbA-2 en los grupos era similar.

En relación con los parámetros férricos, en varones no hubo diferencias significativas con los controles sanos del mismo sexo en: hierro sérico, transferrina e índice de saturación de la transferrina, sí en cambio, en la ferritina que estaba elevada con significación estadística en los que presentaban el rasgo talasémico beta ($p < 0,001$). En las mujeres de rasgo talasémico tampoco hubo diferencias significativas con las controles sanas en relación al hierro, transferrina e índice de saturación de la transferrina, sí en cambio en la ferritina ($p < 0,01$).

Otro dato que señalamos son las diferencias estadísticamente significativas entre sexos en el hierro y la ferritina ($p < 0,01$) (Tabla 2).

	Nº casos	Hb g/dl	VCM ft	HCM pg	BI mg/dl	HbA2 %
Hombres	28	13.2+/-0.2	71+/-0.4	20.9+0.1	1.8 +/-0.2	4.9+/-0.3
Mujeres	24	11.4+/-0.1	69+0.3	21.1+0-1	1.7+/-0.2	4.8+/-0-2

Tabla 1. Beta-Talasemia *minor*: Hb, VCM, HCM, BI y Hb A2. (Valores medios +/-DE)

Hb: $P < 0.01$

	Nº casos	Hierro μmol	Transferrina mg/ml	Índice de Saturación %	Ferritina $\mu\text{g/ml}$
Hombres: beta-talasemia <i>minor</i>	28	19.4+/-0.6	248+/-15	42+/-3	367+/-45*
Hombres:Controles	30	18.5+/-0.3	257+/-18	37+/-2	155+/-14*
Mujeres: beta –talasemia <i>minor</i>	24	17.3+/-0.4	239+/-17	33+/-4	186+/-32**
Mujeres: Controles	28	16.5+/-0.3	231+/-13	31+/-1	111+/-17**

Tabla 2. Beta-Talasemia *minor*: Hierro, Transferrina, Índice de saturación y ferritina.Hb: $P < 0.01$

* **Ferritina: $P < 0.001$

DISCUSIÓN

El patrón característico de la beta talasemia *minor* hematológico y bioquímico es: poliglobulia, microcitosis (descenso del VCM), descenso de la concentración de hemoglobina corpuscular media y aumento de la hemoglobina A2; en ocasiones ligero ascenso de la bilirrubina indirecta (7).

Respecto al metabolismo férrico hay hipersideremia, ligeros descensos de la transferrina y del índice de saturación de la transferrina y aumento de la ferritina. Pero todos estos parámetros no se cumplen siempre y así:

a) Desde el punto de vista hematológico, dada la gran heterogeneidad de la beta – talasemia *minor*, se encuentran casos que cursan sin microcitosis, ya que en algunos enfermos hay solo disminución de la síntesis de cadenas beta (beta +), mientras que otros no sintetizan cadenas beta (β^0), según sus patrones moleculares. En las etnias europeas representan una pequeña proporción (menos del 5 %) pero en árabes y judíos incluso llegan al 50 % (8).

b) Los casos de beta talasemia *minor* asociados a otras hemoglobinopatías o a déficit en glucosa – 6 – fosfato deshidrogenasa, suelen tener la concentración de HbA2 normal (9).

c) Los casos que se asocian a déficit en vitamina B-12 y de folato.

d) Hay casos raros de beta talasemia *minor* con hemoglobina A2 normal(10).

Desde el punto de vista del metabolismo férrico, la destrucción de hematíes (clínica o subclínica) determina (11):

1.-Ascenso de la bilirrubina no conjugada (bilirrubina indirecta).

2.-Aumento de la sideremia, a veces corregido a concentraciones normales e incluso descendido sobre todo en mujeres por pérdidas menstruales.

3.-Anomalías en la proteína transportadora del hierro (transferrina) y en el índice de saturación de la transferrina de forma muy variable.

4.-Aumento de la proteína de depósito hístico (ferritina).

Los investigadores que se han ocupado del problema dan unos resultados muy dispares en relación con la edad de la población estudiada (niños o adultos), el sexo (varones o mujeres), la etnia y el nivel sociocultural (país desarrollado, no desarrollado).

Nuestros datos sobre parámetros férricos, coinciden, en general, con los señalados en la literatura en el mundo occidental con similar nivel de desarrollo.

Entre los 52 casos estudiados con rasgo talasémico, observamos: 30 casos en los que existía normosideremia, 12 casos con hipersideremia y 10 casos con sideropenia, cifras que se aproximan, por regla general, a los datos aportados por Madan (12) y Taher (13). La media +/- DE fue mayor en el rasgo talasémico para todos los parámetros férricos en ambos sexos que en los controles normales aunque solo hubo significación estadística para el hierro y la ferritina.

Creemos que la determinación del VCM y la ferritina es una combinación muy útil para la distinción entre sujetos normales (VCM y ferritina normales), pacientes con anemia ferropénica (VCM y ferritina descendidos) y con rasgo talasémico (VCM descendido y ferritina elevada), que para Elvazi-Ziaei (14) tiene elevada sensibilidad ya que se cumplen en el 95 % de los casos y en nuestra serie ocurrió en el 92 % (48 de los 52 casos estudiados).

REFERENCIAS

1. Hardison RC, Chui DH, Giardine B et al. A relational database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations at the globin gene server. *Human Mutation* 2002; 19: 225-233
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 21: 5:11
3. Lai ME, Vacquer S, Carta MP et al Evidence for a proatherogenic biochemical phenotype in beta-thalassemia minor and intermedia. *Acta Haematol.* 2011;126: 87-94.
4. Cao A, Gossens M, Piratu M. Beta-thalassaemia mutations in Mediterranean populations. *Brit J Haematol* 1989 ;71 :309-312.
5. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012; 26 Suppl 1: S3-S6.
6. López-Escribano H, Parera MM, Guix P, Serra JM, et al. Balearic archipelago : three islands, three beta-thalassemia population patterns. *Clin Genet.* 2013; 83: 175-180.
7. Janel A, Roszyk L, Rapatel C, Mareynat G, Berger MG, Serre-Sapin AF. Proposal of a score combining red blood cell indices for early differentiation of beta-thalassemia minor from iron deficiency anemia. *Hematology.* 2011;16:123-127
8. Hassan SM, Hamza N, Jaffer Al-Lawatiya F, Jaffer Mohammed A, Hartevelde CL, Rajab A, Giordano PC Extended molecular spectrum of beta- and alpha-thalassemia in Oman. *Hemoglobin.* 2010;34:127-134.
9. Karimi M, Yavarian M, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Rachmilewitz E. Prevalence of beta-thalassemia trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Iranian Jews. *Arch Med Res.* 2008;39:212-214
10. Clark BE, Thein SL Molecular diagnosis of haemoglobin disorders. *Clin Lab Haematol.* 2004;26:159-162.
11. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol.* 2013;161:639-648
12. Madan N, Sikka M, Sharma S, Rusia U. Serum ferritin levels in carriers of beta-thalassemia trait. *Acta Haematol* 1996;96:267.
13. Taher A, Musallam KM, El Rassi F, Duca L, Inati A, Koussa S, Cappellini MD Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2009;146:569-574.
14. Elvazi-Ziaei J, Dastgiri S, Pourebrahim S, Soltanpour R. Usefulness of red blood cell flags in diagnosing and differentiating thalassemia trait from iron-deficiency anemia. *Hematology.* 2008;13:253-256.