

XXVII Congreso Nacional de Enfermería Especialistas en Análisis Clínicos

Avila del 4 al 7 de Junio de 2008

**Importancia de los análisis clínicos en el diagnóstico
de las enfermedades raras**

Hemoglobinopatía Gun Hill homocigota

*Manuel Cerezal Martínez
M^a Jesús Altuna Arrambide
M^a Angeles Echegaray Sagarzazu
HOSPITAL DEL BIDASOA. HONDARRIBIA*

Introducción

El concepto de Enfermedades Raras, también conocidas como: enfermedades poco comunes, enfermedades minoritarias, huérfanas o enfermedades poco frecuentes son un conjunto de enfermedades que tienen ciertas características comunes:

- Aparecen con una baja frecuencia, que la Unión Europea define como menor de 5 casos por 10.000 habitantes en la Comunidad.
- Presentan muchas dificultades diagnósticas y de seguimiento.
- Tienen un origen desconocido en la mayoría de los casos.
- Conllevan múltiples problemas sociales.

A pesar de la rareza de cada enfermedad rara, siempre sorprende el descubrir que, de acuerdo con una bien aceptada estimación, "unos 30 millones de personas tienen una enfermedad rara en los 25 países europeos", lo que significa que de un 6% a 8% de la población total europea son pacientes con enfermedades raras. Esta cifra es el equivalente al total de habitantes de los Países Bajos, Bélgica y Luxemburgo. Por lo tanto "no es raro tener una enfermedad rara".

Si vamos a un buscador en internet, como Google, y tecleamos "Enfermedades Raras", encontramos 293.000 entradas relacionadas con el tema. Igualmente si tecleamos en el mismo buscador "Asociaciones Enfermedades Raras" aparecen 36.200 entradas relacionadas, tales como: foros de afectados, congresos, reuniones, páginas de afectados, información médica, etc. Por lo tanto entendemos que existe una gran sensibilidad y preocupación, aunque quizás no la suficiente, sobre las enfermedades raras.

Las enfermedades raras lo son para todos, para el paciente y su entorno, por supuesto, pero también para el personal sanitario. Si el equipo que atiende al enfermo pertenece a un hospital grande tiene más posibilidades de que algún servicio del centro haya visto algún otro caso semejante, pero si el paciente reside en una comunidad pequeña, las posibilidades de que se conozca la enfermedad son más remotas. Así, se puede decir que casi cualquier paciente de enfermedad rara se enfrenta a la desinformación sobre cuidados, complicaciones, tratamientos y ayudas técnicas que puedan facilitar su vida.

Objetivo

Poder diagnosticar una enfermedad rara en un hospital pequeño con el apoyo de los centros de referencia.

Material y métodos

La hemoglobina (Hb) es el componente mayoritario de los eritrocitos maduros y su función principal es la oxigenación de los tejidos. Estructuralmente, es una proteína, formada por cuatro cadenas de globina y cuatro grupos hemo. Los defectos congénitos de la hemoglobina, que obedecen a mutaciones en alguno de estos genes, se transmiten hereditariamente con carácter autosómico dominante o codominante. Su estudio va íntimamente unido a la historia clínica del paciente, sus antecedentes personales o familiares, origen étnico y pruebas generales de laboratorio.

Existe una serie de variantes de hemoglobinas. Las técnicas empleadas en su estudio son muy diversas y van desde la simple observación de la morfología eritrocitaria al análisis genético mediante técnicas de biología molecular. En la práctica clínica, las más útiles son las que permiten detectar la presencia de hemoglobinopatía, dejando para laboratorios especializados, todos aquellos procedimientos encaminados a identificar la mutación.

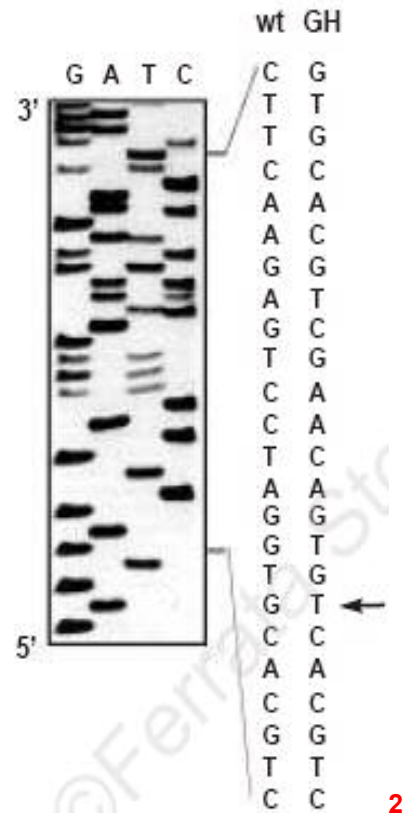
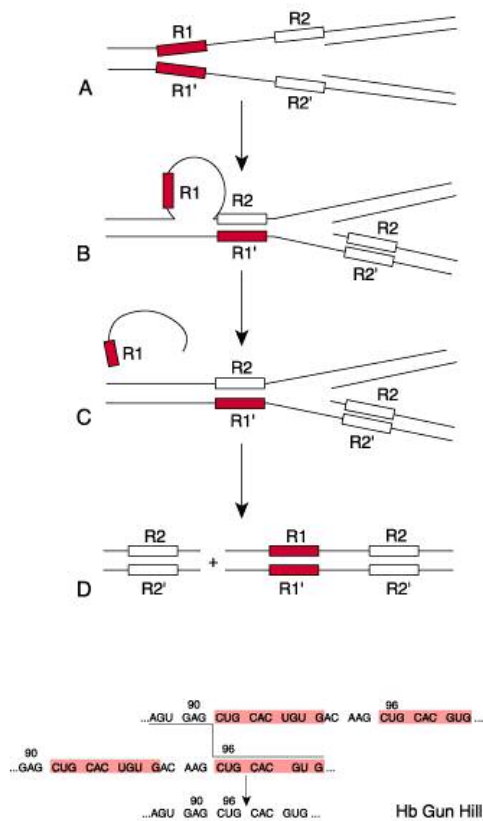
Estas técnicas pueden resumirse en las siguientes:

1. Electroforesis de hemoglobinas con diferentes soportes y valores de pH.
2. Cuantificación de las fracciones de HbA₂ y HbF.
3. Cromatografía líquida de alta resolución, (HPLC)

Caso

El caso a exponer es una variante estructural de cadena corta. Es una mutación que se produce por un sobrecruzamiento intragénico desigual: se eliminan nucleótidos (múltiplos de 3) y en consecuencia desaparecen aminoácidos en la globina correspondiente. Delección de los tripletes 91 al 95 de la cadena beta : ***Hb Gun Hill*** .

1



2

1. Mecanismo de delección

2. Secuencia genética DNA normal (wt) y secuencia GH

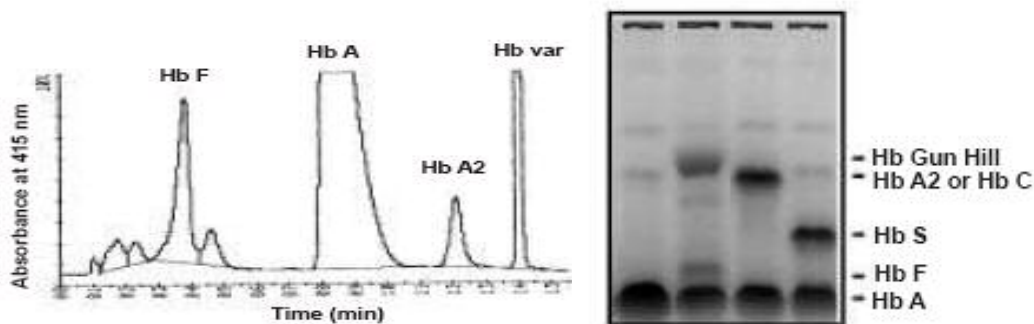
Manifestaciones clínicas:

Paciente que consulta con 67 años de edad por dolor abdominal en marzo 2000. Antecedentes personales:

- HTA, Fibrilación auricular, cardiopatía isquémica, RTU próstata, cirugía hernia umbilical, polipectomía colon, hepatitis en la juventud con anti-HBC positivo.
- Natural de Argelia, procede de un orfanato. Sin hijos.
- Analíticamente datos de hemólisis sin anemia: Hb 15.2, Haptoglobina baja (8.3), aumento de bilirrubina indirecta (3.1), reticulocitos altos (3.1%), LDH normal. Análítica general en Cobas de Roche, Image y LH 750, de Coulter.
- Se descarta anemia hemolítica autoinmune: Coombs directo negativo, tarjetas DiaMed-ID.

- Morfología de sangre periférica: dianocitos, esquistocitos, punteado basófilo.
- Estudio de la causa de hemólisis:
 1. HbA₂: normal
 2. HbF: 0,7 %, un poco elevada
 3. Electroforesis Hb a pH6: Presencia de una hemoglobina anormal homocigota.
 4. Estudio HPLC (Cromatografía líquida de alta resolución). Se descarta Beta Talasemia, se diagnostica de **Hb Gun Hill** en estado homocigoto.
- Debido a esta hemólisis crónica el paciente ha hecho una masa de eritropoyesis extramedular, a nivel de región presacra de 10 cm., que le ha ocasionados un cuadro de obstrucción intestinal.
- Esplenomegalia y colelitiasis, en consonancia con su hemólisis.
- Probablemente sus padres tuvieron una estrecha relación familiar.

Las técnicas para el estudio fueron: HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) y electroforesis a pH6.



HPLC, se observa Hb Gun Hill en punto Hb var

Electroforesis gel acetato celulosa

Discusión

Todas las hemoglobinas humanas tienen una estructura básica similar que cambia a lo largo del desarrollo, de manera que las hemoglobinas presentes durante la vida embrionaria y fetal son diferentes de las del adulto.

Las variables de Hb humanas conocidas, la mayoría, son muy raras y benignas. De forma genérica, si se produce una alteración en su acción biológica el trastorno se conoce como *hemoglobinopatía*. De todas las variantes de hemoglobina conocidas, un 80%, aproximadamente, son asintomáticas y el 20% restante no suelen presentar una expresividad clínica.

El primer caso conocido de Hb Gun Hill es el de una familia de origen caucásico, afectando a padre y una hija de tres hermanas (heterocigoto).

En el caso presentado el aumento de los años de evolución de la enfermedad no ha provocado un aumento en el número de complicaciones.

Esta mutación estudiada puede afectar a la funcionalidad o la cantidad de Hb disponible.

Otro punto de rareza del paciente es el siguiente:

- Precisó transfusión en el año 2004, detectando varios anticuerpos irregulares:

1.-Anti-E, con técnica de Gel-Centrifugación (Diamed)

2.-Anti-Fy3, el paciente es Fy(a- b-), con una técnica de PCR específica para éste sistema comprobando que el paciente es portador en doble dosis de la mutación característica de la raza negra, lo que nos afirma de nuevo la consanguinidad de los padres.

Los estudios para la determinación de la *Hb Gun Hill* se realizaron en el *Hospital Vall d'Hebron*, y el de los anticuerpos irregulares en el *Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*, de Barcelona.

Conclusión

1.- El apoyo de los centros de referencia para la realización de Análítica Especial para nuestro hospital, tales como Hospital Donostia, Clínica Universitaria de Pamplona, Hospital de San Pablo, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Laboratorios Reference y Hospital Vall d'Hebron, es crucial para la identificación de las enfermedades raras que se puedan dar en nuestro ámbito de trabajo.

2.- El paciente de una enfermedad rara es por lo general huérfano de los sistemas de salud, a menudo sin diagnosis, sin tratamiento y sin investigación.

3.-Las enfermedades raras pueden afectar a cualquier familia en cualquier momento. No es solo "*algo terrible que sucede a otra gente*". Afortunadamente y gracias principalmente al trabajo tenaz de organizaciones de padres y pacientes, las cosas están lentamente cambiando.

4.-La adquisición y difusión de conocimiento científico es la base para la identificación de las enfermedades, y lo más importante, para la investigación en nuevos diagnósticos y procedimientos terapéuticos.

Bibliografía:

- *Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).*
- *Federación Europea de Asociaciones de Enfermedades Raras (EURORDIS)*
National Organization for Rare Disorders (NORD).
- *On line Mendelian Inheritance in Man.*
- *Asociación Española de Genética Humana (AEGH).*
- *Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras.*
- *Doyma Medicine.*
- *Hematologylibrary.org*
- *Harvard.edu*
- *Department of Medicine, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn.*
- *María Pissia, Katerina Polonifi, Mariana Politou. Dpto. Medicina Interna Universidad Atenas.*