

## Anemias hemolíticas hereditarias por defectos en la síntesis de globina

### Hereditary hemolytic anemias due to defective globin synthesis

Gilberto Soler Noda<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1156-2143>

Mariela Forrellat Barrios<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1590-9191>

<sup>1</sup>Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rhematologia@infomed.sld.cu](mailto:rhematologia@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** Los defectos genéticos en la molécula de hemoglobina se dividen en aquellos que tienen una tasa reducida de producción de una o más cadenas de globina, las talasemias; y en los que se producen cambios estructurales que conducen a inestabilidad o transporte anormal de oxígeno.

**Objetivo:** Explicar los diferentes mecanismos por los cuales ocurren las talasemias y otras alteraciones en la síntesis de las cadenas de globina, así como las características moleculares, fisiopatológicas y los cambios hematológicos.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, a través del sitio web PubMed y el motor de búsqueda Google académico de artículos publicados en los últimos 10 años. Se hizo un análisis y resumen de la bibliografía revisada.

**Análisis y síntesis de la información:** Las talasemias son un grupo heterogéneo de defectos genéticos en la síntesis de hemoglobina, que causa una disminución en la tasa de producción de una o más cadenas de la molécula. De acuerdo a la cadena de globina que presenta el defecto se dividen en  $\alpha$ - $\beta$ -,  $\delta\beta$ - o  $\gamma\delta\beta$ -talasemias.

**Conclusiones:** Las talasemias y las hemoglobinopatías son las enfermedades hemolíticas hereditarias más comunes en muchas partes del mundo, caracterizadas por complejas interacciones entre anemia, eritropoyesis ineficaz y alteraciones del metabolismo del hierro.

**Palabras clave:** talasemias;  $\alpha$ -talasemias;  $\beta$ -talasemias; hemoglobinas inestables.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Genetic disorders in the hemoglobin molecule are divided into those that have a reduced rate of production of one or more globin chains, thalassemias; and those in which structural changes occur that lead to instability or abnormal oxygen transport.

**Objective:** To explain the different mechanisms by which thalassemias and other alterations in the synthesis of globin chains occur, as well as molecular, physiopathogenic and hematological changes.

**Methods:** A review of the literature in English and Spanish was carried out through the *PubMed* website and the Google Scholar search engine, searching for articles published in the last ten years. The revised bibliography was analyzed and summarized.

**Information analysis and synthesis:** Thalassemias make up a heterogeneous group of genetic defects in the synthesis of hemoglobin, which causes a decrease in the rate of production of one or more chains of the molecule. According to the globin chain that presents the defect, they are divided into  $\alpha$ - $\beta$ -,  $\delta\beta$ - or  $\gamma\delta\beta$ -thalassemias.

**Conclusions:** Thalassemias and hemoglobinopathies are the most common hereditary hemolytic diseases in many parts of the world. They are characterized by complex interactions between anemia, ineffective erythropoiesis, and alterations in iron metabolism.

**Keywords:** thalassemias;  $\alpha$ -thalassemias;  $\beta$ -thalassemias; instable hemoglobin.

Recibido: 22/07/19

Aceptado: 04/01/20

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud estima que cerca del 7 % de la población mundial posee alteraciones genéticas en la molécula de hemoglobina (Hb). En países subdesarrollados la mortalidad infantil y neonatal es alta por desnutrición e infecciones, y aún no se reconoce como un importante problema de salud pública. Sin embargo, una vez que la condición económica mejora y la tasa de mortalidad infantil disminuye, las alteraciones genéticas de la molécula de Hb comienzan a ser una carga para los servicios de salud, fenómeno que se observa en varias partes

del mundo. Como resultado de las migraciones, estas condiciones se observan con frecuencia en países en los que no se les conoce previamente. Algunas de estas, como la anemia drepanocítica y las formas más graves de talasemia constituyen emergencias médicas, causas de discapacidad, estrés familiar y altos costos económicos.<sup>(1)</sup>

Los defectos genéticos de la Hb son un grupo de enfermedades autosómicas recesivas que se dividen en defectos en los que existe una tasa reducida de producción de una o más moléculas de globina: las talasemias; y aquellos en los que se producen cambios estructurales que conducen a inestabilidad o anormal transporte de oxígeno. Como todas las clasificaciones, esta no es enteramente satisfactoria, algunas variantes estructurales como por ejemplo la HbE es sintetizada en pocas concentraciones y produce un cuadro típico de talasemia.<sup>(2)</sup>

En este artículo se explican los diferentes mecanismos por los cuales ocurren las talasemias y otras alteraciones en la síntesis de las cadenas de globina, así como las características moleculares, fisiopatológicas y los cambios hematológicos.

## Métodos

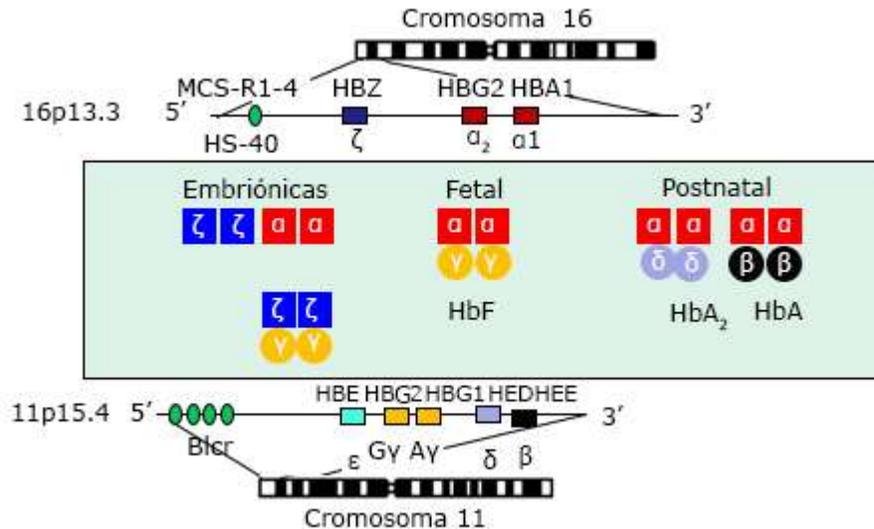
Se realizó una revisión de la literatura, en inglés y español, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, SciElo y el motor de búsqueda Google académico, de artículos publicados en los últimos 10 años sobre alteraciones en la síntesis de las cadenas de globina. El 78,4 % de los trabajos seleccionados fueron artículos originales y de revisión publicados entre los años 2015-2019. Se hizo un resumen de la bibliografía y se analizaron los aspectos más importantes referidos al tema.

## Análisis y síntesis de la información

### Talasemias y defectos relacionados

Las talasemias son un grupo heterogéneo de defectos genéticos en la síntesis de Hb, que causan la disminución en la tasa de producción de una o más cadenas de la molécula. Se dividen en  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta\beta$ - o  $\gamma\delta\beta$ -talasemias, de acuerdo a la cadena de globina que presenta el defecto. En algunas, las cadenas de globina no se sintetizan o están ausentes y son llamadas  $\alpha^0$ - o  $\beta^0$ -talasemias; en

aquellas que existe una disminución en la concentración de la cadena se nombran  $\alpha^+$ - o  $\beta^+$ -talasemias. Las  $\delta\beta$ -talasemias también se subdividen de este modo (Fig. 1).<sup>(2,3)</sup>



Genes embrionarios y fetales se indican como cajas abiertas.

Genes que permanecen activos durante la vida postnatal se señalan en gris y negro.

Diferentes hemoglobinas expresadas durante el período embrionario, de izquierda a derecha Gower-1 ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ), Gower-2 ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ) y Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ), período fetal (HbF) y período postnatal (HbA y HbA<sub>2</sub>).

Fuente: Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. Blood Cells Mol Dis. 2018; 70:43-53)

**Fig. 1** - Ubicación cromosómica de los grupos de genes  $\alpha$  - y  $\beta$ -globínicos en los cromosomas 16p y 11p.

Las talasemias ocurren en aquellas poblaciones que presentan variaciones estructurales en la molécula de Hb, por lo que es común encontrar individuos que hereden un gen talasémico de un padre y un gen con alteraciones estructurales del otro progenitor. Estas interacciones producen defectos genéticos, clínicamente diversos con un rango de gravedad desde anemias hipocrómicas ligeras y asintomáticas hasta muerte *in útero*.<sup>(3)</sup>

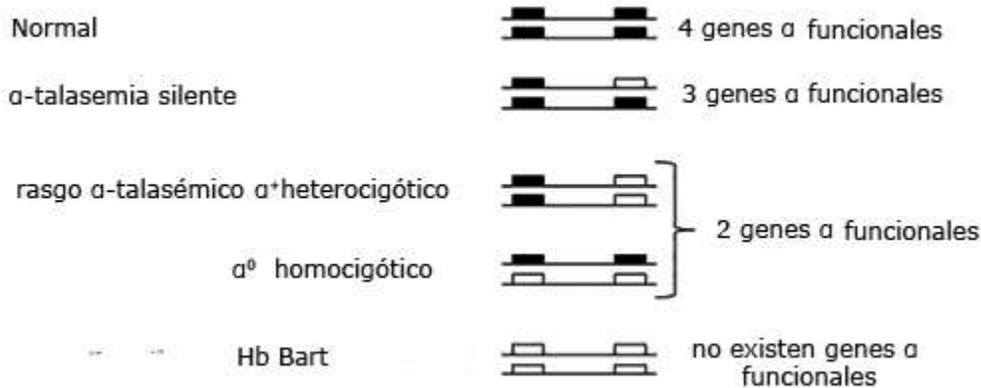
### $\alpha$ -talasemias

Las  $\alpha$ -talasemias se extienden por toda el África subsahariana, la región del Mediterráneo, Medio Oriente, el subcontinente indio, desde el sur de China hasta Tailandia, el archipiélago malayo, Indonesia hasta las islas del pacífico.<sup>(4)</sup>

### Herencia y clasificación

La HbA y la HbF presentan cadenas  $\alpha$  y defectos en su síntesis provoca defectos en la producción de estas Hb. La deficiencia de cadenas  $\alpha$  en el feto lleva a la producción en exceso de

cadenas  $\gamma$  y de esta forma tetrámeros- $\gamma_4$  o HbBart; en el adulto, se produce un exceso en cadenas  $\beta$  que da lugar a tetrámeros- $\beta_4$  o HbH (Fig.2).<sup>(3,4)</sup>



Fuente: Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. Blood Cells Mol Dis. 2018; 70:43-53.

**Fig. 2** - Expresión fenotípica y clasificación de los defectos  $\alpha$  talasémicos.

Existen dos genes  $\alpha$ -globina en el cromosoma 16, por lo tanto dos tipos principales de  $\alpha$ -talasemia:  $\alpha^0$ -talasemia, en la que ambos genes están inactivados ( $-/\alpha\alpha$ ) y  $\alpha^+$ -talasemia, en la que uno está afectado ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ). De aquí que existan dos entidades clínicas bien definidas: el síndrome del *hidrops fetalis* por Hb Bart y la enfermedad por HbH.<sup>(5,6)</sup>

### Biología molecular

La  $\alpha^0$ -talasemia se produce por deleciones en ambos genes  $\alpha$ -globínicos y también puede ser resultado de la deleción de 40 kb "corriente arriba" del gen  $\alpha$ -globínico que involucra la región HS40. La  $\alpha^+$ -talasemia es un poco más compleja y se produce por la remoción de uno del par de genes  $\alpha$ -globínicos, y deja el otro par intacto ( $-\alpha/\alpha\alpha$ ). En otros, ambos genes están intactos pero uno de ellos presenta mutaciones que inactivan parcial o totalmente la actividad de estos ( $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$ ).<sup>(7)</sup>

Cada gen  $\alpha$  yace dentro de un límite de 4 kb aproximadamente, generadas por duplicación y subsecuente división, y produce tres subsegmentos homólogos nombrados X, Y y Z. Las cajas Z duplicadas son de 3,7 kb y las cajas X de 4.2 kb. La desalineación de estos segmentos y el entrecruzamiento recíproco durante la meiosis produce cromosomas con un solo gen ( $-\alpha$ ) y otro con el gen triplicado ( $\alpha\alpha\alpha$ ). Si el entrecruzamiento ocurre entre cajas Z, 3.7 kb del ADN se

pierden y se denomina deleción derecha ( $-\alpha^{3.7}$ ); si ocurre entre dos cajas X se pierden 4.2 kb y se denomina deleción izquierda ( $-\alpha^{4.2}$ ).<sup>(8)</sup>

En las formas sin deleción los genes están intactos, pero uno de ellos está inactivado por mutaciones; es común la sustitución de una base nitrogenada en el codón de parada UAA por CAA que codifica para glutamina. Cuando los ribosomas alcanzan este punto no terminan la cadena y el ARNm es "leído" hasta que se alcance otro codón de parada. Una cadena muy elongada es producida a una tasa muy reducida. Esta variante se nombra Hb "*Constant Spring*", donde se reúnen otras variaciones provocadas por el cambio del codón de terminación.<sup>(9)</sup>

### Relación genotipo-fenotipo

El síndrome del *hidrops fetalis* por Hb Bart se produce por la herencia homocigótica de  $\alpha^0$ -talasemia. Otras formas de la enfermedad por HbH se produce por la herencia de  $\alpha^0$ - y  $\alpha^+$ -talasemia y la herencia conjunta de  $\alpha^0$ -talasemia y de la Hb "*Constant Spring*".<sup>(10)</sup>

La homocigocidad de las formas sin deleción de la  $\alpha^+$ -talasemia presenta fenotipos más graves que las formas con deleción y puede resultar en la enfermedad por HbH. La homocigosis para las formas con deleción ( $-\alpha/-\alpha$ ) se presentan con una anemia hipocrómica ligera muy similar a los estados heterocigóticos para la  $\alpha^0$ -talasemia.<sup>(11)</sup>

### Fisiopatología

La deficiencia de cadenas  $\alpha$  conduce a la producción en exceso de cadenas  $\gamma$  y  $\beta$ , que forman la Hb Bart y la HbH, respectivamente. Los tetrámeros formados no precipitan en la médula ósea por lo que la eritropoyesis es más efectiva. Sin embargo, la HbH es inestable y precipita en los eritrocitos a medida que estos envejecen, forma cuerpos de inclusión junto a daños a la membrana provocados por el hemo y el hierro. Estos eritrocitos son atrapados en el bazo y en la microcirculación, con la consiguiente disminución de su sobrevivencia. Estas Hb presentan alta afinidad por el oxígeno cuya curva de disociación se asemeja al de la mioglobina.<sup>(4)</sup>

### Síndrome del hidrops fetalis por HbBart

Es causa de muerte fetal. No existe producción de cadenas  $\alpha$  y por lo tanto, ni de HbF, ni de HbA. Los fetos nacen entre las 28-40 semanas, y si nacen vivos jadean por unos minutos y mueren dentro de la primera hora de nacidos. Los neonatos muestran cuadro típico de *hidrops fetalis* con palidez extrema, anasarca y hepatoesplenomegalia masiva, anomalías congénitas y placenta grande desmenuzada. Presentan cambios talasémicos graves en los eritrocitos, Hb entre 60-80 g/L y numerosas células nucleadas. La Hb presenta 80 % de Hb Bart y 20 % de Hb

Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ ). Estos fetos llegan a término por la producción continuada de las Hb embrionarias. El síndrome se caracteriza por una alta incidencia de toxemia gravídica y complicaciones obstétricas provocadas por el gran tamaño de la placenta.<sup>(12)</sup>

### **Enfermedad por HbH**

Se caracteriza por la presencia de anemia y esplenomegalia. Los rasgos talasémicos graves y retardo en el crecimiento son infrecuentes. Los pacientes alcanzan la vida adulta con episodios de hemólisis grave exacerbados por infecciones y progresivo hiperesplenismo. La Hb se mantiene entre 70-100 g/L y los extendidos periféricos muestran características talasémicas, reticulocitosis moderada, numerosos cuerpos de inclusión por la precipitación de la HbH bajo la acción redox de colorantes supravitales. Los análisis de Hb revelan 5-40 % HbH, HbA y HbA<sub>2</sub> normal o reducida.<sup>(13)</sup>

### **Rasgos $\alpha$ -talasémicos**

Los rasgos  $\alpha^0$ -talasémicos son anemia hipocrómica ligera y HbA<sub>2</sub> normal. No existen ensayos de rutina para el diagnóstico de esta condición, excepto los ensayos moleculares. Los portadores de  $\alpha^+$ -talasemia delecional presentan cuadro hematológico similar al normal. Los estados heterocigóticos de las formas sin delaciones a veces están asociados con anemia ligera; el tipo asociado con la Hb “*Constant Spring*” se identifica por la presencia de trazas de variantes de Hb en electroforesis alcalina.<sup>(14)</sup>

Los portadores  $\alpha^0$ -talasemia son identificados con precisión en el período neonatal cuando presentan entre 5-10 % de Hb Bart que luego desaparece y no es reemplazada por la HbH. Los portadores de  $\alpha^+$ -talasemia tienen ligero incremento de Hb Bart (1-3 %) pero su ausencia no excluye el diagnóstico.<sup>(15)</sup>

### **Otras formas de $\alpha$ -talasemia**

Otras  $\alpha$ -talasemias no están relacionadas en su patogénesis y distribución con las formas descritas anteriormente. Estas incluyen el síndrome  $\alpha$ -talasémico de retardo mental y la asociación de la  $\alpha$ -talasemia con la mielodisplasia.

El síndrome  $\alpha$ -talasémico de retardo mental se presenta en dos formas: uno codificado en el cromosoma 16 (ATR-16) y el otro en el cromosoma X (ATRX). En el ATR-16 hay pérdida de dos megabases del extremo subtelomérico del cromosoma 16p. Los niños presentan retardo mental ligero sin características dismórficas.<sup>(16)</sup> El ATRX está relacionado con características dismórficas y retardo mental grave. Las mutaciones en este cromosoma producen alteraciones en

las ADN- helicasas, en factores de transcripción involucrados en el modelaje de la cromatina y la regulación de genes. El producto de estos genes tiene una función importante en la transcripción de los genes  $\alpha$ -globínicos y muchos otros genes durante el desarrollo temprano.<sup>(17)</sup>

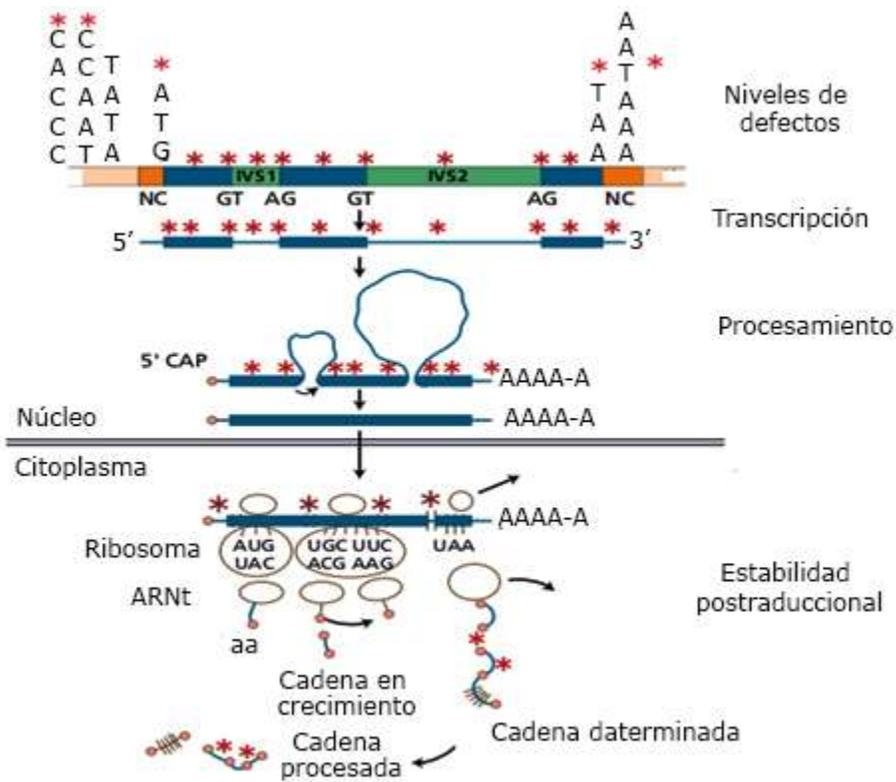
El fenotipo  $\alpha$ -talasémico se asocia también con mielodisplasia en pacientes ancianos y esta condición es igualmente causada por mutaciones en el gen ATRX. En sangre periférica se observan características dismórficas con poblaciones de eritrocitos con niveles variables de HbH y cuerpos de inclusión.<sup>(18)</sup>

### **$\beta$ -talasemias**

Las  $\beta$ -talasemias son los tipos más importantes de talasemia por ser frecuentes y producir anemia grave en los estados homocigóticos y heterocigóticos. Se distribuyen por la zona del Mediterráneo y África del norte y oeste, Medio Oriente, la India y el sureste asiático. Las zonas de alta incidencia se ubican en Yugoslavia, Rumania, región sur de la antigua Unión Soviética, China, Tailandia, Malacia, Indonesia y algunas islas del pacífico; la una frecuencia génica es entre el 2-30 %. La  $\beta$ -talasemia no está confinada estrictamente a estas regiones y ocurre en todos los grupos poblacionales.<sup>(1,19)</sup>

### **Biología molecular**

Las mutaciones que causan  $\beta$ -talasemia involucran todas las etapas de producción de la cadena globínica: transcripción, traducción y en la estabilidad postraduccional del producto génico (Fig. 3).<sup>(20)</sup>



\* Puntos de acción de las mutaciones.

Fuente: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. Postgraduate Haematology. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing;2005.

**Fig. 3 - Control genético de la síntesis de las cadenas globínicas.**

### Transcripción

La transcripción es afectada por deleciones y puntos de mutaciones en la región promotora del gen  $\beta$ -globínico con la excepción de la deleción de aproximadamente 600 bases del extremo 3' del gen, restringido para ciertas poblaciones de la India, deleciones mayores son infrecuentes. Las mutaciones en la región promotora y en las regiones adyacentes subregulan el gen en grado variable causando diversas formas de  $\beta$ -talasemias.<sup>(21)</sup>

### Procesamiento

Las mutaciones dentro de los exones e intrones o en sus uniones interfieren con el mecanismo de empalme de los exones luego de que el intrón es removido. La sustitución de bases en las secuencias invariantes GT o CT en la unión exón-intrón impide el empalme y es causa de  $\beta^0$ -talasemia. La secuencia adyacente a GT en los intrones es relativamente conservada y se denomina *secuencia consenso*. Las mutaciones en esta región u otras de los intrones se asocian con defectos en la producción de la cadena  $\beta$ -globínica; se producen sitios de empalmes

alternativos y la consiguiente síntesis de especies normales o anormales de ARNm. El ARNm incorrectamente empalmado no es funcional porque contiene secuencias de intrón que generan mutaciones sin sentido o cambios en el marco de lectura. En los exones también existen secuencias consenso en la unión intrón-exón y mutaciones en estas secuencias también conducen a un empalme anormal.<sup>(22)</sup>

### **Traducción**

Estas mutaciones se dividen en dos grupos: mutaciones sin sentido que producen codones de parada en la porción codificadora del ARNm y terminación prematura de la síntesis de la cadena, pero como parte de los mecanismos de control del procesamiento del ARNm, el mensaje no es transferido al citoplasma celular, fenómeno denominado “alineamiento sin sentido”. El segundo, mutaciones en los exones que producen alteraciones en el marco de lectura por pérdida o inserción de una o más bases.<sup>(23)</sup>

### **Estabilidad postraducción**

Las mutaciones sin sentido en el exón 3 no están sujetas a “alineamiento sin sentido”, por lo que los ARNm anormales son transportados al citoplasma y traducidos, lo que puede resultar en productos inestables que forman inclusiones en los precursores eritroides. En otros casos, las cadenas  $\beta$  muy inestables forman moléculas de Hb viables, pero los eritrocitos son rápidamente eliminados de la circulación conduciendo a una anemia hemolítica crónica.<sup>(24)</sup>

### **Fisiopatología**

Los defectos moleculares en la  $\beta$ -talasemia resultan en ausencia o reducción de la producción de la cadena  $\beta$ -globínica. La síntesis de las cadenas  $\alpha$  no es afectada y se produce un desbalance que provoca un exceso de las cadenas  $\alpha$ . En ausencia de su cadena “hermana”, esta precipita y da lugar a inclusiones intracelulares que interfiere con la maduración de los eritrocitos. Ello provoca destrucción intramedular de estos precursores que conduce a una eritropoyesis ineficaz.<sup>(25)</sup>

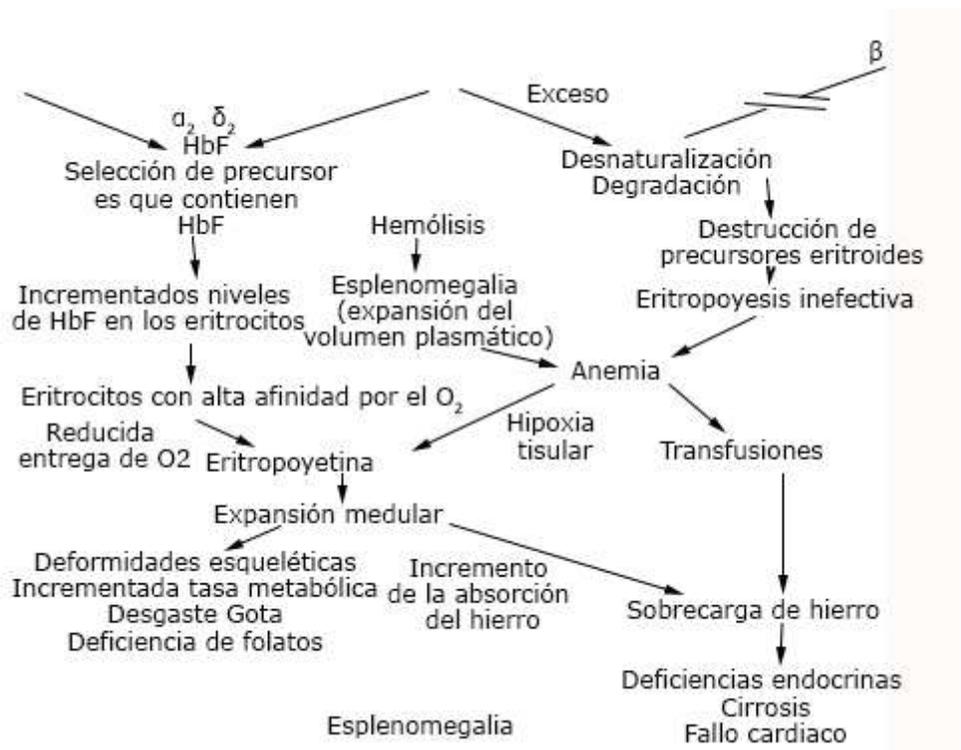
Los eritrocitos que maduran y entran en la circulación contienen inclusiones de cadenas  $\alpha$  que interfieren con su paso por la microcirculación, especialmente en el bazo. Los productos de degradación de las cadenas  $\alpha$  en exceso, particularmente hierro y hemo, producen efectos deletéreos en las proteínas y lípidos de la membrana eritrocitaria, que se manifiesta en anomalías en la homeóstasis de electrolitos y en la deformabilidad de la membrana. El resultado final es la rigidez de la membrana del eritrocito y el acortamiento de su supervivencia.<sup>(26)</sup>

La anemia es el resultado de una eritropoyesis ineficaz y de la hemólisis. Se estimula la producción de eritropoyetina que causa expansión medular y serias deformidades de los huesos

largos. El bazo se hipertrofia provocando esplenomegalia, que junto a la expansión medular causa un incremento en el volumen plasmático, contribuyendo a la anemia.<sup>(27)</sup> La producción de HbF disminuye después del nacimiento, pero algunos precusores eritroides adultos (células F) retienen la habilidad para producir cadenas  $\gamma$  que se combinan con el exceso de cadenas  $\alpha$  para formar la HbF.<sup>(20)</sup>

Las células con mayor número de cadenas  $\gamma$  son protegidas de la precipitación de las cadenas  $\alpha$  y seleccionadas en la médula ósea y en sangre periférica por lo que la HbF es encontrada en los eritrocitos. La síntesis de las cadenas  $\delta$  no se afecta, el desorden se caracteriza por un incremento en la producción de HbA<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) (Fig. 4).<sup>(21)</sup>

Si la anemia es corregida con transfusiones de eritrocitos, la producción de eritropoyetina es interrumpida, el crecimiento y desarrollo son normales, las deformidades óseas no ocurren y la esplenomegalia es menos marcada. Si se tiene en cuenta que cada unidad de sangre transfundida contiene aproximadamente 200 mg de hierro; en los regímenes de hipertransfusión el hierro se acumula en hígado, glándulas endocrinas y miocardio. Aunque los niños talasémicos tienen un desarrollo y crecimiento normales, estos mueren por la hemosiderosis, a menos que esta sea removida (Fig.4).<sup>(20,27)</sup>



Fuente: Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. Postgraduate Haematology. 5th ed. Oxford: Blackwell Publishing;2005.

**Fig. 4 - Fisiopatología de la  $\beta$ -talasemia.**

### Relación genotipo-fenotipo

Los modificadores genéticos de los fenotipos  $\beta$ -talasémicos pueden ser divididos en primarios, secundarios y terciarios. Los primarios son mutaciones que provocan efectos variables en la expresión del gen de la  $\beta$ -globina que pueden afectar el rendimiento útil de las cadenas  $\beta$ -globínicas en un rango de cero a muy ligera reducción. Los secundarios reducen el grado de desbalance en la síntesis de las cadenas globínicas e incluyen la herencia de  $\alpha$ -talasemia y una variedad de modificadores de la producción de las cadenas  $\gamma$  en la vida adulta.<sup>(28)</sup> Los terciarios son responsables de las complicaciones de la enfermedad: la gravedad de la enfermedad ósea, la hemosiderosis, la ictericia y la propensión a infecciones por el polimorfismo que involucra el sistema inmune y su regulación.<sup>(29,30)</sup>

### Hallazgos clínicos

Las formas graves se presentan en el primer año de vida con dificultades en el crecimiento, inapetencia, infecciones y toma del estado general; los infantes se vuelven pálidos y la esplenomegalia está bien establecida. No existen signos específicos y el diagnóstico depende de los cambios hematológicos. Si el niño recibe transfusiones de forma regular, el desarrollo temprano es normal hasta la pubertad, cuando los efectos de la hemosiderosis empiezan a aparecer. Si el niño no es transfundido adecuadamente, empiezan a aparecer las características típicas del cuadro clínico de la  $\beta$ -talasemia.<sup>(31)</sup>

Sin una adecuada terapia quelante de hierro, los efectos de la hemosiderosis comienzan al final de la primera década de vida.<sup>(32)</sup> El crecimiento se afecta y aparecen afecciones hepáticas, endocrinas y cardíacas que incluyen diabetes, hipoparatiroidismo e insuficiencia adrenal; además de retraso en el desarrollo sexual que puede conducir a serios problemas psicológicos.<sup>(33)</sup> Estos pacientes mueren de forma súbita por arritmias agudas intensificadas por infecciones.<sup>(34)</sup>

Los niños con inadecuada terapia transfusional presentan complicaciones en la niñez temprana, además del retardo en el crecimiento y desarrollo. La esplenomegalia progresiva causa anemia que puede asociarse con trombocitopenia y tendencia hemorrágica.<sup>(35)</sup> Producto de la expansión medular se producen deformidades esqueléticas con marcadas protuberancias y sobrecrecimiento del cigoma, causa de las “facies mongoloides” en la  $\beta$ - talasemia; con cambios radiológicos en huesos largos y falanges y la típica apariencia de “pelos de punta”. Estos cambios se acompañan con fracturas recurrentes.<sup>(36,37)</sup>

Como resultado de la anemia crónica y la expansión medular, estos niños se convierten en hipermetabólicos con incrementados requerimientos de ácido fólico y depleción aguda de folatos que empeora la anemia. La hiperuricemia y la gota secundaria al recambio de los precursores eritroides ocurre ocasionalmente.<sup>(38)</sup> La trombocitopenia como producto del hiperesplenismo puede ser exacerbada por el daño hepático.<sup>(35)</sup> También pueden desarrollar complicaciones dentarias como dientes pobremente formados, maloclusión e inadecuado drenaje sinusal que conduce a infecciones crónicas y sordera. Si el niño sobrevive la pubertad, desarrolla las mismas complicaciones de la hemosiderosis que desarrollan los niños transfundidos adecuadamente, como resultado de la tasa de absorción gastrointestinal aumentada.<sup>(39)</sup>

### **Cambios hematológicos**

Los valores de Hb oscilan entre 20-80 g/L. Se observan eritrocitos con marcada hipocromía, poiquilocitos, anisocromía moderada, muchos macrocitos hipocrómicos, fragmentocitos y punteado basófilo; además, normoblastos y reticulocitos aumentados después de practicada la esplenectomía. Los leucocitos y plaquetas se encuentran normales, a menos que exista hiperesplenismo. La médula ósea presenta una tasa mieloide/eritroide  $\leq 1$ . En muchos precursores eritroides se observan inclusiones luego de incubación con metil-violeta; similares inclusiones son observadas en periferia posterior a la esplenectomía. Además, se observa: bilirrubina elevada, haptoglobina ausente, hierro sérico aumentado, capacidad de unión de hierro elevada (en niños dependientes de transfusiones), ferritina aumentada. En la biopsia hepática se observan altos niveles de hierro en células parenquimatosas y reticuloendoteliales.<sup>(26)</sup>

### **Cambios hemoglobínicos**

Los niveles de HbF se encuentran elevados y heterogéneamente distribuidos entre los eritrocitos. En la  $\beta^0$ -talasemia no hay presencia de HbA, mientras que en la  $\beta^+$ -talasemia se encuentra entre el 30-90 %. La HbA<sub>2</sub> no tiene valor diagnóstico porque generalmente se encuentra en un rango normal como reflejo de la heterogenicidad de las poblaciones celulares en periferia.<sup>(40)</sup>

### **$\beta$ -talasemia heterocigótica**

Los portadores de  $\beta$ -talasemia no presentan síntomas, excepto en períodos de estrés como el embarazo, cuando madres se vuelven más anémicas. La esplenomegalia es rara y los valores de Hb se encuentran entre 90-110 g/L. En periferia se observa ligera hipocromía y microcitosis, reticulocitos en un rango normal. En médula hay moderada hiperplasia eritroide. Un hallazgo característico es la elevación de la HbA<sub>2</sub> (4-6 %) y una ligera elevación de la HbF (1-3 %), en el 50 % de los casos.<sup>(41)</sup>

### **$\beta$ -talasemia asociada a variantes hemoglobínicas**

En poblaciones que presentan alta incidencia de  $\beta$ -talasemia y varias variantes hemoglobínicas, es común la herencia del gen  $\beta$ -talasémico de un progenitor y una variante hemoglobínica del otro. Aunque muchas de las interacciones han sido descritas, las más comunes son: HbS $\beta$ -talasemia, HbC $\beta$ -talasemia y HbE $\beta$ -talasemia. Existen más de 300 variantes hemoglobínicas, las más frecuentes se presentan en el [anexo](#).

En poblaciones africanas se observan formas ligeras de  $\beta$ -talasemia cuando interactúan con el gen de la HbS. Se caracteriza por anemia ligera, pocas crisis drepanocíticas y sobrevida normal. En poblaciones mediterráneas el fenotipo HbS $\beta^0$  o  $\beta^+$ -talasemia es indistinguible de la anemia drepanocítica. En pacientes HbS $\beta^+$ -talasemia el diagnóstico se confirma por la electroforesis de Hb, además de la HbS se observa 5-30 % de HbA y valores elevados de HbA<sub>2</sub> y los pacientes HbS $\beta^0$ -talasemia, altos niveles de HbF y HbA<sub>2</sub>.<sup>(42)</sup>

#### **HbC $\beta$ -talasemia**

Se caracteriza por anemia ligera y esplenomegalia. En periferia se observan eritrocitos en diana y reticulocitos moderadamente elevados. La electroforesis de Hb muestra predominio de la HbC. El diagnóstico se confirma detectando el rasgo HbC en un progenitor y el talasémico en el otro.<sup>(43)</sup>

#### **HbE $\beta$ -talasemia**

La HbE es sintetizada ineficientemente y por lo tanto cuando se hereda junto a la  $\beta^0$ -talasemia existe marcada deficiencia en la producción de las cadenas  $\beta$ . Los cambios clínicos y hematológicos son variables con anemia grave, esplenomegalia, cambios talasémicos en huesos y valores de Hb entre 4-9 g/L. En médula ósea se observa marcada hiperplasia eritroide con inclusiones de cadenas  $\alpha$  en muchos precursores. Las complicaciones incluyen: infecciones, hiperesplenismo secundario, hemosiderosis, lesiones neurológicas, deficiencia de folato y fracturas recurrentes.<sup>(44)</sup>

Algunos pacientes presentan crecimiento y desarrollo normal con pocas complicaciones. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de HbE y HbF en la electroforesis de Hb. En casos de HbE  $\beta^+$ -talasemia, pequeñas cantidades de HbA están presentes.<sup>(45)</sup>

#### **Formas de $\beta$ -talasemia**

Un subgrupo de  $\beta$ -talasemia heterocigótica presenta valores de HbA<sub>2</sub> > 8 % del total de la Hb y es el resultado de pequeñas deleciones en el extremo 5´terminal del gen de la cadena  $\beta$  que incluye la región promotora. El cuadro clínico y hematológico es idéntico a las formas comunes de  $\beta$ -talasemia. Algunos individuos tienen niveles normales de HbA<sub>2</sub> por la herencia del rasgo  $\delta$ -

talasémico. Es una forma ligera de  $\beta$ -talasemia que es completamente silente en heterocigotos. En ocasiones sigue un patrón de herencia dominante y los heterocigotos se vuelven sintomáticos. El cuadro clínico se caracteriza por: anemia moderada, esplenomegalia con marcados rasgos talasémicos, eritropoyesis ineficaz y cuerpos de inclusión intracelulares.<sup>(46)</sup>

Los pacientes no son dependientes de transfusiones y el daño hepático y endocrino producto de la hemosiderosis puede estar disminuido. Algunos presentan mutaciones en el exón 3 del gen  $\beta$ -globínico.<sup>(46)</sup>

### $\delta\beta$ -talasemias

Se producen por deleciones en los genes  $\beta$  y  $\delta$ -globínicos mientras que en otros es producto de sinapsis desapareada y entrecruzamiento desigual en el locus de los genes  $\beta$  y  $\delta$ -globínicos con la producción de genes  $\delta\beta$  fusionados y por consiguiente cadenas  $\delta\beta$  fusionadas que combinadas con las cadenas  $\alpha$  forma una variante de Hb denominada Hb“*Lepore*” (es el nombre de la familia donde se identificó por primera vez). Esta condición puede ser clasificada en  $(\delta\beta)^0$  talasemia y Hb“*Lepore*”  $(\delta\beta)^+$ - talasemia.<sup>(47)</sup>

La  $(\delta\beta)^0$  talasemia resulta de deleciones de diferentes longitudes en el gen  $\beta$ -globínico. En algunos casos los genes  $G\gamma$  y  $A\gamma$  permanecen intactos, en otros el gen  $A\gamma$  se encuentra involucrado por lo que se denominan  $(\delta\beta)^0$  o  $(A\gamma\delta\beta)^0$  talasemia. Las deleciones dejan los genes  $\gamma$ -globínicos activos en la vida adulta y su producción es alta aunque no tanto en fetos, haciendo esta condición relativamente ligera. La Hb“*Lepore*” es también heterogénea dependiendo del sitio preciso del entrecruzamiento anormal y por lo tanto las variantes estructurales de las cadenas  $\delta\beta$  fusionadas. La producción de las cadenas  $\gamma$  es baja por lo que clínicamente es más grave.<sup>(48)</sup>

### Cambios clínicos y hematológicos

Los pacientes homocigóticos presentan anemia ligera, esplenomegalia, Hb entre 80-100 g/L y 100 % de HbF. Los heterocigóticos tienen un cuadro hemático talasémico, HbF entre 5-20 % y niveles normales de HbA<sub>2</sub>. En los homocigóticos para la Hb“*Lepore*”, generalmente, el cuadro clínico es similar al  $\beta$ -talasémico. La Hb está constituida por HbF y “*Lepore*” únicamente.<sup>(47)</sup>

### Hemoglobina fetal persistente hereditaria (HFPH)

La HFPH se caracteriza por la producción persistente de HbF en la vida adulta sin mayores anormalidades hematológicas. Se produce por deleciones en el locus del gen  $\beta$ -globínico, similar al que causa  $\delta\beta$ -talasemia. Los homocigóticos presentan 100 % de HbF, cuadro hemático

ligeramente talasémico y ligera policitemia como reflejo de la alta afinidad de la HbF por el oxígeno. Los heterocigotos no presentan anomalías con 20-30 % de HbF.<sup>(49)</sup>

Otra variante es el resultado de mutaciones en la región promotora “corriente arriba” para los genes globínicos  $G\gamma$  y  $A\gamma$  que hacen los genes  $\gamma$ -globínicos unidos a los genes  $\beta$ -globínicos activos en la vida adulta y son llamados  $G\gamma\beta^+$  y  $A\gamma\beta^+$ HFPH. Los heterocigotos tienen niveles altos de HbF (10-15 %), tanto de  $G\gamma$  o  $A\gamma$  HbF, según la mutación particular involucrada.<sup>(48)</sup>

Un tercer tipo se presenta con bajos niveles de HbF (1-5 %). Ocasionalmente es llamado HFPH “Suiza”, por el sitio donde fue reconocido por primera vez. Es una condición heterogénea y en algunos casos no está relacionada con el grupo de genes globínicos. Su importancia radica en que cuando se hereda con  $\beta$ -talasemia o HbS causa la producción de altos niveles de HbF y reduce la gravedad clínica.<sup>(50)</sup>

### $\epsilon\gamma\delta\beta$ -talasemias

Esta condición es el resultado de deleciones en el grupo de genes  $\beta$ -globínicos. No existe síntesis de proteínas por lo que el estado homocigótico no es compatible con la vida. Los recién nacidos heterocigóticos presentan enfermedad hemolítica muy grave con anemia e hiperbilirrubinemia. Si sobrevive el período neonatal, se desarrolla y crece de forma normal. En la vida adulta se presenta un cuadro hematológico del tipo  $\beta$ -talasémico heterocigótico con anemia ligera, microcitosis hipocrómica y HbA<sub>2</sub> normal.<sup>(51)</sup>

En sentido general, las talasemias y las hemoglobinopatías son las enfermedades hemolíticas hereditarias más comunes en muchas partes del mundo, caracterizadas por complejas interacciones entre anemia, eritropoyesis ineficaz y alteraciones del metabolismo del hierro. El amplio espectro de estas enfermedades puede ser explicado por la distribución geográfica, guerras, migraciones masivas y la consanguinidad. La cronicidad de la enfermedad y los altos costos de tratamiento hacen crucial las estrategias y programas de prevención que gracias a los que la incidencia ha disminuido sustancialmente en muchos países.

## Referencias bibliográficas

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ. 2001;79:704-12.

2. Sabath DE. Molecular Diagnosis of Thalassemias and Hemoglobinopathies: An ACLPS Critical Review. *Am J ClinPathol.* 2017;148(1):6-15.
3. Farashi S, Hartevelde CL. Molecular basis of  $\alpha$ -thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018;70:43-53.
4. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2018;32(2):193-211.
5. Chan WY, Leung AW, Luk CW, Li RC, Ling AS, Ha SY. Outcomes and morbidities of patients who survive haemoglobin Bart's hydropsfetalis syndrome: 20-year retrospective review. *Hong Kong Med J.* 2018;24(2):107-18.
6. Bhat VS, Dewan KK, Krishnaswamy PR. The Diagnosis of  $\alpha$ -Thalassaemia: A Case of Hemoglobin H - $\alpha$  Deletion. *Indian J ClinBiochem.* 2010;25(4):435-40.
7. Risoluti R, Materazzi S, Sorrentino F, Bozzi C, Caprari P. Update on thalassemia diagnosis: New insights and methods. *Talanta.* 2018;183:216-22.
8. Yap ZM, Sun KM, Teo CR, Tan AS, Chong SS. Evidence of differential selection for the - $\alpha$ (3.7) and - $\alpha$ (4.2) single- $\alpha$ -globin gene deletions within the same population. *Eur J Haematol.* 2013;90(3):210-3.
9. He Y, Zhao Y, Lou JW, Liu YH, Li DZ. Fetal Anemia and Hydrops Fetalis Associated with Homozygous Hb Constant Spring (HBA2: c.427T > C). *Hemoglobin.* 2016;40(2):97-101.
10. Ang AL, Le TT, Tan RS. HbH Constant Spring disease has lower serum ferritin relative to liver iron concentration (LIC): importance of LIC measurement and potential impact on serum ferritin thresholds for iron chelation. *Br J Haematol.* 2017;176(6):986-8.
11. Brancaleoni V, Di Pierro E, Motta I, Cappellini MD. Laboratory diagnosis of thalassemia. *Int J Lab Hem.* 2016;38:32-40.
12. Songdej D, Babbs C, Higgs DR; BHFS International Consortium. An international registry of survivors with Hb Bart's hydropsfetalissyndrome. *Blood.* 2017;129(10):1251-9.
13. Aiken L, Linpower L, Tsitsikas DA, Win N. Hyperhaemolysis in a pregnant patient with HbH disease. *Transfus Med.* 2019;29(3):217-8.
14. Azma RZ, Ainoon O, Hafiza A, Azlin I, Noor Farisah AR, Nor Hidayati S, et al. Molecular characteristic of alpha thalassaemia among patients diagnosed in UKM Medical Centre. *Malays J Pathol.* 2014;36(1):27-32.
15. Cao J, He S, Pu Y, Liu J, Liu F, Feng J. Prenatal Diagnosis and Molecular Analysis of a Large Novel Deletion (- -JS) Causing  $\alpha$ 0-Thalassemia. *Hemoglobin.* 2017;41(4-6):243-7.

16. Au PK, Kan AS, Tang MH, Leung KY, Chan KY, Tang TW, et al. A Fetus with Hb Bart's Disease Due to Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 16. *Hemoglobin*. 2016;40(1):66-9.
17. Schenkel LC, Kernohan KD, McBride A, Reina D, Hodge A, Ainsworth PJ, et al. Identification of epigenetic signature associated with alpha thalassemia/mental retardation X-linked syndrome. *Epigenetics Chromatin*. 2017;10:10.
18. Steensma DP, Porcher JC, Hanson CA, Lathrop CL, Hoyer JD, Lasho TA, et al. Prevalence of erythrocyte haemoglobin H inclusions in unselected patients with clonal myeloid disorders. *Br J Haematol*. 2007;139:439-42.
19. De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D, Soliman AT, Elsedfy H, Karimi M, et al.  $\beta$ -thalassemia distribution in the old world: an ancient disease seen from a historical standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2017;9(1):e2017018.
20. Hoffbrand AV, Catovsky D, Tuddenham EGD, eds. *Postgraduate Haematology*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2005.
21. Origa R.  $\beta$ -Thalassemia. *Gen Med*. 2017;19(6):609-19.
22. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018; 391:155-67.
23. Salvatori F, Pappadà M, Breveglieri G, D'Aversa E, Finotti A, Lampronti I, et al. UPF1 silenced cellular model systems for screening of read-through agents active on  $\beta$ 039 thalassemia point mutation. *BMC Biotechnol*. 2018 May;18(1):28.
24. Baker SL, Hogg JR. A system for coordinated analysis of translational read through and nonsense-mediated mRNA decay. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173980.
25. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*. 2018;24:11.
26. Nienhuis AW, Nathan DG. Pathophysiology and clinical manifestations of the  $\beta$  -thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2:a011726.
27. Wu HP, Lin CL, Chang YC, Wu KH, Lei RL, Peng CT, et al. Survival and complication rates in patients with thalassemia major in Taiwan. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:135-8.
28. Vinciguerra M, Passarello C, Leto F, Crivello A, Fustaneo M, Cassarà et al. Coinheritance of a rare nucleotide substitution on the  $\beta$  -globin gene and other known mutations in the globin clusters: management in genetic counseling. *Hemoglobin*. 2016;40(4):231-5.
29. Mettananda S, Higgs DR. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):177-91.

30. Asadov CD. Immunologic abnormalities in  $\beta$ -thalassemia. *J Blood Disord Transf.* 2014;5(7):1000224.
31. Rund D. Thalassemia 2016: Modern medicine battles an ancient disease. *Am J Hematol.* 2016;91:15-21.
32. Aydinok Y, Porter JB, Piga A, Elalfy M, El-Beshlawy A, Kiliç Y, et al. Prevalence and distribution of iron overload in patients with transfusion-dependent anemias differs across geographic regions: results from the CORDELIA study. *Eur J Haematol.* 2015;95:244-53.
33. Vijay G Sankaran DGN, Orkin SH. Thalassemias. In: Orkin SH; Fisher, DE; Ginsburg, D; Look, AT; Lux SE; Nathan, DG (eds.) *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.715-69.
34. Dessì C, Leoni G, Moi P, Danjoub F, Follesab I, Loreta M, et al. Thalassemia major between liver and heart: Where we are now. *Blood Cells Mol Dis.* 2015;55:82-8.
35. Maiti A, Chakraborti A, Chakraborty P, Mishra S. Subclinical haemorrhagic tendency exists in patients with  $\beta$ -thalassaemia major in early childhood. *Australas Med J.* 2012;5(2):152-5.
36. Sien Y, Yusoff A, Shahar S, Rajikan R. Bone health status among thalassemia children. *Int J Public Health Res.* 2014;4(1):399-404.
37. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann NY Acad Sci.* 2016; 1368(1):73-81.
38. Zhang Y, Wang L, Dey S, Alnaeli M, Suresh S, Rogers H, et al. Erythropoietin action in stress response, tissue maintenance and metabolism. *Int J Mol Sci.* 2014;15:10296-333.
39. Madhok S, Madhok S. Dental considerations in Thalassemic patients. *J Dental Med Sci.* 2014;13(6):57-62.
40. Khamphikham P, Sripichai O, Munkongdee T, Fucharoen S, Tongsimma S, Smith DR. Genetic variation of Krüppel-like factor 1 (KLF1) and fetal hemoglobin (HbF) levels in  $\beta$ 0-thalassemia/HbE disease. *Int J Hematol.* 2018;107(3):297-310.
41. Graffeo L, Vitrano A, Giambona A, Scondotto S, Dardanoni G, Glud C, et al. The heterozygote state for  $\beta$ -thalassemia detrimentally affects health outcomes. *Am J Hematol.* 2017;92:E23-5.
42. McGann PT, Nero AC, Ware RE. Clinical Features of  $\beta$ -Thalassemia and Sickle Cell Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1013:1-26.

43. Agapidou A, King P, Ng C, Tsitsikas DA. Double heterozygosity for hemoglobin C and beta thalassemia dominant: A rare case of thalassemia intermedia. *Hematol Rep.* 2017;9(4):7447.
44. Kumar MP, Prasad P, Ghosal T, Kumar PS, KantiDolai T. Predictors for Transfusion Requirement in Haemoglobin E- $\beta$  Thalassemia. *Int J Med Public Health.* 2017;7(1):28-32.
45. Traivaree C, Monsereenusorn C, Rujkijyanont P, Prasertsin W, Boonyawat B. Genotype–phenotype correlation among beta-thalassemia and beta-thalassemia/HbE disease in Thai children: predictable clinical spectrum using genotypic analysis. *J Blood Med.* 2018;9:35-41.
46. Vinjamur DS, Bauer DE, Orkin SH. Recent progress in understanding and manipulating haemoglobin switching for the haemoglobinopathies. *Br J Haematol.* 2018;180:630-43.
47. Ottolenghi S, Giglioni B, Comi P, Gianni AM, Polli E, Acquaye CTA, et al. Globin gene deletion in HPFH,  $\delta^{\circ}\beta^{\circ}$  thalassaemia and Hb Lepore disease. *Nature.* 1979;278:654-7.
48. He S, Wei Y, Lin L, Chen Q, Yi S, Zuo Y, et al. The prevalence and molecular characterization of  $(\delta\beta)0$ -thalassemia and hereditary persistence of fetal hemoglobin in the Chinese Zhuang population. *J Clin Lab Anal.* 2018;32:e22304.
49. Sawant M, Gorivale M, Manchanda R, Colah R, Ghosh K, Nadkarni A, et al. Synergistic effect of two  $\beta$  globin gene cluster mutations leading to the hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) phenotype. *Mol Biol Rep.* 2017;44(5):413-7.
50. Kerdpoo S, Limweeraajak E, Tatu T. Effect of Swiss-type heterocellular HPFH from XmnI-G $\gamma$  and HBBP1 polymorphisms on HbF, HbE, MCV and MCH levels in Thai HbE carriers. *Int J Hematol.* 2014;99(3):338-44.
51. Muñoz Tormo-Figueres Á, Sanchis Calvo A, Guibert Zafra B. Epsilon gamma delta beta thalassemia: A rare cause of fetal and neonatal anemia. *Med Clin (Barc).* 2018;150(9):368-9.

#### Anexo - Clasificación funcional de las variantes hemoglobínicas

Presentación	Tipo Hb	Alteración	Manifestaciones clínicas
Homocigóticas. Polimorfismos y variantes más frecuentes	HbS	$\alpha_2\beta_2^{6Val}$	Anemia hemolítica grave: falciformación
	HbC	$\alpha_2\beta_2^{6Lys}$	Anemia hemolítica leve
	HbD Punjab	$\alpha_2\beta_2^{121Gln}$	Ausencia de anemia
	HbE	$\alpha_2\beta_2^{26Lys}$	Anemia microcítica leve
Heterocigóticas.	HbM Boston	$\alpha_2^{58Tyr}\beta_2$	Asociadas con metahemoglobinemia y cianosis

Producen aberraciones funcionales o anemia hemolítica en estado heterocigótico	HbM Iwate	$\alpha_2^{87\text{Tyr}}\beta_2$				
	HbM Saskatoon	$\alpha_2\beta_2^{63\text{Tyr}}$				
	HbM Milwaukee	$\alpha_2\beta_2^{67\text{Glu}}$				
	HbM Hyde Park	$\alpha_2\beta_2^{92\text{Tyr}}$				
	HbFM Osaka	$\alpha_2\gamma_2^{63\text{Tyr}}$				
	HbFM Fort Ripley	$\alpha_2\gamma_2^{92\text{Tyr}}$				
	Hb Chesapeake	$\alpha_2^{92\text{Leu}}\beta_2$			a) Aumento de afinidad y policitemia	Asociadas con una afinidad alterada por el oxígeno
	HbJCapetown	$\alpha_2^{92\text{Gln}}\beta_2$				
	Hb Malmo	$\alpha_2\beta_2^{97\text{Gln}}$				
	Hb Yakima	$\alpha_2\beta_2^{99\text{His}}$				
	Hb Kempsey	$\alpha_2\beta_2^{99\text{Asn}}$				
	HbY (Ypsilanti)	$\alpha_2\beta_2^{99\text{Tyr}}$				
	Hb Hiroshima	$\alpha_2\beta_2^{145\text{Asp}}$				
	Hb Rainier	$\alpha_2\beta_2^{145\text{Cys}}$				
	Hb Bethesda	$\alpha_2\beta_2^{145\text{His}}$				
	Hb Kansas	$\alpha_2\beta_2^{102\text{Thr}}$				
	Hb Titusville	$\alpha_2^{94\text{Asn}}\beta_2$				
	Hb Providence	$\alpha_2\beta_2^{82\text{Asn}}$				
	Hb Agenogi	$\alpha_2\beta_2^{90\text{Lys}}$				
Hb Beth Israel	$\alpha_2\beta_2^{102\text{Ser}}$					
Hb Yoshizuka	$\alpha_2\beta_2^{108\text{Asp}}$					
Heterocigóticas. Producen aberraciones funcionales o anemia hemolítica en estado heterocigótico	Hb Bibba	$\alpha_2^{136\text{Pro}}\beta_2$	a) Hemólisis grave: no mejora tras la esplenectomía	Hb inestables. La Hb puede precipitar como corpúsculos de Heinz tras la esplenectomía		
	Hb Hammersmith	$\alpha_2\beta_2^{42\text{Ser}}$				
	Hb Bristol	$\alpha_2\beta_2^{67\text{Asn}}$				
	Hb Olmsted	$\alpha_2\beta_2^{141\text{Arg}}$	b) Hemólisis grave: mejora tras la esplenectomía			
	Hb Torino	$\alpha_2^{43\text{Val}}\beta_2$				
	Hb Ann Arbor	$\alpha_2^{80\text{Arg}}\beta_2$				
	Hb Genova	$\alpha_2\beta_2^{28\text{Pro}}$				
	Hb Shepherd's Bush	$\alpha_2\beta_2^{64\text{Asn}}$				
	Hb Koln	$\alpha_2\beta_2^{98\text{Met}}$				
	Hb Wein	$\alpha_2\beta_2^{130\text{Asp}}$	c) Hemólisis leve: exacerbaciones intermitentes			
	Hb L-Ferrara	$\alpha_2^{47\text{Gly}}\beta_2$				
	Hb Hasharon	$\alpha_2^{47\text{His}}\beta_2$				
	Hb Leiden	$\alpha_2\beta_2^{6 \text{ o } 7 \text{ (Glu delecionado)}}$				
	Hb Freiburg	$\alpha_2\beta_2^{23 \text{ (Val delecionado)}}$				
	Hb Seattle	$\alpha_2\beta_2^{70\text{Asn}}$				
	Hb Louisville	$\alpha_2\beta_2^{42\text{Leu}}$				
	Hb Zurich	$\alpha_2\beta_2^{63\text{Arg}}$				
	Hb Gun Hill	$\alpha_2\beta_2^{91-97 \text{ (5 aadecionados)}}$	d) Sin manifestaciones clínicas			
Hb Etobicoke	$\alpha_2^{84\text{Arg}}\beta_2$					

	Hb Dakar	$\alpha_2^{112\text{Gln}}\beta_2$		
	Hb Son	$\alpha_2\beta_2^{14\text{Arg}}$		
	Hb Tacoma	$\alpha_2\beta_2^{30\text{Ser}}$		

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses de ningún tipo.

### Contribuciones de los autores

- Gilberto Soler Noda: Realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.
- Mariela Forrellat Barrios: Participó en el análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.